

**АО «Медицинский Университет Астана»  
Кафедра: внутренних болезней интернатуры**

**СРС**

**«Антикоагулянты прямого действия. Классификация, показания, противопоказания, побочные эффекты. Режимы дозирования. Методы контроля терапии.»**

Выполнила: Цепелева Т.

Группа: 785 ВБ

Проверила: Садыкова Д.З.

Астана 2018г

- 
- Антикоагулянты прямого действия отличаются по механизмам и степени избирательности (селективности) действия на факторы свертывания крови.

# Классификация

- Выделяют:
  - **Антикоагулянты прямого действия (нуждаются в кофакторах):**
    - ✧ НФГ (нефракционный гепарин);
    - ✧ низкомолекулярные гепарины (НМГ);
    - ✧ ингибитор активированного X (Ха) фактора свертывания крови — фондапаринукс натрия.
  - **Антикоагулянты прямого действия (не нуждаются в кофакторах):**
    - ✧ ингибиторы тромбина прямого действия (аргатробан<sup>®</sup>, бивалирудин<sup>®</sup>, лепирудин<sup>®</sup>, дабигатран, ривароксабан).

## По избирательности действия

- **Неселективные препараты:**

- ✧ НФГ;
- ✧ НМГ. • НФГ и НМГ способствуют инактивации нескольких факторов свертывания крови.

- **Селективные препараты:**

- ✧ ингибитор активированного X (Xa) фактора свертывания крови;
- ✧ ингибиторы тромбина прямого действия.

В настоящее время на практике в основном используют препараты для парентерального введения. ЛС для приема внутрь (дабигатран, ривароксабан) активно изучаются и пока рекомендованы только для профилактики венозных тромбозов в ортопедической хирургии.

# Прямые антикоагулянты

- Нефракционированный гепарин (НФГ),
- низкомолекулярные гепарины (НМГ):

Международное наименование НМГ	Примеры препаратов	Молекулярная масса	Анти-Ха/ анти-IIa
Дальтепарин	Фрагмин	2-9 кД	2,7:1
Эноксапарин	Клексан	3-8 кД	3,8:1
Тинзапарин	Инногеп	3-6 кД	1,9:1
Ревипарин	Кливарин	Средняя масса 4 кД	3,5:1
Надропарин	<b>Фраксипарин</b>	Средн. масса 4,5 кД	3,6:1
Ардепарин	Нормифло	Средняя масса 6 кД	1,9:1

# Механизм действия

Препараты нейтрализуют факторы свертывания в плазме крови. **Нефракционированный гепарин**

Представлен смесью гликозаминогликанов разной молекулярной массы, часть из которых способна связываться с антитромбином, увеличивая его способность образовывать соединение с рядом активированных факторов свертывания крови (IIa, IXa, Xa, XIa и XIIa). Ключевую роль отводят воздействию на Xa и IIa (тромбин). Соотношение активности против фактора Xa и активности против фактора IIa у НФГ составляет 1:1. Низкомолекулярные гепарины

## **Препараты НМГ**

Получают в результате химической или ферментативной деполимеризации НФГ. По механизму действия они не отличаются от НФГ, но в большей степени влияют на Ха, чем на IIa (тромбин). Соотношение активности против фактора Ха и активности против фактора IIa у НМГ составляет 2–4:1.

## **Фондапаринукс натрия**

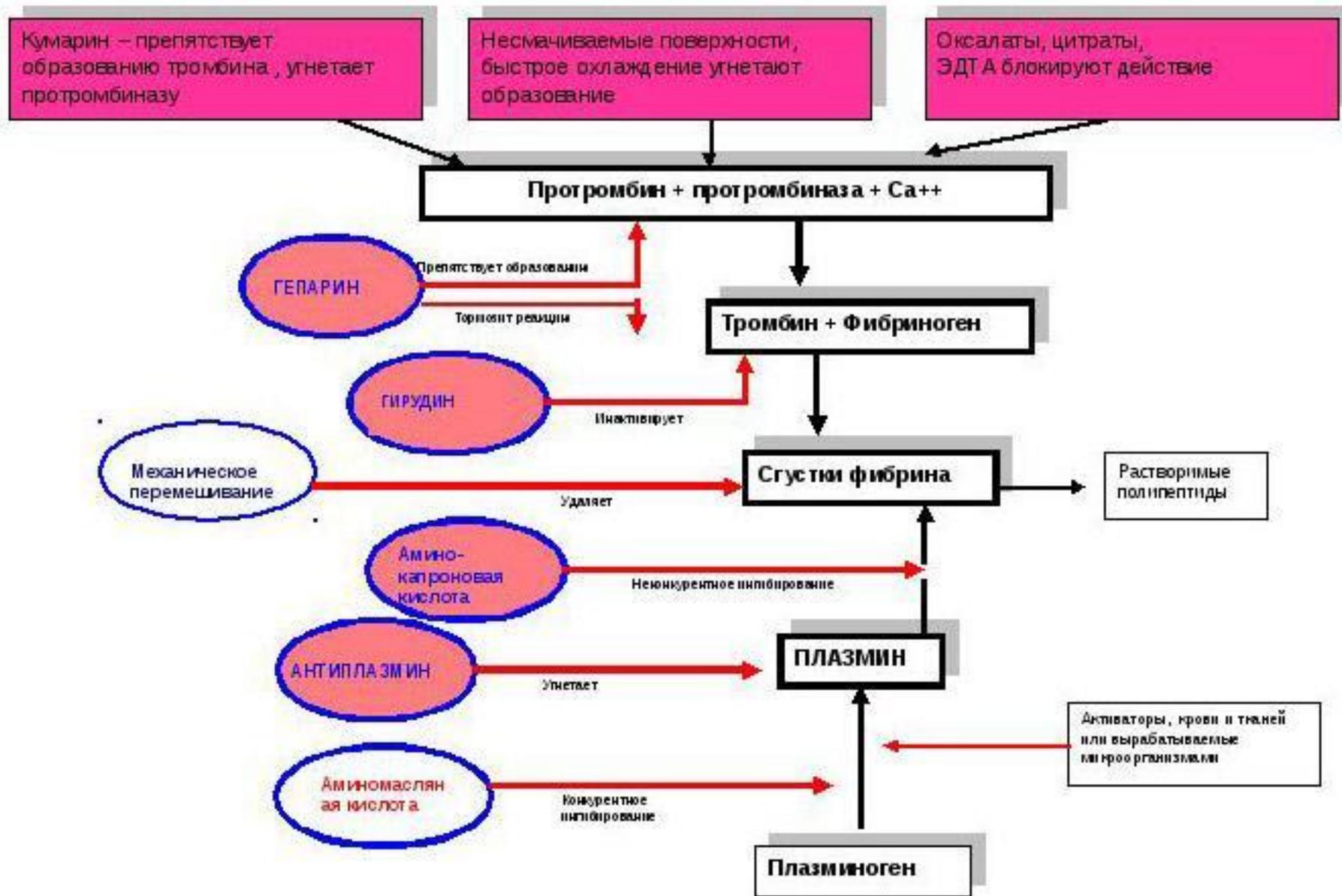
Это синтетический сульфатированный пентасахарид, аналог участка молекулы гепарина, с помощью которой он взаимодействует с антитромбином. В результате из каскада свертывания крови избирательно удаляется Ха.

# Прямые антикоагулянты

- Новые препараты избирательного действия, блокирующие тромбин или фактор Ха:

Принцип действия	Примеры
прямые ингибиторы тромбина ( <i>антитромботическое действие не зависит от присутствия в плазме крови антитромбина III</i> )	гирудин, бивалирудин (гирулог), аргатробан, ксимелогран, дабигатран
непрямые или селективные ингибиторы фактора Ха ( <i>антитромботическая активность является результатом селективного угнетения фактора Ха, опосредованного антитромбином III</i> )	Фондапаринукс (Арикстра – “идеальный гепарин”), идрапаринукс, идрабиотапаринукс
прямые ингибиторы фактора Ха ( <i>прямые, специфичные, конкурентные ингибиторы ф. Ха</i> )	ривароксабан, апиксабан, эдоксабан

# Механизмы действия антикоагулянтов



# Показания

Препараты этой группы следует вводить внутривенно или подкожно в переднюю брюшную стенку. Важно! Внутримышечные инъекции недопустимы!

## **Нефракционированный гепарин**

- ОКС.
- Профилактика и лечение венозного тромбоза.
- Профилактика и лечение ТЭЛА.
- Подготовка к кардиоверсии или неотложная кардиоверсия при ФП или ТП.
- Протезирование клапанов сердца.
- Манипуляции в просвете сосудов (включая чрескожные вмешательства).
- Острая тромботическая окклюзия периферических артерий.
- Операции с применением искусственного кровообращения.
- Гемодиализ.
- ДВС-синдром.
- Профилактика тромбообразования в просвете внутрисосудистых катетеров.

## Принципы подбора дозы

- Устойчивое антитромботическое действие поддерживают с помощью постоянной внутривенной инфузии или подкожных инъекций в дозах, достаточных для преодоления низкой биодоступности. Для быстрого создания необходимой концентрации препарата в крови выполняют внутривенное болюсное введение. Дозу подбирают с учетом массы тела и значений АЧТВ. В начале введения препарата и после любого изменения его дозы АЧТВ необходимо определять каждые 6 ч. При достижении необходимых терапевтических значений в двух последовательных анализах показатель можно измерять 1 раз в сутки. Целевое значение АЧТВ для большинства показаний — в 1,5–2,5 раза выше контрольно-го (верхняя граница нормы для лаборатории данного лечебного учреждения). Так как величина АЧТВ зависит от чувствительности реактивов и используемого оборудования, рекомендуют предварительно установить соответствие между степенью увеличения АЧТВ и активностью против Ха в плазме крови.

## • Внутривенное введение.

- ❖ Раннее лечение венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии. Внутривенный болюс — 80 ЕД на 1 кг массы тела, начальная скорость инфузии — 18 ЕД на 1 кг массы тела в час (не менее 1250–1300 ЕД/ч).
- ❖ ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ. В сочетании с фибринолитиком НФГ вводят болюсно 60 ЕД на 1 кг массы тела (не более 4000 ЕД) и начинают постоянную инфузию 12 ЕД на 1 кг массы тела в час (не более 1000 ЕД/ч). АЧТВ определяют через 3, 6, 12 и 24 ч после начала введения препарата.
- ❖ ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ, острый артериальный тромбоз и профилактика артериальных тромбоэмболий при ФП и протезах клапанов сердца. Объем болюса — 60–80 ЕД на 1 кг массы тела (не более 5000 ЕД). Начальная скорость внутривенной инфузии — 12–18 ЕД на 1 кг массы тела в час (не более 1000 ЕД/ч).

- ✧ Чрескожные коронарные вмешательства. Болюс НФГ — 70–100 ЕД на 1 кг массы тела, если блокаторы гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов не применяют, и 50–70 ЕД на 1 кг массы тела при одновременном введении препаратов этой группы. Для контроля определяют активированное время свертывания крови, которое должно составлять 250–350 с. Если блокаторы гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов не применяют, оно должно составлять 250–300 с при использовании анализатора НемоТес и 300–350 с при использовании анализатора НемоСхроп, при введении препаратов этой группы — 200–250 с.
- ✧ Профилактика тромбообразования в просвете катетеров, помещенных в просвет сосудов. Выполняют их периодическое промывание небольшими порциями раствора, содержащего НФГ в дозе 100 ЕД/мл или постоянно вводят раствор, содержащий препарат в дозе 0,5–1,0 ЕД/мл. Контроль АЧТВ не требуется.

**Таблица. 7-12.** Номограмма введения гепарина натрия с использованием относительных изменений активированного частичного тромбопластинового времени (по отношению к контрольной величине конкретной лаборатории)

Отношение активированного частичного тромбопластинового времени	Скорость инфузии гепарина натрия
Начальная доза	70 ЕД на 1 кг массы тела болюсно (не более 5000 ЕД, затем 18 ЕД/(кг×ч), но не более 1250 ЕД/ч
АЧТВ <1,2 контрольной величины	70 ЕД на 1 кг массы тела болюсно и увеличить скорость инфузии на 4 ЕД/(кг×ч)
АЧТВ <1,2–1,5 контрольной величины	40 ЕД на 1 кг массы тела болюсно и увеличить скорость инфузии на 2 ЕД/(кг×ч)
АЧТВ <1,5–2,3 контрольной величины	Без изменений
АЧТВ <2,3–3 контрольной величины	Уменьшить скорость инфузии на 2 ЕД/(кг×ч)
АЧТВ >3 контрольной величины	Остановить введение на 1 ч, затем продолжить его, уменьшив скорость введения на 3 ЕД/(кг×ч)

**Подкожное введение.** Такой способ введения высоких доз НФГ под контролем АЧТВ можно использовать, когда необходимо поддерживать терапевтический уровень антикоагуляции в течение длительного времени. Однако добиться желаемого в этом случае очень сложно, поэтому лучше использовать непрямые коагулянты (НАКГ) или лечебную дозу НМГ.

- Подкожное введение низких доз НФГ (5000 ЕД 3 раза в сутки) используют для профилактики венозного тромбоза. Контроль АЧТВ не требуется.

## **Препараты низкомолекулярных гепаринов**

Их используют по тем же показаниям, что и НФГ.

Препараты НМГ имеют особенности применения и дозирования, поэтому перед началом использования конкретного НМГ следует ознакомиться с рекомендациями производителя (изложены в инструкции по применению).

**Принципы подбора дозы.** Препараты дозируют в МЕ активности против Ха. Выбор лечебной дозы осуществляют с учетом массы тела больного. Объем болюса и доза последующих введений НФГ зависят от клинических обстоятельств.



## Венозный тромбоз и немассивная ТЭЛА.

- ✧ Далтепарин натрия назначают в дозе 200 МЕ на 1 кг массы тела (не более 18 000 МЕ) подкожно каждые 24 ч (при повышенном риске кровотечения — 100 МЕ на 1 кг массы тела каждые 12 ч).
- ✧ Надропарин кальция — в дозе 86 МЕ на 1 кг массы тела подкожно каждые 12 ч или 171 МЕ на 1 кг массы тела (не более 17 100 МЕ) каждые 24 ч.
- ✧ Эноксапарин натрия — в дозе 150 МЕ на 1 кг массы тела (1,5 мг на 1 кг массы тела) подкожно каждые 24 ч или 100 МЕ на 1 кг массы тела (1 мг на 1 кг массы тела) каждые 12 ч.

## Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST на электрокардиограмме

- ✧ Далтепарин натрия в дозе 120 МЕ на 1 кг массы тела (не более 10 000 МЕ) подкожно каждые 12 ч.
- ✧ Надропарин кальция — первая доза внутривенно болюс-но (86 МЕ на 1 кг массы тела), затем подкожно 86 МЕ на 1 кг массы тела каждые 12 ч.
- ✧ Эноксапарин натрия — в дозе 100 МЕ на 1 кг массы тела (1 мг на 1 кг) каждые 12 ч подкожно [перед первой подкожной инъекцией можно внутривенно ввести болюс 3000 МЕ (30 мг) препарата].

•

- **Чрескожные коронарные вмешательства.** На фоне продолжающегося подкожного введения эноксапарина натрия переходить на НФГ во время процедуры нежелательно. Если после последнего введения эноксапарина натрия прошло менее 8 ч, вмешательство можно осуществлять без дополнительного введения препарата, если 8–12 ч, непосредственно перед процедурой его внутривенно вводят в дозе 0,3 мг на 1 кг массы тела. Проверенных схем использования далтепарина натрия или надропарина кальция во время чрескожных коронарных вмешательств не разработано. В этих случаях разумно начинать процедуру не ранее чем через 12 ч после подкожной инъекции препарата и во время ее выполнения использовать НФГ.

**Профилактика венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии у нехирургических больных.**  
Подкожно вводят далтепарин натрия 5000 МЕ или эноксапарин натрия 4000 МЕ (40 мг) каждые 24 ч. У больных с высоким риском подобных осложнений возможно использование надропарина кальция (0,4 мл при массе тела не выше 70 кг; 0,6 мл при массе тела выше 70 кг).

## Фондапаринукс натрия

- ОКС без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ.
- ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ при проведении тромболитической терапии или отсутствии реперфузионного лечения.
- Венозный тромбоз и немассивная ТЭЛА.
- Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии у нехирургических больных.

## Принципы подбора дозы

- Препарат вводят подкожно 1 раз в сутки. При ОКС, профилактике венозного тромбоза используют дозу 2,5 мг. У больных с ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ первую дозу рекомендуют вводить внутривенно. При лечении венозного тромбоза и немассивной ТЭЛА доза зависит от массы тела больного и составляет 5 мг при массе тела 100 кг.
- При выполнении чрескожных коронарных вмешательств на фоне лечения фондапаринуксом натрия необходимо дополнительно вводить стандартные дозы НФГ. Плановые чрескожные коронарные вмешательства желательно осуществлять как минимум через 24 ч после последнего подкожного введения препарата и во время процедуры использовать НФГ.

# Методы контроля антикоагулянтных препаратов

Препарат	Метод контроля
НФГ	ТВ, АЧТВ
НМГ	анти-Ха- и анти-IIa-активность
Бивалирудин и лепирудин	экариновый хромогенный метод (Ecarin chromogenic assay) - экариновое время (ЕСТ) и анти-IIa-активность
Дабигатран	тромбинспецифическое ТВ и экариновое время (ЕСТ), разбавленное время образования тромбина, анти-IIa активность?
Фондапаринукс	анти-Ха активность
Ривароксабан	анти-Ха активность, АЧТВ, ПВ
Апиксабан	анти-Ха активность, АЧТВ, ПВ

# Побочные эффекты

- **Наиболее часто** — кровотечения и тромбоцитопения.

**Кровотечения** — основной побочный эффект антикоагулянтов прямого действия. Чтобы уменьшить риск образования гематом, при использовании лечебных доз антикоагулянтов прямого действия желательно также избегать любых внутримышечных инъекций.

- ✧ Тактика ведения больных с кровотечением. Во многих случаях достаточно отменить препарат. Антидот гепарина натрия — протамина сульфат, 1 мг которого полностью нейтрализует 100 ЕД НФГ, но не более 60% их антикоагулянтной активности. Из-за риска возникновения тяжелых побочных эффектов (брадикардия, артериальная гипотензия, вплоть до шока, анафилактические реакции) препарат следует использовать только в случаях, когда требуется немедленное прекращение действия гепарина натрия, вводить только внутривенно медленно, предварительно убедившись в отсутствии гиповолемии, и иметь наготове средства оказания неотложной помощи. У фондапаринукса натрия отсутствует специфический антидот. Для устранения его влияния на систему свертывания крови переливают свежезамороженную плазму крови и внутривенно вводят фактор свертывания крови VIIa.

# Терапия дабигатраном

J. van Ryn, J. Stangier, S. Haertter, K.-H. Liesenfeld, W. Wienen, M. Feuring, A. Clemens. Thromb Haemost 2010; 103; 1116-1127

Пациент с кровотечением при терапии дабигатраном

Умеренное  
кровотечение

- Отложить прием следующей дозы или прекратить лечение

Сильное  
кровотечение

- Симптоматическое лечение
- Механическое сжатие
- Хирургическое вмешательство
- Инфузионная терапия и поддержка гемодинамики
- Переливание крови
- Пероральное применение активированного угля\* (если прием дабигатрана был <2 часов назад)
- Гемодиализ

Опасное для жизни  
кровотечение

- Применение концентрата протромбинового комплекса или рекомбинантного Ф.VIIa\*
- Гемоперфузия через угольный фильтр\*

\* - рекомендации основаны только на неклинических данных, исследования на пациентах не проводились

**Тромбоцитопения** при использовании препаратов гепарина возникает достаточно часто, что в большинстве случаев не требует отмены препарата, и возникшие изменения проходят самопроизвольно.

❖ **Иммунная тромбоцитопения** (возникает редко) — крайне тяжелое осложнение, которое следует заподозрить при значительном снижении содержания тромбоцитов (более 50% исходного или рез день до 14 сут или более ранней отмены препаратов гепарина). Если больной получал препараты гепарина в предшествующие 3,5 мес, необходимо повторно определить содержание тромбоцитов в крови в пределах суток после начала использования препарата.

● ✧ При подозрении на **иммунную тромбоцитопению** любое использование препаратов гепарина необходимо прекратить. В этом случае для лечения используют ингибиторы тромбина прямого действия, а после восстановления нормального числа тромбоцитов переходят на АВК. Полагают, что при использовании препаратов НМГ тромбоцитопения возникает реже. Фондапаринуксу натрия это осложнение не свойственно.

**Другие побочные эффекты** возникают реже, имеют меньшее клиническое значение.

- ✧ Местные реакции в местах введения.
- ✧ При длительном введении препаратов гепарина существует риск возникновения гиперкалиемии за счет угнетения синтеза альдостерона. По этой причине у больных с предрасполагающими факторами (СД, почечная недостаточность, ацидоз, исходно повышенное содержание калия в крови, прием ингибиторов АПФ, БРА, калийсберегающих диуретиков) желательно повторно определять содержание калия плазмы, особенно когда длительность лечения превышает 7 сут.
- ✧ При длительном применении достаточно высоких доз препаратов гепарина, чаще НФГ, возможно возникновение остеопороза. За 24 ч до крупной операции с риском массивной кровопотери или родов НМГ или фондапаринукс натрия желательно отменить и при необходимости перейти на НФГ

# Противопоказания

Выделяют общие противопоказания к назначению прямых антикоагулянтов и характерные для препаратов гепарина и фондапаринукса натрия.

## **Общие противопоказания :**

- Индивидуальная непереносимость.
- Геморрагические диатезы.
- Продолжающееся серьезное кровотечение.
- Острый бактериальный эндокардит.

## **Противопоказания к назначению препаратов гепарина**

- Содержание тромбоцитов в крови менее 100 тыс. в 1 мм<sup>3</sup>.
- Иммунная тромбоцитопения, вызванная препаратами гепарина, в анамнезе.
- Острые язвы желудка или кишечника с угрозой кровотечения.
- Недавнее внутричерепное кровотечение.
- Неспецифический язвенный колит, болезнь Крона.
- Тяжелая неконтролируемая АГ.
- Тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность.
- Варикозное расширение вен пищевода.
- Тяжелая травма или недавно перенесенное хирургическое вмешательство на глазах или нервной системе.

## **Противопоказания к назначению фондапаринукса натрия**

- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина

# Взаимодействия

При одновременном использовании других антитромботических ЛС, НПВС увеличивается частота геморрагических осложнений. Антикоагулянтный эффект НФГ уменьшается при одновременном внутривенном введении нитроглицерина (после прекращения лечения нитроглицерином может возникнуть необходимость снижения дозы НФГ). При одновременном назначении прямых антикоагулянтов с ингибиторами АПФ, БРА, калийсберегающими диуретиками увеличивается риск гиперкалиемии.

# Список литературы

1. Кардиология. Национальное руководство : краткое издание / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 848 с