



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

Антитромботическая терапия

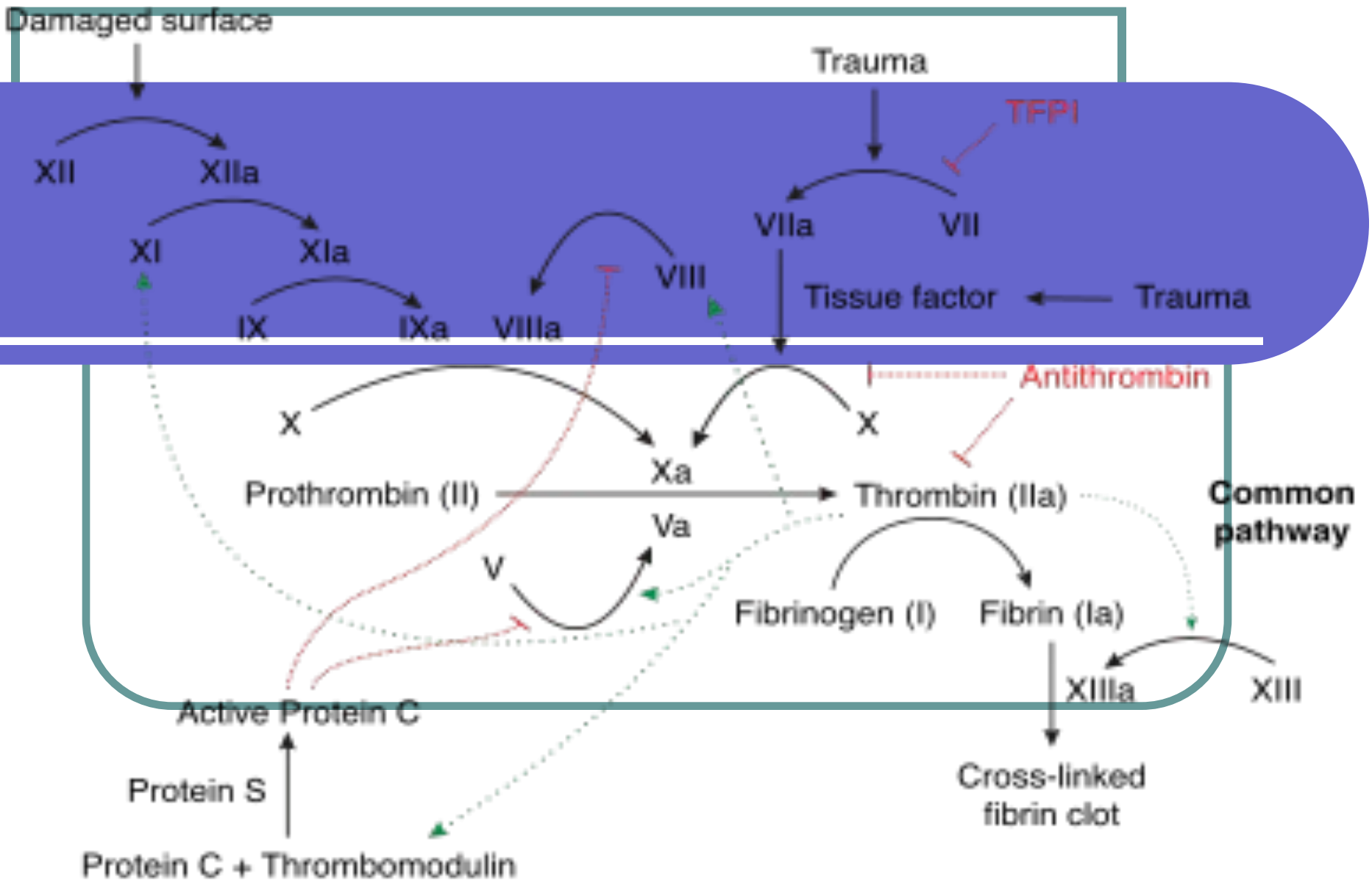
доцент кафедры общей терапии ФДПО
Крылова Наталья Сергеевна

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

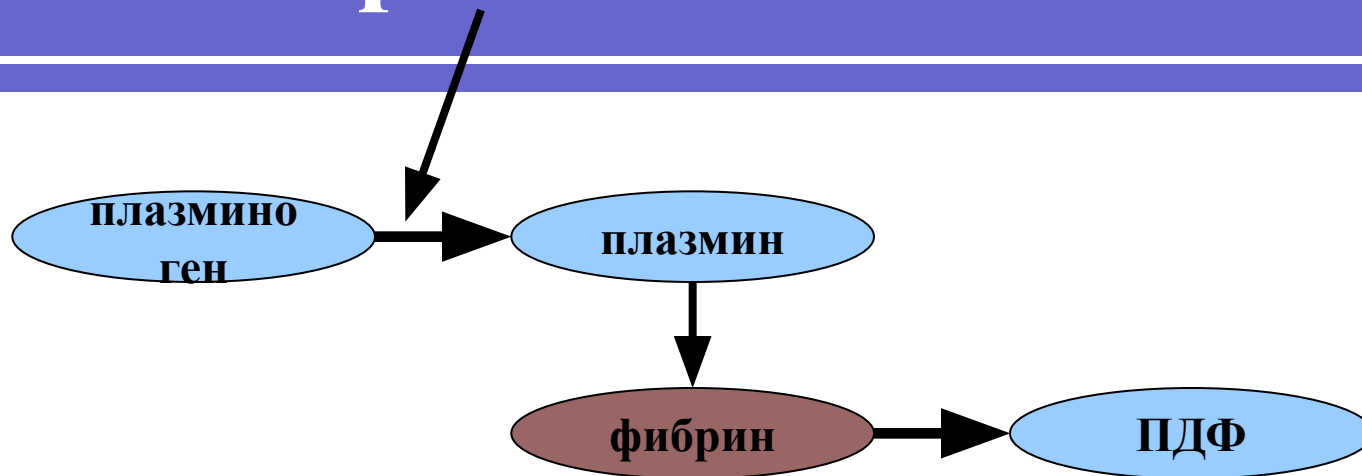
Contact activation (intrinsic) pathway

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

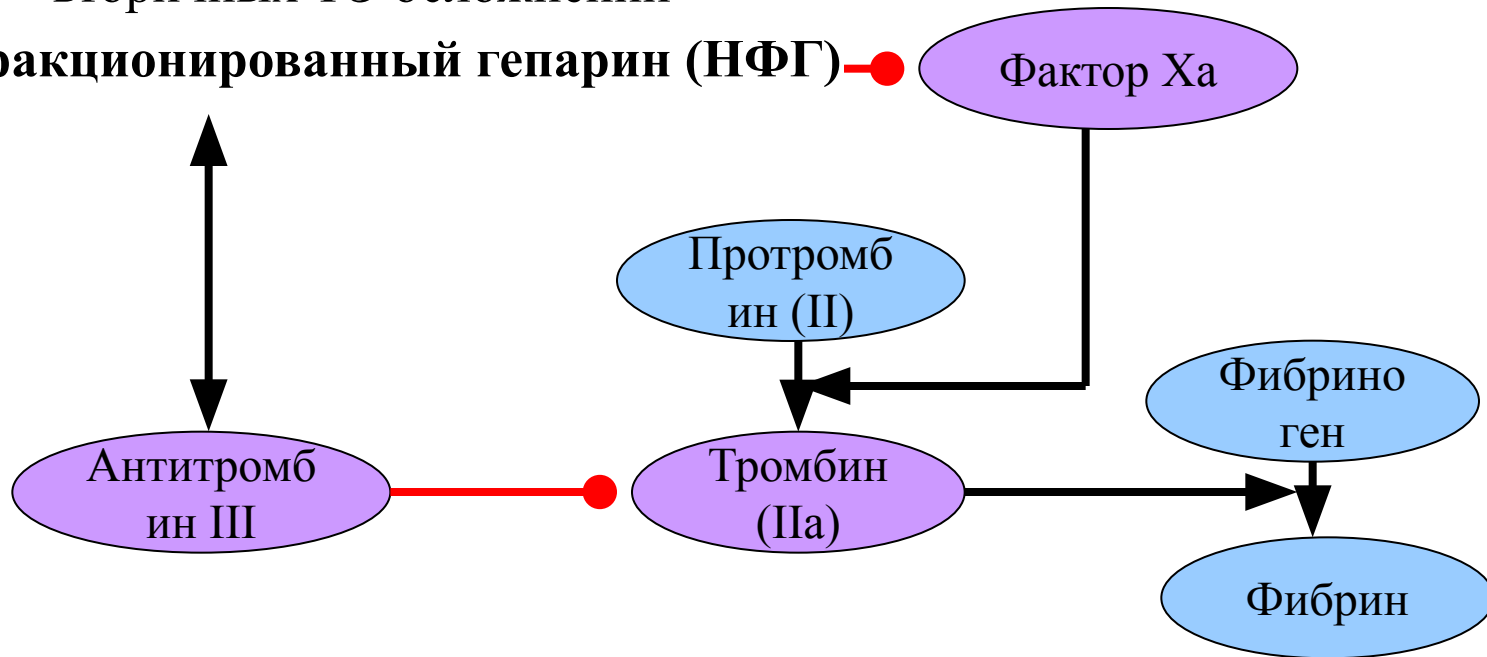
- Тромбиновое время увеличивается в 1,5 - 2 раза по сравнению с исходным
- АЧТВ увеличивается в 1,5-2,5 раза
- Фибриноген снижается в 1,5-2 раза от нормы, но не менее 1 г/л
- Гемоглобин не ниже 100 мг/л
- Гематокрит не ниже 30%
- Тромбоциты не ниже $100 \times 10^9/\text{л}$

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

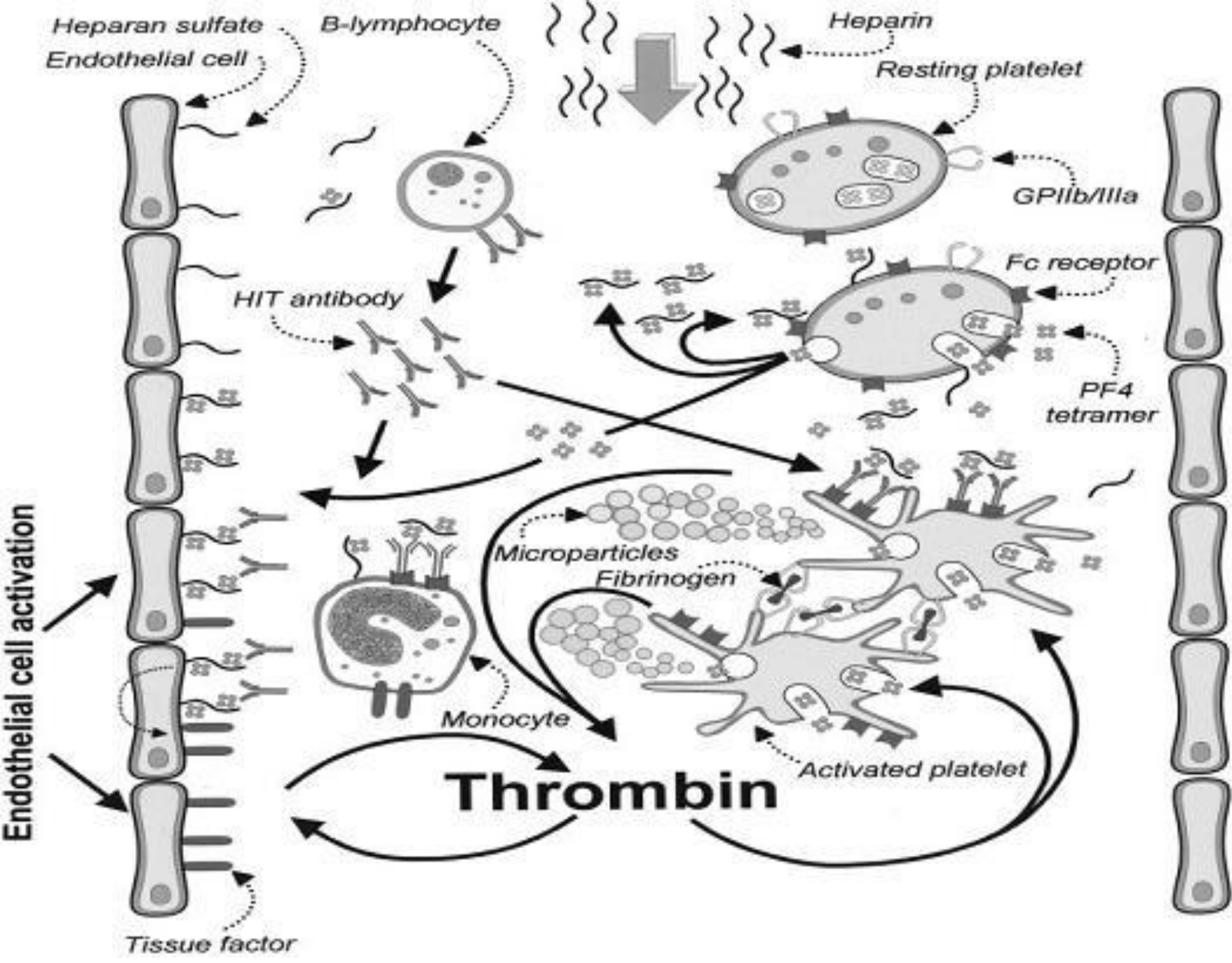
- При ОИМ вводят в/в болюсом 60-70 МЕ/кг препарата (но не более 4000 МЕ), далее - в/в инфузия со скоростью 12 МЕ/кг/ч (но не более 1000 МЕ/ч) с переходом на введение 25000 МЕ в сутки
- Продолжительность терапии НФГ – 7-8 дней.

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-IIa активностью)

Сопоставление фармакологических параметров НМГ

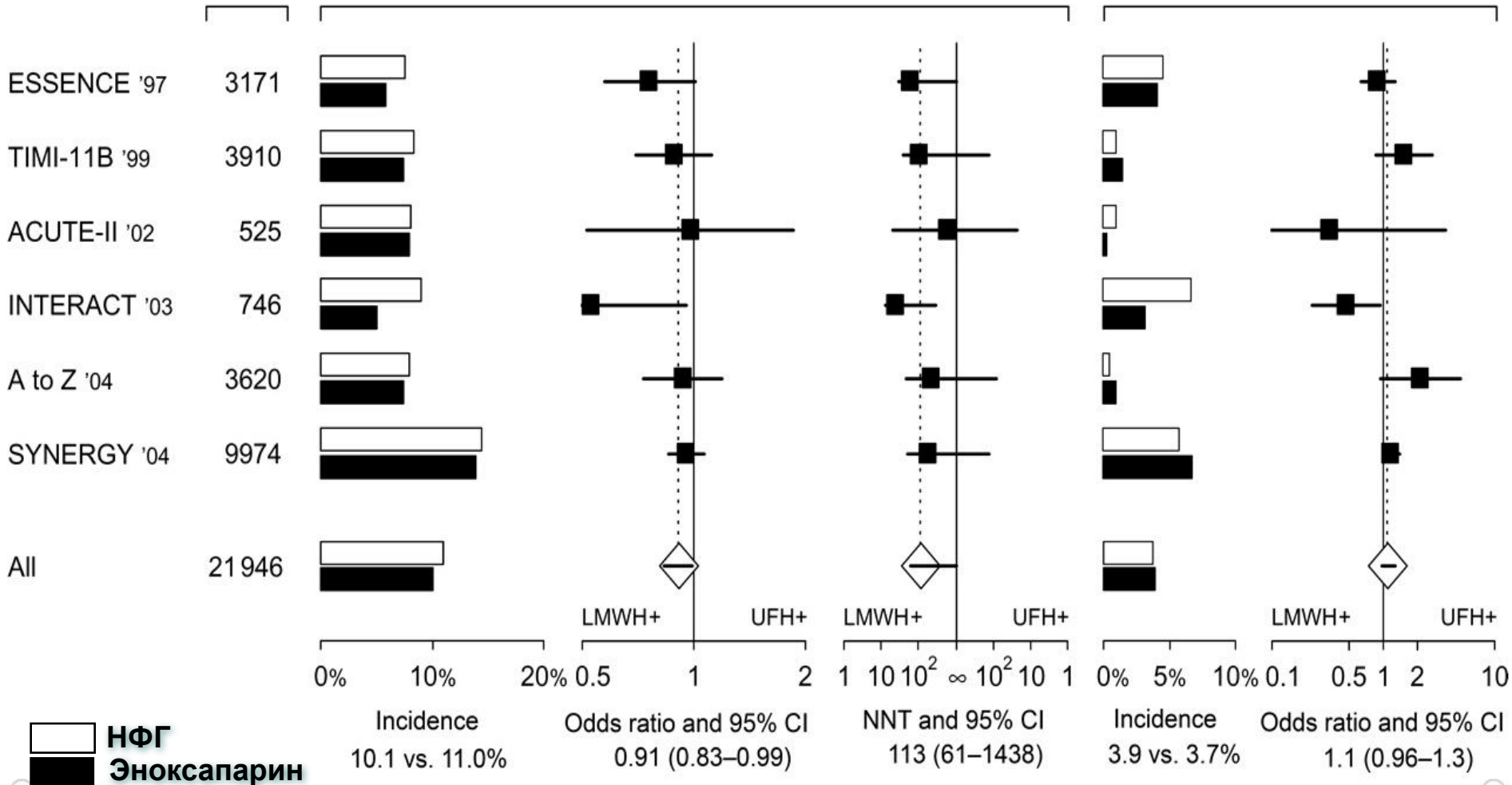
Препарат	T1/2 в плазме крови, ч	анти-Ха/анти-Ша активность	Биодоступность, %	Дозы
Далтерапин (фрагмин)	в/в 1,8-2,3 п/к 3-5	2,7	87-90	100-120 МЕ/кг х 2 р/сут
Надропарин (фраксипарин)	в/в 2,2-3,55 п/к 2,3-3,79	3,6	98	0,1 мл/кг х 2 р/сут п/к
Эноксапарин (клексан)	в/в 3,8 - 4,0 п/к 4,6-5,9	3,8	98-100 при п/к введении	1 мг/кг 1-2 р/сут п/к

Доказательная база эноксапарина (Клексан, Sanofi)

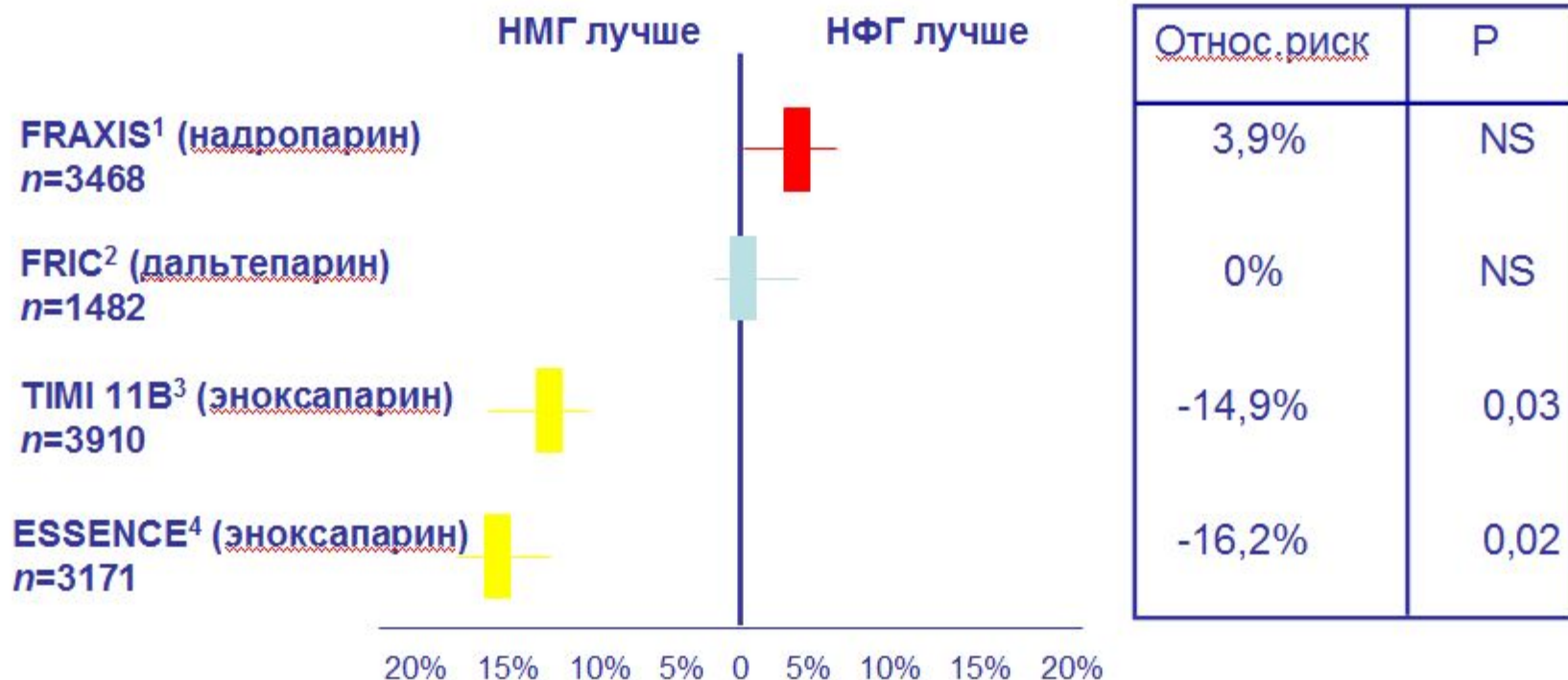
Число больных

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	далтепа-рин	надропа-рин	эноксапа-рин	фондапари-нукс	бивалиру-дин
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

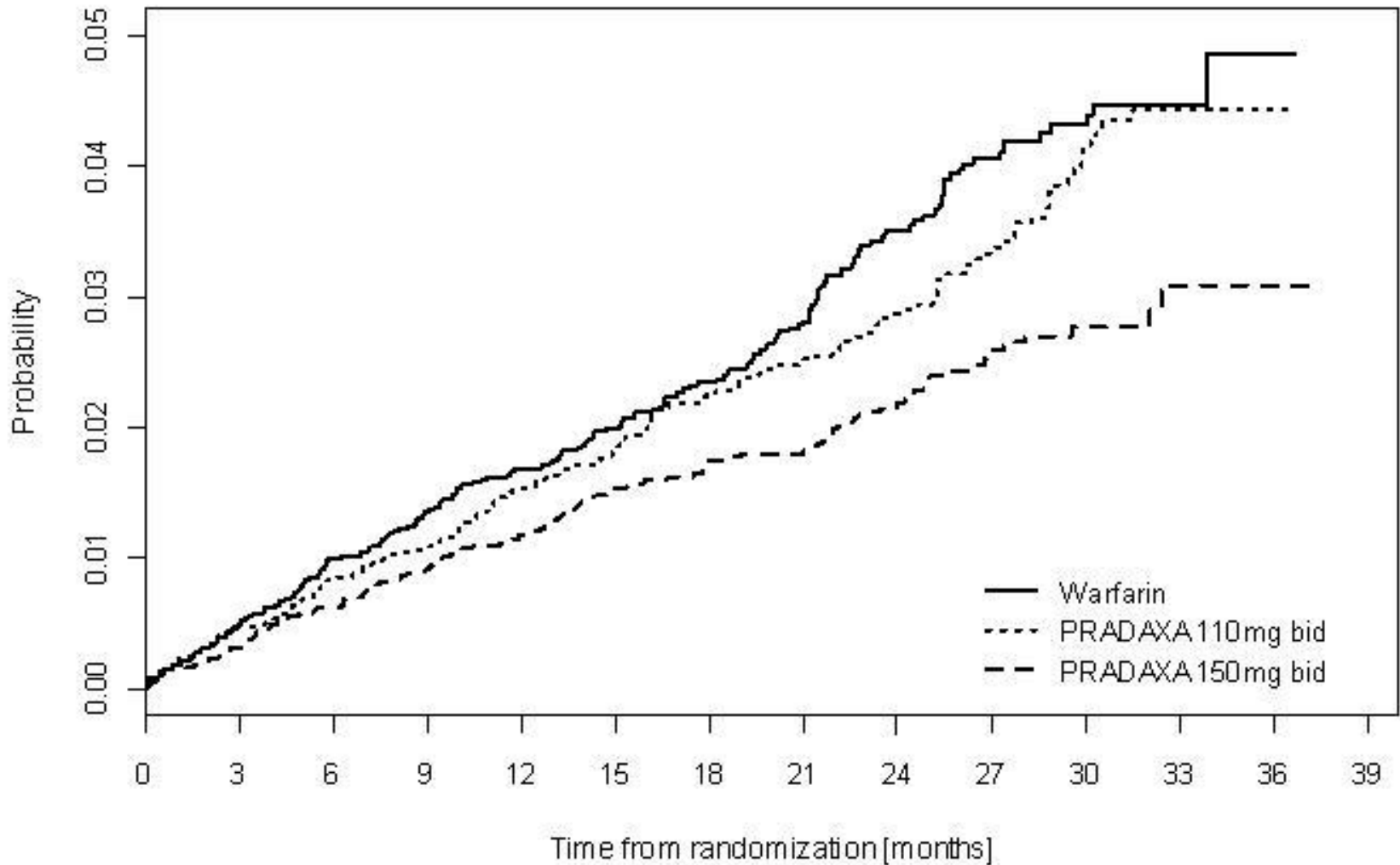
Показания:

- Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий
- Профилактика венозных тромбоэмболий 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

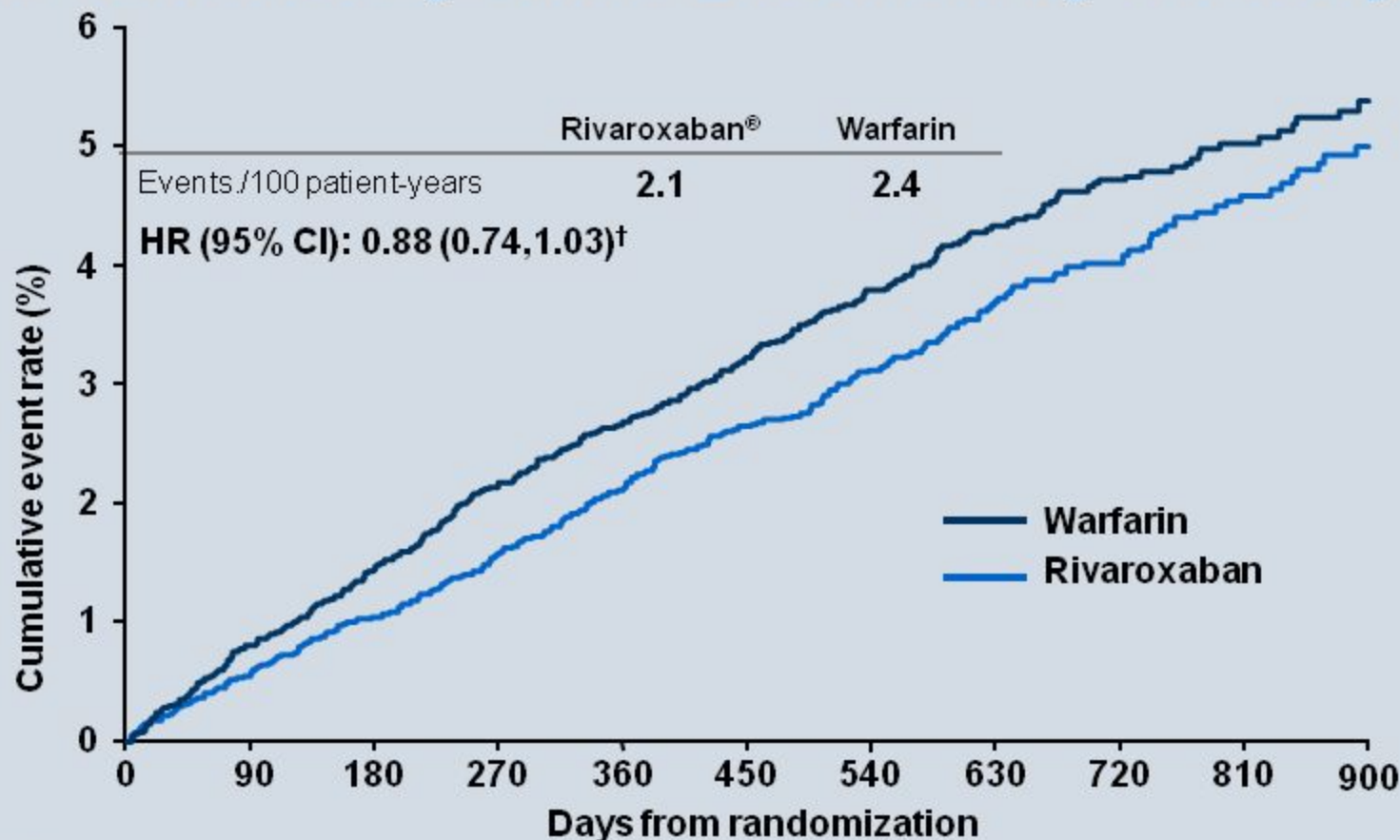
PRAD 110	6015	5927	5862	5797	5713	5481	4615	3778	3132	2383	1446	495	87
PRAD 150	6076	6010	5940	5861	5782	5555	4700	3847	3238	2428	1481	494	90
Warfarin	6022	5937	5862	5782	5719	5438	4615	3702	3092	2338	1364	383	76

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

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 х 2 р/сут независимо от приема пищи	2,5-5 мг х 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

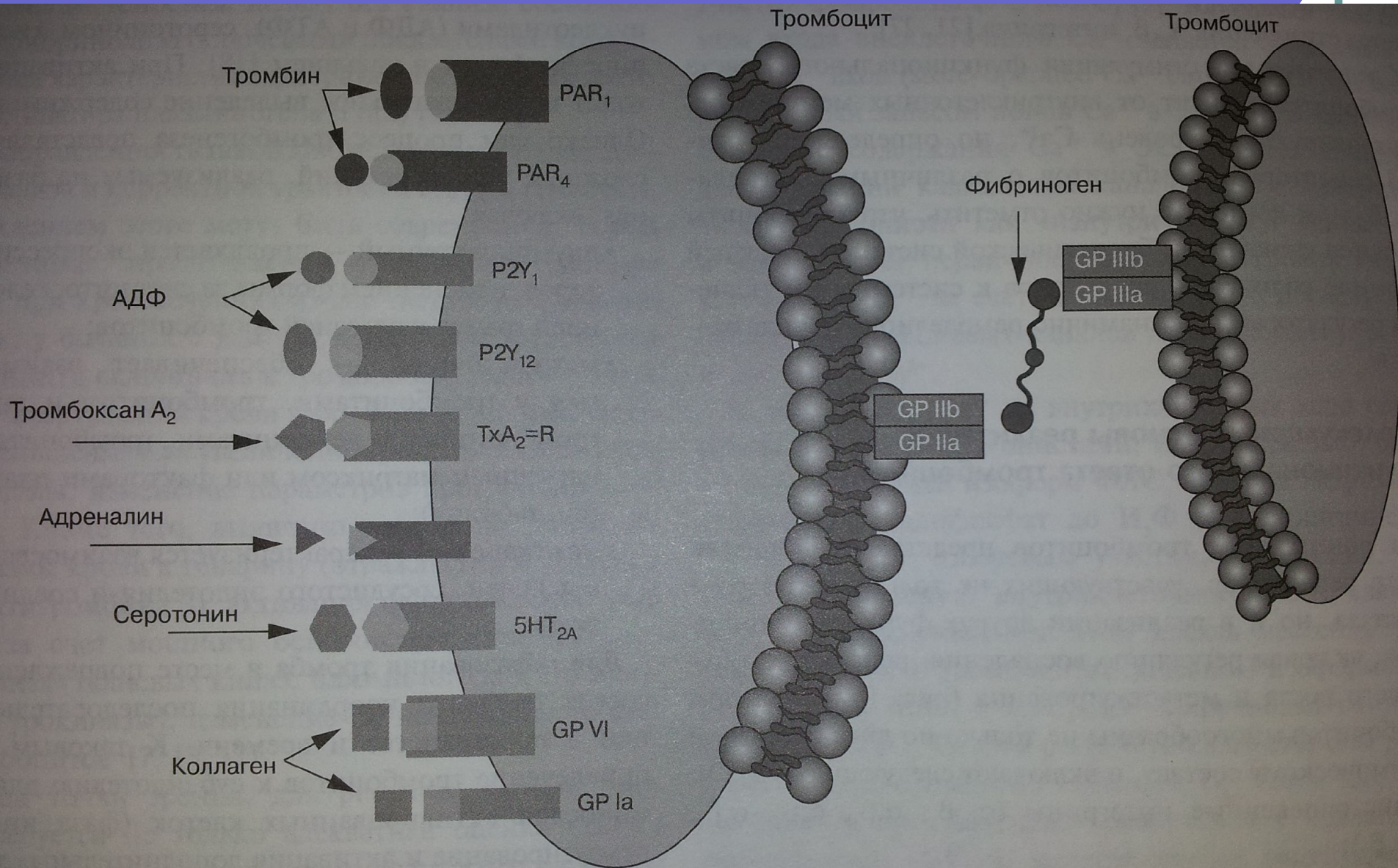
2. Блокаторы АДФ-рецепторов (P2Y₁₂-рецепторов)

- клопидогрель
- прасугрель
- тикагрелор

3. Блокаторы Пб/Ша-рецепторов

- абциксимаб
- эптифибатид
- монафрам

Рецепторы тромбоцитов



Аспирин

(3 основных механизма действия)

- Торможение синтеза Tx A_2 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



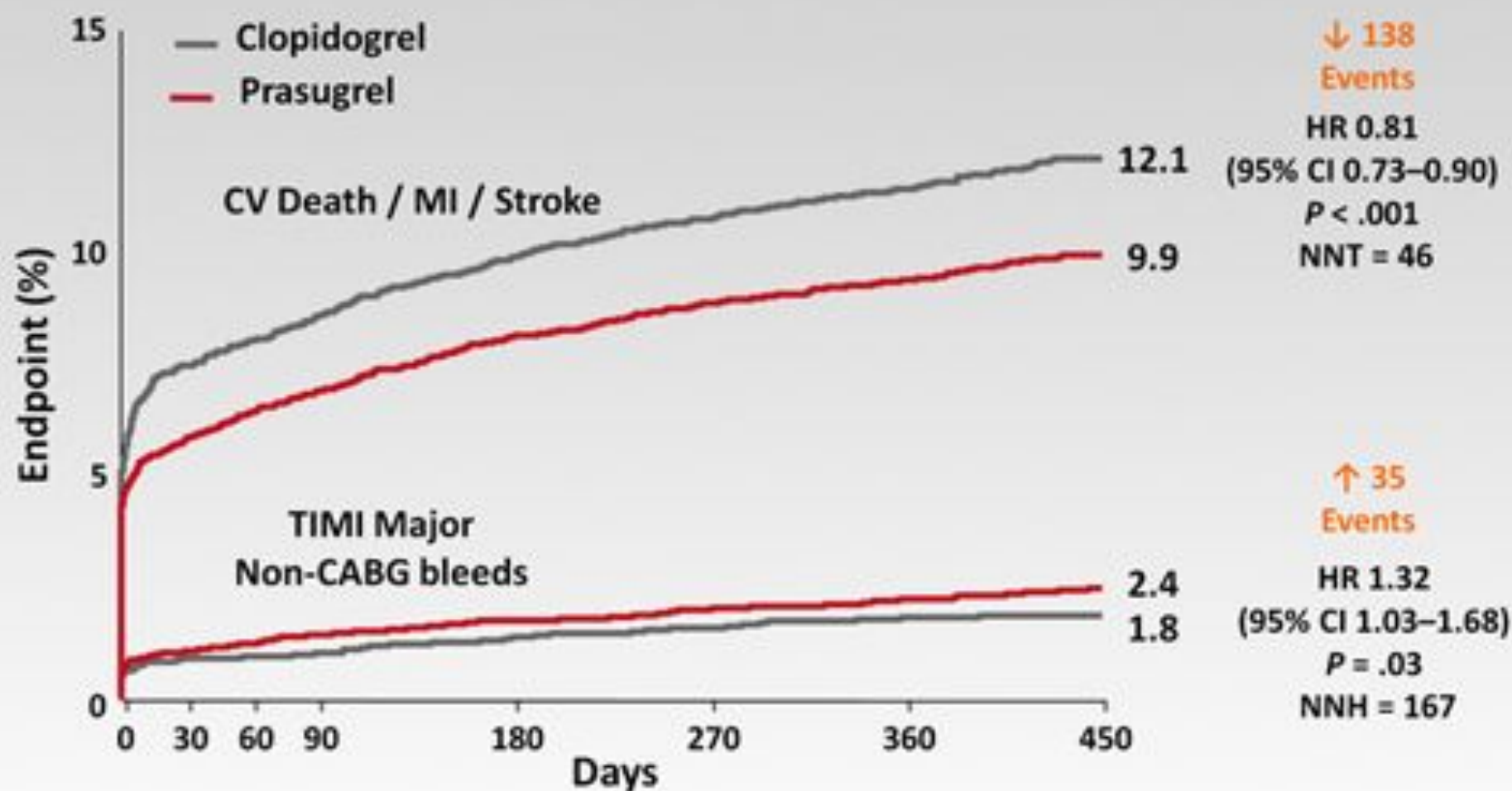
Долгосрочное
назначение



Показания к применению:

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

TRITON-TIMI 38: Prasugrel



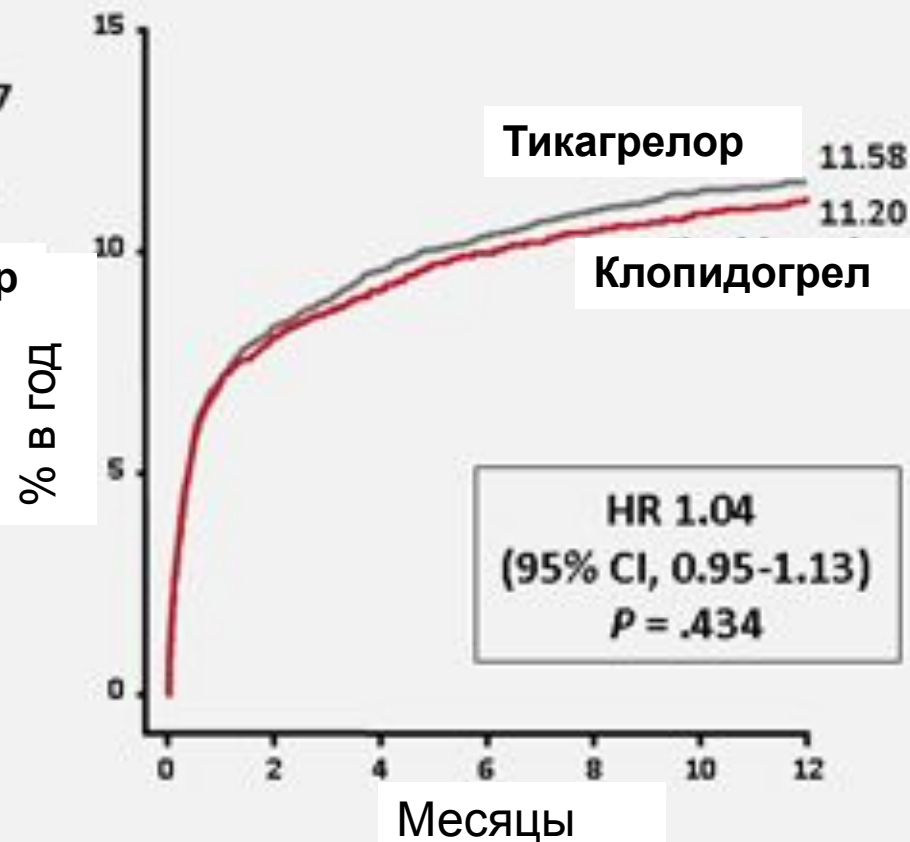
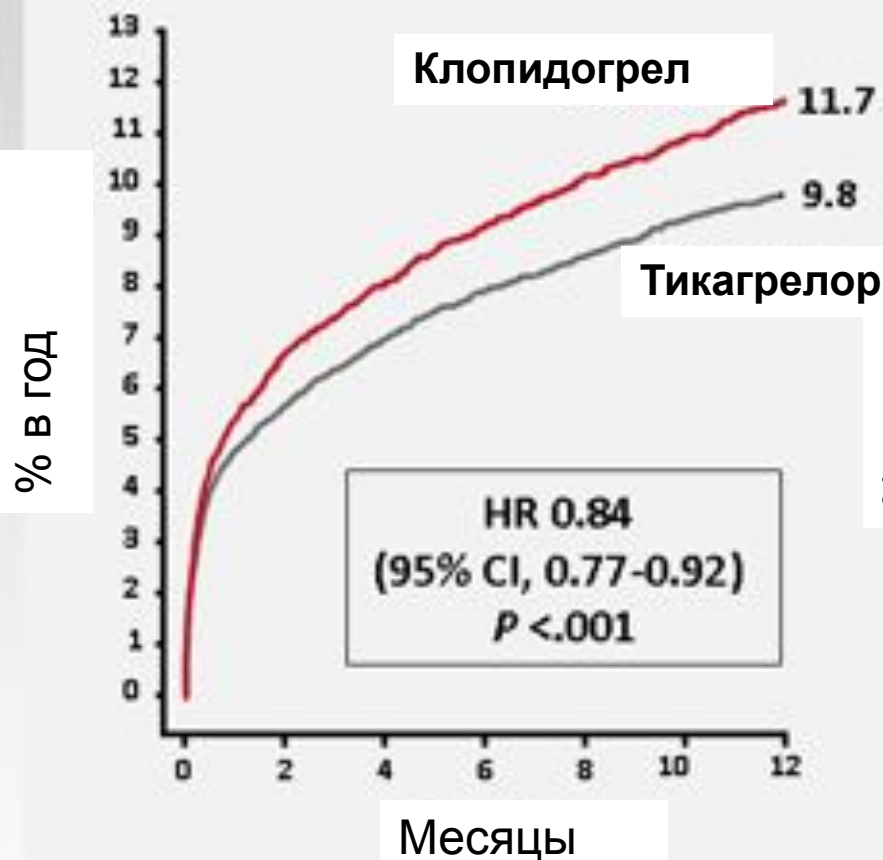
CV = cardiovascular; NNH = number needed to harm; NNT = number needed to treat

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