

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Батищева Г.А., Болотских В.И., Чернов Ю.Н.,
Жданов А.И., Сомова М.Н., Гончарова Н.Ю., Исаев А.В.**

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ГЕМОСТАЗ, В СХЕМАХ И ТАБЛИЦАХ

Учебное пособие

Воронеж - 2019

УДК: 615.015 (08) (072)

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Зав. кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университета им. Н.Н.Бурденко», доктор медицинских наук, доцент Т.А. Бережнова

Зав. кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», доктор медицинских наук, доцент А.В. Бузлама

Лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, в схемах и таблицах: учебное пособие / Батищева Г.А., Болотских В.И., Чернов Ю.Н., Жданов А.И., Сомова М.Н., Гончарова Н.Ю., Исаев А.В.– Воронеж, 2019 – 70 с.

Учебное пособие подготовлено в соответствии с ФГОС ВО по специальности – 31.05.01 «Лечебное дело», 33.05.01 «Фармация».

В пособии отражены основы патофизиологии свертывающей системы крови, представлен перечень лекарственных средств, влияющих на первичный и вторичный гемостаз, показания для их клинического применения, особенности режима дозирования. Указаны неблагоприятные побочные реакции препаратов группы антиагрегантов, антикоагулянтов, тромболитических средств, возможности фармакологической коррекции. Для отработки практических навыков даны задания для самостоятельной работы, тестовый контроль и клинические ситуационные задачи.

Учебное пособие предназначено для обучающихся по основной профессиональной образовательной программе высшего образования – программы специалитета 31.05.01 «Лечебное дело», 33.05.01 «Фармация».

Рекомендовано в печать ЦМС ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, протокол № 2 от 20.12.19

ОГЛАВЛЕНИЕ

№	Наименование раздела	Стр.
	Оглавление	2
	Условные сокращения	3
1.	Основы физиологии системы гемостаза	4
	Тесты для самоконтроля	10
2.	Основы патологии системы гемостаза	11
	Тесты для самоконтроля	17
	Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на гемостаз	18
3.	3.1 Клиническая фармакология антиагрегантов	18
	Тесты для самоконтроля	24
	3.2 Клиническая фармакология антикоагулянтов	25
	3.3 Антикоагулянты непрямого действия	29
	3.4 Новые оральные антикоагулянты	34
	Тесты для самоконтроля	40
4.	Клиническая фармакология фибринолитиков	41
	Тесты для самоконтроля	44
5.	Клиническая фармакология гемостатических средств	45
	Тесты для самоконтроля	53
	Тромбопрофилактика в клинической практике	54
6.	6.1 Профилактика тромбозов при фибрилляции предсердий	54
	Клинические задачи	59
	Тесты для самоконтроля	60
	6.2 Профилактика тромбэмболических осложнений в хирургической практике	61
	6.3 Профилактика тромбэмболических осложнений в терапевтической практике	65
	Приложение 1. Лабораторные методы, используемые в исследовании гемостаза	66
	Ответы на клинические задачи	68
	Ответы на тестовые задания	69
	Литература	70

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АВК – антагонист витамина К	НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
АД – артериальное давление	ОКС – острый коронарный синдром
АДФ – аденозиндифосфат	ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
АИК – аппарат искусственного кровообращения	ОТ – окружность талии
АКНД – антикоагулянты непрямого действия	ПАГ – плазменный антитромбин
АлАТ – аланинаминотрансфераза	ПВ – протромбиновое время
АсАТ – аспартатаминотрансфераза	ПО – протромбиновое отношение
АСК – ацетилсалициловая кислота	ПДФ – продукты деградации фибрина
АТ – антитела	ПТ – протромбиновый индекс
АТ-III – антитромбин-III	РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время	РЭС – ретикулоэндотелиальная система
БАВ – биологически активные вещества	СЗП – свежезамороженная плазма
ВЧК – внутрочерепное кровоизлияние	СКВ – системная красная волчанка
ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ГЗТ – гормональная заместительная терапия	СПОН – синдром полиорганной недостаточности
ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
Да – дальтон	T _{1/2} – период полувыведения
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание	ТАП – тканевой активатор плазминогена
ЕД – единица действия	ТВ – тромбиновое время
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт	ТxA2 – тромбоксан A2
ИМ – инфаркт миокарда	ТЭЛА – тромбозмболия легочной артерии
ИМТ – индекс массы тела	ФСК – фактор свертывания крови
КК – клиренс креатинина	ФП – фибрилляция предсердий
КФК - креатинфосфокиназа	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЛКА – левая коронарная артерия	цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
ЛС – лекарственное средство	ХПН – хроническая сердечная недостаточность
МЕ – международная единица	ЦОГ – циклооксигеназа
МНО – международное нормализованное отношение	ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство
МТ – масса тела	СУР – ферменты семейства цитохрома P450
НМГ – низкомолекулярные гепарины	GP – гликопротеины
НФГ – нефракционированный гепарин	гТ-РА – рекомбинантный тканевой активатор плазминогена
НАК – не прямые антикоагулянты	TF – тканевой фактор
	TFPI – ингибитор внешнего пути свертывания

Раздел 1

ОСНОВЫ ФИЗИОЛОГИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Система гемостаза – это биологическая система, обеспечивающая сохранение жидкого состояния циркулирующей крови и, в то же время, предупреждение и остановку кровотечений.

В узком (прикладном) смысле термин «гемостаз» (от гр. *haima* — кровь, *stasis* — остановка) применяют для обозначения собственно процесса остановки кровотечения.

Система гемостаза представляет собой многокомпонентную систему, включающую различные способы активации тромбообразования. Запуск формирования тромба сопряжен с одновременной активацией антитромботических механизмов. Данная система «сдержек и противовесов» обеспечивает стабильность свертывания крови и предохраняет в нормальных условиях от диссеминированных процессов в сосудистом русле.

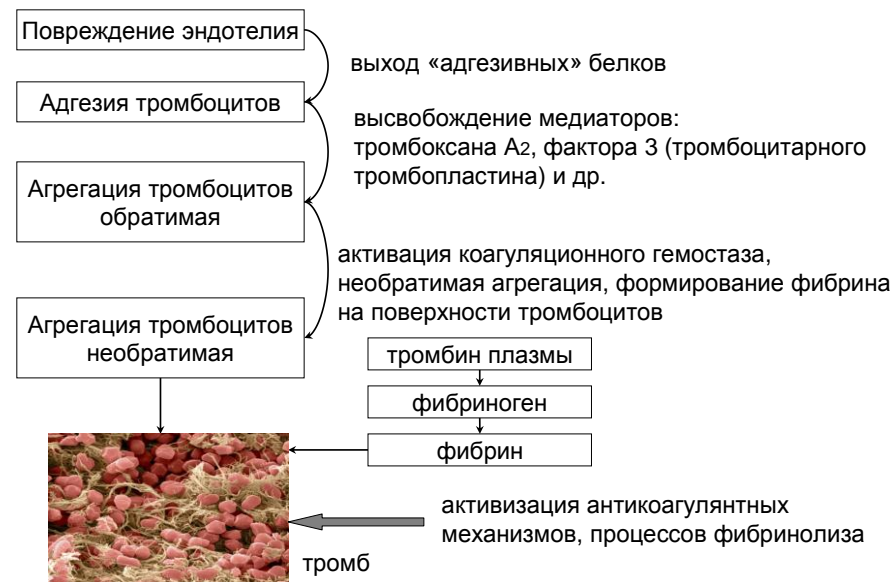
Механизмы формирования сгустка существенно отличаются в зависимости от места развития тромба (в токе крови, на поверхности сосуда, внутри сосудистой стенки, в тканях, в полостях, вне организма). В связи с этим в литературных источниках описываются различные фрагменты свертывания крови, и существует проблема в создании представлений о единой функционирующей системе гемостаза в живом организме.

Этапы гемостаза

1. Первичный гемостаз или **сосудисто-тромбоцитарный** – участвуют кровеносные сосуды и тромбоциты.
2. Вторичный гемостаз, или **коагуляционный** – участвуют плазменные факторы свертывания.
3. **Фибринолиз** (растворение тромба).

Деление на этапы достаточно условно, так как процессы протекают параллельно друг другу

Система гемостаза



Эндотелиальная выстилка сосудов в норме обладает рядом факторов тромборезистентности (простациклин, ингибитор внешнего пути свертывания (TFPI), тканевый активатор плазмина и др.).

В патологических условиях тромборезистентность эндотелия сменяется состоянием, которое потенцирует тромбообразование. В качестве пусковых механизмов могут выступать:

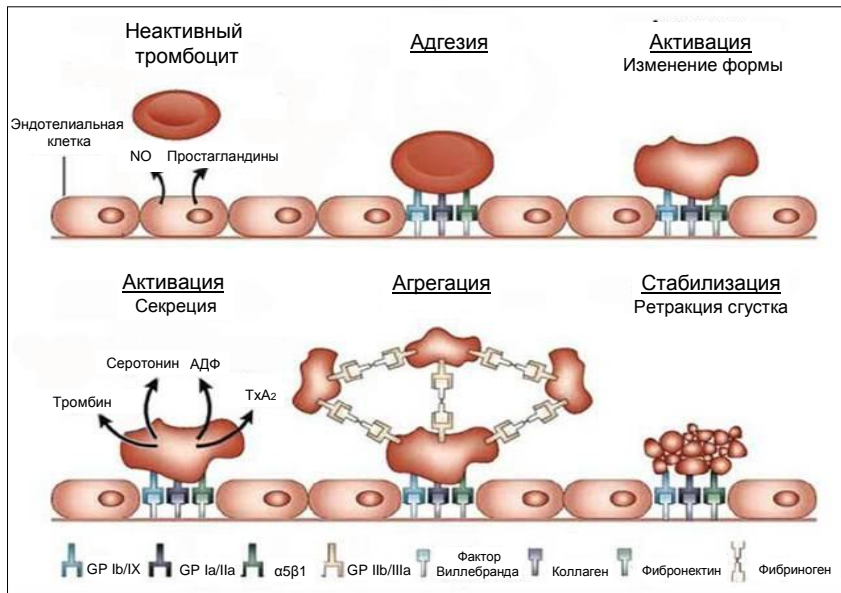
- застой крови;
- воспаление;
- влияние экзо- и эндотоксинов;
- влияние иммунных комплексов;
- повреждение эндотелия физическими и химическими воздействиями;
- влияние антиэндотелиальных и антифосфолипидных антител;
- воздействие клеточных и плазменных протеаз;
- фиброз и атеросклероз сосудистой стенки.

Запуск тромбоцитарного звена гемостаза также может происходить под воздействием турбулентного потока крови, повреждения эндотелия с выходом веществ субэндотелиального слоя, воздействием медиаторов на рецепторное поле тромбоцитов.

Первичный гемостаз (сосудисто-тромбоцитарный)



Стадии формирования тромбоцитарного тромба



Adapted from Blatt D.L., Topol E.J. Nature Reviews Drug Discovery 2003;2:15-28

Первым этапом формирования тромбоцитарного тромба является адгезия тромбоцитов. Прилипание тромбоцитов к эндотелиальному слою происходит с участием гликопротеиновых комплексов в мембране тромбоцитов, которые выступают в качестве рецепторов, соединяясь со своими лигандами в экстрацеллюлярном матриксе (коллагеном, фибронектином, фибриногеном и др.). Для взаимодействия гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов с веществами субэндотелиального пространства также необходимо присутствие фактора Виллебранда.

Связывание тромбоцитов с веществами субэндотелия (адгезия) сопровождается формированием тромбоцитарного монослоя на поверхности эндотелия, что в дальнейшем провоцирует начало следующей стадии – агрегации. При этом меняется форма тромбоцитов, на поверхности клеток формируются псевдоподии, происходит высвобождение содержимого гранул тромбоцитов, содержащих индукторы агрегации (АДФ, серотонин, тромбоцитарный фактор 4), запускается синтез мощного активатора агрегации – тромбоксана A_2 .

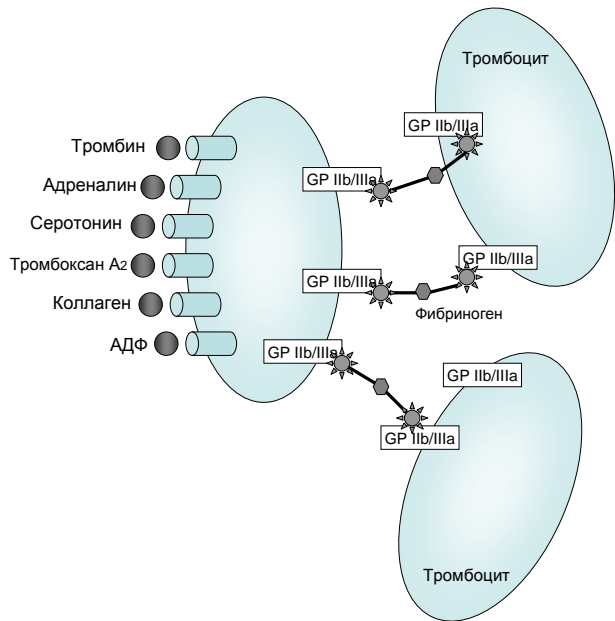
Влияние различных индукторов агрегации приводит к конформационным изменениям рецепторов GP IIb/IIIa тромбоцитов на мембранах образовавшихся псевдоподий. Соединение молекул фибрина и фактора Виллебранда с несколькими рецепторами различных тромбоцитов приводит к формированию многочисленных межклеточных связей. В результате образуется трехмерная структура из тромбоцитов и связывающих их белков, в которой тромбоциты являются точками пересечения. На конечном этапе формируется тромбоцитарный конгломерат, в котором активированные тромбоциты соединяются фибрином, а также с помощью фактора Виллебранда и других гликопротеиновых связей с поверхностью эндотелия сосуда.

Основные понятия данного процесса:

- **Адгезия тромбоцитов** – процесс прилипания тромбоцитов к субэндотелиальным структурам, первичная реакция на возникновение дефекта эндотелия и обнажение коллагена (обеспечивается фактором Виллебранда, фибронектином и др.).

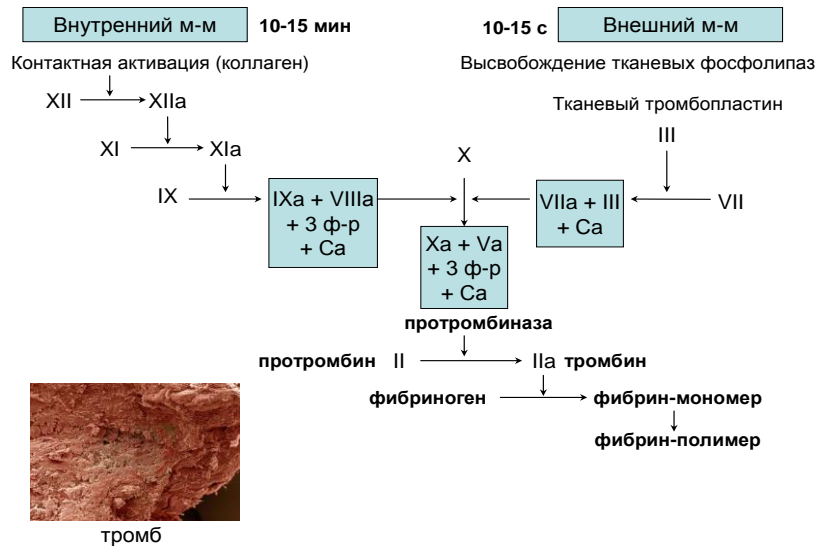
- **Активация тромбоцитов** – процесс, характеризующийся изменением формы тромбоцитов, секрецией содержимого гранул (выделение АДФ, серотонина, 4-го фактора тромбоцитов, тромбоцитарного фактора роста), синтезом тромбоксана A_2 (TxA_2), активацией гликопротеидных (GP) рецепторов.

- **Агрегация (склеивание) тромбоцитов** – процесс слипания тромбоцитов друг с другом с помощью молекул фибриногена.



Активация тромбоцитов первоначально вызывается различными индукторами, но в конечном итоге осуществляется за счет экспозиции рецепторов GPIIb/IIIa к фибриногену, который при участии ионов кальция соединяется одновременно с двумя тромбоцитами.

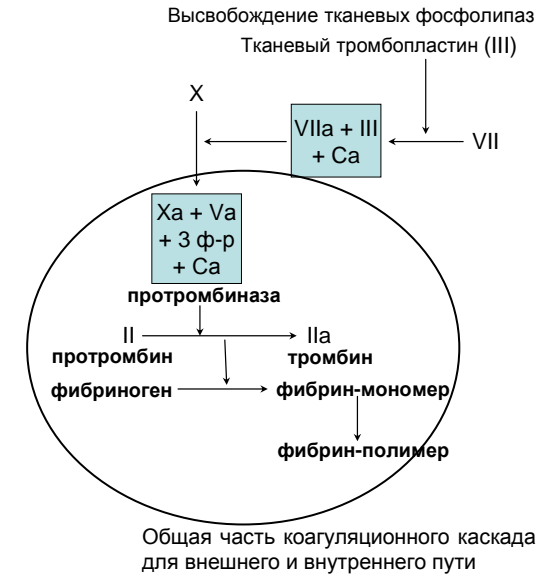
Коагуляционный гемостаз



Внешний путь коагуляционного каскада

Пусковым фактором внешнего пути коагуляционного каскада является тканевый тромбопластин (фактор III), поступающий из окружающих тканей при повреждении сосудистой стенки или при разрушении клеток.

Соединение тканевого тромбопластина с фактором VIIa и ионами Ca²⁺ приводит к активации комплекса, который называется «протромбиназа». Процесс образования протромбиназы происходит на поверхности фосфолипидной мембраны тромбоцитов.



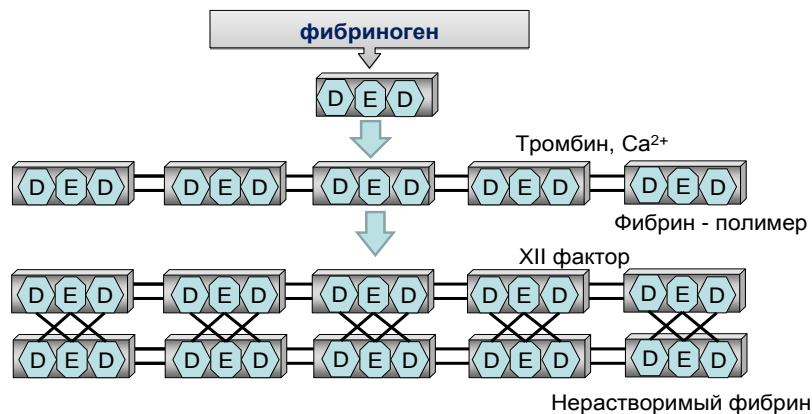
В состав комплекса протромбиназы входят:
 - активированный фактор Xa, и активированный фактор Va,
 - тромбоцитарный фактор 3 (фосфатидилсерин), входящий в состав мембран тромбоцитов,
 - ионы Ca²⁺, необходимые для связывания плазменных факторов V и X с мембраной тромбоцитов.

Под воздействием протромбиназы из протромбина (фактор II) образуется тромбин (фактор IIa), который в дальнейшем способствует формированию из фибриногена фибрина.

Процесс образования протромбиназы и тромбина является взаимопотенцирующим. Первоначально активированный Xa-фактор способствует образованию небольшого количества тромбина, который, в свою очередь, запускает образование активированного фактора Va. В присутствии Va-фактора формируется комплекс протромбиназы (Va, Xa, фактор 3, Ca²⁺), активность которого по образованию тромбина в несколько раз выше, чем только у Xa-фактора. Таким образом формируется самоподдерживающаяся система: тромбин (IIa) способствует образованию Va-фактора, который входит в состав протромбиназы и существенно увеличивает скорость и количество образующихся молекул тромбина (IIa).

Время осуществления внешнего пути коагуляционного каскада составляет 10-15 с, что позволяет считать данный путь тромбообразования «системой быстрого реагирования» при существенном повреждении сосудистой стенки.

Образование фибрина



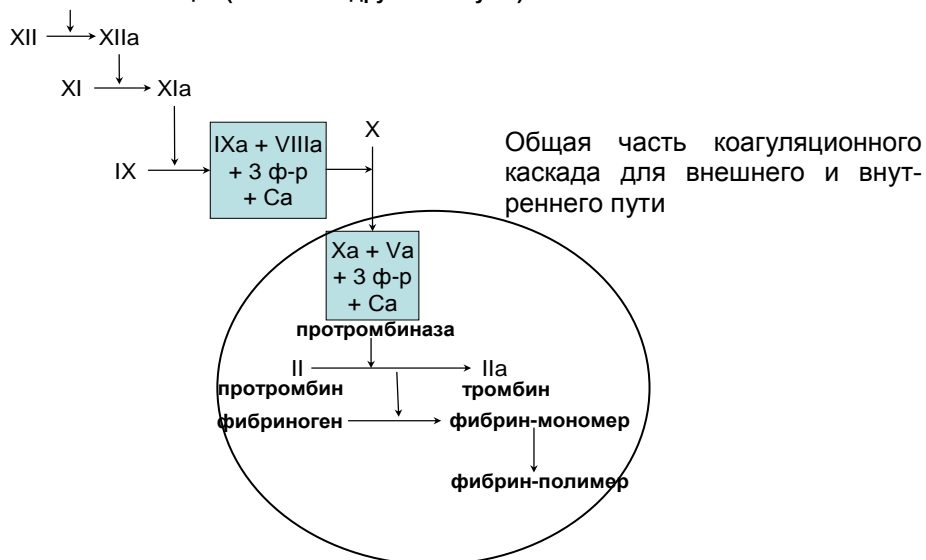
Образование фибрина происходит в несколько этапов:

- от фибрина отщепляются фрагменты;
- молекулы склеиваются в линейной последовательности, образуя растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК);
- образование нерастворимых фибрин-полимерных комплексов.

Сборка фибрина всегда происходит на фосфолипидных мембранах клеток или клеточных фрагментов.

Внутренний путь коагуляционного каскада

Контактная активация (коллаген и другие стимулы)



Внутренний путь коагуляционного каскада реализуется медленнее, чем внешний, в течение 10-15 мин. Пусковым фактором является активация фактора Хагемана (XII), которая может происходить при менее значительном повреждении сосудистой стенки с высвобождением веществ субэндотелиального слоя. Кроме того, активация фактора Хагемана может происходить при взаимодействии с чужеродной поверхностью (стенки, искусственные клапаны, внутривенные катетеры и др.), при наличии циркулирующих иммунных комплексов, под воздействием различных БАВ (адреналин и проч.).

Фактор Хагемана запускает каскад реакций внутреннего пути (XIIa→XIa, XIa→IXa, IXa→VIIIa), в котором больше этапов, чем в каскаде внешнего пути тромбообразования. Результатом описанных реакций также становится образование комплекса протромбиназы (Va, Xa, фактор 3, Ca²⁺), после чего процесс появления тромбина и фибрина протекает аналогично внешнему пути.

Аналогично с внешним путем коагуляционного каскада, образование тромбина и протромбиназы является взаимопотенцирующим процессом. Первоначально фактор IX активирует фактор X достаточно медленно, однако комплекс IXa–VIIIa обладает значительно большей активностью по формированию протромбиназы. Активация фактора VIII происходит под воздействием тромбина. Таким образом, тромбин (IIa) способствует образованию VIIIa-фактора, в присутствии которого увеличивается образование протромбиназы и тромбина (IIa).

Международная номенклатура плазменных факторов свертывания крови

	Название фактора	Период полужизни	Достаточный для гемостаза минимум
I	Фибриноген	100 ч.	50 мг
II	Протромбин	72-96 ч.	80 мкг/40%
III	Тромбопластин	-	-
IV	Ионы Ca ²⁺	-	-
V	Проакцелерин	12-15 ч.	2,5-4 мкг/10-15%
VI	Акцелерин – исключен из номенклатуры		
VII	Проконвертин	2-6 ч.	0,2 мкг/10-15%
VIII	Антигемофильный глобулин	?	5-7 мкг/10-15%
IX	Кристалмас-фактор	20-30 ч.	4-6 мкг/20-30%
X	Фактор Стюарта-Прауэра	20-40 ч.	6-8 мкг/70-140%
XI	Фактор Розенталя - предшественник тромбопластин (РТА-фактор)	10-20 ч.	15 мкг/15-20%
XII	Фактор Хагеманна	50-70 ч.	Не установлено
XIII	Фибриназа (фибрин-стабилизирующий фактор)	100 ч.	10%

Витамин«К»-зависимые факторы: II, VII, IX, X
Синтезируются в печени при участии витамина К

Чувствительные к тромбину факторы: I, V, VIII, XIII

Противосвертывающая система

Механизмы, препятствующие диссеминированному внутрисосудистому свертыванию, запускаются одновременно с началом процесса тромбообразования и реализуются с помощью синтеза антикоагулянтов. Физиологическая роль противосвертывающей системы заключается в ограничении процесса тромбообразования. Запуск противосвертывающей системы происходит параллельно активизации свертывающей системы, при этом антикоагулянты блокируют лишь активные формы плазменных факторов крови. К первичным физиологическим (действующим в условиях нормы, постоянно содержащимся в крови, синтез которых в организме не зависит от активности системы свертывания в настоящий момент) антикоагулянтам относятся:

Антитромбин III (плазменный антитромбин – ПАТ) – альфа₂-гликопротеин, синтезируемый в печени. ПАТ инактивирует тромбин, фактор Ха и, в меньшей степени, другие ферментные факторы свертывания. Относится к медленным антикоагулянтам, блокирует факторы свертывания только после того, как они выполнили свою функцию активации нижележащих в каскаде реакций. Таким образом, антитромбин III обеспечивает прерывание цепной реакции образования тромба. На долю антитромбина III приходится более 75% всей антикоагулянтной активности плазмы. В процессе свертывания антитромбин III быстро расходуется. Для осуществления антикоагулянтной активности необходимо наличие в плазме кофактора антитромбина III – гепарина.

Гепарин – сульфатированный полисахарид, синтезируется в тучных клетках, в большом количестве содержится в печени и легких. После образования комплекса гепарин + антитромбин III, последний становится быстродействующим антикоагулянтом, способным блокировать функцию факторов свертывания еще до активации ими нижележащей реакции каскада. Таким образом, комплекс гепарин + антитромбин III может останавливать процесс тромбообразования. Напротив, при отсутствии в плазме антитромбина III гепарин практически не оказывает антикоагулянтной активности.

Ингибитор внешнего пути свертывания или ингибитор пути тканевого фактора (TFPI) – ингибитор комплекса «тканевой фактор (III) – фактор VIIa – фактор Ха – Ca²⁺». Ингибитор внешнего пути свертывания связывается с VIIa-фактором только в том случае, если он соединен с тканевым тромбопластином и уже активировал Ха-фактор, то есть после того, как внешний путь коагуляционного каскада уже запущен.

Протеин С – витамин К-зависимый белок, синтезируется гепатоцитами. Циркулирует в крови в неактивной форме, активируется тромбином и комплексом «тромбомодулин-тромбин», инактивирует факторы VIIIa и Va, является эндогенным активатором плазминогена и фибринолиза.

Протеин S – витамин К-зависимый кофактор протеина С. Синтезируется гепатоцитами и эндотелиальными клетками.

Антитромбопластины – ингибиторы комплекса фактор III – фактор VIIa – Альфа₂-макроглобулин – гликопротеид, неспецифичен, медленно ингибирует тромбин, калликреин, плазмин и другие факторы.

– Альфа₁-антитрипсин – инактивирует факторы IIa, IXa, XIa, XIIa, плазмин.

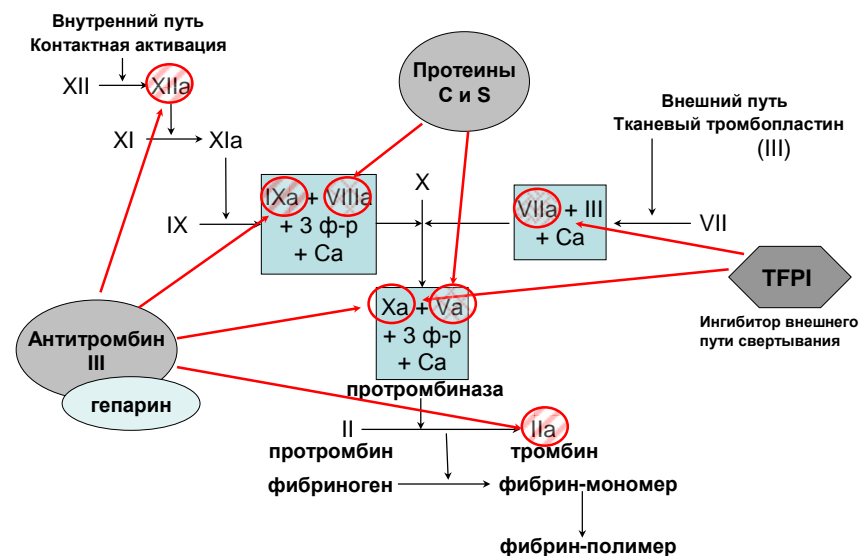
«Контактные ингибиторы» (фосфолипидный, плацентарный) – нарушают активацию внутреннего механизма свертывания (комплексы факторов XII и XI).

Ингибитор комплемента-I – ингибирует факторы XIa, XIIa, калликреин.

Ингибиторы полимеризации фибрин-мономеров – тормозят образование фибрина.

Вторичные физиологические антикоагулянты образуются в процессе свертывания крови и фибринолиза. Чаще всего данные вещества первоначально имеют роль прокоагулянтов, но затем теряют свои свойства и приобретают свойства антикоагулянтов. К ним относятся фибрин (адсорбирует и инактивирует большие количества тромбина), антитромбопластины, фибринопептиды (продукты протеолиза фибриногена тромбином, обладают анти-IIa-свойствами), продукты деградации фибрина.

Основные первичные антикоагулянты



Система фибринолиза

В норме в организме постоянно происходит процесс тромбообразования, что связано с разрушением тромбоцитов и других клеток, выделением тромбоцитарных факторов и наличием обломков фосфолипидных мембран, выступающих в качестве центров формирования микротромбов. В результате образуется фибрин, количество которого постоянно контролируется системой фибринолиза.

При активации свертывающей системы активируется и система фибринолиза. Фибриновый сгусток, образовавшийся в результате остановки кровотечения, в дальнейшем подвергается ретракции (сжатию) и лизису (растворению) под влиянием ферментов фибринолитической системы крови. Растворение фибрина способствует реканализации сосуда и восстановлению нормального кровотока. Выделяют:

- первичный фибринолиз, вызывается гиперплазминемией при поступлении в кровь большого количества активаторов плазминогена;
- вторичный фибринолиз, который является реакцией на формирование тромба в связи с поступлением в кровяной ток тромбопластических веществ.

Система фибринолиза оказывает строго локальное воздействие, т.к. ее компоненты адсорбируются на фибриновых нитях и в процессе функционирования приводят к образованию продуктов деградации фибрина, выполняющих роль вторичных антикоагулянтов.

Фибринолитическая система включает несколько компонентов:

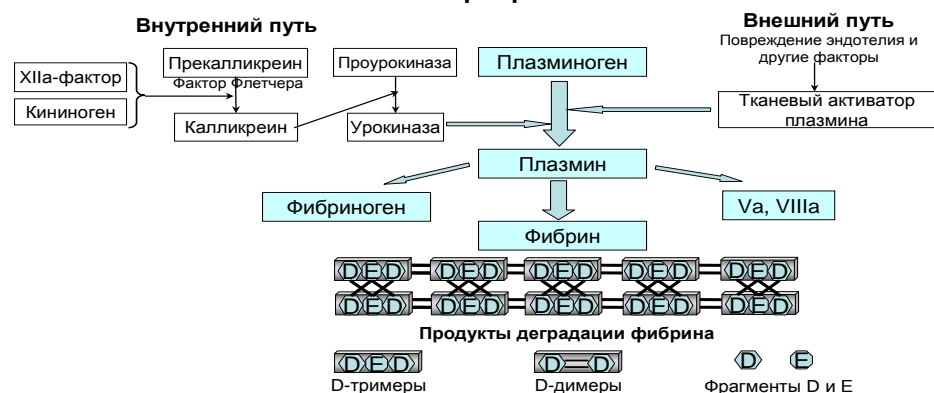
- плазминоген (неактивный предшественник плазмина);
- плазмин;
- активаторы фибринолиза;
- ингибиторы фибринолиза.

Плазминоген – профермент, гликопротеид с массой молекулы 92 000 -94 000, содержащий 20 углеводов. Плазминоген синтезируется в печени, костном мозге, почках, его образование может происходить достаточно быстро с нарастанием концентрации с 0 до нормальных значений в течение 24 ч. Плазминоген активируется тремя различными путями:

- внутренний,
- внешний (активаторы выделяются в кровяной ток из тканей или сосудистой стенки),
- экзогенный.

Внутренний механизм запускается теми же факторами, что и внутренний путь коагуляционного каскада – фактором XII, который, взаимодействуя с прекалликреином и кининомом плазмы, способствует активации плазмина. Таким образом, по данному пути активация фибринолиза происходит одновременно с началом свертывания крови. Данный механизм при интенсивном внутрисосудистом свертывании крови истощается наиболее быстро.

Система фибринолиза



Внешний путь запускается под воздействием активаторов, синтезируемых преимущественно в эндотелии. Высвобождение активаторов могут спровоцировать различные факторы: повреждение сосуда, ацидоз и гипоксия, некоторые вазоактивные медиаторы (гистамин, серотонин, брадикинин и др.), воздействие катехоламинов. Результатом активации внешнего пути также является образование плазмина.

Мощным активатором плазминогена также является урокиназа – активатор фибринолиза, синтезируемый в почечном эпителии. В кровь выделяется небольшое количество урокиназы, ответственной за 10–15% общей плазминоген-активаторной функции. При патологии роль активатора плазминогена могут сыграть вещества экзогенного происхождения – стрептокиназа бактериального происхождения. Кроме того, некоторые клетки крови способны самостоятельно проводить лизис фибрина (лейкоциты), что обеспечивает самостоятельный (неплазминовый) механизм лизиса тромба.

Параллельно с плазминовой системой в крови функционирует система сдерживания фибринолиза с помощью ингибиторов, способных блокировать активацию фибринолитической системой на различных этапах. К важнейшим ингибиторам относятся α_2 -антиплазмин, ингибиторы тканевого активатора плазминогена, ингибиторы трансформации плазминогена в плазмин.

В свою очередь, продукты деградации фибрина также оказывают влияние на процессы свертывания: тормозят фибринолиз, ингибируют агрегацию тромбоцитов, самосборку мономеров фибрина (действуют как дезагреганты и антикоагулянты). Избыток продуктов фибринолиза может существенно тормозить процесс коагуляции, нарушать образование фибрина и приводить к неконтролируемому кровотечению.

ТЕСТЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ
Выбрать один правильный ответ

1. ПЕРВИЧНЫМ ГЕМОСТАЗОМ ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) тромбоцитарно-сосудистый
- 2) коагуляционный
- 3) антикоагуляционный
- 4) фибринолиз
- 5) все перечисленное

2. ПЕРВИЧНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ:

- 1) антитромбин-III
- 2) протеин С
- 3) протеин S
- 4) гепарин
- 5) все перечисленные

3. СКЛЕИВАНИЕ ТРОМБОЦИТОВ МЕЖДУ СОБОЙ ОБЕСПЕЧИВАЕТ:

- 1) фактор Виллебранда
- 2) VIII фактор
- 3) X фактор
- 4) фибриноген
- 5) все перечисленное

**4. КЛЮЧЕВЫМ ФАКТОРОМ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ В
КОАГУЛЯЦИОННОМ ГЕМОСТАЗЕ ПРИ ЛЮБОМ МЕХАНИЗМЕ
АКТИВАЦИИ ЯВЛЯЕТСЯ:**

- 1) IIIa
- 2) XIIa
- 3) XIa
- 4) Xa
- 5) плазмин

**5. КОНЕЧНЫМ ЭТАПОМ АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ ЯВЛЯЕТСЯ
ИЗМЕНЕНИЕ КОНФОРМАЦИИ РЕЦЕПТОРОВ:**

- 1) АДФ (P2Y1)
- 2) TxA2-R
- 3) GP Ia/IIb
- 4) GP IIb/IIIa
- 5) всех перечисленных

**6. ВНЕШНИЙ МЕХАНИЗМ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА
ЗАПУСКАЕТСЯ:**

- 1) контактной активацией (обнажением коллагена субэндотелия)
- 2) высвобождением тканевых фосфолипаз
- 3) переходом плазминогена в плазмин
- 4) дефицитом кровяных пластинок
- 5) всем перечисленным

**7. ПЕРЕХОД ФИБРИН-ПОЛИМЕРА В ФИБРИН-МОНОМЕР
ОБЕСПЕЧИВАЕТ БЕЛОК:**

- 1) коллаген
- 2) протеин С
- 3) протеин S
- 4) плазмин
- 5) все перечисленные

**8. КОНЕЧНЫМ ЭТАПОМ КАСКАДА ФЕРМЕНТАТИВНЫХ РЕАКЦИЙ
ПРИ КОАГУЛЯЦИИ ЯВЛЯЕТСЯ ОБРАЗОВАНИЕ
АКТИВИРОВАННОГО ФАКТОРА:**

- 1) I
- 2) XII
- 3) XI
- 4) III
- 5) VII

**9. ВНУТРЕННИЙ МЕХАНИЗМ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА
ЗАПУСКАЕТСЯ:**

- 1) контактной активацией (обнажением коллагена субэндотелия)
- 2) высвобождением тканевых фосфолипаз
- 3) переходом плазминогена в плазмин
- 4) дефицитом кровяных пластинок
- 5) всем перечисленным

10. КОФАКТОРОМ АНТИТРОМБИНА-III ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) протеин С
- 2) протеин S
- 3) гепарин
- 4) плазмин
- 5) все перечисленное

Раздел 2

ОСНОВЫ ПАТОЛОГИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Типовые формы патологии системы гемостаза

- Уменьшение свёртываемости крови и тромбообразования – гипокоагуляция и развитие геморрагических синдромов
- Усиление свёртываемости крови и тромбообразования – гиперкоагуляция и развитие тромботического синдрома
- Фазное нарушение состояния системы гемостаза (ДВС-синдром): фаза гиперкоагуляции с интенсивным потреблением прокоагулянтов, переходит в фазу гипокоагуляции, что ведет к коагулопатии потребления и тромбогеморрагическому синдрому.

Тромботический синдром (или тромбофилия)

(от греч. thrombos – ком, сгусток, philia – любовь, склонность) – наследственные (генетически обусловленные) и приобретенные нарушения гемостаза, которым свойственна предрасположенность к раннему появлению и рецидивированию тромбозов.

Основные причины развития тромботического синдрома:

- повреждение стенок сосудов и сердца (например, при их механической травме, атерогенезе, васкулитах, диабетической ангиопатии);
- патология форменных элементов крови (например, тромбоцитопатии, гемолиз эритроцитов, чрезмерное повышение адгезии и агрегации тромбоцитов и эритроцитов);
- патология факторов системы гемостаза:
 - абсолютное или относительное преобладание эффектов прокоагулянтных факторов;
 - недостаточность антикоагулянтных и фибринолитических факторов (например, при системном атеросклерозе, сахарном диабете, гипертонической болезни, эндотоксинемиях, шоковых состояниях).

Рудольф Вирхов впервые выделил триаду причин тромбообразования, которая признается патологами всего мира. К патогенетическим факторам тромбообразования относятся:

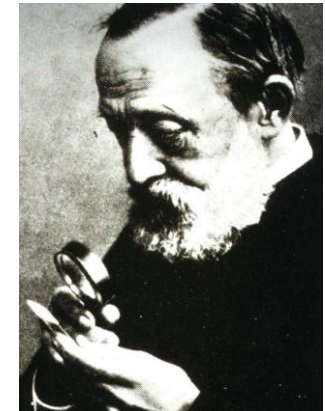
1. Нарушение тока крови (стаз или формирование турбулентных потоков):

- хроническая сердечная недостаточность
- иммобилизация, гиподинамия
- венозная недостаточность и др.

2. Повреждение сосуда:

- атеросклероз
- тромбоз в анамнезе
- травма, операция, инфекция и сепсис
- варикозная болезнь и др.

3. Повышенная склонность самой крови к тромбообразованию (врожденная и/или приобретенная тромбофилия).



Рудольф Вирхов
(1821-1902)

Тромбозы

Ежегодно 1 из 250 человек на Земле погибает от тромбозов. Патогенез развития тромбоза может существенно различаться в зависимости от ведущих провоцирующих факторов.

Причиной более 50% смертей в индустриально развитых странах является атеротромбоз, который приводит к развитию острого коронарного синдрома. В данном случае появление тромба провоцируют патологические процессы, происходящие в атеросклеротической бляшке: разрыв фиброзной капсулы, эрозия бляшки, реже – протрузия кальцинированных участков в просвет бляшки. Наиболее частая причина – разрыв бляшки. Существует ряд факторов, располагающих к дестабилизации бляшки: наличие в ее составе крупного липидного ядра, включающего большое количество воспалительных клеток и небольшое количество гладкомышечных клеток, тонкая фиброзная капсула, обедненная коллагеном. Провоспалительные цитокины, выделяемые макрофагами и другими клетками, входящими в состав бляшки, способствуют разрушению фиброзной капсулы. После разрыва выход коллагеновых волокон в просвет сосуда провоцирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, а одновременное выделение тканевого тромбопластина стимулирует запуск каскада коагуляции.

Другой патогенез описывается для развития венозных тромбозов, в частности, при тромбозе глубоких вен нижних конечностей. Данная патология развивается достаточно часто – 1-2 случая на 1000 человек в год, смертность 6%, через 1 год – 20%, у 300 человек из 100 тыс. популяции. Перенесенный венозный тромбоз является причиной трофических язв ног. В России ежегодно венозный тромбоз развивается у 240 тыс. чел., у 100 тыс. из них – тромбозомболия легочной артерии (ТЭЛА).

Важным механизмом, предрасполагающим к тромбообразованию при развитии венозных тромбозов, является замедление или нарушение тока крови. Снижение скорости кровотока, развивающееся в силу различных причин (варикозное расширение вен нижних конечностей, сдавление венозных сосудов извне окружающими тканями на фоне отеков, опухолей, маткой в III триместре беременности и проч.), снижает эффективность естественных механизмов, препятствующих тромбообразованию: разведение активированных факторов коагуляции кровью, их смешивание с ингибиторами. Одновременно, стаз крови способствует накоплению тромботического материала на стенке сосуда и, предположительно, может способствовать развитию гипоксии и повреждению эндотелия сосудов. Кроме того, в зоне тромбообразования ламинарный ток крови, препятствующий образованию тромба за счет быстрого транзита факторов коагуляции, сменяется стазом, что способствует дополнительному риску повреждения сосудистой стенки и накоплению факторов коагуляции и тромбоцитов.

Одной из главных причин замедления тока крови, способной спровоцировать развитие венозного тромбоза, является иммобилизация, которую может вызвать ограничение физической активности в послеоперационном периоде или состояние пациента на фоне тяжелой органной недостаточности (сердечной, легочной, почечной).

Еще один важный компонент в повышении риска тромбообразования – усиление тромбогенного потенциала крови (врожденная и/или приобретенная тромбофилия). Физические свойства крови, как неоднородной жидкости, способствуют повышению ее вязкости при замедлении кровотока. Кроме того, такие состояния, как истинная полицитемия и эритроцитоз, дегидратация, диспротеинемия, значительное увеличение содержания фибриногена, повышая вязкость, приводят к замедлению тока крови и служат возможной причиной тромбоза.

Факторы риска и состояния, «приводящие» к гематогенной тромбофилии или усугубляющие врожденные дефекты гемостаза

- Возраст старше 40 лет
- Курение
- Ожирение (ИМТ>25кг/м², окружность талии (ОТ)>80 см жен., >94 см - муж.)
- Беременность
- Послеродовый период
- Оральные контрацептивы, гормональная заместительная терапия
- Хирургические вмешательства (особенно – ортопедические)
- Длительная иммобилизация, гиподинамия, постельный режим >3дней
- Общая анестезия
- Катетеризация сосудов
- Травмы, ожоги

- Воспалительные процессы, инфекции
- ХСН
- Нефротический синдром, патология печени
- Сахарный диабет
- Гипотиреоз
- СКВ, другие системные заболевания
- Заболевания легких
- Злокачественные опухоли, химиотерапия
- Полицитемия, тромбоцитозы
- Тромбофилии
- Эмоциональные стрессы

Основные виды гематогенных тромбофилий (по З.С. Баркагану с дополнениями)

1. Гемореологические формы (полиглобулии, полицитемии и др.).
2. Обусловленные нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (тромбоцитемии, гипертромбоцитозы и др.).
3. Связанные с дефицитом и/или аномалиями первичных физиологических антикоагулянтов (дефицит антитромбина-III, протеина С, тромбомодулина и др.).
4. Связанные с дефицитом или аномалиями плазменных факторов свертывания крови и фибринолиза (аномалии фактора V, тромбогенные дисфибриногенемии, дефицит плазминогена и др.).
5. Связанные с повышением уровня и недостаточной инактивацией факторов свертывания (повышение уровня VIII и др.).
6. Аутоиммунные и инфекционно-иммунные тромбофилии (антифосфолипидный синдром, болезнь и синдром Бехчета, при сепсисе, бактериальном эндокардите и др.).
7. Паранеопластические (синдром Труссо и др.).
8. Метаболические формы с комплексом нарушений в разных звеньях системы гемостаза (диабетическая ангиопатия, гиперлипидемии, гиперурикемия, гипергомоцистеинемия).
9. Ятрогенные:
 - прием эстроген-содержащих контрацептивов
 - обусловленные гемостатической терапией (концентраты факторов протромбинового комплекса и др.)
 - вызванные приемом антикоагулянтов (гепарин-индуцированная тромботическая тромбоцитопения, кумариновые тромботические некрозы кожи)
 - тромбозы при лечении ингибиторами фибринолиза
 - при трансплантации костного мозга
 - при гемотерапии онкологических заболеваний
 - при катетеризации сосудов, стентировании и шунтировании сосудов, протезировании клапанов сердца и др.

**Распространенность врожденных тромбофилий
и связанный с ними риск венозных тромбозмболических
осложнений (ВТЭО)**

Тромбофилия	Распространенность, %		Относительный риск, %
	в популяции	у больных с ВТЭО	
Дефицит антитромбина III	0,07-0,16	1-3	20
Дефицит протеина С	0,2-0,4	3-5	10
Дефицит протеина S	0,03-0,13	1,5	10
Лейденская мутация фактора свертывания крови V	3-15	20	5
Повышение уровня фактора свертывания крови VIII	11	25	5
Мутация протромбина G20210A	1-2	4-7	2-3
Гипергомоцистеинемия	5	10	2,5

Геморрагические заболевания и синдромы –

патологические состояния, характеризующиеся повышенной кровоточивостью в результате недостаточности одного или нескольких элементов гемостаза.

Этиология геморрагических заболеваний

- Наследственные формы, связанные с генетически детерминированными патологическими изменениями сосудистой стенки, аномалиями мегакариоцитов, тромбоцитов, адгезионных белков плазмы крови и плазменных факторов свёртывающей системы крови.
- Приобретенные формы, которые в большинстве случаев обусловлены поражением кровеносных сосудов иммунной, иммунокомплексной, токсической, инфекционной и дисметаболической этиологии (васкулиты), поражением мегакариоцитов и тромбоцитов различной этиологии (тромбоцитопатии), патологией адгезионных белков плазмы крови и факторов свёртывающей системы крови, многофакторными нарушениями свёртывающей системы крови (ДВС-синдром).

Типы кровоточивости:

- капиллярный или микроциркуляторный (петехиально-синячковый)
- гематомный
- смешанный капиллярно-гематомный
- васкулитно-пурпурный
- ангиоматозный.

Характеристика типов кровоточивости

Капиллярный тип кровоточивости

Характеризуется петехиальными высыпаниями, синяками и экхимозами на кожных покровах и слизистых оболочках. Часто сочетается с повышенной кровоточивостью слизистых оболочек (носовые кровотечения, меноррагии). Возможно развитие тяжёлых кровоизлияний в головной мозг. Данный тип характерен для тромбоцитопений и тромбоцитопатий, болезни фон Виллебранда, недостаточности факторов протромбинового комплекса (II, VII, IX и X), некоторых вариантов гипо- и дисфибриногенемий, умеренной передозировки антикоагулянтов. При наследственных тромбоцитопатиях обычно отмечают синячковый тип кровоточивости, петехиальная сыпь не характерна.

Гематомный тип

Характеризуется болезненными, напряжёнными кровоизлияниями в подкожную клетчатку, мышцы, крупные суставы, в брюшину и забрюшинное пространство. Гематомы могут привести к сдавлению нервов, разрушению хрящей и костной ткани, нарушению функций опорно-двигательного аппарата. Иногда развиваются почечные и желудочно-кишечные кровотечения. Характерны длительные кровотечения при порезах, ранениях, после удаления зубов и хирургических вмешательств, часто приводящие к развитию анемии (гемофилии А и В, выраженная недостаточность фактора VII, передозировка антикоагулянтов).

Смешанный капиллярно-гематомный тип кровоточивости

Характеризуется петехиально-синячковыми высыпаниями, сочетающимися с обширными плотными кровоизлияниями и гематомами. Наблюдают при наследственных (выраженная недостаточность факторов VII и XIII, тяжёлая форма болезни фон Виллебранда) и приобретённых состояниях (острый ДВС-синдром, передозировка прямых и непрямых антикоагулянтов).

Васкулитно-пурпурный тип кровоточивости

Проявляется геморрагическими или эритематозными (на воспалительной основе) высыпаниями, возможно развитие нефрита и кишечных кровотечений; наблюдают при инфекционных и иммунных васкулитах.

Ангиоматозный тип кровоточивости

Характеризуется повторными, строго локализованными и привязанными к локальной сосудистой патологии кровотечениями. Наблюдают при телеангиэктазиях, ангиомах, артериовенозных шунтах.

Виды геморрагических заболеваний

Васкулиты – обусловлены первичным поражением сосудистой стенки с возможным вторичным развитием коагуляционных и тромбоцитарных нарушений.

Тромбоцитопении – уменьшение количества тромбоцитов.

Тромбоцитопатии – характеризуются наличием аномальных тромбоцитов с нарушением функций.

Коагулопатии – нарушения свёртывания крови, включая наследственные коагулопатии и приобретённые коагулопатии (витамины К-зависимые коагулопатии, ДВС-синдром, патология печени, синтез патологических ингибиторов свёртывания).

Нарушение стабилизации фибрина, повышенный фибринолиз, в том числе, при лечении прямыми и непрямыми антикоагулянтами, фибринолитиками.

Другие приобретённые расстройства свёртывания: дефицит факторов свёртывания при соматических заболеваниях (например, при амилоидозе – дефицит фактора X).

ДВС-синдромы – следствие комплексных нарушений различных звеньев системы гемостаза.

I. Геморрагические заболевания, обусловленные патологией сосудов

Рандю-Ослера-Уэбера болезнь (телеангиэктазия наследственная геморрагическая, ангиома наследственная геморрагическая) – наследственная ангиопатия, проявляющаяся множественными телеангиэктазиями и геморрагическим синдромом. Частота 1:16000 населения.

Заболевание манифестирует, как правило, после наступления полового созревания. Клинические проявления:

– телеангиэктазии (расширение венул) на лице, губах, слизистой оболочке ротовой полости, на кончиках пальцев, слизистой оболочке ЖКТ, внутренних органах;

– кровотечения из расширенных сосудов (носовые, желудочно-кишечные и др.);

– развитие железодефицитной анемии.

Геморрагический васкулит (анафилактоидная пурпура, иммунокомплексный васкулит, болезнь Шёнляйна–Геноха) – кровоточивость, обусловленная поражением сосудов малого калибра иммунными комплексами и компонентами системы комплемента.

II. Геморрагические синдромы, обусловленные патологией тромбоцитов

• идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

• тромбоцитопении

• тромбоцитопатии: наследственные/врожденные (тромбастения Гланцманна, макроцитарная тромбоцитодистрофия Бернара–Сулье, болезнь Виллебранда и др.) и приобретённые.

Тромбоцитопении – состояния, характеризующиеся уменьшением количества тромбоцитов в единице объёма крови ниже нормы, как правило, менее $180-150 \times 10^9/\text{л}$. К тромбоцитопениям относятся как самостоятельные заболевания, так и некоторые синдромы, сопутствующие другим болезням.

Развиваются в результате первичного поражения мегакариоцитарно-тромбоцитарного ростка, перераспределения тромбоцитов и их депонирования в селезёнке, усиленного разрушения, повышенного потребления тромбоцитов и образования тромбов, применения некоторых лекарственных средств.



Тромбоцитопатии – состояния, характеризующиеся нарушением свойств тромбоцитов (адгезивного, агрегационного, коагуляционного) и, как правило, расстройствами гемостаза.

Тромбоцитопатиям (в отличие от тромбоцитопений) свойственны стабильные, длительно сохраняющиеся функциональные, биохимические и морфологические изменения в тромбоцитах. Они наблюдаются даже при нормальном количестве тромбоцитов и не исчезают при устранении тромбоцитопении (если таковая имелаась).

Первичные тромбоцитопатии – развиваются при генных дефектах (болезнь фон Виллебранда, тромбастения Гланцманна, недостаточность тромбоксан А синтетазы).

Вторичные тромбоцитопатии – развиваются при воздействии химических и биологических факторов.

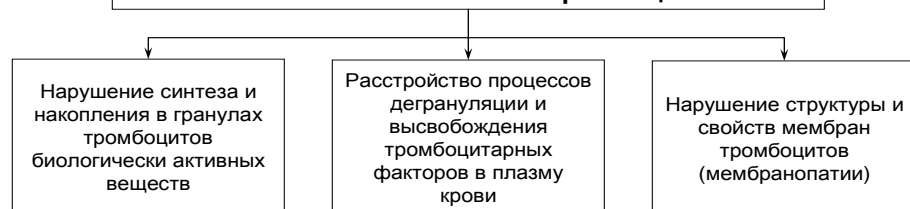
В качестве химических факторов могут выступать:

- гиповитаминозы,
- избыток продуктов обмена веществ, в норме выводящихся почками,
- некоторые лекарственные средства.

К биологическим факторам относятся:

- вещества, образующиеся в опухолевых клетках,
- продукты деградации фибриногена и фибрина (ДВС-синдром),
- повышенное содержание в плазме крови нормальных и аномальных белков при болезни Вальденстрёма и миеломной болезни,
- повышенная концентрация в плазме крови факторов свёртывающей системы.

Основные звенья патогенеза тромбоцитопатий



III. Геморрагические заболевания, обусловленные нарушениями свёртывающей системы крови

1. Наследственные коагулопатии

• Дефицит компонентов фактора VIII (гемофилия А, болезнь фон Виллебранда) и фактора IX (гемофилия В); это наиболее распространённые наследственные коагулопатии (более 95% случаев). Дефицит факторов VII, X, V и XI (по 0,3–1,5% случаев).

• Дефицит других факторов: XII (дефект Хагемана), II (гипопротромбинемия), I (гиподисфибриногенемия), XIII (дефицит фибринстабилизирующего фактора) встречается крайне редко.

2. Приобретенные коагулопатии

• ДВС-синдром.

• Дефицит или угнетение активности факторов протромбинового комплекса (II, VII, IX, X) при заболеваниях печени, обтурационной желтухе, дисбактериозах кишечника, передозировке антагонистов витамина К, геморрагической болезни новорожденных.

• Коагулопатии, связанные с появлением в крови иммунных ингибиторов факторов свёртывания (чаще всего АТ к фактору VIII).

• Кровоточивость, обусловленная гепаринизацией, введением препаратов фибринолитического и дефибринирующего действия.

ДВС-синдром (диссеминированное внутрисосудистое свёртывание, коагулопатия потребления, тромбгеморрагический синдром) – неспецифический общепатологический процесс, в основе которого лежит активация свертывания крови и агрегации тромбоцитов, ведущая к циркуляции избыточного количества тромбина и образованию микросгустков и агрегатов клеток, блокирующих микроциркуляцию в органах и вызывающих их дисфункцию, с вторичной активацией фибринолиза и истощением плазменных ферментных систем, что нередко сопровождается профузными кровотечениями.

К основным причинам развития ДВС-синдрома, в первую очередь, можно отнести сепсис, все виды шока, злокачественные новообразования, травмы, травматические хирургические вмешательства, акушерскую патологию.

Классификация ДВС-синдрома по течению:

• **Молниеносный ДВС-синдром.** Развивается в течение нескольких десятков минут. Чаще встречается в акушерской практике, но может сопутствовать тяжелой сочетанной травме, острому внутрисосудистому гемолизу и некоторым другим видам патологии. Характерно быстрое развитие шокового состояния в связи со стремительным и массивным поступлением в кровоток компонентов тромбопластинового комплекса. В клинической картине превалирует тяжелый геморрагический синдром -

профузное маточное, операционное, желудочно-кишечное кровотечение, клиника шока.

• **Острый ДВС-синдром.** Время развития составляет от нескольких часов до суток. Сопутствует тяжелой сочетанной травме, тяжелому сепсису, объемным, длительным и травматичным вмешательствам на паренхиматозных органах. Микроциркуляторные нарушения при этой форме ДВС-синдрома выходят на первое место, что обуславливает быстрое формирование синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Уже к концу первых суток в клинической картине преобладают явления дыхательной и почечной недостаточности. Геморрагический синдром также имеет место, но менее выражен, чем при молниеносной форме ДВС-синдрома.

• **Подострый ДВС-синдром.** Длительность течения составляет дни, недели. Сопутствует сепсису, тяжелым гнойным воспалительным заболеваниям (деструктивная пневмония, панкреонекроз, острый распространенный перитонит и др.). Клиническая картина подобна таковой при остром ДВС-синдроме, но менее выражена. Протекает в целом более благоприятно, однако может привести к формированию СПОН.

• **Хронический ДВС-синдром.** Длится недели, месяцы. Характерен для хронических заболеваний с постоянным небольшим поступлением в кровоток активаторов свертывания крови. Клинически проявляется медленно нарастающими расстройствами функций внутренних органов.

Фазы ДВС-синдрома

I стадия – стадии гиперкоагуляции.

При хроническом течении процесса гиперкоагуляция сохраняется длительное время благодаря компенсаторным механизмам противосвертывающей системы. Срыв механизмов компенсации обеспечивает переход к следующей стадии.

II стадия – нарастающая коагулопатия потребления, при этом отмечается уменьшение количества тромбоцитов и фибриногена вследствие их убыли (потребления) на образование тромбов, расход плазменных факторов коагуляции.

III стадия – стадия выраженной гипокоагуляции. В основе генеза лежит несколько факторов:

- развитие коагулопатии потребления;
- активация фибринолиза, в процессе которого образуются продукты деградации фибрина, обладающие антикоагулянтным и антиагрегантным свойствами;
- блокирование полимеризации фибрин-мономеров, образующихся в условиях избытка тромбина в циркуляции, накапливающимися продуктами деградации фибрина (ПДФ). В результате этого процесса происходит формирование растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), обладающих резистентностью к тромбину.

Лабораторные данные при ДВС-синдроме

Результаты теста в норме	Доклиническая стадия		Клиническая стадия
	I стадия гиперкоагуляция	II стадия переходная	III стадия гипокоагуляция
Количество тромбоцитов (150-320*10 ⁹ /л)	N/снижение	снижение	снижение
АЧТВ (27-37с)	N/укорочение	норма	удлинение
ПТ (70-120%)	N/укорочение	норма	удлинение
ТВ (14-16с)	N/укорочение	норма	удлинение
Фибриноген (2-4 г/л)	Широкий диапазон значений		
	N/увеличение	N/снижение	снижение
Активность АТ- III (80-120%)	<70	<70	<70 (значительное снижение)
Уровень D-димеров (до 0,5 нг/мл)	>0.5	>0.5	>0.5

Критерии лабораторной диагностики ДВС-синдрома

- определение клеточных маркеров (подсчет тромбоцитов в динамике);
- выявление признаков тромбинемии и активации фибринолиза (D-димеры, увеличение содержания РФМК и др. маркеров);
- снижение физиологических антикоагулянтов (АТ-III, протеин С);
- показания общих коагуляционных тестов (АЧТВ, протромбиновый и тромбиновый тесты, содержание в плазме фибриногена).

Система подсчёта баллов для ДВС-синдрома (Международное общество по изучению тромбозов и гемостаза)

При наличии у пациента основного заболевания, которое может быть причиной развёрнутого ДВС, рекомендуется назначить развёрнутый коагуляционный тест (количество тромбоцитов, протромбиновое время, фибриноген, растворимые мономеры фибрина или продуктов деградации).

Оценка результатов общего теста коагуляции

Тест	Оценка в баллах
Тромбоцитов (клеток/мл)	100000 = 0 баллов; <100000 = 1 балл; <50000 = 2 балла
Повышение маркеров фибриногена	Не увеличено = 0; Умеренно повышено = 2; Значительно повышено = 3
Удлинение протромбинового времени	<3 сек = 0 баллов; >3 но <6 сек = 1 балл; >6 сек = 2 балла
Уровень фибриногена	1 = 0 баллов; <1 = 1 балл

Интерпретация: число баллов ≥ 5 соответствует развёрнутому ДВС, повторять тест ежедневно, если число баллов после подсчета составляет <5 – можно предположить лабораторный ДВС-синдром, необходимо повторять тест в последующие 1-2 дня.

ТЕСТЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Выбрать один правильный ответ

1. НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА СО СКЛОННОСТЬЮ К ТРОМБООБРАЗОВАНИЮ НАЗЫВАЮТСЯ:

- 1) гемофилия
- 2) тромбофилия
- 3) тромбастения
- 4) тромбоцитопатия
- 5) анемия

2. ЯТРОГЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ МОГУТ ВЫЗЫВАТЬ ЛЕКАРСТВА:

- 1) ингибиторы фибринолиза
- 2) препараты эстрогенов
- 3) препараты витамина К
- 4) концентрат факторов протромбинового комплекса
- 5) все перечисленные

3. НАЛИЧИЕ АНОМАЛЬНЫХ ТРОМБОЦИТОВ С НАРУШЕНИЕМ ИХ ФУНКЦИЙ НАЗЫВАЕТСЯ:

- 1) тромбоцитопатия
- 2) тромбоцитопения
- 3) тромбофилия
- 4) гемофилия
- 5) анемия

4. ФАЗНОЕ НАРУШЕНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА НАЗЫВАЕТСЯ:

- 1) тромбоцитопеническая пурпура
- 2) ДВС-синдром
- 3) болезнь Виллебранда
- 4) тромбастения Гланцманна
- 5) гемофилия

5. НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ДЕФИЦИТ VIII И IX ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ НАЗЫВАЕТСЯ:

- 1) тромбоцитопатия
- 2) гемофилия
- 3) тромбофилия
- 4) тромбастения
- 5) болезнь Виллебранда

6. КАПИЛЛЯРНЫЙ ТИП КРОВОТОЧИВОСТИ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ НАЛИЧИЕМ:

- 1) петехиальных высыпаний
- 2) носовых кровотечений
- 3) меноррагий
- 4) экхимозов на кожных покровах
- 5) всего перечисленного

7. ГЕМАТОМНЫЙ ТИП КРОВОТОЧИВОСТИ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ НАЛИЧИЕМ:

- 1) петехиальных высыпаний
- 2) экхимозов на кожных покровах
- 3) носовых кровотечений
- 4) болезненных кровоизлияний в подкожную клетчатку, суставы
- 5) всего перечисленного

8. УМЕНЬШЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ТРОМБОЦИТОВ В ЕДИНИЦЕ ОБЪЕМА КРОВИ НИЖЕ НОРМЫ НАЗЫВАЕТСЯ:

- 1) тромбоцитопатия
- 2) тромбоцитопения
- 3) тромбофилия
- 4) гемофилия
- 5) анемия

9. К ГЕМОМОРРАГИЯМ, ОБУСЛОВЛЕННЫМ ПАТОЛОГИЕЙ СОСУДОВ ОТНОСИТСЯ:

- 1) тромбоцитопеническая пурпура
- 2) болезнь Рандю-Ослера-Вебера
- 3) болезнь Виллебранда
- 4) тромбастения Гланцманна
- 5) гемофилия

10. ТРОМБООБРАЗОВАНИЮ СПОСОБСТВЮЮТ:

- 1) повреждение сосуда
- 2) стаз крови
- 3) врожденный дефицит антитромбина-III
- 4) патология форменных элементов крови
- 5) все перечисленное

Раздел 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ГЕМОСТАЗ

Классификация препаратов, влияющих на гемостаз

Уровень воздействия	Препараты, усиливающие процесс свертывания	Препараты, угнетающие процесс свертывания
Тромбоцитарное звено	Проагреганты	Антиагреганты 1. Ингибиторы циклооксигеназы 2. Блокаторы рецепторов АДФ (P2Y ₁₂) 3. Блокаторы GP IIb/IIIa-рецепторов 4. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5. Ингибиторы фосфодиэстеразы и аденозиндезаминазы 6. Комбинированные
Коагуляционное звено	Коагулянты прямого действия	Антикоагулянты прямого действия 1. Нефракционированный гепарин (НФГ) 2. Фракционированные низкомолекулярные гепарины (НМГ) 3. Селективные ингибиторы фактора Ха 4. Селективные ингибиторы тромбина (IIa)
	Коагулянты непрямого действия (препараты витамина К)	Антикоагулянты непрямого действия
Фибринолиз	Ингибиторы фибринолиза	Фибринолитики

Лекарственные препараты, оказывающие влияние на систему гемостаза, можно подразделить на две основные группы:

1) лекарственные средства, способствующие повышению свертываемости крови, назначение которых показано для остановки кровотечения;

2) лекарственные препараты, препятствующие образованию тромба, назначение которых показано для лечения или профилактики тромбообразования.

Каждая из данных групп лекарственных средств подразделяется на подгруппы в зависимости от потенциальных точек приложения в системе гемостаза: агрегация тромбоцитов, плазменное звено (коагуляционный каскад) с образованием фибрина, фибринолитическая система. Воздействие на каждую подсистему может быть направлено как на усиление ее активности, так и на торможение функции.

3.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИАГРЕГАНТОВ

Антиагрегантами называется группа препаратов разнообразного механизма действия, в результате применения которых происходит ингибирование агрегации тромбоцитов и эритроцитов, уменьшение их способности к адгезии к эндотелию кровеносных сосудов. Применение антиагрегантов в комплексной терапии ишемической болезни сердца играет важнейшую роль в связи с особенностями патогенеза атеротромбоза, так как тромбоциты первыми реагируют на разрыв атеросклеротической бляшки, участвуют в иницировании коагуляционного каскада и составляют основу формирования артериального тромба.

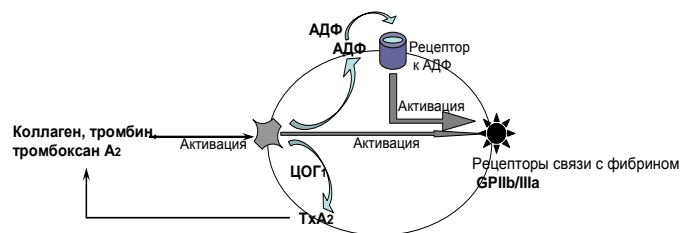
При широком использовании антиагрегантов необходимо учитывать данные доказательной медицины об эффективности антиагрегантов различных групп при проведении профилактики вторичных осложнений атеросклероза (острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда, ишемического мозгового инсульта, гангрены конечностей и других нарушений кровоснабжения органов и тканей). В настоящее время выделяют ряд антитромбоцитарных препаратов, применение которых не рекомендуется в практической кардиологии вследствие отсутствия доказательной основы преимуществ перед ацетилсалициловой кислотой. К ним относятся: дипиридабол, простаглицлин, антагонисты рецепторов тромбосана A₂, блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов для приема внутрь.

Основу современной антитромбоцитарной терапии составляют ингибиторы циклооксигеназы (АСК), блокаторы рецепторов АДФ и блокаторы рецепторов IIb/IIIa для внутривенного введения.

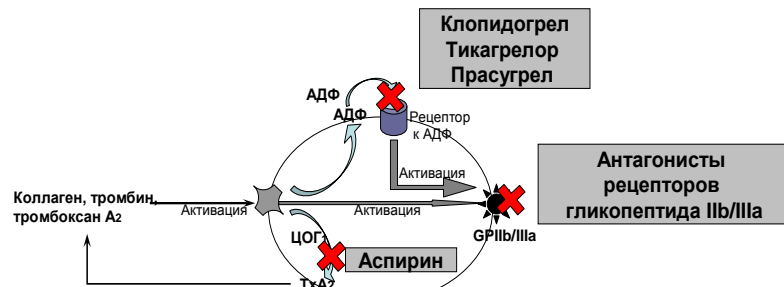
Классификация антиагрегантов

Группа	МНН	ТН
Ингибиторы циклооксигеназы	ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе 75-325 мг/сут	Аспирин
Блокаторы рецепторов АДФ (P2Y ₁₂)	- тиклопидин - клопидогрел - прасугрел - тикагрелор	Тиклид Плавикс Эффиент Брилинта
Блокаторы GP IIb/IIIa-рецепторов	- абциксимаб - эптифибатид - монафрам	РеоПро Интегрилин
Ингибиторы фосфодиэстеразы	пентоксифиллин	Трентал
Ингибиторы фосфодиэстеразы и аденозиндезаминазы	дипиридамола	Курантил
Комбинированные	АСК + клопидогрел	Ко-плавикс
	АСК + дипиридамола	Агренокс

Процесс активации тромбоцитов



Механизм действия антиагрегантов различных фармакологических групп



Ингибиторы циклооксигеназы

Ацетилсалициловая кислота

- 1899 год – синтез ацетилсалициловой кислоты (АСК) F. Goffman, начало промышленного производства под торговой маркой АСПИРИН концерном Bayer

- 1967 год – описание антиагрегантных свойств АСК Weiss и Aledort

- 70-80-е годы XX века – серия клинических исследований, подтверждающих эффективность аспирина при атеросклеротических поражениях сосудов.

Ацетилсалициловая кислота необратимо ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ₁) тромбоцитов, преимущественно препятствует синтезу тромбоксана А₂ и агрегации тромбоцитов.

По мере увеличения концентрации в плазме последовательно развиваются следующие эффекты АСК:

антиагрегантный → жаропонижающий → анальгетический → противовоспалительный.

Доза для получения антиагрегантного эффекта – 75-325 мг/сут.

В клинической практике широко используют таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой:

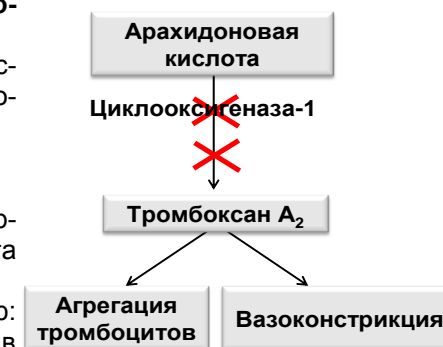
- аспирин кардио
- тромбо АСС
- комбинированный препарат – кардиомагнил (ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид).

Основное показание к назначению: профилактика тромбозов и эмболий, в том числе, инфаркта миокарда и нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу.

Согласно рекомендациям Консенсуса по использованию антитромбоцитарных препаратов **польза терапии АСК значительно превышает риск** желудочно-кишечных кровотечений, что даёт основание для применения АСК в ходе первичной и вторичной профилактики ССЗ.

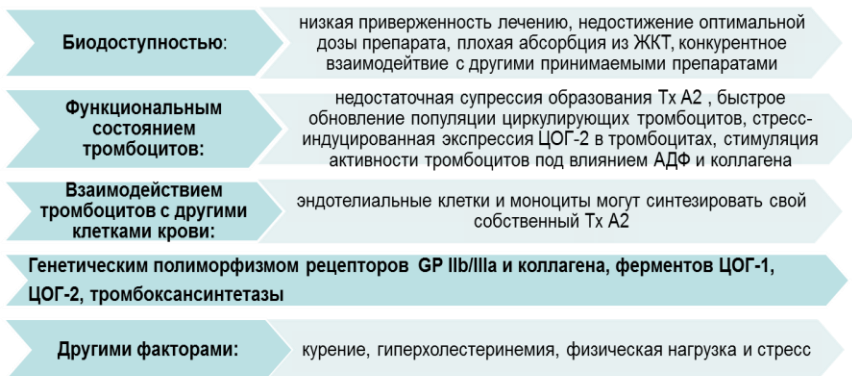


Механизм антитромбоцитарного действия АСК



Аспиринорезистентность

Аспиринорезистентность – неспособность АСК подавлять агрегацию тромбоцитов вследствие недостаточного ингибирования продукции тромбоксана.
Частота варьирует от 5 до 45% случаев
Согласно Меморандуму рабочей группы по изучению резистентности к аспирину международного общества по тромбозу и гемостазу, возможные механизмы неэффективности терапии аспирином включают причины, обусловленные следующими моментами:



Блокаторы рецепторов АДФ

Необратимые блокаторы рецепторов АДФ (P2Y12):

- клопидогрел, тиклопидин, прасугрел

Обратимые блокаторы рецепторов АДФ (P2Y12):

- тикагрелор

Клопидогрел

Препарат по механизму действия является ингибитором АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (блокатор рецепторов P2Y12). Антиагрегантное действие нарастает постепенно, через 3-7 дней после начала приема препарата. Связь препарата с рецепторами необратимая и после отмены препарата функции тромбоцитов восстанавливаются в среднем через 5 дней.

Показания к применению:

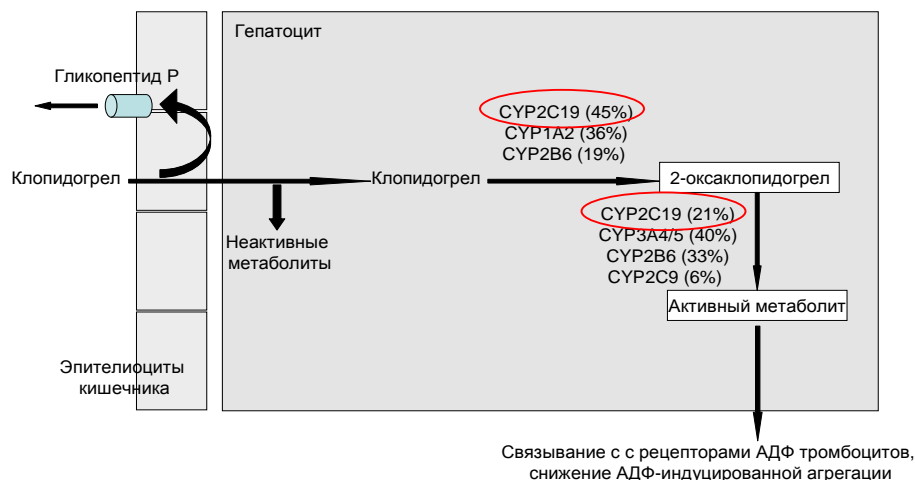
Профилактика тромботических осложнений при ОКС, в том числе, после стентирования при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ).

Режим дозирования:

При ОКС рекомендуется прием нагрузочной дозы 300 мг с последующим переходом на поддерживающую дозу 75 мг/сут в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг/сут в течение года.

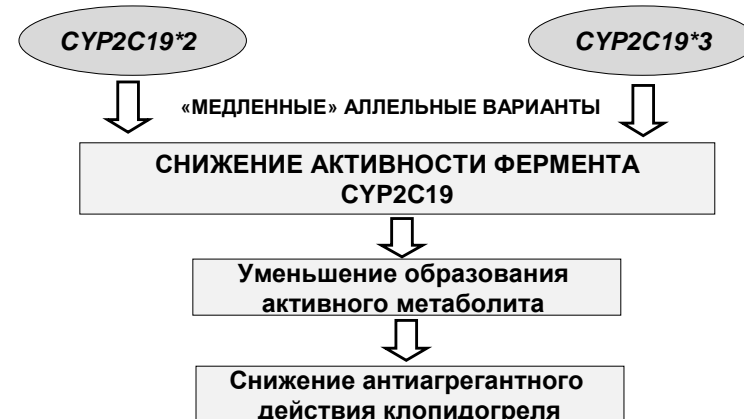
У пациентов старше 75 лет лечение должно начинаться без использования нагрузочной дозы!

Механизм образования активного метаболита клопидогрела



Фармакокинетика: препарат является пролекарством, преобразуется в активный метаболит в печени с участием ферментов системы цитохрома P₄₅₀. Наиболее значимый изофермент P₄₅₀ в метаболизме клопидогрела – фермент CYP2C19. Существует генетический полиморфизм CYP2C19: при наличии «медленных» аллельных вариантов гена, кодирующего данный фермент, отмечается замедление метаболизма клопидогрела и снижение концентрации активного метаболита. Наличие полиморфизма наблюдается у 30% представителей европеоидной расы, что может приводить к недостаточной эффективности терапии клопидогрелем. Препарат может вступать в реакции лекарственного взаимодействия на уровне метаболизма в печени.

Генетическая основа резистентности к клопидогрелу



Повышение эффективности терапии клопидогрелом возможно с помощью проведения генетического тестирования для выявления лиц с наличием полиморфизма по CYP2C19.

Ситуации, при которых желательно проводить фармакогенетическое тестирование по CYP2C19 для прогнозирования резистентности к клопидогрелу

- вмешательства на незащищенном стволе левой коронарной артерии (ЛКА)
- бифуркационный стеноз ствола ЛКА
- стеноз единственной проходимой коронарной артерии
- повторные ЧКВ
- тромбоз стента в анамнезе
- клинические факторы высокого риска (ОКС, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность)

При выявлении носительства аллельных вариантов CYP2C19*2 или CYP2C19*3 для уменьшения риска неэффективности терапии и развития тромботических осложнений могут быть выбраны альтернативные антиагреганты: прасугрел (Эффиент) или тикагрелор (Брилинта).

Прасугрел (Эффиент)

Препарат является ингибитором АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (блокатор рецепторов P2Y12). Связь с рецепторами необратимая, что обеспечивает длительное сохранение антиагрегантного эффекта после отмены препарата – до 5 суток после приема препарата в поддерживающей дозе.

Фармакокинетика: прасугрел является пролекарством, подвергается метаболизму в печени с образованием активного метаболита. Основные изоферменты семейства цитохрома P₄₅₀, отвечающие за метаболизм – CYP3A4 и CYP2B6, в меньшей степени преобладают участие изоферменты CYP2C9 и CYP2C19. Для препарата не выявлено существенного изменения концентрации активного метаболита при наличии генетических полиморфизмов указанных ферментов, что позволяет считать антиагрегантное действие препарата более предсказуемым, чем у клопидогрела.

Показания к применению:

- Предупреждение тромботических осложнений у пациентов с ОКС, которым планируется чрескожная коронарная ангиопластика
- Предупреждение тромбоза стента при ОКС

Режим дозирования:

Принимается внутрь, независимо от приема пищи. Прием прасугрела начинают с одной нагрузочной дозы 60 мг, далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 10 мг (у больных старше 75 лет возможна доза 5 мг). Пациенты, принимающие прасугрел, также должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (75-325 мг).

Тикагрелор (Брилинта)

Препарат является ингибитором АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (блокатор рецепторов P2Y12). Ингибирование агрегации тромбоцитов более выраженное и стойкое, происходит быстрее, чем у клопидогреля. Препарат имеет обратимую связь с рецепторами, что обеспечивает быстрое восстановление функций тромбоцитов после отмены лекарственного средства.

Фармакокинетика: тикагрелор является активным препаратом, метаболизируется в печени посредством изофермента CYP3A4, в результате метаболизма также образуется активный метаболит.

Сравнительная характеристика препаратов

	Тикагрелор	Клопидогрел
Химический класс	Циклопентилтриазол-пиримидин	Тиенопиридин
Обратимое ингибирование рецепторов P2Y12	+	-
Вариабельность фармакодинамического действия в зависимости от генотипа CYP2C19	Нет	Да
Режим приема	2 раза в сутки	1 раз в сутки
Среднее ингибирование агрегации тромбоцитов через 30 мин	41%	8%
Через 2 часа	88%	38%

Тикагрелор в клинических исследованиях продемонстрировал более значимое снижение риска повторного инфаркта миокарда, по сравнению с клопидогрелом.

Показания к применению: профилактика атеротромботических осложнений у пациентов с ОКС, включая больных, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству или аортокоронарному шунтированию.

Режим дозирования: однократно нагрузочная доза 180 мг (2 табл по 90 мг), затем по 90 мг 2 раза в сутки. При ОКС, согласно рекомендациям, аналогично клопидогрелу и прасугрелу, назначается только в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.

Ингибиторы фосфодиэстеразы и аденозиндезаминазы Дипиридамо́л

Препарат обладает комплексным механизмом действия и фармакологическими эффектами.

1. Ингибирует захват аденозина в тромбоцитах, эритроцитах и эндотелиальных клетках, что приводит к локальному повышению аденозина в сосудистом русле. Аденозин, оказывая влияние на рецепторы тромбоцитов, повышает активность аденилатциклазы и синтез цАМФ, который оказывает антиагрегантное действие.

2. Стимулирует биосинтез и выделение простаглицлина клетками эндотелия, что способствует повышению антитромбогенного потенциала эндотелиоцитов.

3. Ингибирует фосфодиэстеразу периферических тканей, что в терапевтических концентрациях приводит к увеличению цГМФ и вазодилатирующему действию.

В результате описанных механизмов развивается торможение активации, адгезии и агрегации тромбоцитов, а также дополнительно проявляется вазодилатирующее действие.

Комбинированный препарат **Агренокс**

Состав: дипиридамо́л 200 мг + ацетилсалициловая кислота 25 мг.

Форма выпуска препарата – капсулы с модифицированным высвобождением, в состав которых входят пеллеты, обеспечивающие замедленное выделение и всасывание дипиридамо́ла в желудочно-кишечном тракте. За счет улучшения фармакокинетических показателей прием дипиридамо́ла может осуществляться 2 раза в сутки вместо 3-4 раз в сутки, рекомендованных для дипиридамо́ла обычной формы выпуска (25 мг).



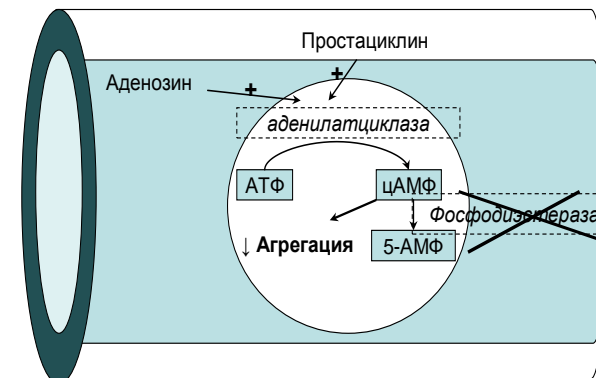
Сочетание антиагрегантов двух различных механизмов действия, как считается, должно приводить к усилению антитромботического действия. Модифицированное высвобождение дипиридамо́ла обеспечивает более стабильную концентрацию в организме, чем при приеме короткодействующих форм препарата, что может сопровождаться повышением эффективности и снижением риска развития побочных эффектов.

Показания для применения: вторичная профилактика ишемического инсульта по механизму тромбоза и транзиторных ишемических атак.

Механизм действия ингибиторов фосфодиэстеразы и аденозиндезаминазы

Активация аденилатциклазы в тромбоцитах происходит под воздействием аденозина (через влияние на аденозиновые рецепторы), простаглицлина и других медиаторов.

Активизация аденилатциклазы способствует усилению синтеза цАМФ, обладающего свойством ингибирования агрегации тромбоцитов.



Также увеличение цАМФ происходит под воздействием ингибирования фермента фосфодиэстеразы, что приводит к повышению уровня цАМФ за счет уменьшения разрушения медиатора.

Ингибитор фосфодиэстеразы – Пентоксифиллин

Производное ксантина, ингибирует фосфодиэстеразу, что способствует накоплению цАМФ в клетках гладкой мускулатуры сосудов и форменных элементов крови. Улучшает реологические свойства крови (текучесть) за счет воздействия на деформируемость эритроцитов, ингибируя агрегацию тромбоцитов. Улучшает микроциркуляцию в зонах нарушенного кровообращения.

Оказывает слабое миотропное сосудорасширяющее действие, несколько уменьшает ОПСС и незначительно расширяет коронарные сосуды.

Форма выпуска: таблетки, раствор для инфузии.

Показания для применения:

- нарушения периферического кровообращения атеросклеротического генеза («перемежающаяся» хромота, диабетическая ангиопатия)
- трофические нарушения (трофическая язва голени, гангрена)
- обморожения
- посттромботический синдром и проч. (при применении раствора для инфузий)
- нарушения мозгового кровообращения (последствия церебрального атеросклероза, как, например, нарушение концентрации внимания, головокружение, ухудшение памяти)
- ишемические и постинсультные состояния
- нарушения кровообращения в сетчатке и сосудистой оболочке глаза
- отосклероз, дегенеративные изменения на фоне патологии сосудов внутреннего уха и снижение слуха.

Блокаторы GP IIb/IIIa-рецепторов

Препараты обладают выраженным антиагрегантным действием, предупреждают связывание фибрина, фактора Виллебранда и других адгезивных белков с гликопротеиновыми рецепторами IIb/IIIa тромбоцитов.

МНН	ТН	Состав	Форма выпуска
Абциксимаб	РеоПро	Фрагменты химерных мышинных моноклональных антител	Раствор для внутривенного введения
Монафрам	Монафрам		
Эптифибатид	Интегрилин		

Препараты вводятся внутривенно болюсно и в виде медленной постоянной инфузии, ингибирование агрегации тромбоцитов до 80% развивается в течение первых часов от начала введения, функциональная активность тромбоцитов полностью восстанавливается в течение до 24ч после прекращения введения.

Показания для применения:

Для всех препаратов: предупреждение тромботических осложнений у больных с ИБС, которым проводится чрескожная коронарная ангиопластика.

Для эптифибатиды – раннее начало лечения больных с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без з.О, отмечающих болевой синдром в течение 24 ч. с изменениями на ЭКГ или без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ и/или повышением активности кардиоспецифических ферментов.

Препараты применяются совместно с ацетилсалициловой кислотой, производными тиенопиридина, гепарином.

Побочные эффекты антиагрегантов

- Геморрагический синдром (желудочно-кишечное кровотечение, носовое кровотечение и др.);

- Тромбоцитопения;
- Диспепсические расстройства;
- Нарушение функции печени;
- Гиперчувствительность.

Побочные эффекты, характерные для **ацетилсалициловой кислоты**:

- язвенное действие, язвы желудка и ДПК;
- снижение эффективности гипотензивных препаратов, однако при применении суточных доз, рекомендованных для профилактики сердечно-сосудистых осложнений (до 100 мг/сут) влияние на эффективность гипотензивной терапии и функцию почек минимально;
- бронхоспазм;

- аллергические реакции ("аспириновая триада" сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК и лекарственных средств пиразолонового ряда);

- синдром Рейе у детей (острое состояние, возникающее у детей и подростков на фоне лечения лихорадки вирусного происхождения АСК-содержащими препаратами, характеризуется энцефалопатией и развитием жировой инфильтрации печени). В связи с риском развития данного осложнения АСК и препараты, содержащие АСК, для приема внутрь и ректально не должны назначаться детям и подросткам, которые болеют или находятся в стадии выздоровления после вирусных инфекций.

Побочные эффекты, характерные для **тиклопидина**: агранулоцитоз, тромбоцитопения, аплазия костного мозга, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. В связи с риском данных осложнений на фоне лечения тиклопидином требуется контроль ОАК до начала терапии и каждые 2 недели в течение 3-х месяцев после начала лечения. Сложности с контролем безопасности применения тиклопидина дают преимущество в использовании клопидогрела в качестве препарата выбора данной группы антиагрегантов.

Побочные эффекты, характерные для **тикагрелора**:

- одышка, не связанная с усугублением сердечной недостаточности или ухудшением функции легких (у 2% пациентов);
- повышение креатинина плазмы крови.

Побочные эффекты, характерные для **дипиридамола**:

- тахикардия, гипотензия, приливы крови к лицу, синдром коронарного обкрадывания, что может приводить к усилению симптомов стенокардии.

Побочные эффекты, характерные для **пентоксифиллина**: снижение АД, тахикардия, нарушения ритма.

Побочные эффекты, характерные для **блокаторов GP IIb/IIIa-рецепторов**: высокий риск кровотечения на фоне введения, сердечно-сосудистых нарушений; для препаратов, которые являются фрагментами химерных мышинных моноклональных антител (абциксимаб, монафрам) – через 2-4 недели в организме пациента могут появиться антитела в низком титре.

Противопоказания к назначению антиагрегантов

- гиперчувствительность;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- геморрагический синдром, острое кровотечение (в т. ч. внутримозговое кровоизлияние) и заболевания, предрасполагающие к его развитию (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, неспецифический язвенный колит, туберкулез, опухоли легких, гиперфибринолиз);
- беременность, период лактации;
- возраст до 18 лет (дипиридамола до 12 лет);
- непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или мальабсорбция глюкозы-галактозы.

ТЕСТЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Выбрать один правильный ответ

1. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ СВЯЗАН С:

- 1) блокадой GP IIb/IIIa – рецепторов тромбоцитов
- 2) ингибированием циклооксигеназы тромбоцитов
- 3) ингибированием АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов
- 4) инактивацией плазменных факторов свертывания крови
- 5) стимуляцией циклооксигеназы тромбоцитов

2. ОСНОВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА КЛОПИДОГРЕЛ НАПРАВЛЕНО НА:

- 1) адгезию тромбоцитов
- 2) агрегацию тромбоцитов
- 3) коагуляцию
- 4) проницаемость эндотелия
- 5) все перечисленное

3. В КАКОЙ СУТОЧНОЙ ДОЗЕ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА ПРОЯВЛЯЕТ АНТИАГРЕГАЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ:

- 1) 3–4 г
- 2) 750–1000 мг
- 3) 500–750 мг
- 4) 50–325 мг/сут
- 5) в любой из указанных

4. БЛОКАТОР GP IIb/IIIa – РЕЦЕПТОРОВ:

- 1) эптифибатид
- 2) абциксимаб
- 3) монафрам
- 4) все перечисленные
- 5) ни один из указанных

5. ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ КАРДИОМАГНИЛ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ КОМБИНАЦИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ:

- 1) ацетилсалициловая кислота+магния сульфат
- 2) клопидогрел+ магния сульфат
- 3) ацетилсалициловая кислота+магния гидроокись
- 4) клопидогрел+ магния гидроокись
- 5) клопидогрел+ ацетилсалициловая кислота

6. КЛОПИДОГРЕЛ:

- 1) начало действия быстрое
- 2) начало действия медленное
- 3) метаболизируется без участия системы ферментов цитохрома P450
- 4) является активным препаратом
- 5) после отмены эффект быстро прекращается

7. ТИКАГРЕЛОР:

- 1) подавляет агрегацию быстрее и сильнее, чем клопидогрел
- 2) подавляет агрегацию медленнее и слабее, чем клопидогрел
- 3) механизм действия связан с ингибированием циклооксигеназы тромбоцитов
- 4) механизм действия связан с блокадой GP IIb/IIIa – рецепторов тромбоцитов
- 5) все перечисленное

8. ПРИ НАЗНАЧЕНИИ КЛОПИДОГРЕЛЯ ПАЦИЕНТАМ-НОСИТЕЛЯМ «МЕДЛЕННОГО» АЛЛЕЛЯ CYP2C19 ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТА:

- 1) повышается
- 2) снижается
- 3) не изменяется
- 4) повышается риск кровотечений
- 5) возможно все перечисленное

9. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АНТИАГРЕГАНТОВ:

- 1) профилактика инфаркта миокарда
- 2) профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу
- 3) нестабильная стенокардия
- 4) нарушения периферического кровообращения
- 5) все перечисленные

10. ВЫБРАТЬ АНТИАГРЕГАНТ, ЯВЛЯЮЩИЙСЯ ПРОЛЕКАРСТВОМ:

- 1) ацетилсалициловая кислота
- 2) клопидогрел
- 3) эптифибатид
- 4) пентоксифиллин
- 5) тикагрелор

3.2. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Классификация антикоагулянтов прямого действия

1. **Нефракционированный гепарин (НФГ):** Гепарин
2. **Фракционированные низкомолекулярные гепарины (НМГ):**
 - Надропарин кальций (Фраксипарин)
 - Эноксапарин натрий (Клексан)
 - Далтепарин натрия (Фрагмин)
 - Бемипарин (Цибор)
3. **Селективные ингибиторы фактора Ха:**
 - а) для парентерального применения - Фондапаринукс (Арикстра)
 - б) для перорального приема:
 - Ривароксабан (Ксарелто)
 - Апиксабан (Эликвис)
4. **Селективные ингибиторы тромбина (IIa):**
 - а) для перорального приема – Дабигатрана этексилат (Прадакса)
 - б) для внутривенного введения – Бивалирудин (Ангиокс)

Нефракционированный гепарин (лат. hepar – печень)

Вещество было открыто в 1916 г. американским студентом-медиком Джейм МакЛеном во время исследования прокоагулянта, выделенного из печени. В 1939 году Brinkhous описал наличие кофактора гепарина, а в 1968 году Abildgaard более точно выделил кофактор гепарина – антитромбин III. В 1978 и 1979 г. Rosenberg и Lindahl дали описание взаимодействия гепарина и АТIII.



Гепарин, как лекарственный препарат, представляет собой смесь фракций гликозаминогликанов (мукополисахаридов), состоящих из сульфатированных остатков D-глюкозамина и D-глюкуроновой кислоты, с разной длиной полимерной цепи и разной молекулярной массой, колеблющейся от 2000 до 50000 дальтон. Для применения в качестве лекарственного препарата гепарин получают из слизистой оболочки кишечника свиней, а также из легких крупного рогатого скота.

Механизм действия гепарина основан на связывании с антитромбином III, служащим физиологическим ингибитором активированных факторов свертывания крови: IXa, Xa, XIa, XIIa и тромбина. После образования связи антитромбина III с гепарином активность и скорость ингибирования факторов свертывания возрастает в несколько десятков раз. Максимальное ингибирующее действие гепарин оказывает в отношении IIa-фактора (тромбин) и Xa-фактора. Антикоагулянтное действие при однократном в/в введении развивается через несколько минут, при п/к введении действие начинается через 20-30 мин.

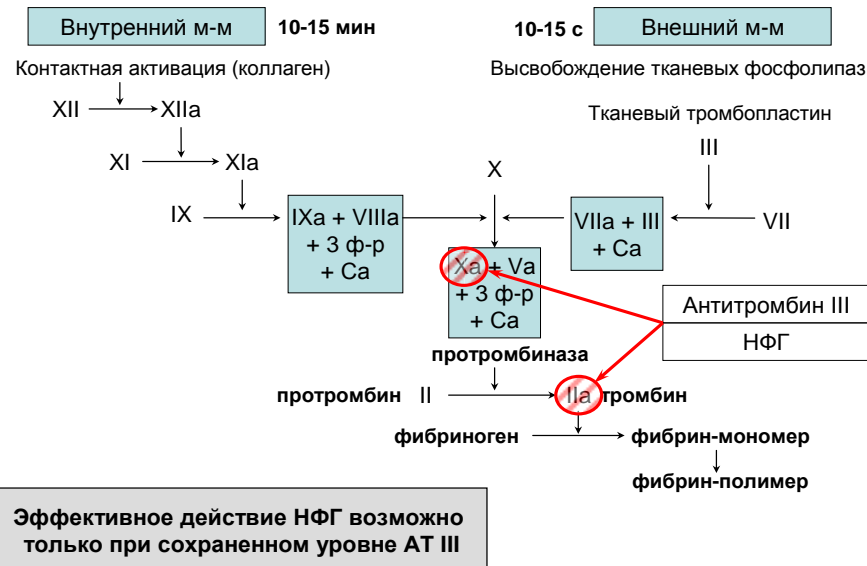
Фармакокинетика: гепарин связывается с белками плазмы крови до 95%. В связи с достаточно выраженной связью с белками препарат плохо покидает сосудистое русло и не проникает через плаценту. Метаболизируется в печени с участием фермента гепариназы, выделяется с мочой преимущественно в виде неактивных метаболитов. Период полувыведения колеблется в пределах от 23 мин до 5 часов.

Варианты применения НФГ

Путь введения	Длительность действия	Выраженность эффекта
в/в	2 – 6 ч	++++
п/к	8-12 ч	++

Внутримышечное введение гепарина противопоказано из-за риска развития гематомы!

Механизм действия нефракционированного гепарина

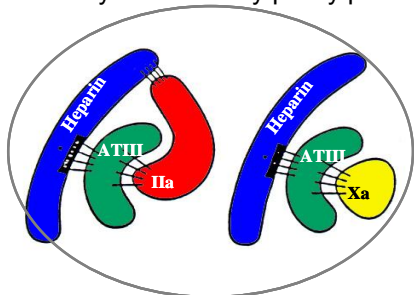


Показания к применению нефракционированного гепарина

- Лечение ОКС
- Профилактика и лечение венозного тромбоза и ТЭЛА
- Острая тромботическая окклюзия периферических артерий
- Подготовка к кардиоверсии у больных с затянувшимся пароксизмом фибрилляции предсердий
- Неотложная кардиоверсия с затянувшимся пароксизмом фибрилляции предсердий
- Протезирование клапанов сердца
- Операции с применением АИК
- Гемодиализ
- ДВС-синдром
- Предотвращение тромбообразования в просвете внутрисосудистых катетеров

Несмотря на широкое применение в клинической практике, гепарин как лекарственный препарат, имеет ряд недостатков. К ним относятся:

1. Относительно низкая биодоступность.
2. Быстрая элиминация из организма, что требует частого введения препарата в течение суток.
3. Высокий риск геморрагических осложнений, обусловленный низкой селективностью влияния гепарина на факторы свертывания. При этом высокомолекулярные фракции гепарина обеспечивают нейтрализацию Ха-фактора и IIa-фактора в равной степени (в соотношении 1:1). Такая неспецифичность действия в отношении ключевых факторов свертывания способствует высокому риску развития избыточной гипокоагуляции.



Особенности действия НФГ

4. Необходимость мониторинга АЧТВ

Подбор дозы гепарина требует постоянного проведения лабораторного контроля показателей свертывающей системы. Основным показателем эффективности гепарина – АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время). Нормальные показатели АЧТВ составляют 25-37 сек. Целевое значение АЧТВ на фоне применения гепарина в 1,5-2,5 раза выше верхней границы нормы, что указывает на развитие медикаментозной гипокоагуляции.

На фоне применения гепарина АЧТВ определяют через 6 часов после каждого изменения дозы и 1 раз в сутки при стабильных значениях показателя.

5. Высокая вариабельность клинического эффекта, относительная “непредсказуемость” эффекта.

Рассматриваются различные физиологические механизмы, способствующие нестабильности клинического эффекта гепарина. К ним относят:

- связывание гепарина с белками плазмы крови, особенно с белками острых воспалительных реакций (фибриноген, фактор Виллебранда и др.), адсорбция препарата на поверхности эндотелиальных клеток с последующим фагоцитозом активированными макрофагами, что может способствовать развитию феномена гепаринрезистентности;

- гепарин вследствие высокой молекулярной массы не способен инактивировать тромбин, связанный с фибрином и субэндотелиальными структурами, таким образом гепарин не может активно влиять на процесс тромбообразования, происходящий в месте разрыва бляшки и в стенке сосуда;

- тромбоциты, фиксируя фактор Ха на своей поверхности, защищают его от действия гепарина, что также может снижать гипокоагуляционный эффект препарата.

6. Возможность развития иммунной тромбоцитопении с парадоксальным повышением опасности тромбозов.

Развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) может происходить на основе различных механизмов, в связи с чем различают ГИТ первого и второго типов.

При первом типе ГИТ происходит прямое (неиммунное) взаимодействие молекул НФГ с мембраной тромбоцита, вызывающее активацию и агрегацию клеток с развитием тромбоцитопении. Клинические проявления отмечают на 1-3 день заболевания, характеризующиеся изолированным падением числа тромбоцитов не ниже $100 \times 10^9/\text{л}$. При своевременной отмене НФГ количество тромбоцитов восстанавливается спонтанно в течение 2-4 недель и не требует какого-либо дополнительного лечения.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения 2 типа – редкая иммуноопосредованная реакция, возникающая в течение первых 4-15 суток от первого применения гепарина, характеризуется выработкой специфических антител, резким падением уровня тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ и парадоксальными тромбозами.

Тромбоцитопения, вызванная гепарином, не зависит от дозы и способа введения препарата. Подозрение о развитии гепарин-индуцированной тромбоцитопении должно возникнуть при снижении уровня тромбоцитов, как это описано выше, или при развитии тромбозов у больных, получающих гепарин, вне зависимости от выявления тромбоцитопении.

Сравнительная характеристика гепарининдуцированной тромбоцитопении

Характеристика	ГИТ 1 тип	ГИТ 2 тип
Механизм	Неиммунный	Иммунный
Количество тромбоцитов	$\geq 100 \times 10^9 / \text{л}$ или $\geq 50\%$ от исходного уровня	$\leq 100 \times 10^9 / \text{л}$ или $\leq 50\%$ от исходного уровня
Манифестация	В течение первых 4 дней	В течение 5-14 дней от начала применения
Тромбозы	Редко	Часто
Лечение	Отмена гепарина	Назначение альтернативных антикоагулянтов

7. Высокий риск развития остеопороза при длительном применении.

8. «Реактивация» гиперкоагуляции после прекращения инфузии или отмены подкожного введения.

Механизм действия гепарина способствует уменьшению активности тромбина, при этом оказывается существенно меньшее влияние на процесс его образования. В результате на фоне лечения гепарином риск тромбоза сохраняется. Кроме того, образуемый комплекс гепарин-антитромбин III быстро удаляется из циркуляции. При использовании больших доз гепарина это способствует истощению запасов антитромбина III с формированием состояния «рикошетной гиперкоагуляции». Дальнейшее увеличение дозы гепарина на этом фоне не способствует развитию клинического эффекта.

9. Высокий риск тромбоза на фоне резкого прекращения введения гепарина требует постепенной отмены препарата – снижение разовой дозы препарата с сохранением кратности введения. Например, после назначения гепарина в дозе 10000 ЕД 4 р/сут подкожно следующим шагом может быть снижение дозы гепарина до 7500 МЕ 4/сут подкожно на 2-3 суток, затем снижение дозы гепарина до 5000 МЕ 4 р/сут и т.д.

Противопоказания к назначению препаратов гепарина

- ☒ геморрагический синдром любой этиологии
- ☒ неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия
- ☒ язвенная болезнь или опухоль желудочно-кишечного тракта с высоким риском развития кровотечения
- ☒ инфекционный эндокардит
- ☒ ретиноангиопатия
- ☒ тромбоцитопения (менее $100 \times 10^9 / \text{л}$)
- ☒ заболевания, сопровождающиеся нарушениями процессов свертывания крови
- ☒ гиперчувствительность к гепарину

Лечение передозировки гепарина
Антидот гепарина – протамина сульфат

Назначается в/в капельно из расчета 1 мг препарата на 100 ЕД введенного гепарина.

Через 30-60 мин после введения гепарина дозу протамина сульфата назначают из расчета 0,5 мг на 100 ЕД введенного гепарина.

Протамина сульфат способен только частично устранить эффекты НМГ (<60% анти-Ха-активности).



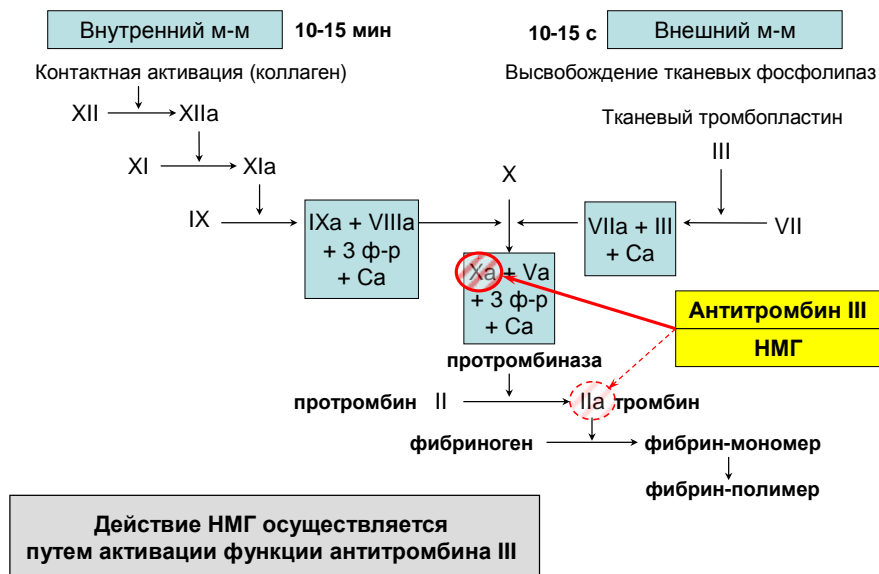
Фракционированные низкомолекулярные гепарины

МНН	Оригинальный препарат	ТН генериков и биоэквивалентов
Надропарин кальций	Фраксипарин	нет
Эноксапарин натрий	Клексан	Гемапаксан
		Анфибра
		Эниксум
Далтепарин натрия	Фрагмин	нет
Бемипарин	Цибор	нет

Молекулы гепарина, содержащие меньше 18 сахаридных остатков (с молекулярной массой < 5400 Д), в меньшей степени влияют на инактивацию тромбина с участием антитромбина III с одновременным сохранением блокирования активности Ха-фактора (связывание 1 ЕД фактора Ха антитромбином III предотвращает образование 50 ЕД тромбина). Большая селективность действия в отношении Ха-фактора, чем против IIa-фактора (тромбина), обеспечивает меньший риск развития геморрагических осложнений.

Фармакокинетика низкомолекулярных гепаринов отличается большей продолжительностью антитромботического действия и более длительным $T_{1/2}$, что позволяет использовать НМГ 1-2 раза в сутки. Биодоступность препаратов при подкожном введении составляет около 90% против 15-20% у нефракционированного гепарина. НМГ имеют более медленный и равномерный клиренс, фракционированные гепарины меньше связываются с плазменными белками и мембранами эндотелиальных клеток, способными нейтрализовать их антитромботическую активность. Использование НМГ в существенно меньших дозах способствует меньшему риску критического снижения уровня антитромбина III на фоне их применения. Указанные особенности обеспечивают для НМГ более предсказуемый антикоагулянтный эффект.

Механизм действия низкомолекулярных гепаринов



Низкомолекулярные гепарины дозируются в международных единицах (МЕ) активности против Ха-фактора. Например, 1 мл раствора надропарина кальция содержит 9500 ЕД антиХа, формы выпуска препарата – шприцы для однократного использования, содержащие 0,3 мл раствора (2850 МЕ), 0,4 мл (3800 МЕ), 0,6 мл (5700 МЕ), 0,8 мл (7600 МЕ). Режим дозирования препаратов подбирается в зависимости от клинического состояния (профилактика тромбоэмболических осложнений или лечение тромбоза) и массы тела пациента.

Назначение НМГ не требует контроля АЧТВ, препараты могут быть отменены сразу, т.к. имеют минимальный риск рикошетного усиления тромбообразования. По сравнению с нефракционированным гепарином, НМГ имеют меньший риск развития остеопороза при длительном применении и реже вызывают тромбоцитопению.

	НФГ	НМГ
Риск кровотечений	+++	+
Синдром «отмены»	+++ Риск рикошетного тромбоза при резкой отмене препарата. Требуется постепенная отмена	- Можно отменить сразу
Тромбоцитопения	+++	+
Остеопороз	+	-

Сравнительная селективность НМГ в отношении Ха-фактора

Препарат	Средняя молекулярная масса	Соотношение активности Ха:IIa факторы
Надропарин кальций	4300 Да	2,5-4,0
Эноксапарин натрий	4500 Да	3,3-5,3
Дальтепарин натрия	6000 Да	1,9-3,2
Бемипарин	3600 Да	8,0

В соответствии с утверждением фирмы-производителя, наибольшей селективностью в отношении Ха-фактора обладает препарат бемипарин, для которого в настоящее время утверждены показания по профилактике тромбоэмболических осложнений в ортопедии и хирургической практике. Показания для применения других препаратов группы НМГ более обширны, включают лечение и профилактику тромбозов в хирургии и кардиологии.

Несмотря на сходные формы выпуска фракционированных гепаринов, необходимо помнить, что препараты НМГ не взаимозаменяемы. Смена одного лекарственного средства на другое может способствовать повышению риска геморрагических осложнений. Кроме того, для каждого препарата существует собственная схема режима дозирования для различных клинических ситуаций, поэтому недопустимо проведение замены препаратов с определением эквивалентных доз различных НМГ на основании их анти-Ха-активности.

Селективные ингибиторы активированного фактора X

Лекарственные препараты:

- для парентерального применения - Фондапаринукс (Арикстра)
- для перорального приема:
 - Ривароксабан (Ксарелто)
 - Аписабан (Эликвис)

Образование активного фактора Ха является ключевым в осуществлении коагуляционного каскада как при осуществлении внешнего, так и внутреннего пути свертывания. При этом основными функциями Ха-фактора являются реакции свертывания и воспаления, тогда как тромбин (IIa-фактор) обладает дополнительными свойствами (антикоагулянтными, противовоспалительными, опосредованно запускает процесс фибринолиза и проч.). Селективное блокирование только Ха-фактора, обладая мощным антикоагулянтным эффектом, потенциально имеет меньше плейотропных и сложно предсказуемых эффектов.

Фондапаринукс – селективный ингибитор Ха-фактора для парентерального применения, не оказывает влияние на IIa-фактор и не оказывает существенного антиагрегационного действия на тромбоциты, что снижает риск аутоиммунной тромбоцитопении.

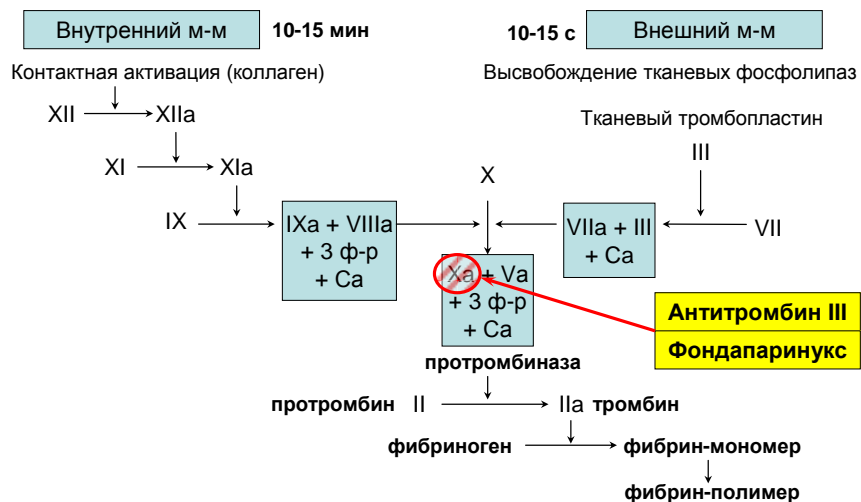
Фондапаринукс выпускается в единственной форме – одноразовый шприц с раствором для подкожного введения. В связи с высокой селективностью и выраженным антикоагуляционным действием используется в единственном режиме дозирования – 2,5 мг 1 раз в сутки вне зависимости от веса больного и показаний, что удобно для клинического применения.

Сравнительная характеристика антикоагулянтов прямого действия

Свойства	НФГ	НМГ	Фондапаринукс натрия
Молекулярная масса	3000 – 30000 Да	4000 – 6000 Да	1728 Да
Эффект через антитромбин III	+	+	+
Инактивация ФСК	IIa, Xa и др.	IIa, Xa	Xa
Соотношение активности Xa/IIa	1/1	2-8/1	-
Биодоступность при подкожном введении	< 40%	> 90%	100%
Связывание с белками	+++	+	±
Средний T _{1/2}	1,5 ч	3-6 ч	17-21 ч
Элиминация	Почки	Почки	Почки
Влияние на АЧТВ	Увеличивает	Мало влияют	Не влияет

Механизм действия селективных ингибиторов активированного фактора X

Препарат для парентерального введения – фондапаринукс (Арикстра)



3.3 Антикоагулянты непрямого действия

I. Производные монокумарина:

- варфарин (мареван)
- аценокумарол (синкумар)

II. Производные индандиона:

- фениндион (фенилин)

Среди всех антикоагулянтов непрямого действия варфарин является наиболее применяемым в клинической практике из-за относительно более высокой прогнозируемости терапевтического эффекта по сравнению с другими препаратами аналогичного механизма действия.

История открытия антикоагулянтов непрямого действия (АКНД):

- 1924 год – эпидемия геморрагического диатеза среди коров в США и Канаде – установление связи между донником (сладким клевером), пораженным плесенью, и кровотечениями;
- 1929 год – эпидемия геморрагического диатеза среди кур – описание роли витамина К;
- 1939 год – выделение дикумарола, вызывающего «болезнь сладкого клевера»;
- 1941 год – начало клинического применения не прямых антикоагулянтов;
- 1948 год – синтез варфарина. Название «варфарин» происходит от аббревиатуры WARF (англ. Wisconsin Alumni Research Foundation) + окончание -arin, указывающее на связь с кумарином. Варфарин вначале был зарегистрирован в США как яд для грызунов;
- 90-е годы – возобновление интереса к терапии варфарином – расширение показаний для клинического применения.

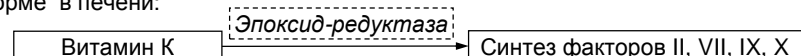
Механизм действия варфарина

Процесс синтеза факторов свертывания в печени включает этап, проходящий с участием витамина К. Под воздействием активной формы витамина К происходит карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты факторов свертывания II, VII, IX, X, благодаря чему они приобретают способность связываться с ионами Ca²⁺ и прикрепляться к фосфолипидам мембран тромбоцитов в ходе реакций коагуляционного каскада. Варфарин ингибирует витамин К-редуктазу и витамин К-эпоксидредуктазу, нарушая тем самым образование активной формы витамина К. В результате в дальнейшем в печени происходит синтез неактивных факторов свертывания.

Варфарин представляет собой рацемическую смесь двух активных энантиомеров – R- и S- форм, каждая из которых выводится из организма разными путями. S-варфарин в пять раз сильнее R-изомера в отношении антагонизма к витамину К.

Механизм действия антикоагулянтов непрямого действия

В норме в печени:



Варфарин – ингибирует фермент эпоксид-редуктазу (VKOR, от англ. Vitamin K epoxide reductase)

Варфарин – антагонист витамина К

Начало действия наблюдается через 10-12 ч, что обусловлено развивающимся нарушением синтеза VII фактора, т.е. сначала блокируется внешний путь свертывания крови.

Максимум эффекта развивается ч/з 4-6 сут, когда подавляется образование остальных факторов тромбообразования.

Фармакокинетика варфарина

Препарат при приеме внутрь подвергается полной абсорбции, связь с белками плазмы составляет 97-99%, что может приводить к риску лекарственного взаимодействия на уровне конкурентной связи с белками-переносчиками. Терапевтическая концентрация в плазме – 1-5 мкг/мл (0,003-0,015 ммоль/л). Варфарин проникает через плаценту, но не секретировается с грудным молоком. $T_{1/2}$ рацемического варфарина – 40 ч.

Препарат метаболизируется ферментной системой с образованием неактивных и слабоактивных метаболитов, которые реабсорбируются из желчи, при этом S-изомер метаболизируется быстрее.

Индивидуальный подбор дозы варфарина

Назначение антикоагулянтов непрямого действия требует постоянного мониторинга лабораторных показателей коагулограммы для осуществления контроля эффективности и безопасности назначения препарата.

С целью стандартизации метода контроля действия пероральных антикоагулянтов рекомендуется проводить протромбиновый тест с представлением результатов в виде МНО – теста, приведенного к единому стандартному образцу и рекомендованное ВОЗ.

**МНО (международное нормализованное отношение)
Норма МНО для здоровых индивидуумов 0,8 - 1,3**

Цель терапии АКНД – удлинить МНО и достигнуть целевого диапазона (определяется в зависимости от патологии)

В первую неделю приема АКНД определение МНО должно проводиться ежедневно. После стабилизации показателя контроль осуществляется один раз в неделю в течение первого месяца терапии, затем один раз в месяц.

Более частое определение МНО требуется при следующих обстоятельствах:

- наблюдаются нестабильные результаты;
- изменяется доза препарата;
- изменяется сопутствующая терапия.

Для определения МНО определяют протромбиновое отношение, которое представляет отношение ПВ пациента к ПВ нормальной плазмы, которое затем возводят в степень МИЧ.

$$\text{МНО} = (\text{ПВ пациента} / \text{среднее нормальное ПВ})^{\text{МИЧ}}$$

или $\text{МНО} = \text{ПО}^{\text{МИЧ}}$

ПВ – протромбиновое время, ПО – протромбиновое отношение МИЧ (ISI) – международный индекс чувствительности тромбопластина (МИЧ указан производителем в паспорте к тромбопластину).

Например, ПВ в плазме пациента, получающего НАК, равно 24 сек., ПВ 100% нормальной плазмы – 12 сек. МИЧ тромбопластина (указан в паспорте) равен 1,1. Тогда МНО = (24: 12) 1,1 = 2,14.

Для контроля за терапией антикоагулянтами непрямого действия рекомендуется использовать тромбопластины со значениями МИЧ ниже 2 (лучше 1,0-1,2). Использование МНО позволяет оценивать степень гипокоагуляции при терапии НАК, независимо от используемого тромбопластина, а также сравнивать результаты, полученные разными лабораториями.

Алгоритм подбора дозы варфарина

Первые 2 дня – 2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина
Насыщающая доза может быть уменьшена при возрасте старше 70 лет, при содержании белка в сыворотке крови < 60 г/л, массе тела менее 60 кг

		Утром определить МНО	
3-й день	МНО <1,5	Увеличить суточную дозу на ½ таблетки. Определить МНО через 1-2 дня.	
	МНО 1,5-2,0	Увеличить суточную дозу на ¼ таблетки. Определить МНО через 1-2 дня	
	МНО 2,0-3,0	Оставить суточную дозу без изменений. Определить МНО через 1-2 дня	
	МНО 3,0-4,0	Уменьшить суточную дозу на ¼ таблетки. Определить МНО через 1-2 дня	
	МНО >4,0	Пропустить 1 прием, далее суточную дозу уменьшить на ½ таблетки. Определить МНО через 1-2 дня	
	4-5-й день	Утром определить МНО. Действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более 5 дней, дальнейшая кратность определения МНО – 1 раз в 2 дня с использованием алгоритма 3-го дня	

Рекомендуемый диапазон МНО (целевые значения) при терапии непрямыми антикоагулянтами		Тактика ведения больных, получающих варфарин, при высоких значениях МНО или кровотечениях		
Показания		Значения МНО		Действия
Профилактика тромбозов центрального венозного катетера		Мини-дозы без контроля МНО		
Профилактика тромбозов на фоне химиотерапии IV стадии рака молочной железы Первичная профилактика инфаркта миокарда у лиц высокого риска сердечно-сосудистых инцидентов при наличии противопоказаний к аспирину		1,6 (1,3-1,9)		< 5 нет
Лечение венозных тромбозов Лечение тромбозов легочной артерии Профилактика венозных тромбозов Профилактика системных тромбозов при фибрилляции предсердий, пороках сердца Профилактика системных тромбозов при механических протезах клапанов сердца (двустворчатые клапаны в аортальной позиции) Профилактика системных тромбозов при биопротезах клапанов сердца, остром переднем Q-инфаркте миокарда Вторичная профилактика инфаркта миокарда при наличии противопоказаний к аспирину Критическая ишемия нижних конечностей		2,5 (2,0-3,0)		5,0 – 9,0 нет
Профилактика системных тромбозов при механических протезах клапанов сердца: ➤ двустворчатые или одностворчатые клапаны в митральной позиции; ➤ и фибрилляции предсердий; ➤ и дополнительных факторах риска. Профилактика тромбозов при антифосфолипидном синдроме		3,0 (2,5-3,5)		>9,0 нет
				любое серьезное
<p>Побочные эффекты варфарина</p> <p>1. Наиболее серьезным и частым побочным эффектом применения антикоагулянтов непрямого действия является риск кровотечения. Геморрагические осложнения могут усиливаться на фоне одновременного приема препаратов с высоким сродством к белкам плазмы, которые могут вытеснять варфарин из связи с альбуминами, повышать его свободную фракцию в крови и способствовать развитию осложнений (например: НПВС).</p> <p>Основной способ профилактики кровотечения – регулярный контроль МНО с проведением коррекции дозировки в случае превышения целевых значений показателя.</p>		<p>Снизить дозу или пропустить прием варфарина. Мониторировать МНО более часто и возобновить прием препарата в более низкой дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона.</p> <p>Пропустить прием варфарина 1-2 раза. Мониторировать МНО ежедневно и возобновить прием в надлежащем образом измененной дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона. Возможно также пропустить прием варфарина и дать витамин К₁ (1-2,5 мг п/о)</p> <p>Приостановить лечение варфарином и дать витамин К₁ в более высокой дозе (2,5-5 мг п/о) с ожиданием, что МНО существенно уменьшится в ближайшие 24-48 ч. Мониторировать МНО ежедневно и при необходимости использовать витамин К₁ в дополнительных дозах. Возобновить прием препарата в меньшей дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона.</p> <p>Приостановить лечение варфарином и использовать витамин К₁ (10 мг в виде медленной в/в инфузии), дополненный СЗП, конц. протромбинового комплекса (КоПК) или рекомбинантным ФСК VIIa в зависимости от неотложности ситуации. При необходимости прием витамина К₁ можно повторить через 12 ч.</p> <p>В случае выполнения хирургического вмешательства – необходима отмена варфарина за 5 суток до операции с достижением уровня МНО менее 2 и возобновление приема препарата в день операции.</p> <p>2. Редкие побочные эффекты – диарея, повышение активности АСАТ, АЛАТ, экзема, некроз кожи; васкулиты, выпадение волос.</p> <p>3. Тератогенность.</p> <p>Варфарин противопоказан при беременности (проходит через плацентарный барьер и может вызвать кровотечения у плода).</p> <p>При приеме варфарина в первом триместре беременности развивается фетальный варфариновый синдром (варфариновая эмбриопатия или кумариновая эмбриопатия). Характеризуется скелетными дефектами, которые включают носовую гипоплазию, опущение или сужение спинки носа, сколиоз и кальцификацию в позвоночнике, бедренной и пяточной костях. У плода могут возникнуть аномалии конечностей, такие как брахидактилия или слаборазвитые конечности.</p>		

Фармакогенетические особенности применения варфарина

Метаболизм наиболее активной изоформы варфарина (S-варфарина) осуществляется с участием цитохрома CYP2C9 с образованием 6- и 7-гидроксиварфарина, которые выводятся с желчью. У гомозиготных носителей нормального аллеля CYP2C9*1 метаболизм не нарушен, однако у гомозигот носителей аллеля CYP2C9*2 активность метаболизма варфарина составляет 12% от нормальной, носителей аллеля CYP2C9*3 – 5% от нормы. Выделяют также и другие аллели, распространение которых в основном наблюдается в узких популяциях населения (у афроамериканцев, японцев и др.). Носительство всех вариантов аллелей кроме CYP2C9*1 приводит к значительному снижению скорости метаболизма варфарина, что может приводить к замедлению выделения препарата из организма и развитию геморрагических осложнений. Для профилактики кровотечений в случае наличия генетического полиморфизма требуется снижение дозировки препарата. При этом период наибольшего риска развития кровотечений относится к этапу подбора индивидуальной дозы варфарина.

Другой ген, способный повлиять на индивидуальный выбор дозы препарата, кодирует фермент витамин К эпоксидредуктазу (VKORC1). Выделяют несколько аллелей данного гена:

- аллель А ассоциируется с низкой активностью фермента
- аллель G обеспечивает высокую активность фермента с образованием активной формы витамина К.

Гомозиготы – носители аллелей AA имеют исходно сниженное образование активной формы витамина К и, как следствие, небольшая доза варфарина может спровоцировать подавление синтеза факторов свертывания. Напротив, носители генотипа GG отличаются значительной активностью фермента витамин К эпоксидредуктазы, что может приводить к снижению эффекта варфарина.

Для повышения эффективности и безопасности применения варфарина разработаны методы фармакогенетического тестирования, которые заключаются в определении у пациента генотипов по CYP2C9 и VKORC1.

Показанием для применения фармакогенетического теста является определение начальной дозы варфарина у пациентов с тромбозами (ТЭЛА, тромбозы глубоких вен и другие венозные тромбозы, артериальные тромбозы, включая эмболический инсульт) и у пациентов с высоким риском тромботических осложнений (постоянная форма фибрилляции предсердий, протезированные клапаны, послеоперационный период, в т.ч. в ортопедической практике).

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять:

- CYP2C9*2 (rs1799853) и CYP2C9*3 (rs1057910) гена CYP2C9 (кодирует основной фермент биотрансформации варфарина).

– полиморфный маркер G3673A (rs9923321) гена VKORC1 (кодирует молекулу-мишень для варфарина – субъединицу 1 витамин К эпоксидредуктазного комплекса).

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) генотипов по CYP2C9 и VKORC1, соответствующих медленным метаболитам, в российской популяции сопоставимо с европейскими этническими группами.

Фармакогенетика варфарина



Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования (Интернет-ресурс: <http://www.warfarin.ru>)

❖ Для российской популяции пациентов наиболее оптимальным алгоритмом дозирования варфарина на основе результатов фармакогенетического тестирования является формула Gage FB.

❖ Выбор начальной дозы варфарина в соответствии с результатами фармакогенетического тестирования может быть рассчитана с помощью on-line-калькулятора (www.warfarindosing.org) или с помощью модуля «Фармакогенетика» программы PharmSuite (<http://pharmsuite.ru>): рассчитывается индивидуальная начальная доза варфарина, далее доза препарата подбирается по МНО в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

❖ Результаты фармакогенетического тестирования по CYP2C9 и VKORC1 может прогнозировать диапазон колебания поддерживающей суточной дозы варфарина.

❖ При выявлении носительства аллеля CYP2C9*3 при сочетании с аллелем А гена VKORC1 необходимо выбрать «новые» оральные антикоагулянты

Диапазон колебания поддерживающей суточной дозы варфарина в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования

Генотип VKORC1	Генотип CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7 мг	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2 мг
AG	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг
AA	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг

Проведение фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина прежде всего может способствовать уменьшению сроков подбора его дозы и снижению частоты эпизодов чрезмерной гипокоагуляции. Однако осуществление данного теста не рекомендовано в рутинной клинической практике. Данный тест прежде всего необходим лицам с наличием кровотечений на фоне применения варфарина в анамнезе, нестабильном значении МНО на фоне лечения, в условиях необходимости быстрого подбора дозы варфарина.

Расчет начальной дозы варфарина учитывает различные факторы, способные оказать влияние на фармакокинетику препарата. Например, в формуле, предложенной для расчета стартовой дозы варфарина у больных с фибрилляцией предсердий, помимо полиморфизмов гена VKORC1 и носительства аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3, учитываются:

- площадь поверхности тела
- возраст
- уровень целевого МНО
- прием амиодарона
- курение
- раса
- наличие тромба в ушке левого предсердия.

❖ Учет дополнительных факторов при расчете режима дозирования необходим в связи с крайне вариабельной фармакокинетикой варфарина, влияние на которую могут оказывать различные факторы. К ним относятся как особенности пациента (возраст, вес, вредные привычки и проч.), так и влияние различных лекарственных препаратов за счет реакций лекарственного взаимодействия.

Факторы, влияющие на фармакокинетику варфарина

1. Возраст

Чувствительность к антикоагулянтам непрямого действия с возрастом увеличивается, что сопровождается повышением риска кровотечений, в том числе развития геморрагического инсульта, и необходимостью снижения дозы варфарина. Дополнительными факторами риска, сопутствующими увеличению возраста, является наличие коморбидной патологии с ростом числа одновременно принимаемых препаратов, способных повлиять на фармакокинетические показатели варфарина, наличием когнитивных нарушений, увеличение числа падений, что также может спровоцировать геморрагические осложнения.

2. Диета

Пациенты, длительно принимающие варфарин, чувствительны к колебаниям уровня витамина К, поступающего с пищей. Увеличение поступления витамина К в составе зеленых овощей или листьев салата может приводить к снижению эффективности варфарина. Напротив, уменьшение поступления в организм витамина К, например, на фоне нарушения функции желудочно-кишечного тракта, может усилить эффект варфарина с развитием избыточной гипокоагуляции. Значительное количество витамина К содержится в следующих продуктах:

Шпинат	Шиповник	Говяжья печень
Салат латук	Киви	Морские водосли
Капуста	Клубника	Цикорий
Морковь	Бананы	Мясо
Помидоры	Соя	Яйца
Крапива	Зеленый чай	Отруби и проч.
Авокадо	Оливковое масло	

Одновременное применение лекарственных трав (имбирь, чеснок, лук, гвоздика, мать-и-мачеха, гинкго, лопух и др.), способных снижать агрегацию тромбоцитов, может увеличить риск геморрагических осложнений. Грейпфрутовый сок, угнетая метаболизм препарата в печени, может способствовать повышению эффекта варфарина.

Однократное применение алкоголя существенно замедляет метаболизм варфарина с повышением риска кровотечения, в то время как длительное употребление спиртосодержащих напитков, напротив, на определенном этапе (до формирования цирроза и печеночноклеточной недостаточности) способствует активизации микросомального метаболизма в печени и увеличению скорости выведения препарата.

3. Лекарственное взаимодействие

Влияние других лекарственных средств на эффект варфарина может быть реализовано за счет различных механизмов:

- влияния на метаболизм в печени;
- влияния на абсорбцию или элиминацию;
- влияние на связь с белками плазмы.

Реакции лекарственного взаимодействия АКНД

АКНД	Препараты	Результаты взаимодействия
Варфарин	Амиодарон	Не рекомендуется совместное назначение
	Пропафенон	Усиление антикоагулянтных свойств варфарина
	Дилтиазем	
	Фенофибрат	
	Симвастатин	
	Тиазидные диуретики	Возможно снижение эффективности АКНД
	Флуконазол	Усиление антикоагулянтных свойств варфарина
	Цефалоспорины	
	Фторхинолоны	
	НПВС	НПВС вытесняют АКНД из связи с белками, усиливая их антикоагуляционный эффект
	Омепразол	Замедление элиминации варфарина
	Рифампицин	Индукция ферментов системы цитохрома P ₄₅₀ с увеличением скорости метаболизма варфарина и снижением эффекта
Карбамазепин		

Постоянный прием варфарина требует хорошей осведомленности пациента о необходимых правилах питания, готовности к своевременному контролю лабораторных показателей, в том числе на фоне изменений диеты, образа жизни, использования новых лекарственных препаратов, высокой комплаентности с медицинским персоналом. К основным ограничениям использования варфарина можно отнести:

- узкое терапевтическое окно;
- непредсказуемая эффективность;
- многочисленные лекарственные взаимодействия;
- взаимодействие с пищей;
- медленное начало/прекращение действия;
- необходимость частого лабораторного контроля;
- частая коррекция дозы.

3.4 Новые оральные антикоагулянты

1. Селективные ингибиторы тромбина (IIa):

- Дабигатран (Прадакса)

2. Селективные ингибиторы фактора Ха:

- Ривароксабан (Ксарелто)
- Апиксабан (Эликвис)

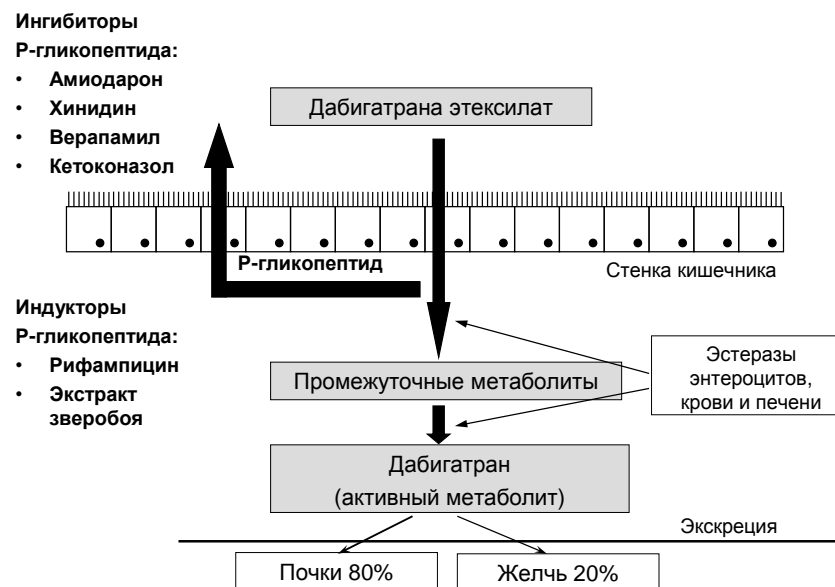
Селективный ингибитор тромбина (IIa) – Дабигатран

Дабигатран – высокоспецифичный ингибитор тромбина, обратимо связывается с активным центром IIa-фактора, взаимодействуя как со свободным тромбином, так и с тромбином, уже связанным со сформированным тромбом.

Фармакокинетика дабигатрана

Лекарственный препарат дабигатрана представлен неактивным предшественником – дабигатраном этексилатом, который под воздействием эстераз энтероцитов, плазмы и печени превращается в неактивные промежуточные метаболиты. Эти метаболиты в последующем превращаются в печени в активный метаболит – дабигатран. Важно учитывать, что в процессе метаболизма препарата не участвуют изоферменты системы цитохрома P₄₅₀.

Особенности фармакокинетики дабигатрана



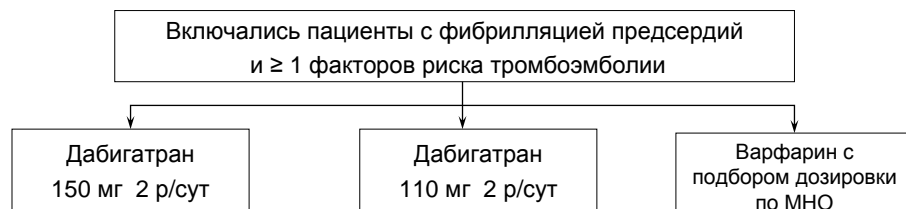
Пик концентрации и антикоагуляционного эффекта наступает через 30 мин – 2 ч. после приема, $T_{1/2}$ составляет 8 ч. после однократного применения и 12-17 ч. на фоне регулярного приема. Препарат выделяется в неизменном виде, 80% через почки и 20% через печень.

Метаболизм препарата протекает без участия ферментов системы цитохрома P₄₅₀, лекарственное взаимодействие для дабигатрана проявляется на уровне влияя на активность P-гликопептида. В норме P-гликопептид отвечает за процесс обратного трансмембранного транспорта ксенобиотиков, снижая их поступление в организм либо проникновение через цитоплазматические барьеры. В присутствии препаратов, угнетающих активность P-гликопептида, поступление дабигатрана из желудочно-кишечного тракта возрастает, что может привести к росту концентрации активного метаболита и избыточному антикоагуляционному эффекту. Напротив, при одновременном применении лекарственных средств, индуцирующих активность P-гликопептида в энтероцитах, обратный выброс дабигатрана из эпителия увеличивается, что будет сопровождаться снижением концентрации препарата и уменьшением клинического эффекта.

Форма выпуска: капсулы 150 мг, 110 мг, 75 мг.

Определение сравнительной эффективности дабигатрана для профилактики тромбоэмболических нарушений у больных с фибрилляцией предсердий

Исследование RE-LY®



Результаты исследования:

Дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут, по сравнению с варфарином, показал:

- Статистически значимое снижение частоты инсультов/системных эмболий;
- Статистически значимое снижение сердечно-сосудистой смертности;
- Сопоставимое общее количество кровотечений при некотором увеличении частоты ЖКТ-кровотечений.

Дабигатран в дозе 110 мг 2 р/сут, по сравнению с варфарином, показал:

- Сопоставимую частоту инсультов/системных эмболий;
- Значимое снижение общей частоты массивных кровотечений.

При назначении обеих доз дабигатрана установлено снижение частоты внутричерепных кровоизлияний.

Показания к применению

➤ профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий у больных после ортопедических операций:

- рекомендованная доза составляет 220 мг 1 р/сут (2 капсулы по 110 мг);
- для пациентов с умеренным нарушением выделительной функции почек 150 мг 1 р/сут.

➤ профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий:

- рекомендованная доза составляет 150 мг 2 р/сут (300 мг/сут);
- для пациентов ≥ 80 лет, с высоким риском кровотечения (количество баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3), умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-49 мл/мин), принимающих препараты ингибиторы P-гликопептида (амиодарон, верапамил и др.) – рекомендована доза 110 мг 2 р/сут.

Лабораторный контроль

Применение новых пероральных антикоагулянтов, в отличие от варфарина, не требует постоянного контроля МНО. Тем не менее на фоне назначения дабигатрана возможно изменение показателей МНО, АЧТВ, тромбинового времени, которые не имеют корреляции с концентрацией дабигатрана или его антикоагуляционным действием. Считается, что если на фоне назначения дабигатрана АЧТВ и тромбиновое время не изменены, это может свидетельствовать об отсутствии эффекта препарата. Значимое увеличение АЧТВ и тромбинового времени указывает либо на действие дабигатрана, либо на нарушение коагуляции другого происхождения. В настоящее время рекомендации по использованию результатов коагуляционных тестов для коррекции дозы дабигатрана не сформулированы и лабораторные тесты не стандартизированы.

Противопоказания:

- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин);
- печеночная недостаточность;
- продолжающееся клинически значимое кровотечение;
- геморрагический инсульт (в течение предшествующих 6 мес.);
- беременность, кормление грудью;
- возраст до 18 лет;
- гиперчувствительность.

В настоящее время для применения у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с гемодинамически значимыми пороками и механическими протезами клапанов сердца препарат не исследован.

Селективные ингибиторы фактора Ха

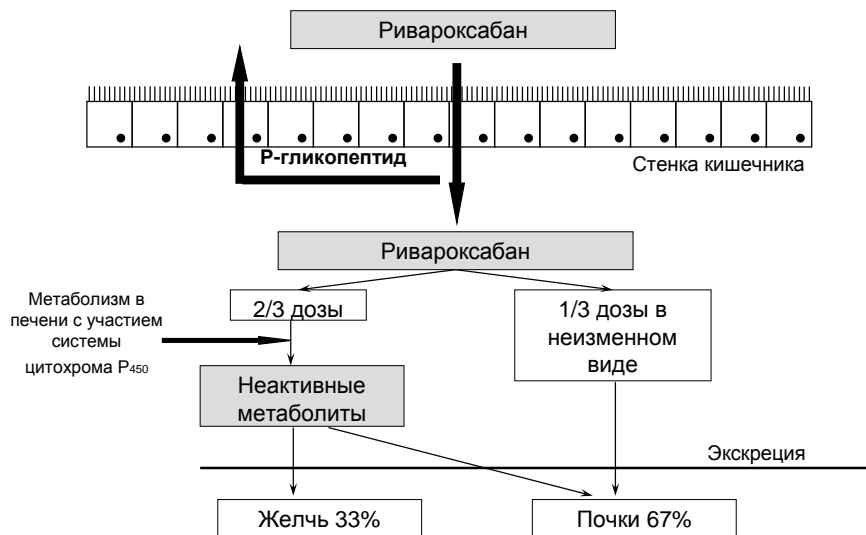
Ривароксабан

Ривароксабан (Ксарелто) – высокоспецифичный прямой конкурентный и обратимый ингибитор фактора Ха, ингибирует как свободный Ха-фактор, так и связанный с фибрином. Способность блокировать Ха-фактор отличает препараты для перорального применения от лекарственного средства для парентерального введения (фондапаринукс), который действует через активизацию антитромбина III и не может подавлять Ха-фактор, включенный в состав протромбиназного комплекса.

Фармакокинетика

Ривароксабан – активный препарат, обладает высокой биодоступностью при приеме внутрь, связь с белками 92-95% (в основном с сывороточным альбумином). Большая часть дозы ривароксабана (2/3) подвергается метаболизму в печени с образованием неактивных метаболитов, которые в равных долях выводятся через ЖКТ и почки, 1/3 введенного препарата выводится через почки в неизменном виде путем канальцевой секреции. Таким образом, считается, что ривароксабан обладает двойным путем выведения, что может быть предпочтительно для пациентов с умеренной почечной недостаточностью.

Особенности фармакокинетики ривароксабана



Лекарственное взаимодействие

Не рекомендовано совместное назначение ривароксабана и препарата кетоконазола (противогрибковое средство группы азолов) и ритонавир (ингибитор протеаз ВИЧ). Данные лекарственные средства являются одновременно мощными ингибиторами фермента системы цитохрома P₄₅₀ CYP3A4 и P-гликопептида, что может приводить к существенному повышению концентрации ривароксабана в организме. Совместное применение умеренных ингибиторов CYP3A4 и P-гликопептида (эритромицин, кларитромицин, флуконазол и др.) не оказывают существенно значимого влияния на клинический эффект ривароксабана.

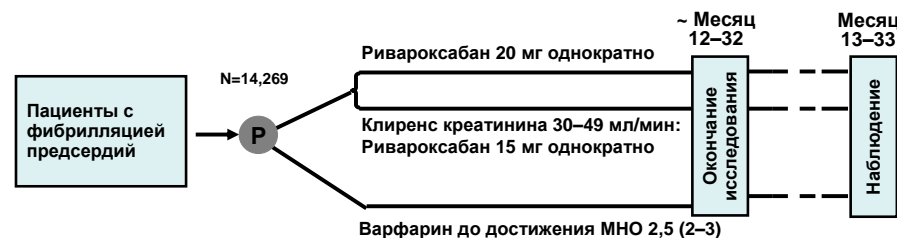
Применение ривароксабана одновременно с сильными индукторами цитохрома P₄₅₀ (рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и др.) может сопровождаться изменением фармакокинетики препарата. Согласно инструкции, сочетание с данными препаратами не требует изменения режима дозирования ривароксабана, но результаты лекарственного взаимодействия являются малоизученными и требуют дополнительной осторожности.

Лабораторный контроль

На фоне применения ривароксабана возможно изменение показателей коагулограммы (АЧТВ, ПТ, МНО), однако данные методы не стандартизированы для определения его эффективности и безопасности.

Исследование ROCKET AF: ривароксабан против варфарина

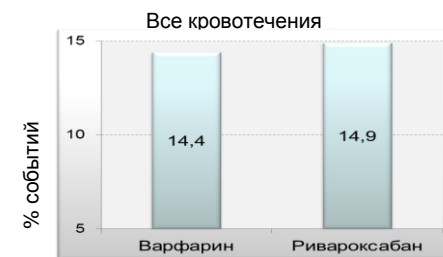
Рандомизированное, двойное слепое, с двойным плацебо-контролем



Patel et al. Am Heart J 2010;159:340-347.

Результаты исследования: Ривароксабан продемонстрировал сопоставимую с варфарином эффективность по профилактике ишемического инсульта и системным тромбоэмболиями. Частота внутримозговых кровоизлияний была ниже, но других преимуществ по частоте массивных кровотечений не было.

Первичная точка оценки безопасности



Manesh R. Patel et al. N Engl J Med 2011;365:883-91.

Применение

Первоначально препарат был исследован для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных после ортопедических операций. В дальнейшем, после дополнительных клинических исследований, показания были расширены для пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом. Однако, для каждой клинической ситуации существует своя форма выпуска и рекомендованный режим дозирования.

Форма выпуска: табл. 10 мг.

Показания для применения: профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим вмешательствам на нижних конечностях. Рекомендованная доза: 10 мг 1 р/сут, начальную дозу можно принимать через 6-8 ч. после окончания операции при условии стабильного гемостаза.

Форма выпуска: табл. 15 мг, 20 мг.

Показания для применения: профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения.

На основании данных многоцентрового исследования, при нормальной выделительной функции почек рекомендованная доза 20 мг 1 р/сут, при умеренном нарушении (КК = 49-30 мл/мин) – 15 мг 1 р/сут.

Форма выпуска: табл. 2,5 мг.

Показания для применения: профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у больных после острого коронарного синдрома, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинации с АСК или с АСК и тиенопиридинами (клопидогрел, тиклопидин). Рекомендованная доза: 2,5 мг 1 р/сут, назначение препарата проводится после отмены антикоагулянтов для парентерального введения.

Побочное действие ривароксабана

1. Кровотечение (ЖКТ, носовые, из уrogenитального тракта)
2. Гематома при ушибе
3. Анемия
4. Нарушения ЖКТ (диспепсия, тошнота, запор, боли)
5. Повышение активности трансаминаз

Противопоказания для назначения ривароксабана

1. Кровотечения (желудочно-кишечные и др.)
2. Заболевания печени с коагулопатией
3. Почечная недостаточность (клиренс креатинина < 15 мл/мин)
4. Беременность и период грудного вскармливания
5. Возраст до 18 лет
6. Повышенная чувствительность к препарату
7. Врожденный дефицит лактазы

Апиксабан

Апиксабан (Эликвис) – аналогично ривароксабану является высокоселективным прямым ингибитором активированного Ха-фактора для перорального применения.

Большинство характеристик препарата сопоставимы с ривароксабаном: оба препарата являются активными веществами, подвергаются метаболизму с участием системы цитохрома P₄₅₀ CYP3A4 и P-гликопептида, имеют двойной путь выведения, однако для апиксабана выведение через ЖКТ выражено в большей степени, что может иметь некоторое преимущества для пациентов с нарушением выделительной функции почек.

Сравнительная характеристика селективных ингибиторов фактора Ха

	Ривароксабан	Апиксабан
Биодоступность	До 90%, активный препарат	До 50%, активный препарат
Метаболизм	Участие фермента системы цитохрома P ₄₅₀ CYP3A4 и P-гликопептида	
Выведение	Почки 67%, ЖКТ 33%, 1/3 введенной дозы выводится в неизменном виде	Почки 25%, ЖКТ 75%, 3/4 введенной дозы выводится в неизменном виде
Результаты исследования у больных с ФП		
Влияние на профилактику тромбозов	Назначение в дозе 20 мг 1 р/сут сопоставимо с варфарином по результатам профилактики инсульта и артериальных тромбозов	Назначение в дозе 5 мг 2 р/сут превосходит варфарин по результатам профилактики инсульта и артериальных тромбозов
Влияние на геморрагические осложнения	По сравнению с варфарином меньше риск геморрагического инсульта и внутричерепных кровотечений, сопоставимый риск ЖКТ-кровотечений	По сравнению с варфарином меньше риск геморрагического инсульта, внутричерепных кровотечений, кровотечений из ЖКТ

Форма выпуска: табл. 2,5 мг, 5 мг.

Показания для применения:

1. Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов.

Режим дозирования: по 2,5 мг 2 р/сут.

2. Профилактика инсультов, системных тромбоэмболий и снижение смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Режим дозирования: по 5 мг 2 р/сут.

Несмотря на более предсказуемую фармакокинетику новых прямых антикоагулянтов для перорального применения, по сравнению с варфарином, для каждого из них существует проблема лекарственного взаимодействия.

Влияние совместного применения лекарственных средств на концентрацию активного вещества в плазме крови

	Дабигатран этексилат 	Ривароксабан 	Апиксабан 
Верапамил	+12-180% (снизить дозу и принимать одновременно)	Минимальные взаимодействия	Данные не доступны
Амиодарон	+12-60%	Минимальные взаимодействия	Данные не доступны
Кетоконазол, Вориконазол	+140-150%	+100%	До +160%
Рифампицин, Карбамазепин, Фенобарбитал	-66%	До -50%	До -54%
Антациды (H2-блокаторы, ИПП, Al-Mg-гидроксиды)	-12-30%	Нет взаимодействия	Данные не доступны

H. Heidbuchel et al., Europace (2013) 15, 625–651

Проведение сравнительного анализа антикоагулянтов для перорального приема позволяет выделить ряд особенностей их назначения.

1. Варфарин обладает медленным началом действия и постепенным уменьшением антикоагулянтного эффекта после отмены, что может создавать дополнительные сложности у пациентов при выполнении хирургических вмешательств.

2. Варфарин требует индивидуального подбора дозы по показателям МНО.

3. Вариабельная фармакокинетика варфарина, подверженная влиянию разнообразных факторов (диета, прием алкоголя, лекарственные средства, генетические особенности пациента), повышает риск неэффективного применения препарата и, одновременно, частоту развития геморрагических осложнений.

4. Новые антикоагулянты для перорального применения имеют стабильные режимы дозирования и не требуют контроля МНО на фоне их применения. Однако, в настоящее время, стандартизированных и внедренных в клиническую практику лабораторных тестов для определения влияния новых лекарственных средств на систему гемостаза не существует.

5. Основными клиническими показаниями для использования прямых пероральных антикоагулянтов является длительная профилактика тромбо-

за у пациентов после ортопедических операций и у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. В связи с отсутствием результатов клинических исследований для новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с ФП и сопутствующими клапанными нарушениями препаратом выбора остается варфарин.

6. Согласно рекомендациям при осуществлении выбора препарата для длительной профилактики, у пациентов с фибрилляцией предсердий предлагается руководствоваться результатами сравнительных клинических исследований:

- Дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут и апиксабан в дозе 5 мг 2 р/сут превосходят варфарин по эффективности в снижении риска тромбозмболии и инсульта, ривароксабан в дозе 20 мг 1 р/сут имеет сопоставимую эффективность;

- все новые антикоагулянты в исследованиях показали меньший риск развития у пациентов внутримозговых кровоизлияний и геморрагических инсультов;

- Дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут и ривароксабан в дозе 20 мг 1 р/сут имеют сопоставимый с варфарином риск ЖКТ кровотечений, дабигатран в дозе 110 мг 2 р/сут и апиксабан в дозе 5 мг 2 р/сут продемонстрировали относительно меньший риск больших кровотечений;

- при наличии почечной недостаточности из новых антикоагулянтов препаратами выбора являются ривароксабан и апиксабан, имеющие двойной путь выведения и разработанный режим дозирования.

Сравнительная характеристика пероральных антикоагулянтов

	Варфарин	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Мишень действия	4 фактора	IIa	Ха	Ха
T достижения максимального эффекта	3-5 дней (до 10 дней)	1 час	1 час	1 час
Контроль МНО	+	-	-	-
Кратность назначения	1 р/сут	2 р/сут	1 р/сут	2 р/сут
Режим дозирования у больных с ФП	Индивидуальный (целевое значение МНО)	150 мг 2 р/сут при риске кровотечения 110 мг 2 р/сут	20 мг 1 р/сут	5 мг 2 р/сут при риске кровотечения 2,5 мг 2 р/сут
Путь выведения	(почки, печень) неактивные метаболиты	почки	двойной путь, преимущественно через почки	двойной путь, преимущественно через ЖКТ
Назначение при ХПН	+	110 мг 2 р/сут	15 мг 1 р/сут	2,5 мг 2 р/сут
Противопоказаны при уровне КК		КК<30 мл/мин	КК<15 мл/мин	КК<15 мл/мин

Разработка и внедрение в клиническую практику антикоагулянтов для перорального применения, назначение которых не требует постоянного контроля МНО и проводится с использованием стабильных режимов дозирования, создает возможность для индивидуального выбора препаратов с учетом клинического состояния пациента. При этом, в реальной клинической практике достаточно часто встречается ситуация, требующая перехода с одной группы препаратов, влияющих на систему гемостаза, на другую. Изменение фармакотерапии должно сопровождаться особым контролем со стороны лечащего врача, так как сопровождается повышением риска тромботических и геморрагических осложнений.

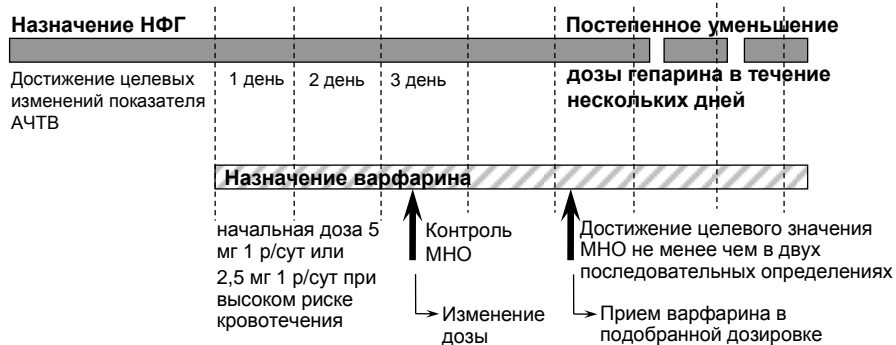
Наиболее частыми изменениями лечения являются:

1. переход с назначения прямых антикоагулянтов (НФГ, НМГ) на прием варфарина и обратно;
2. переход с назначения прямых антикоагулянтов (НФГ, НМГ) на прием прямых антикоагулянтов для перорального приема;
3. переход с варфарина на прием прямых пероральных антикоагулянтов;
4. переход с прямых пероральных антикоагулянтов на варфарин.

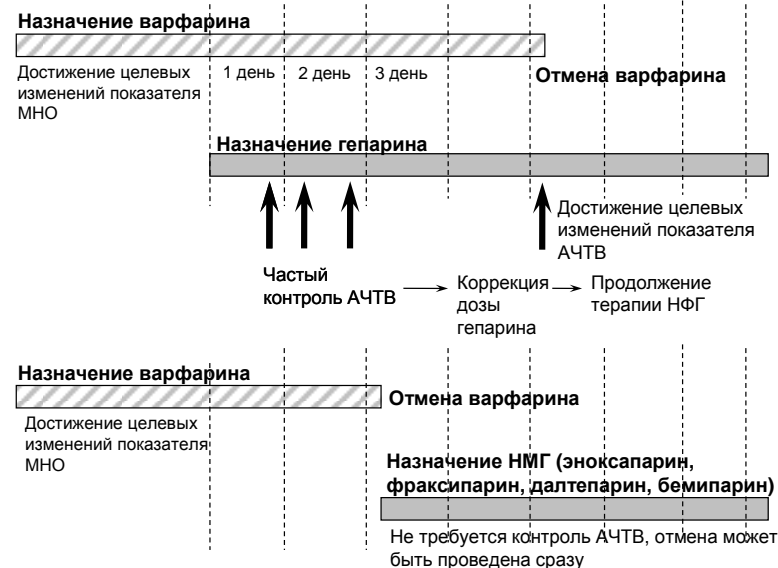
При осуществлении перехода с антикоагулянтов прямого действия на варфарин ключевым моментом является одновременное назначение препаратов до момента достижения целевого уровня МНО. Только после этого, на фоне продолжения приема варфарина в подобранной дозе возможно проводить постепенную отмену нефракционированного гепарина. При назначении низкомолекулярных гепаринов отмену антикоагулянтов прямого действия можно провести сразу, как только будет достигнут целевой уровень МНО.

В клинической практике необходимость подобной смены препаратов возможна, например, при проведении срочной кардиоверсии у больных с фибрилляцией предсердий с необходимостью последующей длительной тромбопрофилактики.

Переход с назначения антикоагулянтов прямого действия на назначение варфарина



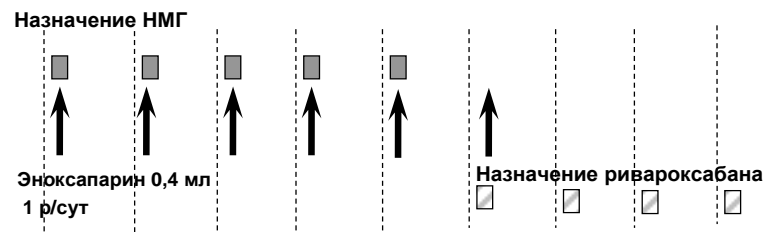
Переход с приема варфарина на назначение антикоагулянтов прямого действия



Обратный переход с приема антикоагулянтов непрямого действия на гепарин (нефракционированный или низкомолекулярные) необходим, например, в случае планового оперативного вмешательства у пациента, который длительно принимает варфарин по поводу сопутствующих заболеваний.

При назначении новых антикоагулянтов прямого действия вместо препаратов для парентерального введения назначение таблетированных средств проводится вместо очередного подкожного введения НМГ. Таким образом, прием антикоагулянтов не прерывается и смена терапии проводится достаточно быстро.

Переход с назначения НМГ на прием антикоагулянтов прямого действия для перорального приема (дабигатран, ривароксабан, апиксабан)



ТЕСТЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Выбрать один правильный ответ

1. АНТИКОАГУЛЯНТ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ:

- 1) гепарин
- 2) варфарин
- 3) этамзилат
- 4) фенилин
- 5) все перечисленные

2. АНТИКОАГУЛЯНТ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ:

- 1) гепарин
- 2) стрептокиназа
- 3) дабигатран
- 4) варфарин
- 5) фондапаринукс

3. ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ:

- 1) варфарин
- 2) апиксабан
- 3) ривароксабан
- 4) дабигатран
- 5) все перечисленные

4. АНТАГОНИСТАМИ ВИТАМИНА К ЯВЛЯЮТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ:

- 1) коагулянты прямого действия
- 2) коагулянты непрямого действия
- 3) антикоагулянты непрямого действия
- 4) низкомолекулярные гепарины
- 5) ингибиторы фибринолиза

5. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ГЕПАРИНА:

- 1) геморрагический синдром
- 2) аллергические реакции
- 3) рикошетные тромбозы
- 4) остеопороз
- 5) все перечисленные

6. ПОКАЗАТЕЛЬ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ГЕПАРИНОМ:

- 1) МНО
- 2) АЧТВ
- 3) количество эритроцитов в моче
- 4) уровень тромбоцитов крови
- 5) все перечисленные

7. АНТАГОНИСТ ВАРФАРИНА:

- 1) гепарин
- 2) бивалирудин
- 3) протамина сульфат
- 4) викасол
- 5) ривароксабан

8. АНТИДОТ ГЕПАРИНА:

- 1) гепарин
- 2) бивалирудин
- 3) протамина сульфат
- 4) викасол
- 5) фондапаринукс

9. ПРЯМЫЕ ИНГИБИТОРЫ Ха ФАКТОРА:

- 1) апиксабан
- 2) ривароксабан
- 3) фондапаринукс
- 4) все перечисленные
- 5) ни один из перечисленных

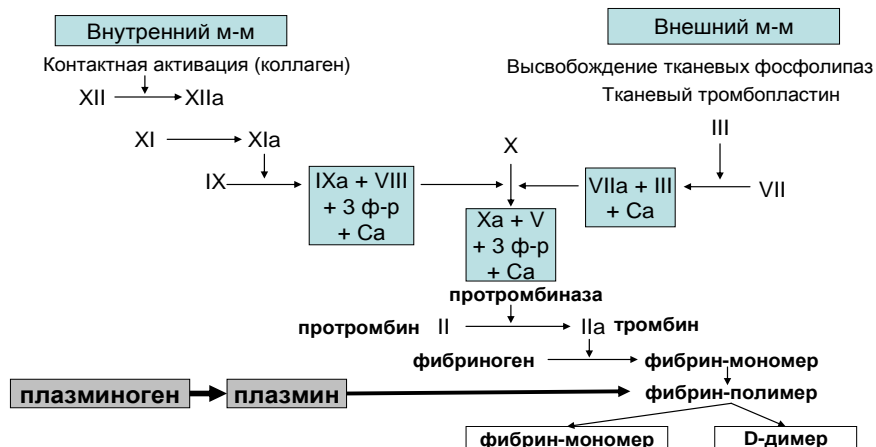
10. КАКИЕ УТВЕРЖДЕНИЯ О ГЕПАРИНЕ ЯВЛЯЮТСЯ ПРАВИЛЬНЫМИ:

- 1) гепарин не проходит через плаценту и в молоко матери
- 2) действие гепарина зависит от содержания в крови антитромбина III
- 3) используется для профилактики тромбозов
- 4) при применении гепарина с глюкокортикоидами увеличивается риск желудочно-кишечных кровотечений
- 5) все перечисленные

РАЗДЕЛ 4

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ФИБРИНОЛИТИКОВ

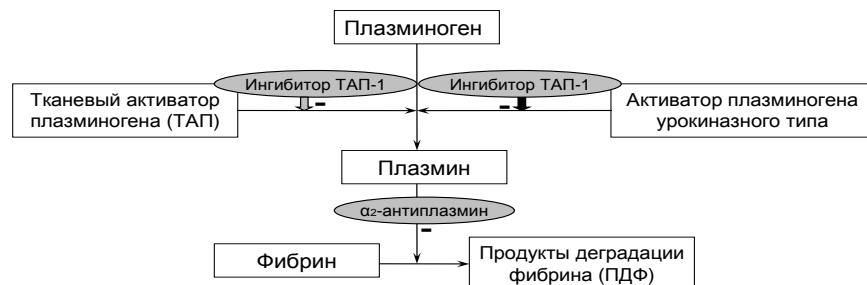
Фибринолитическая (плазминовая) система



Фибринолитическая система – ферментная система, вызывающая прогрессирующее расщепление фибриногена и фибрина

- Стрептокиназа
- Алтеплаза (Актилизе)
- Тенектеплаза (Метализе)
- Проурокиназа рекомбинантная (Пулолаза)

Активаторы и ингибиторы фибринолитической системы



Стрептокиназа

Препарат является белком, полученным из культуры β-гемолитического стрептококка. Стрептокиназа образует комплекс с плазминогеном, который превращается в комплекс плазмин-стрептокиназа, активирующий другие молекулы плазминогена. В результате активизируется процесс фибринолиза с образованием продуктов деградации фибрина.

Надостатки стрептокиназы:

- Вещество не обладает сродством к фибрину и активирует преимущественно циркулирующие молекулы плазминогена, что не позволяет стрептокиназе действовать локально внутри тромба. В результате, применение стрептокиназы может сопровождаться системной гипокоагуляцией и гипофибриногемией, на фоне применения существует высокий риск кровотечений.

- В результате бактериального происхождения стрептокиназа обладает антигенными свойствами. Антитела могут сохраняться в течение нескольких лет после использования, что делает проблематичным повторное назначение препарата. Также из-за антигенных свойств стрептокиназа может вызывать анафилактические реакции, частота которых составляет до 0,1%. Для предотвращения развития тяжелых осложнений аутоиммунной природы **стрептокиназу нельзя вводить повторно начиная с 5-го дня от первой дозы и в течение двух последующих лет!**

- Стрептокиназа в большей степени эффективна для фибринолиза свежих тромбов, давность образования которых до 3 ч.

Показания для применения:

- острый инфаркт миокарда со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ;
- тяжелая ТЭЛА;
- отдельные случаи тромбоза глубоких вен.

Урокиназа

Прямой активатор плазминогена, не обладает фибринспецифичностью.

Проурокиназа (Пулолаза)

Рекомбинантный фибрин-специфический активатор плазминогена урокиназного типа. Действующим элементом препарата является модифицированная молекула урокиназы человека, созданная с помощью генной инженерии. Под воздействием плазмينا одноцепочечная молекула проурокиназы превращается в более активную двухцепочечную молекулу, в области тромба специфически взаимодействует с плазминогеном, связанным с фибрином. Как следствие обладает фибринспецифичностью, не угнетается ингибиторами, циркулирующими в плазме крови. Обладает относительно более длительным периодом полувыведения.

Показания для применения – острый инфаркт миокарда со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ.

Тканевые активаторы пламиногена (Алтеплаза, Тенектеплаза)

Препараты являются рекомбинантными фибрин-специфическими активаторами пламиногена, производными естественного тканевого активатора пламиногена (ТАП). Алтеплаза и тенектеплаза связываются с фибриновым компонентом тромба и избирательно катализируют превращение связанного с тромбом пламиногена в плазмин. До момента активации препараты находятся в системном кровотоке в относительно не активном состоянии, что уменьшает негативное воздействие на систему гемостаза и снижает риск кровотечений на фоне проводимой фибринолитической терапии.

Алтеплаза (Актилизе)

Достоинства:

- высокая специфичность к фибрину, действует снаружи и внутри тромба;
- действует как на «свежий» фибрин, так и на долго существующий, с выраженными перекрестными связями;
- не обладает аллергенными свойствами, можно вводить повторно;
- в отличие от стрептокиназы реже вызывает гипотонию и шок.

Недостатки:

- препарат подвержен влиянию ингибитора активатора пламиногена, что требует длительной инфузии;
- существует опасность ретромбоза и образования новых тромбов, поэтому дополнительно назначаются антиагреганты и антикоагулянты прямого действия.

Показания для применения: тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда в течение 12 ч. от начала заболевания, тромболитическая терапия отсрой массивной ТЭЛА, ишемический инсульт в первые 4,5 ч. у тщательно отобранных пациентов.

Тенектеплаза (Метализе)

Тенектеплаза – производное алтеплазы, созданное с помощью генной инженерии за счет замены аминокислотных остатков в трех участках исходной молекулы.

Достоинства:

- По сравнению с алтеплазой обладает более выраженной фибриноспецифичностью, в исследованиях отмечается меньший риск повторных реокклюзий по сравнению с алтеплазой и снижение риска внутричерепных кровотечений.
- Препарат устойчив к действию эндогенных ингибиторов активаторов пламиногена (ингибиторы ТАП-1), а также обладает увеличенным периодом полувыведения. Данные характеристики способствуют эффективности препарата при однократном болюсном введении и формирует наиболее простой режим дозирования.

Показания для применения: тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда.

Сравнительная характеристика фибринолитиков

Характеристика	Стрептокиназа	Проурокиназа	Алтеплаза	Тенектеплаза
Происхождение	Бактериальный белок	Белок человека, полученный биотехнологическим путем (модифицированная молекула урокиназы)	Белок человека, полученный биотехнологическим путем	Белок человека, полученный биотехнологическим путем (модифицированная молекула алтеплазы)
Тромболитик	1-го поколения	3-го поколения	2-го поколения	3-го поколения
Время полувыведения	15 - 20 мин	30 - 42 мин	4 - 8 мин	20 - 24 мин
Специфичность для фибрина	нет	++	++	+++
Системный фибринолиз	Вызывает	Не вызывает		
Иммунные реакции	Сильный иммуноген	Не вызывает иммунных реакций		
Способ в/в введения	Инфузия	Болюс + инфузия	Болюс + инфузия	Болюс
Дополнительная терапия	АСК	АСК гепарин		
Возможность применения на догоспитальном этапе. Оценка сложности процедуры введения	Сложно из-за высокой частоты геморрагических осложнений и других побочных эффектов	Возможно	Возможно. Сложная процедура, требует точной дозировки препарата на массу тела, включает использование двух инфузионных этапов с различной концентрацией препарата	Возможно

Схемы введения тромболитиков

Стрептокиназа	Вводится в/в в дозе 1 500 000 МЕ за 30-60 мин в небольшом количестве 0,9% раствора хлорида натрия.
Алтеплаза	Растворяется в 100-200 мл дистиллированной воды или 0,9% раствора хлорида натрия и вводится в/в по схеме «болюс+инфузия». Доза препарата 1 мг/кг массы тела (но не более 100 мг). Болюс составляет 15 мг; последующая инфузия 0,75 мг/кг массы тела за 30 минут (но не более 50 мг), затем 0,5 мг/кг (но не более 35 мг) за 60 мин (общая продолжительность инфузии 1,5 ч).
Проурокиназа	Растворяется в 100-200 мл дистиллированной воды или 0,9% раствора хлорида натрия и вводится в/в по схеме «болюс+инфузия». Болюс составляет 2 млн МЕ, последующая инфузия 4 млн МЕ в течение 30-60 мин.
Тенектеплаза	Вводится в/в болюсом однократно. Дозировка определяется массой тела (МТ) больного: 30 мг при МТ<60 кг, 35 мг при 60-70 кг, 40 мг при 70-80 кг, 45 мг при 80-90 кг, 50 мг при МТ>90 кг.

Контроль коагулограммы на фоне проведения фибринолитической терапии

Основные методы	Рекомендуемые значения	Примечание
Концентрация фибриногена	Более 1 г/л	Падение фибриногена до уровня менее 1,0 г/л способствует риску кровотечения
Тромбиновое время	Увеличение	Связанное с гипофибриногемией и влиянием продуктов фибринолиза и фибринолиза на преобразование фибриногена в фибрин (конечный этап свертывания)
Уровень D-димера в плазме	Свыше 500 нг/мл	Маркер интенсивности лизиса стабилизированного фибрина
Концентрация пламиногена	Не менее 65%	Назначение стрептокиназы мало эффективно при выраженном снижении концентрации пламиногена

Побочные эффекты фибринолитиков

- Аллергические реакции (стрептокиназа)
- Артериальная гипотония (стрептокиназа)
- Реперфузионные аритмии
- Кровотечения различной локализации (наружные, внутренние)

Выделяют ряд факторов, предрасполагающих к развитию внутричерепных кровоизлияний на фоне проведения фибринолитической терапии. К ним относятся:

- пожилой возраст
- повышенное систолическое и/или диастолическое давление
- низкая масса тела
- женский пол
- rt-PA + гепарин

Лечение кровотечений, возникших при осуществлении тромболитической терапии включает назначение свежемороженой плазмы, факторов свертывания крови, антифибринолитических средств.

Противопоказания к проведению тромболитической терапии

Абсолютные:

- геморрагический инсульт в анамнезе;
- негеморрагический инсульт или другие цереброваскулярные события в предшествующий 1 год;
- внутричерепное новообразование;
- активное внутреннее кровотечение (за исключением менструального);
- подозрение на расслоение аорты.

Относительные:

- тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия при поступлении (АД >180/110 мм рт. ст.);
- цереброваскулярное событие в анамнезе или цереброваскулярная патология, не упомянутая в абсолютных противопоказаниях;
- продолжающееся использование непрямых антикоагулянтов с МНО 2-3;
- геморрагический диатез;
- недавняя травма (в предшествующие 2-4 нед), включая травму головы, травматическую или длительную (>10 мин) сердечно-легочную реанимацию;
- крупная операция в предшествующие 3 нед;
- пункция сосудов, не поддающихся прижатию;
- недавнее (2-4 нед назад) внутреннее кровотечение;
- для стрептокиназы: ее предшествующее введение или аллергическая реакция в анамнезе;
- беременность, лактация;
- активная пептическая язва;
- хроническая тяжелая артериальная гипертензия в анамнезе;
- возраст до 18 лет.

ТЕСТЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Выбрать один правильный ответ

1. ФИБРИНОЛИТИКИ:

- 1) стрептокиназа
- 2) альтеплаза
- 3) пулолаза
- 4) тенектеплаза
- 5) все перечисленные

2. ПОКАЗАНИЕ К НАЗНАЧЕНИЮ ТЕНЕКТЕПЛАЗЫ:

- 1) ишемический инсульт
- 2) анемия
- 3) острый инфаркт миокарда
- 4) артериальная гипертензия
- 5) сахарный диабет

3. НАИМЕНЬШИЙ ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ И НЕОБХОДИМОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ВНУТРИВЕННОЙ ИНФУЗИИ ХАРАКТЕРНЫ ДЛЯ ФИБРИНОЛИТИКА:

- 1) амилаза
- 2) проурокиназа
- 3) альтеплаза
- 4) тенектеплаза
- 5) дорназа альфа

4. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ФИБРИНОЛИТИКОВ:

- 1) гипофибриногенемия
- 2) кровотечения
- 3) гипотония
- 4) реперфузионные аритмии
- 5) все перечисленное

5. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ТРОМБОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ:

- 1) кровотечения
- 2) послеоперационный период
- 3) возраст старше 70 лет
- 4) беременность
- 5) все верно

6. НАИБОЛЕЕ ВЫСОКОЙ ФИБРИНОСПЕЦИФИЧНОСТЬЮ ОБЛАДАЕТ:

- 1) ацетилсалициловая кислота
- 2) дорназа альфа
- 3) транексамовая кислота
- 4) тенектеплаза
- 5) стрептокиназа

7. ОДНОКРАТНОЕ БОЛЮСНОЕ ВВЕДЕНИЕ ВОЗМОЖНО ДЛЯ ФИБРИНОЛИТИКА:

- 1) стрептокиназа
- 2) проурокиназа
- 3) альтеплаза
- 4) тенектеплаза
- 5) для всех перечисленных

8. ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ ФИБРИНОЛИТИКОВ:

- 1) пероральный
- 2) подкожный
- 3) внутримышечный
- 4) внутривенный
- 5) все перечисленные

9. НАИБОЛЬШЕЙ ИММУНОГЕННОСТЬЮ ОБЛАДАЕТ ФИБРИНОЛИТИК:

- 1) стрептокиназа
- 2) проурокиназа
- 3) альтеплаза
- 4) тенектеплаза
- 5) пулолаза

10. ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКЕ ФИБРИНОЛИТИКОВ НАИБОЛЕЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНО ВВЕДЕНИЕ ПРЕПАРАТА:

- 1) гепарин
- 2) варфарин
- 3) эноксапарин
- 4) ацетилсалициловая кислота
- 5) аминокaproновая кислота

РАЗДЕЛ 5

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

При повреждении небольших по калибру кровеносных сосудов происходит естественный гемостаз за счет механизмов свертывания крови. Однако, при патологии свертывающей системы, а также при повреждении средних и крупных артериальных стволов самопроизвольная остановка кровотечения может не наступить. В таком случае от врача требуются неотложные меры, направленные на предотвращение невосполнимой кровопотери, в том числе, назначение гемостатических средств.

Кровоостанавливающие средства, или гемостатики (от греч. haima – кровь, stasis – остановка) – средства, повышающие свертываемость крови и способствующие предупреждению и остановке кровотечения. Возможны два пути достижения кровоостанавливающего эффекта: активация процесса свертывания (прокоагулянты; проагреганты) или ингибирование процесса фибринолиза для сохранения стабильного тромба (антифибринолитические средства).

Гемостатические средства классифицируются на средства резорбтивного (системного) и местного действия, а также по механизму действия. Гемостатический эффект средств резорбтивного действия развивается при поступлении препаратов данной группы в кровь, а гемостатический эффект средств местного действия - при их непосредственном контакте с кровоточащими тканями.

Классификация

1. Стимулирующие агрегацию тромбоцитов (проагреганты):

- этамзилат (дицинон)

2. Коагулянты прямого действия:

- тромбин
- фибриноген
- комбинированные средства: губки гемостатические (желатиновые, коллагеновые и др., тахокомб)
- факторы свертывания VIII и IX (фактор VIII - агемфил А, криопреципитат, октанат и др.; фактора IX – агемфил Б, моноаин и др.)
- рекомбинантные препараты факторов свертывания крови: фактора свертывания VII (эптаког альфа – НовоСэвен, Коагил VII), фактора VIII (октоког альфа – Когенэйт ФС и др.; мороктоког)

3. Коагулянты (прокоагулянты) непрямого действия (препараты витамина К):

- менадиона натрия бисульфит (викасол)

4. Ингибиторы фибринолиза:

- апротинин (ингитрил, контрикал, гордокс)
- аминокапроновая кислота
- транексамовая кислота

5. Средства, уменьшающие проницаемость сосудистой стенки:

- синтетического происхождения: этамзилат (дицинон), кальция добезилат (докси-хем), трибенозид (гливенол), рутозид
- растительного происхождения: настойки, экстракты, настои растений: водяного перца, кровохлебки, арники и др.; эсцин (экстракт семян конского каштана)
- препараты витаминов: аскорбиновая кислота, рутин, аскорутин.

1. Проагреганты Этамзилат (Дицинон)

Механизм действия:

- стимулирует образование тромбоцитов и их выход из костного мозга;
- активизирует образование тканевого тромбопластина (фактор III) в месте повреждения мелких сосудов;
- способствует адгезии и агрегации тромбоцитов;
- обладает антигиалуронидазной активностью (подавляет расщепление мукополисахаридов сосудистой стенки, что приводит к повышению устойчивости капилляров и нормализации их проницаемости при патологических состояниях).

Показания к применению:

- паренхиматозные и капиллярные кровотечения, в хирургии при операциях на хорошо васкуляризованных органах и тканях, при оперативных вмешательствах в стоматологической (удаление кист, гранулем, экстракция зубов и др.), урологической (простатэктомия и др.), офтальмологической (удаление катаракты, противоглаукоматозные операции и др.), отоларингологической практике (тонзиллэктомия, микрохирургические операции на ухе и др.);
- кишечное, почечное, легочное кровотечение, метро- и меноррагии при фиброме, вторичные кровотечения на фоне тромбоцитопении и тромбоцитопатии, гипокоагуляция, гематурия, внутричерепное кровоизлияние (в т.ч. у новорожденных и недоношенных детей), носовые кровотечения при артериальной гипертензии, геморрагический васкулит, геморрагический диатез, заболевания сосудов с геморрагическим синдромом;
- диабетическая микроангиопатия (геморрагическая диабетическая ретинопатия, повторное кровоизлияние в сетчатку, гемофтальм).

Форма выпуска:

- раствор для в/м и в/в введ 125 мг/мл (амп.) 2 мл
- табл. 250 мг

Назначают внутривенно, внутримышечно, подконъюнктивально, ретробульбарно и внутрь.

Гемостатическое действие препарата развивается при внутривенном введении через 5-15 мин, достигает максимума через 1-2 ч, длится 4-6 ч и более. При внутримышечном введении эффект наступает несколько медленнее. При приеме внутрь максимальный эффект отмечается через 3 ч. После курсового лечения эффект сохраняется 5-8 сут.

Препарат не влияет на протромбиновое время, не обладает гиперкоагуляционными свойствами

Рекомендации по клиническому применению:

В офтальмологической практике вводят ретробульбарно и подконъюнктивально по 125 мг.

Внутрь, разовая доза для взрослых – 0,25-0,5 г, при необходимости может быть увеличена до 0,75 г; парентерально – 0,125-0,25 г, при необходимости увеличивают до 0,375 г.

Взрослым: при оперативных вмешательствах профилактически – в/в или в/м за 1 ч до операции – 0,25-0,5 г или внутрь, независимо от приема пищи, за 3 ч до операции – 0,5-0,75 г. При необходимости 0,25-0,5 г в/в во время операции и профилактически 0,5-0,75 г в/в, в/м или 1,5-2 г внутрь, равномерно в течение суток – после операции.

При геморрагическом синдроме внутрь или парентерально 250-500 мг сразу, затем по 250 мг каждые 4-6, в суточной дозе до 1,5 г.

Детям: при оперативных вмешательствах профилактически – внутрь, 1-12 мг/кг в 2 приема в течение 3-5 дней. При необходимости во время операции в/в, 8-10 мг/кг.

Раствор для инъекций можно применять местно (стерильный тампон пропитывают и накладывают на рану).

Введение в дозе 10 мг/кг за 1 ч до декстранов (средняя молекулярная масса 30-40 тыс. Da) предотвращает их антиагрегантное действие; введение после не оказывает гемостатического действия.

Возможно сочетание с аминокaproновой кислотой и менадиона натрия бисульфитом.

Противопоказания: геморрагии на фоне антикоагулянтов, тромбозы, тромбозмболии (в т.ч. в анамнезе). При геморрагических осложнениях, связанных с передозировкой антикоагулянтов, рекомендуется использовать специфические антидоты.

Не следует применять этамзилат при кровотечениях, вызванных антикоагулянтам

2. Коагулянты прямого действия

Тромбин

Форма выпуска: лиоф. для приг. р-ра для местного и наружного прим. По 125 МЕ (амп.) 10 мл

Раствор тромбина используют **только местно** для остановки кровотечения из мелких сосудов, паренхиматозных органов (например, при операциях на печени, мозге, почках), при десневых, носовых и других капиллярных кровотечениях.

Способ применения: содержимое ампулы разводят в 10 мл 0,9% натрия хлорида, раствором тромбина пропитывают марлевые тампоны и прикладывают их к кровоточащей поверхности, после остановки кровотечения тампон удаляется. При наличии губки – может быть оставлена в ране, т.к. она в последствие рассасывается.

Введение растворов тромбина внутривенно и внутримышечно НЕ ДОПУСКАЕТСЯ, т.к. угрожает распространенным тромбозом! Применение не эффективно при кровотечениях из крупных сосудов

Фибриноген – естественная составная часть крови, I фактор свертывания крови. В организме под влиянием тромбина он превращается в фибрин и образуется тромб. ЛС получают из плазмы крови человека. Применяют при кровотечениях, связанных с пониженным содержанием фибриногена в крови в травматологической, хирургической, гинекологической практике, гемофилии. Вводят раствор фибриногена в вену через систему с фильтром капельно. Противопоказан при тромбозах различной этиологии, повышенной свертываемости крови, инфаркте миокарда.

Желатиновые губки («Спонгостан», «Жельфоум») – имеют однородную пористую структуру, изготавливаются из высушенной очищенной желатиновой пены. Локальный гемостатический эффект основан на активации тромбоцитов, попадающих в поры губки, формировании тромбоцитарного агрегата на ее поверхности и образовании фибринового сгустка. Данные средства используются при капиллярных, паренхиматозных и венозных кровотечениях в стоматологии, малой проктологии, абдоминальной хирургии, отоларингологии и гинекологии. Полная биодеструкция губок наступает через 3-5 недель.

Коллагеновые пластинки («ТиссуФлайс», «Губка гемостатическая коллагеновая», «Колапол») – широко распространенные местные гемостатические средства, кровоостанавливающий эффект которых основан на агрегации тромбоцитов на разветвленной сети коллагеновых волокон пластины.

Подобно желатиновым губкам, коллагеновые материалы также могут оставаться в операционной ране после достижения гемостаза, т. к. губка постепенно лизируется в организме, а продукты лизиса (а также лекарственные вещества, которые нередко включаются в состав таких губок) оказывают стимулирующее влияние на репаративные процессы. Применяются в общехирургической практике для остановки паренхиматозных и капиллярных кровотечений, остановки кровотечения из синусов твердой мозговой оболочки и костномозговых каналов, регенерации костной ткани.

Нередко коллагеновые местные гемостатики комбинируются с антисептическими препаратами, антибиотиками, репаративными. Так, **«Губка гемостатическая коллагеновая»**, состоящая из коллагена, фурацилина и борной кислоты, оказывает гемостатическое действие, стимулирует восстановление тканей, полностью рассасывается в полости или ране. Производное нитрофурана – фурацилин и борная кислота оказывают антибактериальное действие, в том числе в отношении грам-отрицательных микроорганизмов, часто инфицирующих раневую поверхность.

Форма выпуска: губка диаметром 11 мм, 50x50 мм, 90x90 мм, упакована герметично. Показания к применению:

Капиллярные и паренхиматозные кровотечения, трофические язвы, пролежни, повреждения кожных покровов, носовые кровотечения, отит, кровотечения из синусов твердой мозговой оболочки, альвеолярное кровотечение; гемостаз на фоне стоматологических вмешательств; заполнение дефектов паренхиматозных органов.

Противопоказания:

- при кровотечениях больших сосудов
- повышенной чувствительности к фурацилину и другим нитрофуранам
- артериальное кровотечение
- гнойные раны, пиодермия

Губка «Метуракол», в состав которой входит коллаген и нестероидный анаболик – производное пиперидина – метилурацил, помимо местного гемостатического эффекта, оказывает репаративное действие, ускоряя рост и созревание грануляционной ткани, эпителизацию раны. Она находит применение в комплексном лечении трофических и лучевых язв, пролежней, глубоких и длительно незаживающих ран, ожогов кожи, эрозивно-язвенных поражений слизистой полости рта.

Фибриновый клей («Тиссукол Кит», «Берипласт») – основные компоненты клея (фибриноген, фактор XIII, тромбин) выделяются из донорской плазмы. При нанесении на раневую поверхность происходит полимеризация клея с образованием эластичной фибриновой пленки. В ходе заживления раны образовавшийся фибриновый сверток полностью рассасывается. Клей применяется в хирургической практике для остановки паренхиматозных и капиллярных кровотечений, герметизации анастомозов.

Препараты целлюлозы («Оксицелодекс», «Серджисел») – порошки, состоящие из окисленной целлюлозы, полиглюкина и воды. Готовятся непосредственно перед применением и используются в качестве гемостатического пломбирочного материала в стоматологии, а та же при пункционных транскутанных биопсиях паренхиматозных органов. Серджисел фибриллар – нетканый многослойный материал из окисленной регенерированной целлюлозы. При контакте Серджисел с кровью создается кислая среда (pH 2,5 – 3,0), которая усиливает гемостатические качества, основанные на впитывающих способностях оксицеллюлозы. В кислой среде собственные тромбоциты и разрушившиеся эритроциты, выделившие кислый гематин, выступают в роли каркаса для образования тромбоцитарного сгустка. Кислый гематин окрашивает серджисел в темно-коричневый цвет.

Комбинированные препараты – одним из самых надежных и применяемых в практике комбинированных локальных гемостатических средств является **«ТахоКомб»**.

Состав: фибриноген + тромбин (2 ME) на 1 см²

Форма выпуска: губка размером 2,5x3x0,5 см; : губка размером 4,8x4,8x0,5 см; : губка размером 9,5x4,8x0,5 см

Препарат состоит из коллагеновой пластины, покрытой сухими фибриногеном, тромбином и апротинином. После контакта с раневой кровоточащей поверхностью факторы свертывания растворяются и создают прочные связи между коллагеном и раневой поверхностью, одновременно тромбин катализирует превращение фибриногена в фибрин, а апротинин тормозит фибринолиз. Полная биодегенерация пластины происходит в организме в течение 3-6 недель.

Используется в качестве местного гемостатика в общехирургической практике при кровотечениях из паренхиматозных органов, при операциях аорто-коронарного шунтирования (гемостаз в местах проколов) и других оперативных пособиях. Местно, в стерильных условиях на предварительно очищенную раневую поверхность накладывают губку стороной, покрытой факторами свертывания (помечено желтым цветом), и прижимают в течение 3-5 минут. При сухих ранах перед использованием губку рекомендуется увлажнить физиологическим раствором. Размер и количество губок выбирают в зависимости от величины закрываемой раневой поверхности. Края раны необходимо перекрыть на 1-2 см. Если используют несколько губок, то края их при наложении должны перекрываться (в виде «черепицы»). При необходимости губку режут до или после наложения на рану

Необходимо также упомянуть о местном действии некоторых системных вазоконстрикторов, таких как адреналин (эпинефрин), но в настоящее время применение их ограничено стоматологией, отоларингологией и эндоскопической практикой при кровоточивости слизистых оболочек и гастродуоденальных язв.

Факторы свертывания VIII и IX

Препараты этих факторов предназначены только для лечения больных гемофилией типа А или В.

Препараты факторов VIII и IX получают из больших объемов плазмы донорской крови. Все препараты проходят обработку для инактивации вирусов, не содержат ВИЧ и вирусов гепатита С и представляют собой безопасные и эффективные средства. В настоящее время все чаще используют рекомбинантные факторы свертывания, полученные методом генной инженерии, которые не содержат вирусов и не уступают по эффективности природным факторам.

Заместительная терапия факторами свертывания крови может назначаться с профилактической и лечебной целью. Детям с тяжелой формой гемофилии для профилактики кровотечений и сохранения функции суставов регулярно вводят препараты факторов VIII и IX.

Для профилактики кровоизлияний - «профилактическое лечение»: для больных гемофилией А – 25 МЕ/кг веса тела 3 раза в неделю; для больных гемофилией В – 25 МЕ/кг 2 раза в неделю, с целью остановки кровотечения (симптоматическая гемостатическая терапия – «лечение по требованию» – в зависимости от клинической ситуации).

Степень восполнения дефицита факторов VIII и IX, необходимая для остановки кровотечения*

	Гемофилия А		Гемофилия В	
	Уровень фактора VIII в плазме (МЕ/дл)	Доза (МЕ/кг)	Уровень фактора IX в плазме (МЕ/дл)	Доза (МЕ/кг)
Легкий гемартроз (ранняя стадия)	40-60	20-30	40-60	40-50
Тяжелый гемартроз, особенно травматический	50-100	25-50	50-75	50-60
Операция, тяжелая травма, внутричерепное кровоизлияние	80-120	40-60	60-80	50-70

*Определенная часть введенного препарата фактора IX связывается с эндотелием, поэтому его уровень в плазме оказывается ниже уровня введенного в той же дозе фактора VIII. Таким образом, для достижения сопоставимого с фактором VIII уровня доза фактора IX должна быть выше.

Фактор Виллебранда + фактор свертывания VIII (Вилате, Гемате П)

Показания к применению:

- лечение и профилактика кровотечений при болезни Виллебранда (при количественном и/или качественном дефиците фактора Виллебранда);
- лечение и профилактика кровотечений при врожденной гемофилии А;
- лечение и профилактика кровотечений у пациентов с приобретенным дефицитом фактора свертывания крови VIII.

Противопоказания к применению: детский возраст до 6 лет (в связи с недостаточностью данных); повышенная чувствительность к фактору свертывания крови VIII, фактору Виллебранда и/или другим компонентам препарата.

Комбинированный препарат «Фейба» - содержит факторы II, IX и X преимущественно в неактивированной форме, а также активированный фактор VII.

Показания к применению:

- лечение и профилактика кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А;
- лечение и профилактика кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии В;
- лечение и профилактика кровотечений у пациентов с приобретенными коагулопатиями вследствие ингибиторов к факторам VIII, IX и XI;
- для длительной терапии при ИИТ (программы индукции иммунной толерантности) с концентратом фактора VIII во избежание развития кровоточивости.

Не рекомендуется использовать антифибринолитические средства в комбинации с препаратом Фейба.

Эптаког альфа (НовоСэвен, Коагил VII)

Рекомбинантный фактор свертывания VIIa с молекулярной массой, равной приблизительно 50000 дальтон.

Показания к применению: кровотечения и профилактика массивных кровотечений при хирургических операциях у больных с наследственной или приобретенной гемофилией с ингибиторами к фактору свертывания VIII и фактору свертывания IX; наследственный дефицит фактора VII; у пациентов с тромбастенией Гланцмана при наличии антител к гликопротеинам IIb-IIIa и рефрактерностью (в настоящем или прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы.

Вводят в/в в течение 2-5 мин в виде болюсной инъекции. Разовая доза составляет 3-6 КЕД (60-120 мкг)/кг. Рекомендуемая начальная доза - 4.5 КЕД (90 мкг)/кг. Частота введения устанавливается индивидуально. Дозы препарата определяются в зависимости от тяжести кровотечения и клинического эффекта. При превышении рекомендуемой дозы в 10-20 раз повышается риск развития артериального и/или венозного тромбоза. В связи с этим необходим тщательный динамический контроль клинического состояния и показателей коагулограммы.

Свежемороженая плазма (СЗП) – получают путем центрифугирования или автоматического плазмозереза из цельной донорской крови. Гемостатический эффект СЗП основан на высоком содержании факторов свертывания крови и их ингибиторов.

Свежая тромбоцитарная масса – используется для купирования кровотечения, обусловленного нехваткой тромбоцитов (при болезни Верльгофа, апластической анемии, лучевой болезни и др.). Переливание заготовленной в пластиковых мешках на сепараторе клеток крови свежей тромбоцитарной массы проводят в условиях гематологических центров. Кровотечение в этом случае останавливается «на игле», т.е. во время инфузии массы.

Показания к переливанию тромбоцитарной массы:

- Кровотечение, обусловленное снижением числа или нарушением функций тромбоцитов.
- Тромбоцитопения вследствие гемодилюции, обусловленной переливанием больших объемов эритроцитарной массы во время операции или после травмы.
- Профилактика кровотечений у больных с тромбоцитопенией перед проведением инвазивных процедур или недавнее кровоизлияние в жизненно важные органы.
- Профилактика кровотечений у больных, получающих мощные ингибиторы функций тромбоцитов (клопидогрель, прасугрель или комбинации препаратов), перед проведением инвазивных процедур.
- Профилактика кровотечений у больных с числом тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$ и сниженной продукцией тромбоцитов вследствие замещения костного мозга опухолевыми клетками, снижения клеточности костного мозга после лучевой или химиотерапии, угнетения кроветворения в связи с трансплантацией кроветворных стволовых клеток.

3. Коагулянты непрямого действия

Менадиона натрия бисульфит (Викасол)

Витамин К – группа производных нафтохинона. Различают витамин К₁, поступающей в организм с растительной пищей, витамин К₂, содержащийся в продуктах животного происхождения и образующийся кишечными бактериями. Лекарственный препарат **викасол (менадиона натрия бисульфит)** – водорастворимый синтетический аналог витамина К₃. Вызывает эффект не сам викасол, а образующиеся из него витамины К₁ и К₂. Способствует синтезу протромбина и проконвертина, повышает свертываемость крови за счет усиления синтеза II, VII, IX, X факторов свертывания.

Препараты витамина К являются стимуляторами синтеза факторов свертывающей системы. Сами непосредственно на гемостаз не влияют!

Викасол активен при кровоточивости, связанной с пониженным содержанием в крови протромбина. Эффект после введения в организм развивается при сохраненной синтетической функции печени примерно через сутки – повышается количество факторов коагуляционного гемостаза.

Применяют для повышения коагуляционного потенциала при дефиците факторов свертывающей системы как метод профилактики геморрагических осложнений при клинических ситуациях, когда есть риск развития кровотечений. Также применяют при нарушениях энтерального питания или дисфункции кишечника, где витамин К синтезируется; детям с родовой травмой после завершения заменяющего переливания крови; при гепатитах и задержке поступления желчи в кишечник; беременным для предупреждения кровоточивости у новорожденных; при геморрагических явлениях у недоношенных и др.

Может применяться как антидот антикоагулянтов непрямого действия при передозировке или необходимости их инверсии перед плановым оперативным лечением.

Форма выпуска:

Рекомендации по клиническому применению

В/м, разовая доза для взрослых – 10-15 мг, суточная – 30 мг.

Внутрь, суточная доза для взрослых – 15-30 мг.

Детям: новорожденным – до 4 мг/сут., до 1 года – 2-5 мг/сут., до 2 лет – 6 мг/сут., 3-4 лет – 8 мг/сут., 5-9 лет – 10 мг/сут., 10-14 лет – 15 мг/сут.

Продолжительность лечения 3-4 дня, после 4-дневного перерыва курс повторяют.

При хирургических вмешательствах с возможным сильным паренхиматозным кровотечением назначают в течение 2-3 дней перед операцией.

Викасол обладает окисляющими свойствами и при введении повышенных доз может вызвать у новорожденных гемолиз эритроцитов и метгемоглобинемию.

4. Ингибиторы фибринолиза

- апротинин (ингитрил, контрикал, гордокс)
- аминокaproновая кислота
- транексамовая кислота
- аминотетилбензойная кислота (амбен)

Механизм действия:

угнетают фибринолиз за счёт конкурентного блокирования активаторов плазминогена и (частично) неконкурентного ингибирования плазмина, что препятствует лизированию сформированного фибринового сгустка.

Апротинин.

Антиферментный препарат, получаемый из органов (легкие и др.) крупного рогатого скота, поливалентный ингибитор протеиназ. Активность апротинина выражают в различных единицах: КИЕ – калликреин инактивирующие единицы; Ph.Eur.U – трипсин инактивирующие единицы Европейской Фармакопеи, 1 Ph.Eur.U соответствует 1800 КИЕ; АТрЕ – антитрипсиновые единицы, 1 АТрЕ соответствует 1,33 КИЕ.

Механизм действия: ингибирует протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, калликреин, плазмин и др.) в крови и тканях. После в/в введения быстро распределяется во внеклеточном пространстве, кратковременно накапливается в печени. $T_{1/2}$ из плазмы крови – около 150 мин. Медленно распадается под действием лизосомальных ферментов почек и экскретируется с мочой. Ингибируя плазмин, понижает фибринолитическую активность крови, тормозит фибринолиз и оказывает гемостатическое действие при коагулопатиях.

В качестве гемостатика эффективен при кровотечениях на фоне гиперфибринолиза: посттравматическое, послеоперационное (особенно при операциях на предстательной железе, легких), до, после и во время родов (в т.ч. при эмболии околоплодными водами); полименорея. В качестве вспомогательной терапии – коагулопатии, характеризующиеся вторичным гиперфибринолизом (в начальной фазе, до наступления эффекта после применения гепарина и замещения факторов свертывания); массивное кровотечение (во время тромболитической терапии), при проведении экстракорпорального кровообращения.

В/в вводят только в положении лежа. Перед применением необходимо провести кожную пробу для выявления возможной индивидуальной гиперчувствительности. Нередко вызывает гипотензию, анафилактические реакции вплоть до развития анафилактического шока (особенно при повторных введениях). С осторожностью следует назначать лицам, склонным к аллергическим реакциям, а также пациентам, которые за 2-3 дня до этого получали миорелаксанты. У некоторых больных может вызывать тяжелую почечную недостаточность, обусловленную снижением почечного кровотока. В связи с риском этого осложнения в США препарат запрещен.

Противопоказания: гиперчувствительность, синдром ДВС, беременность (I триместр), кормление грудью.

Ранее использовался для лечения панкреатита и панкреонекроза. Однако, в настоящее время показания к применению апротинина и его аналогов существенно изменены. Так, он исключен из рекомендаций по лечению острого (и, тем более, – хронического) панкреатита как не подтвердивший эффективности по критериям доказательной медицины не только на Западе (США и Европа), но и в России. При этом установлено, что апротинин эффективен для купирования проявлений опийного абстинентного синдрома.

Транексамовая кислота и аминокaproновая кислота – синтетические аналоги лизина. Взаимодействуют с лизинсвязывающими участками плазминогена, блокируя его связывание с природным субстратом - фибрином.

Аминокaproновая кислота

(6-аминогексановая кислота или ϵ -аминокaproновая кислота).

Тормозит превращение профибринолизина в фибринолизин, по-видимому, за счет ингибирования активатора этого процесса, а также оказывает прямое угнетающее влияние на фибринолизин; тормозит активирующее действие стрептокиназы, урокиназы и тканевых киназ на фибринолиз, нейтрализует эффекты калликреина, трипсина и гиалуронидазы, уменьшает проницаемость капилляров. Обладает противоаллергической активностью, улучшает антиоксидантную функцию печени.

При внутривенном введении действие проявляется через 15–20 минут. Препарат быстро выводится почками: примерно 40–60% введенного количества через 4 часа выделяется с мочой в неизменном виде.

Показания к применению: кровотечения (гиперфибринолиз, гипо- и афибриногенемия), кровотечения при хирургических вмешательствах и патологических состояниях, сопровождающихся повышением фибринолитической активности крови (при нейрохирургических, внутриполостных, торакальных, гинекологических и урологических операциях, в том числе на предстательной железе, лёгких, поджелудочной железе; тонзиллэктомии, после стоматологических вмешательств, при операциях с использованием аппарата искусственного кровообращения); заболевания внутренних органов с геморрагическим синдромом; преждевременное отслоение плаценты, осложненный аборт; профилактика вторичной гипофибриногенемии при массивных переливаниях консервированной крови.

При назначении аминокaproновой кислоты необходимо контролировать фибринолитическую активность крови и содержание фибриногена.

Транексамовая кислота

(транс-пара(аминометил)-циклогексанкарбоновая кислота).

Основной эффект препарата связан с его способностью обратимо блокировать лизинсвязывающие места в молекуле плазминогена, тем самым предотвращая взаимодействие плазмина (огена) с лизиновыми местами в фибриновом полимере. Как следствие, фибрин не разрушается. В дополнение к этому транексамовая кислота усиливает синтез коллагена, что способствует сохранению фибринового матрикса и увеличивает прочность тромба. Вместе оба перечисленных эффекта транексамовой кислоты способствуют стабилизации тромба.

Обладает местным и системным гемостатическим действием при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза, а также противовоспалительным, противоаллергическим, противобактериальным и противогрибковым действиями за счет подавления образования кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях. В эксперименте подтверждена собственная анальгетическая активность транексамовой кислоты, а также сверхсуммарный потенцирующий эффект в отношении анальгетической активности опиатов.

После перорального приема транексамовая кислота всасывается на 30-50%, причем прием пищи не влияет на этот показатель. Пресистемный метаболизм практически отсутствует, и средняя максимальная концентрация в плазме крови после перорального приема достигается через 2-3 ч. В терапевтических дозах связывание с белками плазмы крови минимально (3 %). Время полувыведения составляет 1,5-2 ч. Препарат практически не метаболизируется в организме и потому в неизменном виде выводится почками с мочой. Антифибринолитическая концентрация в различных тканях сохраняется 17 ч, в плазме – до 7-8 ч.

Показания к применению:

- состояния, при которых развивается системный гиперфибринолиз (передозировка активаторов плазминогена: стрептокиназы, урокиназы и др.);

- при локализованных геморрагиях вследствие усиления местной фибринолитической активности (после тонзиллэктомии, операциях на простате, мочевом пузыре, меноррагиях);

- при хирургических операциях и различных патологических процессах с повышением фибринолитической активности крови (операциях на легких, сердце, сосудах, щитовидной и поджелудочной железах; после стоматологических вмешательств; при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, длительной задержке в полости матки мертвого плода, маточном кровотечении);

- предупреждение развития вторичной гипофибриногенемии при массивных переливаниях консервированной крови.

Форма выпуска: табл. (250 мг, 500 мг), р-р для в/в введ. 50 мг/мл (5 мл)

Рекомендации по клиническому применению

При местном фибринолизе – по 1,0-1,5 г 2-3 р/сут.

При профузном маточном кровотечении назначают по 1,0-1,5 г 3-4 р/сут. в течение 3-4 дней.

При повторных носовых кровотечениях назначают по 1 г 3 р/сут. в течение 7 дней.

После операции конизации шейки матки назначают по 1,5 г 3 р/сут. в течение 12-14 дней.

Больным с коагулопатиями после экстракции зуба назначают по 25 мг/кг 3-4 р/сут. в течение 6-8 дней.

При наследственном ангионевротическом отеке назначают по 1-1,5 г 2-3 р/сут. постоянно или с перерывами в зависимости от наличия продромальных симптомов.

У больных с клинически выраженным атеросклерозом, сопряженным с высоким риском инфаркта миокарда и инсульта, транексамовую и аминакапроновую кислоты используют с осторожностью.

5. Средства, уменьшающие проницаемость сосудистой стенки

Препараты:

- синтетического происхождения: этамзилат (дицинон), кальция добезилат (докси-хем), трибенозид (гливенол), рутозид

- растительного происхождения: настойки, экстракты, настои растений: водяного перца, кровохлебки, арники и др.; эсцин (экстракт семян конского каштана)

- препараты витаминов: аскорбиновая кислота, рутин, аскорутин.

Механизмы действия мало изучены и неодинаковы у отдельных препаратов. Для части из них эффект может быть обусловлен ингибированием активности гиалуронидазы и антибрадикининовым действием. Этамзилат и кальция добезилат понижают проницаемость сосудов, стимулируя образование мукополисахаридов большой молекулярной массы в стенке капилляров (кроме того, они стимулируют образование тромбопластина и фактора III свертывающей системы крови, нормализуют адгезивность тромбоцитов, оказывая кровоостанавливающее действие при капиллярных кровотечениях); трибенозид проявляет антагонизм к брадикинину, гистамину и серотонину.

В связи с различиями в механизме действия показания к отдельным препаратам также различаются. Кальция добезилат применяют при ангиопатиях разного генеза и заболеваниях, сопровождающихся повышением сосудистой проницаемости, геморрагическом и посттромботическом синдроме, варикозном расширении вен, флебитах, тромбофлебитах, трофических язвах и др. Рутозид, трибенозид, эсцин и препараты конского каштана эффективны преимущественно при варикозном расширении вен, флебитах, тромбофлебитах и трофических поражениях кожи, возникающих вследствие венозного застоя. Этамзилат применяют главным образом для профилактики и остановки капиллярных кровотечений.

Кальция добезилат (Докси-Хем) – табл. 250 мг. Внутрь взрослым назначают по 250 мг после или во время еды 3-4 р/сут. Возможны диспептические расстройства, аллергическая сыпь, требующие отмены препарата. Противопоказан при беременности.

Трибенозид (гливенол) – табл. 200 мг; капс. 400 мг; свечи (400 мг трибенозида и 40 мг лидокаина) и 5% крем (в сочетании с лидокаином) для местного лечения геморроя. Внутрь назначают таблетки или капсулы (не разжевывая) по 0,6-1,2 г в сутки (в 2-3 приема во время или после еды). Противопоказан в первом триместре беременности.

Эсцин (аэсцин, репарил, эскузан и др.) – таблетки и драже, содержащие по 20 мг эсцина; драже, содержащие 250 мг густого экстракта семян конского каштана (5 мг эсцина); капли для приема внутрь с содержанием в 1 мл от 50 до 62,5 мг сухого экстракта конского каштана (10 мг эсцина) и 5 мг тиамин гидрохлорида; сухое вещество для приготовления раствора для инъекций по 5 мг в ампулах; 1% гель эсцина, содержащий также диэтиламин салицилат (препарат репарил-гель N) для наружного применения.

Формы для приема внутрь назначают из расчета 5-20 мг эсцина 2-3 раза в день. Гель применяют при ушибах, подкожных гематомах, растяжении связок, тендовагинитах, радикулите, поверхностных флебитах, нанося его тонким слоем на кожу в зоне патологического процесса. Противопоказания: беременность, грудное вскармливание ребенка.

Рутозид (венорутон, троксевазин) – табл. 20 мг и табл. форте 500 мг; капс. 300 мг; р-р. для в/в и в/м введ. 10% (амп.) 5 мл; гель в тубах 2% для наружного применения. Внутрь взрослым назначают по 500-600 мг препарата в сутки, переходя через 5-7 дней на поддерживающую дозу 300 мг/сут на период от 2 до 4 нед. Внутривенно обычно через день по 5 мл 10% р-ра. Гель наносят тонким слоем на кожу над пораженными венами. Противопоказан при беременности.

Десмопрессин (адиуретин, минирин, эмосинт)

Препарат является синтетическим аналогом антидиуретического гормона задней доли гипофиза (вазопрессина). Первоначально разрабатывался как препарат для лечения несахарного диабета, однако впоследствии оказалось, что в более высоких дозах он повышает концентрацию фактора Виллебранда и фактора VIII. Эффективен для остановки кровотечения у больных с легкой степенью гемофилии А, болезнью фон Виллебранда и некоторыми аномалиями тромбоцитов, особенно в тех случаях, когда необходимую концентрацию соответствующих факторов свертывания достаточно поддерживать в течение короткого периода.

Десмопрессин стимулирует высвобождение ТАП, поэтому в дополнение к десмопрессину часто приходится назначать антифибринолитические средства, ингибирующие ТАП (транексамовую кислоту или аминокапроновую кислоту). Для более быстрой остановки кровотечений из ран можно использовать десмопрессин для местного применения.

Десмопрессин обычно назначают в дозе 0,3 мкг/кг подкожно, однако его можно вводить интраназально и внутривенно. Концентрация фактора VIII и фактора Виллебранда достигает максимума через 30-60 мин после введения десмопрессина, через 4-6 часов можно ввести дополнительную дозу, однако ее эффект чаще всего бывает более низким (тахифилаксия). При внутривенном введении эффект наступает в течение 20-30 минут достигая максимума через 2 часа при дозировке 0,4 мкг/кг.

Десмопрессин обладает антидиуретическим действием, поэтому может вызывать задержку жидкости и, как следствие, гипонатриемию, проявляющуюся головной болью. Если предполагается повторное применение препарата, необходимо следить за уровнем натрия в сыворотке. У детей задержка жидкости может приводить к судорогам, поэтому детям младше 2 лет противопоказан. Больным с клинически выраженным атеросклерозом десмопрессин не назначают, поскольку повышение уровня фактора VIII или фактора Виллебранда увеличивает риск тромбоза.

Клинико-фармакологические подходы к лечению кровотечений (Кукес В.Г. и др., 2012 с доп.)

Заболевание/синдром	Выбор ЛС
Дефицит факторов свертывания, синтезируемых при участии витамина К	Викасол
Врожденный дефицит факторов свертывания (гемофилии)	Препараты факторов свертывания, свежезамороженная плазма
Врожденный дефицит факторов свертывания (болезнь Виллебранда)	Десмопрессин, препараты сыворотки, содержащие фактор Виллебранда
Кровотечения, связанные с уменьшением количества тромбоцитов или нарушениями их функций	Тромбоцитарная масса, этамзилат
Профилактика и лечение послеоперационных кровотечений	Этамзилат, аминокaproновая кислота, транексамовая кислота, фибриноген
Геморрагический синдром, связанный с передозировкой антикоагулянтов прямого действия	Протамин сульфат
Кровотечения на фоне онкологических и деструктивных заболеваний – легочные, желудочно-кишечные и маточные кровотечения, связанные с повышением проницаемости сосудистой стенки	Этамзилат, аминокaproновая кислота, транексамовая кислота
Геморрагический синдром, связанный с передозировкой антикоагулянтов непрямого действия	Викасол, этамзилат, свежезамороженная плазма
Геморрагический синдром, связанный с передозировкой тромболитических средств	Апротинин, аминокaproновая кислота, транексамовая кислота, фибриноген
Кровотечения из мелких сосудов (носовые кровотечения, кровотечения после экстракции зуба)	Местные средства, аминокaproновая кислота, транексамовая кислота
ДВС-синдром (коагулопатия потребления)	Фибриноген, свежезамороженная плазма

ТЕСТЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ
Выбрать один правильный ответ

1. КОАГУЛЯНТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ:

- 1) тромбин
- 2) эптаког альфа
- 3) фибриноген
- 4) тахокомб
- 5) все перечисленные

2. КОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ:

- 1) тромбин
- 2) этамзилат
- 3) викасол
- 4) варфарин
- 5) свежезамороженная плазма

3. ИНГИБИТОР ФИБРИНОЛИЗА:

- 1) этамзилат
- 2) викасол
- 3) ацетилсалициловая кислота
- 4) аминокaproновая кислота
- 5) аскорбиновая кислота

4. СТИМУЛЯТОР АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ (ПРОАГРЕГАНТ):

- 1) варфарин
- 2) этамзилат
- 3) гепарин
- 4) эноксапарин
- 5) все перечисленные

5. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ВИКАСОЛА СВЯЗАН С:

- 1) ингибированием фибринолиза
- 2) стимуляцией агрегации тромбоцитов
- 3) подавлением агрегации тромбоцитов
- 4) стимуляцией синтеза плазменных факторов свертывания крови в печени
- 5) нарушением синтеза плазменных факторов свертывания крови в печени

6. НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ ВИТАМИНА К:

- 1) через 10-20 минут
- 2) через 3-4 часа
- 3) через 8 часов
- 4) через 12-18 часов
- 5) через 3-4 недели

7. ОХАРАКТЕРИЗОВАТЬ ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА:

- 1) инактивируют факторы свертывания крови
- 2) нарушают синтез факторов свертывания крови в печени
- 3) нарушают переход плазминогена в плазмин
- 4) действие развивается в течение 2-3 дней
- 5) стимулируют переход плазминогена в плазмин

8. ОХАРАКТЕРИЗОВАТЬ ТРАНЕКСАМОВУЮ КИСЛОТУ:

- 1) биодоступность при приеме внутрь высокая
- 2) возможно применение при беременности
- 3) выпускается в таблетках и растворе для инъекций
- 4) более эффективна в сравнении с аминокaproновой кислотой
- 5) все перечисленное

9. СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ ПРОНИЦАЕМОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ:

- 1) аскорбиновая кислота
- 2) экстракт водяного перца
- 3) настой листьев крапивы
- 4) аскорутин
- 5) все перечисленные

10. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЭТАМЗИЛАТА СВЯЗАН С:

- 1) ингибированием фибринолиза
- 2) стимуляцией агрегации тромбоцитов
- 3) подавлением агрегации тромбоцитов
- 4) инактивацией плазменных факторов свертывания крови
- 5) нарушением синтеза плазменных факторов свертывания крови в печени

РАЗДЕЛ 6 ТРОМБОПРОФИЛАКТИКА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

6.1 Профилактика тромбозов при фибрилляции предсердий

«Фибрилляция предсердий» (ФП) и «мерцательная аритмия» - это равнозначные термины, обозначающие нарушение сердечного ритма.

Для ФП характерны следующие особенности:

- нерегулярные интервалы R-R;
- отсутствие отчетливых зубцов P на ЭКГ;
- интервал между двумя возбуждениями предсердий <200 мс.

Выделяют типы фибрилляции предсердий:

1. Впервые выявленная ФП – независимо от длительности и тяжести симптомов;
2. Пароксизмальная ФП – длительность до 7 сут., часто самостоятельно прекращается в течение первых 48 часов, но при аритмии более 48 часов повышается риск тромбообразования;
3. Персистирующая ФП – самостоятельно не прекращается, продолжается более 7 дней и требует медикаментозной или электрической кардиоверсии;
4. Длительно персистирующая ФП – продолжается в течение ≥ 1 года и выбрана стратегия контроля частоты сердечного ритма;
5. Постоянная ФП – сохранение аритмии при безуспешности предшествующих попыток кардиоверсии.

ФП разделяют на «клапанную» (искусственные клапаны сердца или ревматическое поражение клапанного аппарата) и «неклапанную». Термином «изолированная» ФП называют вариант нарушений ритма без структурно заболевания сердца.

Частота ФП составляет до 2% в популяции [Kirchof P., Auricchio A., Wax J., et al. 2007]. Распространенность ФП увеличивается с возрастом, возможно бессимптомное течение ФП, которая выявляется при мониторинге ЭКГ. Первым проявлением ФП может быть ишемический инсульт (ИИ) или транзиторная ишемическая атака (ТИА).

У большинства больных ФП прогрессирует, переходя в персистирующую или постоянную форму. Риск инсульта у больных с ФП в 5 раз выше.

Ишемический инсульт часто заканчивается смертью либо инвалидизацией пациента. Риск осложнений ФП одинаков как при коротких эпизодах, так и при постоянной форме аритмии.

В 2012 г. в России приняты рекомендации Российского кардиологического общества (РКО) и Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА) по диагностике и лечению ФП, в которых определены алгоритмы ведения больных. Важное значение для определения стратегии выбора антитромботической терапии имеет оценка риска инсульта (шкала CHA₂DS₂-VASc) и риска кровотечений (шкала HAS-BLED).

Расчет индекса риска развития инсульта и системных тромбоэмболий у больных ФП без поражения клапанов сердца по шкале CHA₂DS₂-VASc

Фактор риска	Баллы
Сердечная недостаточность / систолическая дисфункция левого желудочка	1
Артериальная гипертония	1
Возраст ≥ 74 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт/транзиторная ишемическая атака/системная тромбоэмболия	2
Заболевание сосудов	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1
Максимум 9 баллов	

Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED

Буква	Клиническая характеристика	Баллы
H	Артериальная гипертония >160 мм рт ст	1
A	Нарушение функции печени (хроническое заболевание печени, увеличение биохимических показателей в 2-3 раза) или почек (по 1 баллу)	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение (в анамнезе или склонность к кровотечению)	1
L	Лабильное МНО (недостаточный срок сохранения в целевом диапазоне < 60% времени)	1
E	Возраст > 65 лет	1
D	Прием некоторых лекарств (НПВС) или алкоголя (по 1 баллу)	1 или 2

Вероятность инсульта/системных тромбоэмболий прогрессивно возрастает при увеличении факторов риска, значимость которых может меняться с возрастом и в зависимости от прогрессирования сердечно-сосудистого заболевания.

У больных моложе 60 лет с «изолированной» ФП (отсутствуют признаки сердечно-сосудистого заболевания) риск инсульта низкий, однако присоединение артериальной гипертензии и возраст > 60 лет могут увеличивать вероятность развития инсульта.

Стратегия выбора антитромботической терапии

При клапанной ФП (ревматические пороки и протезы клапанов) – препаратом выбора являются антагонисты витамина К (варфарин, аценокумарол). Контроль показателей МНО должен учитывать тромбогенность протеза.

Целевое МНО при использовании непрямых антикоагулянтов у больных с механическими протезами клапанов сердца

Тромбогенность протеза	Факторы риска тромбоэмболических осложнений	
	нет	есть
Низкая	МНО 2,5	МНО 3,0
Умеренная	МНО 3,0	МНО 3,5
Высокая	МНО 3,5	МНО 4,0

* Низкая – протез аортального клапана, умеренная – протез двустворчатого клапана.

** Факторы риска тромбоэмболических осложнений – митральная, трикуспидальная или легочная позиция протеза, предшествующие тромбоэмболии, фибрилляция предсердий, диаметр левого предсердия > 50 мм, митральный стеноз, ФВ<35%, гиперкоагуляция.

При неклапанной ФП необходимо предварительно провести оценку риск инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Показания к проведению антитромботической терапии определяются не формой ФП (пароксизмальная, персистирующая, постоянная), а от наличия факторов риска тромбоэмболических осложнений, который оценивается по шкале CHA₂DS₂-VASc

В зависимости от количества баллов возможны следующие варианты:

1. По шкале CHA₂DS₂-VASc количество баллов = 0 (возраст <65 лет и изолированная ФП, включая женщин), в этом случае антитромботическая терапия не требуется.

2. По шкале CHA₂DS₂-VASc количество баллов ≥ 1, в данном случае у больного необходима антикоагулянтная терапия (антагонисты витамина К или новые пероральные антикоагулянты).

Выбор препарата зависит от предпочтений пациента, возможности регулярного лабораторного контроля (мониторирование МНО) и стоимости терапии. По мере старения больных эффективность АСК в профилактике ишемического инсульта снижается, тогда как эффективность пероральных антикоагулянтов (варфарин) сохраняется. Важно учитывать, что профилактика инсульта варфарином достаточна только в том случае, если время пребывания в терапевтическом диапазоне (МНО 2-3) более 70%.

У больных с количеством баллов по шкале HAS-BLED ≥3 рекомендуется соблюдать осторожность при лечении антитромботическими средствами, регулярно контролировать МНО (на фоне варфарина) либо назначать новые пероральные антикоагулянты, которые более эффективны и безопасны, чем антагонисты витамина К (варфарин, аценокумарол).

Шкала HAS-BLED не должна использоваться для отказа от лечения, но она позволяет определять риск кровотечения и по возможности влиять на модифицируемые факторы риска (показатели АД, прием некоторых лекарственных препаратов, алкоголя).

Препараты для антитромботической терапии

1. Антагонисты витамина К

Рекомендуется назначение производных кумарина (варфарин, аценокумарол) в связи с их более стабильной фармакокинетикой, что влияет на эффективность терапии. При непереносимости или недоступности производных кумарина назначают производные индандиола (фениндион).

Назначение любых антагонистов витамина К требует достижения терапевтического диапазона МНО 2-3. В период прерывания приема препаратов либо недостижения терапевтических значений МНО у больного ФП может развиваться ишемический инсульт.

Режим дозирования в 1-е сутки и 2-е сутки у большинства больных суточная доза варфарина 5-10 мг, аценокумарола 2-4 мг. В дальнейшем дозу препарата подбирают с учетом МНО. Лабораторный контроль проводят 1 раз в несколько дней до получения стабильного результата, затем контроль МНО 2-3 раза в неделю первые 2 недели, после достижения стабильных результатов – 1 раз в 4 недели. У пожилых пациентов, с ХСН, заболеванием печени, при повышенном риске кровотечения, возможно назначение более низких доз варфарина, однако это может потребовать больше времени для достижения целевого МНО.

В случае назначения варфарина пациенту высокого риска кровотечения необходимо выполнение фармакогенетического исследования. Это снижает возможность геморрагических осложнений при выявлении носительства полиморфизмов различных генов цитохрома P450 2C9 (CYP2C9), контролирующего метаболизм варфарина в печени и гена комплекса 1 витамин К эпиксид редуктазы (VKORC1) – молекулы мишени для антагонистов витамина К.

Наличие у пациентов разных генотипов CYP 2C9 и VKORC1 оказывает влияние на потребность в суточной дозе варфарина. Если у больного по результатам фармакогенетического исследования установлен полиморфизм CYP 2C9 и VKORC1, то для расчета персональной насыщающей и поддерживающей дозы варфарина возможно использование алгоритмов V.X.Gage, размещенного на сайте www.warfarindosing.org.

В 2010 г. FDA опубликовала таблицу, отражающую величины поддерживающих доз варфарина в зависимости от генетических особенностей пациента.

Рекомендации FDA по величинам поддерживающих доз варфарина в зависимости от носительства полиморфизмов CYP 2C9 и VKORC1.

VKORC1	CYP 2C9					
	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1
GG	5-7 мг	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2 мг
GA	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг
AA	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг

Довольно редко (1%) встречаются пациенты, которым необходимо назначать высокие поддерживающие дозы варфарина – 20 мг/сут. с последующим частым определением МНО для подбора индивидуальной дозы.

Учитывая, что антагонисты витамина К нарушают синтез в печени протромбина, других факторов свертывания (VII, IX, X), а также антикоагулянтных протеинов С и S, у больных с дефицитом протеина С в начале использования непрямых антикоагулянтов могут возникать тромбозы. В случае недостаточного образования в организме протеина С (по результатам генетического тестирования) в начале применения антагонистов витамина К обосновано введение гепарина.

Неустойчивый ответ на прием антагонистов витамина К может быть связан с патологией печени, при изменении диеты (салаты и овощи), употреблении алкоголя, при назначении лекарственных препаратов, влияющих на эффективность (амиодарон, НПВС).

Ведение больных, получающих варфарин, при высоких значениях МНО

состояние	вмешательство
3<МНО<5, нет существенного кровотечения	Снизить дозу или пропустить прием варфарина. Мониторировать МНО ежедневно и возобновить прием варфарина, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона (2-3).
5≤МНО<9, нет существенного кровотечения	Пропустить прием варфарина 1-2 раза, мониторировать МНО ежедневно и возобновить прием варфарина, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона (2-3). Если МНО остается высоким, дополнительно назначить витамин К ₁ (1-2 мг п/о).
9≤МНО, нет существенного кровотечения	Приостановить лечение варфарином и назначить витамин К ₁ в более высокой дозе (2,5-5 мг п/о) для уменьшения МНО в ближайшие 24-48 час. Мониторировать МНО ежедневно и возобновить прием варфарина в меньшей дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона (2-3).
Угрожающее жизни кровотечение	Приостановить лечение варфарином и использовать свежезамороженную плазму, концентрат протромбинового комплекса (КоПК) или рекомбинантный ФСК VII, дополненные витамином К ₁ (10 мг в виде медленной внутривенной инфузии). При необходимости повторить лечебные мероприятия в зависимости от величины МНО.

2. Новые пероральные антикоагулянты

- пероральные ингибиторы тромбина (дабигатрана этексилат);
- пероральные прямые ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан).

При выборе перорального антикоагулянта необходимо учитывать:

- по эффективности в отношении снижения частоты инсульта апиксабан и дабигатрана этексилат (150 мг 2 раза в день) превосходят варфарин, а эффективность ривароксабана и дабигатрана этексилата (110 мг 2 раза в день) сравнима с варфарином;
- при учете совокупной частоты крупных кровотечений безопасность дабигатрана этексилата (150 мг 2 раза в день) и ривароксабана сравнима с варфарином, а апиксабана и дабигатрана этексилата (110 мг 2 раза в день) имеет преимущество перед варфарином;
- при сравнении с варфарином обеих доз дабигатрана этексилата, ривароксабана, апиксабана сопряжено с более низкой частотой геморрагического инсульта и внутричерепных кровоизлияний;
- при использовании дабигатрана этексилата (150 мг 2 раза в день) и ривароксабана повышается риск кровотечений из желудочно-кишечного тракта;
- ривароксабан в исследовании ROCKET AF продемонстрировал тенденцию к снижению числа инфарктов миокарда, в сравнении с варфарином.

Режим дозирования новых пероральных антикоагулянтов

	Дабигатрана этексилат	Ривароксабан	Апиксабан
Форма выпуска	Капс. 110 и 150 мг	Табл. 10, 15, 20 мг	Табл. 2,5 и 5 мг
Суточная доза	150 мг 2 р/сут	во время еды 20 мг 1 р/сут	5 мг 2 р/сут
Доза при ХПН	110 мг 2 р/сут	15 мг 1 р/сут	2,5 мг 2 р/сут
Экскреция	80% через почки	2/3 через печень 1/3 через почки	25% через почки, 75% с калом
Особые указания	Риск кровотечений выше, если больной принимает верапамил, амиодарон, кетоконазол, НПВС	Активность снижается при приеме препарата натощак, поэтому его следует принимать во время еды. Риск кровотечения выше, если больной принимает кетоконазол, ритонавир, НПВС	

В отсутствие прямых сравнительных исследований не установлено, какой пероральный антикоагулянт имеет преимущество по эффективности. Нерешенным является вопрос о применении новых пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов, плохо соблюдающих режим лечения, а также в связи с лекарственным взаимодействием на фоне приема значительного количества препаратов.

3. Антитромбоцитарные препараты

Доказательство эффективности ацетилсалициловой кислоты (АСК) в отношении профилактики инсульта при ФП слабое. Прием АСК увеличивает риск крупных кровотечений либо внутричерепного кровоизлияния, особенно у пожилых пациентов. Сочетание АСК с клопидогрелом эффективнее, чем монотерапия АСК, однако комбинированная терапия увеличивает риск кровотечений.

Сочетание антагонистов витамина К (варфарин) с антитромбоцитарными препаратами (АСК или клопидогрел) не продемонстрировало преимуществ в профилактике ишемического инсульта, по сравнению с монотерапией антагонистами витамина К, однако данная комплексная терапия повышает риск кровотечений при достижении МНО $\geq 3,5$.

Рекомендации по профилактике тромбозмболических осложнений при ФП

1. У большинства больных с ФП < 48 часов кардиоверсия возможна на фоне введения низкомолекулярного гепарина, при этом риск инсульта не увеличивается.

2. Пациентам с продолжительностью ФП > 48 часов рекомендуются пероральные антикоагулянты (варфарин с достижением МНО 2-3 или дабигатран) 3 недели до кардиоверсии и 4 недели после кардиоверсии.

3. У пациентов после кардиоверсии при наличии факторов риска инсульта терапию пероральными антикоагулянтами (антагонисты витамина К) или новыми пероральными антикоагулянтами следует продолжать пожизненно.

4. Если пациент нуждается в хирургическом вмешательстве или диагностической процедуре, сопряженной с риском кровотечения, но у него нет механического протеза клапана сердца, и он не соответствует критериям высокого риска тромбозмболических осложнений, возможна временная отмена антагониста витамина К (варфарин) с созданием субтерапевтической антикоагуляции на срок до 48 час без временного перехода на гепарин.

5. Если пациент нуждается в хирургическом вмешательстве или диагностической процедуре, сопряженной с риском кровотечения, но у него имеется механический протез клапана сердца, он соответствует критериям высокого риска тромбозмболических осложнений, возможна временная отмена антагониста витамина К (варфарин) с переходом на терапевтические дозы нефракционированного или низкомолекулярного гепарина

6. После хирургического вмешательства возобновить прием варфарина в поддерживающей дозе вечером в день операции при условии адекватного гемостаза.

7. Если хирургическое вмешательство у больного высокого риска тромбоза требует прерывание приема пероральных антикоагулянтов на срок более 48 часов, возможно применение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина.

8. У больного с ФП и острым инсультом или ТИА перед началом приема антитромботической терапии необходимо добиться контроля АД и исключить кровоизлияние в головной мозг по результатам МРТ или КТ.

9. При отсутствии внутричерепного кровотечения вопрос о назначении пероральных антикоагулянтов должен рассматриваться через 2 недели после инсульта.

10. При наличии внутричерепного кровотечения назначать пероральные антикоагулянты не следует.

11. Если ишемический инсульт имеет большие размеры, назначение пероральных антикоагулянтов лучше отложить, учитывая риск геморрагической трансформации очага.

12. Если у больного ТИА, исключен инсульт, нет риска кровотечения, ему рекомендуют лечение антикоагулянтами.

13. Если у больного с ФП на фоне адекватной терапии варфарином (с достижением МНО 2-3) возник ишемический инсульт или системная тромбозмболия, стоит рассмотреть продолжение приема при МНО 3-3,5, без присоединения антитромбоцитарного препарата.

14. У пациентов с ФП и очень высоким риском тромбозмболических осложнений во время ЧКВ терапию антагонистами витамина К не прерывают, используют лучевой доступ.

15. Плановую кардиоверсию можно безопасно выполнять на фоне приема дабигатрана этексилата. Данных о проведении кардиоверсии на фоне апиксабана и ривароксабана не опубликовано.

Тактика проведения антикоагулянтной терапии при проведении кардиоверсии

кардиоверсия	Длительность приступа до 48 часов	Введение гепарина или низкомолекулярных гепаринов (НМГ)	Назначение прямых антикоагулянтов 5-7 дней	Нет ФР риска тромбоземболии, по шкале CHA2DS2-VASc 0 баллов → отмена назначения гепаринов через 5-7 дней Есть ФР риска тромбоземболии, по шкале CHA2DS2-VASc 1 балл → предпочтительно в дальнейшем назначение ОАК или аспирина 75-325 мг/сут Есть ФР риска тромбоземболии, по шкале ≥ 2 баллов → назначение ОАК
	Длительность приступа более 48 часов, есть риск формирования тромба в ушке ЛП	Назначение гепарина или НМГ	Назначение гепаринов в течение нескольких дней, переход на оральные антикоагулянты	Назначение оральных антикоагулянтов (ОАК) до 4 недель. В дальнейшем, если есть ФР риска тромбоземболии, по шкале CHA2DS2-VASc ≥ 1-2 баллов, то назначение антикоагулянтов продолжают пожизненно
	Длительность приступа более 48 часов или неизвестна, высокий риск формирования тромба в ушке ЛП	Назначение ОАК длительно в течение 3 недель	Назначение ОАК до 4 недель	В дальнейшем, если есть ФР риска тромбоземболии, по шкале CHA2DS2-VASc ≥ 1-2 баллов, то назначение антикоагулянтов продолжают пожизненно
	Длительность приступа более 48 часов или неизвестна, проведение чреспищеводной ЭХОКГ	При отсутствии тромба по данным ЭХОКГ - введение гепарина или НМГ (нет длительного периода предварительного назначения ОАК)	Назначение ОАК до 4 недель	В дальнейшем, если есть ФР риска тромбоземболии, по шкале CHA2DS2-VASc ≥ 1-2 баллов, то назначение антикоагулянтов продолжают пожизненно

Заключение:

Для профилактики инсульта и системной эмболии у больного с ФП следует назначить антитромботическую терапию в следующих случаях:

1. Если имеется неклапанная форма ФП, независимо от формы (персистирующая, постоянная) и частоты пароксизмов;
2. В анамнезе имеется ишемический инсульт (для вторичной профилактики);
3. Пациент перенес геморрагический инсульт, более чем 6 мес. назад;
4. У больного имеется хотя бы 1 балл по шкале CHA2DS2-VASc;
5. Отсутствуют противопоказания (повышенная чувствительность, клинически значимые острые кровотечения, заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения, включая пациентов с циррозом печени);
6. Больной не принимает одновременно лекарственные средства – ингибиторы цитохрома P₄₅₀ CYP3A4 и гликопротеина P;
7. Отсутствуют показания для двойной антиагрегантной терапии (ОАК);
8. Клиренс креатинина больше 15 мл/мин.

Клиническая задача №1

Женщина 69 лет, длительно страдает ГБ, сахарным диабетом 2 типа и ожирением II ст. На фоне терапии иАПФ + диуретик достигнутые цифры АД 140/90 мм рт.ст.

В связи с СД принимает метформин, на фоне чего HbA1c 6,7%. ИБС, ОНМК, ХСН, ХПН в анамнезе нет.

В течение последних 5 лет пароксизмально-персистирующая ФП. Антикоагулянты не принимает, потому что на фоне приема варфарина и присоединения к нему амиодарона был эпизод носового кровотечения.

Результаты лабораторного исследования: АСАТ 25 мМоль/мл, АЛАТ 34 мМоль/л, креатинин 80 мкмоль/л.

Вопросы:

1. Оцените риск тромбоэмболических осложнений (баллы).
2. Рассчитайте риск кровотечений (баллы).
3. Предложите рекомендации по фармакотерапии.

Клиническая задача №2

Женщина 74 лет, страдает ревматизмом с поражением митрального и аортального клапанов с 32 лет, с возраста 38 лет – постоянная форма ФП.

Около 20 лет назад выполнено протезирование митрального клапана металлическим протезом, с этого времени принимает варфарин в дозе 5 мг 1 р/сут. Последние МНО 2,2 – 2,4.

Вопросы:

1. Оцените риск тромбоэмболических осложнений (баллы).
2. Рассчитайте риск кровотечений (баллы).
3. Предложите рекомендации по фармакотерапии.

Клиническая задача №3

Мужчина 72 лет, страдает ИБС, 7 лет назад перенес ИМ, в том же году – стентирование ПНА, в последующем приступов стенокардии не было. АД 164/102 мм рт.ст., КК 38 мл/мин. По данным Эхо-КГ ФВ=39%.

В течение последних 2 лет персистирующая ФП, постоянно принимает кардиомагнил 75 мг

Вопросы:

1. Оцените риск тромбоэмболических осложнений (баллы).
2. Рассчитайте риск кровотечений (баллы).
3. Предложите рекомендации по фармакотерапии.

Клиническая задача №4

Мужчина 64 лет, перенес кардиоэмболический инсульт 4 года назад на фоне персистирующей ФП. Атеросклероз артерий нижних конечностей до 40%. Двигательная активность ограничена из-за правостороннего гемипареза. АД 134/82 мм рт. ст. Возможности контроля МНО нет.

Неврологом назначены тромбо АСС 50 мг и курантил 75 мг.

Вопросы:

1. Оцените риск тромбоэмболических осложнений (баллы).
2. Рассчитайте риск кровотечений (баллы).
3. Предложите рекомендации по фармакотерапии.

ТЕСТЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Выбрать один правильный ответ

1. ШКАЛА ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ФП:

- 1) шкала CHA₂DS₂-VASc
- 2) шкала HAS-BLED
- 3) шкала HAS-BLED и CHA₂DS₂-VASc
- 4) правильного ответа нет
- 5) все перечисленные

2. КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ У БОЛЬНОГО С ФП ДЛЯ ОБОСНОВАННОГО НАЗНАЧЕНИЯ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ:

- 1) 1 балл
- 2) 2 балла
- 3) 3 балла
- 4) 4 балла
- 5) все перечисленные

3. ПРЕПАРАТ, СНИЖАЮЩИЙ АКТИВНОСТЬ Ха ФАКТОРА:

- 1) фондапаринукс
- 2) ривароксабан
- 3) апиксабан
- 4) правильного ответа нет
- 5) все ответы правильные

4. ФАКТОРЫ, ВЛИЮЩИЕ НА ВЫБОР НАЧАЛЬНОЙ ДОЗЫ ВАРФАРИНА:

- 1) возраст
- 2) патология печени
- 3) риск кровотечений
- 4) одновременный прием АСК
- 5) все перечисленные

5. ЛАБОРАТОРНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ВАРФАРИНА:

- 1) АЧТВ
- 2) МНО
- 3) гемоглобин
- 4) АСАТ, АЛАТ
- 5) все перечисленные

6. ЧАСТОТА ПРИЕМА РИВАРОКСАБАНА (КСАРЕЛТО):

- 1) 1 раз в сутки
- 2) 2 раза в сутки
- 3) 3 раза в сутки
- 4) 4 раза в сутки
- 5) правильного ответа нет

7. ЧАСТОТА ПРИЕМА ДАБИГАТРАНА (ПРАДАКСА):

- 1) 1 раз в сутки
- 2) 2 раза в сутки
- 3) 3 раза в сутки
- 4) 4 раза в сутки
- 5) правильного ответа нет

8. АНТИКОАГУЛЯНТ С ДВОЙНЫМ ПУТЕМ ЭЛИМИНАЦИИ:

- 1) ривароксабан
- 2) дабигатрана этексилат
- 3) гепарин
- 4) фраксипарин
- 5) все перечисленные

9. ШКАЛА ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ПРИЕМА АНТИКОАГУЛЯНТОВ:

- 1) шкала CHA₂DS₂-VASc
- 2) шкала HAS-BLED
- 3) шкала HAS-BLED и CHA₂DS₂-VASc
- 4) правильного ответа нет
- 5) все перечисленные

10. ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОГО ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕНИЕМ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ:

- 1) витамин К
- 2) свежезамороженная плазма
- 3) концентрат протромбинового комплекса (КоПК)
- 4) рекомбинантный ФСК VII
- 5) все ответы правильные

6.2 Профилактика тромбозмболических осложнений в хирургической практике

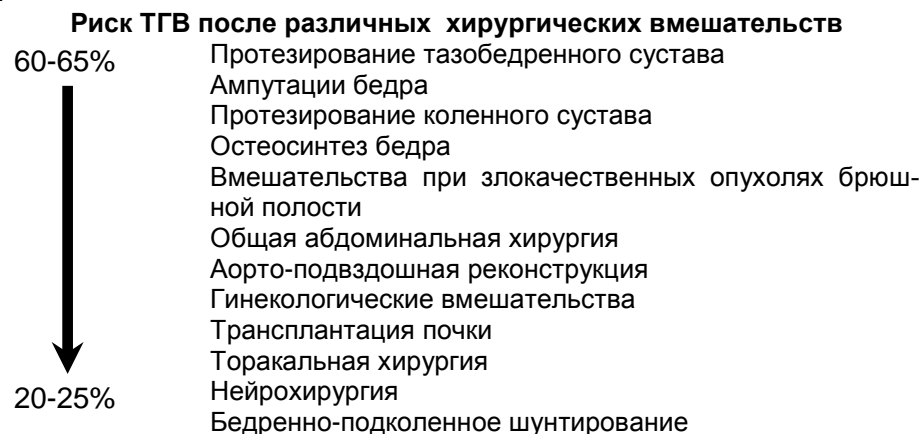
В настоящее время оптимальным считается подход, согласно которому периоперационная профилактика венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) должна проводиться всем пациентам. Характер рекомендованных мероприятия зависит от степени риска развития осложнений.

Клиницисты частую недооценивают опасность развития тромбозов, так как 80% случаев тромбоза глубоких вен в послеоперационном периоде «немые», т.е. не имеют клинических проявлений (Planes A. et al;1996). Кроме того, часто осложнения развиваются после выписки из стационара, что создает иллюзию низкой частоты тромбозмболических осложнений.

Нозологические формы:

- тромбоз подкожных вен нижних конечностей
- постинъекционный тромбоз вен верхних конечностей
- тромбоз глубоких вен
- ТЭЛА

Частота развития тромбозмболических осложнений не одинакова в зависимости от объема хирургического вмешательства и особенностей пациента.



Факторы риска ВТЭО

(Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений 2010 г.)

- ХСН III-IV ФК по NYHA
- Тяжелые заболевания легких, особенно с выраженной дыхательной недостаточностью, ИВЛ
- Сепсис
- Острая инфекция (пневмония и т.д.)

- Онкологические заболевания
- Гормонотерапия, химиотерапия, рентгенотерапия у онкологических пациентов
- Сдавление вен (опухолью, гематомой и т.д.)
- Заболевания ЦНС или ПНС с парезом или парезом одной или обеих н/конечностей
- Возраст более 40 лет
- Постельный режим (более 3 суток), длительное положение сидя
- Применение пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены, или заместительная гормональная терапия
- Применение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов
- Воспалительные заболевания толстой кишки
- Нефротический синдром
- Миелопролиферативные заболевания
- Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
- Ожирение
- Венозные тромбозы и /или легочная эмболия в анамнезе
- Варикозное расширение вен нижних конечностей
- Катетер в центральной вене
- Беременность и ближайший (до 6 нед) послеродовой период

Таким образом, отнесение пациента к группе с низким, умеренным или высоким риском развития тромбоза в послеоперационном периоде должно учитывать сочетание факторов – соматическое состояние пациента, особенность его основного заболевания и сопутствующей патологии, а также объем и характер предполагаемого хирургического вмешательства.

Характеристика хирургических вмешательств как фактора риска венозных тромбозмболических осложнений Большие операции:

- Общая хирургия: гастрэктомия, панкреатэктомия, колэктомия, резекция желудка или кишечника, осложненная аппендэктомия, холецистэктомия по экстренным показаниям, ампутация бедра бариатрические операции.
- Гинекология/акушерство: экстирпация матки, кесарево сечение, ампутация матки.
- Травматология/ортопедия: остеосинтез бедра, протезирование суставов, остеосинтез костей голени плановые операции на позвоночном столбе.
- Урология: чреспузырная аденомэктомия, экстирпация мочевого пузыря, нефрэктомия с лимфоаденэктомией и/или удалением опухолевого тромба из нижней полой вены.
- Нейрохирургические операции
- Сердечно-сосудистая хирургия: артериальная реконструкция, аортокоронарное шунтирование.

- **Комбустиология:** некрэктомия ожоговых ран на площади более 10% поверхности тела, аутодермопластика более 15% поверхности тела.
- **Малые операции:**
 - **Общая хирургия:** плановая холецистэктомия, аппендэктомия, грыжесечение.
 - **Гинекология/акушерство:** роды, аборт.
 - **Травматология/ортопедия:** вмешательство по поводу деформации стопы, артроскопия коленного сустава.
 - **Урология:** трансуретральная аденомэктомия.
 - **Сосудистая хирургия:** флебэктомия, кроссэктомия при восходящем тромбофлебите поверхностных вен.
 - **Комбустиология:** некрэктомия ожоговых ран на площади до 10% поверхности тела, аутодермопластика до 15% поверхности тела

Определение степени риска ВТЭО

Степень риска	Характеристика пациентов	Риск ТГВ без проф-ки
Низкая	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Малые операции длительностью менее 60 мин у пациентов до 40 лет без дополнительных факторов риска ВТЭО ▪ Острые хирургические заболевания, не требующие длительного постельного режима 	< 10%
Умеренная	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Большие операции у пациентов 40-60 лет без доп. факторов риска ▪ Большие гинекологические операции пациентов моложе 40 лет на фоне терапии эстрогенами ▪ Малые операции у пациентов старше 60 лет или у пациентов 40-60 лет с доп. факторами риска ▪ Изолированные переломы костей голени ▪ Разрывы связок или сухожилий голени ▪ Госпитализация с ХСН III-IV ФК по NYHA ▪ Острые инфекционные или воспалительные заболевания, требующие длительного постельного режима ▪ Заболевания ЦНС или ПНС, сопровождающиеся длительным обездвиженностью или длительным постельным режимом ▪ Острые заболевания легких, сопровождающиеся ДН, без ИВЛ ▪ Ожоги площадью до 20% поверхности тела ▪ Термоингаляционная травма I-II степени 	10-40%

Степень риска	Характеристика пациентов	Риск ТГВ
Высокая	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Сепсис ▪ Наличие верифицированной тромбофилии ▪ Большие операции старше 60 лет ▪ Большие операции у больных 40-60 лет, имеющих дополнительные факторы риска ВТЭО (ВТЭО в анамнезе, рак и т.д.) ▪ Эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов, операции при переломах бедра ▪ Тяжелая и сочетанная травма, повреждения спинного мозга ▪ Ожоги площадью более 20% поверхности тела ▪ Термоингаляционная травма III степени ▪ Химио-, рентгено- или радиотерапия у больных с онкологическими заболеваниями ▪ ОНМК с глубоким парезом или плегией ▪ Острое заболевание легких с ОДН, требующее ИВЛ 	40-80%

Степени риска послеоперационных венозных тромбозмболических осложнений *

Риск	Факторы риска, связанные с:	
	Операцией	Состоянием больного
Низкий (IA)	I. Неосложненные вмешательства продолжительностью до 45 мин (например, аппендэктомия, грыжесечение, роды, аборт и др.)	A. Отсутствуют
Умеренный (IB, IC, IIA, IIB)	II. Большие вмешательства (например, холецистэктомия, резекция желудка или кишечника, осложненная аппендэктомия, кесарево сечение, ампутация матки и др.)	B. - возраст > 40 лет - варикоз - эстрогены - дегидратация - инфекция - НК - постельный режим более 4 дней - ожирение - послеродовой период (1 мес.)
Высокий (IIC, IIIA, IIIB, IIIC)	III. Расширенные вмешательства (например, панкреатэктомия, колэктомия, экстирпация матки и др.)	C. - онкологические заболевания - ТГВ и ТЭЛА в анамнезе - Паралич нижних конечностей - тромбофилии

* C. Samama и M. Samama в модификации

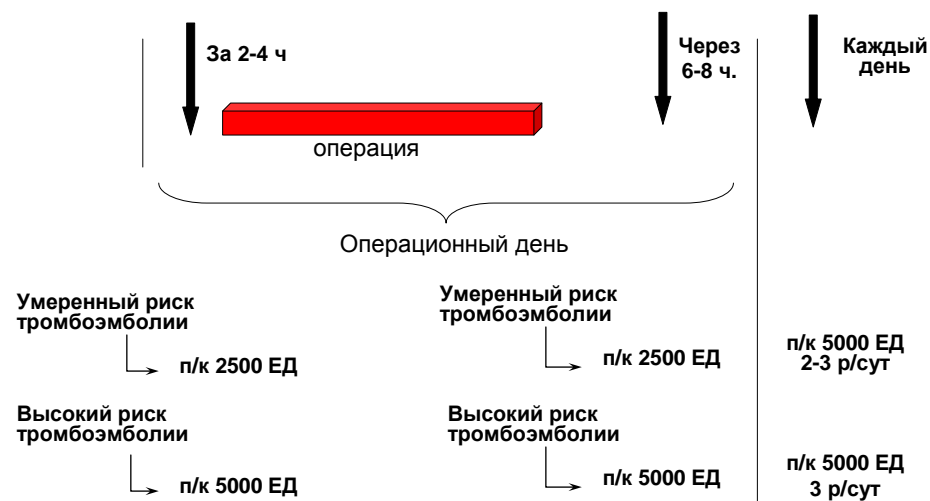
Принципы профилактики:

- назначение антикоагулянтов
- механические способы профилактики (эластическая компрессия и др.)
- раннее прекращение постельного режима

Общая хирургия, сосудистая хирургия, урология, торакальная хирургия

Низкий риск	- Механический способ интраоперационно и в послеоперационный период - Ранняя активизация	Длительность – до активизации
Умеренный риск Высокий риск	- Антикоагулянты в соответствующих профилактических дозах - Механический способ интраоперационно и в послеоперационный период - Ранняя активизация	Длительность – до выписки При наличии доп. факторов риска (онкология, ВТЭО в анамнезе) – НМГ до 4 нед

Профилактические дозы нефракционированного гепарина в общей хирургической практике



Рекомендуемые дозы антикоагулянтов для парентерального введения (1)

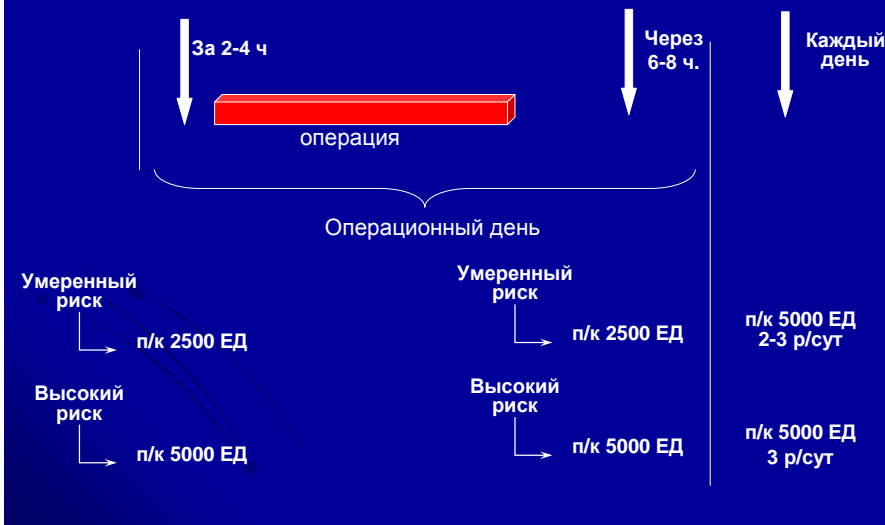
Препарат	Рекомендуемая доза	
	профилактическая (контроль АЧТВ не требуется)	лечебная
Надропарин	У нехирургических больных с высоким риском: подкожно 3800 МЕ (0,4 мл) при массе тела до 70 кг; 5700 МЕ (0,6 мл) при массе тела больше 70 кг В общей хирургии: подкожно 2850 МЕ (0,3 мл) за 2–4 ч до операции, затем 0,3 мл 1 раз в сутки В ортопедической хирургии: подкожно 38 МЕ/кг за 12 ч до операции, затем 38 МЕ/кг через 12 ч после окончания операции, затем 38 МЕ/кг 1 раз на 2-е и 3-и сутки после операции, с 4-х сут после операции доза может быть увеличена до 57 МЕ/кг 1 раз в сутки	1. Подкожно 86 МЕ/кг 2 раза в сутки 2. Подкожно 172 МЕ/кг (максимально 17 100 МЕ) 1 раз в сутки
Эноксапарин	У нехирургических больных: подкожно 40 мг 1 раз в сутки В общей хирургии у больных с умеренным риском: подкожно 20 мг за 2 ч до операции или 40 мг за 12 ч до операции, или 20–40 мг через 12–24 ч после операции, далее 20–40 мг 1 раз в сутки В общей хирургии у больных с высоким риском, в ортопедической хирургии: подкожно 40 мг за 12 ч до операции или через 12–24 ч после операции**, затем 40 мг 1 раз в сутки	1. Подкожно 100 МЕ (1 мг)/кг 2 раза в сутки 2. Подкожно 150 МЕ (1,5 мг)/кг 1 раз в сутки
Фондапаринукс	У нехирургических больных: подкожно 2,5 мг 1 раз в сутки У хирургических больных и в ортопедической хирургии: подкожно 2,5 мг через 6–24 ч после операции, затем 1 раз в сутки	Подкожно 5 мг 1 раз в сутки при массе тела 50 кг; 7,5 мг 1 раз в сутки при массе тела 50–100 кг

Рекомендуемые дозы антикоагулянтов для парентерального введения (2)

Препарат	Рекомендуемая доза	
	профилактическая (контроль АЧТВ не требуется)	лечебная
Далтепарин	У нехирургических больных: подкожно 5000 МЕ 1 раз в сутки В общей хирургии у больных с умеренным риском: подкожно 2500 МЕ за 2 ч до операции, затем 2500 МЕ 1 раз в сутки В общей хирургии у больных с высоким риском: 1. Подкожно 5000 МЕ вечером накануне операции, затем 5000 МЕ каждый вечер 2. Подкожно 2500 МЕ за 2 ч до операции, затем 2500 МЕ через 8–12 ч (но не ранее чем через 4 ч после окончания операции), затем со следующего дня 5000 МЕ каждое утро В ортопедической хирургии: 1. Подкожно 5000 МЕ вечером накануне операции, затем 5000 МЕ каждый вечер 2. Подкожно 2500 МЕ за 2 ч до операции, затем 2500 МЕ через 8–12 ч (но не ранее чем через 4 ч после окончания операции), затем со следующего дня 5000 МЕ каждое утро 3. Подкожно 2500 МЕ через 4–8 ч после операции, затем со следующего дня 5000 МЕ 1 раз в сутки	1. Подкожно 100 МЕ/кг 2 раза в сутки 2. Подкожно 200 МЕ/кг (максимально 18 000 МЕ) 1 раз в сутки

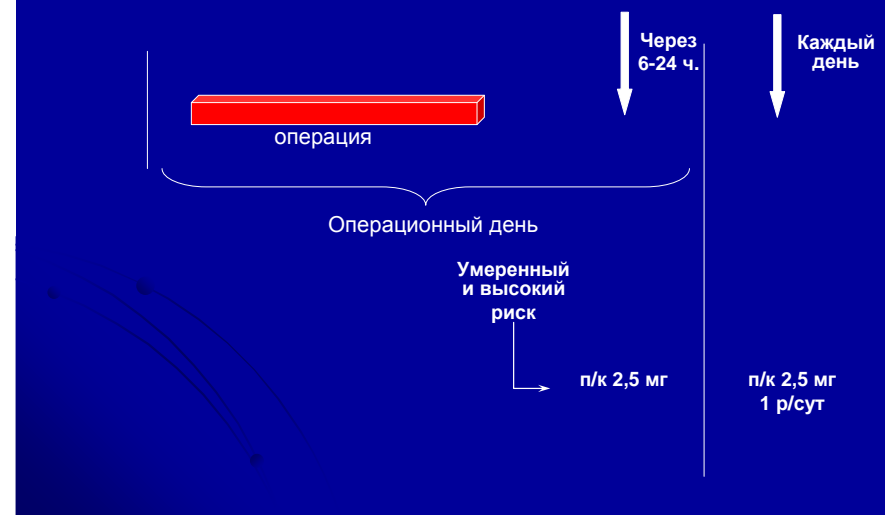
Профилактические дозы в общей хирургической практике

Нефракционированный гепарин



Профилактические дозы в общей хирургической практике

Фондапаринукс



6.3 Профилактика тромбоэмболических осложнений в терапевтической практике

Оценка риска венозных тромбоэмболических осложнений у нехирургических больных



ГЭТ — гормональная заместительная терапия; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; NYHA — классификация тяжести ХСН Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Профилактические дозы у нехирургических больных

ЛС	Режим дозирования
Нефракционированный гепарин	п/к 5000 ЕД 3 р/сут
Далтепарин	п/к 5000 МД 1 р/сут
Надропарин	п/к 0,4 мл 1 р/сут (вес до 70 кг), п/к 0,6 мл (вес свыше 70 кг)
Эноксапарин	п/к 40 мг 1 р/сут
Фондапаринукс	п/к 2,5 мг 1 р/сут

Приложение 1

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ИССЛЕДОВАНИИ ГЕМОСТАЗА

Все многообразие клинических тестов свертывающей системы крови можно разделить на 2 группы: глобальные (интегральные, общие) тесты и «локальные» (специфические) тесты.

Глобальные тесты характеризуют результат работы всего каскада свертывания. Подходят для диагностики общего состояния свертывающей системы крови. «Глобальные» тесты могут дать в руки врача интегральную картину совокупных изменений, произошедших со свертывающей системой крови больного, но не способны охарактеризовать отдельные факторы коагуляционного каскада. К «глобальным» тестам относятся тромбоэластография/метрия, тест генерации тромбина и тромбодинамика

«Локальные» тесты характеризуют результат работы отдельных звеньев каскада свертывающей системы крови, а также отдельных факторов свертывания. Они незаменимы для возможного уточнения локализации патологии с точностью до фактора свертывания. К «локальным» тестам относятся активированное частично тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген, D-димер, антитромбин III, протейн С, фактор VIII, концентрация и активность некоторых других факторов «Локальные» и «глобальные» тесты дополняют друг друга

Лабораторные методы, используемые в исследовании гемостаза

- Клоттинговые: (ВСК, ПВ, АПТВ, ТВ и др.)
- Хромогенные: (активность АТIII, РС, PI)
- Иммунологические: (количество отдельных факторов)
- ПЦР: (ДНК-диагностика наследственных гемофилий и тромбофилий: аномалия Лейдена, гомоцистеинемия, дефицит АТ)
- Проточная цитофлуориметрия: (определение рецепторов тромбоцитов)
- Нефелометрия: (исследование функции тромбоцитов по методу Born)

Скрининговые тесты гемостаза:

1. Определение резистентности микрососудов: манжеточная проба, бабочечная проба, проба щипка.
2. Определение времени кровотечения: по Дьюка, по Айви, по Шитиковой
3. Определение времени свертывания крови: по Ли и Уайту.

Манжеточная проба

Выполнение: создают венозный стаз путем дозированного сжатия плеча манжеткой тонометра (90 мм на 5 минут) и подсчитывают количество петехий в верхней ладонной поверхности предплечья и локтевого сгиба.

Клиническое значение:

Положительная проба возможна при врожденной ломкости капилляров, тромбоцитопении, значительной тромбоцитопатии, гиповитаминозе С, болезни Виллебранда, приеме непрямых антикоагулянтов, гормональном сдвиге у женщин, ДВС-синдроме.

Время кровотечения – тест общего состояния сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.

Выполнение: определяют длительность кровотечения из микрососудов кожи после дозированного (3 мм) прокола ее ланцетом.

Клиническое значение:

Удлинение времени кровотечения возможно при значительной тромбоцитопении, тяжелых формах тромбоцитопатии (тромбастения Гланцмана), болезни Виллебранда, приеме непрямых антикоагулянтов, ДВС-синдроме

Определение количества тромбоцитов

- 1) В мазке по Фонио: не может быть рекомендован из-за малой точности.
- 2) Подсчет в камере Горяева после гемолиза эритроцитов оксалатом аммония.
- 3) С помощью автоматического счетчика в венозной крови, стабилизированной ЭДТА.

Исследование функции тромбоцитов

Выполняется из венозной крови, стабилизированной цитратом натрия в соотношении 1/9; в течение 1 часа после забора крови.

Богатая тромбоцитами плазма – отбирают после центрифугирования крови при 1000 оборотов 6 минут.

Бедная тромбоцитами плазма – отбирают после центрифугирования крови при 3000 оборотов 15 минут.

Исследование агрегации тромбоцитов

- Турбидиметрический метод Борна – основан на регистрации изменений светопропускания богатой тромбоцитами плазмы после активации индукторами.
- Индукторы агрегации – естественные или искусственные активаторы: АДФ, адреналин, коллаген, ристоцетин и др.

Оценка работы первичного гемостаза

Агрегометры



AP 2110

Анализатор агрегации тромбоцитов предназначен для исследования in vitro агрегационных свойств тромбоцитов турбидиметрическим методом.

Метод основан на обнаружении изменений оптической плотности в обогащенной тромбоцитами плазме крови с использованием веществ-агонистов, индуцирующих агрегацию. Исследования кровь берут утром натощак через 2 часа после приема назначенных препаратов. Желательно пациенту накануне не принимать алкоголь, за 2 часа до забора крови не курить, не пить кофе или крепкий чай. Кровь берут иглой из вены в антикоагулянт (цитрат натрия 3,8%) в соотношении кровь: цитрат 9:1.

Агрегация по Борну оценивает величину светопропускания через образец плазмы с тромбоцитами в процессе их агрегации. Данный этап исследования используется для определения «спонтанной агрегации тромбоцитов».

Для оценки функционального состояния тромбоцитов определяют средний радиус агрегатов, при этом за единичный радиус принимается средний радиус тромбоцитов до начала агрегации. Показатель агрегации измеряется в относительных единицах.

При добавлении индуктора агрегации АДФ определяется реакция на введение 1 мкМ и 5 мкМ АДФ через 2 и 4 минуты с учетом показателя агрегации. При добавлении индуктора агрегации АДФ возможна двухфазная кривая, которая наиболее выражена при более высоких концентрациях АДФ.

Степень агрегации определяется как максимальное значение показателя агрегации после добавления индуктора и измеряется в процентах.

Показатели коагулограммы

№	показатель	референсные значения	примечание
1	Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	20-45 с.	удлинение АЧТВ указывает на дефицит плазменных факторов, кроме VII, XIII
2	Протромбиновое время	11-15 с.	отражает активность факторов VII, V, X, II (внешний путь свертывания крови), при гипокоагуляции показатель удлиняется
3	Протромбиновый индекс (ПТИ)	70-120%	процентное отношение стандартного протромбинового времени к протромбиновому времени у обследуемого
4	Международное нормализованное отношение (МНО)	0,9-1,2	отношение протромбинового времени у обследуемого к стандартному протромбиновому времени
5	Фибриноген	2-4 г/л	белок острой фазы, повышается при инфекции, воспалении, травме, стрессе понижается при ДВС-синдроме и кровотечении, снижении функции печени
6	Тромбиновое время	12-16 с.	Время, необходимое для образования сгустка фибрина при добавлении тромбина, зависит от активности ингибиторов тромбина
7	Продукты деградации фибриногена (ПДФ) D - димер	<250 мкг/л	маркер активации системы свертывания, выраженности фибринолиза
8	Растворимые фибрин - мономерные комплексы (РФМК)	<4 мг/ 100 мл	рост РФМК при тромбозе

Ответы на клинические задачи

Клиническая задача №1

Ответ:

1. Риск тромбоэмболических осложнений у больной высокий – общая сумма баллов 4 (артериальная гипертензия – 1 балл, сахарный диабет – 1 балл, возраст > 65 лет – 1 балл, женский пол – 1 балл).

2. Риск кровотечений умеренный – общая сумма баллов 2 (кровотечение в анамнезе – 1 балл, возраст > 65 лет – 1 балл). У больной фармакотерапия артериальной гипертензии на фоне приема иАПФ + диуретик позволила достигнуть цифры АД 140/90 мм рт.ст., что является результатом модификации факторов риска и не учитывается в расчете по шкале HAS-BLED.

3. По шкале CHA₂DS₂-VASc у больной общее количество баллов = 4, поэтому необходима антикоагулянтная терапия (антагонисты витамина К или новые пероральные антикоагулянты). Выбор препарата зависит от предпочтений пациента, возможности регулярного лабораторного контроля (мониторирование МНО) и стоимости терапии.

Клиническая задача №2

Ответ:

1. Риск тромбоэмболических осложнений высокий – у больной выполнено протезирование митрального клапана металлическим протезом, постоянная форма ФП.

2. Риск кровотечений по шкале HAS-BLED низкий – 1 балл (возраст > 65 лет – 1 балл).

3. Антикоагулянтная терапия в данной клинической ситуации необходима, должна проводиться только антагонистами витамина К (варфарин), целевые показатели МНО зависят от тромбогенности протеза и факторов риска тромбоэмболических осложнений. Учитывая наличие у больной протеза митрального клапана, постоянной формы ФП, риск тромбогенности высокий, целевые показатели МНО должны быть 3,5-4, однако данные последнего лабораторного контроля МНО 2,2-2,4. У больной необходима коррекция дозы варфарина с увеличением на ½ табл. и контролем МНО через 2 дня.

Клиническая задача №3

Ответ:

1. Риск тромбоэмболических осложнений у больного высокий – общая сумма баллов 4 (хроническая сердечная недостаточность – 1 балл, артериальная гипертензия – 1 балл, инфаркт миокарда в анамнезе – 1 балл, возраст > 65 лет – 1 балл)

2. Риск кровотечений по шкале HAS-BLED умеренный – общая сумма баллов 4 (артериальная гипертензия – 1 балл, нарушение функции почек – 1 балл, возраст > 65 лет – 1 балл, прием НПВС – 1 балл). По шкале CHA₂DS₂-VASc общее количество баллов = 4, больному необходима антикоагулянтная терапия (антагонисты витамина К или новые пероральные антикоагулянты). Риск кровотечений также высокий (общее количество баллов = 4), выбор в пользу новых пероральных антикоагулянтов, у которых при учете совокупной частоты крупных кровотечений безопасность дабигатрана этексилата (150 мг 2 раза в день) и ривароксабана сравнима с варфарином, а апикабана и дабигатрана этексилата (110 мг 2 раза в день) имеет преимущество перед варфарином.

Клиническая задача №4

Ответ:

1. Риск тромбоэмболических осложнений у больного высокий – общая сумма баллов 3 (инсульт в анамнезе – 2 балла, атеросклероз сосудов – 1 балл).

2. Риск кровотечений по шкале HAS-BLED умеренный - общая сумма баллов 2 (инсульт в анамнезе – 1 балл, прием НПВС – 1 балл).

3. По шкале CHA₂DS₂-VASc у больного общее количество баллов = 3, поэтому необходима антикоагулянтная терапия (антагонисты витамина К или новые пероральные антикоагулянты). Выбор препарата зависит от возможности регулярного лабораторного контроля (мониторирование МНО). В данной клинической ситуации мониторинг показателей МНО затруднен, поэтому рекомендовано назначение пероральных антикоагулянтов (ривароксабан по 20 мг 1 раз в день).

Ответы на вопросы тестового контроля

№ вопроса	Разделы						
	1	2	3.1	3.2	3.3	4	5.1
1.	1	2	2	1	5	5	1
2.	5	5	2	4	3	3	2
3.	4	1	4	5	3	4	5
4.	4	2	4	3	5	2	5
5.	4	2	3	5	4	4	2
6.	2	5	2	2	4	4	1
7.	4	4	1	4	4	3	2
8.	1	2	2	3	4	5	1
9.	1	2	5	4	1	5	2
10.	3	5	2	5	5	2	5

ЛИТЕРАТУРА

№ п/п	Автор, название, место издания, год издания учебной и учебно-методической литературы
Основная литература	
1.	Клиническая фармакология : нац. рук-во / под ред. Ю.Б. Белоусова [и др.]. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 976 с. + 1 компакт-диск. Шифр 615 К 493
2.	Клиническая фармакология и фармакотерапия : учебник для вузов / под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. - 3-е изд., доп. и перераб. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 832 с. + 1 компакт-диск. - гриф. Шифр 615 К 493 http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970426463.html
3.	Сычев Д.А. Клиническая фармакология. Общие вопросы клинической фармакологии : практикум ; учеб. пособие для вузов / Д.А. Сычев, Л.С. Долженкова, В.К. Прозорова ; под ред. В.Г. Кукеса. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 224 с. - гриф. Шифр 615 С 958
4.	Электронные издания основной литературы Фармакология [Электронный ресурс] / Д. А. Харкевич - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970438848.html
5.	Клиническая фармакология : национальное руководство [Электронный ресурс] / под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепяхина, В. И. Петрова - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970428108.html
6.	Клиническая фармакология [Электронный ресурс] : учебник / под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. - 5-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970441961.html
7.	Фармакология [Электронный ресурс] / Д.А. Харкевич, Е.Ю. Лемина, В.П. Фисенко, О.Н. Чиченков, В.В. Чурюканов, В.А. Шорр ; под ред. Д.А. Харкевича - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970426166.html
8.	Фармакология. Тестовые задания [Электронный ресурс] : учебное пособие / Д.А. Харкевич, Е.Ю. Лемина, Л.А. Овсянникова и др.; под ред. Д. А. Харкевича. - 3-е изд., испр. и перераб. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013." - http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970423806.html
Дополнительная литература	
1.	Аляутдин Р.Н. Фармакология. Ultra light : учеб. пособие / Р.Н. Аляутдин. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 584 с. Шифр 615 А 608 . http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970419854.html
2.	Регистр лекарственных средств России: РЛС. Энциклопедия взаимодействий лекарственных препаратов : ежегод. сб. / под ред. Г.Л. Вышковского [и др.]. - Москва: Веданта, 2015. - 1552 с. Шифр 615(03) Р 326