

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет медико-фармацевтичних технологій
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«Клініко-фармацевтичні аспекти раціональної
антикоагулянтної терапії у хірургічній практиці»**

Виконав: здобувач вищої освіти
6 курсу, групи КФс16(5,5з)-1а
спеціальності: 226 Фармація,
промислова фармація
освітньої програми «Клінічна фармація»

Катерина ЛЯШЕНКО

Керівник: професор кафедри клінічної
фармакології та клінічної фармації НФаУ,
д. фарм. н., професор

Тетяна САХАРОВА

Рецензент: професор кафедри
біологічної хімії НФаУ, д. біол. н.,
професор Людмила МАЛОШТАН

Харків – 2022 рік

АНОТАЦІЯ

У роботі розглянуто актуальні питання безпеки антикоагулянтної терапії у пацієнтів хірургічного профілю, визначена роль клінічного провізора та значення фармацевтичної опіки. Робота складається із вступу, огляду літератури, експериментальної частини, висновків, переліку використаних джерел. Обсяг роботи складає 46 сторінки друкованого тексту, містить 4 таблиці, 1 рисунок, 54 джерела літератури.

Ключові слова: антикоагулянти, виразка шлунка, хірургічне лікування, лікарська безпека, побічна дія, фармацевтична опіка.

ANNOTATION

Topical issues of safety of anticoagulant therapy in surgery and the role of a clinical pharmacist are considered. The work consists of an introduction, literature review, experimental part, conclusions, list of sources used. The volume of work is 46 pages printed text, contains 4 tables, 1 figure, includes 54 sources used.

Key words: anticoagulants, stomach ulcer, surgery treatment, drug safety, side effect, pharmaceutical care.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ АНТИКОАГУЛЯНТНІ ПРЕПАРАТИ ТА ПРАКТИКА ЇХНЬОГО ВИКОРИСТАННЯ У ХІРУРГІЇ (огляд літератури).....	9
1.1 Місце і роль антикоагулянтної терапії у профілактиці тромбозів у пацієнтів хірургічного профілю	9
1.2 Сучасні антикоагулянти, які застосовують у хірургічній практиці: порівняльна характеристика окремих груп	11
1.3 Роль клінічного провізора у оптимізації антикоагулянтної терапії, що призначається хворим хірургічного профілю	19
РОЗДІЛ 2 КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ ПРАКТИКИ ПРИЗНАЧЕННЯ АНТИКОАГУЛЯНТІВ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ ХІРУРГІЧНОГО ПРОФІЛЮ.....	21
2.1 Характеристика матеріалів та методів дослідження	21
2.2 Аналіз листків лікарських призначень хворих хірургічного стаціонару, яким призначалась антикоагулянтна терапія, в залежності від нозології	25
2.3 Визначення відповідності лікарських призначень хворим хірургічного профілю, яким призначалась антикоагулянтна терапія, до національних стандартів діагностики і лікування в залежності від нозології	29
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА ПІДХОДІВ ДО УДОСКОНАЛЕННЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ В ХІРУРГІЧНОМУ СТАЦІОНАРІ	31
3.1 Основні напрямки фармацевтичної опіки хворого та лікаря під час проведення антикоагулянтної терапії у хірургічному стаціонарі.....	33
3.2 Розробка практичних рекомендацій з правил раціонального використання антикоагулянтів в хірургічній практиці	40
ВИСНОВКИ.....	46
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	47

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АВК– антагоністи вітаміну К;
АКТ– антикоагулянтна терапія;
АСК– ацетилсаліцилова кислота;
АЧТЧ– активований частковий тромбопластиновий час;
ВТЕ– венозна тромбоемболія;
ВХ– виразкова хвороба;
ГКС– гострий коронарний синдром;
ДПК– дванадцятипала кишка;
ЖКХ– *жовчнокам'яна хвороба*;
МНО– міжнародне нормалізоване відношення;
МО– міжнародні одиниці;
НМГ– низькомолекулярні гепарини;
НПЗП– нестероїдні протизапальні препарати;
НОАК– нові оральні антикоагулянти;
НФГ– нефракціонований гепарин;
ОЦК– об'єм циркулюючої крові;
ПТІ– протромбіновий індекс;
СЗП– свіжозаморожена плазма;
ТГВ– тромбоз глибоких вен;
ТЕЛА– тромбоемболія легеневої артерії;
ШКК– шлунково-кишкові кровотечі;
ШВЛ– штучна вентиляція легень;
ШКТ– шлунково-кишковий тракт.

ВСТУП

Актуальність теми. Останні десятиліття відзначаються досить бурхливим розвитком хірургії в цілому, зокрема і екстреної абдомінальної хірургії. У клінічну практику впроваджено нові методи діагностики, хірургічних втручань, а також малотравматичні лікувальні технології. На частку операцій щодо захворювань органів черевної порожнини припадає понад 60% всіх оперативних втручань, що виконуються у хірургічному стаціонарі. До найчастіших захворювань, що вимагають екстреної хірургічної допомоги відносяться: жовчокам'яна хвороба та виразка шлунка та дванадцятипалої кишки [5].

За останні 10 років, незважаючи на підвищення якості хірургічної допомоги, тромбоз глибоких вен (ТГВ) нижніх кінцівок і тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), займають провідне місце серед післяопераційних ускладнень і є важливими проблемами медицини [46,50].

Клінічний досвід підтверджує необхідність застосування профілактичних доз прямих антикоагулянтів у післяопераційному періоді у хворих, які перенесли оперативне втручання. Найбільш ефективним та безпечним є препарати групи низькомолекулярних фракціонованих гепаринів [4, 56].

Важливою перевагою низькомолекулярних гепаринів (НМГ) є малий ризик розвитку геморагічних ускладнень порівняно з нефракціонованим гепарином НФГ антитромботичної активності. Незважаючи на доведену ефективність НМГ їх застосування може супроводжуватися розвитком побічної дії серед яких найбільш серйозним вважається ризик геморагій [29].

Але антикоагулянти можуть підвищити схильність до кровотечі, що найчастіше проявляє себе синцями. Підвищується також ризик геморагії (важкої кровотечі), зокрема, пов'язаної з виразкою шлунка [44].

Одним з дієвих напрямків оптимізації антикоагулянтної терапії (АКТ) на післяопераційному етапі можна вважати залучення до лікувального

процесу клінічного провізора, який у межах фармацевтичної опіки проводить консультування лікарів, моніторинг побічної дії, дає рекомендації пацієнтам щодо раціонального застосування ліків [6,8,49,50,53].

Мета дослідження. Удосконалення та раціоналізація антикоагулянтної терапії при хірургічному лікуванні хворих з виразкою шлунка і ДПК та жовчокам'яною хворобою.

Завдання дослідження. Для досягнення поставленої мети визначено такі завдання:

1. Провести літературний огляд з питань антикоагулянтної терапії у хірургічній практиці, зокрема, при хірургічному лікуванні хворих з виразкою шлунка і ДПК та жовчокам'яною хворобою;

2. Провести огляд чинних клінічних протоколів, у яких регламентовані принципи лікарської терапії хворим хірургічного профілю, для визначення стандартизованих підходів до вибору та проведення антикоагулянтної терапії;

3. Провести аналіз листків лікарських призначень хворим які піддавались хірургічному втручанню з приводу ускладненого перебігу виразки шлунка та ДПК та жовчокам'яної хвороби;

4. Провести оцінку відповідності / невідповідності рутинних призначень антикоагулянтної терапії хворим з виразкою шлунка і ДПК та жовчокам'яною хворобою;

5. Розробити інформаційні матеріали для лікарів та іншого медичного персоналу з питань раціональної антикоагулянтної терапії при хірургічному лікуванні хворих з виразкою шлунка і ДПК та жовчокам'яною хворобою;

6. Розробити інформаційно-просвітницькі матеріали для пацієнтів, що отримують антикоагулянти в умовах хірургічного стаціонару та амбулаторно.

Об'єкт дослідження. Раціональна антикоагулянтна терапія.

Предмет дослідження. Клініко-фармацевтична оцінка раціональності антикоагулянтної терапії при хірургічному лікуванні хворих з виразкою шлунка і ДПК та жовчокам'яною хворобою.

Методи дослідження. Для реалізації поставлених завдань та досягнення мети використано метод теоретичного аналізу (огляд літератури); метод експертної оцінки (аналіз медичної документації, систематизація зібраних даних за такими критеріями як: відповідність, своєчасність, актуальність); статистичні методи дослідження.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведеного дослідження стали підставою для створення розробки та впровадження хірургічного стаціонару в пошуках нових антикоагулянтів прямої дії з низькою токсичністю, високою активністю з метою вдосконалення медичної допомоги хворим із ризиком розвитку тромбоемболічних ускладнень.

До уваги лікарів та іншого медичного персоналу представлено було розроблені інформаційно–просвітницькі матеріали у вигляді буклетів, плакатів, презентацій, листівок, а також брошур та науково популярної літератури відповідної тематики з питань раціональної антикоагулянтної терапії при хірургічному лікуванні хворих з виразкою шлунка і ДПК та жовчокам'яною хворобою, а також розроблено пам'ятки для пацієнтів, що отримують антикоагулянти в умовах хірургічного стаціонару та амбулаторно.

Практичний лікар не завжди може прийняти правильне обґрунтоване рішення про вибір лікарського препарату з урахуванням механізму його дії, фармакодинаміки, фармакокінетики, взаємодії з іншими медикаментами, показань та протипоказань, побічних реакцій, дозування залежно від віку, маси тіла, стану інших органів та систем, небезпеки передозування та ін. Тому лікарю необхідна постійна кваліфікована допомога компетентного спеціаліста, клінічного провізора та важлива для раціонального призначення лікування пацієнтам з виразкою шлунка та ДПК та жовчокам'яної хвороби.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати роботи оприлюднені на:

1) II Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE», 7-8 грудня 2021р. м. Харків,

2) VI Міжнародній науково-практичній конференції «TOPICAL ISSUES OF MODERN SCIENCE, SOCIETY AND EDUCATION», 26-28 грудня 2021р.

За результатами дослідження опубліковано тези доповіді:

1) Ляшенко К.О., Сахарова Т.С., Клініко-фармацевтичний підхід до оптимізації антикоагулянтної терапії пацієнтам з венектомією на прісляопераційному етапі. «YOUTH PHARMACY SCIENCE», 7-8 грудня 2021р. м. Харків. с. 517-519.

2) Сахарова Т.С., Ляшенко К.О. Антикоагулянтна терапія у реальній клінічній практиці у пацієнтів на стаціонарному лікуванні. «TOPICAL ISSUES OF MODERN SCIENCE, SOCIETY AND EDUCATION». 26-28 грудня 2021р. с. 258-260.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається із вступу, огляду літератури, 2 експериментальних розділів, висновків, переліку використаних джерел, додатків. Загальний обсяг роботи складає 46 сторінок друкованого тексту, містить 4 таблиці, 1 рисунок, 54 джерела використаної літератури, 2 додатків.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АНТИКОАГУЛЯНТНІ ПРЕПАРАТИ ТА ПРАКТИКА ЇХНЬОГО ВИКОРИСТАННЯ У ХІРУРГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ (огляд літератури)

Антикоагулянти (лат. *anticoagulantia*: anti - проти + coagulatio - згортання) - це лікарські препарати, які гальмують процес згортання крові. Антикоагулянти гальмують утворення ниток фібрину; перешкоджають тромбоутворенню, пригнічують ріст тромбів, які вже виникли, підсилюють дію на тромби ендогенних фібринолітичних ферментів [1,27,48].

Сучасна класифікація, запропонована в 2013 році робочою групою по тромбозам Європейської асоціації кардіологів, в першу чергу розділяє всі антикоагулянти за шляхом введення в організм людини - парентеральні або для прийому *per os*.

1.1 Місце і роль антикоагулянтної терапії у профілактиці тромбозів у пацієнтів хірургічного профілю.

Система гемостазу бере участь у здійсненні життєво важливого контролю за циркуляцією крові та сталістю внутрішнього середовища організму. Проблема профілактики та лікування тромбозів продовжує залишатися актуальною для сучасної медицини. Рання діагностика тромботичної готовності має важливе практичне значення для первинної та вторинної профілактики.

Як й інші фармакологічні препарати антикоагулянти в процесі впровадження їх у клініку пройшли три етапи: 1й - захоплення та переоцінка їх клінічної ефективності; 2й - виявлення недоліків та певного розчарування в ефективності та 3й - встановлення терапевтичної цінності, вирішення багатьох питань щодо тактики й методики лікування, що базується на клінічному досвіді та даних наукових досліджень. [53].

Антикоагулянтна терапія на сьогоднішній день є однією з перших позицій при лікуванні й профілактиці таких патологічних станів, як миготлива аритмія, гострий коронарний синдром (ГКС), тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), мозкові інсульти тощо. Разом із цим питання антикоагулянтної терапії тісно пов'язано з ризиком розвитку кровотеч. Саме тому рішення щодо призначення антикоагулянтів повинно бути глибоко обґрунтованим і зваженим.[25, 33, 46].

Метою проведення антикоагулянтної терапії є та золота середина, що дозволяє підтримувати систему гемостазу в стані рівноваги та не допускати розвитку тромбозів, з одного боку, та кровотеч, з другого. Схематично це можна показати таким чином (рис. 1.1) [46].



Рис. 1.1 Мета оптимальної антикоагулянтної терапії

Сьогодні питання необхідності проведення антикоагулянтної терапії не викликає жодних сумнівів. Єдине питання, що клініцисти вирішують зараз - це вибір оптимального антикоагулянта та схеми проведення терапії для різних груп пацієнтів [54]. Так, у пацієнтів з хронічною церебральною недостатністю або локальними змінами церебрального кровопостачання зниження кисневої ємності крові веде до активації регуляторних тонких механізмів, що виражаються в розширенні судин і, як наслідок, у уповільненні кровотоку. При природній стимуляції гемостазу у відповідь

на кровотечу і гемостатичної терапії, що проводиться, у таких хворих можливий розвиток несприятливих мікроциркуляторних наслідків з посиленням неврологічного статусу [8].

Зазвичай антикоагулянтна терапія повинна стояти на першому місці у профілактиці тромбозів. Особливої уваги клініцистів заслуговує проблема правильного підбору антикоагулянту та схеми його введення. Питання щодо призначення того чи іншого препарату повинно вирішуватися індивідуально з кожним пацієнтом. Пацієнт, у свою чергу, повинен бути проінформованим щодо можливих наслідків терапії. Препарати НМГ на сьогодні є препаратами вибору для профілактики ГТВ та посттромботичного синдрому у пацієнтів хірургічного профілю.[50].

1.2 Сучасні антикоагулянти, які застосовують у хірургічній практиці:
порівняльна характеристика окремих груп

Антикоагулянтна терапія є основою лікування ТГВ і профілактики ВТЕУ, яка показана всім пацієнтам за відсутності протипоказань.

Сучасна класифікація антикоагулянтів виглядає таким чином:

1. Прямої дії.

1.1. Залежні від антитромбіну III (АТ III)

а) селективні інгібітори Ха та Па факторів

- звичайний нефракціонований гепарин (НФГ)

- низькомолекулярні гепарини (НМГ)

- еноксапарин

- надропарин

- дальтепарин

б) селективні інгібітори Ха фактора

- фондапарінукс

в) гепариноїди

- сулодексид

1.2. Незалежні від антитромбіну III (прямі інгібітори тромбіну)

- бівалірудин

1.3. Нові пероральні антикоагулянти

а) прямі інгібітори IIa фактора

- дабігатран

б) прямі інгібітори Xa фактора

- рівароксабан
- апіксабан
- едоксабан

2 Непрямої дії.

2.1. Похідні кумарину

- варфарин (кумадін)
- бісгідроксикумарол (дикумарин)
- етилбіскумацетат (неодикумарин)
- аценокумарол (синкумар)

2.2. Похідні індандіону:

- омефін
- феніндіон (фенілін)

У пацієнтів із гострою ТЕЛА рекомендовано проводити антикоагулянтну терапію з метою профілактики ранньої смертності та рецидивів симптомної чи фатальної венозної тромбоемболії (ВТЕ). Стандартна тривалість антикоагулянтної терапії має становити щонайменше 3 міс. Лікування в гострій фазі під час цього періоду включає парентеральне введення антикоагулянтів (нефракційований гепарин - НФГ, низькомолекулярний гепарин - НМГ або фондапаринукс) упродовж перших 5-10 днів.

Терапію антагоністами вітаміну К (АВК) слід розпочинати на тлі парентерального введення гепарину. Як альтернатива АВК - після

завершення курсу гепаринів антикоагулянтну терапію можна продовжити одним із нових пероральних антикоагулянтів (апіксабан, дабігатран, ривароксабан). [7,35,38].

Якщо з нових пероральних антикоагулянтів для антикоагулянтної терапії ТЕЛА застосовують ривароксабан або апіксабан, то пероральну терапію одним із цих препаратів можна розпочинати одразу чи через 1-2 доби після введення НФГ, НМГ або фондапаринуксу. В останньому випадку лікування в гострій фазі передбачає збільшення дози перорального антикоагулянту протягом перших 3 тижнів (для ривароксабану) чи впродовж перших 7 днів (для апіксабану) [10,28,42,43].

Іноді може виникнути потреба в подовженні періоду антикоагулянтної терапії понад перші 3 міс або навіть на невизначений час із метою вторинної профілактики, що можливо після оцінки співвідношення ризику рецидивів і ризику розвитку кровотеч у кожного окремого пацієнта.

У хворих із високою чи середньою ймовірністю розвитку ТЕЛА парентеральну антикоагулянтну терапію слід розпочинати до отримання результатів діагностичних тестів. Швидкої антикоагуляції можна досягнути за допомогою парентерального введення антикоагулянтів, зокрема внутрішньовенної інфузії НФГ, підшкірного введення НМГ або фондапаринуксу. НМГ і фондапаринукс під час проведення початкової антикоагуляції при ТЕЛА мають переваги перед НФГ, оскільки застосування цих препаратів пов'язане з меншим ризиком розвитку масивних кровотеч і гепарин-індукованої тромбоцитопенії. Натомість у пацієнтів із можливим проведенням первинної реперфузії та у хворих із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв) або серйозним ожирінням рекомендовано застосовувати НФГ. Ці рекомендації складено, зважаючи на короткий період напіввиведення НФГ, просту систему проведення моніторингу антикоагулянтної дії препарату

та можливості швидкої нейтралізації за допомогою протаміну. Дозу НФГ підбирають з урахуванням активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ).

У таблиці 1.1 представлено НМГ, затверджені для лікування гострої ТЕЛА. Застосування НМГ, як правило, не потребує постійного моніторингу анти-Ха-активності (рівень анти-Ха). Максимальні значення можуть бути отримані при вимірюванні анти-Ха-активності через 4 год після останньої ін'єкції, мінімальні значення – безпосередньо перед уведенням наступної дози НМГ; при цьому цільове значення анти-Ха-активності становить 0,6-1,0 МО/мл при застосуванні препарату 2 р/добу й 1,0-2,0 МО/мл при введенні 1 р/добу [4,10,26,29].

Таблиця 1.1

Низькомолекулярні гепарини, затверджені для лікування ТЕЛА

Препарат	Доза	Інтервал
Еноксапарин	1,0 мг/кг або 1,5 мг/кг	Кожні 12 год 1р/добу
Тинзапарин	175 МО/кг	1р/добу
Дальтепарин	100 МО/кг або 200 МО/кг	Кожні 12 год 1р/добу
Надропарин	86 МО/кг або 171 МО/кг	Кожні 12 год 1р/добу
Фондапаринукс*	5 мг (маса тіла < 50 кг) 7,5 мг (маса тіла- 50-100 кг) 10 мг (маса тіла > 100 кг)	1р/добу

Примітки:

1. Усі дози вводять підшкірно;
2. МО – міжнародні одиниці;
3. * - пентасакхариди.

Фондапаринукс - селективний інгібітор фактора Ха, який уводять підшкірно 1 р/добу в підбраній згідно з масою тіла дозі без необхідності проведення моніторингу. Підшкірне введення фондапаринуксу протипоказане пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв), що зумовлено здатністю препарату до накопичення та підвищення ризику кровотеч. Накопичення також спостерігається в пацієнтів із нирковою недостатністю помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну – 30-50 мл/хв), тому в таких хворих дозу фондапаринуксу слід зменшити на 50%.

Антагоністи вітаміну К. Пероральні антикоагулянти слід починати застосовувати якомога раніше, бажано в той самий день, що й парентеральні антикоагулянти. АВК вважали золотим стандартом пероральної антикоагулянтної терапії понад 50 років, а варфарин, аценокумарол, фенпрокумон, феніндіон і флунідіон залишаються найпоширенішими антикоагулянтами, які призначають при ТЕЛА. Антикоагулянтну терапію із застосуванням НФГ, НМГ або фондапаринуксу слід продовжувати до моменту, коли показник міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) не становитиме 2,0-3,0 протягом двох днів поспіль.

Результати останніх досліджень свідчать про те, що застосування фармакогенетичних тестів додатково до клінічних параметрів, імовірно, не покращує якості антикоагуляції. Крім того, результати досліджень дають змогу висунути припущення, що визначення доз на підставі клінічних даних пацієнтів, можливо, має переваги перед застосуванням фіксованих ударних режимів дозувань, і вказують на необхідність приділити особливу увагу поліпшенню інфраструктури антикоагулянтної терапії шляхом оптимізації процедур, пов'язаних із визначенням показника МНВ, із

забезпеченням зворотного зв'язку з пацієнтом та індивідуального підбору доз.

Відомості щодо основних результатів клінічних досліджень III фази, присвячених питанням терапії в гострій фазі та стандартної тривалості антикоагуляції після ТЕЛА чи ВТЕ із застосуванням нових пероральних антикоагулянтів, що не залежать від вітаміну К (НОАК), узагальнено в таблиці 1.2.

Таблиця 1.2

Огляд клінічних досліджень III фази, в яких для лікування у гострій фазі застосовували НОАК, і стандартна тривалість антикоагулянтної терапії після ВТЕ

Препарат	Терапія та дози	Тривалість	Дані щодо ефективності (результати)	Дані щодо безпеки (результати)
Дабігатран	Еноксапарин/дабігатран (150 мг 2р/добу) або еноксапарин/варфарин	6 міс	Рецидив ВТЕ чи фатальна ТЕЛА: 2,4% на тлі дабігатрану та 2,1% на тлі варфарину	Масивні кровотечі: 1,6% на тлі дабігатрану та 1,9% на тлі варфарину
	Еноксапарин/дабігатран (150мг 2р/добу) або еноксапарин/варфарин	6 міс	Рецидив ВТЕ чи фатальна ТЕЛА: 2,3% на тлі дабігатрану	Масивні кровотечі на тлі дабігатрану та на тлі варфарину

			та 2,2% тлі варфарину	
	Ривароксабан (15 мг 2р/добу 3 тижні, тоді 20 мг 1 р/добу) або еноксапарин/варфарин	3,6 або 12 міс	Рецидив ВТЕ чи фатальна ТЕЛА: 2,1% на тлі ривароксабану та 3,0% на тлі варфарину	Масивна чи клінічно значуща невелика кровотеча: 8,1% на тлі ривароксабану та 8,1 на тлі варфарину
	Ривароксабан (15мг 2р/добу 3 тиж, тоді 20мг 1р/добу) або еноксапарин/варфарин	3,6 або 12 міс	Рецидив ВТЕ чи фатальна ТЕЛА: 2,1% на тлі ривароксабану та 1,8% на тлі варфарину	Масивна чи клінічно значуща невелика кровотеча: 10,3% на тлі ривароксабану та 11,4% на тлі варфарину
Апіксабан	Апіксабан (10 мг 2р/добу протягом 7 днів, тоді 2 р/добу) й еноксапарин/варфарин	6 міс	Рецидиви ВТЕ чи фатальна Тела: 2,3% на тлі апіксабану та	Масивні кровотечі: 0,6% на тлі апіксабану та 1,8% на тлі варфарину

			2,7% на тлі варфарину	
Едоксабан	НМГ/едоксабан (60мг 1 р/добу при кліренсі креатиніну 30-50 мг/хв або масі тіла <60кг) і НФГ або НМГ/варфарин	Змінна 3-12 міс	Рецидиви ВТЕ чи фатальна ТЕЛА; 3,2% на тлі едоксабану та 3,5% на тлі варфарину	Масивна чи клінічно значуща невелика кровотеча: 8,5% на тлі едоксабану та 10,3 на тлі варфарину

Результати досліджень із застосування НОАК для лікування ВТЕ свідчать, що ці препарати не поступаються за ефективністю стандартним режимам із використанням гепарину/АВК і, можливо, є більш безпечними (зокрема, стосовно ризику розвитку масивних кровотеч). НОАК наразі можна розглядати як альтернативу стандартним режимам лікування. На момент публікації цих настанов ривароксабан, дабігатран та апіксабан були затверджені в Україні для застосування при лікуванні ВТЕ.

У пацієнтів із проміжним низьким та низьким ризиком можна як початкове лікування вже з першої доби застосовувати ривароксабан або апіксабан. Якщо попередньо для лікування використовували варфарин, то під час призначення НОАК його слід відмінити. Разом застосовувати ці препарати протипоказано.

Режим дозування ривароксабану при ВТЕ – 15 мг 1 р/добу впродовж 3 тиж (15 мг 2 р/добу 21 день). Тоді для вторинної профілактики - 20 мг 1 р/добу під час вечері, незалежно від віку та кліренсу креатиніну.

Режим дозування апіксабану при ВТЕ – 10 мг 2 р/добу сім днів у пацієнтів невисокого ризику зі стабільною гемодинамікою. Після того підтримувальна доза 5 мг 2 р/добу.

Нові пероральні антикоагулянти можна застосовувати й після початкової парентеральної антикоагуляції в усіх категорій хворих на ТЕЛА. Препарат приймають замість наступної ін'єкції [23].

Дабігатрану етикселат призначають тільки після ініціального курсу щонайменше 5 днів НМГ. Режим дозування дабігатрану етикселату при ВТЕ – 150 (110) мг 2 р/добу (доза залежить від віку та функції нирок).

З огляду на безпеку (зменшення кількості кровотеч) схем антикоагулянтної терапії, які включають нові пероральні антикоагулянти (ривароксабан, дабігатран, апіксабан), їхнє застосування є пріоритетним порівняно з АВК.

1.3 Роль клінічного провізора у оптимізації антикоагулянтної терапії, що призначається хворим хірургічного профілю

Основна роль клінічного провізора буде приділена консультативному супроводу, спрямованому на підвищення ефективності та безпеки фармакотерапії післяопераційних пацієнтів хірургічного профілю у різних ситуаціях. Сфера діяльності спеціалістів не обмежується роботою в аптеках. Клінічні фармацевти допомагають лікарям у раціональному доборі лікарських препаратів з урахуванням їхньої фармакокінетики, фармакодинаміки, взаємодії з іншими лікарськими засобами. Консультативний супровід включає добір чи корекцію лікарської терапії пацієнтів різних категорій. Які ж основні аспекти вимагають обов'язкової консультації клінічного провізора та його пильної уваги?

Насамперед це консультування пацієнтів з неефективністю лікарської терапії, з серйозними або непередбаченими побічними

реакціями при застосуванні лікарських засобів або пацієнтів з високим ризиком розвитку непередбачених побічних реакцій за наявності супутньої патології, яким планується застосування інших лікарських засобів. При консультації подібних пацієнтів клінічний провізор не лише збирає та оцінює повний лікарський анамнез пацієнта, а й визначає можливі лікарські взаємодії, які можуть призвести до розвитку непередбачених побічних реакцій.

Крім того, при аналізі лікарської терапії клінічний провізор звертає увагу та оцінює наявність супутніх захворювань, які можуть змінити фармакокінетику та фармакодинаміку ЛЗ, призвести до зміни активності призначуваного препарату або викликати загострення супутнього хронічного захворювання. Оральні антикоагулянти відносяться до препаратів, які у великому відсотку випадків викликають непередбачувані побічні реакції, в першу чергу кровотечі, тому паралельно при виключенні органічного генезу кровотечі обов'язковий пошук та інших причин, у тому числі аналіз одночасно застосовуваних лікарських препаратів, біологічно активних добавок, їжі, наявності шкідливих звичок, генетичних особливостей пацієнта та багато іншого, що може змінити ефект антикоагулянтів. Застосування ривароксабану для профілактики тромбозу у пацієнтів у складі комбінованої терапії з ацетилсаліциловою кислотою або з ацетилсаліциловою кислотою та клопідогрелом може призвести до значного зниження згортання крові та кровотечі. Консультування пацієнтів клінічним провізором необхідне при обґрунтованому чи необґрунтованому одномоментному призначенні великої кількості лікарських засобів, особливо при вимушеному призначенні пацієнту нераціональних та потенційно небезпечних комбінацій лікарських засобів.

Таким чином, на сучасному етапі розвитку медицини практичному лікарю, клінічному провізору доступний цілий ряд антикоагулянтів, які блокують процеси тромбоутворення. При їх використанні, в першу чергу, необхідно дотримуватись існуючих показань та протипоказань до їх

застосування, а також орієнтуватися в особливостях фармакодинаміки та фармакокінетики кожного з цих препаратів. Крім того, надзвичайно важливим є виявлення індивідуальних особливостей пацієнта (вік, вага, спадковість, особистий анамнез, супутня патологія), що дозволяє застосовувати ці лікарські препарати не лише ефективно, а й безпечно. Для цього у роботі представлені сучасні уявлення щодо клініко-фармакологічних характеристик антикоагулянтів для парентерального та перорального застосування, . Особливу увагу приділено безпеці застосування та попередження небажаних ефектів антикоагулянтів у реальній клінічній (зокрема, хірургічній) практиці.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ ПРАКТИКИ ПРИЗНАЧЕННЯ АНТИКОАГУЛЯНТІВ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ ХІРУРГІЧНОГО ПРОФІЛЮ

2.1 Характеристика матеріалів та методів дослідження.

В основу роботи покладений порівняльний аналіз лікарських призначень пацієнтам, які знаходились на лікуванні у відділенні невідкладної хірургії ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева» НАМН України» відповідно до чинного національного протоколу лікування.

Проаналізовано листки лікарських призначень 10 хворих з виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки за період 2017-2019 р. Серед обстежених 4 жінки у віці від 40 до 65 років та 6 чоловіків у віці 35 до 60 років. Хворі були доставлені в ургентному порядку, деякі з них були прооперовані після обстеження. Поряд із загальноклінічними обстеженнями хворим проводилась фіброгастродуоденоскопія з прицільною біопсією з трьох точок. Для визначення активності хронічного

гастриту та наявності атрофії використовували візуально-аналогову шкалу. Морфологічному дослідженню піддавалися гастро- і дуоденобіоптати хворих. Оцінка морфологічних змін слизистої оболонки шлунка проводилася відповідно до Сіднейсько-Хьюстонської класифікації хронічних гастритів. Для виявлення *H. Pylori* інфекції проводилось фарбування за Гімзою.

Проводилось ультразвукове дослідження (вивчення стану та наявності патологічних змін в органах черевної порожнини та позаочеревинного простору), дослідження портального кровотоку, дослідження стану моторно-евакуаторної функції шлунка й дванадцятипалої кишки, стан біоценозу товстої кишки.

До групи аналізу не включено хворих зі шлунково-кишковими кровотечами, у яких анамнестично або за клінічними та лабораторними даними виявлено ознаки печінкової недостатності з можливою порушеною функцією синтезу прокоагулянтів.

Операції проводилися під ендотрахеальним комбінованим знеболенням із штучною вентиляцією легень, виконані ваготомії з пілоропластиком, резекції шлунка [8,18].

У післяопераційному періоді хворі доставлялися до відділення інтенсивної терапії, де проводилася продовжена ШВЛ до стабілізації гемодинамічних параметрів та відновлення самостійного ефективного дихання, після були переведені до палат спеціалізованого відділення.

Інтраопераційно всім пацієнтам встановлювався тонкий надназальний шлунковий зонд для контролю за гемостазом у зоні анастомозу та декомпресії. Хворі з неспроможним гемостазом у зоні післяопераційного анастомозу до призначення антикоагулянтів із групи аналізу виключені.

Для вивчення якості життя хворих використовувалась анкета, розроблена нами з цією метою. Відповідаючи на запитання анкети, хворий мав указати, чи виникає в його житті у зв'язку з хворобою необхідність будь-

яких обмежень: дотримання дієти обмеження в трудовій діяльності, фізичне навантаження та ін. Анкета має контрольний перелік запитань для виявлення можливих симптомів хвороби, з'ясування загального стану респондента, його шкідливих звичок, супровідних захворювань, питання відносно проведення профілактичного лікування, обстеження в післяопераційному періоді [13, 14, 45].

Також було проаналізовано листи лікарських призначень пацієнтів в післяопераційному періоді на гострий калькульзний холецистит. Проведено аналіз післяопераційного лікування 10 хворих. Серед них 8 жінок та 2 чоловіки. Супутня патологія різних органів та систем була виявлена у (60%) хворих, причому у деяких пацієнтів були виявлені хронічні захворювання. Як правило, це були хворі похилого віку.

Всі хворі надходили до хірургічного стаціонару з вираженою клінічною картиною гострого холециститу. У 3 хворих на ГХ ускладнився холецистопанкреатитом, у 2- механічною жовтяницею. У всіх пацієнтів проведено загальноклінічні фізикальні та лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз складу сироватки крові (загальний білок та його фракції, АлТ, АсТ, амілаза, глюкоза) за стандартними методиками. Крім загальноприйнятих біохімічних та інструментальних досліджень, усім хворим для уточнення діагнозу проводилося ультразвукове дослідження гепатодуоденальної зони. У схему діагностичної програми хворих із клінічними ознаками механічної жовтяниці обов'язково включали ендоскопічне дослідження.

Підходи до призначення антикоагулянтної терапії у перед-та післяопераційний період пацієнтів обраних груп. Застосування антикоагулянтів у профілактичних дозах вимагає проведення контролю за станом системи згортання. Нефракціонований гепарин – обов'язкове дослідження до кінця першого тижня - контроль рівня тромбоцитів (ризик розвитку гепарин-індукованої тромбоцитопенії, рівень переконливості доказу А), можливе дослідження властивостей згустку

(тромбоеластограма), АЧТВ та інших хронометричних показників згортання крові (рівень). Низькомолекулярні гепарини, пентасахариди (фондапарінукс) – додатково до обсягу досліджень при використанні нефракціонованого гепарину, можна досліджувати анти-Ха активність. Прямі оральні антикоагулянти не вимагають обов'язкового лабораторного контролю, можна проводити дослідження властивостей згустку (тромбоеластограма), АЧТВ та інших хронометричних показників зсідання крові (рівень переконливості доказу С). Непрямі антикоагулянти – обов'язковий постійний контроль нормалізованого міжнародного відношення (МНО не рідше одного разу на місяць, рівень переконливості доказу А), можна проводити дослідження властивостей згустку (тромбоеластограма), АЧТВ та інших хронометричних показників згортання крові (рівень переконливості доказу С). Визначення МНО можливе як за умов лабораторії, і у домашніх умовах (спеціальні прилади індивідуального користування).

Для групи пацієнтів із шлунково-кишковими кровотечами, яким зроблено хірургічне втручання на висоті кровотечі, використання прямих антикоагулянтів у післяопераційному періоді є неоднозначним. З одного боку, абсолютна втрата формених елементів із факторами згортання, інтенсивна, що заповнює ОЦК, інфузійна терапія зменшують в'язкість циркулюючої крові. Ранній післяопераційний період із пошкодженими та коагульованими або лігованими судинами становить небезпеку розвитку кровотеч у післяопераційному періоді із застосуванням антикоагулянтів. До того ж, пацієнти з вираженою крововтратою складають групу ризику виникнення у післяопераційному періоді внутрішньогоспітальних пневмоній . Особливо схильні до такого ускладнення хворі з вихідними хронічними захворюваннями легень, які тривалий час перебували на штучній вентиляції.

Зміни у тромбоцитарній ланці гемостазу, пов'язані з абсолютною втратою тромбоцитів та змінами їхньої реакційної здатності до утворення

агрегатів та адгезії, посилюють ймовірність кровотечі. З іншого боку, вихідні порушення мікроциркуляції, несприятливі гемодинамічні фактори, ініціація гемічною гіпоксією та хірургічною агресією прокоагулянтного комплексу, супутня соматична патологія потребує адекватного антикоагулянтного втручання. Враховуючи вищевикладені аргументи, для групи пацієнтів після екстрених операцій, виконаних із приводу кровотеч із шлунково-кишкового тракту, у комплексі інтенсивної післяопераційної терапії використовуються прямі антикоагулянти.

Саме тому одним із завдань нашого дослідження поставлено проведення аналізу профілактичної ефективності та безпеки прямих антикоагулянтів у післяопераційному періоді у категорії пацієнтів із ШКК.

2.2 Аналіз листків лікарських призначень хворих хірургічного стаціонару, яким призначалась антикоагулянтна терапія, в залежності від нозології

Післяопераційний період – це час від закінчення операції до одужання хворого і відновлення працездатності або переведення його на групу інвалідності. Залежно від тяжкості хвороби, об'єму і характеру операції, післяопераційний період може тривати від декількох днів до декількох місяців. У післяопераційному періоді необхідно уважно стежити за станом та функцією найважливіших органів і систем, оскільки хірургічна операція і наркоз призводять до відповідних патофізіологічних змін в організмі.[6].

У хірургічній практиці найчастіше доводиться мати справу зі змінами складу крові. Це може проявлятися: зниженням кількості еритроцитів, вмісту гемоглобіну, лейкоцитозом, зсувом лейкоцитарної формули (збільшується кількість нейтрофільних лейкоцитів і зменшується - лімфоцитів та еозинофілів). Поряд із цим відбуваються зміни згортальних властивостей крові, які проявляються підвищенням активності коагулянтної

(фібриноген, протромбін, тромбопластин, проакцелерин та ін.) і пригніченням антикоагулянтної систем крові, що створює умови для виникнення небезпечних післяопераційних ускладнень - емболій і тромбозів. Для корекції анемії і гемостазу застосовують переливання еритроцитарної, лейкоцитарної, тромбоцитарної маси, плазми крові, фібриногену, призначають антикоагулянтну терапію (фраксипарин, гепарин, фленокс та ін.). Немаловажливу роль відіграє передопераційна консервативна терапія шлунково-кишкових кровотеч із застосуванням гемостатичних системних впливів на догоспітальному та госпітальному етапах, які суттєво змінюють активований природний гемостаз. Хворі, що зазнали хірургічного втручання в екстреному порядку з приводу шлунково-кишкових кровотеч із інтенсивною інфузійною терапією, що проводяться, мають складні зміни у водних секторах організму. Значна увага приділяється формуванню інтерстиціального набряку альвеолокапілярної мембрани з порушенням дифузії кисню та вуглекислого газу. Для відновлення адекватної дифузійної здатності та запобігання некоригованої гіпоксії такі пацієнти нерідко потребують дегідратації і, отже, посиленої уваги до системи коагуляції. Корекція обсягу циркулюючої крові, онкотичної ємності, прокоагулянтної здатності крові після шлунково-кишкових кровотеч проводиться з використанням донорської свіжозамороженої плазми. Інфузія таких розчинів з різною швидкістю може впливати на вміст складових елементів гемостазу та викликати пікоподібне підвищення коагуляційного потенціалу [30].

Інфузійна терапія виконувалася для корекції обсягу циркулюючої крові, заповнення її кисневотранспортної функції, нормалізації онкотичного та прокоагулянтного потенціалу, формування адекватних водних секторів організму із запобіганням розвитку інтерстиціального набряку тканин.

Для пацієнтів після екстрених операцій, виконаних із приводу кровотеч із шлунково-кишкового тракту, у комплексі інтенсивної

післяопераційної терапії використовуються прямі антикоагулянти. За результатами аналізу листків лікарських призначень обраної вибірки пацієнтів визначено, що призначались такі антикоагулянтні лікарські засоби: гепарин нефракціонований, клексан, фленокс (еноксапарин), фраксипарин (надропарин). Застосування антикоагулянтів починали через 6 годин після закінчення операції, необхідності нейтралізації антикоагулянтного ефекту препаратів не виникло [5,33,45].

Гепарин нефракціонований вводився підшкірно на першу післяопераційну добу по 2,5 тис. ОД через 6 годин, у наступну добу з переходом по необхідності на введення 5 тис. ОД через 6 годин (2 пацієнти). Клексан використовувався у післяопераційному періоді по 20 мг одноразово на добу підшкірно (7 пацієнтів). Фраксипарин вводився підшкірно раз на добу по 0,3 мг (3 пацієнтів). Тривалість застосування антикоагулянтів визначалася клінічною та лабораторною ситуацією. На вибір антикоагулянта впливала його доступність, ефективність та безпека. Після переведення хворих до спеціалізованого відділення у палати, крім антикоагулянтів призначалась терапія , приклади деяких призначень наведені у таблиці 2.1 та 2.2.

Таблиця 2.1

Лист лікарських призначень для пацієнтів з виразковою хворобою шлунка та 12-ти палої кишки в післяопераційному періоді

№ з/п	Лікарський препарат або комбінація; дозування	Фармакотерапевтична / фармакологічна група	Спосіб застосування	Тривалість курсу
1	Р-н Рінгера 400 мл+тіотриазолін 4,0	Електролітів баланс відновлюючий засіб, тіотриазолін (Гепато-	в/в крап. 2 р на добу	5 діб

		та кардіопротекторні препарати)		
2	Квадроцеф 2,0	β -лактамі антибіотики. Цефалоспорини четвертого покоління	в/в 2 р. на добу	7-10 діб
3	Омепразол 40 мг	Противиразкові засоби. Інгібітори протонної помпи	в/в 2 р на добу	7-10 діб
4	Анапірон 100 мл	Анальгетики та антипіретики	в/в крап. 1 р. на добу	3 доби, потім за необхідністю
5	Фленокс 0,4	Антитромботичні засоби. Група гепарину. Еноксапарини.	п/ш 1 р. на добу	7-10 діб
6	Кейвер 2,0	Нестероїдні протизапальні засоби	в/м 3 р. на добу	3-5 діб стабільно, потім за необхідністю
7	Метронідазол 100 ml	Протимікробний та протипротозойний засіб	в/в крап. 3 р на добу	3-4 доби

Таблиця 2.2

Лист лікарських призначень для пацієнтів з жовчокам'яною хворобою в післяопераційному періоді

№ з/п	Лікарський препарат або комбінація; дозування	Фармакотерапевтична / фармакологічна група	Спосіб застосування	Тривалість курсу
1	р-н Рінгера 400 мл	Електролітів баланс відновлюючий засіб	в/в крап. 2 р. на добу	В 1-й день після операції
2	Цефтриаксон 1,0	Антибіотик. Цефалоспорини	в/в 2 р. на добу	5 діб
3	Пангастро 40 мг	Противиразкові засоби. Інгібітори протонної помпи	в/в 1 р. на добу	5 діб
4	Фленокс 0,4	Антитромботичні засоби. Група гепарину. Еноксапарини.	п/ш 1 р. на добу	5 діб
5	Дексалгін 2,0 мл	Нестероїдні протизапальні засоби	в/м 3 р. на добу	3 доби, потім за необхідністю
6	Інфулган 100 ml	Анальгетики та антипіретики	в/в крап. 1 р. на добу	3 дні, потім за необхідністю

2.3 Визначення відповідності лікарських призначень хворим хірургічного профілю, яким призначалась антикоагулянтна терапія, до національних стандартів діагностики і лікування в залежності від нозології

Антибактеріальну терапію приймали 100% проаналізованих хворих, також отримували антимікробні засоби похідні імідазолу для системного застосування - метронідазол, застосування якого не вказано в рекомендаціях.

Було здійснене адекватне знеболювання –комплексне завдання, яке, як правило, включало такі медикаменти: нестероїдні протизапальні засоби (препарати декскетопрофену-кейвер, дексалгін). Важливо було дотримання дозування, інакше підвищується ймовірність ускладнень.

Комбінація НПЗЗ та парацетамолу (інфулган, анапірон) підвищує якість знеболювання. Така комбінація доцільна через особливості впливу на механізми болю - вони доповнюють один одного; при цьому сумація аналгетичної та жарознижувальної ефективності не супроводжується збільшенням кількості побічних ефектів.

Також була проведена цілеспрямована інфузійна терапія розчином Рінгера, що супроводжується стабілізацією гемодинаміки у післяопераційному періоді у пацієнтів, оперованих на органах черевної порожнини. Досягнення цільових параметрів гемодинаміки з допомогою інфузійної терапії сприяє зменшенню кількості ускладнень у післяопераційному періоді та ранньому відновленню функції шлунково-кишкового тракту.

З найактуальніших проблем сучасної невідкладної хірургії є профілактика та лікування гострих ерозій та виразок ШКТ, а також шлунково-кишкових кровотеч (ШКК), обумовлених стресовим пошкодженням, виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), прийомом нестероїдних протизапальних лікарських засобів. З метою профілактики можливого розвитку стрес-та НПЗП-асоційованих

гастропатій було призначено інгібітори протонної помпи (пангастро, омепразол та ін.).

Профілактика ТГВ та легеневої емболії у хворих хірургічного профілю знижує рівень захворюваності та смертності від цих ускладнень, тому з метою профілактики були призначені низькомолекулярні гепарини (НФГ) (фленокс та ін.).

Варто відзначити, що на тлі застосування комплексної фармакотерапії не зареєстровано серйозних випадків побічної дії або неефективності. Алергічні (анафілактичні) реакції - відсутні, термін одужання відповідав загальностатистичним показникам.

Проаналізувавши листки лікарських призначень, можна зробити наступні висновки:

лікування в «Інституті загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева» НАМН України» проводять згідно Наказу МОЗ України 02.04.2010 N 297 Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності "Хірургія". Позитивним моментом є відсутність відхилень препаратів базової терапії. Помилки в призначенні препаратів базової терапії могли б призвести до зниження або відсутності ефективності фармакотерапії.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА ПІДХОДІВ ДО УДОСКОНАЛЕННЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ В ХІРУРГІЧНОМУ СТАЦІОНАРІ

1.1 Основні напрямки фармацевтичної опіки хворого та лікаря під час проведення антикоагулянтної терапії у хірургічному стаціонарі

Артеріальні та венозні тромбози залишаються провідними причинами захворюваності та смертності. Тромбоз артерій – основна причина інфаркту міокарда, ішемічного інсульту та критичної ішемії нижніх кінцівок. Тромбоз глибоких вен призводить до розвитку тромбоемболії легеневої артерії. Венозні тромби складаються переважно з тромбіну та еритроцитів та містять відносно невелику кількість тромбоцитів. Відповідно, методом вибору в їх лікуванні та профілактиці є антикоагулянти. Останнім часом лікарям все частіше доводиться стикатися з пацієнтами, які отримують тривалу антикоагулянтну терапію у зв'язку з підвищеним ризиком тромбозу. Періопераційне ведення пацієнтів може бути проблематичним, тому що перед хірургічним втручанням подібним хворим найчастіше потрібне переривання антитромботичної терапії. З одного боку, припинення антикоагулянтної та антиагрегантної терапії призводить до збільшення ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень. З іншого боку, на фоні прийому антикоагулянтів та антиагрегантів завжди вищий ризик розвитку геморагічних ускладнень. Клініцисти повинні мати на увазі, що в цій ситуації рекомендації кожному пацієнту повинні бути строго індивідуальні, необхідно підтримати баланс між ефективністю антитромботичної терапії та її безпекою, мінімізувавши, тим самим, частоту геморагічних ускладнень.

Антикоагулянти - це лікарські засоби, що перешкоджають тромбоутворенню за рахунок впливу на плазмові фактори згортання крові (нефракціоновані та низькомолекулярні гепарини, варфарин та інші

антагоністи вітаміну К, вітамін-К-незалежні антикоагулянти). Мета антикоагулянтної терапії включає профілактику поширення тромбу у гостру фазу та попередження ранніх та пізніх рецидивів венозного тромбозу. Номенклатура лікарських препаратів щорічно поповнюється новими засобами, розширюється різноманіття лікарських форм. Але лікарські засоби – далеко не нешкідливі речовини. Вони приносять користь тільки в умілих руках. За даними ВООЗ, близько 10% госпіталізацій пов'язано з неправильним призначенням антикоагулянтів. Іноді, на жаль, неправильне призначення препаратів може стати причиною важких, часом летальних ускладнень.

Сучасні вимоги до ідеального антикоагулянтного препарату полягають в наступному:

- пероральне застосування,
- використання фіксованих доз, що не вимагають лабораторного моніторингу,
- швидкий початок дії,
- широкий терапевтичний діапазон,
- низька частота кровотеч,
- мінімальний вплив дієти,
- наявність ефективного антидоту.

Фактори, що обмежують застосування АВК, стимулювали розробку нового класу препаратів – нових оральних антикоагулянтів (НОАК), які мають різні точки застосування в каскаді коагуляції: прямі інгібітори тромбіну (дабігатран) та прямі інгібітори фактора Ха (ривароксабан) та застосовуються після виписки пацієнтів із стаціонару [40].

Лікарська терапія та рекомендації клінічного провізора мають бути не тільки мистецтвом, а й серйозною раціональною наукою. Раціональне використання лікарських засобів на сьогоднішній день є однією з актуальних проблем, що вимагає вирішення цілого ряду законодавчих організаційних, методологічних та інших питань. Вирішення цієї проблеми

ми сприятимемо збереженню здоров'я нації, збільшенню продовження проживання життя населення та поліпшення якості життя хворих.

Тільки тоді можливо забезпечити хворому ефективно та безпечно лікування. Гарантувати пацієнту належну якість лікарської допомоги можливе лише при об'єднанні зусиль лікаря та клінічного провізора. Для цього клінічний провізор повинен повною мірою опанувати знання з клінічної фармації.

Одним з найважливіших розділів клінічної фармації є фармацевтична опіка. Роль фармацевтичної опіки в сучасних умовах розвитку самолікування надзвичайно зростає, стає одним з найважливіших аспектів професійної діяльності клінічного провізора в лікувальному закладі.

3.2 Розробка практичних рекомендацій з правил раціонального використання антикоагулянтів в хірургічній практиці

Фізіологічні механізми компенсації цієї системи при патологічних станах, що виникають, багатогранно змінюють реологічні властивості крові із залученням компонентів анти- або прокоагулянтного напрямку, запобігаючи розвитку несприятливих наслідків. Однак клінічний досвід, дані численних досліджень відображають часту неспроможність природної компенсації, що тягне за собою потенційну загрозу та реальний розвиток кровотеч або тромбозів.

Повсякденна діяльність клінічного провізора пов'язана з постійним пошуком рішень щодо вибору тактики лікування хворого; призначенню або корекції вже обраної консервативної терапії.

Такий вибір багато в чому залежить від правильної оцінки стану хворого, визначення ймовірності ризику несприятливого розвитку хвороби, передбачення її ускладнень. І такий вибір буває аж ніяк не простий, оскільки необхідно враховувати вплив великої кількості факторів,

часом прихованих як від розуміння хворого, так і не "на поверхні" для пацієнта, що прийшов на допомогу лікаря.

До визначення показань та тактики комплексної медикаментозної профілактики у післяопераційному періоді також необхідно підходити обдумано та грамотно, пам'ятаючи про можливі ускладнення протилежного характеру – кровотечі. Немає необхідності призначати реокоректори та антиагреганти при вже наявній гемодилуції. Комплекс «НПЗП+реокоректори+антиагреганти+гепарини» здатний викликати кровотечу!

«Старі», але досить ефективні схеми профілактики ТГВ та ТЕЛА пропонували використання у доопераційному періоді реополіглюкіну по 200-400 мл щодня за 3-4 дні до операції. Сучасний аналог – рефортан, що має більшу реокоригуючу активність. Достатнє дозування - по 250 мл щодня за 3 добу до операції (застосовується тільки за відсутності протипоказань!).[5,10].

При гіперкоагуляційному синдромі (ДВС I) досить ефективним є введення звичайного гепарину (НФГ), як мінімум 2 рази на добу підшкірно.

Більш зручно використовувати НМГ у профілактичній дозі один або два рази на добу.

Дуже обережно та відповідально слід підходити до рекомендацій введення НМГ за 2 години до операції. Найчастіше це збільшує кровоточивість під час операції. Необхідно враховувати характер, обсяг та травматичність операції – при великій рановій поверхні краще утриматися від до- та інтраопераційного введення НМГ. Слід припинити введення гепаринів за 12 годин до операції, а як профілактика орієнтуватися на гемодилуцію. При проведенні епідуральної або спинномозкової анестезії НМГ скасовують як мінімум за 24 години до операції!

При виражених порушеннях гемостазу (особливо при дефіциті фізіологічних антикоагулянтів - АТІІІ) показано введення СЗП із гепарином під контролем коагулограми.

У хворих із захворюваннями печінки або порушенням ентерального харчування можливе зниження концентрації в плазмі факторів згортання та протизгортання систем. Ознаками цього стану може бути зниження протромбінового індексу (ПТІ), концентрації фібриногену, підвищення толерантності плази до гепарину. У цих випадках також потрібне введення СЗП.

Розглядаючи частоту ускладнень, важливо брати до уваги їхні клінічні наслідки. Наприклад, приблизно 20% артеріальних тромбозів є фатальними, а 40% призводять до довічної непрацездатності. До 6% повторних венозних тромбоемболій також стають фатальними, тоді як лише 3% значних післяопераційних кровотеч призводять до смерті. На даному етапі розвитку сучасної медицини, особливо хірургії, переважна увага до системи гемостазу займає профілактика виникнення насамперед такого ускладнення, як тромбоемболія легеневої артерії.

Дані факти необхідно враховувати під час виборів тактики переривання тривалої антитромботичної терапії у періодичному періоді.

Стратегічною метою периопераційної антитромботичної терапії є мінімізація ризику кровотеч за умови дотримання мінімально необхідного антитромботичного потенціалу. Основним методом такої профілактики є застосування прямих антикоагулянтів. Особливу популярність через ефективність та нечисленні побічні явища набули низькомолекулярні фракціоновані гепарини. Антикоагулянти прямої дії (інгібують активовані фактори згортання безпосередньо в крові), що діють у комплексі з антитромбіном III: нефракціонований гепарин (НФГ); низькомолекулярні гепарини (НМГ); інгібітор активованого фактора X (Ха) згортання крові фондапарінукс натрію; Інгібітори Ха-фактора прямої дії (безпосередньо зв'язуються з активним центром Ха-фактора): рівароксабан, апіксабан; Інгібітори тромбіну прямої дії (зв'язуються з каталітичним центром): дабігатрана етексилат, аргатробан, бівалірудин.

Антикоагулянти непрямой дії (антагоністи вітаміну К1 (АВК)) (порушують синтез факторів згортання у печінці):

- похідні індан-1-3-діону (феніндіон);
- похідні 4-гідроксикумарину (варфарин, аценокумарол).

Класифікація антиагрегантів:

- Інгібітори метаболізму арахідонової кислоти
неселективні інгібітори циклооксигенази - ацетилсаліцилова кислота (АСК), ібупрофен, трифлузал; блокатори тромбоксану А2 - пікотамід, рідогрел.

Препарати, що збільшують вміст цАМФ у тромбоцитах (інгібітори фосфодіестерази тромбоцитів) - дипіридабол, трифлузал.

Блокатори рецепторів аденозиндифосфату:

- незворотні - тієнопіридини (тіклопідін, клопідогрел), прасугрел;
- оборотні - циклопентілтріазолпіримідин (тікагрелор).

Антагоністи Пв/Ша глікопротеїнових рецепторів - абциксимаб, ептифібатид, тирофібан, ламіфібан, фрамон.

Продовження прийому антиагрегантів у періодопераційному періоді асоційовано з істотним збільшенням ризику кровотечі. У пацієнтів із високим ризиком кровотеч рекомендується скасувати АСК за 5 днів до хірургічного втручання. У більшості хірургічних ситуацій антиагрегантну терапію АСК рекомендується продовжити в періодопераційний період.

Клопідогрел повинен бути скасований за 5 днів до операції.

У пацієнтів, які отримують терапію варфарином, рекомендується не переривати прийом варфарину при операціях, при гастроскопії та колоноскопії (навіть якщо виконується біопсія, але не поліпектомія!). У пацієнтів з низьким та помірним ризиком тромбозів при рецидивах венозної тромбоемболії (ВТЕ) з лікуванням більше 3 міс.) рекомендується припинити терапію варфарином за 5 днів до операції; мост-терапія гепаринами не потрібно; за 1 день до операції обов'язковим є моніторинг міжнародного нормалізованого відношення (МНО); в тому випадку якщо

значення МНО перевищують 1,5, рекомендується прийом 5 мг вітаміну К1 (фітоменадіону). Пацієнти, які перенесли ВТЕ, отримують антикоагулянтну терапію від 3-6 до 6-24 міс. у зв'язку з ризиком ретромбозів. У пацієнтів із високим ризиком тромбозів (фібриляція передсердь з CHA2 DS2 -VASc > 4, при рецидивах ВТЕ з лікуванням менше 3 міс., наявність штучних клапанів) рекомендується наступна схема: скасування варфарину за 5 днів до операції; на 3-й та 2-й день до операції – міст-терапія НМГ або НФГ; останнє введення НМГ - за 12 год, а внутрішньовенного (в/в) НФГ - за 4-5 годин до операції; напередодні операції - контроль МНО (для виявлення залишкової дії варфарину). У пацієнтів з помірним та високим ризиком тромбозів введення НФГ або НМГ рекомендується відновити через 6-48 годин після операції, а прийом варфарину - як тільки буде досягнуто стійкого гемостазу. Введення НМГ/НФГ на фоні відновленого прийому варфарину рекомендується продовжити до досягнення цільового МНО за результатами двох аналізів, взятих з інтервалом не менше 12-24 год.

У пацієнтів з кліренсом креатиніну більше 30 мл/хв терапію ривароксабаном, апіксабаном рекомендується припинити за 48 год до операції при високому геморагічному ризику та за 24 год при помірному геморагічному ризику. У пацієнтів, які приймають дабігатрана етексилат, з кліренсом креатиніну 50-79 мл/хв рекомендується прийом препарату припинити за 72 год до операції при високому геморагічному ризику та за 36 год при помірному геморагічному ризик. У пацієнтів із кліренсом креатиніну 30-49 мл/хв терапію дабігатрану етексилатом рекомендується припинити за 96 год до операції при високому геморагічному ризику та за 48 год при помірному геморагічному ризику. У пацієнтів із кліренсом креатиніну < 30 мл/мін препарат не використовується.

У пацієнтів після хірургічного втручання з помірним геморагічним ризиком рекомендується розпочати прийом НВАК через 6-12 год, у пацієнтів після хірургічного втручання з високим геморагічним ризиком

рекомендується розпочати прийом НВАК через 48 год. У пацієнтів з високим тромбоемболічним ризиком рекомендується введення профілактичних доз НМГ до відновлення НВАК. Підхід до періопераційного ведення пацієнтів, які отримують НВАК, заснований на розрахунку періоду напіввиведення препаратів, береться до уваги також функція нирок. Згідно з інструкцією до препарату, рекомендується переривати прийом ривароксабану за 24 та 48 годин відповідно, перед втручаннями з низьким та високим ризиком кровотечі. Аналогічні рекомендації даються щодо апіксабану.

У пацієнтів із вираженою кровотечею для усунення ефекту ривароксабана та апіксабану рекомендується введення концентрату протромбінового комплексу у дозі 50 МЕ/кг з можливим доповненням транексамової кислотою у дозі 15 мг/кг.

У пацієнтів із кровотечами для усунення ефекту дабігатрану етексилату рекомендується введення ідаруцизумабу (специфічний антидот дабігатрану) у дозі 5 мг (доза є стандартною, не залежить від стану пацієнта, дози та термінів прийому дабігатрану): при відсутності ідаруцизумабу рекомендується введення концентрату протромбінового комплексу [33].

Пропоновані рекомендації реверсії дії прямих оральних антикоагулянтів включають використання концентрату протромбінового комплексу.

В даний час є опубліковані дослідження, що підтверджують, що три- та чотирифакторні концентрати протромбінового комплексу, нейтралізуючи дію прямих антикоагулянтів, сприяють зменшенню обсягу кровотечі. При цьому не розглядається свіжозаморожена плазма, як потенційний засіб нейтралізації антикоагулянтного ефекту НВАК, у зв'язку з тим, що досягнення бажаного ефекту вимагає її переливання в дуже великих кількостях.

Антикоагулянтні препарати, зокрема антагоністи вітаміну К (АВК), є одними з препаратів, що найчастіше призначаються, і більше того, відзначається зростання частоти їх застосування за останні десятиліття. Варто зазначити, що у АВК є фактори, що обмежують їх застосування: слабопередбачувана фармакокінетика та фармакодинаміка, необхідність у частому лабораторному моніторингу та коректування доз для підтримки МНО, повільний початок та закінчення дії, попередня терапія гепарином у разі наявності тромбозів або ведення пацієнтів високих груп ризику у рамках підготовки до хірургічного втручання.

Інші загальні стратегії включають виключення одночасного прийому інших антикоагулянтів або антиагрегантів та будь-яких інших препаратів, таких як НПЗЗ і колоїди (декстрини та крохмалі), які можуть ще більше посилити гіпокоагуляцію. Дабігатрана етексилат мінімально пов'язаний з білком і тому може значною мірою видалятися під час проведення діалізу. Ця стратегія не застосовується до ривароксабану, апіксабану та едоксабану, які мають високий рівень зв'язування з білками.

Лікарем визначається індивідуальний «коридор», в межах якого повинне бути згортання у пацієнта. Цей коридор визначається вихідним захворюванням пацієнта. Якщо згортання буде вище певної межі, зростає ризик тромбозів. Якщо згортання падає нижче межі, підвищується ризик кровотеч. Незалежно від того, який антикоагулянт призначений, необхідно регулярно (не рідше 1 разу на 2-4 тижні) перевіряти згортання крові (МНО, INR), і в залежності від результатів тесту коригуватиметься доза, яку приймає пацієнт. Особлива увага приділяється вибору і призначенню антикоагулянтів пацієнтам з високою схильністю до розвитку кровотеч через особливості хірургічної нозології, зокрема, при ускладненій кровотечею виразці шлунка і 12-палої кишки.

Абсолютними протипоказами до застосування антикоагулянтів прямої дії є: гіперчутливість; підвищена чутливість до гепарину; психічні захворювання, алкоголізм; похилий вік, вагітність (особливо I і III

триместри); труднощі контролю антикоагуляційного ефекту; помірна і важка гіпертензія; неконтрольована тяжка артеріальна гіпертензія (АТ більше 180 мм рт.ст.); аневризма аорти, інфекційний ендокардит, гострий перикардит, пептична виразка, захворювання печінки; травми печінки, селезінки; коліт, пухлини шлунково-кишкового тракту (ШКТ); хірургічне пошкодження сечового тракту; порушення функції нирок помірного або важкого ступеня; зареєстрований дефект гемостазу геморагічного характеру (наприклад, геморагічний діатез); політравма; внутрішньочерепна кровотеча (у тому числі субарахноїдальний крововилив); недавно перенесена травма і хірургічна операція на головному мозку, спинному мозку, перенесені офтальмологічні операції (геморагічна ретинопатія), перенесений геморагічний інсульт; недавно проведена біопсія печінки або нирок (тимчасові протипоказання); високий ризик розвитку кровотеч; раптові падіння в анамнезі, або підвищений ризик раптових падінь; недотримання лікарських рекомендацій; аборт, що розпочався; спинномозкова та епідуральна анестезія; II тип гепариніндукованої (імунної) тромбоцитопенії [8].

Абсолютні протипокази до застосування антикоагулянтів непрямої дії це: відсутність лабораторного контролю; геморагічні діатези; гематологічні захворювання; геморагічний інсульт; виразки шлунково-кишкового тракту, ускладнені кровотечею; політравма; злоякісна артеріальна гіпертензія; лікування тиреотоксикозу радіоактивним йодом; вагітність, загроза викидня; перикардит, розшарування аорти; нейроаксіальна анестезія; діагностичні пункції; важкі недуги печінки та нирок.

3.3 Розробка інформаційних матеріалів для хворих, що отримують антикоагулянтну терапію на позагоспітальному етапі лікування для профілактики кровотеч, викликаних новими пероральними антикоагулянтами

Після виконання хірургічного втручання у пацієнта дуже важливо своєчасно відновити антикоагулянтну терапію. В разі відсутності у пацієнта протипоказань та клінічних факторів, що вимагають затримки у відновленні антикоагулянтної терапії, перша доза НОАК може бути прийнята пацієнтом після досягнення адекватного післяопераційного гемостазу. У пацієнтів, яким перед виконанням процедури/втручання було виконано введення ідаруцизумабу, прийом дабігатрана може бути відновлений через 24 години після інфузії препарату (за умови досягнення адекватного післяопераційного гемостазу).

Вкрай важливо знати, що невиправдана затримка відновлення антикоагулянтної терапії наражає пацієнта на ризик розвитку тромботичних подій, обумовлених основним захворюванням, що визначає показання до тромбопрофілактики. Конкретний час відновлення антикоагулянтної терапії визначається співвідношенням тромбоемболічних та геморагічних ризиків у пацієнта і дане рішення має прийматись мультидисциплінарною бригадою фахівців.

Для корекції дозування непрямих антикоагулянтів, оптимізації терапії, профілактики ускладнень можуть бути задіяні системи дистанційного консультування з фахівцем (телемедичні консультації), кабінети антикоагуляційної терапії, школи для пацієнтів [33,34].

ПАМ'ЯТКА ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ, ЩО ПРОХОДЯТЬ ПЕРОРАЛЬНУ АНТИКОАГУЛЯНТНУ ТЕРАПІЮ

Як приймати антикоагулянти:

У наш час доступні такі пероральні антикоагулянти з різною кількістю введень і прийомів: дабігатран (Прадакса), ривароксабан (Ксарелто). Важливо приймати ліки чітко відповідно до вказівок лікаря та рекомендацій клінічного провізора, а лікар та клінічний провізор зобов'язані проінформувати пацієнта про правильне та раціональне застосування антикоагулянтних препаратів

При прийомі ліків слід пам'ятати:

- приймати ліки щодня в один і той самий час;
- у разі прийому ліків двічі на день один раз приймати його вранці, а другий - увечері;
- якщо препарат у таблетованій формі, необхідно запивати великою кількістю води. Бажано проковтувати пігулку цілою, не ламати, не розжовувати.
- слідкувати за тим, щоб вдома був запас таблеток як мінімум на 1 тиждень;
- не переривати лікування, не отримавши консультації лікаря чи клінічного провізора;
- повна добова доза антикоагулянтів приймається в один і той же час;
- при прийомі антикоагулянтів спеціальної дієти не рекомендується;
- пропущений прийом дози збільшує ризик утворення тромбу, а прийом зайвої дози збільшує ризик кровотечі[39].

Можливі побічні ефекти. Найбільш поширеним побічним ефектом прийому антикоагулянтів є кровотечі, які можуть проявлятися у формі тривалих кровотеч із ран та порізів, носових кровотеч, появи синців на тілі, зміни кольору сечі та калу. Ці ускладнення виникають не часто, але можуть бути дуже небезпечними.

Фактори, які можуть підвищувати ризик кровотечі:

- супутні захворювання (навіть звичайна застуда);
- застосування інших препаратів, що впливають на згортання крові;
- неточне дотримання інструкції по застосуванню.

Симптоми, про появу яких потрібно негайно повідомити лікаря:

- чорне забарвлення стулу;
- рожевий чи червоний колір сечі;
- блювотні маси, що нагадують «кавову гущу»;
- синці, що легко виникають без видимої причини, і набряки на тілі;
- кровотеча із носа;
- рясні кровотечі з ясен;
- тривалі кровотечі з дрібних ран та порізів.

А також:

- поява задишки, серцебиття, біль у грудях;
- запаморочення, утруднення мови;
- порушення зору;
- оніміння чи порушення рухів однієї чи кількох кінцівок;
- різке похолодання, біль у кінцівках;
- біль в животі;
- різке наростання маси тіла;
- набряки нижніх кінцівок.

Необхідно викликати швидку допомогу або звернутися до найближчого лікувального закладу, якщо:

- з'явилися симптоми, властиві інсульту, слабкість і оніміння однієї сторони тіла, запаморочення, сильний головний біль, втрата зору;
- з'явився кашель з кров'ю, блювання кров'ю (схоже на коричневу кавову гущу);
- отримана травма будь-якої частини тіла;
- рана почала кровоточити, і цю кровотечу не вдається зупинити шляхом надання тиску протягом 10 хвилин.

Відповіді на найчастіші питання пацієнтів:

- У випадку ліків, які приймаються двічі на день, можна прийняти пропущену дозу не менше ніж за 6 годин до прийому наступної дози?
 - При вживанні ліків, які приймаються один раз на день, можна прийняти пропущену дозу не менше ніж за 12 годин до прийому наступної дози.
 - Що робити, якщо прийнята доза більш допустимої?
 - Якщо пацієнт прийняв більше таблеток, ніж допустимо, може підвищитися ризик кровотечі. У разі необхідно зв'язатися з лікарем.
 - Чи необхідно регулярно контролювати антикоагулянтну терапію?
- Нові пероральні антикоагулянти не вимагають щомісячного тестування на згортання крові. Аналізи крові необхідно робити на початку лікування і потім щонайменше один раз на рік залежно від функції нирок.

- Чи можна одночасно з антикоагулянтами приймати інші ліки?

Існують ліки, при яких може спостерігатися синергетична дія. Як правило, вона виявляється у підвищенні ризику кровотечі. Необхідно повідомити лікаря про всі ліки та рослинні препарати, які приймає пацієнт.

Під час проходження антикоагулянтної терапії не рекомендується приймати аспірин, ібупрофен, кетопрофен, напроксен та диклофенак, не порадившись з лікарем. Вживання ліків цієї групи спільно з антикоагулянтами може спричинити кровотечу. Замість них можна приймати парацетамол або болезаспокійливі, які містять кодеїни. При необхідності потрібно проконсультуватися з лікарем щодо більш сильного болезаспокійливого. Також уникати внутрішньом'язових ін'єкцій. Не приймати препарат у більшій дозі, або частіше, ніж зазначено у лікарських призначеннях.

- Чи треба дотримуватись певної дієти при застосуванні антикоагулянтів?

- Існують певні обмеження у вживанні рослинної їжі або лікарських засобів рослинного походження через вплив їхніх компонентів на сприйнятливість до антикоагулянтів. До них відноситься Гінко Білоба, часник, коензим Q10, журавлина та ін. Пропонується обмеження вживання під час лікування варфарином журавлинового та грейпфрутового соків, а також манго, авокадо, що може бути причиною нестабільності МНВ. Надмірне споживання ще одного соку – гранатового – може підсилити дію варфарину і спровокувати крововиливи у шкіру та кровотечі. Потенційно небезпечними при комбінуванні з варфарином та іншими антикоагулянтами непрямої дії є сік чорної смородини та олія з насіння цієї рослини. Недостатнє споживання вітамін-Д-вмісних продуктів (сиру, вершкового і рослинного масла, яєчних жовтків, морських продуктів, печінки риб (особливо тріски), палтуса, оселедця, тунця, скумбрії, макрелі тощо) під час лікування варфарином може супроводжуватися зростанням МНВ і ускладненнями у вигляді кровотеч. Протилежна ситуація – продукти харчування, які містять вітамін К, сприяють

зниженню ефекту варфарину і зростанню ризику утворення тромбів. Відомо, що вітамін К містять яловича печінка, броколі, брюссельська капуста, звичайна капуста, всі види салатів, петрушка, соєві боби, шпинат, зелень гірчиці, мангольд (листовий буряк), зелень ріпи, зелена цибуля, шкірка огірків, коріандр (кінза), цикорій, плоди ківі та інші. Доволі високий рівень вітаміну К знайдено в таких продуктах, як спаржа, авокадо, кріп, зелений горошок, фісташки, грецькі горіхи, маргарин, майонез; ріпакова, оливкова і соєва олії. . Зважаючи на те, що сьогодні в Україні соя і соєве молоко нерідко використовуються як компоненти різноманітних готових виробів харчування (з них виробляють сир тофу, кефір, бульйони, йогурти, молочні коктейлі, а також використовують для приготування випічки), пацієнтам, які приймають непрямі антикоагулянти, слід проявляти обережність при споживанні таких продуктів. Вважається, що немає жорсткої необхідності уникати продуктів, що містять вітамін К під час лікування непрямыми антикоагулянтами, але необхідно підтримувати сталий рівень споживання цих продуктів

- Чи можна вживати алкогольні напої під час лікування антикоагулянтами?
- Уникати вживання алкоголю під час проходження антикоагулянтної терапії.
 - У яких ситуаціях при прийомі антикоагулянтів необхідно негайно звернутись до лікаря:
 - сеча стала червоного або темно-коричневого кольору; стілець забарвлений у червоний чи чорний колір, або з домішкою крові; виникло безліч підшкірних крововиливів без видимої причини.

Отже, активне залучення клінічного фармацевта до вирішення актуальних завдань раціонального застосування лікарських препаратів в умовах хірургічного стаціонару виступає запорукою безпеки та якості лікування пацієнтів, особливо у період післяопераційної реабілітації та в амбулаторних умовах.

ВИСНОВКИ

1. За результатами огляду та аналізу актуальних літературних джерел визначено, що на сучасному етапі розвитку медицини практичному лікарю, клінічному провізору доступний цілий ряд антикоагулянтів, які блокують процеси тромбоутворення. При їх використанні, в першу чергу, необхідно дотримуватись існуючих показань та протипоказань до застосування, а також орієнтуватися в особливостях фармакодинаміки та фармакокінетики кожного з цих препаратів. Крім того, надзвичайно важливим є виявлення індивідуальних особливостей пацієнта (вік, вага, спадковість, особистий анамнез, супутня патологія), що дозволяє застосовувати ці лікарські препарати не лише ефективно, а й безпечно.

2. За результатами клініко-фармакологічної оцінки листів лікарських призначень післяопераційним хворим з виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки та жовчокам'яної хвороби визначено відповідність та обґрунтованість схем призначеної лікарської терапії з урахуванням віку, маси, дозування і тривалості курсу фармакотерапії. Особливої уваги заслуговують підходи до індивідуального вибору антикоагулянтних препаратів, першою лінією серед яких виправдано вважається клас низькомолекулярних гепаринів. Ці препарати зарекомендували себе як ефективні та безпечні порівняно з іншими антикоагулянтами саме у пацієнтів хірургічного профілю. НМГ мають ряд потенційних переваг перед нефракціонованим гепарином, включаючи високу анти-Ха активність, прогнозований антикоагулянтний ефект,

триваліший період напіввиведення, кращу біодоступність та меншу частоту розвитку кровотеч.

3. На підставі сучасних національних та європейських клінічних стандартів розроблені проєкти інформаційних матеріалів щодо шляхів удосконалення антикоагулянтної терапії, які засновані на засадах фармацевтичної опіки лікаря та хворого.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гавриленко Л. Н., Кожанова И.Н., Романова И.С. Клинико-фармакологическая оценка антикоагулянтов. Международный научно-практический журнал для фармацевтов и врачей *Рецепт*. 2018.№5. с. 572-589.

2. ГОСТ Р 56377-2015. Клинические рекомендации (протоколы лечения). Профилактика тромбоэмболических синдромов. [действует от 01.03.2016].

3. Периоперационное ведение пациентов, получающих длительную антитромботическую терапию. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» Режим доступа: <https://vrachirf.ru/storage/date202111/29/22/b8/cb/55/c2/48/9a/492889badb-20bac5.pdf>

4. Назаркина М.Г., Столярова В.В., Карпова Д.А. Проблема назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий на региональном уровне. Медицинский совет. 2020;(11):19-25.

5. Медичний науково-практичний журнал «Харківська хірургічна школа»/ Академія медичних наук України ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії АМН України»; головний редактор В.В. Бойко. Харків, 2009. №3.1(35) . – с. 176.

6. Догляд за хворими в післяопераційний період [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://college.zsmu.edu.ua/upload/distance%20learning/MS/3/Hiryrgia3lekci.pdf>

7. Dahlback B. Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. Intern. Med. 2005. – № 4. – P. 45-49. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000168421.13467.82> 2005; 25: 1311–1320.

8. Фомин П.Д., Булыч П.В. Применение антикоагулянтов в послеоперационном периоде в клинике желудочно-кишечных кровотечений. Журнал «Медицина неотложных состояний» 2005. № 1 (1). – С. 6-9.

9. Российский Консенсус «Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений». – М., 2000. – 20 с. [Електронний ресурс]: https://www.studmed.ru/view/rossiyskiy-konsensus-profilaktika-posleoperacionnyh-venoznyh-tromboembolicheskikh-oslozhneniy_94ddab51ae4.html

10. Чурсин В.В. Профилактика ТГВ и ТЭЛА (методические рекомендации). Алматы: КазМУНО (АГИУВ). 2007. – 23 с.

11. Фармацевтическая опека: Практик. руководство для провизоров и семейных врачей / И.А. Зупанец, В.П. Черных, В.Ф. Москаленко и др.; под ред. В.П. Черных, И.А. Зупанца, В.А. Усенко. – Х.: Золотые страницы, 2002. – 264 с.

12. Скрипко А.А., Геллер Л.Н., Беда Н.П. Фармацевтическая биоэтика (практикум). Иркутск, ИГМУ, 2013. – 164 с. https://www.ismu.baikal.ru/src/downloads/9eb497b9_bioetika_praktikum.pdf

13. Грачев С. С. Интенсивная терапия послеоперационного периода: учеб.-метод. пособие / С. С. Грачев, О. Б. Павлов, И. З. Ялонецкий. – Минск: БГМУ, 2013. – 26 с. https://www.bsmu.by/downloads/kafedri/k_anesteziologii/intensiv.pdf

14. Оптимизация инфузионной терапии при обширных абдоминальных операциях / И.Н. Пасечник, И.А. Смешной, Р.Р. Губайдуллин, П.С. Сальников. <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2015/2/downloads/ru/030023-1207201523>

15. Овечкин А.М., Свиридов С.В. Послеоперационная боль и обезболивание: современное состояние проблемы. Журнал «Медицина неотложных состояний». – 2011. – №6 (37).

16. Kehlet H., Holte K. Effect postoperative analgesia on surgical outcome // Br. J. Anaest. – 2001. – Vol. 87, №1. – P. 17-21.

17. Ревিশвили А.Ш., Шляхто Е.В., Замятин М.Н. и др. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты. Согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. Вестник аритмологии, 2018. № 92. С. 59-72.

18. Eikelboom JW, Kozek-Langenecker S., Exadaktylos I, et al. Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. British Journal of Anaesthesia. 2017. – 120 (4). P. 645-656, <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017>.

19. Современные антикоагулянтные препараты: сборник науч. ст. / Благовестова А.П., Дуюнова Е.В., Эрметов В.К. [Электронный ресурс] – https://www.critical.ru/actual/IT/modern_anticoagulants.htm

20. Фармацевтична енциклопедія <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2823/antikoagulyanti>

21. Выбор метода профилактики тромбоэмболических осложнений в группах риска / Р.М.Арамисова, З.А.Камбачокова, А.Р.Болотокова. Журнал «Трудный пациент», 2018. [Электронный ресурс] – <https://t-pacient.ru/wp-content/uploads/2019/01/2.pdf>

22. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в хирургической практике / А.И. Кириенко, С.Г. Леонтьев, И.С. Лебедев,

Е.И. Селиверстов – «CONSILIUM MEDICUM». – 2012– Т. 8, №7
[Электронный ресурс] – <https://medi.ru/info/2417/>

23. Бутров А.В., Кондрашенко Е.Н. Роль низкомолекулярных гепаринов в профилактике тромбоемболических осложнений в периоперационном периоде [Электронный ресурс] – <https://tr-patient.ru/articles/6224/>

24. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in western France // J Thromb Haemost. 2000; 83: P. 657-660
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27703068/>

25. Kakkar W. et al. A comparative double-blind, randomized trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. The Bemiparin Assessment group // Tromb Haemost. 2000. – 83. –№ 4. – P. 523-529. [Электронный ресурс] – <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10780310/>

26. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., А.И. Кириенко. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений. // Флебология. – 2010. – № 4. – С. 1–42.
[Электронный ресурс] - <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/pe2015.pdf>

27. Сергиенко А.В., Ивашев М.Н. Значение клинической фармакологии в фармации // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 9. – С. 29-30. [Электронный ресурс] - <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=3979>

28. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Kearon C, Elie AA, Anthony CJ [et al.] Chest. 2012; 14(2): 419–494. [Электронный ресурс] – <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315268/>

29. Mekaj YH, Makaj AY, Duci SB, Miftari EI. Novel oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. Therapeutics and

Clinical Risk Management. 2015, 11: 967-977. [Электронный ресурс] – <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26150723/>

30. Лабораторный контроль антикоагулянтной терапии у хирургических больных / Под ред. Эмануэля В.Л., Гриценко В.В. [Электронный ресурс] – <https://www.dissercat.com/content/antikoagulyantnaya-terapiya-v-profilaktike-i-lechenii-tromboticheskikh-i-tromboembolicheskikh>

31. Эффективность и безопасность антитромботической терапии. Шкалы и алгоритмы. [Электронный ресурс] – <https://antitromb.ru/wp-content/uploads/2019/02/%D0%A8%D0%BA%D0%B0%D0%BB%D1%8B-%D0%B8%D0%B0%D0%BB%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%BC%D1%8B%D0%B0%D0%BD%D1%82%D0%B8%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B1%D0%BE%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B9%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D0%B8.pdf32>

32. Памятка для пациента, проходящего пероральную антикоагулянтную терапию/ ред. М. Мярк. Таллин. 2020 г.Памятка для пациента, проходящего пероральную антикоагулянтную терапию [Электронный ресурс] – https://www.regionaalhaigla.ee/sites/default/files/documents/Suukaudset_antikoagulantravi_saava_patsiendi_meelespea_-_vene_keeles.pdf

33. Кропачева Е.С. Вопросы безопасности терапии больных, принимающих дабигатран. Атеротромбоз. 2016. [Электронный ресурс] – <https://cyberleninka.ru/article/n/voprosy-bezopasnosti-terapii-bolnyh-prinimayuschih-dabigatran>

34. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Фленокс® [Электронный ресурс] – [https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[28880\]](https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[28880])

35. Инструкция по применению Ксарелто 20 мг [Электронный ресурс] https://www.asna.ru/cards/ksarelto_20mg_n28_tab_pokrytye_plenochnoy_obolochkoy_bayer_bitterfeld_gmbh.html

36. Гельцер И.В. Особенности антикоагулянтного действия ривароксабана и лабораторного контроля его эффективности: дис. кандидата наук: 14.01.21- Гематология и переливание крови. Санкт-Петербург, 2018. [Электронный ресурс] – http://www.bloodscience.ru/assets/DISSER/Geltser/Avtoreferat_Geltser.pdf

37. Казимилова. И.В. Новый взгляд на безопасность антикоагулянтной терапии. За медицинские кадры. 2018. № 8. С.10-12.

38. Медведев А.П., Федоров С.А., Иванов Л.Н., Журко С.А., Лашманов Д.И. Опыт хирургической профилактики ТЭЛА. Материалы: науч.-практ. конф. Н.Новгород, 2018. С. 288-289.

39. Невідкладна хірургія органів черевної порожнини (стандарти організації та професійно орієнтовані алгоритми надання медичної допомоги) / За ред. Фоміна П.Д., Усенко О.Ю., Березницького Я.С. – К.: Бібліотека «Здоров'я України», 2018. — 354 с. [Электронный ресурс] – <https://repo.dma.dp.ua/4219/1/Dovidnik-Nevidkladna-Hirurgiya-.pdf>

40. Яковлев В.Б. Тромбоэмболия легочной артерии: диагностика, лечение, профилактика. Медицинский журнал. 2020. №16. С. 2-5. https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/TROMBOEMBOLIYa_LEGOChNOY_ARTERII_DIANOSTIKA_LEChENIE_PROFILAKTIKA/#ixzz7FnNNTZKa

41. Поветкин.С.В., ЛевашоваО.В., Лунева Ю.В., Корнилов А.А., Польшакова И.Л. Клиническая фармакология антитромботических средств. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием антитромботических препаратов. – Курск: КГМУ, 2019.- 193 с. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://kurskmed.com/upload/departments/clinical_pharmacology/REK/Books2020/ATS.pdf

42. Shehab N, et. al. JAMA. 2016 Nov 22; 316(20): 2115-2125. Barnes GD, et. al. Am J Med. 2015 Dec; 128(12): 1300–1305.e2. Published online 2015 Jul 2. Piazza G, Ridker PM. Clin Chem. 2015; 61(2): 313-6. [Электронный ресурс]. — https://www.volgmed.ru/uploads/files/2018-10/90150-sbornik_tezisov_2018.pdf

43. Ракитская И.В., Тарадин Г.Г. Осложнения-антикоагулянтной-терапии. [Электронный ресурс]. — Режим доступа : https://dnmu.ru/wp-content/uploads/2021/02/8.%D0%9E%D1%81%D0%BB%D0%BE%D0%B6%D0%BD%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F%D0%B0%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%B0%D0%B3%D1%83%D0%BB%D1%8F%D0%BD%D1%82%D0%BD%D0%BE%D0%B9%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D0%B8_%D0%A0%D0%98%D0%92-%D0%A2%D0%93%D0%93-09.02.2021.pdf

44. Потапова И.И., Русаленко М.Г., Евсейчик Е.С., Кононова О.Н. Применение антикоагулянтов в клинической практике: практическое пособие для врачей.— Гомель, 2018. – 40 с.

45. Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності "Хірургія": Наказ 02.04.2010 № 297. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0297282-10#Text>

46. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban - an oral, direct factor Xa inhibitor / M.M. Samama, J.L. Martinoli, L. LeFlem et al. // Thrombosis and Haemostasis. - 2010. - Vol. 103. - P. 815-825.

47. Hirschl M. New oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism - a systematic review with indirect comparisons / M. Hirschl, M. Kundi // Vasa. - 2014. - Vol. 43. - № 5. - P. 353-364.

48. Mueck W. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subject / W. Mueck, D. Kubitzka, M. Bec // Br. J. Clin. Pharmacol. - 2013. - Vol. 76. - № 3. - P. 455-466.

49. Сікора С.С. Огляд лікування доброякісних стриктур жовчних проток після холецистектомії. J Surg. (Індія). 2012. 74(1). P. 22-28.

50. Damodharan K, Gogna A, Leong S, Too CW, Patel A, Tay KH, et al. Diagnosis and management of complications from percutaneous biliary tract interventions. *RG*. 2017. 2 (37). P. 665-680.

51. Бобров О.Е., Семенюк Ю.С., Федорук ВА. Еволюція поглядів на вибір лікувальної тактики при гострому холециститі. Шпитальна хірургія. 2004. №1. С. 87-96.

52. De'Angelis N., Catena F., Memeo R, Coccolini F., Martınez-Pırez A., Romeo OM, et al. 2020 WSES guidelines for the detection and management of bile duct injury during cholecystectomy. *World J Emerg Surg*. 2021. № 16(1). P.1-27.

53. MacDonald A A., Richardson M., Sue L., Hakiwai A., Stephenson G., Harman R. et al. Bedside ultrasonography for acute gallstone disease: a diagnostic accuracy study of surgical registrars and emergency medicine physicians. *ANZ J Surg*. 2020. № 90(12). P. 2467-2471.

54. Witt D.M., Nieuwlaat R., Clark N.P. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv.*, 2018; 2. P. 3257–3291.