

**АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ,
и антитромботическая ТЕРАПИЯ.
Обзор традиционных и новых
препаратов, актуальные вопросы.**

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ относится к одному из наиболее востребованных в практической медицине подходов.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ – высокоэффективные препараты, которые показаны в самых разных клинических ситуациях, от неотложных лечебных вмешательств до длительной поддерживающей и профилактической терапии.

национальные и международные рекомендации по диагностике и лечению венозной тромбоземболии



<http://www.phlebo-union.r>

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ



Рабочая группа Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению тромбоземболии легочной артерии

[acute-pulmonary-embolism-esox#](#)

CHEST[®]

Official publication of the American College of Chest Physicians

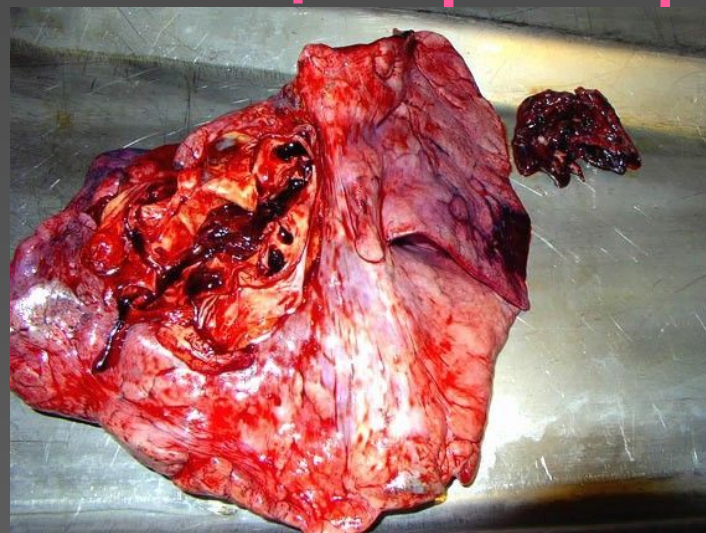
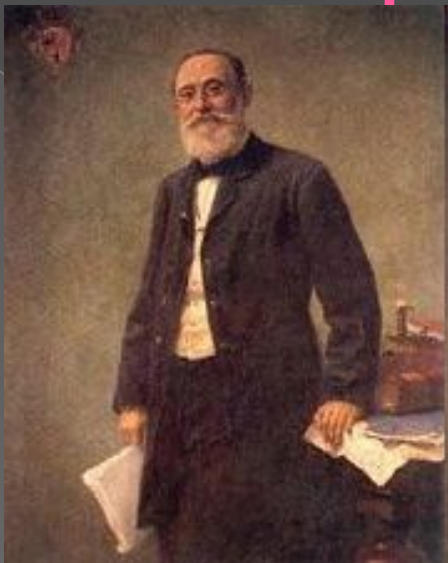
Executive Summary : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Gordon H. Guyatt, Elie A. Akl, Mark Crowther, David D. Gutterman, Holger J. Schünemann and for the American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel

Chest 2012;141:7S-47S
DOI 10.1378/chest.1412S3

The online version of this article, along with updated information and services can be found online on the World Wide Web at:
http://chestjournal.chestpubs.org/content/141/2_suppl/7S.full.html

Этиология и predisposing факторы



Выдающийся патологоанатом Рудольф Вирхов (1821-1902) еще в XIX веке первым показал, что кровяные сгустки в легочной артерии происходят из венозных тромбов. Он писал: «Более или менее крупные фрагменты, оторвавшись от мягких тромбов, с током крови заносятся в далеко расположенные сосуды. Так развивается очень частый процесс, который я назвал «эмболия».

Триада Р. Вирхова и что способствует венозному тромбозу



- ◆ **Высокий риск**
- ◆ **Промежуточный риск**
- ◆ **Низкий риск**



В процессах тромбообразования участвует система свертывания крови, фибринолиза и тромбоциты.

Факторы свертывания крови (ФСК) - белки, участвующие в осуществлении последовательности биохимических реакций, приводящих к образованию фибрина, составляющего основу тромба.

Ключевую роль в нем отводят двум ФСК: **активированному ФСК X (Xa)** и **активированному ФСК II (IIa)**, или тромбину.

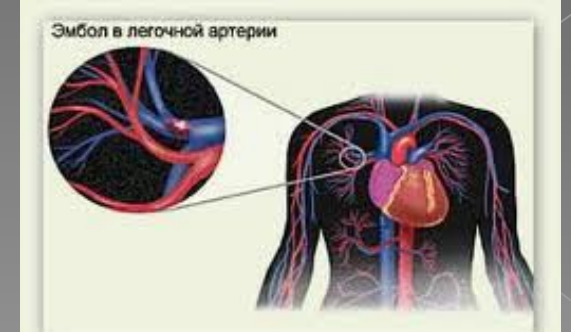
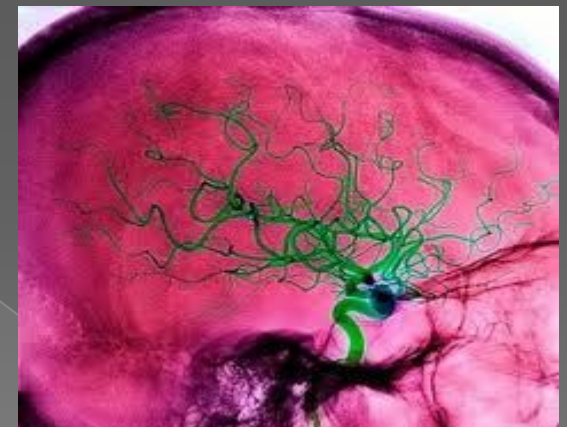
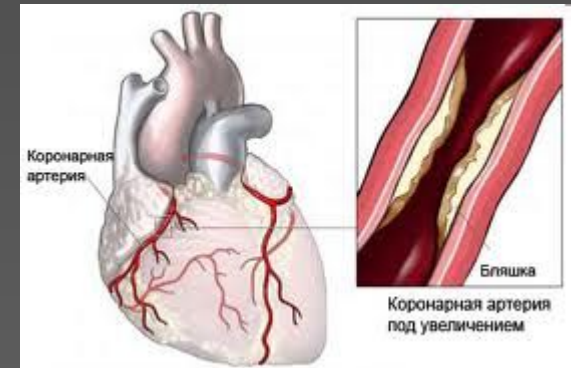
Тромбин - многофункциональная молекула, которая участвует в превращении фибриногена в фибрин, по механизму обратной связи регулирует интенсивность тромбообразования, влияет на выраженность процессов фибринолиза и вызывает активацию тромбоцитов. Практически важно, что процесс свертывания крови носит **«лавинообразный» характер**. Так, одна молекула ФСК Ха способствует образованию нескольких десятков молекул тромбина. Поэтому нейтрализация ФСК на более ранних этапах каскада коагуляции может эффективнее противодействовать образованию фибрина.

- ЭФФЕКТ АНТИКОАГУЛЯНТОВ проявляется в улучшении реологических свойств крови и антитромботическом действии, поэтому целью антикоагулянтной терапии является ограничение начавшегося тромбоза и профилактика тромбоэмболических осложнений.
- Если тромбоэмболические осложнения уже возникли, то данная терапия способствует их ликвидации, уменьшает число рецидивов данного осложнения.

Показания к АК-терапии

АК являются важнейшей составляющей базисной терапии

- острого коронарного синдрома,
- острых нарушений мозгового кровообращения,
- тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА),
- тромбозов глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК),
- пороков сердца,
- мерцательной аритмии и других сердечно-сосудистых заболеваний.



широко используются в общей хирургии для профилактики

- Тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде;
- в гематологии и нефрологии для использования с устройствами экстракорпоральной детоксикации и автоматического плазмафереза, для заготовки компонентов крови человека.



Назначение антикоагулянтов при терапии ДВС преследует следующие цели:

- восстановление нормального гемостаза;
- профилактика дальнейшего тромбообразования;
- удаление образовавшихся тромбов и восстановление функций пораженных органов.



Факторы, предрасполагающие к венозной тромбоэмболии, в зависимости от степени их влияния, разделяют на:

1. наиболее значимые [сильные, относительный риск (ОР) развития ВТЭ >10]
2. значимые (умеренные, ОР развития ВТЭ 2-9)
3. менее значимые (слабые, ОР развития ВТЭ < 2)

Предрасполагающие факторы ВТЭ

Предрасполагающие факторы	Связанные с соматическим статусом пациента	Связанные с внешними вмешательствами
Наиболее значимые факторы (отношение шансов >10)		
Перелом шейки бедра или конечности		+
Протезирование бедренного и коленного сустава		+
Большая общая операция		+
Большая травма		+
Травма спинного мозга		+
Значимые факторы (отношение шансов 2-9)		
Артроскопия коленного сустава		+
<u>Центральный венозный катетер</u>		+
Химиотерапия		+
Хроническая сердечная или дыхательная недостаточность	+	
Гормонозаместительная терапия	+	
Злокачественная опухоль	+	
Пероральные контрацептивы	+	
Инсульт с параличом	+	
Беременность/послеродовой период		+
ВТЭ в анамнезе	+	
Тромбофилия	+	
Менее значимые факторы (отношение шансов <2)		
Постельный режим более 3 дней		+
Длительное пребывание в положении сидя (например, в машине или самолете)		+
Пожилкой возраст	+	
Лапароскопические операции (холецистэктомия)		+
Ожирение	+	
Беременность/предродовой период	+	
Варикозные вены	+	

Часто упускаются из виду:

- Избыточная масса тела (не только морбидное ожирение)
- Приём контрацептивов, привычное невынашивание и т.д. – (специалистами не акушер-гинекологами)
- НРС – фибрилляция предсердий и т.д.

В клинической практике используют 4 группы средств, влияющих на процессы свертывания крови, агрегацию тромбоцитов или фибринолиз:

- 1. Антикоагулянты**
- 2. Антиагреганты**
- 3. Фибринолитики**
- 4. Стимуляторы фибринолиза**

Антикоагулянты

Антикоагулянты прямого действия:

- нефракционированный гепарин (НФГ);
- низкомолекулярные гепарины (НМГ);
- ингибиторы активированного X (Xa) фактора свёртывания крови (фондапаринукс – «Арикстра»);
- ингибиторы тромбина прямого действия (дабигатран («Продакса»), аргатробан, бивалирудин, лепирудин).

Антикоагулянты непрямого действия:

- производные индан-1-3-диона [фениндион (например, фенилин)];
- производные 4-гидрокси-кумарина (варфарин, аценокумарол).

Антикоагулянты

○ прямого действия:

- нефракционированный гепарин,
- препараты низкомолекулярного гепарина (далтепарин натрия, надропарин кальция, эноксапарин натрия, бемипарин натрия), фондапаринукс натрия и ингибиторы тромбина прямого действия

Антиагреганты

- ацетилсалициловая кислота,
- производные тиенопиридина (клопидогрел, тиклопидин)
- дипиридамола
- Тикагрелор («Брилинта»)

- блокаторы гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов (абциксимаб, тирофибан, эптифибатид).

Классификация антиагрегантов

1. Ингибиторы метаболизма арахидоновой кислоты
Неселективные ингибиторы ЦОГ – АСК (аспирин), индобуфен, трифлузал.

Блокаторы тромбоксана - пикотамид, ридогрел.

2. Препараты, увеличивающие содержание циклического АДФ в тромбоцитах

Ингибиторы фосфодиэстеразы тромбоцитов - дипиридамол (курантил), трифлузал.

3. Блокаторы АДФ-рецепторов

Стимуляторы аденилатциклазы – илопрост.

Антагонисты рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов:

необратимые - тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрел), прасугрел;

обратимые – циклопентилтриазолпиримидин (тикагрелор)

4. Антагонисты IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов

Абциксимаб, эптифибатил, тирофибан

Фибринолитики

- По механизму действия выделяют непрямым активатор плазминогена -- **стрептокиназу**, рекомбинантный тканевой (прямой) активатор плазминогена - **алтеплазу** и ее производные, полученные с помощью генной инженерии (**тенектеплаза**), а также рекомбинантный предшественник прямого активатора плазминогена урокиназного типа (**проурокиназа**).

- В зависимости от избирательности в отношении фибрина фибринолитики разделяют на не фибрин-специфичные (стрептокиназа) и относительно фибринспецифичные препараты (алтеплаза – «Актилизе», тенектеплаза – «Метализе», проурокиназа рекомбинантная).

Причины назначения длительной терапии антикоагулянтами :

- 1. Фибрилляция предсердий
- 2. Установка искусственных клапанов сердца
- 3. Тромбоэмболия венозных сосудов
- 4. Заболевания периферических и/или коронарных артерий
- 5. Дилатационная кардиомиопатия
- 6. Первичная легочная гипертензия
- 7. Гематогенные/ тромбофилические состояния

Причины назначения длительной терапии антиагрегантами:

- 1. Острый инфаркт миокарда
- 2. Нестабильная стенокардия.
- 3. Чрескожная коронароангиопластика со стентированием
- 4. Фибрилляция / трепетание предсердий
- 5. Некоторые случаи патологии клапанного аппарата сердца
- 6. Чрескожные вмешательства на артериях
- 7. Антифосфолипидный синдром.

Таблица 1

Классификация АК прямого действия

Подгруппа	Представители
1	2
Зависимые от антитромбина III ингибиторы тромбина	
Нефракционированные гепарины	Гепарин
Низкомолекулярные (фракционированные) гепарины	Ардепарин; дальтепарин; надропарин; парнапарин; ревинарин; сандопарин; тинзапарин; эноксапарин
Гепариноиды	Сулодексид; данапароид
Независимые от антитромбина III ингибиторы тромбина	
Гирудин (нативный и рекомбинантный)	Гируген; гиролог; бивалирудин

Олигопептиды	Аргатробан; иногатран; новостан; тромстоп; эфегатран; дабигатран; ривароксабан
--------------	--



Гепарин в виде внутривенной инфузии (практические аспекты)

- **Дозирующее устройство**
- **Номограмма для дозирования
(создана для конкретных норм АЧТВ)**
- **Круглосуточное определение АЧТВ**
- **Уверенность в персонале:**
 - **правильность взятия крови**
 - **точность и быстрота
определения АЧТВ в лаборатории**
- **Постельный режим на весь период инфузии**

Регулирование (подбор) дозы НФГ *

Начальная доза 5000 ЕД в/в струйно (болюс), затем постоянная в/в инфузия, начальная скорость введения из расчета 32000 ЕД за 24 часа (концентрация 40 ЕД/мл)

Первое определение АЧТВ - через 6 час после болюса
с последующей коррекцией скорости введения в соответствии с номограммой

АЧТВ(сек)	Повторить болюс (ед)	Прекратить инфузию (мин)	Изменить скорость инфузии (дозу) мл/час* (ЕД/час)	Время следующего измерения АЧТВ
<50	5000	0	+3 (+120)	6 час
50-59	0	0	+3 (+120)	6 час
60-85	0	0	0 (0)	Следующее утро
86-95	0	0	-2 (-80)	Следующее утро
96-120	0	30	-2 (-80)	6 час
>120	0	60	- 4 (-160)	6 час

* Cruickshank и соавт., 1991, с изменениями Hirsh и соавт. Circulation 2001; 103: 2994-3018

** при разведении 40 ЕД/мл

Нормальное АЧТВ (стандартные реагенты Dade Actin FS) – 27-35 сек

○ «2,5 тыс.ЕД *4 р/сут 7 или 10 дней»


- Неадекватность назначения
- Неэффективность терапии
- Высокий риск побочных эффектов, НПР.
 - Необходим контроль АЧТВ (контроль целевого увеличения АЧТВ, исключение гипокоагуляции), при длительной терапии > 5 дней, повторных курсах – контроль количества тромбоцитов.

Сравнение свойств НФГ и НМГ

Свойства	НФГ	НМГ
• <u>Биодоступность при п/к введении</u>	<40%, непредсказуема	>90%
• Зависимость клиренса от дозы	есть	нет
• Период полужизни в плазме крови	короткий	длительный
• Связь с белками плазмы (вкл. белки “острой фазы”), клетками эндотелия и макрофагами	существенная	незначительная
• <u>Чувствительность к влиянию тромбоцитарного фактора 4</u>	высокая	низкая

Сравнение свойств НФГ и НМГ

Практическое значение

Свойства	НФГ	НМГ
<ul style="list-style-type: none">Способ введения для поддержания стабильного антикоагулянтного эффекта	постоянная внутривенная инфузия	подкожные инъекции 2 раза в сут
<ul style="list-style-type: none">Антикоагулянтный эффект фиксированной дозы	изменчивый, непредсказуемый	более стабилен, предсказуем с первой дозы
<p style="text-align: center;"></p> <ul style="list-style-type: none">Лабораторный (коагулологический) контроль	необходим	не обязателен

Главное преимущество НМГ – простота применения

НМГ – Фрагмин

далтепарин (фрагмин) подкожно каждые 12 или 24 ч:
👉 доза препарата зависит от массы тела пациента!

Лечение ТГВ и ТЭЛА :

п/к в дозе 100 МЕ/кг * 2 р/сут, или п/к в дозе 200 МЕ/кг *
1 р/сут (максимально 18 000 МЕ)

(согласно «Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений» и инструкции к препарату)

низкомолекулярные гепарины – Фрагмин

Пациентам с риском развития тромбоэмболических осложнений препарат вводят п/к в дозе 2500 МЕ за 2 ч до операции, затем после операции по 2500 МЕ/сут (0,2 мл)

Профилактика ТЭО при ортопедических вмешательствах

до операции: препарат вводят п/к в дозе 5000 МЕ вечером перед операцией. После операции вводят п/к по 5000 МЕ каждый вечер.

Доза **Фрагмина** при ОИМБПСТ,
нестабильной стенокардии -

- также подбирается с учетом пола и массы тела пациента:
- - **женщинам с массой тела < 80 кг и мужчинам с массой тела < 70 кг** препарат следует вводить п/к по 5000 МЕ/12 ч.
- - **женщинам с массой тела > 80 кг и мужчинам с массой тела > 70 кг** препарат следует вводить п/к по 7500 МЕ/12 ч

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ гепарины - Фраксипарин

надропарин (фраксипарин) подкожно каждые 12 ч:

 доза препарата зависит от массы тела пациента!

- при массе тела 40-49 кг → 0,4 мл
- 50-59 кг → 0,5 мл
- 60-69 кг → 0,6 мл
- 70-79 кг → 0,7 мл
- 80-89 кг → 0,8 мл
- 90-99 кг → 0,9 мл
- 100 кг и более → 1,0 мл

Т.е. п/к в дозе 86 МЕ/кг * 2 р/сут, или п/к в дозе 172 МЕ/кг * 1 р/сут (максимально 17 100 МЕ)

○ Эноксапарин натрия (Клексан)

Больным с умеренным риском развития тромбозов и эмболии рекомендуемая доза Клексана 20 мг один раз в сутки п/к.

Больным с высоким риском развития тромбозов и эмболии (ортопедические операции) препарат рекомендуется в дозе 40 мг 1 раз в сутки п/к

Эноксапарин натрия (Клексан)

- Лечение тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без тромбоэмболии легочной артерии:

Препарат вводится п/к из расчета **1,5 мг/кг один раз в сутки** или в дозе **1 мг/кг два раза в сутки**. У больных с осложненными тромбоэмболическими нарушениями препарат рекомендуется применять в дозе **1 мг/кг два раза в день**.

Эноксапарин натрия (Клексан)

- Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q:

Клексан вводится из расчета 1 мг/кг каждые 12 ч п/к

Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST:

начинают с в/в **болюсного** введения эноксапарина натрия в дозе **30 мг** и сразу же после него (в пределах **15 мин**) проводят п/к введение эноксапарина натрия в **дозе 1 мг/кг** (причем при проведении первых двух п/к инъекций максимально может вводиться по 100 мг эноксапарина натрия). Затем все последующие п/к дозы вводятся **каждые 12 ч из расчета 1 мг/кг** массы тела (т.е. при массе тела более 100 кг доза может превышать 100 мг).

Фондапаринукс натрия (Арикстра)

- - синтетический сульфатированный пентасахарид, **аналог участка молекулы гепарина**, с помощью которой он взаимодействует с антитромбином III.
- В результате из каскада свертывания крови **селективно удаляется ФСК Ха**. Фондапаринукс практически не взаимодействует с тромбоцитами и тромбоцитарным фактором 4

Фондапаринукс натрия (Арикстра)

- **Нейтрализация фактора Ха** прерывает цепочку коагуляции и ингибирует как образование тромбина, так и формирование тромбов. Это единственный препарат, полностью получаемый в результате химического синтеза, что гарантирует постоянство состава.

Фондапаринукс обладает рядом существенных преимуществ :

- Он не вызывает тромбоцитопении и не влияет на функцию тромбоцитов
- имеет 100% биодоступность и более предсказуемый фармакокинетический профиль.
- Период полувыведения составляет 17ч, что позволяет вводить препарат 1 раз в сутки (глубоко подкожно по 2,5 мг).
Первую дозу препарата вводят через 6-8 час после оперативного вмешательства при условии устойчивого гемостаза.

Арикстра

- Выведение фондапаринукса замедляется при клиренсе креатинина < 80 мл/мин; у больных с клиренсом креатинина < 30 мл/мин его элиминация удлиняется особенно сильно (примерно наполовину). Аналогичная закономерность отмечается у больных старше 75 лет и с массой тела менее 50 кг.

Показания:

- профилактика венозных тромбозомболических осложнений у хирургических и терапевтических больных;
- лечение тромбоза глубоких вен;
- лечение тромбозомболии легочной артерии;
- лечение острого коронарного синдрома:
 - нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
 - инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
- лечение острого симптоматического тромбоза поверхностных вен нижних конечностей без сопутствующего тромбоза глубоких вен.

Назначение «Арикстры»

- Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений: ортопедическая и полостная хирургия: рекомендованная доза препарата Арикстра составляет 2,5 мг 1 раз в сутки после операции в виде п/к инъекции.

Пациенты нехирургического профиля с наличием факторов риска ТЭО : рекомендованная доза препарата Арикстра составляет 2,5 мг 1 раз в сутки в форме п/к инъекции.

Назначение «Арикстры»

- Лечение тромбоза глубоких вен и ТЭЛА :
рекомендованная доза препарата
Арикстра для п/к введения 1 раз в сутки
составляет:

5 мг для пациентов с массой тела менее 50
кг;

7,5 мг для пациентов с массой тела 50–100 кг;

10 мг для пациентов с массой тела более 100
кг.

Дабигатран (Прадакса)

- – непептидный прямой обратимый ингибитор тромбина. Он предотвращает образование фибрина, тромбин-опосредованную активацию факторов V, VIII, XI и XIII и тромбин-индуцированную агрегацию тромбоцитов.
- Кроме того, дабигатран, в отличие от гепарина, может действовать на фибрин-связанный тромбин, вызывая более эффективное торможение коагуляции, хотя это может увеличить риск кровотечения.

Дабигатран (Прадакса)

- Прямой ингибитор тромбина - дабигатран - кроме специфических коагуляционных может вызывать дополнительные эффекты: препятствовать действию тромбина на тромбоциты, эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки сосудов и тем самым уменьшать эндотелиальную дисфункцию, в которой не последнюю роль играет тромбин.

Дабигатран (Прадакса)

- Выпускается препарат в таблетках по 110 и 150 мг в виде пролекарства – дабигатрана этексилат, который преобразуется сывороточными эстеразами в активную форму.
- Его период полувыведения около 8 часов при однократном приеме, от 12 до 17 часов - при регулярном приеме, что позволяет принимать данный препарат 1-2 раза в день.
- Выводится дабигатран преимущественно почками (80% препарата), а оставшаяся часть 20% - желчью.
- Пик антикоагулянтного действия наступает через 30 – 120 минут.

Дабигатран (Прадакса)

- Дабигатран первоначально был зарегистрирован для профилактики ВТЭ в ортопедической хирургии. Осенью 2010 г. FDA (Food and Drug Administration) и EMEA (European Medicines Agency) утвердили новые показания для дабигатрана – профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП, в 2013 году зарегистрированы показания для лечения острого тромбоза глубоких вен и ТЭЛА.

○ Что следует учитывать
при выборе
антикоагулянта и
назначении режима
дозирования
антикоагулянтов ?

Для снижения риска кровотечения необходимо

- учитывать функцию почек при назначении и выборе дозы антикоагулянтов, которые выводятся почками, в частности, у пациентов пожилого возраста (старше 75 лет), при наличии ХПН, сахарного диабета. При назначении антикоагулянтов необходимо определить уровень креатинина в крови и рассчитать его клиренс с помощью формулы Кокрофта – Голта

Тактика назначения АК в зависимости от клиренса креатинина (КК)

Антикоагулянты	30<КК<50, в т.ч. у пациентов > 75 лет	15<КК<30
<u>Дальтепарин</u>	Не требует коррекции	Не требует коррекции при курсе до 10 сут
Эноксапарин	Не требует коррекции	Требует снижения дозы
Надропарин	Дозу следует снизить на 25%	Не рекомендован
Дабигатран	Особая доза 150 мг/сут	Не рекомендован

Лечение ОКС без ↑ ST в 2011 году: антикоагулянты
Рекомендации Европейского кардиологического общества

Рекомендация	Класс
<u>Антикоагулянты</u> – всем больным в добавление к антиагрегантам	I A
Выбор антикоагулянта на основании риска ишемии и кровотечений, а также профиля эффективности и безопасности конкретного препарата	I C
Рекомендуется <u>фондапаринукс</u> как имеющий наиболее благоприятное соотношение эффективности и безопасности	I A
<u>Эноксапарин</u> рекомендуется в случаях, когда <u>не доступен фондапаринукс</u>	I B
НФ гепарин или другие рекомендованные НМ гепарины рассматриваются когда не доступны фондапаринукс и эноксапарин	I C
• НФ предлагается выбрать при клиренсе креатинина <20-30 мл/мин	I C
Бивалирудин как альтернатива сочетанию НФ гепарина и БГП IIb/IIIa ранней инвазивной стратегии, особенно при высоком риске кровотечений	I B

- Среди НМГ применение Фрагмина предпочтительно с точки зрения фармакоэкономики, и возможности использования у пациентов с почечной недостаточностью без значительной коррекции дозы.
- Арикстра – предпочтительнее у кардиологических пациентов, у пациентов иного профиля – ограничивает цена препарата, но при исходной тромбоцитопении, непереносимости НФГ, НМГ – может быть препаратом выбора.
- При возможности перорального приёма, необходимости длительного приёма с продолжением на амбулаторном этапе (ортопедия, ФП), и так же с позиций фармакоэкономичности – имеет преимущество Прадакса.
- И т.д.

Сулодексид (Вессел Дуэ Ф, Ангиофлюкс)

- — это антитромботический препарат, который содержит два гликозаминогликана, выделяемых, по оригинальной технологии из слизистой оболочки кишечника свиньи, — быструю фракцию Опарина (80%) и дерматана сульфат (20%).

- Быстрая фракция гепарина имеет молекулярную массу около 7000 Д, что в количественном отношении сближает ее с низкомолекулярными гепаринами, получаемыми при деполимеризации обычного гепарина. Но, несмотря на то, что молекулярные массы быстрой фракции гепарина и низкомолекулярных гепаринов в значительной мере сходны, первая обладает более выраженной антитромботической активностью, поскольку содержит большее число сульфатных групп.
- Кроме быстрой фракции гепарина, которая инактивирует тромбин, фактор Ха и другие сериновые протеазы при участии антитромбина III, сулодексид содержит дерматан, который нейтрализует активность этих протеаз при участии кофактора гепарина II.

Сулодексид

- Таким образом, сулодексид обладает двойным механизмом антитромботического действия, связанным с его двухкомпонентным составом.
- Несомненным преимуществом сулодексида по сравнению с обычным гепарином и низкомолекулярными гепаринами является его эффективность не только при парентеральном введении, но и при приеме внутрь. Поэтому область клинического применения сулодексида гораздо шире, чем других зависящих от антитромбина III ингибиторов тромбина.

Лечение облитерирующего атеросклероза нижних конечностей.

- В нескольких контролируемых исследованиях убедительно продемонстрировано, что как внутривенные курсы лечения сулодексидом (600 ЕД/сут в течение 2—4 нед.), так и длительный его прием внутрь (по 250 - 500 ЕД 2 раза в день) вызывают симптоматическое улучшение и улучшение кровообращения в нижних конечностях, подтверждаемое методами доплеро- и реоплетизмографии. При этом наблюдается значительное уменьшение вязкости плазмы крови, в основном за счет снижения концентрации фибриногена в плазме крови.
-
- Помимо высокой антитромботической активности, сулодексид может улучшать реологические свойства крови и оказывать гиполипидемическое (антиатерогенное) действие;

Применение сулодексида :

- Ангиопатии с повышенным риском тромбообразования (в т.ч. микро- и макроангиопатии при сахарном диабете).
- Часто рассматривается как альтернатива вазопростану. У вазопростана – вазодилатирующее свойство, показания - ХАН III – IV ст., противопоказания – ограничивают применение.

- --- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- — **выраженные нарушения ритма сердца;**
- — обострение ИБС;
- — перенесенный в последние 6 мес инфаркт миокарда;
- — отек легких;
- — инфильтративные заболевания легких;
- — **хронические обструктивные заболевания легких;**
- — **дисфункция печени** (повышение уровня АСТ, АЛТ, ГГТ);
- — **заболевания печени** в анамнезе;
- — заболевания, сопровождающиеся повышенным риском возникновения кровотечений (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, тяжелое поражение сосудов головного мозга, пролиферативная ретинопатия со склонностью к кровотечениям, обширная травма);
- — **сопутствующая терапия сосудорасширяющими и антикоагулянтными препаратами;**
- С *осторожностью* следует назначать Вазапостан при артериальной гипотензии, сердечно-сосудистой недостаточности (обязателен контроль нагрузки объема раствора-носителя), пациентам, находящимся на гемодиализе (лечение следует проводить в постдиализном периоде), пациентам с **сахарным диабетом 1 типа**, особенно при обширных поражениях сосудов.

Сулодексид

- При парентеральном введении сулодексиды так же, как и при лечении другими зависимыми от антитромбина III ингибиторами тромбина, необходимо определять АЧТВ и тромбиновое время, количество тромбоцитов до начала лечения.
- При пероральной терапии контроль за показателями гемостаза используется редко.

Непрямые антикоагулянты

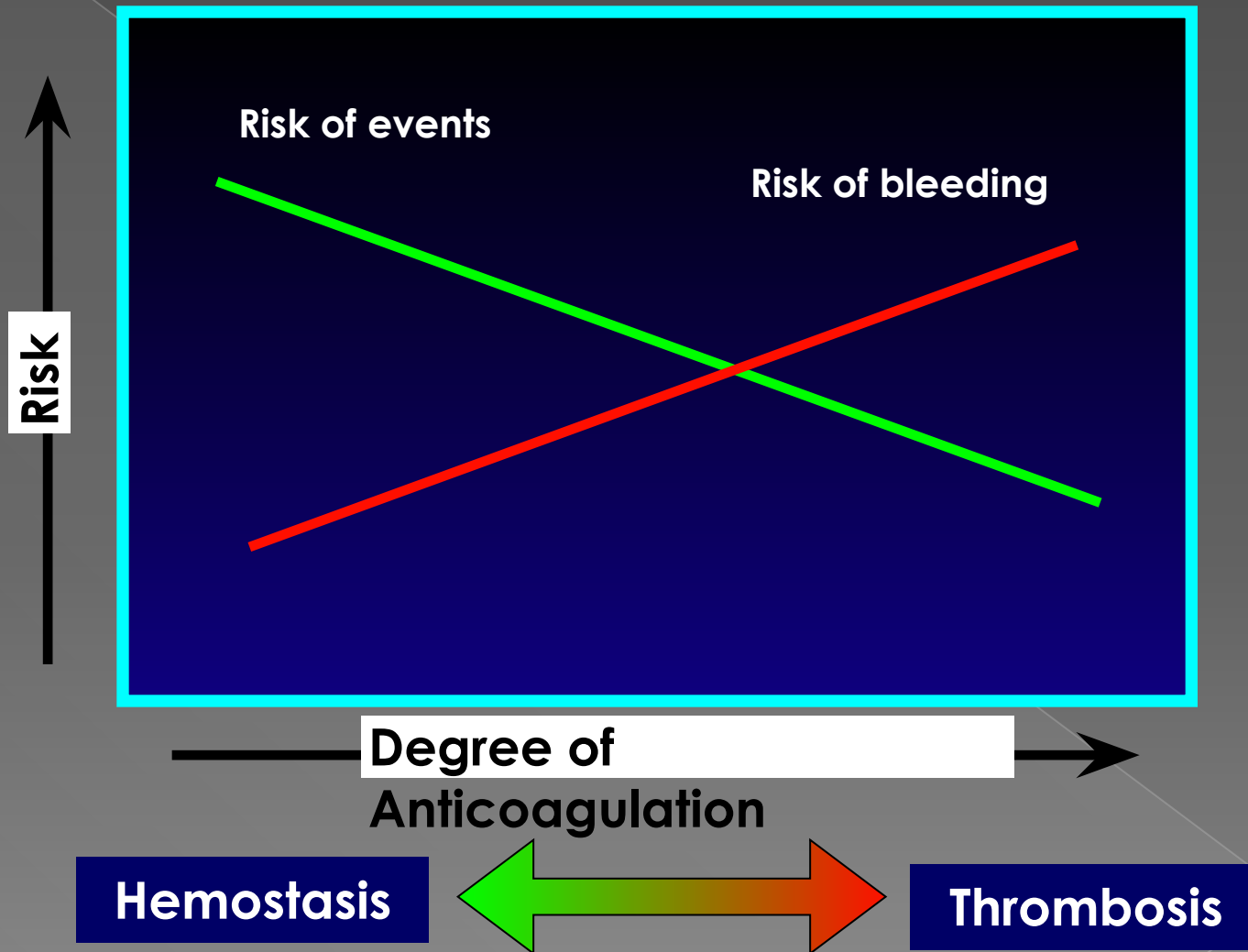
- нарушают образование витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X, протеинов С и S), вызывая антикоагулянтный эффект без взаимодействия с антитромбином III.
- К этой группе относятся монокумарины (варфарин, синкумар), дикумарины (дикумарин) и индандионы (фенилин).

- Наиболее часто использующийся антикоагулянт – пероральный **варфарин**, поскольку он менее токсичен и обеспечивает более стабильное воздействие на процесс свертывания крови.
- Главными преимуществами варфарина являются его повсеместно доказанная эффективность в качественных исследованиях .
- Он также эффективен для вторичной профилактики, даже у тех пациентов, у которых тромбоз развился на фоне использования варфарина в ходе первичной профилактики. Пероральная форма позволяет успешно использовать его при амбулаторном лечении.

- Недостатками варфарина считаются риск кровотечений, и вероятно более низкая эффективность первичной профилактики тромбоэмболических осложнений в сравнении с НМГ.
- Назначение варфарина требует мониторинга международного нормализованного отношения (МНО) на терапевтическом и безопасном уровне. В исследованиях было обнаружено, что МНО 2,0-2,5 сопровождается наименьшей частотой геморрагических осложнений, сохраняя при этом безопасность.

- Если для профилактики используется только варфарин, что частота ТГВ весьма высока и варьирует от 35% до 55% у пациентов, перенесших эндопротезирование коленного сустава, что свидетельствует о весьма невысокой эффективности такой монопрофилактики

Балансируя между риском ССО и кровотечением



Шкала оценки риска кровотечений CRUSADE. Номограмма для подсчета числа баллов

Показатель (предиктор)	Значение	Баллы
Исходный гематокрит (%)	< 31	9
	31-33.9	7
	34-36.9	3
	37-39.9	2
	≥ 40	0
Клиренс креатинина (мл/мин)*	≤ 15	39
	>15-30	35
	>30-60	28
	>60-90	17
	>90-120	7
Частота сердечных сокращений (уд/мин)	>120	0
	≤ 70	0
	71-80	1
	81-90	3
	91-100	6
	101-110	8
Пол	111-120	10
	≥ 121	11
Признаки застойной сердечной недостаточности	Мужской	0
	Женский	8
Предшествующее заболевание сосудов**	Нет	0
	Да	6
Сахарный диабет	Нет	0
	Да	6
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	≤ 90	10
	91-100	8
	101-120	5
	121-180	1
	181-200	3
	≥ 201	5

Клиренс креатинина по Cockcroft-Gault ; ** - предшествующие заболевание периферических артерий или инсульт

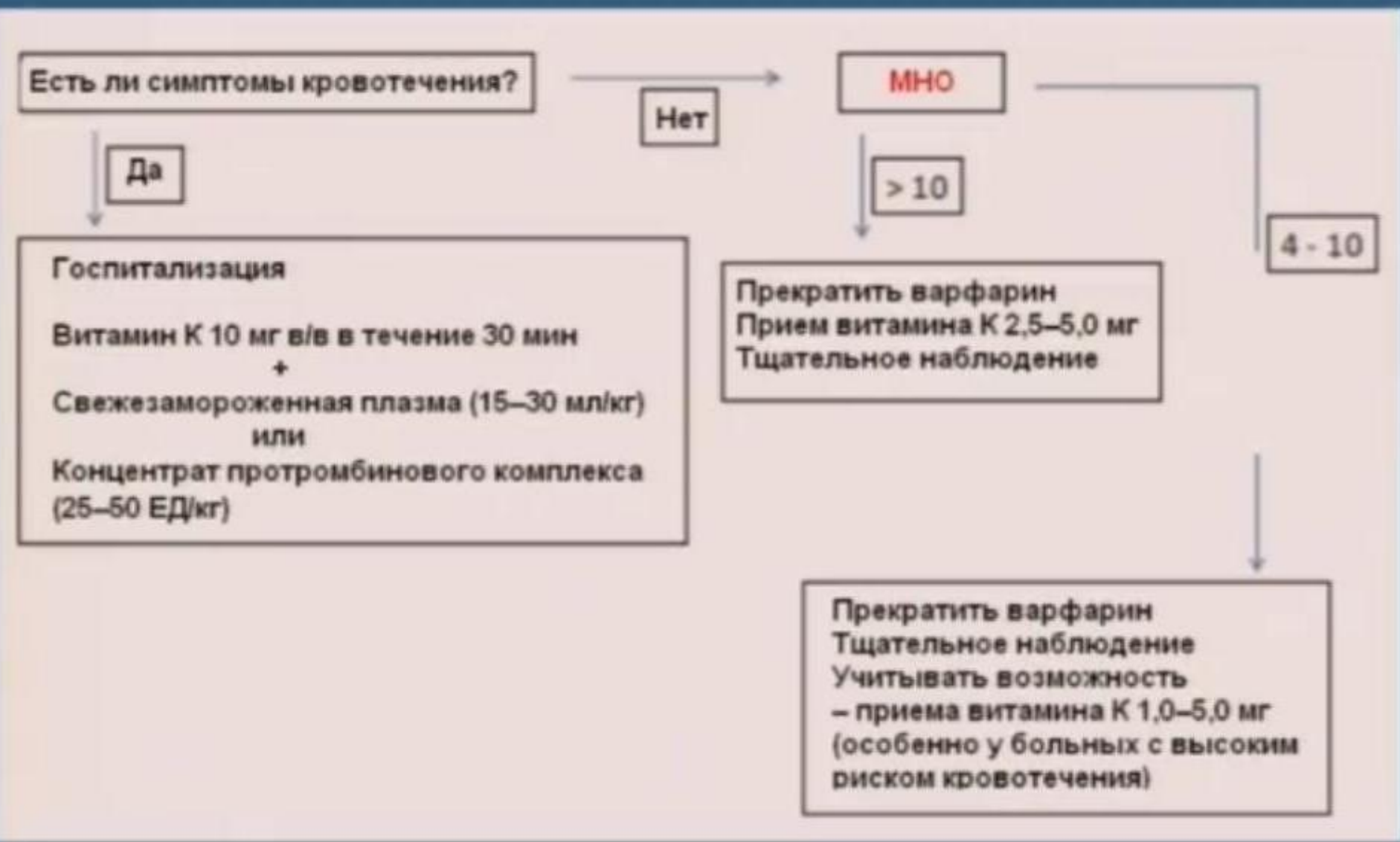
Частота кровотечений при разных уровнях риска (ШКАЛА CRUSADE)

Оценка риска	Диапазон	Кровотечения
Очень низкий	0-20	3,1%
Низкий	21-30	5,5%
Средний	31-40	8,6%
Высокий	41-50	11,9%
Очень высокий	51-60	19,5%

Риск кровотечений HAS - BLED

Гипертензия (АД выше 160 мм рт ст)	1
Ренальная или печеночная дисфункция	1 или 2
ОНМК	1
Лабильный МНО	1
Возраст более 65 лет	1
Аспирин, НПВП, алкоголь	1 или 2
Повышенная кровоточ.	1
Максимальный балл	9
Более 3 баллов – АК с осторожностью. Риск превышает пользу	

Алгоритм ведения больного с повышенным МНО на фоне приема варфарина



Взаимосвязи между кровотечением и смертностью

Повышенный риск кровотечения

Последствия кровотечения

- смертельное кровотечение
- гиповолемия → гипотония
- анемия → гипоксемия
- активация гемостаза

Кровотечение

Реакция врачей на кровотечение

- отмена антитромботических препаратов
- отмена бета-адреноблокаторов, ИАПФ
- переливание крови → воспаление

**Ишемия/инфаркт миокарда
Тяжелая аритмия
Тромбоз стента**

Смерть



Альтернатива варфарину

Дабигатран 150 мг – «Прадакса»

Ривароксабан 20 мг – «Ксарелто»

Апиксабан 2,5 мг - «Эликвис» - антикоагулянт прямого действия, препарат для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Апиксабан не оказывает непосредственного прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. За счет ингибирования активности FXa апиксабан предотвращает образование тромбина и тромбов.

Также в сравнении с варфарином на фоне применения препарата **Эликвис**[®] отмечается меньшее число кровотечений, включая внутричерепное кровоизлияние.

Антиагреганты

- ацетилсалициловая кислота,
- производные тиенопиридина (клопидогрел, тиклопидин)
- дипиридамола
- Тикагрелор («Брилинта»)

- блокаторы гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов (абциксимаб, тирофибан, эптифибатид).

Тикагрелор («Брилинта»)

○ Механизм действия

Препарат Брилинта содержит в своем составе тикагрелор, который является селективным и обратимым антагонистом P2Y₁₂ рецептора к аденозиндифосфату (АДФ) и может предотвращать АДФ-опосредованную активацию и агрегацию тромбоцитов.

○ Тикагрелор активен при приеме внутрь и обратимо взаимодействует с P2Y₁₂ АДФ-рецептором тромбоцитов. Тикагрелор не взаимодействует с местом связывания самого АДФ, но его взаимодействие с P2Y₁₂ рецептором тромбоцитов к АДФ предотвращает трансдукцию сигналов.

Тикагрелор («Брилинта»)

- Показания:

Брилинта, применяемая одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показана для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), включая больных, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству или аортокоронарному шунтированию.

Тикагрелор («Брилинта»)

- Эффективность препарата Брилинта® показана у различных подгрупп пациентов, независимо от массы тела, пола, наличия в анамнезе сахарного диабета, транзиторной ишемической атаки или негеморрагического инсульта, реваскуляризации, сопутствующей терапии (включая гепарин, ингибиторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов) окончательного диагноза (инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST и нестабильная стенокардия) и лечения, запланированного при рандомизации (инвазивное или консервативное).

Тикагрелор («Брилинта»)

- Клинические испытания показали, что Брилинта действует более эффективно, чем Плавикс, но преимущество препарата обнаруживается только при одновременном ежедневном приеме 75-100 мг аспирина
- На данный момент – отсутствие генериков.
- Брилинта 90 мг №56 (28 дней терапии) - 2993 руб.

Антикоагулянтная терапия при ФП

Низкий/промежуточный риск кровотечений	ОКС	ЧКВ	<ul style="list-style-type: none"> - Тройная терапия (МНО 2,0 – 2,5 + Асп 100 мг + Клоп 75 мг) – 3-6 месяцев - Двойная терапия (МНО 2,0 – 2,5 + асп или клоп) до 12 месяцев - Варфарин постоянно (МНО 2,0 – 3,0)
Низкий/промежуточный риск кровотечений/высокий	ОКС	-	<ul style="list-style-type: none"> - Двойная терапия (МНО 2,0 – 3,0 + асп 100 мг) год - Варфарин (МНО 2,5 – 3,5)
Высокий риск кровотечений	ОКС	ЧКВ	<ul style="list-style-type: none"> Тройная терапия (МНО 2,0 – 2,5 + Асп 100 мг + Клоп 75 мг) – 2-4 недели - Двойная терапия (МНО 2,0 – 2,5 + асп или клоп) до 12 месяцев - Варфарин постоянно (МНО 2,0 – 3,0)

Гастропротекция у больных, получающих двойную, тройную терапию, антикоагулянты, ГКС, НПВС.

- Осуществляется назначением ИПП (ингибиторов протонной помпы)
- Показания:
 1. При наличии в анамнезе осложнённой или неосложнённой пептической язвы.
 2. При наличии 2-х и более факторов риска гастропатии: возраст >65 лет, курение, кровотечения из ЖКТ любой этиологии в анамнезе, тяжёлые сопутствующие заболевания (ХСН, печёночная, почечная недостаточность), приём высоких доз НПВС, назначение антикоагулянтов вместе с НПВС, длительный приём ГКС, двойная (тройная) антитромбоцитарная терапия)

- Таким образом, чтобы терапия антикоагулянтами, дезагрегантами была эффективной, но безопасной – необходимы объективная оценка состояния, оценка факторов риска и соотношения «польза/риск» ,

и приверженность назначения терапии в соответствии с инструкциями и имеющимися стандартами оказания помощи.

Спасибо за
внимание !