



ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И.Пирогова

Антитромботическая терапия

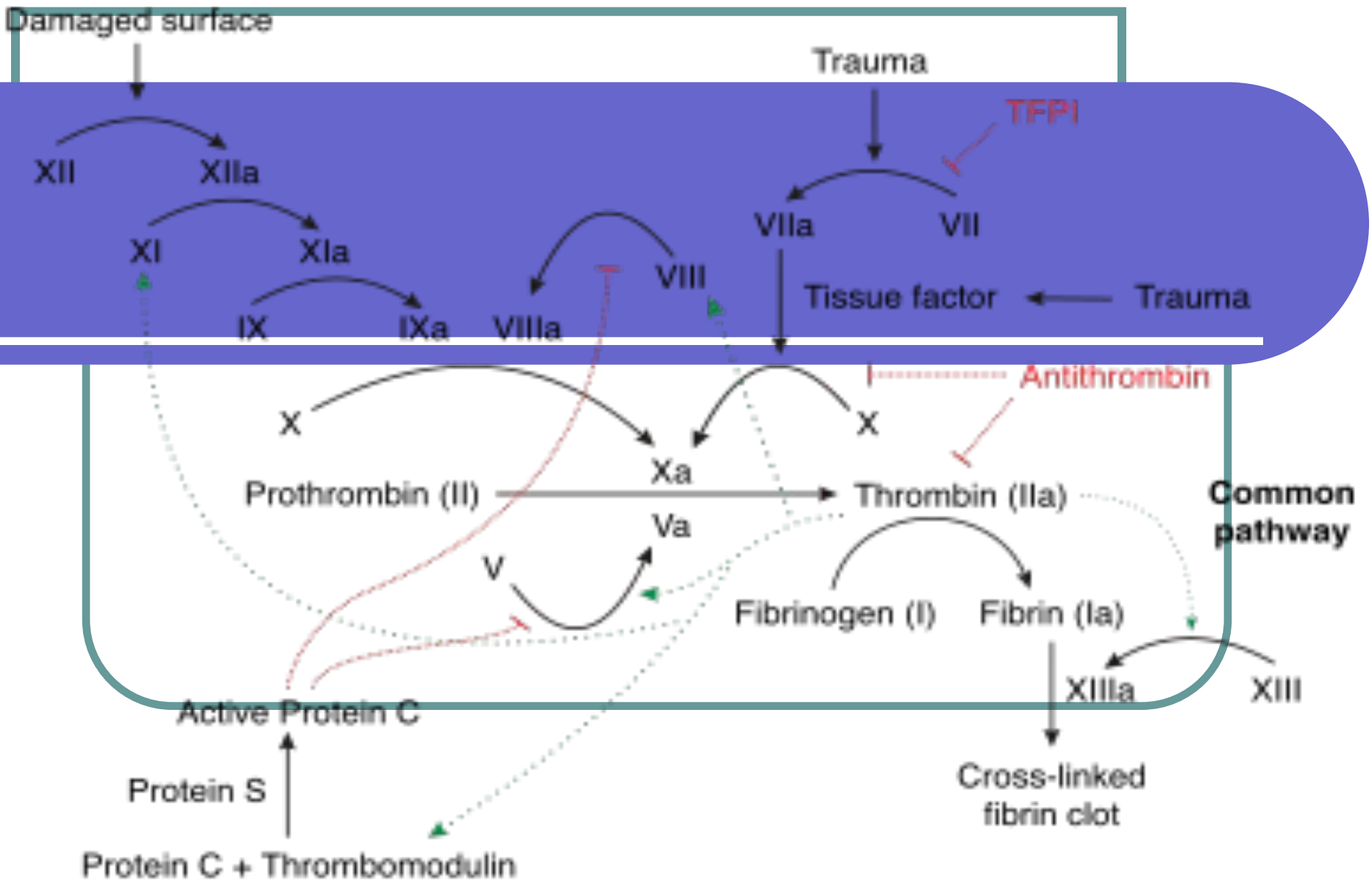
доцент кафедры общей терапии ФДПО
Крылова Наталья Сергеевна

Основные группы препаратов

- **Тромболитики** – растворяют свежие тромбы
- **Антикоагулянты**- препятствуют тромбообразованию
 - 1) **Прямые антикоагулянты** – препятствуют тромбообразованию за счет инактивации IIa и Xa факторов
 - Нефракционированный гепарин (НФГ)
 - Низкомолекулярные гепарины (НМГ)
 - Фондапаринукс
 - Бивалирудин
 - Прямые оральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан)
 - 2) **Непрямые антикоагулянты** - препятствуют тромбообразованию за счет инактивации витамин К-зависимых факторов свертывания
- **Антиагреганты** – ингибируют агрегацию тромбоцитов

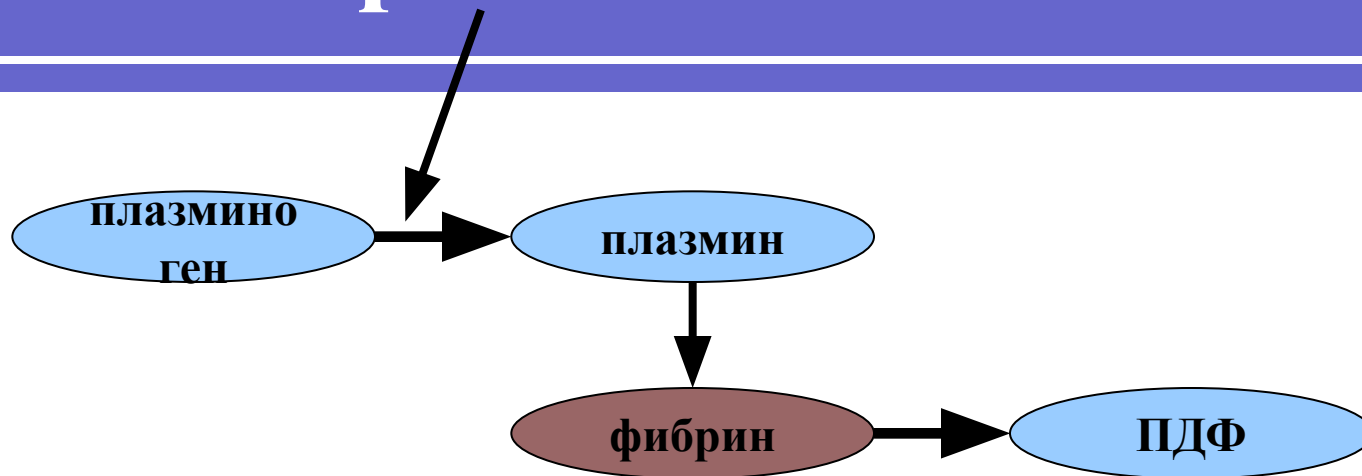
Contact activation (intrinsic) pathway

Tissue factor (extrinsic) pathway





Тромболитики



Показания:

- ОКС с подъемом сегмента ST
- Массивная ТЭЛА
- Острый ишемический инсульт
- Артериальные и венозные тромбозы (тяжелый проксимальный ТГВ, острая артериальная ТЭ, тромбоз артериовенозных шунтов, тромбоз протезированных клапанов)

Показания к ТЛТ при ОИМ

- Время от начала ангинозного приступа не превышает 12 ч
- На ЭКГ отмечается подъем сегмента ST ≥ 1 мм как минимум в 2-х последовательных грудных отведениях или в 2-х отведениях от конечностей
- Остро возникшая блокада ЛНПГ

Абсолютные противопоказания к ТЛТ

1. Перенесенный геморрагический инсульт или нарушение мозгового кровообращения неизвестной этиологии
2. Недавний ишемический инсульт (последние 3 месяца)
3. Опухоль мозга
4. Подозрение на расслоение аорты
5. Наличие признаков кровотечения (за исключением менструации)
6. Недавняя черепно-мозговая травма (за последние 3 месяца)
7. Изменение структуры мозговых сосудов (артерио-венозная мальформация, артериальные аневризмы)

Относительные противопоказания к ТЛТ

1. АД >180/110 мм рт.ст.
2. Ишемический инсульт давностью >3 месяцев
3. Травматичная или длительная (>10 мин) реанимация или обширное оперативное вмешательство в течение последних 3 недель
4. Внутреннее кровотечение в течение последних 2-4 недель
5. Для стрептокиназы– введение стрептокиназы более 5 суток назад или известная аллергия на нее
6. Беременность
7. Обострение язвенной болезни
8. Прием антикоагулянтов непрямого действия (чем выше МНО, тем выше риск кровотечения)

Классификация тромболитиков

- I поколение** — системные тромболитики: природные активаторы плазминогена (**стрептокиназа, фибринолизин**);
- II поколение** — фибриноселективные тромболитики: рекомбинантный тканевый активатор плазминогена (**rt-PA (алтеплаза)**);
- III поколение** — усовершенствованные формы rt-PA (**тенектеплаза**), рекомбинантная проурокиназа и другие активаторы плазминогена;
- IV поколение** — усовершенствованные активаторы плазминогена III поколения (**биосинтетические**);
- V поколение** — композиции тромболитиков (**rt-PA + конъюгат «урокиназа— плазминоген» и др.**).

| препарат | стрептокиназа | альтеплаза | тенектеплаза |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Способ введения | 1,5 млн ед. за 30-60 мин на изотоническом р-ре | -15 мг на изотоническом р-ре болюсно 1-2 мин -далее 50 мг за 30 мин, -35 мг за 60 мин (90 мин) (суммарная доза 100 мг) | однократный болюс в/в <60 кг - 30 мг 60-70 кг - 35 мг 70-80 кг - 40 мг 80-90 кг - 45 мг |
| Преимущества | - | -превосходит стрептокиназу по эффективности - Фибриноселективный (↓ фибриногена всего на 16-36%) - не вызывает аллергических реакций и может вводиться повторно | -более высокое сродство к фибрину -устойчивость к инактивирующему действию эндогенного ингибитора активатора плазминогена I |
| недостатки | Нефибринспецифический (↓ фибриногена в 2-3 раза) -антитела к стрептокиназе сохраняются до 1- 2 лет (0,1% - анафилактический шок) | действию альтеплазы препятствуют ингибиторы активатора плазминогена | |

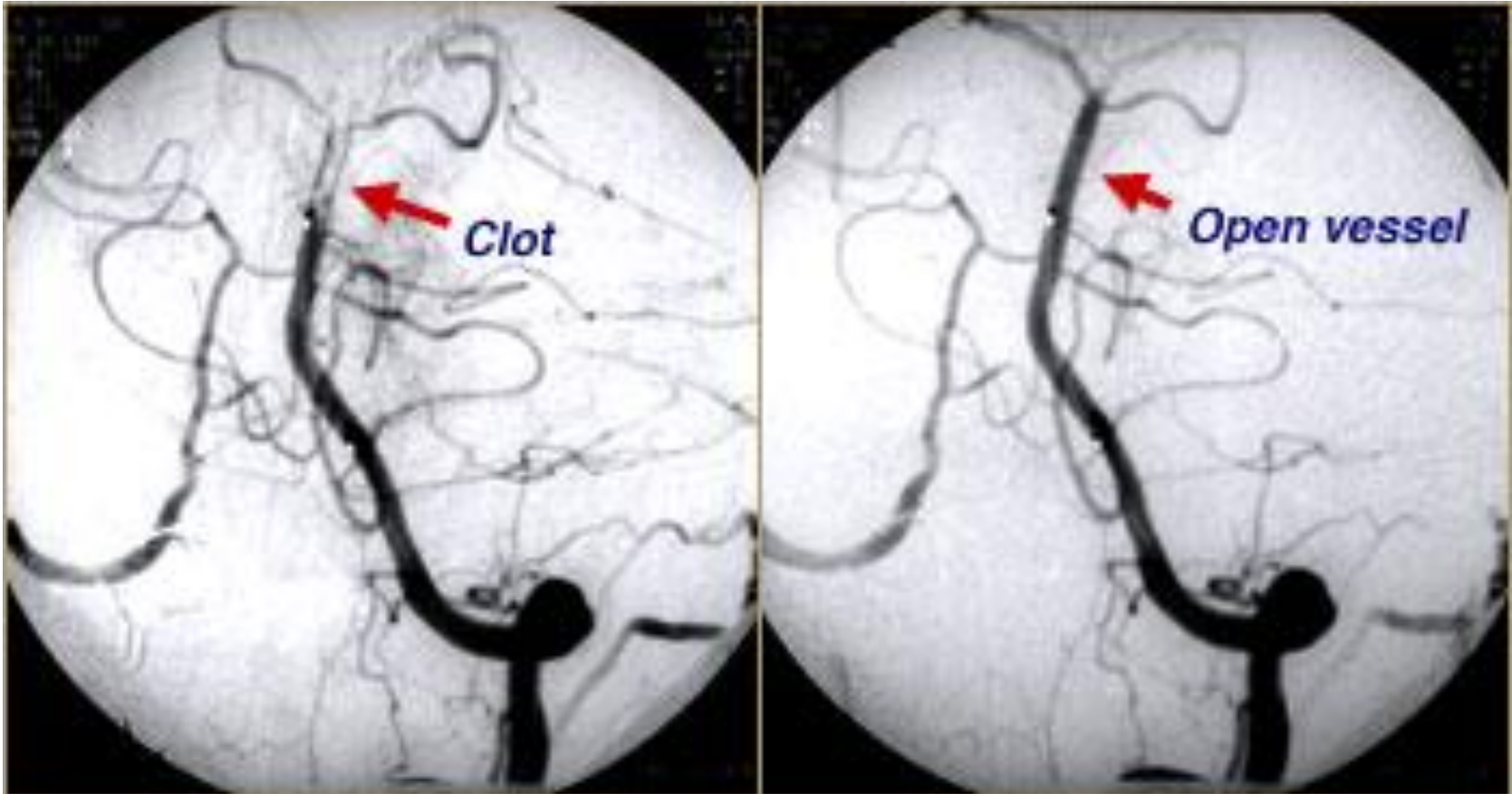
Тромболизис при остром ишемическом инсульте

- Препарат выбора – **альтеплаза**
(наилучшая доказательная база - РКИ NINDS, ECASS I, II, III, ATLANTIS, регистры SITSMOST и SITS-ISTR)
- В/в введение - **в течение 3 часов после начала ишемического инсульта**
 - Перед ТЛТ рекомендуется **снижение АД при его уровне $\geq 185/110$ мм рт ст**
 - **Не рекомендуется** применение **другой антитромботической терапии**, если планируется проведение ТЛТ
 - Перспективы ТЛТ при ишемическом инсульте – **метализе** (болюсное введение за 5-10 секунд, улучшенный профиль безопасности, начало лечения на 1 час раньше)

КАГ больного с ОИМ до (окклюзия правой коронарной артерии и через 30 мин после введения пулолазы)



КТ сосудов мозга до и после введения актилизе



Побочные эффекты ТЛТ

- **Геморрагические осложнения** – введение препарата прекращают, гемостаз нормализуют введением ингибиторов фибринолиза – аминокaproновая кислота 5 г или 100 мл 5% р-ра в течение 1 часа, затем по 1 г/ч в течение 8 часов
- **Аллергические реакции** (преимущественно стрептокиназа при повторном использовании) - введение препарата прекращают, назначают ГКС, антигистаминные препараты
- **Снижение АД** (преимущественно стрептокиназа из-за образования брадикинина)
- **Реперфузионные аритмии**

Методы контроля ТЛТ

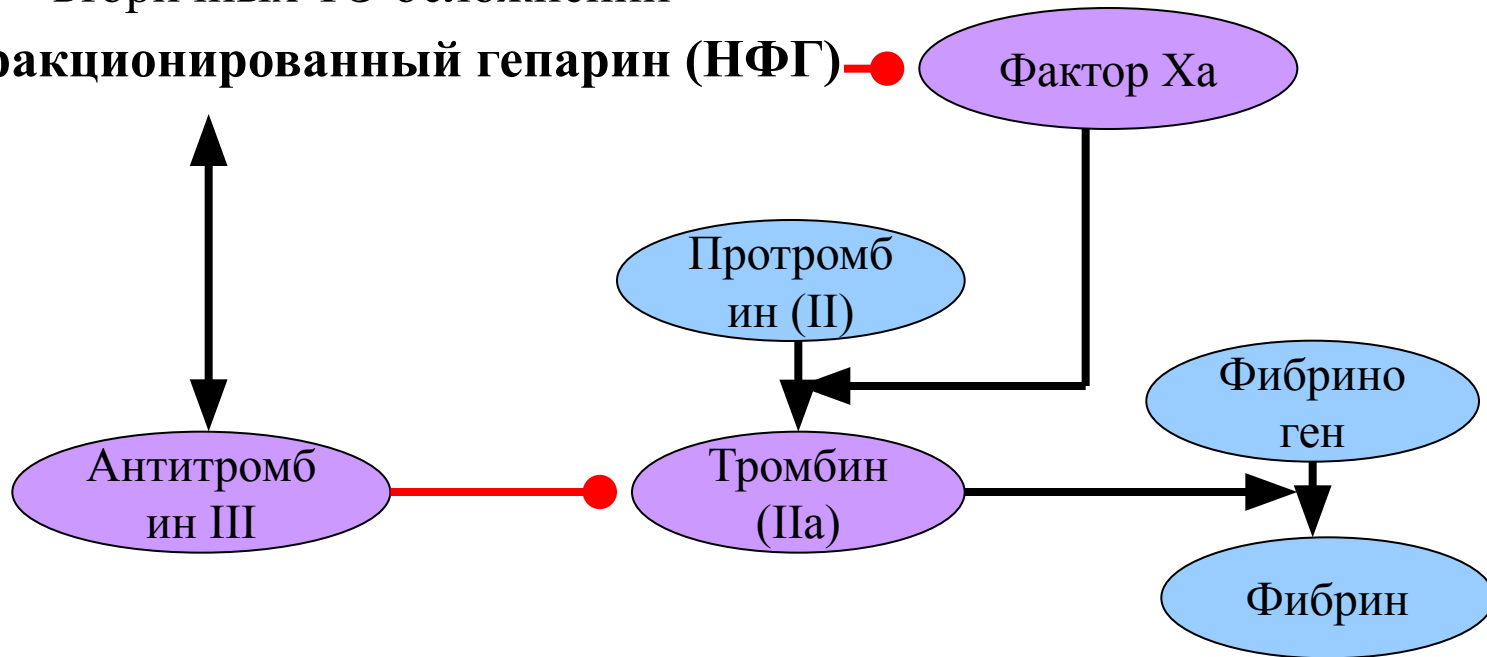
- Тромбиновое время увеличивается в 1,5 - 2 раза по сравнению с исходным
- АЧТВ увеличивается в 1,5-2,5 раза
- Фибриноген снижается в 1,5-2 раза от нормы, но не менее 1 г/л
- Гемоглобин не ниже 100 мг/л
- Гематокрит не ниже 30%
- Тромбоциты не ниже $100 \times 10^9/\text{л}$

Антикоагулянты прямого действия

Гепаринотерапия

Цель – профилактика возникновения тромбов, а в случаях их наличия – предотвращение их увеличения в размерах и уменьшение вторичных ТЭ осложнений

Нефракционированный гепарин (НФГ) —●



Механизм действия гепарина



НФГ

- Оказывает антикоагулянтное действие только при наличии в крови достаточного кол-ва антитромбина III.
- Отношение активности против IIa и Xa составляет 1:1

Показания:

1. **острый коронарный синдром**
2. **подготовка к кардиоверсии при ФП и ТП**
3. **профилактика и лечение ТГВ и ТЭЛА**
4. **профилактика и лечение тромботических осложнений при наличии механических клапанных протезов сердца**
5. **профилактика реокклюзии при проведении ТЛТ**
6. **профилактика тромбообразования в просвете сосудистых катетеров**

Во время терапии НФГ рекомендуется

- **Определение гемоглобина/гематокрита**
- **Контроль тромбоцитов крови ежедневно (не ниже $100 \times 10^9/\text{л}$)**
- **Контроль ВСК – оптимально увеличение в 2-3 раза**
- **Контроль АЧТВ – оптимально увеличение в 1,5-2 раза от нормы**
- **Общий анализ мочи**

Режимы введения НФГ

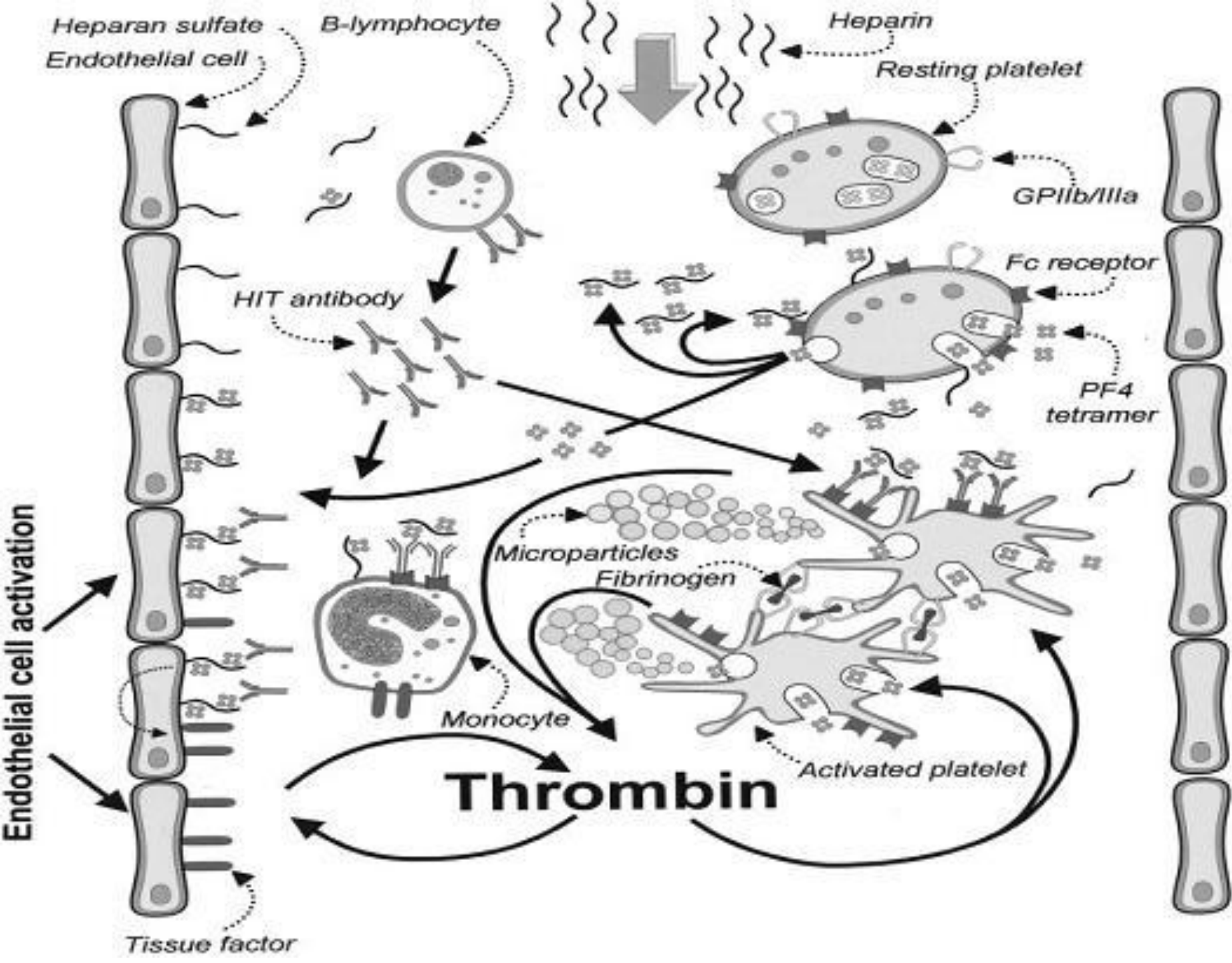
- При ОИМ вводят в/в болюсом 60-70 МЕ/кг препарата (но не более 4000 МЕ), далее - в/в инфузия со скоростью 12 МЕ/кг/ч (но не более 1000 МЕ/ч) с переходом на введение 25000 МЕ в сутки
- Продолжительность терапии НФГ – 7-8 дней.

Помнить! Время полувыведения гепаринов у больных старческого возраста, а также с ХПН удлинено, что требует назначения более низких доз

При отмене препарата рекомендуется снижение дозы для избежания феномена отмены и «рикошетных» тромбозов

Тромбоцитопения, вызванная гепарином

- **Опасна тромбоцитопения II типа - иммунная**
 - 1- 4% случаев
 - на 5-15 сутки при первом контакте с гепарином или через несколько часов при использовании гепарина в предшествующие несколько месяцев
 - значимое снижение уровня тромбоцитов
 - Механизм – АТ к комплексу НФГ и тромбоцитарного фактора 4. ИК вызывают активацию и агрегацию тромбоцитов, повреждение эндотелия сосудов и образование тромбина
 - Парадоксальное развитие тромбозов и ТЭ (20-50%)
 - Требуется немедленного прекращения использования НФГ и НМГ, использовать прямые ингибиторы тромбина (бивалирудин)



Гепаринорезистентность

Отсутствие удлинения АЧТВ $\geq 1,5$ раза при введении больших доз

- Дефицит АТ III за счет снижения синтеза (наследственный дефект гемостаза, патология печени)
- Увеличенная потеря АТ III (нефротический синдром, форсированный диурез)
- Повышенное потребление АТ III (острый ДВС-синдром, пролонгированная гепаринотерапия >7 дней)
- Нейтрализация гепарина (за счет связывания с белками плазмы)
- Повышение концентрации в плазме VIII фактора

Недостатки НФГ

- Необходимость индивидуального подбора дозы под контролем АЧТВ
- Развитие иммунной тромбоцитопении с парадоксальным повышением опасности тромбозов

Низкомолекулярные гепарины НМГ

- Высокая биодоступность
- Легкость подкожного введения (1-2 р/д)
- Отсутствие необходимости частого мониторингования АЧТВ
- Более предсказуемый антикоагулянтный эффект
- Реже развивается тромбоцитопения по сравнению с НФГ

Помнить! Не являются взаимозаменяемой группой препаратов, т.к. различаются по антитромботическому эффекту (обладают различной анти-Ха и анти-Па активностью)

Сопоставление фармакологических параметров НМГ

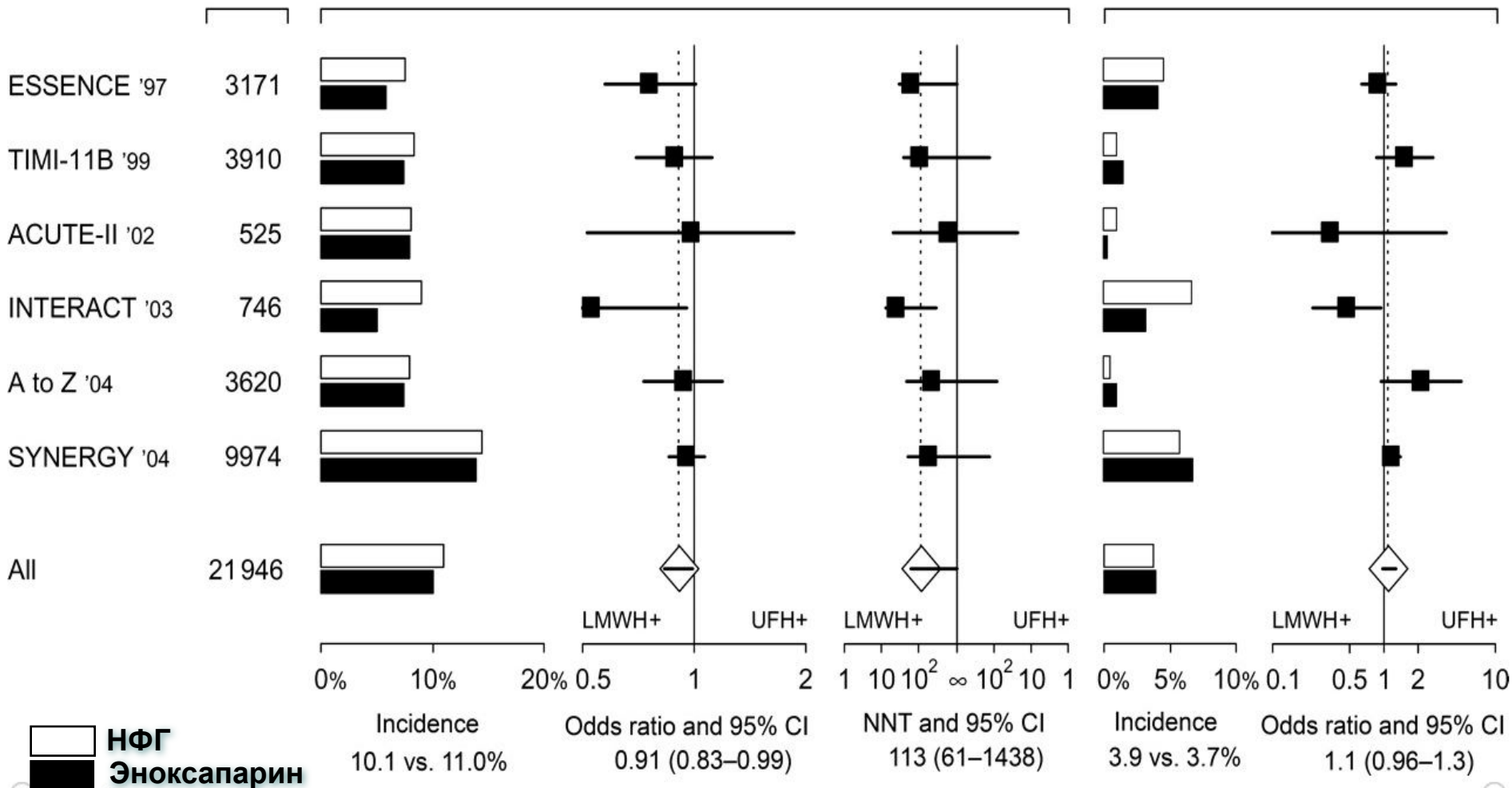
| Препарат | T _{1/2} в плазме крови, ч | анти-Ха/анти-Па активность | Биодоступность, % | Дозы |
|--------------------------|------------------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Далтерапин (фрагмин) | в/в 1,8-2,3 п/к 3-5 | 2,7 | 87-90 | 100-120 МЕ/кг х 2 р/сут |
| Надропарин (фраксипарин) | в/в 2,2-3,55 п/к 2,3-3,79 | 3,6 | 98 | 0,1 мл/кг х 2 р/сут п/к |
| Эноксапарин (клексан) | в/в 3,8 - 4,0 п/к 4,6-5,9 | 3,8 | 98-100 при п/к введении | 1 мг/кг 1-2 р/сут п/к |

Доказательная база эноксапарина (Клексан, Sanofi)

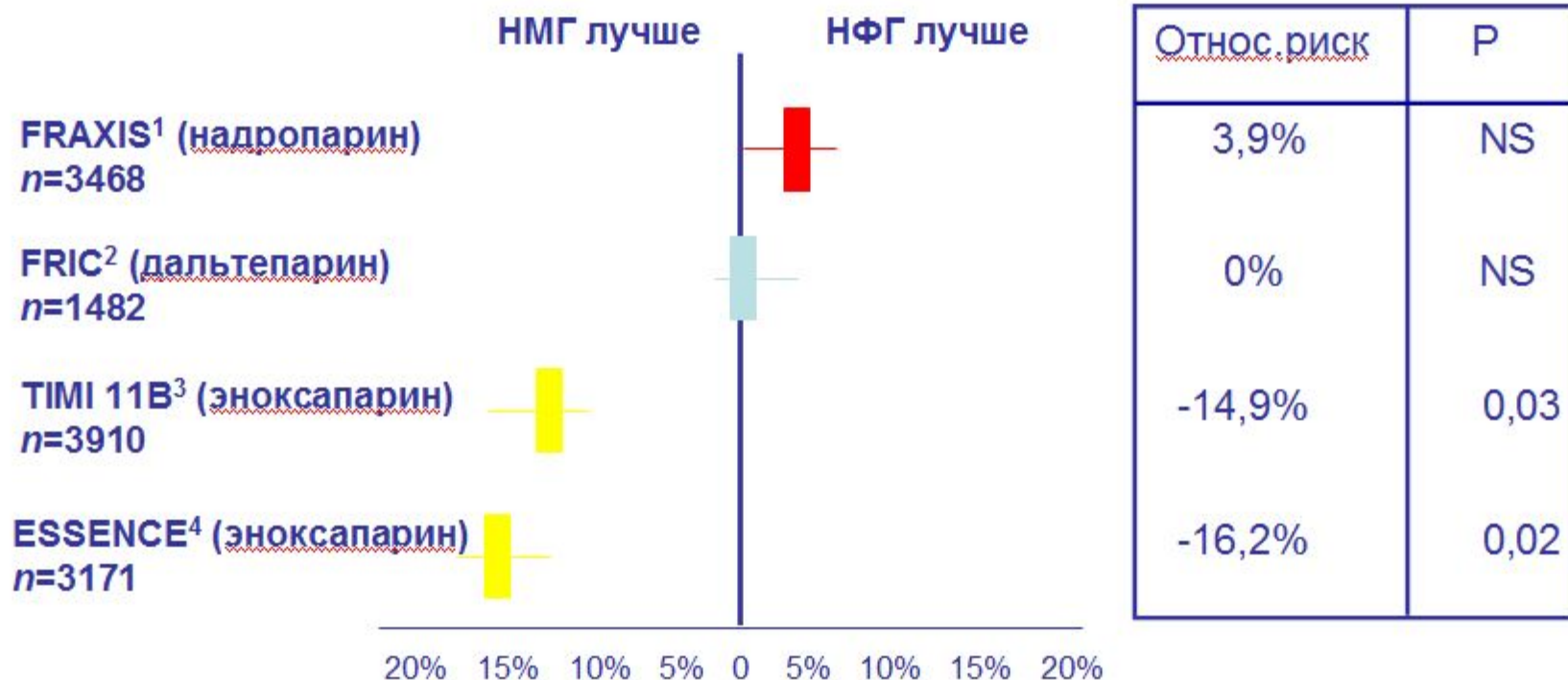
Число больных

Смерть или ОИМ в течение 30 дней

Крупные кровотечения



Эноксапарин – единственный НМГ с доказанными преимуществами перед НФГ в лечении ОКСбпСТ



Нестабильная стенокардия/ ИМ без зубца Q
Комбинированная конечная точка через 14 дней от начала лечения

Коррекция дозы клексана у больных с тяжелым нарушением функции почек (СКФ менее 30 мл/мин)

| Обычный режим дозирования | Режим дозирования при тяжелой почечной недостаточности |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| С лечебной целью | |
| 1 мг/кг п/к 2 раза в сутки | 1 мг/кг п/к 1 раз в сутки |
| 1,5 мг/кг п/к 1 раз в сутки | 1 мг/кг п/к 1 раз в сутки |
| С целью профилактики | |
| 40 мг п/к 1 раз в сутки | 20 мг п/к 1 раз в сутки |
| 20 мг п/к 1 раз в сутки | 20 мг п/к 1 раз в сутки |

Фондапаринукс

- **Синтетический пентасахарид, являющийся альтернативой гепарину (получают методом химического синтеза)**
- **Селективная инактивация Ха фактора**
- **Биодоступность при п/к введении 100%**
- **Среднее T_{1/2} 15-18 ч**
- **Не влияет на АЧТВ и не требует коагулологического контроля при подборе дозы**
- **Доза 2,5 мг 1 р/сут подкожно 5-9 дней**

Фондапаринукс

Противопоказания

- активное клинически значимое кровотечение;
- острый бактериальный эндокардит;
- тяжелая почечная недостаточность (СКФ <20 мл/мин).

С осторожностью при повышенном риске кровотечений:

- пациенты старше 75 лет
- масса тела менее 50 кг
- СКФ менее 50 мл/мин

Бивалирудин



- Селективный прямой ингибитор тромбина. Связь с тромбином обратима.
- T_{1/2} 25-36 мин, выводится почками
- **Показания:** ОКСбпСТ: инвазивный подход, ОКСспСТ: первичное ЧКВ, плановое ЧКВ
- При ЧКВ в/в струйно 750 мкг/кг с последующей инфузией 1,75 мг/кг/ч до окончания процедуры. При необходимости введение бивалирудина в этой же дозе может продолжаться в течение 4 ч после ЧКВ, а затем в последующие 4-12 ч – в дозе 250 мкг/кг/ч.
- Бивалирудин можно вводить через 30 мин после в/в инфузии НФГ или через 8 ч после п/к инъекции НМГ

| показание | НФГ | далтепарин | надропарин | эноксапарин | фондапарин-нукс | бивалирудин |
|---------------------------------------------|-----|------------|------------|-------------|-----------------|-------------|
| профилактика ВТЭО | + | + | +* | + | + | - |
| лечение ВТЭО | + | + | + | + | + | - |
| ОКСбпST: неинвазивный подход | + | + | + | +** | +** | - |
| ОКСбпST: инвазивный подход | + | - | - | + | + | + |
| ОКСспST: первичное ЧКВ | + | - | - | <u>±</u> | - | + |
| ОКСспST: стрептокиназа | + | - | - | + | + | - |
| ОКСспST: алтеплаза, тенекте- и ретеплаза | + | - | - | + | - | - |
| ОКСспST: без реперфузионного лечения | + | - | - | <u>±</u> | + | - |
| плановое ЧКВ | + | - | - | <u>±</u> | - | + |
| Подготовка к КВ при ФП | + | <u>±</u> | <u>±</u> | <u>±</u> | - | - |

Лабораторный контроль при лечении НМГ

| показатель | Исходно | Во время лечения | При ухудшении состояния (снижение АД, кровотечение) |
|---------------------------------|---------|------------------|-----------------------------------------------------------|
| Гемоглобин | + | + | + |
| Гематокрит | + | + | + |
| Число тромбоцитов в крови | + | + | - |
| Креатинин и СКФ | + | <u>±</u> | - |

Более тщательный контроль функции почек при лечении эноксапарином

Противопоказания к гепаринотерапии

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- Неконтролируемая АГ
- Кровотечение давностью до 2 недель
- Исходная гипокоагуляция
- Геморрагический диатез
- Заболевания головного мозга, геморрагический инсульт в анамнезе
- Подозрение на расслаивающую аневризму аорты
- Острый панкреатит
- Острый перикардит
- Тяжелые нарушения функции печени и почек

Передозировка гепарина

- В случае выраженного геморрагического синдрома в/в вводят 1% раствор протамина-сульфата (1 мг протамина нейтрализует 100 ЕД анти-IIa и анти-Xa активности НФГ, а также 100 ЕД анти-IIa и не более 60% анти-Xa активности НМГ)

Антикоагулянты непрямого действия

- В настоящее время в основном используют АНД кумаринового ряда
- Механизм действия – ингибирование в печени витамин К-зависимых факторов свертывания крови – II, VII, IX, X, а также двух витамин К-зависимых естественных антикоагулянтов – протеинов С и S. В результате уменьшается образование тромбина и наступает гипокоагуляция
- «Золотой стандарт» среди АНД – варфарин, т.к. обладает самым стабильным воздействием на антикоагуляцию. Опыт применения – более 60 лет.

Время полужизни витамин К-зависимых протеинов

- Фактор VII 4-6 ч.
- Фактор IX 24 ч.
- Фактор II 60 ч.
- Фактор X 48-72 ч.
- Протеин C 8 ч.
- Протеин S 30 ч.

Варфарин назначают за 4-5 дней до предполагаемой отмены гепарина

Основные преимущества АНД

- Препараты можно принимать внутрь
- Для индукции гипокоагуляции не нуждаются во взаимодействии с АТ III

| Показатель | Варфарин |
|---------------------------------|----------|
| T1/2, ч | 36-42 |
| Способность кумуляции | ++++ |
| Начало действия | 12-72 |
| Максимальный эффект | 5-7 сут |
| Сохранение эффекта после отмены | 2-5 сут |

Перед приемом варфарина необходим контроль:

- Общий анализ крови (включая подсчет тромбоцитов)
- Протромбиновое отношение
- АЧТВ
- Общий анализ мочи
- Оценить функциональное состояние почек и печени

- При рецидивирующих тромбозах – скрининг на наличие дефицита протеина С и S

При наличии анемии, тромбоцитопении и почечной недостаточности варфарин не назначается

Терапия Варфарином

- Стартовая доза варфарина 5 мг
- Назначается 1 раз в день в фиксированное время с 17 до 19:00 часов после еды
- МНО контролируется через 12-14 ч после приема препарата
- Первая неделя – ежедневно или через день
- Затем 1-2 раза в неделю в течение первого месяца
- Затем 1 раз в месяц
- Целевые значения МНО 2,0-3,0 (оптимальное соотношение эффективности и риска кровотечения)
- Пожилой и старческий возраст МНО 1,6-1,9

Противопоказания к АНД

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастрит, колит
- Циррозы печени
- Геморрагические диатезы
- Активный туберкулез
- Алкоголизм
- Острый перикардит, инфекционный эндокардит
- Хирургические вмешательства
- Тяжелая печеночная и почечная недостаточность

WARFARINDOSING

www.WarfarinDosing.org

> [Warfarin Dosing](#)

> [Clinical Trial](#)

> [Outcomes](#)

> [Hemorrhage Risk](#)

> [Patient Education](#)

> [Contact Us](#)

> [References](#)

> [Glossary](#)

> [About Us](#)

User:

Patient:

[Version 2.42](#)

Build : Feb 05, 2014

Required Patient Information

Age: Sex: Ethnicity:

Race:

Weight: lbs or kgs

Height: (feet and inches) or (cms)

Smokes: Liver Disease:

Indication:

Baseline INR: Target INR: Randomize & Blind

Amiodarone/Cordarone® Dose: mg/day

Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor:

Any azole (eg. Fluconazole):

Sulfamethoxazole/Sepra/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim:

Genetic Information

VKORC1-1639/3673:

CYP4F2 V433M:

GGCX rs11676382:

CYP2C9*2:

CYP2C9*3:

CYP2C9*5:

CYP2C9*6:

[Accept Terms of Use](#)

> ESTIMATE WARFARIN DOSE

Прямые оральные антикоагулянты – дабигатран, ривароксабан, апиксабан

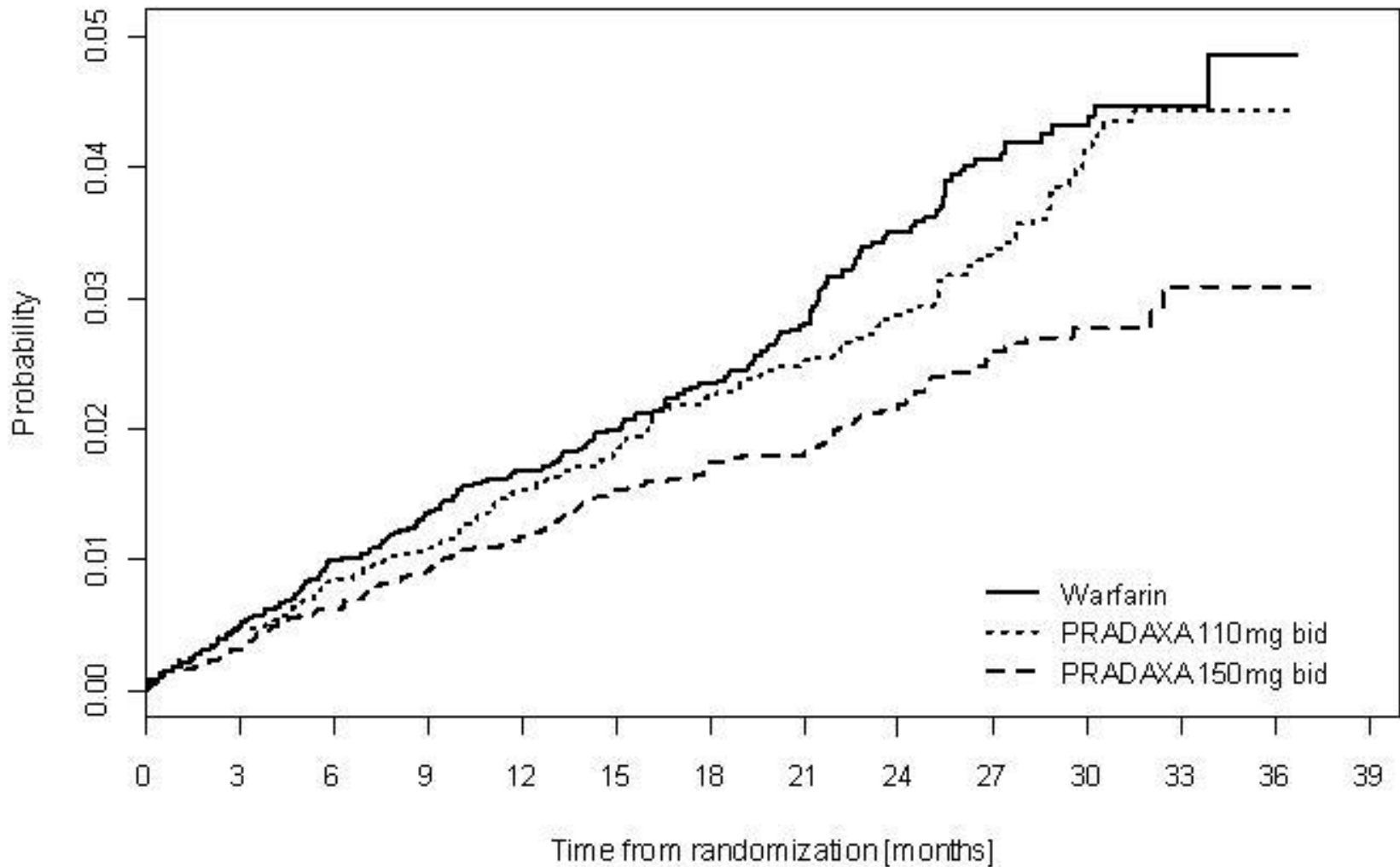
Показания:

- Профилактика инсульта, системных тромбоемболий и снижение риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий
- Профилактика венозных тромбоемболий у больных после ортопедических операция

Противопоказания:

- Почечная недостаточность (СКФ < 15-30 мл/мин)
- Активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез
- Геморрагический инсульт в течение последних 6 месяцев
- Нарушение функции печени
- **Пациентам с протезированными клапанами сердца (исследование RE-ALIGN с участием 370 больных (2011-2018), преждевременно остановлено в связи с тромбозами клапанов)**

Исследование RE-LY



Patients at risk

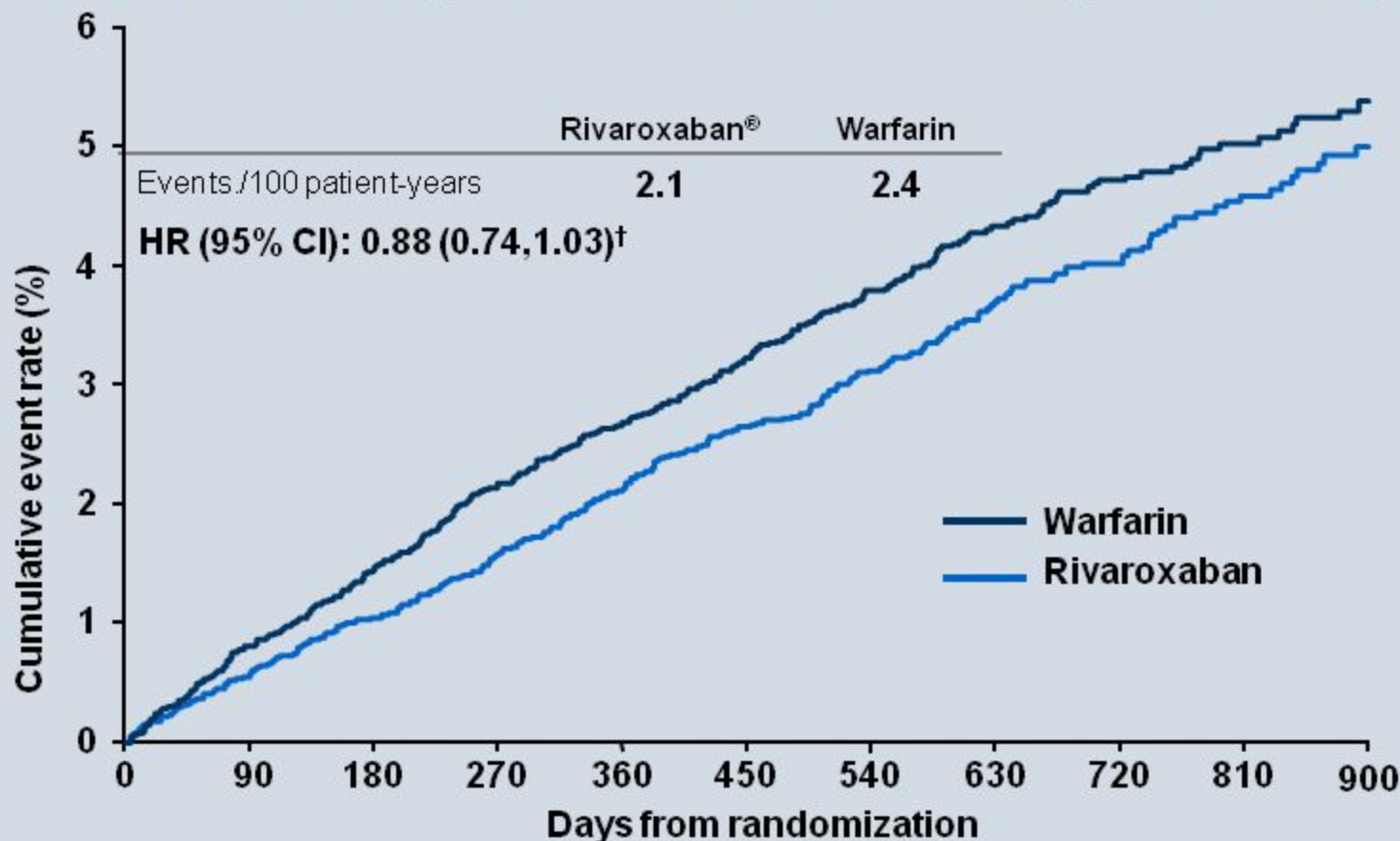
| | | | | | | | | | | | | | |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|----|
| PRAD 110 | 6015 | 5927 | 5862 | 5797 | 5713 | 5481 | 4615 | 3778 | 3132 | 2383 | 1446 | 495 | 87 |
| PRAD 150 | 6076 | 6010 | 5940 | 5861 | 5782 | 5555 | 4700 | 3847 | 3238 | 2428 | 1481 | 494 | 90 |
| Warfarin | 6022 | 5937 | 5862 | 5782 | 5719 | 5438 | 4615 | 3702 | 3092 | 2338 | 1364 | 383 | 76 |

Сравнительная характеристика дабигатрана и варфарина

Профилактика инсульта у пациентов с ФП:

- **Эффективность** дабигатран 110 мг 2 р/сут = варфарин,
150 мг 2 р/сут > варфарина
(вне зависимости от качества контроля МНО в исследовательских центрах)
- **Интракраниальные кровоизлияния:**
дабигатран 110 мг 2 р/сут и 150 мг 2 р/сут < варфарин
(вне зависимости от качества контроля МНО в исследовательских центрах)
- **Большие кровотечения:**
дабигатран 110 мг 2 р/сут < варфарин
(вне зависимости от качества контроля МНО в исследовательских центрах)
- **Профилактика сосудистых осложнений и смертности**
дабигатран 110 мг и 150 2 р/сут > варфарин (в центрах с менее жестким контролем МНО)
дабигатран 110 мг и 150 2 р/сут = варфарин (в центрах с удовлетворительным и хорошим контролем МНО)

ROCKET AF: Rivaroxaban vs Warfarin: Risk of Stroke and Non-CNS Systemic Embolism by ITT analysis*



No. at risk

| | 0 | 90 | 180 | 270 | 360 | 450 | 540 | 630 | 720 | 810 | 900 |
|--------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Rivaroxaban | 7081 | 6927 | 6774 | 6620 | 6470 | 5580 | 4779 | 3820 | 2951 | 2058 | 1321 |
| Warfarin | 7090 | 6910 | 6755 | 6590 | 6440 | 5561 | 4756 | 3807 | 2944 | 2069 | 1319 |

Abbreviations: HR = hazard ratio; PTY = patient year.

*Included all randomized subjects followed for events both on and off study drug until end-of-study site notification (N=14,171).

†Noninferiority to warfarin for the primary composite endpoint of time to first occurrence of stroke or non-CNS systemic embolism was demonstrated, but superiority to warfarin was not demonstrated.

Сравнительная характеристика ривароксабана и варфарина

- **Эффективность:**
 - Ривароксабан = или \geq варфарин (профилактики инсульта и внемозговой эмболии)
 - Ривароксабан $>$ варфарин у пациентов, соблюдающих назначение и принимающих препарат
 - Ривароксабан не хуже варфарина в популяции «в соответствии с назначенным лечением», но не достиг критерия «превосходит».
- **Безопасность:**
 - Частота кровотечений и побочных эффектов в группах не различалась.
 - Уменьшение количества инсультов и фатальных кровотечений на фоне приема Ривароксабана.
- **Заключение:**
 - Ривароксабан – доказанная альтернатива варфарину у пациентов с фибрилляцией предсердий и риском инсульта от умеренного до высокого.

Исходы у пациентов с ФП на терапии дабигатраном и ривароксабаном

| Исходы | Частота событий на дабигатране (n=7322) | Частота событий на ривароксабане (5799) | ОШ | P |
|-----------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------|----------|
| Тромбоэмболический инсульт | | | 1,05 (0,97-1,13) | |
| Другие ТЭ осложнения | | | 1,28 (1,14-1,44) | |
| Большие кровотечения | | | 1,32 (1,17-1,50) | |
| Общая смертность | | | 1,21 (1,04-1,41) | |

Пропуск приема прямых оральных АК

- Если пропущен очередной прием препарата:
 - время до следующего приема ≥ 6 часов (дабигатран), ≥ 12 часов (ривароксабан) – принять препарат как можно быстрее в обычной дозе.
 - время до следующего приема < 6 часов (дабигатран), < 12 часов (ривароксабан) – не принимать препарат, а принять очередную ОБЫЧНУЮ дозу в ОБЫЧНОЕ время.
- Если Вы не можете уверенно вспомнить принимали ли Вы очередную дозу препарата – лучше пропустить прием, чем ошибочно принять двойную дозу.

Переход с варфарина на прямые оральные АК

- После отмены варфарина прием дабигатрана следует начинать при снижении МНО ниже 2,0
- После отмены варфарина ривароксабан назначают при $\text{МНО} \leq 3$

При переводе пациента с ривароксабана на варфарин

-Одновременный прием Р и В до достижения МНО ≥ 2

| | варфарин | дабигатран | апиксабан | ривароксабан |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| ингибция | II, VII, IX, X Протеин C и S | IIa | Xa | Xa |
| пролекарство | | да | нет | нет |
| Режим дозирования | 2,5-5 мг после еды | 150 или 110 мг x 2 р/сут независимо от приема пищи | 2,5-5 мг x 2 р/д независимо от приема пищи | 15 и 20 мг –во время еды, 10 мг - независимо от приема пищи |
| Почечная экскреция | 92% | 80% | 27% | 33% |
| Не назначают при снижении СКФ ниже | | 30 мл/мин | 15 мл/мин | 15 мл/мин |
| Период полувыведения, ч | 36-42 | 12-14 | 12 | 9-13 |
| Коагулологический контроль | Частый контроль МНО | Не требуется | | |

Коагулологический контроль

| Показатель | дабигатран | апиксабан | ривароксабан |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| ПТВ | не может использоваться | не может использоваться | Увеличение указывает на риск кровотечений |
| Тромбиновое время | Может использоваться, но не стандартизировано | не может использоваться | не может использоваться |
| МНО | не может использоваться | не может использоваться | не может использоваться |
| АЧТВ | Повышение через 12-24 часа после приема > в 2 раза – риск кровотечений | не может использоваться – незначительное увеличение | Увеличивается, но чувствительность меньше, чем у ПТВ |
| Тромбиновое время разбавленной плазмы (Hemoclot) | Повышение через 12 часов после приема > 200 нг/ммоль или > 65 сек – риск кровотечений | не может использоваться | не может использоваться |
| Экариновое время свертывания | Повышение через 12-24 часа после приема > в 3 раза – риск кровотечений | Не влияет | Не влияет |

Варфарин остается золотым стандартом при:

- **Плохой приверженности к лечению**
- **Ревматических пороках сердца**
- **Механических клапанных протезах**

ФП и антикоагулянты (ESC 2016)

- Мужчины с ФП $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ (IA) (1 балл - IIa)
- Женщины с ФП $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$ (IA) (2 балла -IIa)
- В первую очередь рассмотреть ППОАК – дабигатран, ривароксабан, апиксабан, а не варфарин
- На терапии варфарином МНО 2,0-3,0 при неклапанной ФП и до 3,5 - при клапанной
- Монотерапия антиагрегантами противопоказана – III класс

Модифицируемые факторы риска кровотечений

- АГ при САД >160 мм рт.ст.
- Лабильное МНО ($<60\%$ измерений)
- Прием антиагрегантов, НПВС
- Алкоголь \geq более 8 дринок в неделю (1 дринок= 180 мл пива, 30 грамм водки, 75 мл сухого вина)

Потенциально модифицируемые факторы риска кровотечений

- Анемия
- Нарушение функции почек
(диализ, трансплантация, креатинин ≥ 200 мкмоль/л)
- Нарушение функции печени
(билирубин ≥ 2 раза в сочетании с АСТ/АЛТ/ЩФ > 3 раза)
- Снижение числа и нарушение функции тромбоцитов

Немодифицируемые факторы риска кровотечений

- Возраст > 65 лет ≥ 75 лет
- Большие кровотечения в анамнезе
- Перенесенный инсульт
- Заболевания почек, требующее диализа или трансплантации
- Цирроз печени
- Онкология
- Генетические факторы

Биомаркеры высокого риска кровотечений

- Высокочувствительный тропонин
- Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15)
- Креатинин плазмы, клиренс креатинина

Антиагреганты

1. Ингибиторы циклооксигеназы (блокада образования циклических простагландинов и ТхА2) – аспирин и др.
НПВС

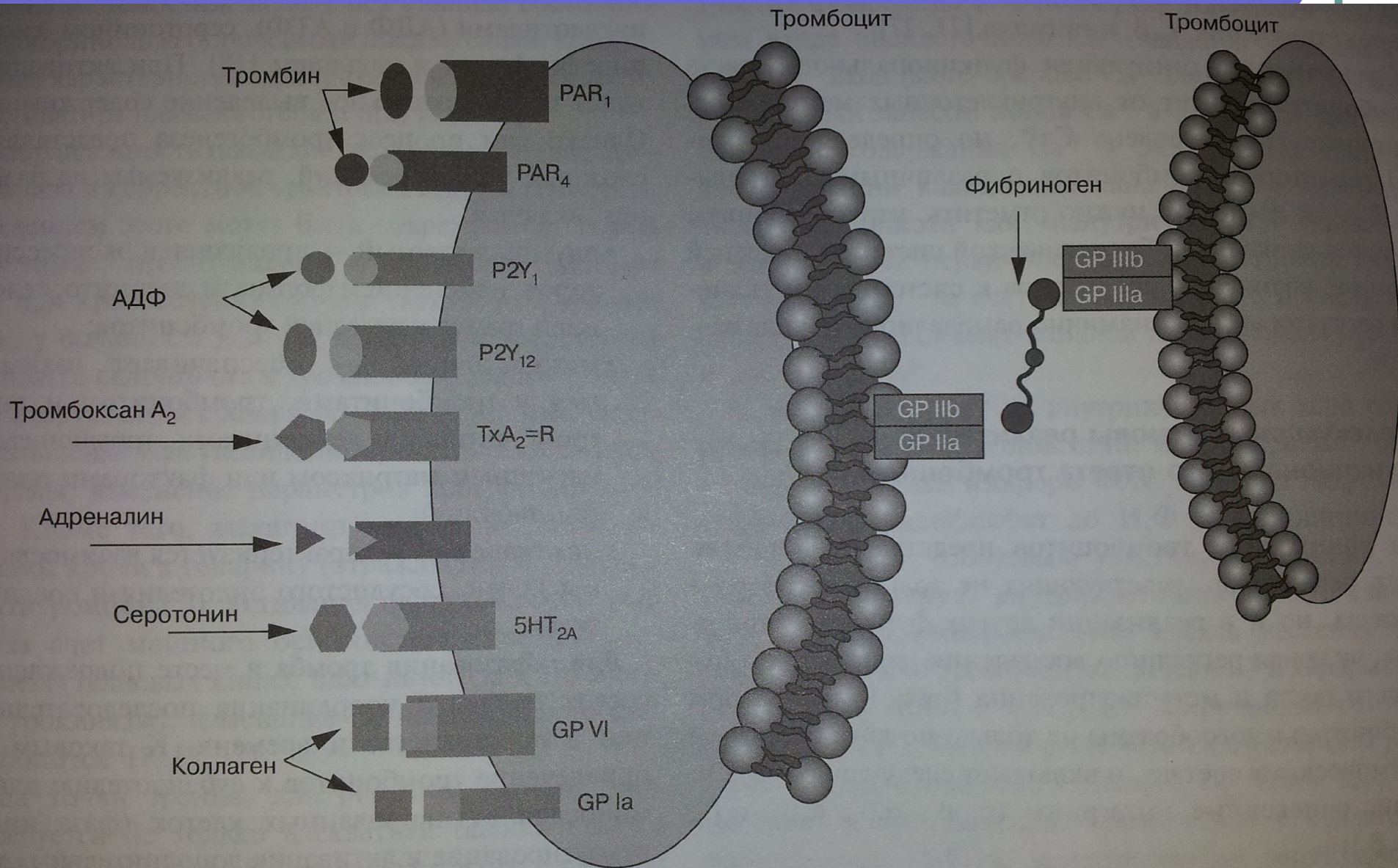
2. Блокаторы АДФ-рецепторов (P2Y₁₂-рецепторов)

- клопидогрель
- прасугрель
- тикагрелор

3. Блокаторы Пб/Ша-рецепторов

- абциксимаб
- эптифибатид
- монафрам

Рецепторы тромбоцитов



Аспирин

(3 основных механизма действия)

- Торможение синтеза Тх А₂ и агрегации тромбоцитов
- Уменьшение образования тромбина
- Повышение фибринолитической активности

Дозы

- 150-300 мг - нагрузочная доза
- 75, 100 мг – последующие (кардиомагнил, тромбоАСС)

Антитромбоцитарный эффект возникает уже через 40-60 мин, максимальная дезагрегация тромбоцитов через 1-2 часа, сохраняется 48 часов

Побочные эффекты аспиринсодержащих препаратов

- Симптоматические: тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастрии
- НПВП-гастропатии: эрозии и язвы желудка и ДПК (реже), кровотечения
- НПВП-энтеропатии

! Анализ FDA: ежегодно 100-200 тыс. госпитализаций и 10-20 тыс. смертельных исходов связаны с приемом НПВП

Противопоказания к АСК

- **эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в фазе обострения);**
- **желудочно-кишечное кровотечение;**
- **бронхиальная астма (БА), индуцированная приемом салицилатов и других НПВС, сочетание БА, полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК;**
- **выраженная почечная недостаточность (СКФ менее 30 мл/мин);**
- **выраженная печеночная недостаточность (класс В и выше по шкале Чайлд-Пью);**
- **I и III триместры беременности**

Ингибиторы P2Y12

| | Клопидогрел | Прасугрель | Тикагрелор |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------|
| Класс | Тиенопиридин | Тиенопиридин | Триазолопиримидин |
| Обратимость | необратимый | необратимый | обратимый |
| Активация | Пролекарство, ограничение действия метаболизмом | Пролекарство, действие не ограничивается метаболизмом | Активное вещество |
| Начало эффекта | 2-4 часа | 30 мин | 30 мин |
| Продолжительность действия | 3-10 дней | 5-10 дней | 3-4 дня |
| Отмена до большого хирургического вмешательства | 5 дней | 7 дней | 5 дней |

Доказательная база клопидогреля (Плавикс[®], Sanofi)

О
К
С

НС/ ИМ
БПСТ

Острая
фаза



ИМ ПСТ



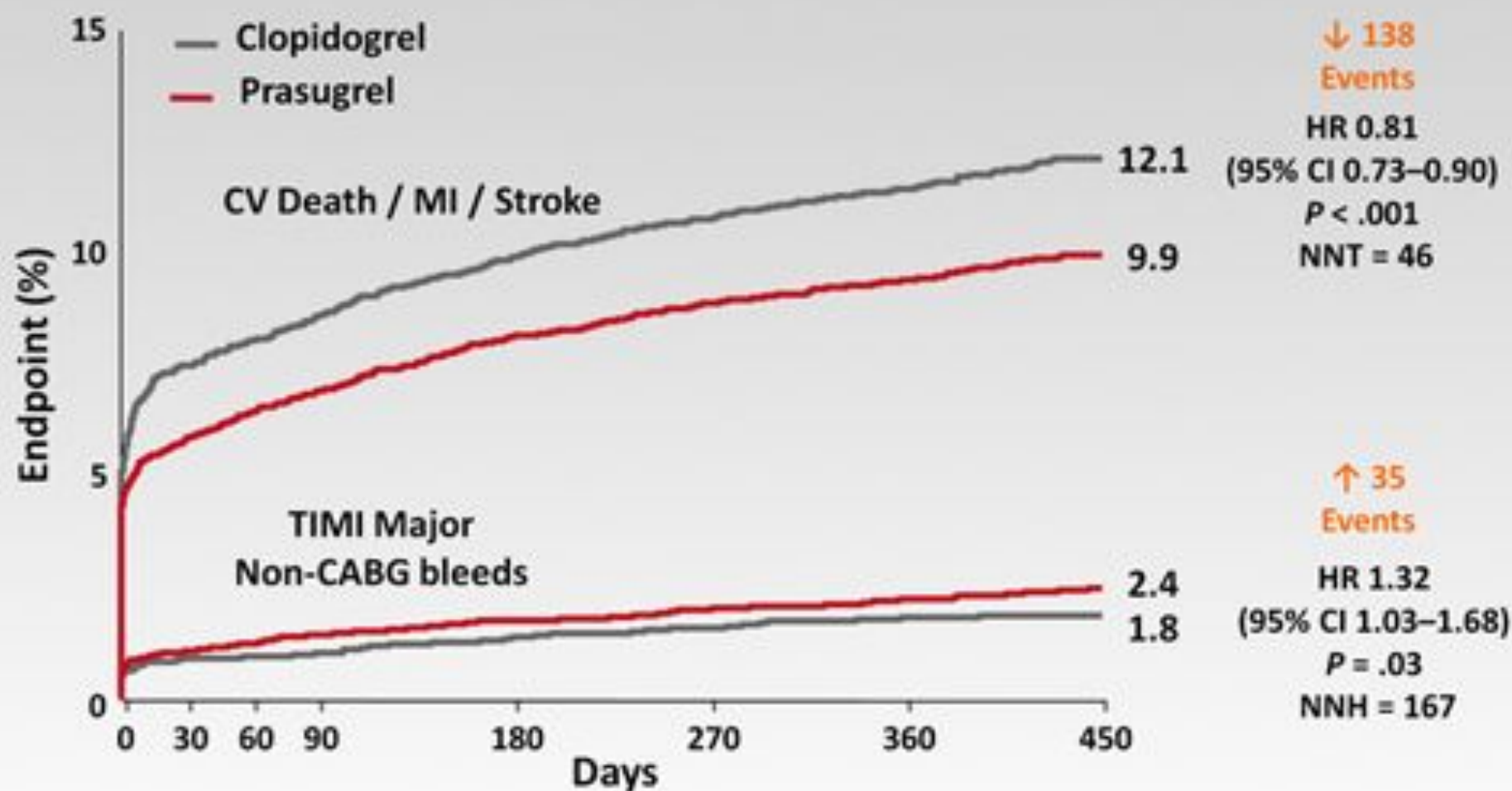
Долгосрочное
назначение



Показания к применению:

- Нестабильная стенокардия, ОКСбпST, ОКСПST
- Независимо от стратегии лечения (интервенционная или медикаментозная)
- Ранее и долгосрочное лечение

TRITON-TIMI 38: Prasugrel



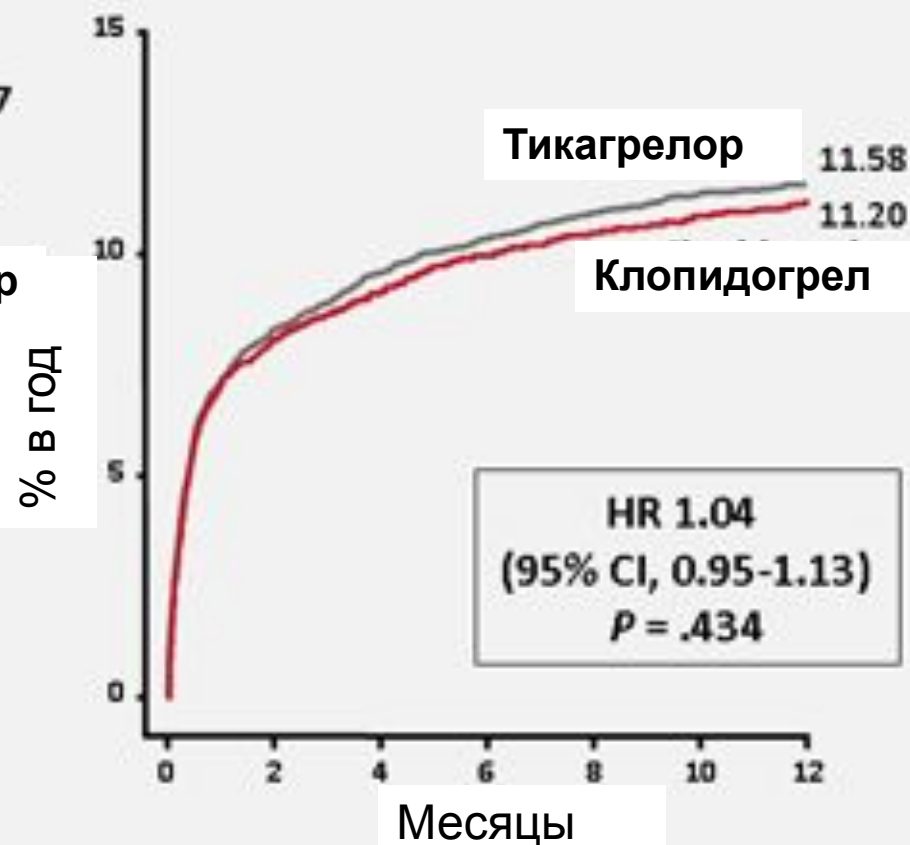
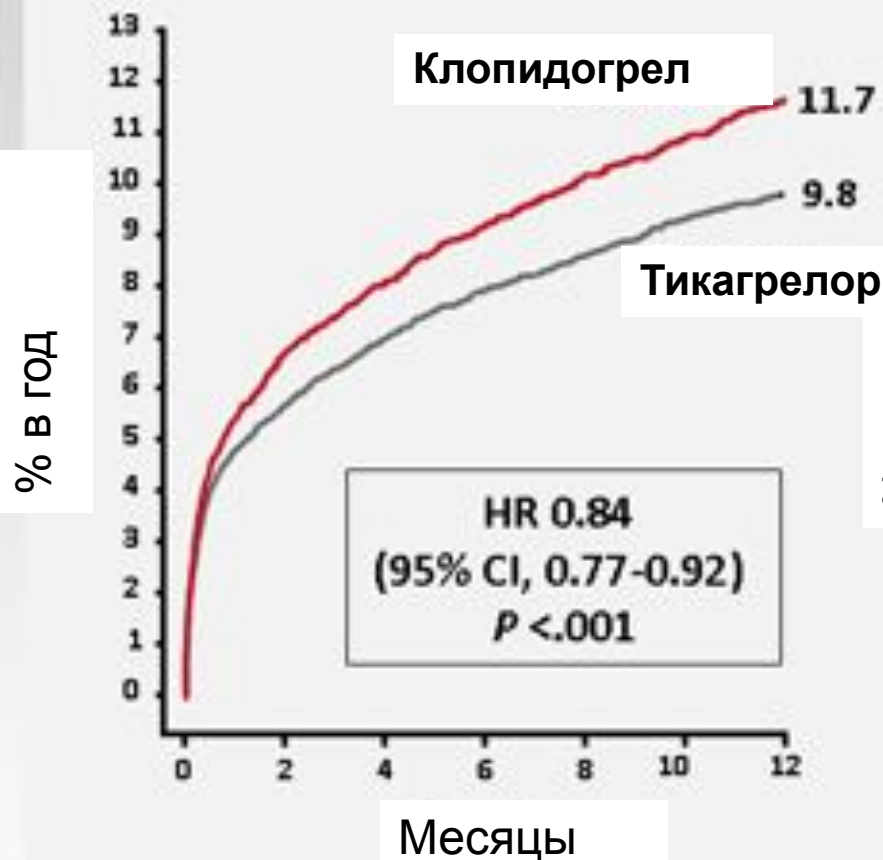
CV = cardiovascular; NNH = number needed to harm; NNT = number needed to treat

Прасугрел. Ограничения

Несмотря на демонстрацию преимуществ прасугрела перед клопидогрелем в исследовании TRITON-TIMI 38, у пациентов с **цереброваскулярными нарушениями в анамнезе** риск кровотечений при лечении прасугрелом перевешивал его пользу. Не было отмечено «чистой» клинической пользы лечения у пациентов **в возрасте ≥ 75 лет** и с низкой массой тела (≤ 60 кг)

Исследование PLATO

Конечные точки эффективности* Конечные точки безопасности**



*Смерть от кардиальных причин, ОИМ, ОНМК

**Время до крупного кровотечения

ЧКВ при ОКСбпСТ

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Прасугрел (60 мг, далее по 10 мг ежедневно) при известной анатомии коронарного русла при отсутствии противопоказаний | IB |
| Тикагрелор (180 мг, далее по 90 мг 2 р/д) при умеренном и высоком риске ишемических событий несмотря на начальную терапию, включая тех, кто принимал клопидогрел при отсутствии противопоказаний | IB |
| Клопидогрел (600 мг, далее по 75 мг ежедневно) только если тикагрелор и прасугрел недоступны или противопоказаны | IB |

ЧКВ при ОКСпСТ

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Прасугрел (60 мг, далее по 10 мг ежедневно) при отсутствии противопоказаний | ІВ |
| Тикагрелор (180 мг, далее по 90 мг 2 р/д) при отсутствии противопоказаний | ІВ |
| Клопидогрел (600 мг, далее по 75 мг ежедневно) только если тикагрелор и прасугрел недоступны или противопоказаны | ІВ |

Переход с клопидогреля на тикагрелор и прасугрел

После приема последней дозы клопидогреля прасугрел или тикагрелор принять через 24 часа

ЧКВ при стабильной ИБС

Клопидогрел (600 мг, далее по 75 мг ежедневно) рекомендуется при стентировании

ІВ

ЧКВ у пациентов с жесткими показаниями к антикоагулянтам (ФП, механические протезы, анамнез ТЭЛА и, тромбоз глубоких вен)

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Клопидогрел (75 мг ежедневно) в течение месяца в составе тройной АТТ с переходом на двойную АТТ до 12 месяцев | IIaC |
| Использование тикагрелора и прасугрела как часть начальной тройной АТТ не рекомендуется | IIIc |

Клопидогрел остается «золотым стандартом» при

- ЧКВ при стабильной ИБС
- При наличии показаний к приему антикоагулянтов
- При непереносимости АСК

Методы контроля при лечении антиагрегантами

- Тромбоциты ($\geq 100 \times 10^9/\text{л}$)
- Длительность кровотечения по Дюке (1-3 мин.)
- Агрегация тромбоцитов

АТТ при ФП и ОКС или ЧКВ

| | Тройная терапия (АСК+клопидогрел+антикоагулянт) | Двойная терапия (АСК или клопидогрел +антикоагулянт) | Монотерапия пероральным антикоагулянтом |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| ОКС; низкий риск кровотечений | 1-6 месяцев (IIa B) | 7-12 месяцев (IIa C) | Через год и пожизненно (IB) |
| ОКС; высокий риск кровотечений | 1 месяц (IIa B) | 2-12 месяцев (IIa C) | Через год и пожизненно (IB) |
| ОКС после ЧКВ; низкий риск кровотечений | 1 месяц (IIa B) | 2-12 месяцев (IIa C) | Через год и пожизненно (IB) |
| ОКС после ЧКВ; высокий риск кровотечений | 1 месяц (IIa B) | 2-6 месяцев (IIa C) | Через год и пожизненно (IB) |

Антикоагулянты после церебральных событий

Правило 1-3-6-12

- ТИА – незамедлительно
- Малый инсульт – 3 день
- Средняя величина инфаркта мозга – 6 день
- Большой инфаркта мозга – 12-18 дней