

ПОСТАНОВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
9 марта 2023 г. № 40

Об утверждении клинического протокола

На основании абзаца девятого части первой статьи 1 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-ХП «О здравоохранении», подпункта 8.3 пункта 8, подпункта 9.1 пункта 9 Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446, Министерство здравоохранения Республики Беларусь ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. Утвердить клинический протокол «Оказание медицинской помощи пациентам (взрослое и детское население) с антифосфолипидным синдромом» (прилагается).
2. Признать утратившим силу приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 8 июня 2012 г. № 694 «Об утверждении клинического протокола диагностики, профилактики и лечения пациентов с антифосфолипидным синдромом».
3. Настоящее постановление вступает в силу после его официального опубликования.

Министр

Д.Л.Пиневиц

СОГЛАСОВАНО

Брестский областной
исполнительный комитет

Витебский областной
исполнительный комитет

Гомельский областной
исполнительный комитет

Гродненский областной
исполнительный комитет

Могилевский областной
исполнительный комитет

Минский областной
исполнительный комитет

Минский городской
исполнительный комитет

Государственный пограничный
комитет Республики Беларусь

Комитет государственной безопасности
Республики Беларусь

Министерство внутренних дел
Республики Беларусь

Министерство обороны
Республики Беларусь

Министерство по чрезвычайным
ситуациям Республики Беларусь

Национальная академия наук Беларуси

Управление делами Президента
Республики Беларусь

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
09.03.2023 № 40

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

«Оказание медицинской помощи пациентам (взрослое и детское население) с антифосфолипидным синдромом»

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к объему оказания медицинской помощи пациентам (взрослое и детское население) с антифосфолипидным синдромом (далее – АФС) (шифр по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра – D68.6 Другая тромбофилия) в амбулаторных и стационарных условиях.

2. Требования настоящего клинического протокола являются обязательными для юридических лиц и индивидуальных предпринимателей, осуществляющих медицинскую деятельность в порядке, установленном законодательством о здравоохранении.

3. Для целей настоящего клинического протокола используются основные термины и их определения в значениях, установленных Законом Республики Беларусь «О здравоохранении».

4. Направление пациентов с АФС для оказания им медицинской помощи в стационарных условиях осуществляется в соответствии с пунктами 6–13 Инструкции о порядке направления пациентов для получения медицинской помощи в организации здравоохранения, утвержденной постановлением Министерства здравоохранения от 2 ноября 2005 г. № 44.

5. Системное лечение пациенту с АФС назначается в соответствии с настоящим клиническим протоколом с учетом индивидуальных особенностей пациента (возраст, степень тяжести заболевания, наличие осложнений и сопутствующей патологии), клинико-фармакологической характеристики лекарственного средства (далее – ЛС).

6. Доза, путь введения и кратность применения ЛС определяются инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем).

ГЛАВА 2 КЛАССИФИКАЦИЯ И СИМПТОМЫ (СИНДРОМЫ) АФС

7. Классификация АФС:

7.1. достоверный (верифицированный) – наличие минимум одного клинического (тромбозы и (или) патология беременности) и одного лабораторного (выявление антифосфолипидных антител (далее – аФЛА)) диагностических критериев АФС;

7.2. рефрактерный – рецидивирующие тромбозы на фоне лечения непрямыми антикоагулянтами (антагонистами витамина К (далее – АВК)) с поддержанием международного нормализованного отношения (далее – МНО) в диапазоне 2,0–3,5;

7.3. катастрофический – особый вариант АФС, обусловленный острым тромбоокклюзивным поражением преимущественно сосудов микроциркуляторного русла жизненно важных органов (не менее трех одновременно) с развитием полиорганной недостаточности в сроки от нескольких часов до 7 дней при выявлении аФЛА в крови пациента;

7.4. вероятный АФС – бессимптомное носительство аФЛА, когда отсутствуют случаи тромбозов или акушерской патологии в анамнезе, относящиеся к диагностическим критериям АФС;

7.5. состояния, ассоциированные с наличием аФЛА – наличие лабораторных диагностических критериев АФС при отсутствии клинических диагностических критериев АФС:

тромбоцитопения (менее $100 \times 10^9/\text{л}$), ассоциированная с наличием аФЛА;
поражение клапанов сердца, ассоциированное с наличием аФЛА;
сетчатое ливедо, ассоциированное с наличием аФЛА;
нефропатия, ассоциированная с наличием аФЛА.

8. Категории АФС:

категория I – позитивность более чем по одному лабораторному маркеру (в любой комбинации);

категория IIa – наличие только волчаночного антикоагулянта (далее – ВА);

категория IIb – наличие только антител к кардиолипину (далее – анти-КЛ антител);

категория IIc – наличие только антител к $\beta 2$ -гликопротеину 1 (далее – анти- $\beta 2$ ГП I антител).

9. Симптомы (синдромы) АФС:

артериальные, венозные тромбозы сосудов любого калибра в любом органе и (или) ткани;

акушерские симптомы (синдромы): необъяснимая антенатальная гибель плода или мертворождение; привычное невынашивание беременности (три и более самопроизвольных аборта, необъяснимая антенатальная гибель плода во втором или третьем триместре беременности); тяжелая преэклампсия при сроке беременности менее 34 недель; необъяснимая тяжелая задержка роста плода; хорея беременных; синдром Ландри-Гийена-Барре-Строля;

гематологические симптомы (синдромы): тромбоцитопения; гемолитическая анемия; синдром Фишера-Эванса;

неврологические симптомы (синдромы): преходящие нарушения мозгового кровообращения; ишемические инсульты; хореоформные гиперкинезы; эпилепсия; поперечный миелит; энцефалопатия; мигрень; псевдоопухолевые поражения центральной нервной системы; тромбоз венозных синусов; множественные мононевриты; нейросенсорная тугоухость; когнитивные нарушения; деменция; иные неврологические и психиатрические расстройства (заболевания);

офтальмологические симптомы (синдромы): тромбоз артерии и (или) вены сетчатки; потеря зрения; синдром преходящей слепоты (амаврозфугакс); ишемический передний неврит глазного нерва;

кожные симптомы (синдромы): тромбофлебит поверхностных вен; язвы и гангрены нижних конечностей; дистальная ишемия; синдром «фиолетового пальца» стопы; сетчатое ливедо; язвы кожи; псевдоваскулитные и васкулитные поражения; множественные кровоизлияния в ногтевое ложе; поверхностный некроз кожи; гангрена пальцев рук и ног; злокачественные атрофические папулоподобные поражения; фотосенсибилизация; дискоидная сыпь; анетодермия;

кардиологические симптомы (синдромы): инфаркт миокарда; поражение клапанов сердца от утолщения до формирования вегетаций на клапанах; внутрисердечные тромбы; артериальная гипертензия; синдром дуги аорты;

легочные симптомы (синдромы): эмболия легочной артерии; легочная гипертензия; тромбоз легочной артерии; внутриальвеолярные легочные кровоизлияния; острый респираторный дистресс-синдром взрослых; фиброзирующий альвеолит; послеродовый кардиопульмональный синдром; рефрактерная не воспалительная легочная васкулопатия;

почечные симптомы (синдромы): тромбоз артерии, вены почки; инфаркты почек; острое или подострое повреждение почек; протеинурия; гематурия; нефротический синдром; тромботическая микроангиопатия;

желудочно-кишечные симптомы (синдромы): синдром Бадда-Киари; узловая регенераторная гиперплазия печени; гепатит; инфаркт печени; инфаркт желчного пузыря; инфаркт кишечника; инфаркт селезенки; панкреатиты; асциты; перфорация пищевода;

ишемические колиты; желудочно-кишечные кровотечения; боли в животе; гигантские язвы в желудке и атипичные язвы в двенадцатиперстной кишке; острый холецистит;

эндокринные симптомы (синдромы): инфаркт надпочечников или надпочечниковая недостаточность; инфаркты яичка; инфаркт предстательной железы; инфаркт гипофиза или гипоталамо-гипофизарная недостаточность.

ГЛАВА 3 ДИАГНОСТИКА АФС

10. Обязательными лабораторно-инструментальными исследованиями в амбулаторных условиях являются:

общий (клинический) анализ крови (далее – ОАК): на этапе постановки диагноза; при изменении характера течения заболевания (обострении, подозрении на развитие осложнений); перед назначением ЛС антикоагулянтной терапии (низкомолекулярных гепаринов (далее – НМГ)); на этапе подбора дозы антикоагулянтов и после каждого ее изменения); далее – 1 раз в 3 месяца;

биохимический анализ крови (далее – БАК): креатинин; мочевины; глюкоза; общий белок; аланинаминотрансфераза (далее – АЛТ); аспаратаминотрансфераза (далее – АСТ); общий билирубин; С-реактивный белок (далее – СРБ); холестерин; липопротеины высокой плотности (далее – ЛПВП); липопротеины низкой плотности (далее – ЛПНП); триглицериды (далее – ТГ); коэффициент атерогенности; расчет скорости клубочковой фильтрации (далее – СКФ) – на этапе постановки диагноза; при изменении характера течения заболевания (обострении, подозрении на развитие осложнений); перед назначением ЛС антикоагулянтной терапии; далее – 1 раз в 3 месяца;

общий анализ мочи (далее – ОАМ) – на этапе постановки диагноза; при изменении характера течения заболевания (обострении, подозрении гематурии, осложнений); перед назначением ЛС антикоагулянтной терапии и во время их применения; на этапе подбора эффективной дозы для антикоагулянтной терапии и после изменения дозы антикоагулянта, далее – 1 раз в 3 месяца;

коагулограмма: фибриноген, МНО, активизированное частичное тромбопластиновое время (далее – АЧТВ), D-димер;

определение концентрации аФЛА: ВА, анти-КЛ антител – иммуноглобулинов класса G (далее – IgG) и класса M (далее – IgM), анти-β2ГП I антител (IgG и IgM изотипов);

рентгенография органов грудной полости (далее – РОГП) – 1 раз в 12 месяцев (для пациентов старше 18 лет);

электрокардиографическое исследование (далее – ЭКГ) – 1 раз в 12 месяцев, при госпитализации в больничную организацию здравоохранения;

консультация врача-ревматолога (или врача – детского кардиоревматолога у пациентов до 18 лет) – 1 раз в три месяца до достижения ремиссии (низкой активности заболевания), далее – 1 раз в 6 месяцев;

ультразвуковое исследование (далее – УЗИ) сосудов;

УЗИ органов брюшной полости (далее – ОБП).

При подозрении на острый тромбоз любой локализации инструментальные исследования проводятся в соответствии с клиническими протоколами, утвержденными Министерством здравоохранения.

11. Обязательными лабораторно-инструментальными исследованиями в стационарных условиях являются:

ОАК: 1 раз в 5–7 дней, перед назначением ЛС антикоагулянтной терапии (НМГ) и во время их применения;

БАК: креатинин, мочевины, глюкоза, общий белок, АЛТ, АСТ, общий билирубин, СРБ, общий холестерин, СКФ – 1 раз в 5–7 дней, перед назначением антикоагулянтной терапии (НМГ, ривароксабан, варфарин) и во время их применения;

определение концентрации аФЛА: ВА, анти-КЛ антител IgG и IgM изотипов, анти-β2ГП I антител IgG и IgM изотипов – на этапе постановки диагноза; при изменении характера течения заболевания (обострении, подозрении на развитие осложнений);

коагулограмма: фибриноген, МНО, АЧТВ, D-димер;

ОАМ: 1 раз в 5–7 дней – на этапе постановки диагноза; при изменении характера течения заболевания (обострении, подозрении гематурии, осложнений); перед назначением ЛС антикоагулянтной терапии и во время их применения; на этапе подбора эффективной дозы для антикоагулянтной терапии и после изменения дозы антикоагулянта; далее – 1 раз в 3 месяца;

РОГП: если с момента предшествующего исследования прошло 12 и более месяцев (для пациентов старше 18 лет);

ЭКГ;

УЗИ ОБП.

При подозрении на острый тромбоз любой локализации инструментальные обследования проводятся в соответствии с клиническими протоколами, утвержденными Министерством здравоохранения.

12. Дополнительными лабораторно-инструментальными исследованиями в амбулаторных условиях являются:

БАК: исследование уровней креатинина, мочевины, глюкозы, общего белка, АЛТ, АСТ, общего билирубина, СРБ;

липидограмма: исследование уровней холестерина, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, коэффициента атерогенности;

анализ мочи по Нечипоренко (при наличии изменений в мочевом осадке, выявленных в ОАМ);

иммунологическое исследование крови: исследование уровня антинуклеарных антител (при превышении нормальных значений выполнить иммуноблот);

спиральная компьютерная томография (далее – СКТ) легких;

эхокардиография (далее – Эхо-КГ);

эзофагогастродуоденоскопия (далее – ЭФГДС).

13. Дополнительными лабораторно-инструментальными исследованиями в стационарных условиях являются:

БАК: исследование в сыворотке крови уровня ферритина;

определение концентрации аФЛА: ВА, анти-КЛ антител IgG и IgM изотипов, анти-β2ГП I антител IgG и IgM изотипов;

исследование уровня 25(ОН) витамина Д в сыворотке крови;

компьютерная томография с контрастированием (при подозрении на тромбоэмболию легочной артерии);

СКТ легких;

Эхо-КГ;

УЗИ ОБП;

ЭФГДС;

консультации других врачей-специалистов.

14. Для постановки диагноза АФС используются клинические и лабораторные диагностические критерии АФС. АФС диагностируется при наличии минимум одного клинического и одного лабораторного диагностического критерия.

15. Клиническими диагностическими критериями АФС являются:

15.1. сосудистый тромбоз: один или более клинических эпизодов артериального, венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов любой локализации.

Тромботический эпизод в анамнезе может считаться клиническим критерием при отсутствии иных причин тромбоза. Поверхностные тромбозы не являются клиническим диагностическим критерием;

15.2. патология беременности:

один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода на 10-й или более недель гестации (нормальные физиологические признаки плода документированы УЗИ или непосредственным осмотром плода);

один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34-й недели гестации из-за выраженной преэклампсии, эклампсии или выраженной плацентарной недостаточности;

три и более последовательных случая спонтанных аборт до 10-ой недели гестации (исключение – анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения).

16. Лабораторные диагностические критерии АФС:

обнаружение ВА в плазме в двух или более случаях исследования с промежутком не менее 12 недель;

обнаружение анти-КЛ антител – IgG и (или) IgM в сыворотке или плазме выше верхней границы референтного диапазона используемого диагностического набора, выявляемых в двух или более случаях в течение не менее 12 недель;

обнаружение анти-β2ГП I антител IgG и (или) IgM в сыворотке или плазме выше верхней границы референтного диапазона используемого диагностического набора, выявляемых в двух или более случаях в течение не менее 12 недель.

Профиль аФЛА высокого риска:

наличие ВА;

ди-позитивность по аФЛА: наличие любых комбинаций двух видов аФЛА (ВА + анти-КЛ антитела, ВА + анти-β2ГП I антитела, анти-КЛ антитела + анти-β2ГП I антитела);

три-позитивность по аФЛА (одновременное наличие всех трех видов аФЛА);

постоянное наличие высоких титров анти-КЛ антител или анти-β2ГП I антител.

Профиль аФЛА высокого риска связан с повышенным риском тромботических и акушерских осложнений.

Профиль аФЛА низкого риска:

изолированное наличие анти-КЛ антител или анти-β2ГП I антител в низких титрах, особенно в случае их транзиторного выявления.

17. Факторами дополнительного риска развития тромбозов при АФС являются:

возраст (>55 лет для пациентов мужского пола и >65 лет для пациентов женского пола (далее – женщины));

наличие любых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, повышение уровня ЛПНП или снижение ЛПВП, курение, отягощенный семейный анамнез в отношении ранних сердечно-сосудистых заболеваний, индекс массы тела ≥ 30 кг/м², микроальбуминурия, СКФ <60 мл/мин);

наследственные тромбофилии;

прием оральных гормональных контрацептивов;

нефротический синдром;

злокачественные новообразования;

длительная иммобилизация.

ГЛАВА 4

ЛЕЧЕНИЕ АФС У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 18 ЛЕТ

18. Лечение пациентов старше 18 лет с установленным диагнозом АФС осуществляют врач общей практики (врач-терапевт) и (или) врач-акушер-гинеколог, и (или) врач-ревматолог совместно с врачом-специалистом, в чьей непосредственной компетенции находится основной симптом (синдром) заболевания, определяющий тяжесть состояния пациента.

В период острого тромбоза (в больничной организации здравоохранения) – врач-специалист, в чьей непосредственной компетенции находится основной симптом (синдром) заболевания (врач-хирург, врач-кардиолог, врач-невролог, врач-офтальмолог, врач-нефролог, врач-ангиохирург и иные).

ЛС, применяемые при лечении пациентов старше 18 лет с АФС, установлены согласно приложению 1.

19. Медицинская помощь пациентам старше 18 лет с АФС в амбулаторных условиях оказывается в следующих случаях:

19.1. первичная тромбопрофилактика у аФЛА-позитивных пациентов;

19.2. бессимптомным носителям аФЛА с профилем аФЛА высокого риска с или без сопутствующих дополнительных факторов риска тромбообразования рекомендуется прием низких доз ацетилсалициловой кислоты (далее – АСК) (до 100 мг/сутки);

19.3. женщинам с системными заболеваниями соединительной ткани (далее – СЗСТ) без тромбозов, акушерских осложнений в анамнезе с наличием аФЛА профиля высокого риска рекомендуется прием низких доз АСК (до 100 мг/сутки), с профилем аФЛА низкого риска – прием низких доз АСК (до 100 мг/сутки);

19.4. небеременным женщинам с акушерскими симптомами АФС в анамнезе рекомендуется прием низких доз АСК – до 100 мг/сутки после проведения оценки риска кровотечения/тромбообразования.

В случае наличия медицинских противопоказаний для назначения АСК согласно инструкции по медицинскому применению (листу-вкладышу) ЛС показано применение клопидогреля 75 мг/сутки с определением агрегации тромбоцитов (агрегатограммы).

20. Вторичная тромбопрофилактика при АФС:

20.1. пациентам старше 18 лет с достоверным АФС и первым венозным тромбозом: пациентам старше 18 лет с неспровоцированным первым венозным тромбозом показано длительное (пожизненное) лечение антикоагулянтами, ЛС выбора является варфарин, с целью поддержания МНО на уровне 2,5–3,0;

20.2. у три-позитивных пациентов старше 18 лет с артериальными тромбозами новые оральные антикоагулянты (далее – НОАК) не используются ввиду высокого риска рецидива тромбоза. Назначение НОАК следует рассматривать у пациентов старше 18 лет с венозными тромбозами только в случае недостижения целевых значений МНО или наличия медицинских противопоказаний к приему варфарина;

20.3. в случае развития тромбоза, спровоцированного другими факторами, длительность лечения антикоагулянтами проводится в течение 3–6 месяцев, как и в отсутствии АФС. В случае наличия у пациента старше 18 лет при повторных обследованиях профиля аФЛА высокого риска или иных факторов риска рецидива тромбоза длительность лечения увеличивается;

20.4. пациентам старше 18 лет с достоверным АФС и рецидивирующим венозным тромбозом, несмотря на проводимое лечение варфарином с поддержанием целевого МНО в диапазоне 2,0–3,0 показано:

дополнительное назначение АСК до 100 мг/сутки,
или увеличение дозы варфарина для достижения целевых значений МНО до 3,0–4,0,
или переход на лечение ЛС, применяемыми при лечении пациентов старше 18 лет с АФС, установленными согласно приложению 1.

21. Пациентам старше 18 лет с достоверным АФС и первым артериальным тромбозом:

рекомендован прием варфарина с поддержанием целевого МНО в диапазоне 2,0–3,0; оценка контроля качества терапии антикоагулянтами – по шкале SAMe-TT2R2 для текущего контроля качества терапии антикоагулянтами согласно приложению 2;

в случае повышенного индивидуального риска тромбообразования в качестве альтернативы назначают варфарин с поддержанием целевого МНО в диапазоне 2,0–3,0 с одновременным приемом АСК до 100 мг/сутки.

22. Пациентам старше 18 лет с рецидивирующими артериальными тромбозами, несмотря на лечение варфарином показано увеличение дозы варфарина для достижения целевых значений МНО до 3,0–4,0 и добавление к лечению низких доз АСК (75–100 мг/сутки) или перевод пациента на лечение НМГ.

В случае неэффективности ранее проводимого лечения или нарастания клинических симптомов в качестве ЛС решением врачебного консилиума применяют моноклональное антитело ритуксимаб, концентрат для приготовления раствора капельно 1 раз в неделю в соответствующей дозировке в течение 4 недель.

23. Лечение катастрофического АФС проводится в стационарных условиях:

сочетание антикоагулянтов (нефракционированный гепарин (далее – НФГ) или НМГ) в лечебных дозах: далтепарин 100 МЕ/кг каждые 12 часов или надропарин 86 МЕ/кг

каждые 12 часов, или эноксапарин 1 мг/кг каждые 12 часов (коррекция дозы НМГ в соответствии с величиной анти-Ха активности осуществляется согласно приложению 3) в сочетании с глюкокортикоидными гормонами (далее – ГК) – 0,5–1,0 мг/кг/сутки (пульс-терапия метилпреднизолоном – внутривенно 500–1000 мг в течение 3–5 дней до стабилизации состояния с последующим переходом на прием высоких доз метилпреднизолона – 1–2 мг/кг/сутки внутрь (в пересчете на преднизолон) и (или) с плазмаферезом (рекомендуется удаление до 2–3 литров плазмы в течение 3–5 дней), и (или) с внутривенным иммуноглобулином (далее – ВВИГ) – 0,4 г/кг/сутки в течение 5 последовательных дней или 1 г/кг/сутки в течение 2 последовательных дней.

Пациентам старше 18 лет с СЗСТ дополнительно назначают циклофосфамид в дозе 0,5–1,0 г/м² однократно внутривенно.

После острой фазы катастрофического АФС для медицинской профилактики рецидива тромбоза рекомендуется длительное лечение варфарином с поддержанием целевого МНО в диапазоне 3,0–4,0.

В случае рефрактерного катастрофического АФС применяют моноклональное антитело ритуксимаб в дозе 375 мг/м² 1 раз/неделю внутривенно капельно (начальная скорость инфузии 50 мг/ч, при отсутствии реакций гиперчувствительности возможно повышение скорости на 50 мг/ч каждые 30 мин (до 400 мг/ч), курс лечения составляет 4 недели. Назначение ритуксимаба проводится решением врачебного консилиума.

24. Оценка эффективности лечения:

24.1. в амбулаторных условиях:

врачом-ревматологом по направлению врача-терапевта (врача общей практики) 1 раз в три месяца;

эффективным считается лечение, если через 3 месяца при наличии тромбозов от момента начала антикоагулянтной терапии не возникло рецидивов тромбоза либо иных симптомов АФС;

24.2. в стационарных условиях эффективным считается лечение, если после завершения курса лечения в стационарных условиях произошло восстановление кровотока в заинтересованной зоне тромбоза и отсутствуют клинические и лабораторные диагностические критерии прогрессирования тромбоза либо его рецидива.

ГЛАВА 5

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ АКУШЕРСКИХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С АФС ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

25. Женщинам с профилем аФЛА высокого риска при отсутствии эпизодов тромбоза или венозного тромбоэмболического осложнения (далее – ВТЭО) или акушерских симптомов в анамнезе показано ежедневное назначение НМГ (далтепарин, надропарин, эноксапарин) в профилактической дозе в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем) ЛС с учетом массы тела.

26. Женщинам с достоверным (верифицированным) АФС с акушерскими симптомами в анамнезе (при отсутствии тромбозов в анамнезе) показано назначение профилактических доз НМГ ежедневно (далтепарин, надропарин, эноксапарин) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем) ЛС с учетом массы тела в сочетании с низкими дозами АСК ежедневно (12–36 недели беременности) – 75 мг/сутки.

В случае наличия медицинских противопоказаний для назначения АСК согласно инструкции по медицинскому применению (листочку-вкладышу) ЛС показано применение клопидогреля 75 мг/сутки.

При назначении профилактических доз НМГ специфический контроль антикоагулянтной терапии во время беременности и в послеродовом периоде не требуется.

27. Женщинам с достоверным (верифицированным) АФС с акушерскими симптомами в анамнезе и с одним или более эпизодом ВТЭО в анамнезе показано:

повышение дозы НМГ до лечебной в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем) ЛС: далтепарин – 100 МЕ/кг каждые 12 часов 2 раза в сутки или надропарин – 86 МЕ/кг каждые 12 часов 2 раза в сутки, или эноксапарин – 1 мг/кг каждые 12 часов 2 раза в сутки под контролем уровня анти-Ха-активности;

назначение по медицинским показаниям иммуноглобулина нормального человеческого для внутрисосудистого введения (решение о назначении принимается врачебным консилиумом в дозе 0,4 г/кг/сутки в течение 5 дней).

28. Женщинам с достоверным (верифицированным) АФС с одним или более эпизодом тромбоза или ВТЭО в анамнезе показано ежедневное назначение НМГ (далтепарин, надропарин, эноксапарин) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем) ЛС в лечебной дозе в сочетании с низкими дозами АСК ежедневно 75 мг/сутки (12–36 недели беременности) или клопидогрель 75 мг/сутки при наличии медицинских противопоказаний к АСК.

НМГ (далтепарин, надропарин, эноксапарин) отменяются за 12 часов до родоразрешения (хирургического вмешательства), назначаются через 8–12 часов в послеродовом (послеоперационном) периоде.

При дефиците антитромбина III (снижение активности до уровня менее 60 %) у женщин с АФС во время беременности, при подготовке к родоразрешению, а также в послеродовом периоде врачебным консилиумом принимается решение о назначении заместительной терапии концентрата антитромбина III человеческого в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем) ЛС или свежезамороженной плазмой (далее – СЗП).

Дородовая госпитализация женщин с АФС осуществляется в сроке беременности 37–38 недель (266–273 дней).

29. В послеродовом периоде в течение первых 6 недель с тромбопрофилактической целью показано продолжение ежедневного введения НМГ (далтепарин, надропарин, эноксапарин) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем) ЛС в сочетании с низкими дозами АСК. Через 6 недель после родоразрешения женщины с наличием эпизода тромбоза или ВТЭО в анамнезе переводятся на прием варфарина в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем) ЛС с поддержанием целевого МНО с учетом вида тромбоза, женщины с наличием только акушерских симптомов АФС – на прием низких доз АСК.

30. Оказание медицинской помощи беременным женщинам с АФС при развитии тромбоза осуществляется в стационарных условиях.

31. Критериями эффективности лечения являются:

отсутствие эпизодов тромбоза;

отсутствие признаков рецидива тромбоза (при наличии тромбозов в анамнезе);

отсутствие акушерских симптомов АФС (продолгование беременности).

ГЛАВА 6 ОСОБЕННОСТИ АФС У ПАЦИЕНТОВ ДО 18 ЛЕТ

32. Перечень симптомов (синдромов) заболевания, ассоциированных с присутствием аФЛА у пациентов до 18 лет, кроме венозных или артериальных тромбозов, включает:

неврологические (транзиторная ишемическая атака мигрень, хорей, эпилепсия, псевдоопухоль головного мозга, когнитивные нарушения);

кожные (сетчатое ливедо, кожные язвы, хроническая крапивница, псевдоваскулитные проявления, фульминантная пурпура);

сердечно-сосудистые (поражение клапанов сердца от утолщения до формирования вегетаций на клапанах, внутрисердечные тромбы, легочная гипертензия);

почечные (острое или подострое повреждение почек, протеинурия, гематурия, нефротический синдром), надпочечниковая недостаточность;

гематологические (лейкопения, тромбоцитопения, Кумбс-положительная аутоиммунная гемолитическая анемия, сочетание тромбоцитопении и Кумбс-положительной аутоиммунной гемолитической анемии – синдром Эванса-Фишера);

кровотечения на фоне присутствия ВА и гипопротромбинемии с увеличением протромбинового времени (далее – ПВ) и АЧТВ.

33. Диагноз АФС устанавливают у пациентов до 18 лет при наличии доказанного тромбоза или патологии беременности у пациентов от 12 до 18 лет и одного из лабораторных критериев, регистрируемых в сыворотке или плазме пациента до 18 лет в количестве, превышающем референтный интервал нормы, установленный производителем, в двух или более случаях в течение не менее 12 недель с помощью соответствующего стандартизованного метода исследования путем определения:

присутствия в крови пациента до 18 лет ВА;

обнаружения анти-β2 ГП I антител IgG и (или) IgM;

обнаружения анти-КЛ антител IgG и (или) IgM.

34. Классификация, принципы лабораторной диагностики АФС у пациентов до 18 лет и старше 18 лет аналогичны.

Обязательному исследованию на аФЛА подлежат пациенты до 18 лет с тромбозами и пациенты до 18 лет из семей с отягощенной наследственностью по возникновению инфарктов, ишемических инсультов и других тромбоэмболических осложнений.

Дополнительные диагностические мероприятия по выявлению наследственных тромбофилий проводятся согласно клиническому протоколу по профилю заболевания (генетическое тестирование на антитромбин III, протеин С и протеин S, выявление мутации G1691A гена FV (Лейден) и мутации G20210A гена протромбина, гипергомоцистеинемии с мутацией или без мутации C677T гена MTHFR).

35. Первичная тромбопрофилактика у аФЛА-позитивных пациентов до 18 лет проводится при бессимптомном носительстве аФЛА без признаков доказанного тромбоза и не является медицинским показанием для назначения пациентам до 18 лет антиагрегантной или антикоагулянтной терапии.

ЛС, применяемые при лечении пациентов до 18 лет с АФС, установлены согласно приложению 1.

Пациентам до 18 лет с СЗСТ без тромбозов, акушерских осложнений в анамнезе и наличием аФЛА показан профилактический прием АСК в дозе 1–2 мг/кг/сутки.

Стартовая доза АСК – 1 мг/кг в сутки внутрь, в одно и то же время суток после еды. Для пациентов от 12 до 18 лет и с массой тела более 50 кг допустим прием таблетированной формы АСК в дозе 75 мг 1 раз в сутки.

В случае наличия медицинских противопоказаний для назначения АСК согласно инструкции по медицинскому применению (листу-вкладышу) ЛС показано применение клопидогреля 75 мг/сутки с определением агрегации тромбоцитов (агрегатограммы) на фоне приема ЛС.

Пациенты до 18 лет, носители аФЛА, при первых симптомах остро возникшего заболевания, вызванного предположительно вирусами гриппа А или В, вирусами из группы Коксаки, ветряной оспы, Эпштейна-Барра, цитомегаловируса, аденовируса или бактериальной инфекцией прекращают прием ЛС, содержащих АСК. Для снижения температуры используют парацетамол в возрастной дозе при отсутствии медицинских противопоказаний (повышенная чувствительность к парацетамолу или компонентам ЛС, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, нарушения функции почек и печени и иные). Разовая доза составляет 10–15 мг/кг, суточная – 40–60 мг/кг, кратность приема 3–4 раза с интервалом между приемами не менее 4 часов.

36. При возникновении тромботических осложнений антикоагулянтная терапия проводится в стационарных условиях.

ЛС выбора при остро возникшем тромбозе является НФГ, раствор для инъекций, содержащий 5000 МЕ в 1 мл. Стартовую дозу НФГ 50 ЕД/кг вводят внутривенно в течение 5–10 минут (максимум 5000 ЕД) в качестве нагрузочной дозы. Затем следует непрерывная внутривенная инфузия НФГ с постоянной скоростью в течение суток

(максимальная начальная скорость 1300 ЕД/ч). При отсутствии печеночной недостаточности рекомендуемая скорость инфузии составляет 28 ЕД/кг/час, 20 ЕД/кг/час и 18 ЕД/кг/час у пациентов младше 12 месяцев, у пациентов от 1 до 15 лет и у пациентов от 16 лет до 18 лет соответственно.

При уровне АЧТВ 60–85 сек (R(АЧТВ) – 1,5–2,3) продолжают введение антикоагулянта в выбранном режиме и в назначенной дозе. Повторный контроль осуществляют через 6 часов. Зарегистрированный дважды подряд с интервалом времени в 6 часов уровень АЧТВ 60–85 сек. (R (АЧТВ) – 1,5–2,3) позволяет перейти в режим контроля, выполняемый 1 раз в сутки при стабильном состоянии пациента.

Если величина АЧТВ (R(АЧТВ)) не укладывается в целевой диапазон, проводят коррекцию скорости титрования НФГ в соответствии приложениям 4 и 5.

Продолжительность внутривенного введения антикоагулянта у пациентов до 18 лет определяется временем, необходимым для стабилизации и достижения удовлетворительного состояния пациента. Через 5–7 дней после начала внутривенного введения НФГ пациента до 18 лет переводят на подкожное (далее – п/к) введение НМГ или прием внутрь варфарина в расчетной дозе.

37. Вместо НФГ пациентам до 18 лет, независимо от возраста, могут быть использованы НМГ.

В зависимости от ситуации возможен подбор лечебной дозы НМГ (стартовая доза – далтепарин до 100 анти-Ха МЕ/кг массы тела 2 раза в сутки с интервалом 12 часов или надропарин в дозе 86 анти-Ха МЕ/кг (0,1 мл/10 кг) через 12 часов п/к, или эноксапарин в разовой дозе 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг) массы тела, вводимой 2 раза в сутки через 12 часов). После 2–3 дней введения НМГ в выбранной дозе оценивают адекватность вводимой дозы по уровню анти-Ха активности крови пациента до 18 лет через 3–4 часа после введения очередной дозы ЛС – Ха активность крови не должна превышать 0,6–0,8 анти-Ха МЕ/мл. Дозирование НМГ у пациентов до 18 лет осуществляется согласно приложению 6.

Оценить эффективность терапии НМГ также можно по изменению отношения АЧТВ пациента до 18 лет к величине АЧТВ в контроле в виде показателя R(АЧТВ). Отсутствие увеличения R(АЧТВ) по сравнению с его исходным значением через 3–4 часа после п/к введения антикоагулянта указывает на недостаточность дозы НМГ и определяет медицинские показания для эмпирического увеличения суточной дозы. Увеличение R(АЧТВ) более 1,5–1,7 перед введением очередной терапевтической дозы НМГ указывает на передозировку антикоагулянта.

В случае тромбоцитопении (менее $100 \times 10^9/\text{л}$) у пациентов до 18 лет с тромбозом рассчитываемая на единицу массы тела (килограмм) лечебная суточная доза НМГ в анти-Ха МЕ/кг количественно равна содержанию тромбоцитов в единице объема крови (литр) (применимо для ситуаций, связанных с назначением далтепарина или надропарина). Например, если число тромбоцитов периферической крови равно $50 \times 10^9/\text{л}$, то суточная доза НМГ составит 50 анти-Ха МЕ/кг. Эноксапарин у пациентов до 18 лет с тромбоцитопенией (менее $100 \times 10^9/\text{л}$) не рекомендован.

Антидот для всех гепаринов – протамина сульфат: 1 мг протамина сульфата нейтрализует 100 анти-Ха МЕ НМГ или 100 ЕД НФГ.

38. При необходимости продления антикоагулянтной терапии показан перевод пациентов до 18 лет с доказанным тромбозом на АВК (варфарин). Стартовая суточная доза варфарина для пациентов до 18 лет без нарушения функции печени в возрасте до 7 лет – 0,1–0,2 мг/кг. Стартовая доза варфарина для пациентов в возрасте 10–12 лет – 3,75 мг 1 раз в сутки. Для пациентов до 18 лет с массой тела свыше 50 кг стартовая доза варфарина 5 мг 1 раз в сутки.

Для перехода с гепаринотерапии на варфарин (на фоне гепаринотерапии) через 96 часов от начала приема варфарина регистрируют ПВ и МНО. При величине МНО менее 1,5 (или более 3,5) предполагаемую недельную, а, следовательно, и суточную дозу повышают (или уменьшают) на 20 %. Следующий контроль МНО выполняют через 4–5 дней после коррекции. Если величина МНО в диапазоне от 1,5 до 2,0 (или 3,5–2,5),

то предполагаемую недельную, а, следовательно, и суточную дозу повышают (или уменьшают) на 10 %. После достижения уровня МНО, превышающего 2,0, отменяют гепарин. Оптимальное значение МНО – 2,0–3,0. После первого эпизода тромбоза прием антикоагулянтов продолжают на протяжении не менее 3 месяцев.

39. При непереносимости варфарина или недостижении целевых и стабильных значений МНО по решению врачебного консилиума может быть назначен ривароксабан. Стартовая доза ривароксабана, таблетки для приема внутрь, для пациентов до 18 лет, не имеющих нарушений функции печени, массой тела 15–25 кг, составляет 2,5 мг 2 раза в сутки, массой тела 25–50 кг – 5 мг 2 раза в сутки, массой тела 50–70 кг – 10 мг 2 раза в сутки, массой тела более 70 кг – согласно инструкции по медицинскому применению (листку-вкладышу) ЛС. Контроль эффективности терапии осуществляют через 24–48 часов после приема, определяя величину ПВ. Увеличение ПВ на 25–35 % по сравнению с исходным значением подтверждает терапевтический эффект ЛС. Снижение активности факторов протромбинового комплекса до 60 % и менее косвенно указывает на передозировку. НОАК с прямым механизмом действия не следует применять у три-позитивных пациентов до 18 лет и пациентов до 18 лет с артериальными тромбозами ввиду высокого риска рецидива тромбоза.

40. После восстановления кровотока в заинтересованной зоне тромбоза принимают решение об отмене антикоагулянтов: пациентам до 18 лет с достоверным АФС и первым не спровоцированным венозным тромбозом продолжительность приема антикоагулянтов определяется временем, на протяжении которого регистрируют присутствие серологических маркеров АФС.

41. В случае развития тромбоза, спровоцированного другими факторами, длительность лечения антикоагулянтами аналогична таковой в отсутствии АФС. Более длительное лечение возможно в случае наличия у пациента до 18 лет профиля аФЛА высокого риска при повторных исследованиях или иных факторах риска рецидива тромбоза.

42. Пациентам до 18 лет с достоверным АФС и рецидивирующим венозным тромбозом, несмотря на проводимое лечение варфарином с поддержанием целевого МНО в диапазоне 2,0–3,0 возможно дополнительное назначение АСК до 1–2 мг/кг в сутки. В качестве альтернативы возможно повышение целевых значений МНО до 3,0–4,0 или переход на лечение НМГ.

43. Пациентам до 18 лет с достоверным АФС и рецидивирующим артериальным тромбозом рекомендован прием варфарина с поддержанием целевого МНО в диапазоне 3,0–4,0 с учетом индивидуального риска кровотечения, тромбообразования или назначение варфарина с поддержанием целевого МНО в диапазоне 2,0–3,0 и одновременным приемом АСК в дозе 1–2 мг/кг в сутки. НОАК не назначается пациентам до 18 лет с достоверным АФС и артериальными тромбозами в анамнезе ввиду высокого риска рецидива тромбоза.

44. В случае неэффективности ранее проводимого лечения или нарастания симптомов (синдромов) заболевания пациентам в возрасте от 12 до 18 лет с рецидивирующими тромбозами решением врачебного консилиума может быть назначено моноклональное антитело ритуксимаб в дозе 375 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в неделю в течение 4 недель согласно инструкции по медицинскому применению (листку-вкладышу) ЛС.

45. Лечение пациентов до 18 лет с катастрофическим АФС аналогично лечению пациентов старше 18 лет и предусматривает сочетание антикоагулянтов (НФГ или НМГ) в лечебных дозах с пульс-терапией ГК (метилпреднизолон в дозе 25–30 мг/кг в сутки) в течение 3–5 дней до стабилизации состояния с последующим переходом на прием ГК (1–2 мг/кг/сутки внутрь в пересчете на преднизолон) и плазмаферезом (рекомендуется удаление до 2–3 литров плазмы в течение 3–5 дней), и (или) ВВИГ (0,4 г/кг/сутки в течение 5 дней подряд или от 0,4 до 1 г/кг однократно в течение 2 последовательных дней).

После острой фазы катастрофического АФС для медицинской профилактики рецидива тромбоза показано длительное антикоагулянтное лечение варфарином с поддержанием целевого МНО в диапазоне 3,0–4,0.

46. Гипопротромбинемия, ассоциированная с присутствием ВА, определяет медицинские показания для использования ГК для предупреждения кровотечения в дозе 25–30 мг/кг в сутки (пульс-терапия метилпреднизолоном – внутривенно 500–1000 мг 1 раз в день в течение 3–5 дней до стабилизации состояния) с последующим переходом на прием высоких доз ГК – 1–2 мг/кг/сутки внутрь в пересчете на преднизолон). В случае кровотечения для усиления иммуносупрессивной терапии может быть использовано моноклональное антитело ритуксимаб в дозе 375 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в неделю в течение 4 недель.

Выявляют гипопротромбинемия по увеличению ПВ на фоне снижения активности факторов протромбинового комплекса за счет преимущественной потери активности фактора свертывания крови II вследствие присутствия патологических ингибиторов свертывания.

Гемостатическая терапия предусматривает введение концентрата не активированных факторов протромбинового комплекса:

при кровотечении на фоне нарушений свертывания крови, включая снижение активности факторов протромбинового комплекса, ЛС первой линии для коррекции нарушений плазменного звена свертывания является СЗП. Введение СЗП в количестве 10,0 мл/кг массы тела в течение часа позволяет повысить активность факторов протромбинового комплекса на 5–8 % по сравнению с исходным значением. Если трансфузия СЗП с такой объемно-скоростной характеристикой невозможна или не дает эффекта, используется концентрат не активированных факторов протромбинового комплекса, содержащий факторы свертывания крови II, VII, IX, X, протеин S и протеин C. Для остановки кровотечения целевой показатель активности факторов протромбинового комплекса не менее 80 %, а содержания фибриногена не менее 1,5 г/л;

снижение активности факторов протромбинового комплекса менее 25 % при содержании фибриногена более 1,0 г/л определяет медицинские показания для селективного введения концентрата факторов протромбинового комплекса (II, VII, IX, X в сочетании с протеином С и протеином S). Трансфузия концентрата факторов протромбинового комплекса (II, VII, IX, X в сочетании с протеином С и протеином S) в дозе 1 МЕ/кг массы тела повышает активность факторов протромбинового комплекса на 1 %.

47. Медицинская профилактика АФС у пациентов до 18 лет с аФЛА включает устранение факторов риска тромбозов, таких как ожирение, избыточная масса тела, отказ от эстроген-содержащих контрацептивов, употребления алкоголя, курения.

Обязательны мероприятия, связанные с санацией очагов хронической инфекции, лечение основного заболевания, на фоне которого выявлены серологические маркеры АФС.

Существенное значение имеют здоровый образ жизни, рациональное чередование физических и умственных нагрузок, соблюдение режима дня и диеты в соответствии с возрастом. Наличие гипергомоцистеинемии нивелируют назначением витаминов группы В и фолиевой кислоты в возрастных дозах.

48. Вакцинация рекомендована всем пациентам до 18 лет с аФЛА с целью снижения инфекционной заболеваемости.

Вакцинация живыми аттенуированными вакцинами не показана пациентам с СЗСТ, а также пациентам до 18 лет со сниженным иммунным ответом.

В связи с повышенной вероятностью развития тромбоза у пациентов до 18 лет, перенесших инфекцию COVID-19, вакцинация против инфекции COVID-19 пациентов до 18 лет с аФЛА не рекомендована.

ГЛАВА 7 МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АФС В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

49. Медицинское наблюдение пациентов с АФС, осуществляют организации здравоохранения, оказывающие медицинскую помощь в амбулаторных условиях по месту жительства (месту пребывания), месту работы (учебы, службы) граждан, иные организации здравоохранения, оказывающие медицинскую помощь.

50. Медицинское наблюдение пациентов с АФС в амбулаторно-поликлинических организациях здравоохранения осуществляет врач общей практики (врач-терапевт или врач-педиатр) или врач-акушер-гинеколог с консультацией врача-ревматолога (врача – детского кардиоревматолога) при наличии медицинских показаний или врача-специалиста, в чьей непосредственной компетенции находится основной симптом (синдром) заболевания, определяющий тяжесть состояния пациента.

51. Перечень диагностических исследований и кратность медицинского наблюдения врачами-специалистами при отсутствии тромбозов:

- осмотр врача общей практики (врача-терапевта, врача-педиатра) – 2–4 раза в год;
- ОАК – 2 раз в год;
- ОАМ – 1 раз в год;
- ЭКГ – 1 раз в год;
- РОГП – 1 раз в год (для пациентов старше 18 лет);
- БАК с исследованием уровней креатинина, мочевины, глюкозы, общего белка, АЛТ, АСТ, общего билирубина, СРБ – 1 раз в год;
- коагулограмма: фибриноген, АЧТВ, МНО, D-димер – 1 раз в год;
- определение концентрации аФЛА: ВА, аКЛ (IgG и (или) IgM изотипов), β2-ГП I (IgG и (или) IgM изотипов) – 1 раз в год;
- консультация врача-стоматолога-терапевта (врача-стоматолога детского) – 1 раз в год;
- консультация врача-акушера-гинеколога 1 раз в год (для пациентов старше 18 лет).

52. Перечень диагностических исследований и кратность медицинского наблюдения врачами-специалистами при наличии тромбозов:

- осмотр врача общей практики (врача-терапевта или врача-педиатра) и (или) врача-специалиста по основному симптому (синдрому) заболевания – 4 раза в год;
- ОАК – 4 раз в год;
- ОАМ – 4 раз в год;
- ЭКГ – 1 раз в год;
- РОГП – 1 раз в год (для пациентов старше 18 лет);
- БАК с исследованием уровней креатинина, мочевины, глюкозы, общего белка, АЛТ, АСТ, общего билирубина, СРБ – не менее 1 раз в год;
- коагулограмма: фибриноген, АЧТВ, МНО, D-димер – на этапе подбора дозы или замены антикоагулянта контроль коагулограммы (фибриноген, АЧТВ, МНО, D-димер) выполняют 1–2 раза в неделю; при стабилизации свертывания и достижения целевых значений коагуляционных показателей после подбора дозы – 1 раз в месяц; далее не менее 2 раза в год;
- определение концентрации аФЛА: ВА, аКЛ (IgG и (или) IgM изотипов), β2-ГП I (IgG и (или) IgM изотипов) не менее 1 раз в год;
- консультация врача-стоматолога-терапевта (врача-стоматолога детского) – 1 раз в год;
- консультация врача-акушера-гинеколога 1 раз в год (для пациентов старше 18 лет);
- УЗИ сосудов области локализации перенесенного тромбоза – не менее 1 раза в год;
- консультации врачей-специалистов по медицинским показаниям.

53. Особенности медицинской профилактики АФС являются:
первичная медицинская профилактика АФС отсутствует;

основу вторичной медицинской профилактики составляет адекватная антикоагулянтная терапия с целью предотвращения рецидива тромбоза;
отказ от вредных привычек;
поддержание нормальной массы тела;
санация хронических очагов инфекции;
отказ от приема женщинами эстрогенсодержащих противозачаточных ЛС;
планирование женщинами беременности под медицинским наблюдением;
избегание инсоляции, обезвоживания, стрессовых ситуаций, немотивированного приема ЛС.

Приложение 1

к клиническому протоколу
«Оказание медицинской помощи
пациентам (взрослое и детское население)
с антифосфолипидным синдромом»

ЛС, применяемые при лечении пациентов с АФС

№ п/п	Фармакологическая подгруппа анатомо-терапевтическо-химической классификационной системы ЛС	Международное непатентованное наименование (далее – МНН) ЛС	Лекарственные формы, дозировки	
1	B01AA АВК	Варфарин	таблетки 2,5 мг; 3 мг и 5 мг	
2	B01AB Прямые антикоагулянты на основе гепарина и его производных	Гепарин	раствор для внутривенного и п/к введения (для инъекций) 5000 МЕ/мл 5 мл	
			Далтепарин	раствор для инъекций 2500 МЕ анти-Ха/0,2 мл
				раствор для инъекций 5000 МЕ анти-Ха/0,2 мл
		раствор для инъекций 1000 МЕ анти-Ха/1 мл		
		Эноксапарин	раствор для инъекций 2000 анти-Ха МЕ/0,2 мл	
			раствор для инъекций 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл	
			раствор для инъекций 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл	
			раствор для инъекций 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл	
		Надропарин	раствор для п/к введения 2850 МЕ анти-Ха/0,3 мл	
			раствор для п/к введения 3800 МЕ анти-Ха/0,4 мл	
раствор для п/к введения 5700 МЕ анти-Ха/0,6 мл				
раствор для п/к введения 7600 МЕ анти-Ха/0,8 мл				
раствор для п/к введения 11400 МЕ анти-Ха/0,6 мл				
3	B01AF Прямые ингибиторы фактора Ха	Ривароксабан	таблетки, покрытые (пленочной) оболочкой. 2,5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг	
4	L01XC Моноклональные антитела	Ритуксимаб	концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 10 мл	
			концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 30 мл	
5	H02A Кортикостероиды для системного применения	Метилпреднизолон	таблетки 4 мг, 8 мг, 16 мг, 32 мг; стерильный порошок (лиофилизат) для приготовления раствора для инъекций 40 мг, 125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг	
6	B01AC Ингибиторы агрегации тромбоцитов (исключая гепарин)	Клопидогрел	таблетки, покрытые оболочкой, 75 мг; капсулы 75 мг	
7	N02B Прочие анальгетики-антипиретики	АСК	таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 50 мг, 75 мг, 100 мг; таблетки 500 мг	
		Парацетамол	сироп 24 мг/мл 100 мл; раствор для приема внутрь (сироп) 30 мг/мл 90 мл (пациентам до 18 лет);	

			таблетки 200 мг, 500 мг; суппозитории ректальные 50 мг, 80 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 250 мг, 300 мг; суспензия для приема внутрь 24 мг/мл; раствор для инфузий 10 мг/мл 50 мл, 100 мл
--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Приложение 2

к клиническому протоколу
«Оказание медицинской помощи
пациентам (взрослое и детское население)
с антифосфолипидным синдромом»

Шкала SAMe-TT2R2 для текущего контроля качества терапии антикоагулянтами*

№ п/п	Акроним	Фактор риска	Баллы
1	S	Женский пол	1
2	A	Возраст моложе 60 лет	1
3	Me	Наличие более 2 сопутствующих заболеваний: артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, поражение периферических артерий, инсульт, заболевания легких, печени, почек	1
4	T	Стратегия лечения (контроль ритма)	1
5	T	Курение (в пределах 2 лет)	2
6	R	Раса (не европеоидная)	2
7	Максимальное значение	8	

* Интерпретация результатов: при количестве баллов 0–1 можно ожидать устойчивости МНО и хорошего клинического эффекта от приема варфарина; при наличии более 2 баллов лечение пациента новыми пероральными антикоагулянтами может быть предпочтительнее, так как вероятность адекватной гипокоагуляции АВК низкая. Обязательным остается использование варфарина у пациентов с протезированными клапанами, при хронических заболеваниях почек со сниженной скоростью фильтрации менее 30 мл/мин.

Приложение 3

к клиническому протоколу
«Оказание медицинской помощи
пациентам (взрослое и детское население)
с антифосфолипидным синдромом»

Коррекция дозы НМГ в соответствии с величиной анти-Ха активности

№ п/п	Величина анти-Ха активности	Задержка введения следующей дозы	Изменение дозы	Следующее измерение величины анти-Ха активности
1	<0,35	–	Увеличить на 25 %	Через 3–4 часа после следующей дозы
2	0,35–0,49	–	Увеличить на 10 %	Через 3–4 часа после следующей дозы
3	0,5–1,0	–	–	На следующий день, в течение недели
4	1,1–1,5	–	Уменьшить на 20 %	Перед следующим введением
5	1,6–2,0	На 3 часа	Уменьшить на 30 %	Перед следующим введением и через 3–4 часа после следующей дозы
6	> 2,0	Пока уровень анти-Ха активности не станет <0,5	Уменьшить на 40 %	Перед следующим введением и каждые 12 часов, пока уровень анти-Ха активности не станет < 0,5

Приложение 4
к клиническому протоколу
«Оказание медицинской помощи
пациентам (взрослое и детское население)
с антифосфолипидным синдромом»

Дозирование НФГ по величине АЧТВ*

№ п/п	АЧТВ (сек)	Повторить болюс (МЕ)	Прекратить инфузию (мин)	Коррекция дозы (МЕ/кг/час)	Время следующего измерения АЧТВ
1	<50	Макс 5000	0	+ 3 МЕ/кг/час	6 ч
2	50–59	0	0	+ 3 МЕ/кг/час	6 ч
3	60–85	0	0	Без изменений	Следующее утро
4	86–95	0	0	– 2 МЕ/кг/час	Следующее утро
5	96–120	0	30	– 2 МЕ/кг/час	6 ч
6	> 120	0	60	– 4 МЕ/кг/час	6 ч

* Стартовый болюс 80 МЕ/кг (не более 5000 МЕ), затем инфузия 18 МЕ/кг/час (не более 1250 МЕ/час).

Приложение 5
к клиническому протоколу
«Оказание медицинской помощи
пациентам (взрослое и детское население)
с антифосфолипидным синдромом»

Коррекция дозы НФГ с использованием R(АЧТВ)*

№ п/п	R(АЧТВ)	Коррекция дозы
1	<1,2	Болюс 80 МЕ/кг + увеличить инфузию на 4 МЕ/кг/час
2	1,2–1,5	Болюс 40 МЕ/кг + увеличить инфузию на 2 МЕ/кг/час
3	1,5–2,3	Без изменений
4	2,4–3	Уменьшить скорость инфузии на 2 МЕ/кг/час
5	>3	Остановить введение на 1 час, затем продолжить, уменьшив скорость введения на 4 МЕ/кг/час

* Стартовый болюс 80 МЕ/кг (не более 5000 МЕ), затем инфузия 18 МЕ/кг/час (не более 1250 МЕ/час).

Приложение 6
к клиническому протоколу
«Оказание медицинской помощи
пациентам (взрослое и детское население)
с антифосфолипидным синдромом»

Дозирование НМГ у пациентов до 18 лет

№ п/п	ЛС, МНН	Категория пациентов	Цель назначения	
			лечение тромбоза	медицинская профилактика тромбоза
1	Эноксапарин	Пациенты от 1 до 28 дней	1,5 мг/кг через 12 часов п/к	0,75 мг/кг через 12 часов п/к
		Пациенты ≥2 месяцев, пациенты до 18 лет	1,0 мг/кг через 12 часов п/к	0,5 мг/кг через 12 часов п/к

2	Далтепарин	Пациенты от 29 дней до 11 месяцев 29 дней и пациенты <2 лет	150 анти Ха МЕ/кг через 12 часов п/к	75 анти Ха МЕ/кг через 12 часов п/к
		Пациенты от 2 до 8 лет	125 анти Ха МЕ/кг через 12 часов п/к	50 анти Ха МЕ/кг через 12 часов п/к
		Пациенты от 8 до 18 лет	100 анти Ха МЕ/кг через 12 часов п/к	50 анти Ха МЕ/кг через 12 часов п/к
3	Надропарин	Пациенты от 0 до 18 лет	86 анти Ха МЕ/кг через 12 часов п/к	86 анти Ха МЕ/кг через 24 часа п/к