

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

# Антитромботическая терапия в практике терапевта

---

доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка,  
доц., к.м.н. Хоменко М.В.

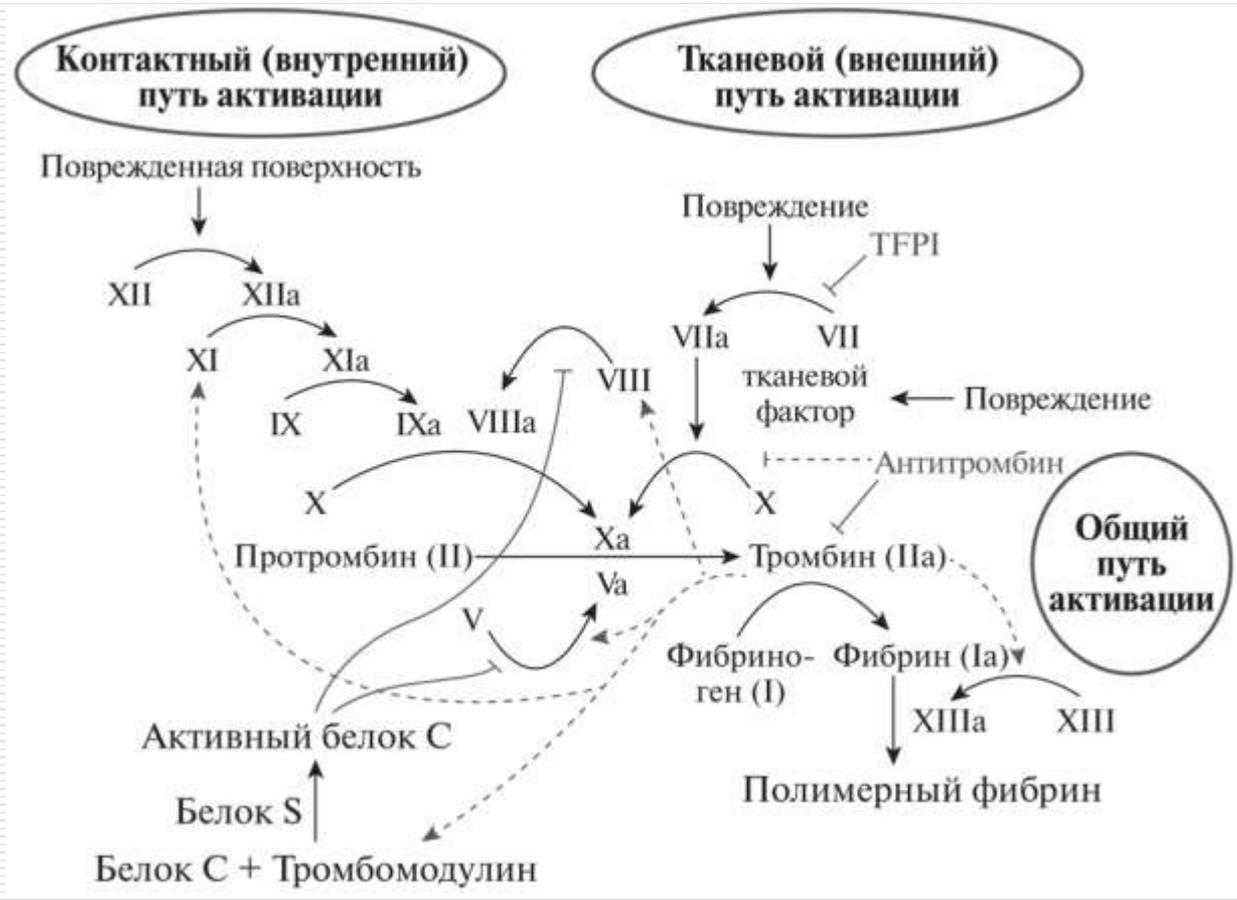
Республиканская научно-практическая конференция  
«Актуальные вопросы кардиологии»  
Донецк, 23 декабря 2022 г.

# **Тромбозы и тромбоэмболии, в т.ч. кардиоэмболии в практике терапевта: важность профилактики**

---

- Атеросклероз сосудов среднего калибра (коронарные, почечные, сосуды нижних конечностей)**
- Сахарный диабет 2 типа (СД2) - лица 65+**
- Хроническая форма фибрилляции предсердий(ФП) – особенно при наличии факторов риска (СД, АГ, перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака, возраст  $\geq 75$  лет, хроническая сердечная недостаточность  $\geq$  II функционального класса, перенесенный инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий, атеросклеротическая бляшка в аорте)**
- Правожелудочковая сердечная недостаточность (ХОБЛ, митральные пороки сердца, синдром кардиостимулятора)**
- Варикозное расширение вен нижних конечностей (начинаем наблюдение с гестации у молодых женщин!)**

# Коагуляционный каскад: множество факторов-участников



# Антитромботические средства: механизмы действия

---

- Парентеральные антикоагулянты: гепарины - простой и низкомолекулярные – прямые ингибиторы фактора Ха (тромбокиназа), инактивирует фактор IIa (тромбин)
- Пероральные антикоагулянты: антагонисты вит К и новые оральные антикоагулянты (НОАК) – см. ниже
- Антитромбоцитарные средства

***!!! Тромболитические препараты  
в данном сообщении не рассматриваются!***

# Гепарины: антикоагулянтное действие зависит от молекулярной массы

---

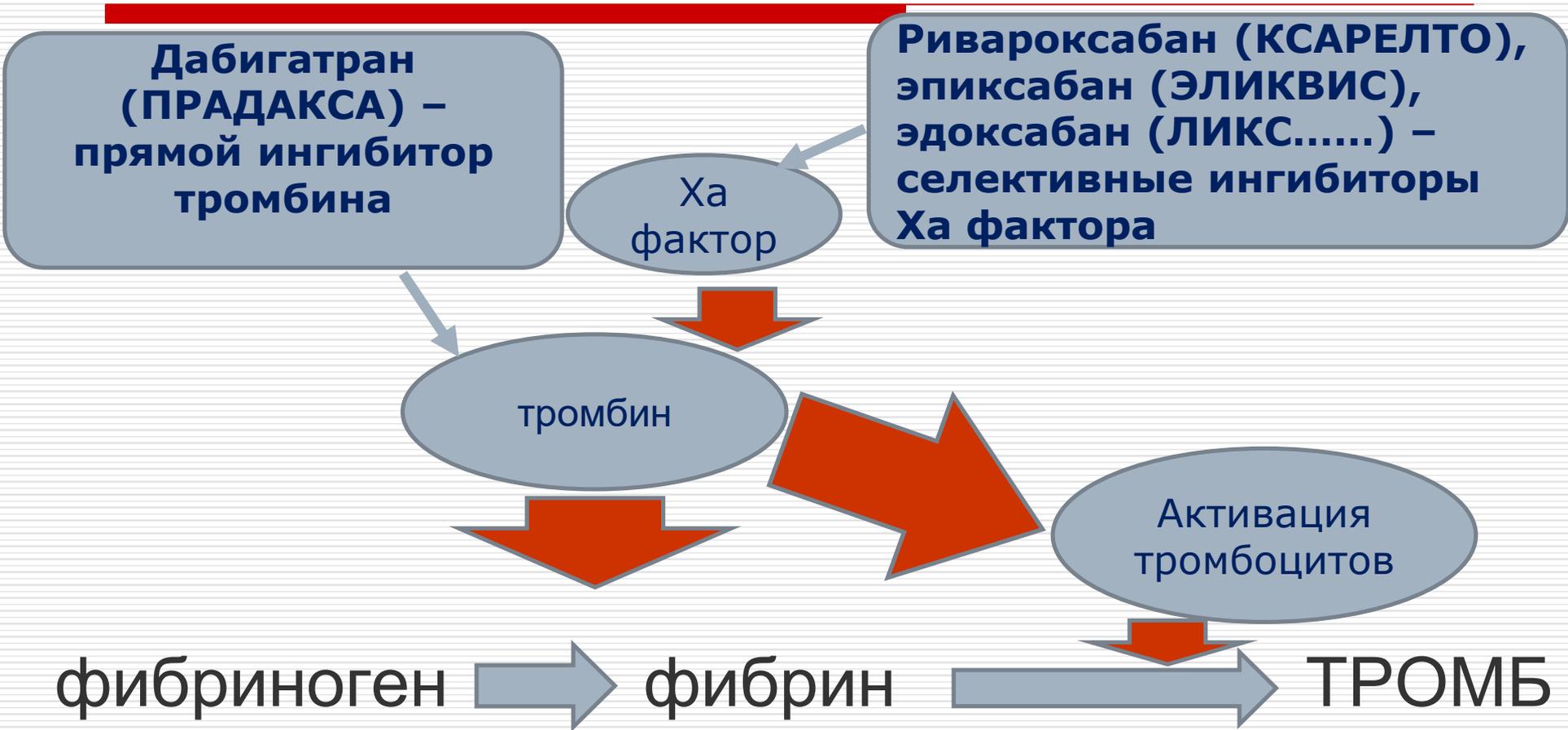
- В нефракционированном гепарине (НФГ) преобладают высокомолекулярные фракции гликозаминогликана, образующие комплекс с антитромбином III, способный ингибировать тромбин, фактор Хагемана, факторы IX, X, XI и др.
- Низкомолекулярные гепарины (НМГ с ММ менее 6 кД) - надропарин, дальтепарин, эноксапарин, ревиварин - антикоагулянтное действие связано в основном с ингибированием активности фактора Ха, а также (в меньшей степени) - ингибированием тромбина и др. факторов.
- Для профилактики тромбообразования торможение активности фактора Ха более выгодно, чем воздействие на другие фазы фибринообразования, так как требует меньшего количества препарата.
- Контроль коагуляции обеспечивают: АЧТВ или (в клинических условиях) время свертывания по Ли-Уайту

**Антитромбин III (АТ-III) – образуется в печени и эндотелии сосудов, природный антикоагулянт (инактивирует вещества, отвечающие за образование тромбов), также способен уменьшать воспаление**

---

- Под действием парентерального гепарина активность АТ-III значительно возрастает, однако при передозировке препарата запасы антитромбина быстро исчерпываются, что способствует развитию гиперкоагуляции с риском тромбозов.
- Дефицит АТ-III (0,02-1% среди населения) может быть врожденным или приобретенным, с количественными или структурными изменениями АТ-III.
- Прием гормональных пероральных контрацептивов, послеоперационный статус, длительный постельный режим с иммобилизацией, лечение L-аспарагиназой могут приводить к снижению активности АТ-III (т.е. высокому риску тромбозов)

# НОАК: механизмы антикоагулянтного действия



Фактор Ха является компонентом формирующегося протромбиназного комплекса, действие которого приводит к превращению протромбина в тромбин с формированием фибринового тромба и дополнительной активации тромбоцитов ( т.называемый "тромбиновый взрыв»). Селективные ингибиторы фактора Ха могут остановить "тромбиновый взрыв".

# ВАРФАРИН и др. антагонисты витамина К: «+» и «-»

---

- «+»: экономичны и высокоэффективны
- «-»: медленно нарастающее действие, узкое терапевтическое окно (МНО 2-3), непредсказуемый и очень индивидуальный ответ, что требует 1) **жестких диетических ограничений** и 2) **мониторирования (!) МНО 1 раз в десять дней.**

**Недостаточный контроль может увеличить риск кровотечений либо тромботических событий!**

# Новые оральные антикоагулянты (НОАК) – проверены в крупных КРИ

---

- ❑ **Дабигатран (ПРАДАКСА)**
- ❑ **Ривароксабан (КСАРЕЛТО)**
- ❑ **Апиксабан (ЭЛИКВИС)**
- ❑ **Эдоксабан (ЛИКСИАНА) – нет в РФ!**
- **Минимальное взаимодействие в пище**
- **Быстрое начало действия**
- **Не требуют мониторинга показателей свертывания**
- **Относительно короткий период полувыведения**

# НОАК: влияние на факторы свертывания (дабигатран)

---

- Дабигатран (ПРАДАКСА) - ингибирует свободный тромбин, тромбин, связанный с фибриновым сгустком, и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов.
- Дабигатран (ПРАДАКСА) - *удлиняет активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и тромбиновое время (ТВ)* с прямой корреляцией между концентрацией дабигатрана в плазме крови и выраженностью антикоагулянтного эффекта.
- Дабигатран (ПРАДАКСА) – капс. 75, 110 и 150 мг назначают 2 раза в сутки, дозы 150-220 мг /сут не уступают варфарину по эффективности при более низком риске значимых кровотечений/внутричерепных кровоизлияний; в дозе 150 мг 2 раза/сут достоверно снижал риск ишемического и геморрагического инсультов, сердечно-сосудистой смертности, внутричерепных кровотечений и общей частоты кровотечений по сравнению с варфарином
- Лечение острого тромбоза или ТЭЛА требует 150 мг 2 раза в сутки,
- **Перед назначением убедиться в нормальном состоянии функции печени и почек !!!**

# НОАК: влияние на факторы свертывания (ривароксабан)

---

- ❑ Ривароксабан (КСАРЕЛТО) оказывает дозозависимое ингибирование активности фактора Ха, эффект не зависит от приема пищи.  
*Обычно не влияет на ТВ, МНО, АЧТВ, однако при уже начавшемся кровотечении ТВ увеличивается!!!*
- ❑ Ривароксабан – табл. 5, 15 и 20 мг, адекватный лечебный режим – прием 2 раза в сутки, возможно сочетание с клопидогрелем 75 мг (АСК – с осторожностью!)
- ❑ **Перед назначением убедиться в нормальном состоянии функции печени и почек !!!**

# НОАК: влияние на факторы свертывания (апиксабан)

---

- Апиксабан (ЭЛИКВИС) – ***не оказывает влияния на уровни ПВ, МНО, АЧТВ.***
- Апиксабан табл. 2,5 и 5 мг (перед приемом можно их измельчать и разводить в воде, яблочном соке/пюре)
- При лечении острого тромбоза 10 мг x 2 р/сут 7 дней, затем 5 мг x2 р/сут до получения результата; перед кардиоверсией за 2 часа прием 10 мг, затем 5 мг x 2 р/сут по клин. потребности
- Профилактика требует ~~2,5 мг 2 р/сут до 6 мес и более!~~

# НОАК: влияние на факторы свертывания (эдоксабан – в РФ не лицензирован!)

- Эдоксабан (ЛИКСИАНА, Эдоксакард) – *незначительно пролонгирует ПВ и АЧТВ*
- Эдоксабан табл. 15, 30 и 60 мг назначают 1 раз в сутки независимо от приема пищи.
- При лечении острого тромбоза 60 мг/сут (через 4 часа после введения простого гепарина или через 12 часов - НМ гепарина) минимум 5 дней
- После варфарина – только при МНО  $\leq 2,5$
- Профилактика: **30 мг 1 р/сут до 6 мес и более!**  
*Дозу 15 мг/сут применяют только в процессе перехода с дозы 30 мг на Антагонисты витамина К у пациентов с факторами повышения экспозиции препарата.*

# Комбинация НОАК и антитромбоцитарных препаратов («тройная» антитромботическая терапия)

---

- Обычно требуется при фибрилляции предсердий (ФП) у лиц с наличием drug-eluting стентов и/или наличия острого коронарного синдрома (ОКС)
- АСК 75-100 мг менее предпочтительна, чем клопидогрель 75 мг, особенно для комбинации с НОАК ?!
- Ингибиторы протонной помпы должны быть назначены всем пациентам!
- Длительность приема определяется риском кровотечений (шкала HAS-BLED – см. ниже!)

# Шкала оценки риска инсультов и системных тромбоэмболий CHA<sub>2</sub>-DS<sub>2</sub>-Vasc

---

- Серд.недост.(дисфункция ЛЖ) – 1 балл
- АГ - 1 балл
- СД - 1 балл
- Инсульт/ТИА/Тромбоэмболии – 2 балла
- Сосуд. поражения (ИМ, АС периф. артерий или бляшки в аорте) – 1 балл
- Возраст 65-74 – 1 балл,  $\geq 75$  лет – 2 балла
- Пол жен. – 1 балл

Сумма = 1 балл – рассмотреть прием варфарина или НОАК;  $\geq 2$  – рекомендовать! прием варфарина или НОАК. Сумма 3 балла – риск высокий!!!

# Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED

---

- H Гипертония (*систолическое АД >160 мм рт. ст.*) – 1 балл
  - A Нарушение функции почек или печени: диализ, трансплантация почки или сывороточный креатинин  $\geq 200$  ммоль/л; (например, цирроз или уровень билирубина в 2 раза выше ВГН в сочетании с повышением АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы более чем 3 ВГН) (по 1 баллу) - 1 или 2 балла
  - S Инсульт в анамнезе – 1 балл
  - B Кровотечение в анамнезе *и/или*
  - предрасположенность к кровотечению, например, геморрагический диатез, анемия*
  - и т.д.)* – 1 балл
  - L Лабильное МНО : *нестабильное/высокое МНО (<60% измерений в пределах целевого диапазона 2-3)* – 1 балл
  - E Возраст >65 лет – 1 балл
  - D Лекарства или алкоголь (*сопутствующий прием антитромбоцитарных/ НПВС или злоупотребление алкоголем* - по 1 баллу) - 1 или 2 балла
  - Максимум 9 баллов. **Риск высокий при сумме баллов  $\geq 3$**
-

**Двойная антитромбоцитарная терапия + НОАК = тройная оральная антитромботическая терапия (ТОАТ)! = при ФП + имплантация покрытых стентов и/или ОКС!**

---

- ❑ Период ТОАТ - максимально короткий (сроки определяются данными **CHA-2-DS-2-Vasc** и **HAS-BLED**), с переходом на клопидогрель 75 мг (предпочтителен!) и НОАК (дабигатран 110 мг 2 р/сут, ривароксабан 15 мг 2 р/сут, апиксабан 2,5 мг 2 р/сут).
- ❑ Всем пациентам назначать также ИПП!
- ❑ **Празугрель или тикагрелор НЕ МОГУТ использоваться в ТОАТ!**

# Показания к использованию НОАК в терапевтической практике

---

- профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца;
  - лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен и ТЭЛА.
  - профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава;
-

# Лечение легочной и системных тромбоэмболий у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или более факторами риска (шкала CHA2DA2Vasc )

(СД, АГ, перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака, возраст  $\geq 75$  лет, хроническая сердечная недостаточность  $\geq$  II функционального класса, перенесенный инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий, атеросклеротическая бляшка в аорте)

Парентеральная гепаринотерапия в течение, как минимум, 5 дней, затем:

- 1) Дабигатрана этексилат (ПРАДАКСА) 110-150 мг 2 раза/сут  
ИЛИ
- 2) Ривароксабан (КСАРЕЛТО) - 15 мг 2 раза /сут  
ИЛИ
- 3) Апиксабан (ЭЛИКВИС) - 10 мг 2 раза/сут в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки

**Профилактика требуется не менее 6 месяцев !!!**

# **ПРОФИЛАКТИКА рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА)**

---

**□ Дабигатран (ПРАДАКСА):**

**75-110 мг 2 р/сут**

**□ Ривароксабан (КСАРЕЛТО):**

**5 мг 2 р/сут**

**□ Апиксабан (ЭЛИКВИС):**

**2,5 мг 2 р/сут**

---

# НОАК: факторы, требующие настороженности

---

- ❑ Пожилой возраст (70+)
- ❑ Нарушение функции почек и/или печени
- ❑ Низкий индекс массы тела (менее )
- ❑ История кровотечений в анамнезе

**ВСЕ указанные факторы требуют регулярного контроля факторов свертывания на фоне применения средних и больших доз НОАК:**

- 1) протромбиновое время; 2) МНО;
- 3) активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)

Внимание: отмена НОАК сопряжена с фатальными тромботическими событиями !

---

- У пациентов **с высоким риском тромботических осложнений** отмена НОАК сопряжена с **фатальными тромботическими событиями** (тромбоз глубоких вен конечностей, коронарных сосудов, нижней полой вены, образование интракардиальных внутриполостных тромбов, тромбоз мезентериальных сосудов)

# **НОАК : противопоказания к назначению (1)**

---

- активное клинически значимое кровотечение
  - существующее или недавнее обострение язвенной болезни; злокачественного новообразования ЖКТ с высоким риском кровотечения; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода;
  - недавнее оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; геморрагический инсульт; артериовенозная мальформация; аневризма или другие выраженные изменения внутриспинальных или внутримозговых сосудов;
  - заболевания печени с клинически значимыми нарушениями в системе свертывания крови (класс В и С)
- 
- СКФ менее 15 мл/мин или нахождение на диализе;

# НОАК : противопоказания к назначению (2)

---

- возраст до 18 лет, беременность, период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют);
  - одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая НФГ, НМГ, производные гепарина (фондапаринукс), пероральные антикоагулянты (в т.ч. варфарин, ривароксабан, дабигатран), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном, или НФГ назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера
  - врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
-

# Кровотечение на фоне приема НОАК!

---

- **Контроль полноценной коагулограммы в экстренных ситуациях в рутинной практике нет смысла использовать!**
- **Эффективны переливание свежезамороженной плазмы или (в отдельных случаях!) тромбоцитарной массы**  
**в дополнение к трансфузии эритроцитов!**

# Начало приема НОАК: кому нужна особая осторожность с контролем коагулограммы 2 р/сутки

---

- пожилой возраст (после 70 лет?)
  - нарушение функции почек и печени
  - ИМТ менее 21 кг/м<sup>2</sup>
  - Наличие в анамнезе значимых кровотечений
  - При первых признаках кровотечения НОАК отменить, возможна трансфузия свежезамороженной плазмы крови.
-

# НОАК и хирургические вмешательства: изменение приема зависит от процедуры

---

- **Миним риск кровотечения:** стоматологические, офтальмологические, эндоскопия без хирургии: **прекратить прием за 18-24 часа**
- **Умеренный риск кровотечения:** эндоскопия с биопсией простаты или мочевого пузыря, электрофизиологическая абляция, ангиография, имплантация водителя ритма - **прекратить прием более чем за 24 часа**
- **Высокий риск кровотечения** – комплексная левосторонняя абляция, спинальная или эпидуральная анестезия, торакальная/ абдоминальная хирургия, трансуретральная резекция простаты, биопсия почки - **прекратить прием более чем за 48 часов**

# НОАК И ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА: РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ

**Минимальный:**  
стоматология  
офтальмология,  
эндоскопия без  
хирургии

**Умеренный:**  
биопсия  
простаты или  
моч. пузыря,  
электроабляция,  
ангиография  
имплантация  
ИВР

**Высокий:**  
комплексная  
левосторонняя  
абляция,  
спинальная/эпидур  
анестезия,  
торакальная  
хирургия,  
биопсия печени,  
трансуретральная  
резекция простаты,  
биопсия почки

**Срок прекращения приема НОАК перед вмешательством:**

**18-24  
часа**

**≥24  
часа**

**≥ 48  
часов**