

Covid-19 и антикоагулянтная терапия

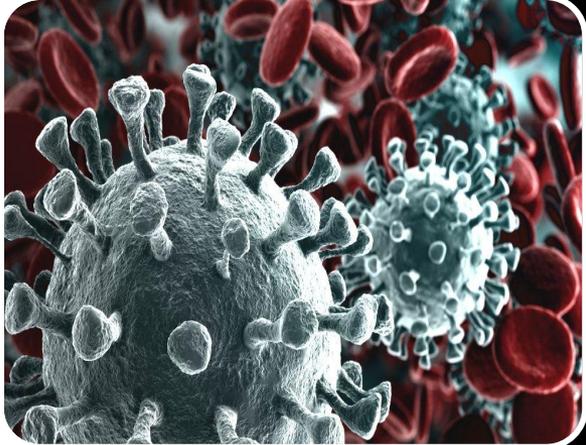
**ФГБОУ ВО «Астраханский государственный
медицинский университет»**

Минздрава России

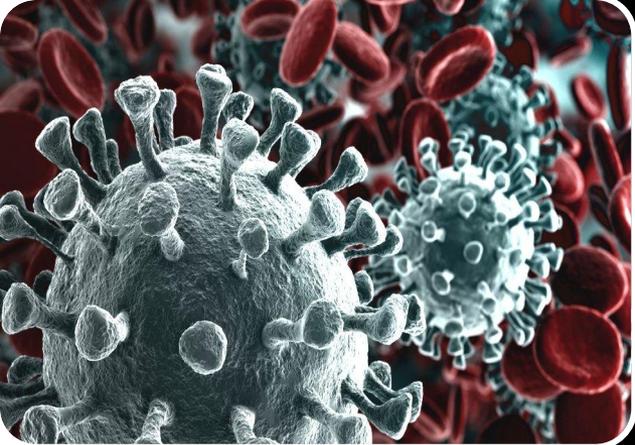
**Кафедра факультетской терапии и профессиональных
болезней с курсом последипломного образования**

проф. АГМА Заклякова Л.В.

2021 г.



**COVID-2019 может
спровоцировать артериальные и
венозные тромбозы вследствие
выраженного воспаления,
активации тромбоцитов,
дисфункции эндотелия и стаза**

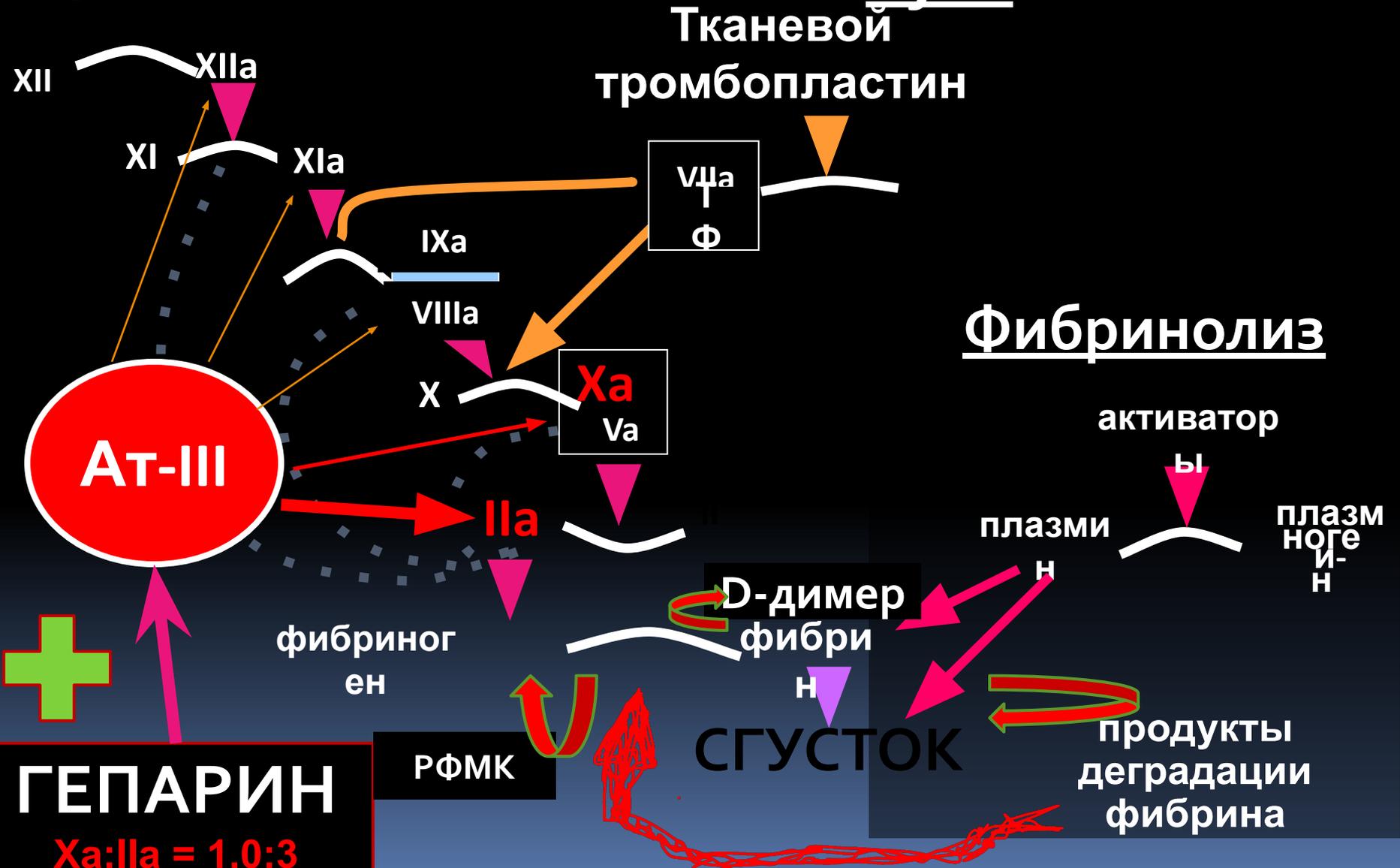


Показания к лечению эфракционированными гепаринами (НФГ)

- Венозные тромбозы
- Тромбоэмболия лёгочной артерии
- ОКС, инфаркт миокарда (Q-образующий)
- Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание
- Системные артериальные тромбоэмболии
- НФГ – чаще всего являются стартовой терапией

Внутренний путь

Внешний путь



Тканевой тромбопластин

Фибринолиз

ГЕПАРИН
 $Xa:IIa = 1,0:3$

РФМК

D-димер
фибрин

СГУСТОК

продукты деградации фибрина

плазминоген

плазмин

активатор

фибриноген

фибрин

Xa Va

X

VIIIa

IXa

XIa

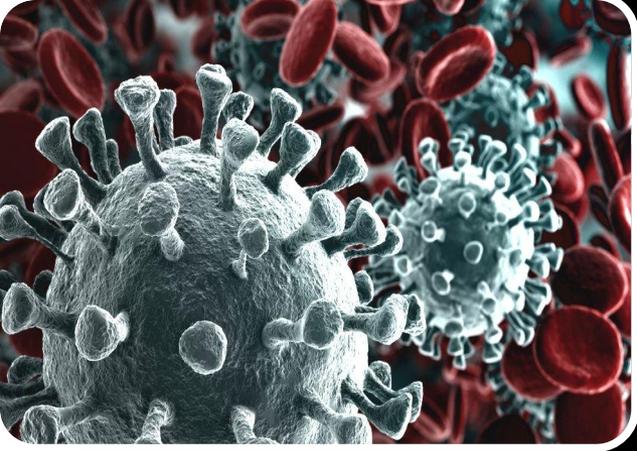
XI

XIIIa

XII

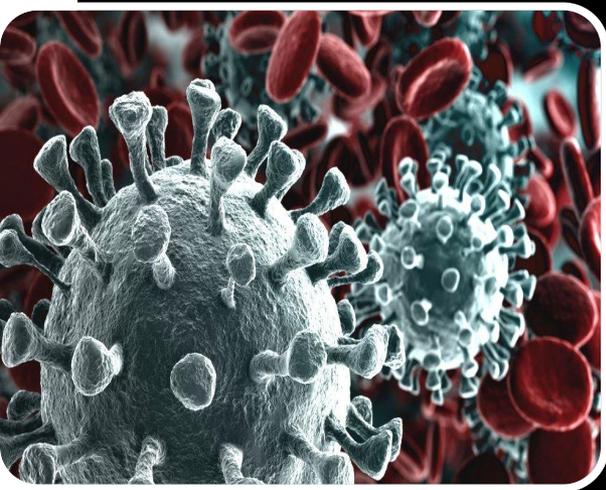
АТ-III





Лечение нефракционированным гепарином (НФГ)

- Гепарин антикоагулянт прямого действия, активирует факторы свёртывания крови X и II, превращая их в активные формы Xa и IIa путём потребления физиологического антикоагулянта антитромбина III (АТ-III)
- Действие гепарина длится 4-6 час, от этого и зависит кратность введения препарата. Средняя суточная доза 30.000 Ед (подкожно, внутривенно струйно, внутривенно непрерывно через инфузомат)
- **При Covid-19 дозы и кратность введения могут быть снижены по принципу «риск-польза»**
- Контроль эффективности: удлинение времени свёртывания крови в 2-2,5 раза и АЧТВ (более информативно) в 2-2,5 раза



Осложнения при лечении гепарином



Вероятность гепарининдуцированных тромбозов

Длительное лечение гепарином
влечёт снижение физиологического
антикоагулянта – АТ-III. Необходимо
для эффективного лечения гепарином
каждые 3-4 дня вливать 300,0- 400,0 мл
свежезамороженной плазмы

Гепарининдуцированная тромбоцитопения I типа (ГИТ I)

- Она обычно умеренно выражена, количество тромбоцитов при этом, как правило, падает на 10–30% в первые 5 дней у 10-30% больных.
- Её механизмом считают прямую активацию тромбоцитов через специфические рецепторы P₂Y₁₂- и IIb/IIIa, что ведёт к агрегации тромбоцитов (не иммунное воздействие)
- **ГИТ-1 носит транзиторный характер и не требует дополнительного лечения кроме отмены препарата**
- Количество тромбоцитов обычно не ниже 100*10⁹/л, часто нормализуется, несмотря на продолжение лечения
- **Тромбозы при этом виде ГИТ развиваются редко**

Гепарининдуцированная тромбоцитопения II типа (ГИТ II)

- ГИТ II может представлять угрозу жизни или ампутации конечностей
- Это связано с характерно тяжелыми и обширными тромбозами (как венозными с ТЭЛА, так и артериальными – инфаркт миокарда, тромбоз сосудов головного мозга, артерий конечностей) и в редких случаях с кровотечением

Гепарининдуцированная тромбоцитопения II типа (ГИТ II)

- ГИТ II – иммуноглобулин опосредованное побочное действие гепарина, особенностью которого является высокая вероятность развития тромбозов
- Это позволило некоторым авторам предложить термин «ГИТ с синдромом тромбообразования»

Гепарининдуцированная тромбоцитопения II типа (ГИТ II)

- Цепь гепарина, состоящая из 12 и более сахаридных мономеров, плотно связывается с ТФ₄
- Это, возможно, объясняет, почему НФГ относительно чаще вызывает ГИТ-II, чем короткие молекулы НМГ

Гепарининдуцированная тромбоцитопения II типа

- ГИТ II - протромботическое нарушение
- ГИТ II вызывается антителами IgG к комплексу фактора 4 тромбоцитов / антитела к гепарину
- ГИТ II индуцирует активацию тромбоцитов, клеток эндотелия, моноцитов и других клеток, что приводит к значительному увеличению продукции тромбина и тромботическим осложнениям
- Если эти механизмы уже запущены, риск тромбоза сохраняется от нескольких дней до недель, даже после прекращения применения гепарина !!!

Гепарининдуцированная тромбоцитопения II типа

- **ГИТ II** может представлять угрозу жизни или ампутации конечностей
- **Это** связано с характерно тяжелыми и обширными тромбозами (как венозными с ТЭЛА, так и артериальными – ИМ, тромбоз сосудов головного мозга, артерий конечностей) и в редких случаях с кровотечением

Лабораторные методы определения ГИТ II

- *Тест секреции серотонина для определения ГИТ Ig-G (золотой стандарт) - **радиоизотопный**
- *Тест агрегации тромбоцитов для определения ГИТ Ig-G
- * Антигенные тесты – ELISA-тест для определения титра ГИТ Ig-G

Дифференциальная диагностика ГИТ I и II

Признак	Гит I типа	ГИТ II типа
Ум. кол-ва тромбоцитов	Незначительное	Выраженное $40-60 \cdot 10^9 / \text{л}$
Развитие от начала терапии	В первые дни	Через 5-14 дней
Распространённость	10%	3-5%
Клинические проявления	Нет	Возможны венозные и артериальные тромбозы, кровотечения (редко)
Развитие и продолжительность гепаринотерапии	Не требует отмены	Немедленная отмена гепарина

Прогноз развития ГИТ II

(Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management

//

Br. J. Haematol.-2003.- V.121.-№4.-

P.535-555 Haematol.-2003.- V.121.-№4.-

P.535-555)

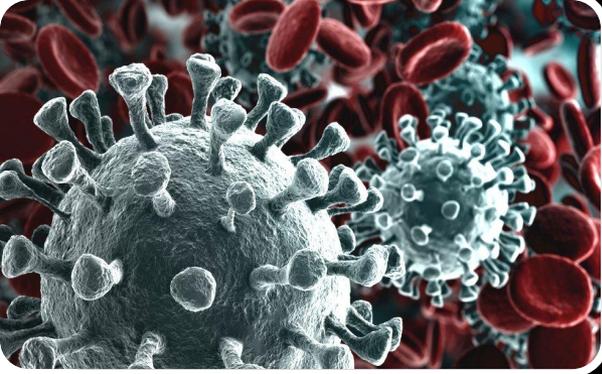
- При сумме баллов равной 6-8 у конкретного больного предполагается высокий риск
- 4-5 баллов – средний риск
- менее 3 баллов – недостоверный

Балльная шкала риска развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении

Признак	2 балла*	1 балл*	0 баллов
Тромбоцитопения	Падение Тр.** более 50% или $\text{Тр} \geq 20 \cdot 10^9/\text{л}$	Падение Тр. на 30–50% или $\text{Тр} \leq 10 \cdot 10^9/\text{л}$	Падение Тр. менее 30% или $\text{Тр} \geq 10 \cdot 10^9/\text{л}$
Время манифестации	5–10 сутки или в первые сутки (с анамнезом инфузии гепарина за последние 30 дней)	≥ 10 сутки или ≥ 1 дня (с анамнезом инфузии гепарина за последние 30 дней)	≤ 4 дней без анамнеза инфузии гепарина
Тромбоз или др. осложнения	Доказанный тромбоз, некроз кожи или системная реакция после болюса гепарина	Тромбоз	Отсутствие доказанного тромбоза
Др. причины тромбоцитопении	Нет	Возможны	Есть

Профилактика ГИТ II

- **П**овышение настороженности врачей в плане своевременной профилактики и лечения ГИТ- II (частый контроль содержания тромбоцитов при использовании гепаринотерапии)
- **О**тмена последних с переходом на введение низкомолекулярных гепаринов, фондапаринукса или другие альтернативные антикоагулянты (НОАК)
- **П**ри угрожающей тромбоцитопении может способствовать снижению частоты фатальной ГИТ-II
- **О**пределению степени риска может помочь балльная шкала



Профилактика ГИТ

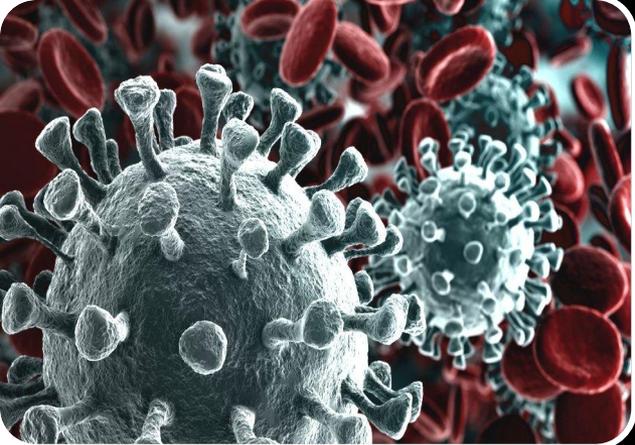
II

- ГИТ II в анамнезе - использование альтернативной антикоагулянтной терапии
- Нет ГИТ в анамнезе – предпочтительно низкомолекулярные гепарины, раннее назначение антикоагулянтов непрямого действия
- Новые оральные антикоагулянты – НОАК
- Контроль тромбоцитов ежедневно, начиная с 5 дня лечения гепарином



**Длительное применение
гепарина (2-3 недели) может
провоцировать развитие
остеопороза**

(из Инструкции по применению препарата)



**Гепарины
фракционированные –
низкомолекулярные
(НМГ)**

Отличия НМГ: получены путём фракционирования обычных -

Достоинство низкомолекулярных гепаринов - их способность тормозить процесс свертывания крови на более высоком уровне (на уровне фактора Ха, а не IIa) и уменьшать образование тромбина

Меньше выражено связывание с белками плазмы и тромбоцитами, поэтому они значительно реже, чем НФГ вызывают гепарин-индуцированную тромбоцитопению (ГИТ) и, что немаловажно, эти препараты постоянно доступны в клинической практике

Преимущества низкомолекулярных гепаринов перед нефракционированными гепаринами

- 1. Более продолжительный эффект**
- 2. Сокращение частоты введения до 1-2 раз в сутки**
- 3. Отсутствие необходимости частого лабораторного контроля**
- 4. Менее выраженное влияние на функции тромбоцитов**
- 5. Низкие профилактические дозы не требуют контроля**

Низкомолекулярные гепарины

Соотноше
ние
анти-Ха/а
нти-II

Дальдепарин (ФРАГМИН), 5000 МЕ анти-Ха - 0,2 п/к; 7500 МЕ анти-Ха - 0,3; 10000 МЕ анти-Ха - 0,4 мл ; (макс. 10.000МЕ) каждые 12 час

2,7

Эноксапарин натрия (КЛЕКСАН), (ЭНИКСУМ–РФ, «Сотекс» (0.2;.0,4; 0,6 мл), НОВОПАРИН (Китай-Великобритания) п/к 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 час. Можно 1 раз ввести в/в 30 мг

4,1

Надропарин кальция, ФРАКСИПАРИН, **ФРАКСИПАРИН ФОРТЕ**
1 раз в сутки также эффективен, как Фраксипарин 2 раза в сутки.
Масса больного ≤ 70 кг - 0,4 мл, ≥ 70 кг - 0,6мл

3,7

Парнапарин (ФЛЮКСУМ, Италия-Россия); 3200 анти-Ха/0,3 мл; 4250 анти-Ха/0,4; 6400 анти-Ха/0,6 мл

1,5-3,0

Бемипарин, ЦИБОР (Берлин-Хеми) в дозе 2500 МЕ/сутки и 3500 МЕ/сутки в режиме раннего послеоперационного старта (через 6 час после операции, затем каждые 24 часа в течение 7-10 дней. Сведений по беременным недостаточно

8

Низкомолекулярные гепарины (продолжение)

■ Ревипарин натрий (Кливарин)

Препарат применяют в виде подкожных инъекций. Обычная доза составляет 1750 анти-Ха МЕ 1 раз в день в течение 7-10 дней или всего периода риска. У больных с повышенным риском тромбоза доза может быть увеличена до 3500 анти-Ха МЕ (при риске тромбоза глубоких вен, после операции на тазобедренном суставе). При оперативных вмешательствах с целью профилактики тромбозов и эмболии введение препарата начинают за 2-4 ч до операции

Dalteparin sodium

(фрагмин)

- Доза Фрагмина подбирается с учетом пола и массы тела пациента. Женщинам с массой тела менее 80 кг и мужчинам с массой тела менее 70 кг препарат следует вводить п/к по 5000 МЕ каждые 12 ч. Женщинам с массой тела 80 кг и более и мужчинам с массой тела 70 кг и более следует вводить по 7500 МЕ п/к каждые 12 ч.
- Шприцы 0,2 мл (2500-5000МЕ); 0,3 мл (7500 МЕ); 0,4 -1,0 мл (10000 МЕ); 0,72 мл -18000 МЕ

Цертопарин натрия Certoparin sodium, аналог - Тропарин

- В комплексе с антитромбином III оказывает выраженный ингибирующий эффект в отношении фактора Ха, лишь незначительно влияя на АЧТВ
- П/к, в складку кожи живота (в отдельных случаях плеча, бедра), предпочтительно иглой 0.5*16 мм с интервалом 24 ч по 3 тыс.МЕ анти-Ха (содержимое 1 ампулы 0.5 мл или одноразового шприца 0.3 мл). Для этого необходимо приподнять (не сдавливая) складку кожи между пупком и гребнем подвздошной кости, вертикально ввести иглу, провести пробную аспирацию, чтобы убедиться в том, что игла не попала в кровеносный сосуд.
Для послеоперационной профилактики тромбоэмболии первое введение осуществляют за 1-2 ч до операции.

Принципиально новой группой являются НМГ 2-го поколения

В России они представлены препаратом **Бемипарин натрия (Цибор)**. Его отличает очень низкая молекулярная масса (3600 дальтон)

Бемипарин имеет самый длинный период полувыведения, действие его на фактор Ха в 8 раз выше, чем на IIa, в связи с чем он применяется 1 раз в сутки в дозе 2500-3500 в зависимости от степени риска тромбоза и ТЭЛА

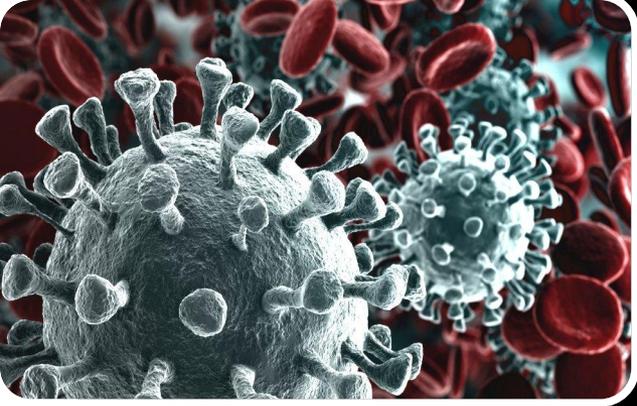
В исследованиях не отмечено ни одного случая ГИТ и аллергической реакции

Фондапаринукс натрия (Арикстра) антикоагулянт прямого действия - анти

Ха

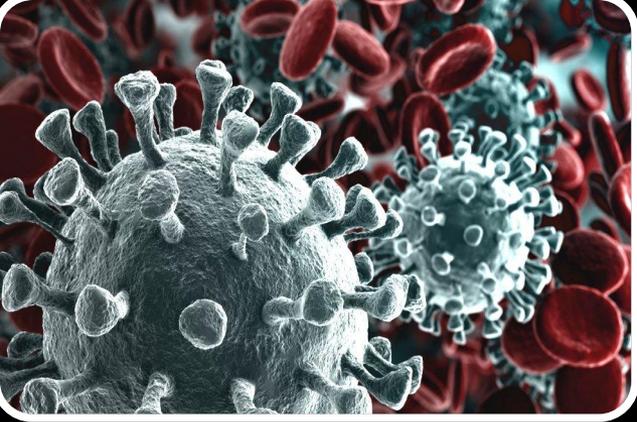
Антитромботическая активность является результатом селективного угнетения фактора Ха, опосредованного антитромбином III

- Избирательно связываясь с антитромбином III, фондапаринукс натрия потенцирует (примерно в 300 раз) исходную нейтрализацию фактора Ха антитромбином-III
- Нейтрализация фактора Ха прерывает цепочку коагуляции и ингибирует как образование тромбина, так и формирование тромбов
- Фондапаринукс натрия не инактивирует тромбин (активированный фактор IIa)
- **Не влияет на тромбоциты**



Фондапаринукс натрия (Арикстра)

- Профилактика и лечение ДВС, ТЭЛА
- Лечение острого венозного тромбоза глубоких и поверхностных вен
- Лечение острого коронарного синдрома, проявлением которого является нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъема и с подъемом сегмента ST
- Рекомендуемая доза препарата Арикстра составляет **2.5 мг п/к 1 раз/сут** Продолжительность лечения в этом случае составляет от **6 до 14 дней**

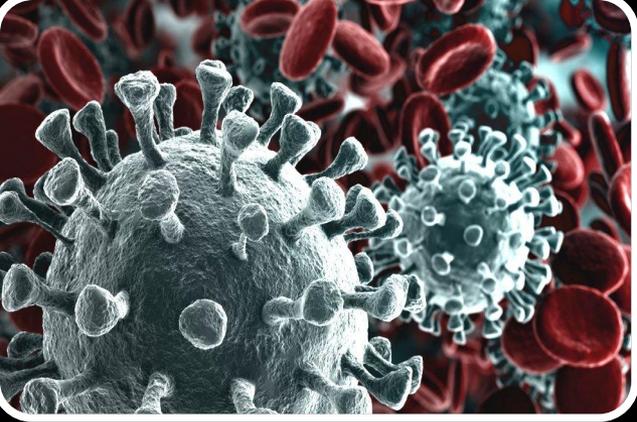


АНТИКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

МОНОКУМАРИНЫ (варфарин 2,5 мг в табл., маркумар, синкумар 2 мг в табл.)

ДИКУМАРИНЫ (дикумарин, тромексан – пелентан)

ИНДАНДИОНЫ (фенилин 30 мг в табл., дипаксин)



Лучшим препаратом сегодня является -ВАРФАРИН

Принимается 1 раз в сутки в одно и то же время

Рекомендации по приему препарата
ВАРФАРИН НИКОМЕД
В помощь врачу

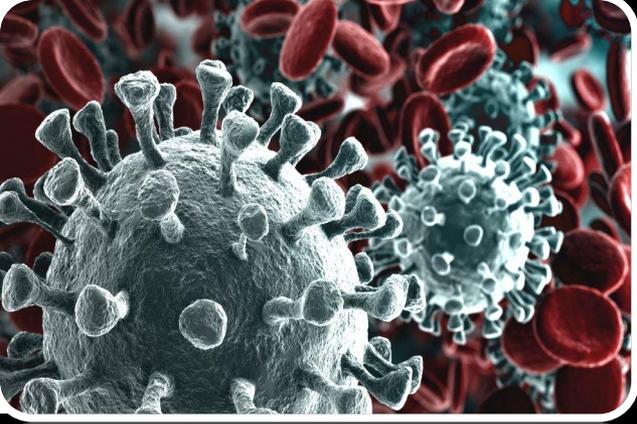


Лечение и профилактика
тромбозов и эмболии

NYCOMED

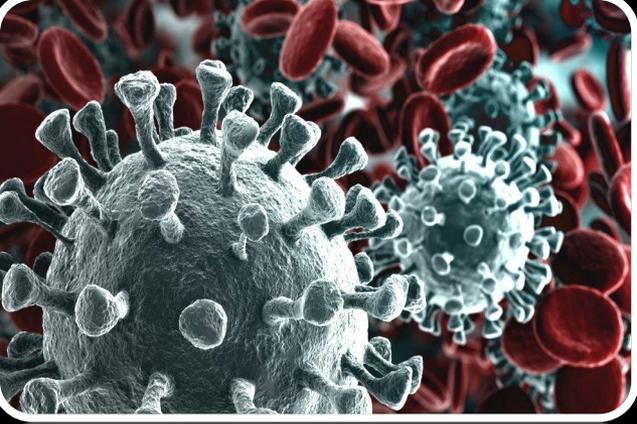
www.nycomed.ru Информация для специалистов здравоохранения

The complex block is a promotional leaflet for Warfarin Nycomed. It features a dark blue background with a network of white lines and spheres, resembling a molecular structure. In the center is a red heart with a cutaway showing internal blood vessels. Some vessels are labeled with Roman numerals: VII, X, and II. The text is in white and yellow. At the bottom, there is a white banner with the company logo and website information.



ВАРФАРИН

Подавляет синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX и X) и антикоагулянтных протеинов С и S в печени!



Фармакокинетика варфарина

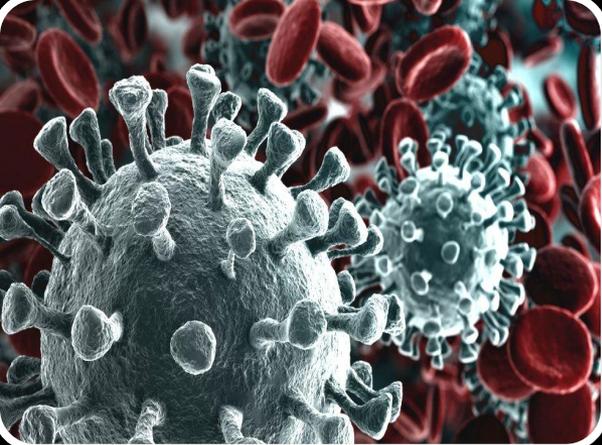
- Проникает через плаценту
- В незначительных количествах выделяется с грудным молоком

Фармакокинетика варфарина

- Начало противосвёртывающего действия наблюдается через 36-72 часа от начала приема препарата с развитием максимального эффекта на 5-7 день от начала применения
- После прекращения приема препарата восстановление активности витамин К-зависимых факторов свертывания крови происходит в течении 4-5 дней

Показания к назначению варфарина

- Острый венозный тромбоз и эмболия легочной артерии
- Повторный инфаркт миокарда
- Электрическая кардиоверсия
- Мерцательная аритмия
- Рецидивирующий венозный тромбоз
- Повторная эмболия легочной артерии
- Протезирование клапанов сердца и сосудов
- Тромбоз периферических, коронарных и мозговых артерий
- Вторичная профилактика тромбоза и тромбоэмболии после инфаркта миокарда и при мерцании предсердий
- Послеоперационный тромбоз



Стратификация больных с ФП (Бирмингемская схема) 2009 г.

В настоящее время у нас имеется прекрасный инструмент для такой стратификации факторов риска

Это шкала "CHA₂DS₂ - VASC".

Шкала очень простая, если понять, что каждая буква этой шкалы обозначает определенный фактор риска

Стратификация риска: CHA₂DS₂-VASc

Фактор риска

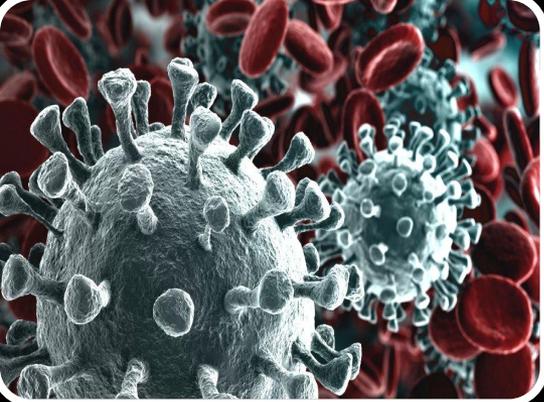
Баллы

C (CHF) Сердечная недостаточность (ФВ<40%)	1
H (Hypertension) Артериальная гипертензия	1
A (Age) Возраст более 75 лет	2
D (Diabetes) Сахарный диабет	1
S ₂ (Stroke) Инсульт или ТИА в анамнезе	2
V (Vascular) Сердечно-сосуд. патология	1
A (Age) Возраст 65 – 74 года	1
Sc (Sex category) Женский пол	1

Шкала "CHA2DS2 - VASC"

Современные Рекомендации : Если пациент имеет один балл, он может получать или «Варфарин» или «Аспирин», но лучше «Варфарин»

Если пациент имеет 2 балла и больше, он должен получать однозначно только «Варфарин»



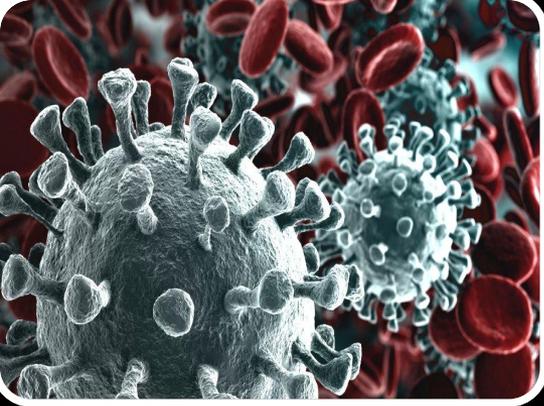
дополнительные показания к назначению варфарина

Помимо шкалы "CHA₂DS₂ - VASC" аритмологи выделяют еще два показания к использованию «Варфарина»:

- **наличие тромба в ушке левого предсердия в настоящее время или в анамнезе**
- **затяжные пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП), которые продолжаются более суток**

Противопоказания к варфарину

- ▣ Повышенная чувствительность к компонентам препарата
- ▣ Острое кровотечение
- ▣ Беременность
- ▣ Тяжелые заболевания печени или почек
- ▣ Острый ДВС-синдром
- ▣ Дефицит белков - антикоагулянтов С и S
- ▣ Тромбоцитопения
- ▣ Пациенты с высоким риском кровотечений
- ▣ Варикозное расширение вен пищевода
- ▣ Аневризмы артерий
- ▣ Люмбальная пункция
- ▣ Тяжелые раны (включая операционные)
- ▣ Инфекционный эндокардит
- ▣ Злокачественная гипертензия
- ▣ Геморрагический инсульт



Главный недостаток варфарина

Риск развития геморрагий и то, что большие дозы кумаринов на начальном этапе их применения вызывают выраженное снижение уровня в крови важнейших физиологических антикоагулянтов – протеинов С и S

Вывод: варфарин нельзя назначать как первичный антикоагулянт. Он должен назначаться на фоне применения гепаринов. Достижение МНО 2,0-3,0 сигнал к отмене гепарина

Кровотечения

- В течение года кровотечения наблюдаются примерно в 8 % случаев
- Из них 1,0 % классифицируется как тяжелые (внутричерепные, ретроперитонеальные), приводящие к госпитализации или переливанию крови, и 0,25 % как фатальные (Serebruanу V.L. и Atar D. – 0,7%)
- Наиболее частый фактор риска для возникновения внутричерепного кровоизлияния - нелеченная или неконтролируемая гипертензии

Индекс риска кровотечений

H Гипертензия (1 балл)

САД > 160 мм рт.ст. **HAS - BLEED**

A Нарушение функции печени или почек (1 балл за каждое)

Диализ, креатинин > 200 мкмоль/л,
цирроз, билирубин > 2N,
АСТ/АЛТ > 3N

S Инсульт (1 балл)

B Кровотечение (1 балл)

Кровотечение в анамнезе или
предрасположенность к нему
(анемия, тромбоцитопения)

L Лабильное МНО (1 балл)

Нестабильное/высокое МНО или
целевое МНО < 60% времени

E Возраст более 65 лет (1 балл)

D Лекарства или алкоголь (1 балл)

Аспирин, НПВС, алкоголизм

Высокий риск кровотечений – 3 и более баллов

Значения МНО

- Целевые значения МНО 2,0-3,0
- Более высокие показатели МНО – от 2,5 до 3,5 – рекомендуются при протезировании клапанов сердца механическими протезами и осложненном остром ИМ
- Потенциально опасным для возникновения кровотечения считается уровень МНО более 4,0

Оптимальный уровень гипокоагуляции

- МНО от 1,6 до 2,0 ассоциируется с неполной эффективностью, оцениваемой приблизительно в 80% от достигаемой при антикоагуляции высокой интенсивности

Варфарин и кровотечения

- Поддержание МНО в терапевтическом диапазоне (МНО 2,0-3,0) является важнейшим фактором предупреждения кровотечений
- Результаты исследования SPIRIT продемонстрировали, что при каждом увеличении значений МНО на 0,5 единицы выше терапевтического диапазона риск геморрагического инсульта возрастает в 1,37 раза

Плановые хирургические вмешательства

Определить МНО за неделю до назначенной операции.

Прекратить прием варфарина за 1 - 5 дней до операции. В случае высокого риска тромбоза пациенту для профилактики подкожно вводят низкомолекулярный гепарин. Длительность паузы в приеме варфарина зависит от МНО. Прием варфарина прекращают:

- за 5 дней до операции, если МНО $> 4,0$
- за 3 дня до операции, если МНО от 3,0 до 4,0
- за 2 дня до операции, если МНО от 2,0 до 3,0

Определить МНО вечером перед операцией и ввести 0,5 - 1,0 мг витамина К₁ перорально или внутривенно, если МНО $> 1,8$

Принять во внимание необходимость инфузии нефракционированного гепарина или профилактического введения низкомолекулярного гепарина в день операции.

Продолжить подкожное введение низкомолекулярного гепарина в течение 5-7 дней после операции с сопутствующим восстановленным приемом варфарина.

Продолжить прием варфарина с обычной поддерживающей дозы в тот же день вечером после небольших операций, и в день, когда пациент начинает получать энтеральное питание после крупных операций

Передозировка варфарина

- В случае развития тяжелого кровотечения - введение витамина К (внутривенно) и активированного угля, концентрата факторов свертывания крови (Протромплекс) или свежезамороженной плазмы
- Если пероральные антикоагулянты показаны к назначению в дальнейшем, необходимо избегать больших доз витамина К, т.к. резистентность к варфарину развивается в течение 2 недель

Эффект Варфарина усиливают 113 препаратов (Инструкция по применению)

Ацетилсалициловая кислота, аллопуринол, амиодарон, альфа- и бета-интерферон, амитриптилин, дигоксин, зафирлукаст, индометацин, итраконазол, кетоконазол, кларитромицин, кодеин, метотрексат, метронидазол, миконазол (в том числе в форме геля для полости рта), омепразол, парацетамол, пропафенон, пропранолол, противогриппозная вакцина, симвастатин, пироксикам, стероидные гормоны

Эффект Варфарина усиливают 113 препаратов (Инструкция по применению) перечисляются некоторые препараты

тестостерон, тетрациклины,
флуконазол, фторурацил,
флувастатин, хинин, хинидин,
хлоралгидрат, цефалексин,
ципрофлоксацин, циклофосфамид,
эритромицин, этопозид, ЭТАНОЛ

Эффект Варфарина усиливается при употреблении некоторых растений

- Гинкго
- **Чеснок**
- Дягиль лекарственный
- Папайя
- Шалфей

Эффект Варфарина нивелируется при совместном назначении со зверобоем

В традиционной медицине его используют как вяжущее, противовоспалительное и тонизирующее средство при кровоотхаркивании, кашле, проносах, коликах, болезнях печени, для укрепления дёсен

Препараты из травы зверобоя применяют для лечения при язвах, ревматизме, подагре, различных нервных заболеваниях, в качестве антигельминтного и диуретического средства.

Используется он также для лечения депрессивных психозов Зверобой не только снимает спазм кровеносных сосудов, особенно капилляров, но и оказывает капилляроукрепляющее действие.

Препараты зверобоя улучшают венозное кровообращение и кровоснабжение некоторых внутренних органов, а также повышают диурез в результате уменьшения напряжения стенок мочеточников и непосредственного увеличения фильтрации в почечных клубочках.

Дубильные вещества растения оказывают легкое вяжущее и противовоспалительное действие

Зверобой

- Препараты на основе зверобоя (Hypericum) обладают фотосенсибилизирующим действием, т. е. повышают чувствительность кожи к ультрафиолету
- Снижают или вовсе нивелируют действие оральных контрацептивов
- В Германии – популярный растительный антидепрессанта

Эффект Варфарина может ослабляться

- **Азатиоприном, аминоглутетимидом, барбитуратами, вальпроевой кислотой, витамином С, витамином К, глутетимидом, гризеофульвином, диклоксациллином, дизопирамидом, карбамазепином, холестирамином, меркаптопурином, месалазином, миансеринном, митотаном, нафциллином, примидоном, ретиноидами, ритонавиром, рифампицином, рофекоксибом, спиронолактоном, сукральфатом, тразодоном, феназоном, хлордиазепоксидом, хлорталидон, циклоспорин**

Эффект Варфарина может ослабляться

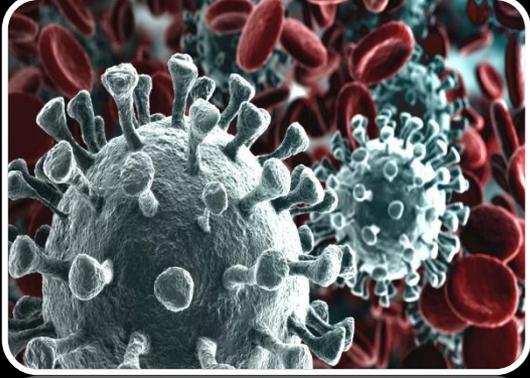
- **Приёмом диуретиков** - в случае выраженного гиповолемического действия может привести к увеличению концентрации факторов свёртываемости, что уменьшает действие антикоагулянтов

Резистентность к варфарину

- Неспособность пролонгировать ПВ или увеличивать МНО до терапевтического уровня при назначении варфарина в обычных дозах
- Необходимо исключить диетические факторы, взаимодействие с лекарствами
- **В настоящее время под резистентностью к варфарину понимают те случаи, когда для достижения терапевтического уровня МНО требуется приём более 15 мг в сутки (более 105 мг в неделю)**

Резистентность к варфарину

- Описано развитие устойчивости на фоне гипо- или гиперальбуминемии и выраженной гиперлипидемии
- В некоторых случаях резистентность к варфарину развивается из-за снижения всасываемости препарата (гастроэнтерит, хронический панкреатит)
- Причина неизвестна (генетические факторы)

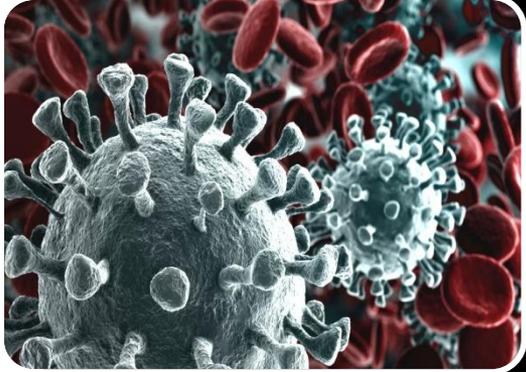


трудности при использовании антикоагулянтов непрямого действия

- ◆ медленное развитие действия
- ◆ подбор индивидуальной дозы: 5-10 дней
- ◆ начало лечения – гепарины в связи с угнетением синтеза естественных антикоагулянтов (протеинов С и S)
- ◆ узкое терапевтическое окно
- ◆ постоянный контроль МНО
- ◆ множественные лекарственные и пищевые взаимодействия
- ◆ в случае передозировки – кровотечения, высокий риск кровотечения и при применении эффективной дозы
- ◆ в случае применения недостаточной дозы - ускользание антикоагулянтного эффекта - развитие ВТЭ
- ◆ трудности при необходимости экстренной операции

Новые оральные антикоагулянты (НОАК)

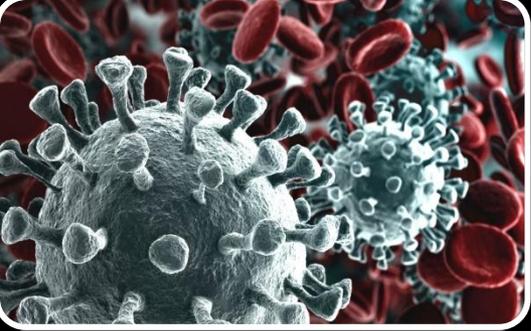
- **Ксабаны** (Ривароксабан - Ксарелто, Апиксабан, Эндоксабан, Бетриксабан)
- **Гатраны** (Дабигатран- Прадакса, Ксимелогатран, AZD 0837)



Ривароксабан (Ксарелто)

У больных Covid-19





Идеальный антикоагулянт

- ◆ **П**овышенная безопасность: высокая эффективность и низкий риск кровотечений
- ◆ **Ф**иксированная доза
- ◆ **Ш**ирокое терапевтическое окно
- ◆ **О**тсутствие необходимости мониторинга степени гипокоагуляции
- ◆ **Б**ыстрое начало и окончание действия
- ◆ **И**нактивация свободного и связанного с фибрином тромбина
- ◆ **П**ероральный прием

Историческая справка

- По данным базового международного исследования III фазы ATLAS ACS TIMI 51 FDA присваивает Ксарелто статус приоритетного средства в декабре 2011 года
- В России Ксарелто входит в список ЖНЛС с 25.01.2012 года
- Первое показание для ксарелто – профилактика ТЭЛА при ортопедических операциях

Ривароксабан доказал высокую эффективность в важнейших в подгруппах пациентов



Инсульт и системная эмболия^а
(n=14,171)

Коморбидность / факторы риска	Доля пациентов	Преимущество Ксарелто®	Преимущество варфарина	ОР (95% ДИ)
C СН ^с	64%			0,91 (0,74–1,13)
H Артериальная гипертензия	91%			0,87 (0,73–1,03)
A Старше 75 лет	44%			0,80 (0,63–1,02)
D Диабет	40%			0,74 (0,54–1,01)
S ₂ Перенесенный инсульт или ТИА	52%			0,94 (0,77–1,16)
Среднее значение	3,5			

Ксарелто одобрен по 7 показаниям

I профилактика и лечение венозных и артериальных тромбозов

◆ Тромбоэмболия легочной артерии
500,000 смертей в год в Европе

◆ Большие ортопедические операции

Риск тромбозов: 40–85%

◆ Тромбоз глубоких вен
1 случай в мире каждые 12 сек



◆ Ишемический инсульт
15–20% вызвано фибрилляцией предсердий

◆ Острый коронарный синдром
1 смерть каждые 17 сек

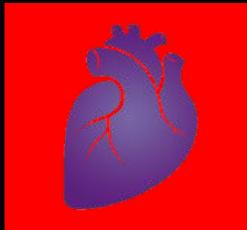
Будущие показания

(идут исследования III фазы):

- ✓ Сердечная недостаточность
- ✓ Заболевания периферических артериальных сосудов

Ксарелто обладает оптимальным кардиоваскулярным профилем

Ксарелто единственный НОАК, зарегистрированный по 7 показаниям



Кардио-васкулярные события, %



Ксарелто достоверно снижает риск кардиоваскулярных событий на 22 %

Схема свертывания крови

Внутренний

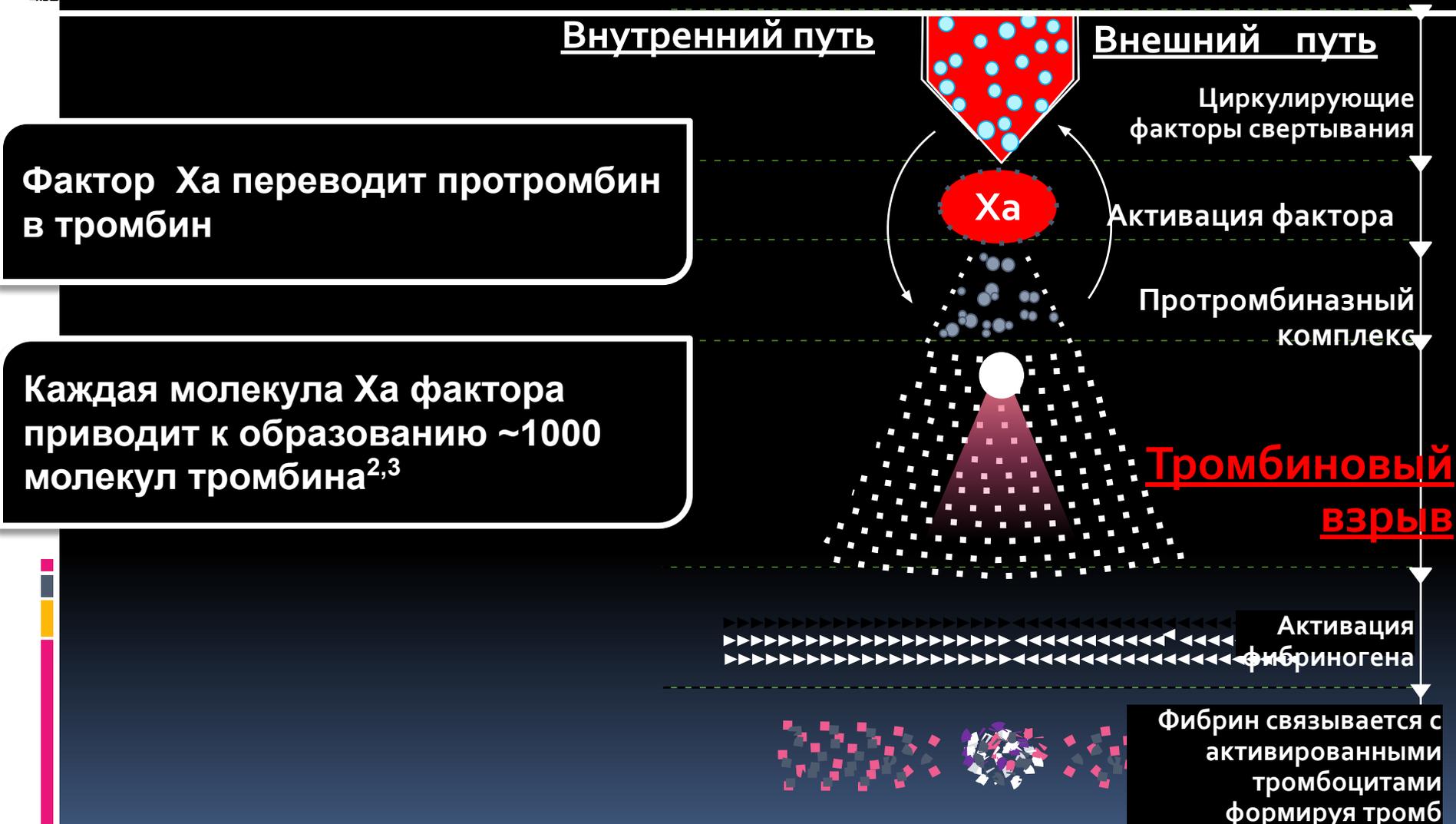
Внешний

Путь
XII

Тканевый путь
тромбопластин



Ривароксабан действует выше «тромбинового взрыва»



1. Perzborn E et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(1):61-75. 2. Perzborn E et al. *J Thromb Haemost.* 2005;3(3):514-521.

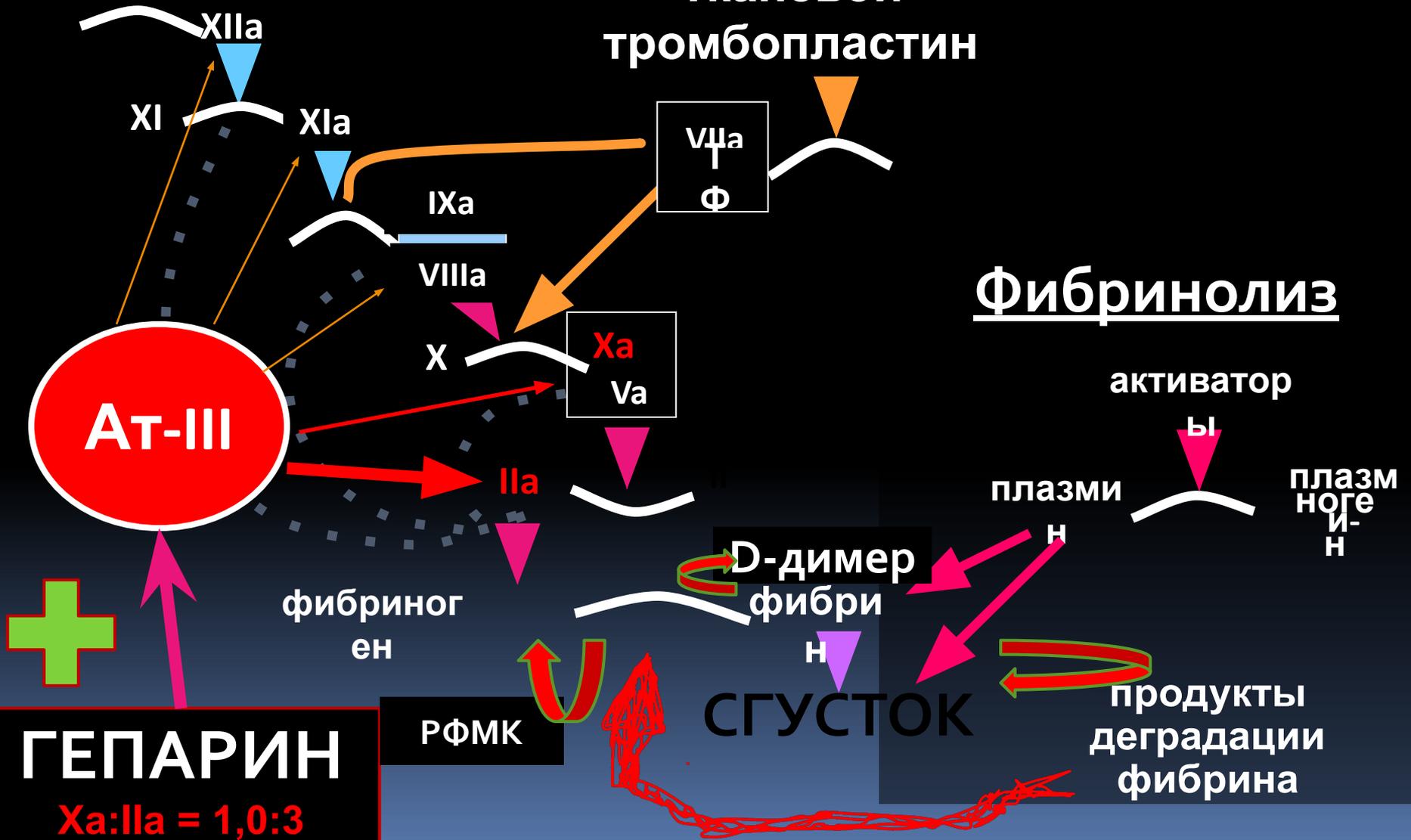
3. Mann KG et al. *J Thromb Haemost.* 2003;1(7):1504-1514.

Внутренний путь

Внешний путь

Тканевой
тромбопластин

Фибринолиз



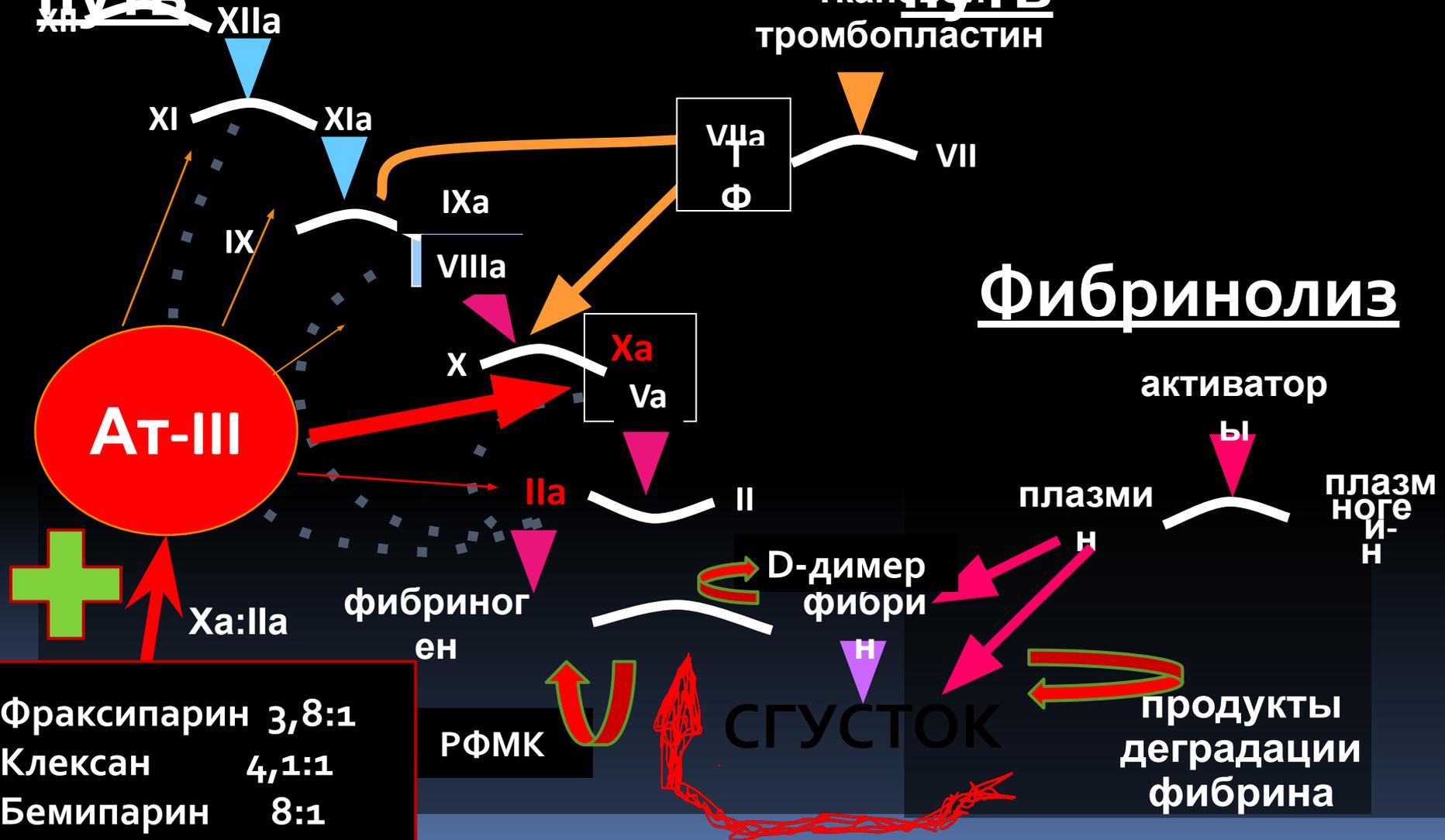
Система свертывания крови

Внутренний

Внешний

ПУТЬ

Тканевый ПУТЬ
тромбопластин



Система свертывания крови

Внутренний

Внешний

ПУТЬ

Тканевый ПУТЬ

Тканевые тромбопластин

XII → XIIa



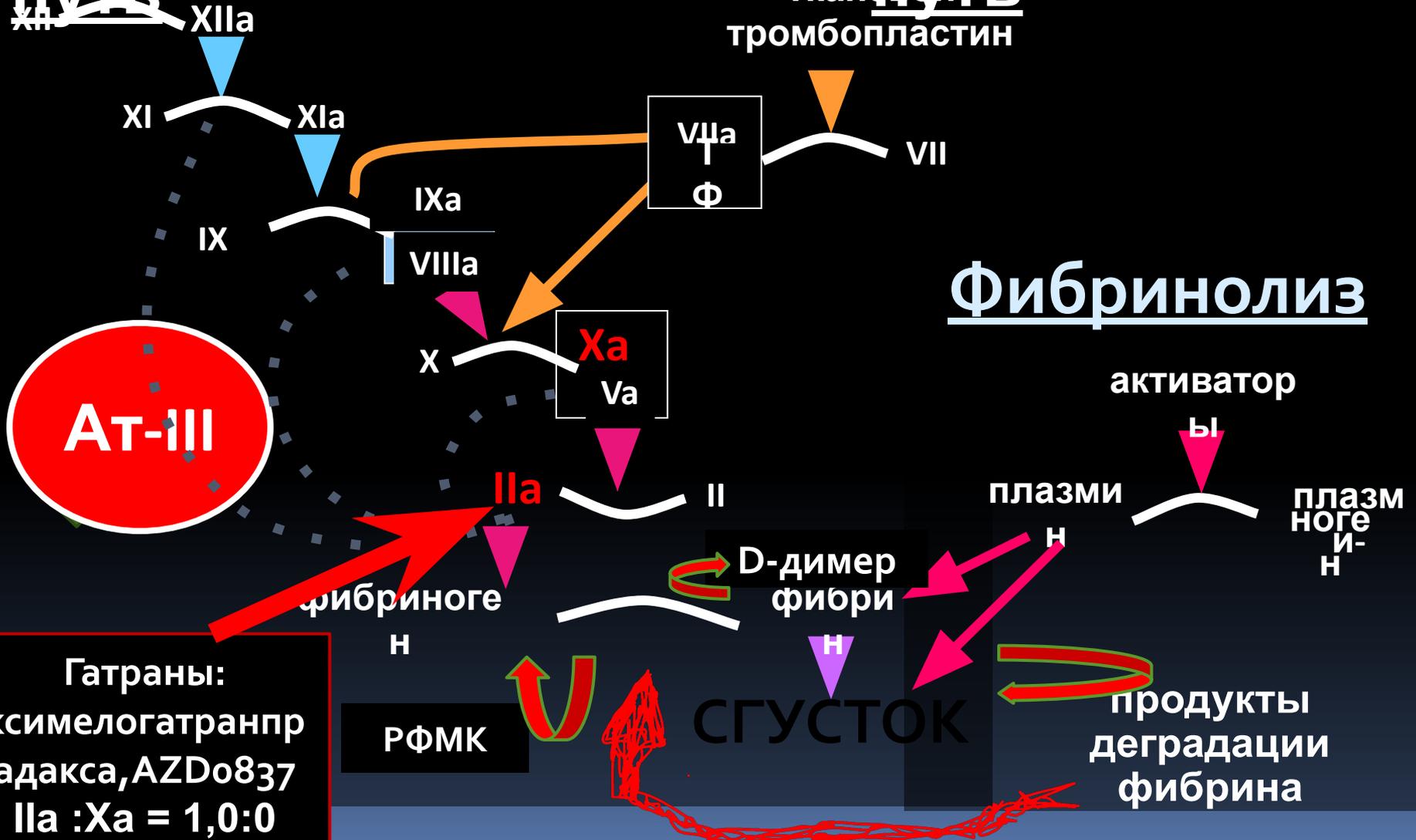
Схема свертывания крови

Внутренний

Внешний

ПУТЬ

Тканевый ПУТЬ
тромбопластин



Фибринолиз

активатор

ы

плазми

плазм
ноге
и-
н

н

D-димер
фибри

продукты
деградации
фибрина

АТ-III

Гатраны:

ксимелогатранпр
адакса, AZDo837
IIa :Xa = 1,0:0

РФМК

СГУСТОК

Соотношение Ха:IIa различных прямых антикоагулянтов

ГЕПАРИН 1,0:3,0

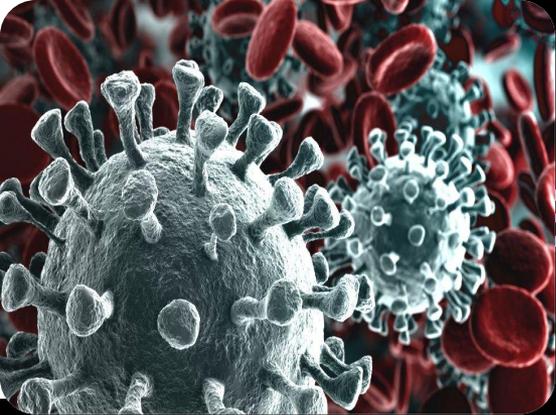
Фраксипарин 3,8:1,0

Клексан 4,1:1,0

Бемипарин 8:1,0

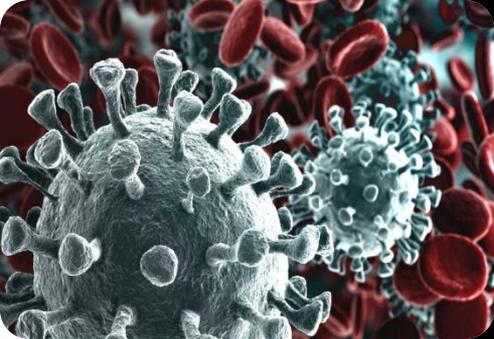
Ксарелто 1,0:0,0

Прадакса 0,0:1,0



Ривароксабан метаболизм и выведение

- Ривароксабан метаболизируется посредством изофермента цитохромов P_{450} -CYP3A4, CYP2J2, а также механизмов, независимых от цитохрома
- Малая и большая масса тела (50 кг и 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрацию Ривароксабана в плазме крови (различие менее 25%)

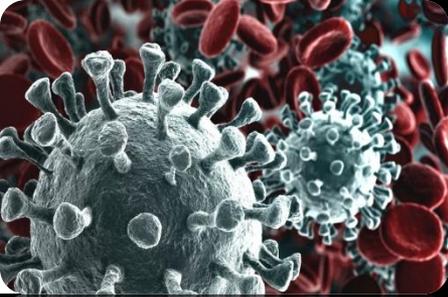


Ривароксабан и нарушение функции печени, почек

- При заболеваниях печени с коагулопатией (удлинение протромбинового времени, снижение фибриногена) - **противопоказано назначение Ривароксабана**
- При заболеваниях почек Ривароксабан **противопоказан** при клиренсе креатинина (КК) менее 15 мл/мин. **С осторожностью!** при КК 15-29 мл/мин (15 мг), при КК >50 (20 мг)

ХПН и Ривароксабан

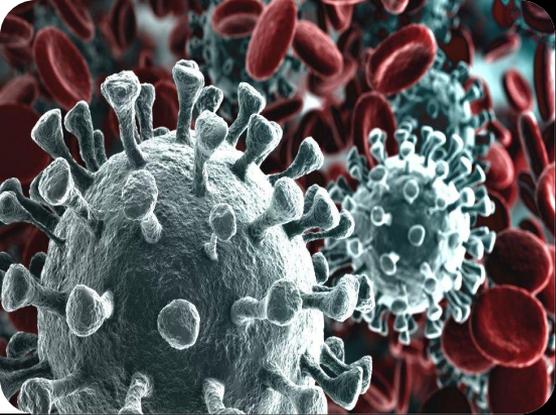
Клиренс креатинина (мл/мин)	Увеличение концентрации Ривароксабана
80-50	В 1,4 раза
49-30	В 1,5 раза
29-15	В 1,6 раза



Расчёт клиренса креатинина (формула Кокрофта-Гаулта)

- **Для мужчин:** $(140 - \text{возраст в годах}) * \text{вес в кг} / (72 * \text{креатинин крови в мг/дл})$
- **Для женщин:** $(140 - \text{возраст в годах}) * \text{вес в кг} / (72 * \text{креатинин крови в мг/дл})$
- $\text{Креатинин (мг/дл)} = \text{креатинин (мкмоль/л)} / 88$

Проще по интернету (по той же формуле) в
любой поисковой системе написать:
Универсальный калькулятор скорости
 клубочковой фильтрации. Заполнить данные и
нажать кнопку «НАЙТИ». Ответ моментальный



Взаимодействия Ривароксабана

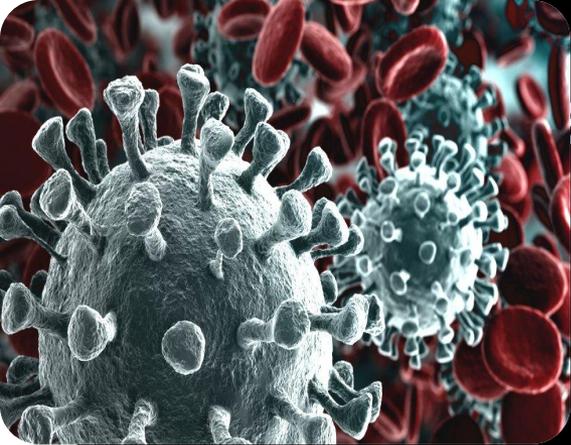
Увеличивают концентрацию ривароксабана:

(выраженное ингибирующее влияние на СуР-ЗА4):

Противогрибковые препараты (кетоконазол)

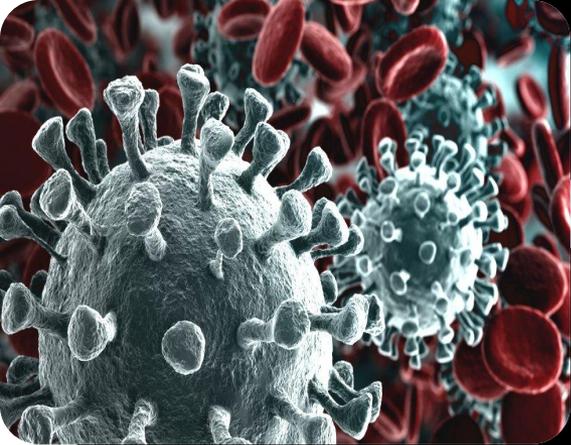
Ингибиторы протеазы ВИЧ (ритонавир)

На основании имеющихся на сегодняшний день данных, не рекомендуется корректировать дозу ривароксабана, однако одновременное назначение этих препаратов и ривароксабана требует тщательного контроля за коагулограммой, состоянием пациента



Взаимодействия Ривароксабана

- При совместном применении ривароксабана и клопидогреля (нагрузочная доза 300 мг/сут и далее поддерживающая 75 мг/сут) не отмечено значимых фармакокинетических взаимодействий, однако наблюдалось удлинение времени кровотечения
- Необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении ривароксабана с НПВП или антиагрегантами

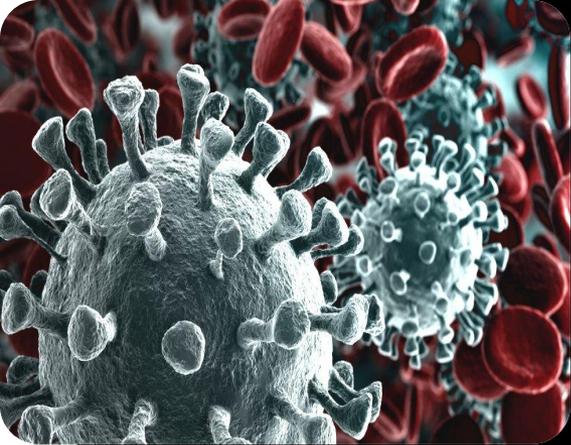


В случае пропуска дозы

- **Если пациент пропустил прием препарат в обычное время, он должен принять забытую дозу сразу, как только он об этом вспомнил, а на следующий день принять препарат в обычные часы**



Противопоказания



- Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке
- Клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепные, из ЖКТ)
- Заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения
- Беременность и период грудного вскармливания
- Возраст до 18 лет
- Клиренс креатинина меньше 15 мл/мин

Антидоты к НОАК

Профиль безопасности у новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, дабигатран) лучше, чем у варфарина. Однако риск больших (в т. ч. жизнеугрожающих) кровотечений составляет не менее 2,3—3,1% в год

Антидоты к НОАК

Идаруцизумаб представляет собой моноклональное антитело, немедленно и необратимо связывающее дабигатран

Андексанет альфа представляет собой рекомбинантную модифицированную молекулу Ха-фактора, который связывает и блокирует действие пероральных и парентеральных ингибиторов Ха-фактора (ривароксабана, апиксабана, эдоксабана, фондапаринукса, гепаринов)

Антидоты к НОАК

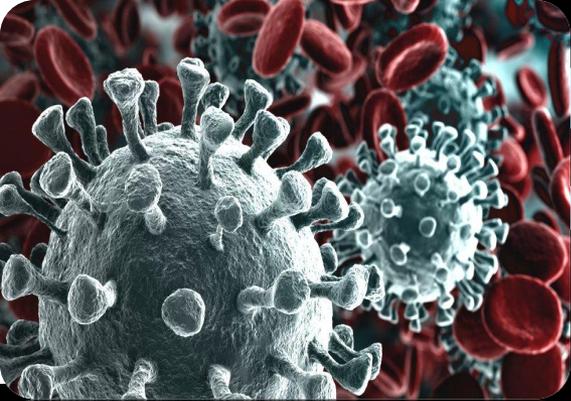
В настоящее время уже проходит исследование 3b фазы с участием андексанета

В конце 2016 г. — начале 2017 г. ожидается разрешение его применения в клинической практике.

Цирапарантаг представляет собой малую молекулу, нековалентно связывающуюся как с ингибиторами Ха-фактора, так и с дабигатраном (т. е. являющуюся универсальным антидотом).

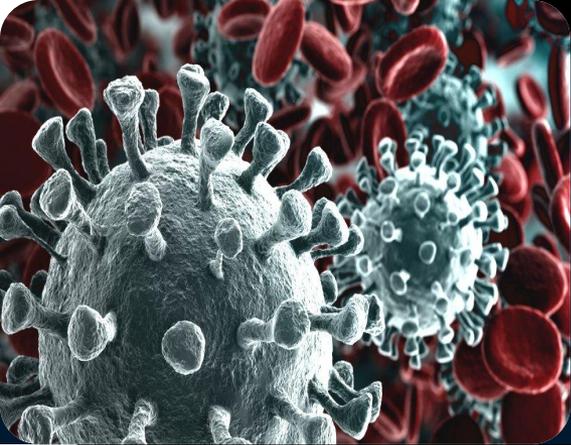
Антидоты к НОАК

- В настоящее время на разных этапах изучения и клинического внедрения находятся три специфических антидота к НОАК
- На данном этапе опубликованы многообещающие результаты исследования 1 фазы с участием арипазина



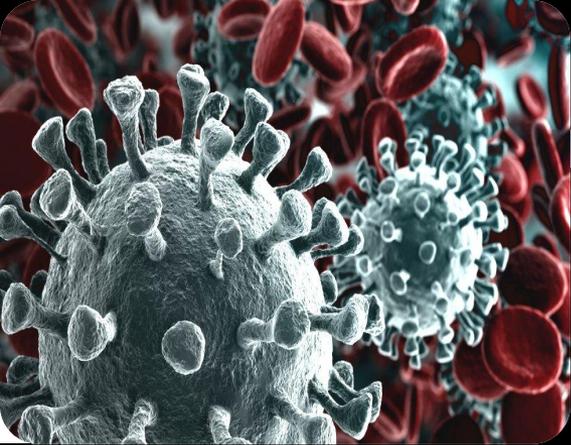
Пациенты Covid-19 с другими факторами риска кровотечения

- Неконтролируемая артериальная гипертония
- Язвенная болезнь желудка, язвенный колит
- Недавние эрозивные поражения ЖКТ
- Недавнее внутричерепное и внутримозговое кровотечение
- Патология сосудов спинного и головного мозга
- Недавно перенесённые операции на головном, спинном мозге, глазах
- Наличие бронхоэктазов и лёгочного кровотечения в анамнезе
- Противопоказан беременным, детям



Для устранения возникшего кровотечения могут быть предприняты следующие меры

- Более позднее назначение следующей дозы ривароксабана или отмена лечения (период полувыведения ривароксабана 5-13 часов)
- Симптоматическое лечение, например, механическая компрессия, хирургическое вмешательство, восполнение объема жидкости и гемодинамическая поддержка, переливание крови или её компонентов



**В случае неэффективности
казанных выше мер у больных
Covid-19 - показано применение
одного из прокоагулянтов**

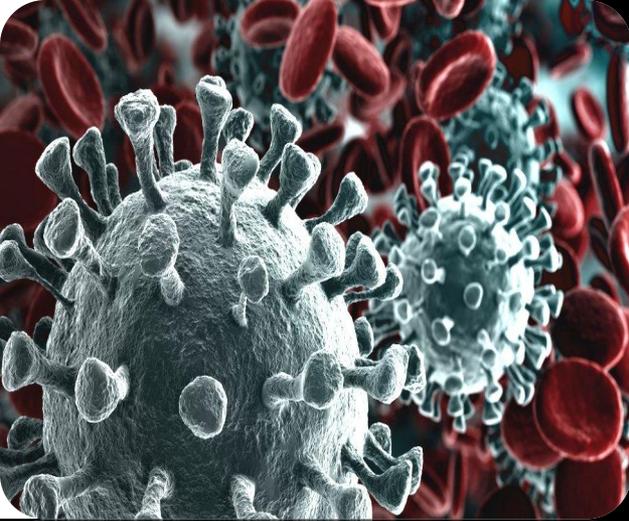
- **Концентрат активированного протромбинового комплекса (Протромплекс)**
- **Рекомбинантный фактор FVIIa (Эптаког альфа – Коагил, Ново-Севен)**
- **Применение в случае такого кровотечения протамина и витамина К не будет эффективным**

Петров В.И., Шаталова О.В.,
Горбатенко В.С., Герасименко А.
С. / Антидоты прямых оральных
антикоагулянтов // Лекарственный
вестник. - 2020. - Т.4, №3. - С.23-38

1. Одобрены FDA

**2. Имеются данные клинического
применения (применяются на
практике)**

	Идаруцизумаб*	Андексанет**	Цирапантаг (арипазин)**
Мишень	Дабигатран	Ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, аписабан, эдоксабан)	Все ПОАК, НМГ, НФГ
Молекула	Фрагмент гуманизованного моноклонального антитела	Рекомбинантная форма фактора Ха	Синтетическая молекула
Механизм действия	Взаимодействует со свободным, тромбинсвязанным дабигатраном и его метаболитом – глюкуронидом связывает дабигатран в 350 раз сильнее, чем дабигатран связывается с тромбином	Высокоаффинно связывает прямые ингибиторы фактора Ха и блокирует способность непрямых ингибиторов фактора Ха (фондапаринукса и НМГ) связываться с антитромбином III	Связывается со своими мишенями за счет ионных и водородных связей
Дозировка	болюс 2,5 мг в/в, дважды с интервалом в 15 минут	400 мг болюсно с продолжением инфузии 4 мг/мин в течение 2 часов	Однократно 100 мг внутривенно



Мониторинг терапии ривароксабаном

- В период лечения ривароксабаном проводить мониторинг лечения не требуется!!!