



Кафедра госпитальной терапии № 2
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава
РФ

Антикоагулянты в практике врача

профессор О.Л.Белая
Москва, 2022

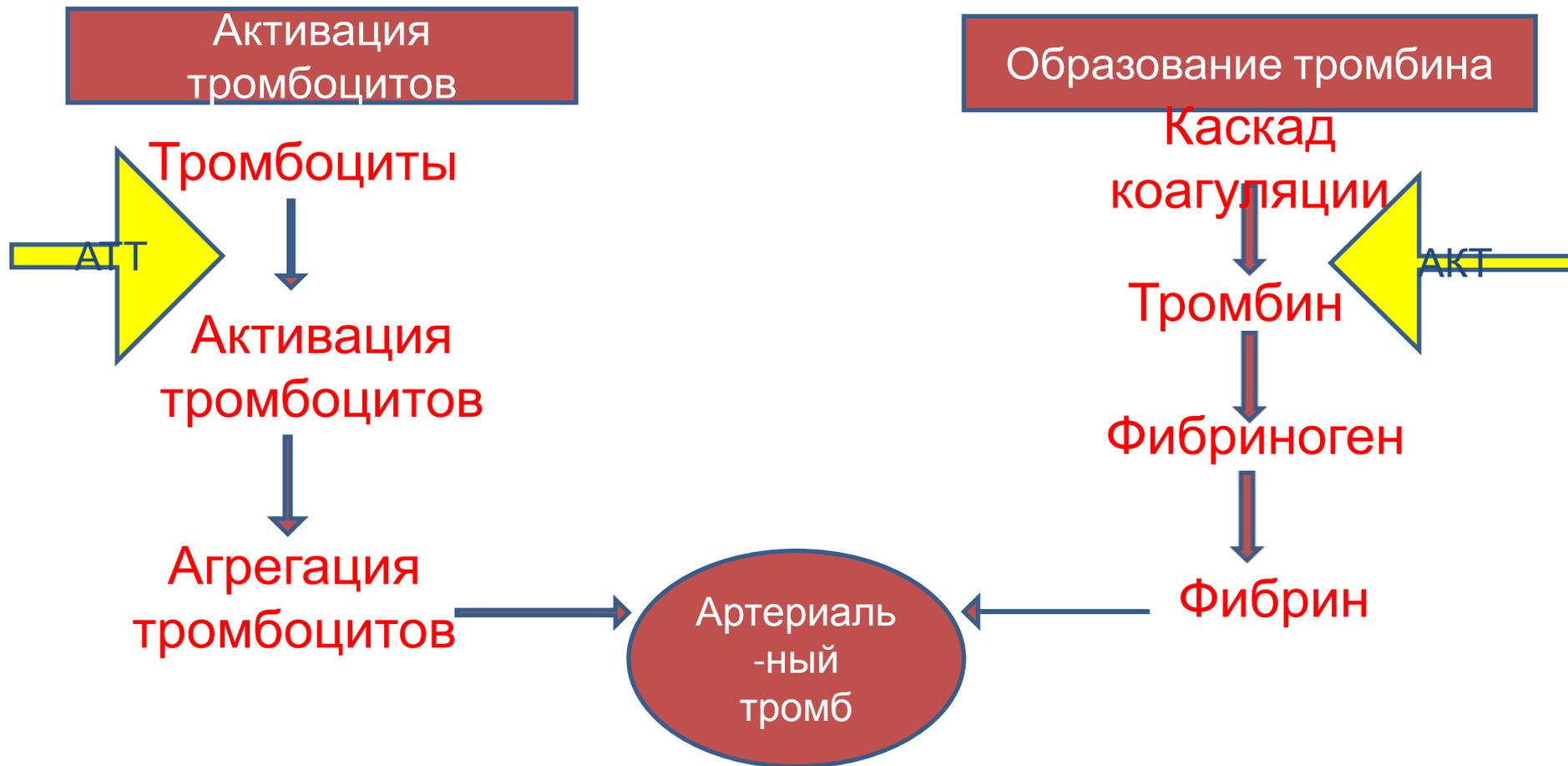
Современная антитромботическая терапия представлена тремя классами препаратов:

- Ингибиторы агрегации тромбоцитов - блокируют агрегацию тромбоцитов
- Антикоагулянты - ингибируют образование тромбина и формирование фибринового сгустка:
 - **Прямые** - препараты, инактивирующие тромбин,
 - **Непрямые** – воздействующие на витамин К-зависимые факторы свертывания крови
- Тромболитики - оказывают прямое действие на тромбы, активируя тромболитическую систему

Антикоагулянты

- Основной механизм действия – нейтрализация факторов свертывания в плазме крови.
- Ингибируют образование тромбина и формирование фибринового сгустка.
- Снижают свертываемость крови и используются в медицине для профилактики возникновения тромбов в сосудах, а также для прекращения роста и развития тромбов, когда они уже возникли.

Артериальные тромбы формируются двумя путями



Виды антикоагулянтов

- Инъекционные формы:
- **НФГ*** – в комплексе с антитромбином III ингибирует тромбин и Ха фактор
- **НМГ*** - (клексан, фрагмин, фраксипарин и др.) - в комплексе с антитромбином III ингибирует преимущественно Ха фактор
- **Пентасахариды***
- Прямой ингибитор Ха-фактора – **фондапаринукс**
- **Бивалирудин** - прямой ингибитор тромбина

* - для антикоагулянтного действия нужен антитромбин Ш

Неинъекционные формы

- **Непрямые антикоагулянты** (варфарин, синкумар) – антагонисты витамина К - снижают образование четырех факторов свертывания крови: VII, IX, X, II, а также протеинов С и S
- **Прямые ингибиторы тромбина**
 - Ксимелагатран
 - Дабигатран
- **Прямой ингибитор Ха-фактора**
 - Ривароксабан
 - Апиксабан
 - Эдоксабан

**АНТИКОАГУЛЯНТЫ
ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ –
ГЕПАРИНЫ, ГИРУДИН**

Действия гепарина

- **Блокирование синтеза тромбина!!!**
- **Предотвращает роста тромба, но не обладает тромболитическими свойствами**
- **Активация фибринолитических свойств крови**
- **Антиагрегантное, однако может усилить АТ**
- **Вазопротекторное**
- **Улучшение коронарного кровотока**
- **Снижение уровня липидов в крови**
- **Используется как антикоагулянт in vivo и in vitro (в лабораторной практике)**

Действия гепарина

- Не проникает через плацентарный барьер (у беременных предпочтительнее НМГ для профилактики и лечения тромбозов, ДВС-синдрома, АФС и др.)
- При длительном применении вызывает остеопороз, тромбозы
- При некоторых состояниях (например, ДВС-синдром) происходит избыточное потребление антитромбина III, также как при вторичных тромбофилиях, связанных с приемом гормональных контрацептивов, при нефротическом синдроме, тяжелой инфекции и т.д.

Подбор дозы НФГ по уровню АЧТВ

- АЧТВ в норме 30-40 сек
- При гепаринотерапии оно должно увеличиваться в 1,5-2 раза по сравнению с контролем
- АЧТВ контролируется через 6 часов после каждой коррекции дозы и 1 раз в сутки при стабильном показателе

Отличия НМГ от НФГ:

- меньшая степень связывания с белками плазмы,
- более тесная зависимость антикоагуляционного эффекта от введенной дозы,
- Обладают большей биодоступностью
- Не усиливают агрегацию тромбоцитов
- Редко вызывают тромбоцитопению
- Меньше способствуют остеопорозу
- Удобство клинического применения (не требуют контроля АЧТВ)

Отличия НМГ от НФГ (2):

- Преимущество клинического применения НМГ перед НФГ было подтверждено во всех сравнительных исследованиях
- По способности предотвращать развитие ИМ, рецидива стенокардии и смерти от СС причин дальтепарин и надропарин не отличались от НФГ (FRISC, FRAXIS), а эноксапарин имел преимущество при краткосрочном лечении ОКС (ESSENCE)
- При остром тромбозе НМГ менее эффективен, чем НФГ, т.к. ограничивает распространение тромба вследствие преимущественного влияния на Ха, а не на IIa фактор.
- Использование у беременных, лиц старческого возраста, при остеопорозе, операциях на костях и суставах.

Побочные эффекты гепарина

Кровоточивость

- – антидот – протамина сульфат, доза введения 1 мг на каждые 100Ед оставшегося в организме гепарина.
- Вводят медленно 50 мг за каждый 10 мин. период и 100 мг в течение 2 час. или в виде инфузии

Гепариновая тромбоцитопения

- ↓ *Тр в крови* (или в 1 анализе $<100 \times 10^9$,
- Разв. на 5-14 день гепаринотерапии – немедл. отмена - развитие парадоксальных тромбозов

Побочные эффекты

- ↑ активности аминотрансфераз,
- остеопороз,
- некрозы кожи,
- облысение,
- гиперкалиемия,
- Периферическая нейропатия

Профилактика и диагностика гепариновой тромбоцитопении

Контроль уровня тромбоцитов:

- До начала терапии
- После 1-го, 4-го дня терапии, затем 2 раза в нед.
- **Больной должен знать о наличии у него ГИТ!!!!**
- В дальнейшем ему **противопоказана любая гепаринотерапия**, в том числе НМГ (перекрестная повышенная чувствительность)
- Продолжать АКТ после отмены гепарина – лепирудином (**рефлюданом**)

Хирургические вмешательства у больных, получающих гепарин

- Замена НМГ на в/в введение НФГ за 24 часа до вмешательства
- При п/к введении высокой дозы НФГ перевести больного на в/в его введение
- В/В введение НФГ прекратить за 4-6 часов до вмешательства, контролировать АЧТВ (должно стать нормальным)
- Последняя подкожная инъекция половины суточной дозы НМГ должна быть сделана за 24 часа до операции

Возобновление гепаринотерапии

НМГ можно возобновить:

- После малых вмешательств или инвазивных процедур через 24 часа,
- после крупных – через 48-72 часа

Прямые ингибиторы тромбина

Гирудин – период полужизни 60 мин после в/в введения и 120 мин после п/к. Выводится почками.

Рекомбинантный гирудин – **лепирудин (рефлюдан)**.

Доказана эффективность при ОКС и для профилактики венозных тромбозов.



Тромботические осложнения, связанные с ГИТ
типа II.



0,4 мг/кг/час в/в
медленно при
весе < 110 кг



при продолжительной
в/в терапии (2-10 сут) –
0,15 мг/кг/час при весе <
110 кг



Кровоте-
чения

Бивалирудин (ангиокс) – прямой ингибитор тромбина

- ингибирует активный центр тромбина, но связь непрочная.
- Применяется при стентировании как альтернатива гепарину и ингибиторам гликопротеидов IIb-IIIa.
- Увеличивает активированное время свертывания, АЧТВ, ТВ и МНО.

Преимущества бивалирудина (ангиокс)

Прямой обратимый ингибитор тромбина (не зависит от АТIII)

Ингибирует как растворимый (свободный), так и связанный со сгустком фибрина тромбин

Ингибирует тромбин-опосредованную активность и агрегацию тромбоцитов

Элиминация: не зависит от функции органов (80%- метаболизируется тромбином, 20% - почками)

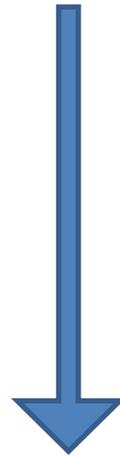
Период полужизни – 30 мин

**Препарат выбора при гепарин-индуцированной тромбоцитопении
При ЧКВ эффективная альтернатива комбинации НФГ и блокаторов IIb-IIIa рецепторов**

ГЕПАРИН-СУЛЬФАТЫ



Сулодексид
(Sulodexide, Vessel
Due-F)



Данапароид
(Orgaran)



Ломопаран
(Lomoparan)

Сулодексид – экстракт из слизистой оболочки тонкого
кишечника свиней

Гепариноид (80%)
подавляет Ха ф-р
(в 10 раз < чем
НМГ)

Дерматан (20%)-
вазопротекция

Антитромботическое действие!!!

Антиадгезивное
Гиполипидемическое
Антикоагулянтное
Фибринолитическое
Ангиопротекторное

Обладает
более
слабым
действием
по
сравнению
с
препарата
ми
указанных
групп

Показания к применению гепарин-сульфатов

- При ангиопатии с повышенным риском образования тромбов, например после ИМ
- Пациентам с нарушениями мозгового кровообращения, ДЭП на фоне атеросклероза, АГ и СД
- Сосудистая деменция
- Окклюзионные поражения периферических артерий при атеросклерозе и СД, диабетическая стопа
- Диабетическая микроангиопатия и нефропатия
- Комплексное лечение АФС и тромбозов в сочетании с АСК
- ТГВ и флебопатия
- Гепариновая тромбоцитопения

Противопоказания к гепарин-сульфатам
аналогичны таковым у гепарина, в том числе:

- Беременность (есть указания на успешное применение во II и III триместрах беременности при инсулинозависимом СД для профилактики и лечения сосудистых осложнений гестоза)
- Заболевания с увеличением протромбинового времени
- Аллергия на действующее вещество

Побочные действия

- Тошнота, рвота, боли в эпигастрии
- Аллергические реакции
- Жжение и боль в месте инъекции
- Образование гематом в местах инъекций (редко)
- Кровотечения (протамина сульфат 1%-3,0 в/в)

Способы использования гепарин-сульфатов

- Возможность в/м и длительного перорального приема
- Внутрь: через несколько часов после еды или за 1 час до приема пищи
- Период полувыведения – 4-8 часов
- Вводятся 1-2 раза в день
- **Сулодексид** 300 ЛЕ (липопротеинлипаза-высвобождающие единицы) 2раза в день или 600 ЛЕ 1раз в день в/м 15-30 дней с переходом на 1-2капс (250-500ЛЕ) 2раза в день 30-70 дней курсами 2раза в год (возможен непрерывный прием в течение 6-12 мес)

ПЕНТАСАХАРИДЫ



Фондапаринукс
(арикстра) 1 раз в сутки

Идрапаринукс - 1
раз в неделю

наиболее малые фрагменты гепарина, в комплексе с с АТ
III ингибирующие Ха фактор

- Снижают количество производимого тромбина
- Не влияют на уже образовавшийся тромбин
- Не снижают количество тромбоцитов
- Противопоказаны у больных ОПН

Клиническое применение пентасахаридов

ОКСбпСТ:

Ф. 2,5 мг п/к
1 раз в сутки
8 дней

ОКСспСТ:

Ф. в/в 2,5 мг, со
2-го дня 2,5 мг
п/к 1 раз в
сутки 8 дней
при отсутствии
реперфузион-
ной терапии

Лечение венозного тромбоза и ТЭЛа:

Ф. п/к 1 раз в
сутки:
<50 кг – 5 мг
50-100 кг – 7,5
мг
>100 кг – 10 мг

Проф-ка венозного тромбоза и ТЭЛа:

Ф. – 2,5 мг
п/к 1 раз в
сут 6-14
дней
И.- 2,5-10 мг
п/к 1 раз в
нед

Использование фондапаринукса не рекомендуется во время пЧКВ, так как ассоциировано с потенциальным вредом по данным исследования OASIS 6 (Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes 6), но может быть использован при отсутствии реперфузионной терапии

Рекомендации ЕОК по ОКС с подъемом ST, 2017

Оральные антикоагулянты

- В 1941 г. группа биохимика из Висконсина К. Линка выделила из сладкого клевера, подвергнутого силосованию, токсическое вещество, вызвавшее в 20-е годы в Северной Америке и Канаде гибель большого поголовья крупного рогатого скота.
- Именно гидроксикумарин (дикумарол), вызывая критическое снижение уровня факторов свертывания протромбинового комплекса, стал причиной «болезни сладкого клевера» - смертельного геморрагического диатеза коров.
- Первоначально дикумарол применялся в качестве крысиного яда, известного как WARFARIN (от названия организации Wisconsin Alumni Research Foundation, продававшей его), а в 1947 году впервые был использован для лечения ИМ в качестве лекарственного средства.

Основа антикоагулянтного действия
непрямых антикоагулянтов –
конкурентный антагонизм с витамином К1



- Не образуется активная форма витамина К1
- В печени блокируется синтез витамин-К-зависимых факторов свертывания крови: II (протромбин), VII, IX, X

Показания к применению оральных АК непрямого действия – лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов.

- Острые и рецидивирующие венозные тромбозы
- Послеоперационные тромбозы
- Тромбозы периферических, коронарных и мозговых артерий
- ТЭЛа
- Восстановление синусового ритма у больных с фибрилляцией предсердий (электрическая или медикаментозная кардиоверсия)
- вторичная профилактика тромбоза и тромбоэмболических осложнений при ФП
- Протезы клапанов сердца или сосудов

Противопоказания к назначению АВК

- Аллергия
- Беременность
- Наличие заболеваний, потенциально опасных развитием кровотечений:
 - ✓ активное кровотечение,
 - ✓ недавняя или планируемая операция или травма,
 - ✓ нарушения в системе свертывания,
 - ✓ тромбоцитопения,
 - ✓ геморрагические осложнения в анамнезе – геморрагический инсульт, ЖКК, макрогематурия, метроррагия,

Противопоказания к назначению АВК

- ❑ наличие заболеваний, повышающих риск кровотечений:
- ✓ внутримозговые аневризмы,
- ✓ расслаивающая аневризма аорты,
- ✓ ИЭ,
- ✓ злокачественная АГ,
- ✓ ЯБДК в стадии обострения,
- ✓ портальная гипертензия с варикозными венами пищевода,
- ✓ тяжелая печеночная или почечная недостаточность,

Противопоказания к назначению АВК

- Деменция, алкоголизм, психозы, тяжелые нарушения ЦНС в анамнезе, социальная дезадаптация
- Высокий риск падения (паркинсонизм, эпилепсия)
- Отсутствие возможности лабораторного контроля МНО

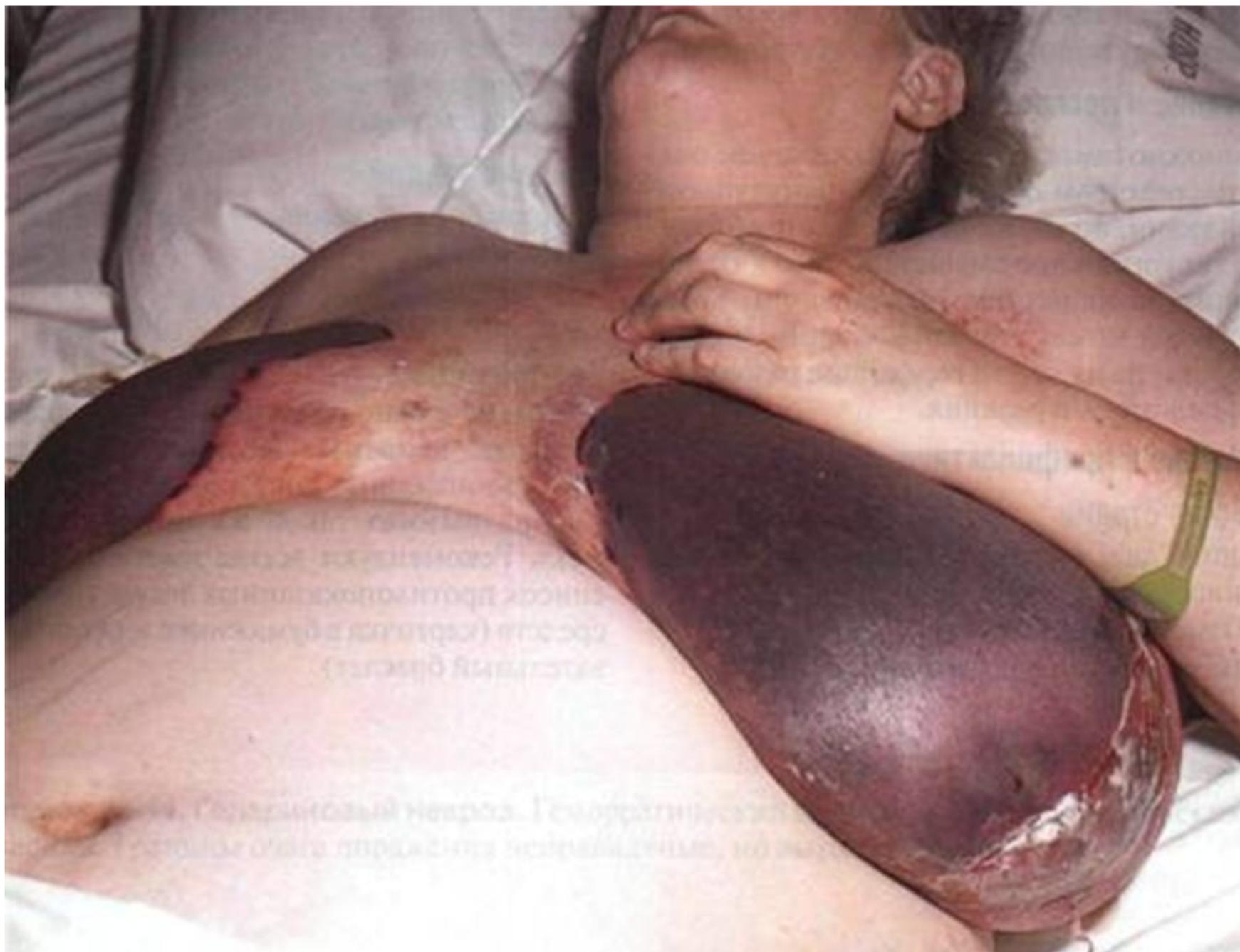
Абсолютными противопоказаниями являются:

Аллергия, геморрагический инсульт в анамнезе, активное кровотечение, тромбоцитопения – 100 тыс в 1 мм³

Алгоритм стартового лечения варфарином

Для получения быстрого антикоагулянтного ответа и профилактики осложнений терапии варфарином следует:

- Назначить гепарин и варфарин одновременно в дозе 5-10 мг/сут на 2 дня
- После достижения целевого уровня МНО в течение 2 или более дней гепарин отменяют.
- Поскольку первой реакцией на приём варфарина может стать парадоксальный рост гиперкоагуляции с массивными тромбозами, некрозами кожи и даже гангреной конечностей, могут развиваться варфариновые некрозы кожи (быстрое снижение



Алгоритм подбора дозы варфарина, обеспечивающей тер.диапазон МНО (табл.варфарина 2,5 мг)

Первые два дня – 2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина

3-й день – утром
определить МНО

МНО < 1,5

Увеличить сут.дозу на ½ табл. МНО через 1-2 дня.

МНО 1,5-2,0

Увеличить сут.дозу на ¼ табл. МНО через 1-2 дня.

МНО 2,0-3,0

МНО 3,0-4,0

Оставить сут.дозу без изменений. МНО через 1-2 дня.

МНО > 4,0

Уменьшить сут.дозу на ¼ табл. МНО через 1-2 дня.

Пропустить 1 прием, далее сут.дозу уменьшить на ½ табл. МНО через 1-2 дня.

4-5 день. Утром определить МНО. Действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более 5 дней, дальнейшая кратность МНО 1 раз в 2 дня с использованием алгоритма 3-го дня.

Кратность измерения МНО 1 раз в 4 недели

Побочные эффекты АВК

- ✓ Кровотечения
- ✓ Диарея
- ✓ Повышение активности печеночных трансаминаз
- ✓ Экзема
- ✓ Варфариновые некрозы кожи (парадоксальное увеличение гиперкоагуляции с развитием тромбозов, некрозов вплоть до развития гангрены конечностей)
- ✓ Васкулиты

Для достижения стабильного уровня
антикоагуляции рекомендуется

**начинать приём варфарина на фоне
гепаринотерапии**

Алгоритм насыщения АВК (варфарин 2,5 мг) на фоне гепаринотерапии

Использовать НФГ или НМГ в дозах, применяемых для лечения венозных ТЭ осложнений+варфарин 5 мг 2 дня

Измерить МНО на третий день

МНО

Действие

Менее 1,8

- Продолжить НФГ/НМГ в лечебной дозе каждые 12 часов п/к
- увеличить дозу варфарина на ½ табл. МНО через 1 день

1,8-2,0

- продолжить НФГ/НМГ в дозах, составляющих ½ от лечебной, дважды в день п/к
- дозу варфарина не менять
- МНО на следующий день

2,0-3,0

- отменить НФГ/НМГ
- дозу варфарина не менять
- МНО через 1-2 дня. Далее коррекция дозы АВК по стандартной схеме под контролем МНО

Контроль МНО должен осуществляться

- при подборе дозы в начале лечения 1 раз в неделю.
- В последующем, при стабилизации состояния и МНО – 1 раз в месяц.
- Терапия неэффективна при МНО < 2, а при МНО < 1,5 частота ТЭ осложнений увеличивается
- АВК отменить за 5-7 дней до хирургического вмешательства
- При необходимости с переходом на гепарин

Если у больного, получающего **ВАРФАРИН**, возникла необходимость в хирургическом вмешательстве?

ЭКСТРЕННОЕ:

- Витамин К1 2,5-5 мг (в/в или per os)
- Введение СЗП или протокомплекса 600 вместе с витамином К)

ПЛАНОВОЕ:

- безопасно МНО < 1,5
- При сохранении МНО $\geq 1,5$ на 1-2 дня перед операцией витамин К1 (2-3 мг per os)

МАЛЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА (стоматология, офтальмология, дерматология):

- Отмена варфарина на 2-3 дня (МНО $\leq 1,5$)
- Возобновление терапии в течение 24 часов после вмешательства)

ВАРФАРИН. ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ.

- Больные с протезированными клапанами - 3 мес (до эпителизации протеза) – МНО – 2,5-3,5.
- Больным с биопротезами с синусовым ритмом и не расширенных полостях сердца через 3 мес неограниченно долгий приём АСК 75-100 мг.
- Неограниченно долгий прием АВК:
 - больные с механическими протезами;
 - Больные с биопротезами при наличии показаний по шкале CHA2DS2-VASc с целевыми значениями МНО для АК 2-3, МК 2,5-3,5, ТК 3-4.

Конгресс кардиологов, Барселона, 2017 г.

- Эксперты пришли к выводу, что в настоящее время получено достаточно данных, чтобы рекомендовать НОАК как альтернативу варфарину у пациентов с пороками аортального клапана или митральной регургитацией
- У больных с митральным стенозом и механическими протезами клапанов сердца НОАК, как и прежде, остаются противопоказанными

2017 ESC/EACTS Guidelines for Management of Valvular Heart Disease

- **НОАК** могут быть использованы у больных с ФП и аортальным стенозом, аортальной или митральной регургитацией или биопротезами более 3 мес после имплантации, но **противопоказаны больным с митральным стенозом и механическими клапанами**
- **АТТ при механических клапанах:**
 - **Аспирин** 75-100 мг рутинно не рекомендуется в дополнение к **АВК** у больных с механическими клапанами, но должен быть назначен у больных с **механическим клапаном и ТЭ событием в анамнезе**

Таргетное МНО при механических клапанных протезах

Тромбогенность протеза	Факторы риска, связанные с пациентом ^a	
	Ни одного	≥1 фактора риска
Низкая ^b	2,5	3
Средняя ^c	3	3,5
Высокая ^d	3,5	4

Примечание: ^a — протезирование митрального или трехстворчатого клапана; предыдущая тромбоэмболия; фибрилляция предсердий; митральные стеноз любой степени; ФВ ЛЖ <35%, ^b — Carbomedics, MedtronicHal ATS, MedtronicOpen-Pivot, StJudeMedical, On-X, SorinBicarbon, ^c — другие двустворчатые клапаны без дополнительных данных, ^d — Lillehei-Kaste Omniscience, Starr-Edwards (шаровой протез), Bjork-Shiley и другие поворотные дисковые клапаны.

Сокращения: МНО — международное нормализованное отношение, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Показания к антитромботической терапии у пациентов, перенесших протезирование или пластику клапанов сердца

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Механические протезы		
Пероральная антикоагулянтная терапия с использованием АВК рекомендуется пожизненно всем пациентам [179, 180].	I	B
В случае, если лечение АВК требует перерыва, на время переходного периода рекомендуется использование терапевтических доз НФГ или НМГ.	I	C
Добавление низкодозового аспирина (75-100 мг/сут.) к АВК следует рассматривать, если при адекватном МНО развился эпизод тромбоза.	IIa	C
Добавление низкодозового аспирина (75-100 мг/сут.) к АВК можно рассматривать при сопутствующем атеросклерозе.	IIb	C
Самоконтроль МНО рекомендуется при условии адекватного обучения и контроля качества выполнения [181].	I	B
У пациентов с имплантированными коронарными стентами следует рассматривать тройную терапию аспирином (75-100 мг/сут.), клопидогрель (75 мг/сут.) и АВК в течение 1 мес., независимо от типа используемого стента и клинической манифестации (то есть ОКС или стабильная ИБС) [182].	IIa	B
Тройная терапия, включающая аспирин (75-100 мг/сут.), клопидогрель (75 мг/сут.) и АВК от 1 до 6 мес. следует рассматривать у пациентов с высоким ишемическим риском в связи с ОКС или другими анатомическими/процедурными особенностями, которые превышают риск кровотечения [182].	IIa	B
Двойная терапия, включающая АВК и клопидогрель (75 мг/сут.), следует рассматривать как альтернативу тройной антиагрегантной терапии в течение 1 мес. у пациентов, у которых риск кровотечения перевешивает ишемический риск [183, 184].	IIa	A
У пациентов, перенесших ЧКВ, через 12 мес. должно быть рассмотрено прекращение антиагрегантной терапии [185].	IIa	B
У пациентов, нуждающихся в аспирине и/или клопидогреле в дополнение к АВК, дозировка АВК должна тщательно поддерживаться в нижней части целевого терапевтического диапазона МНО и сроки должны быть >65-70% терапевтического времени [182, 184].	IIa	B
Использование НОАК противопоказано [45].	III	B

Биопротезы

Пожизненная пероральная антикоагулянтная терапия рекомендуется пациентам с биопротезами, имплантированными хирургически или транскатетерно, и которые имеют другие показания к антикоагуляции.^c

I C

Пероральную антикоагулянтную терапию с использованием АВК следует рассматривать в течение первых 3 мес. после хирургической имплантации митрального или трикуспидального биопротеза.

IIa C

Пероральную антикоагуляцию с использованием АВК следует рассматривать в течение первых 3 мес. после хирургической пластики митрального или трикуспидального клапанов.

IIa C

Низкие дозы аспирина (75-100 мг/сут.) следует рассматривать в течение первых 3 мес. после хирургического биопротезирования аортального клапана или клапан-сохраняющей аортальной хирургии.

IIa C

Двойную антиагрегантную терапию следует рассматривать в течение первых 3-6 мес. после TAVI, за которой следует пожизненная антиагрегантная монотерапия у пациентов, не нуждающихся в пероральной антикоагуляции по другим причинам.

IIa C

Антиагрегантная монотерапия может быть рассмотрена после TAVI в случае высокого риска кровотечения.

IIb C

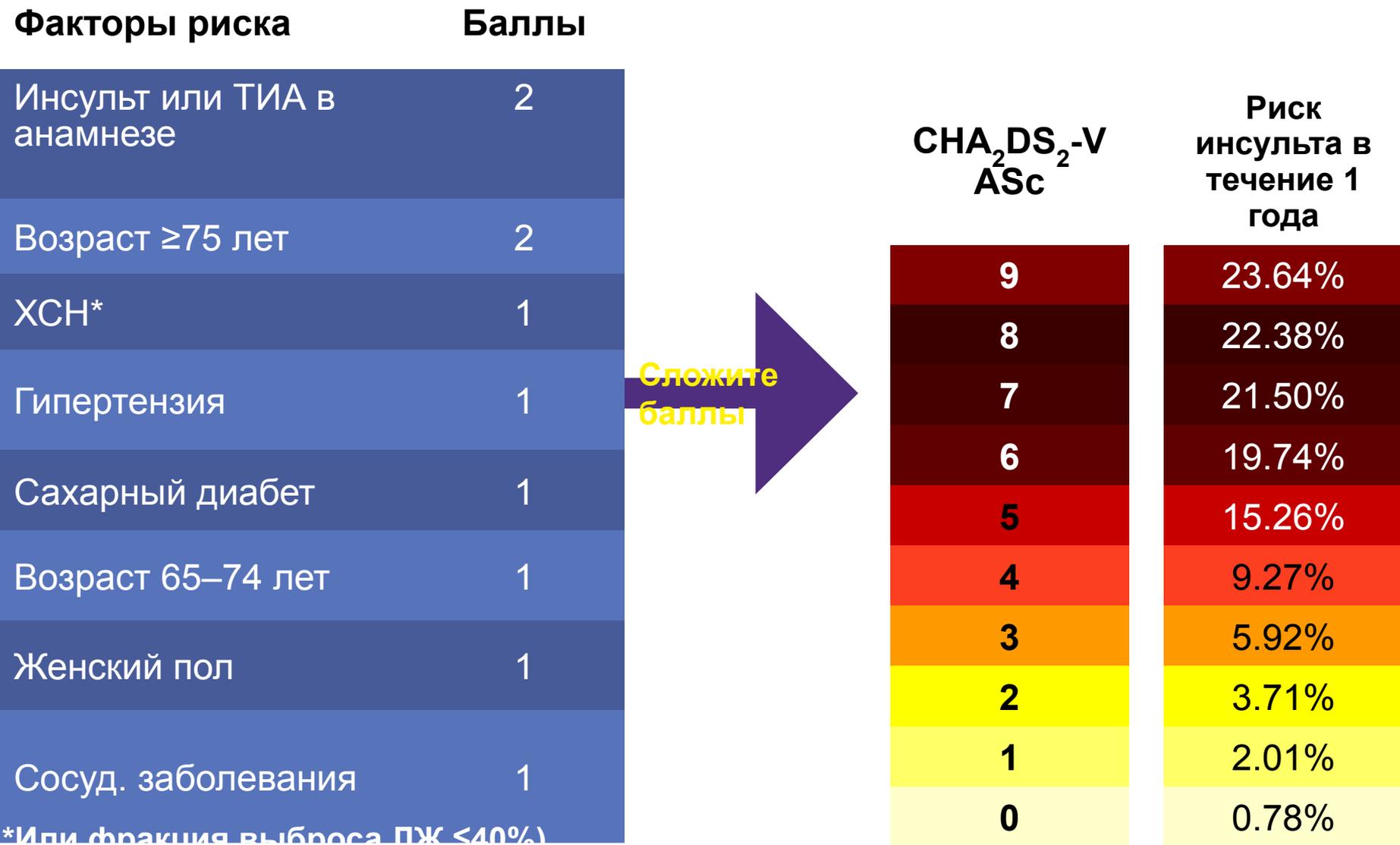
Пероральную антикоагуляцию можно рассматривать в течение первых 3 мес. после хирургического протезирования аортального клапана биологическим протезом.

IIb C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — фибрилляция предсердий, венозный тромбоз, гиперкоагуляционное состояние или, менее достоверно, выраженная дисфункция ЛЖ (фракция выброса <35%).

Сокращения: TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана, АВК — антагонисты витамина К, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НОАК — новые оральные антикоагулянты, НФГ — нефракционированный гепарин, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ОКС — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЛЖ — левый желудочек.

Баллы по шкале CHA₂DS₂-VASc и риск инсульта у пациентов с ФП



*Или фракция выброса ЛЖ ≤40%)

HAS-BLED шкала (≥ 3 – высокий риск развития кровотечений)

LED шкала (≥ 3 – высокий риск развития кровотечений)

	Значение	Баллы
H	Hypertension – Гипертония	1
A	Abnormal renal and liver function Нарушение функции почек или печени (1 балл каждое)	1 или 2
S	Stroke Инсульт	1
B	Bleeding Кровотечения Ежегодный риск кровотечения на варфарине (%)	1
L	Labile INRs Неустойчивое МНО	1
E	Elderly Возраст (>65 лет)	1
D	Drugs Лекарственные препараты, повышающие риск кровотечений (НПВС, антитромбоцитарные препараты) или алкоголь (1 балл каждое)	1 или 2

Шкала HAS-BLED

Идеальный пероральный антикоагулянт

Быстрое
начало
действия

Минимальные
пищевые и
лекарственные
взаимодействия

Предсказуемость
антикоагулянтного
эффекта

Быстрое
окончание
действия
препарата

Наличие
антидота

Показатели	Варфарин	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
T1/2,ч	36-42	12-14	5-9 (молод) 11-13 (пожил)	12
Способность к кумуляции	++++	–	–	–
Начало действия	12-72 ч	быстрое	быстрое	быстрое
Максимальный эффект	5-7 сут	0.5-2 час	2.5-4 час	3-4 час
Сохранение эффекта после отмены	2-5 сут	6-12 час	6-8 час	7-8 час
Выведение	С желчью	80% почки	2/3 печень 1/3 почки	25% кишечник 27% почки
Особые указания	Высокий уровень пищевых и лекарственных взаимодействий	Всасывание в кишечнике зависит от pH	Следует принимать после еды	Не зависит от приема пищи

ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТ (ПРАДАКСА) -

прямой ингибитор тромбина (ингибирует свободный тромбин, фибрин-связывающий тромбин и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов).

Профилактика венозных тромбозов у больных после ортопедических операций.

Показания и дозы прадакса

- Профилактика венозных ТЭ у больных после ортопедических операций: (220мг 1р/с – 28-35 дней; у больных старше 75лет 150мг 1р/с – 28-35 дней);
- Острая венозная ТЭ (150мг 2р/сут 6 мес);
- Профилактика венозных ТЭ у больных ФП 110-150мг 2р/сут

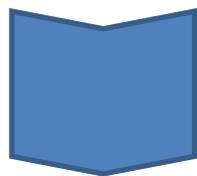
Особенности назначения прадакса в комплексной кардиальной терапии

- Противопоказан одновременный прием хинидина;
- Соблюдать осторожность при применении с верапамилом, кларитромицином, рифампицином, экстрактом зверобоя

Снижение частоты инсульта и системных ТЭ (RE-LY)

Дабигатран
150 мгх2 р/сут

Дабигатран
110 мгх2 р/сут



ВАРФАРИН



ВАРФАРИН

пастозная кровь
снизилась на 20% по
сравнению с группой
варфарина

ДАБИГАТРАН
110 МГХ2 Р/СУТ

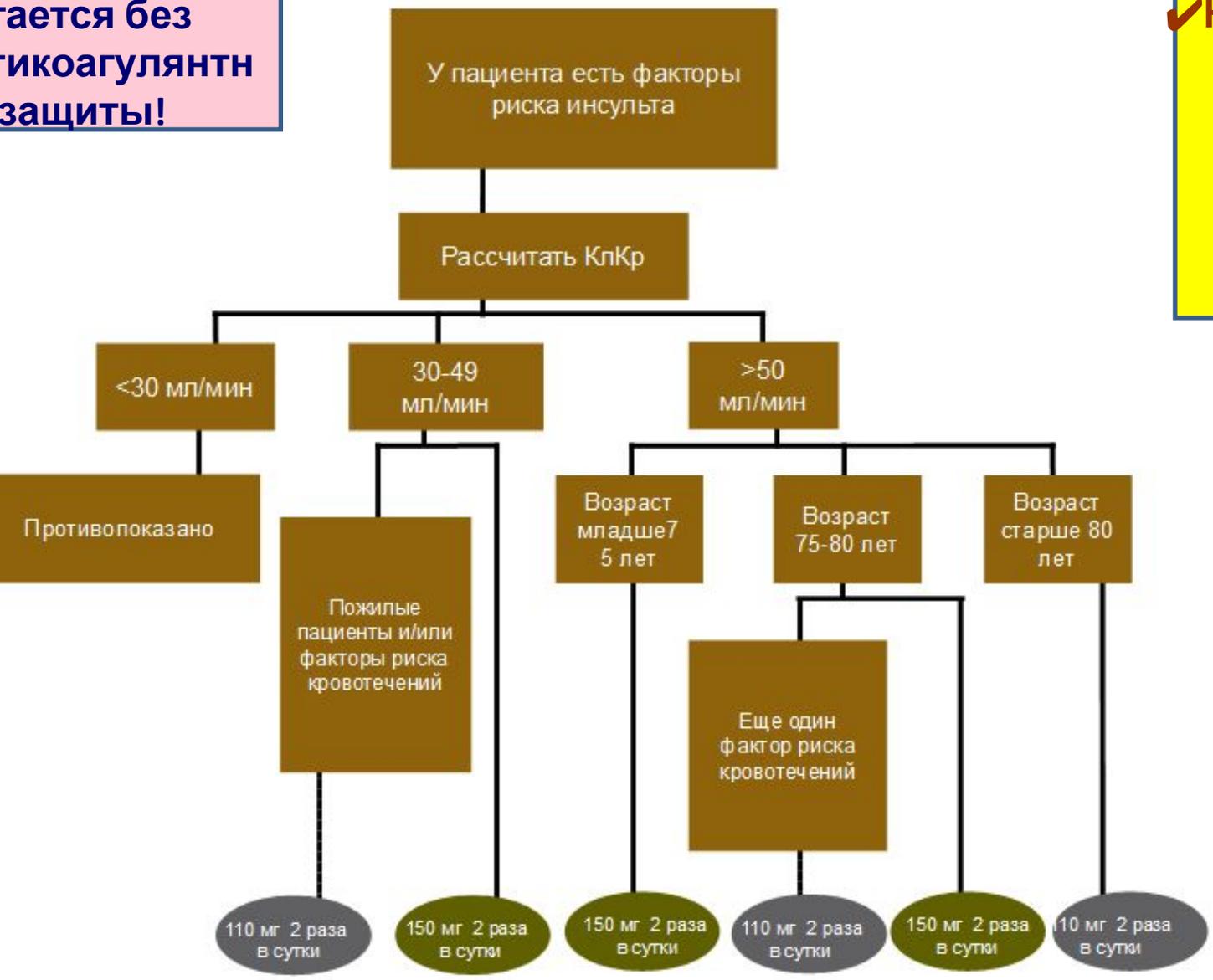


ВАРФАРИН

и пропуске
более чем
одной дозы
препарат
принимается без
антикоагулянтной
защиты!

Дабигатран

Преимущества препарата
✓ Нет необходимости
постоянного контроля
МНО
✓ Не зависит от цитохрома
P450 - снижает
вероятность
взаимодействия с
другими препаратами
и пищей



Рекомендуемая дозировка

Рассматриваемая дозировка

Переход от Прадакса к гепарину и наоборот

- С целью профилактики венозных ТЭ гепарин можно применять через 24 часа после отмены Прадакса.
- У больных с ФП – через 12 часов после отмены Прадакса.
- Прадакса назначается в интервале 0-2 часа перед очередной инъекцией гепарина или одновременно с прекращением постоянной инфузии (например, в/в НФГ)

Что еще важно знать о Прадакса?

- Прадакса противопоказана при Клиренсе креатинина < 30 мл/мин
- К повышению концентрации Прадакса приводят:
 - Клиренс креатинина 30-50 мл/мин
 - Возраст > 75 лет
 - Одновременное назначение ингибиторов Р-гликопротеина (циклоспорин, такролимус и др.)

Прадакса и проведение инвазивных процедур или хирургических операций

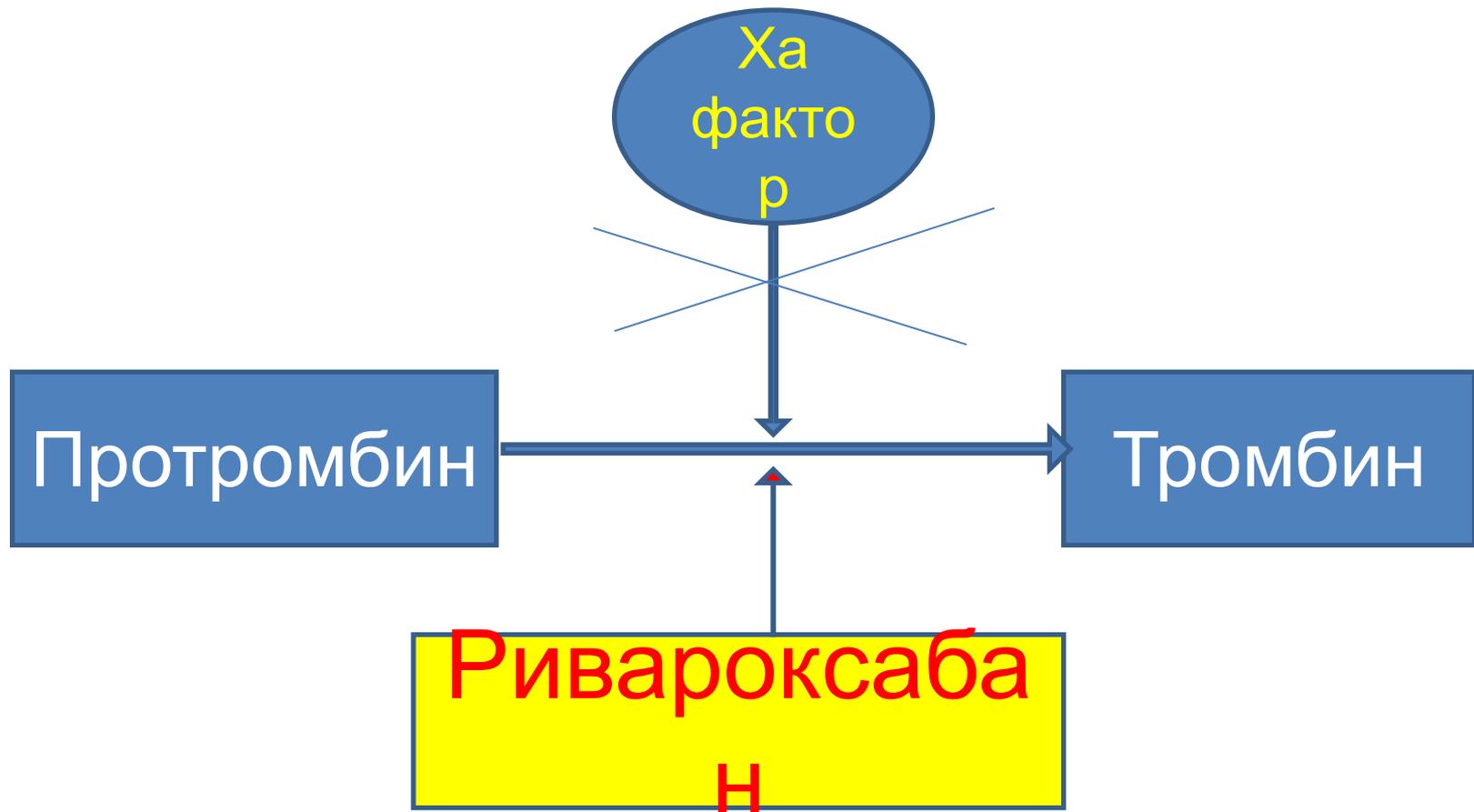
- Отменяется за 24 часа до процедуры
- Если риск кровотечений высок или операция обширная – за 2-4 дня
- В случае экстренной операции – за 12 часов

Антидот для дабигатрана – ПРАКСБАЙНД 5 г (идаруцизумаб)

- Разрешен FDA
- Вводится внутривенно
- Антикоагулянтный эффект дабигатрана был полностью устранен в течение 4 часов после введения праксбайнда у 89% пациентов
- Малое количество наблюдений

Ривароксабан: показания и дозы

Механизм действия ривароксабана – прямого ингибитора Ха фактора



РИВАРОКСАБАН

- Не требует лабораторного контроля
- Не взаимодействует с пищей
- Не взаимодействует с антиагрегантами
- Имеет более предсказуемый, чем варфарин, антикоагулянтный эффект
- Принимается во время еды 1 раз в сутки

Ксарелто® продемонстрировал самые высокие показатели по снижению риска ИМ/ОКС среди новых ОАК в серии мета-анализов РКИ

Мета-анализ		Снижение риска коронарных событий в группе терапии препаратом Ксарелто®	
Мак К-Н. BMJ Open 2012	28 РКИ 138 948 пациентов	-22%*	ОР 0,78; 95%ДИ 0,69-0,89, p <0,001
Loke YK J Clin Pharmacol. 2014	Br 27 РКИ 132 445 пациентов	-19%**	ОР 0,81; 95%ДИ 0,72–0,93
Tornyos A. Prog Cardiovasc Dis. 2016	12 РКИ 100 524 пациентов	-44%#	ОР 0,56; 95%ДИ 0,38-0,82

* ИМ или ОКС (нестабильная стенокардия, ИМ или сердечная смерть)

** ОКС

Ривароксабан vs. дабигатран, снижение риска ИМ на 44%

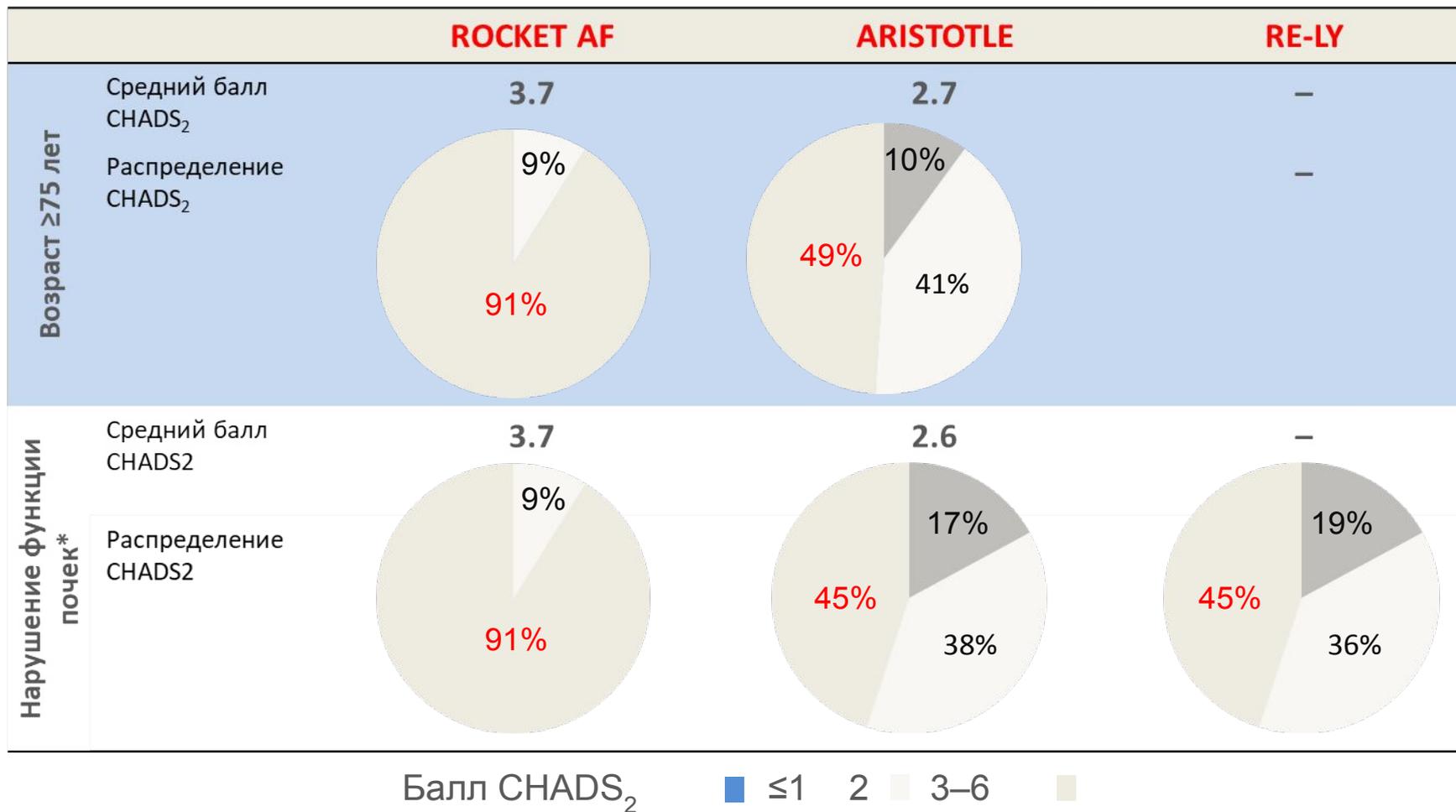
ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ОАК – пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; Мета-анализ РКИ, имеются ограничения, указанные в первоисточнике

Мак К-Н. BMJ Open. 2012; 2: e001592; Loke Y.K. et al. Br J Clin Pharmacol. 2014; 78(4): 707–717; Tornyos et al. Prog Cardiovasc Dis. 2016 Mar-Apr; 58(5): 483–94.

Выводы субанализа исследования ROCKET-AF у пожилых пациентов

- У пожилых пациентов (старше 75 лет) по сравнению с более молодыми отмечалось:
 - Более высокая частота встречаемости инсульта и системной эмболии
 - Более высокий риск тяжелого кровотечения
 - Идентичный риск геморрагического инсульта
- Профиль эффективности и безопасности ривароксабана не зависели от возраста пациента

В ROCKET AF было включено больше коморбидных пожилых пациентов и пациентов с нарушением функции почек*, чем в другие исследования НОАК



*ROCKET AF КлКр 30–49 мл/мин, ARISTOTLE КлКр ≤50 мл/мин; RE-LY КлКр <50 мл/мин

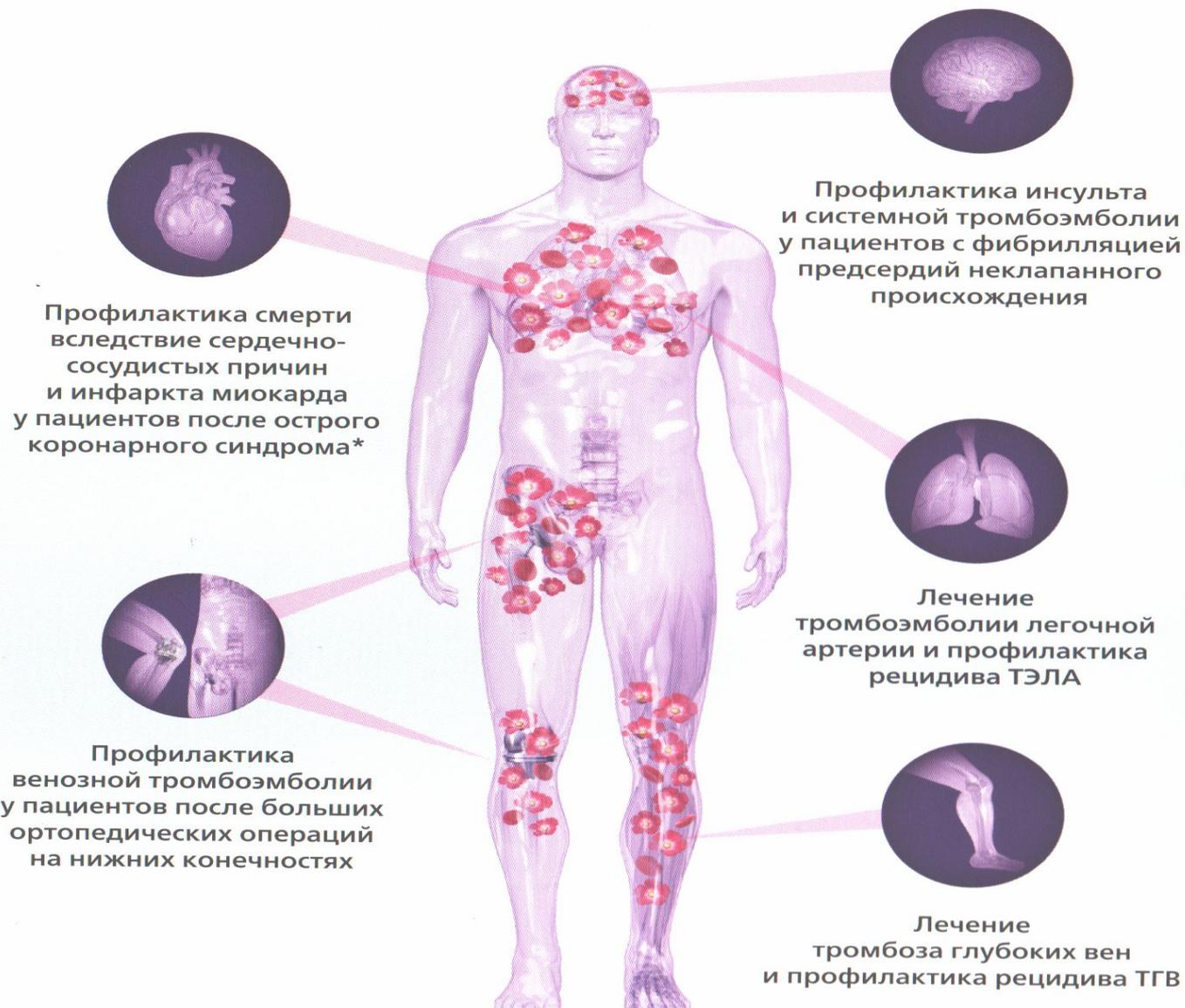
КлКр – клиренс креатинина; НОАК – новые пероральные антикоагулянты;

Halperin JL et al. *Circulation* 2014;130:138–146; Fox KAA et al. *Eur Heart J.* 2011;32:2387–2394;Halvorsen S et al. *Eur Heart J.* 2014;35:1864–1872; Hohnloser SH et al. *Eur Heart J.* 2012;33:2821–2830; FDA. Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee. October 2014; Hijazi Z et al. *Circulation* 2014;129:961–970.

ROCKET-AF – профилактика инсульта и артериальных ТЭ у больных ФП (14264 б-х ФП)

События	Ривароксабан	Варфарин	достоверность
Суммарная частота инсульта и артериальных ТЭ	1,7 на 100 пациентов/лет	2,2	($p < 0,05$)
Снижение смерти от всех причин	2,95%	3,53%	($p = 0,073$)
Частота больших кровотечений	3,6% в год	3,4%	($p = 0,58$)
Частота внутричерепных	0,5% в год	0,7%	($p = 0,02$)

Показания для назначения ривароксабана



Ривароксабан. Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда

У пациентов после острого коронарного синдрома:

- Дозировка: 2,5 мг
- Упаковка: № 28 и № 56
- Схема применения: 1 таблетка 2 раза в сутки вне зависимости от приема пищи 12 мес (для отдельных пациентов 24 мес)

Ривароксабан (ксарелто) 2,5 мг 2 раза в день в добавление к стандартной антиагрегантной терапии снижает смертность у пациентов с ОКС и повышенным уровнем кардиоспецифических биомаркеров без инсульта/ТИА в анамнезе (Mega J. L. et al., 2014).

- **На 45% снижает риск смерти от ССЗ** (Mega J. L. et al., 2014).
- **На 20% снижает риск смерти/ИМ/инсульта** (Mega J. L. et al., 2014).
- **На 35% снижает риск тромбоза стента** (Gibson C.M., 2013).
- **Не увеличивает частоту фатальных кровотечений, в т.ч. фатальных внутричерепных** (Gibson C.M. et al, 2011).

Ривароксабан 2,5 мг 2 раза показан пациентам

- С повышенным риском повторного ишемического события
- Повышенный уровень кардиоспецифических биомаркеров
- Без повышенного риска кровотечений

Ривароксабан (ксарелто). Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии

у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения:

- Дозировка: 20 или 15 мг
- Упаковка: № 14, 28 и 100
- Схема применения: 1 таблетка 1 раз в сутки во время приема пищи

Пациенты с ФП и нормальной функцией почек/ легким нарушением (КлКр \geq 50 мл/мин)	Пациенты с ФП и умеренным нарушением функции почек (КлКр 30-49 мл/мин)	Использовать с осторожностью у больных с ФП и тяжелым нарушением функции почек (КлКр 15-29 мл/мин)
20 мг 1 раз в день во время еды	15 мг 1 раз в день во время еды	15 мг 1 раз в день во время еды

Ривароксабан. Лечение тромбоза глубоких вен и ТЭЛа и профилактика их рецидивов.

- Дозировка: 15 мг или 20 мг
- Упаковка: № 14, 28 и 100
- Схема применения: 1 таблетка 1 раза в сутки во время приема пищи

Один препарат для лечения в стационаре и дома

С 1-го до 21-й день
15 мгх 2 раза в день

С 22-го дня
20 мг 1 раз в день

Период самого высокого риска рецидива ВТЭО

Не менее 3 месяцев или так долго, как сохраняется риск рецидива

Ривароксабан. Профилактика венозной тромбоземболии.

- У пациентов после больших ортопедических вмешательств на нижних конечностях
- Дозировка: **10 мг**
- Упаковка: **№ 30 и 100**
- Схема применения: **1 таблетка 1 раз в сутки** не зависимо от приема пищи (рекомендованная длительность профилактики до 35 дней). (Нац. Руководство по ортопедии, 2013).

- В случае пропуска дозы - незамедлительно принять ривароксабан и продолжить прием препарата на следующий день 1 раз в сутки в соответствии с исходной схемой

Ривароксабан

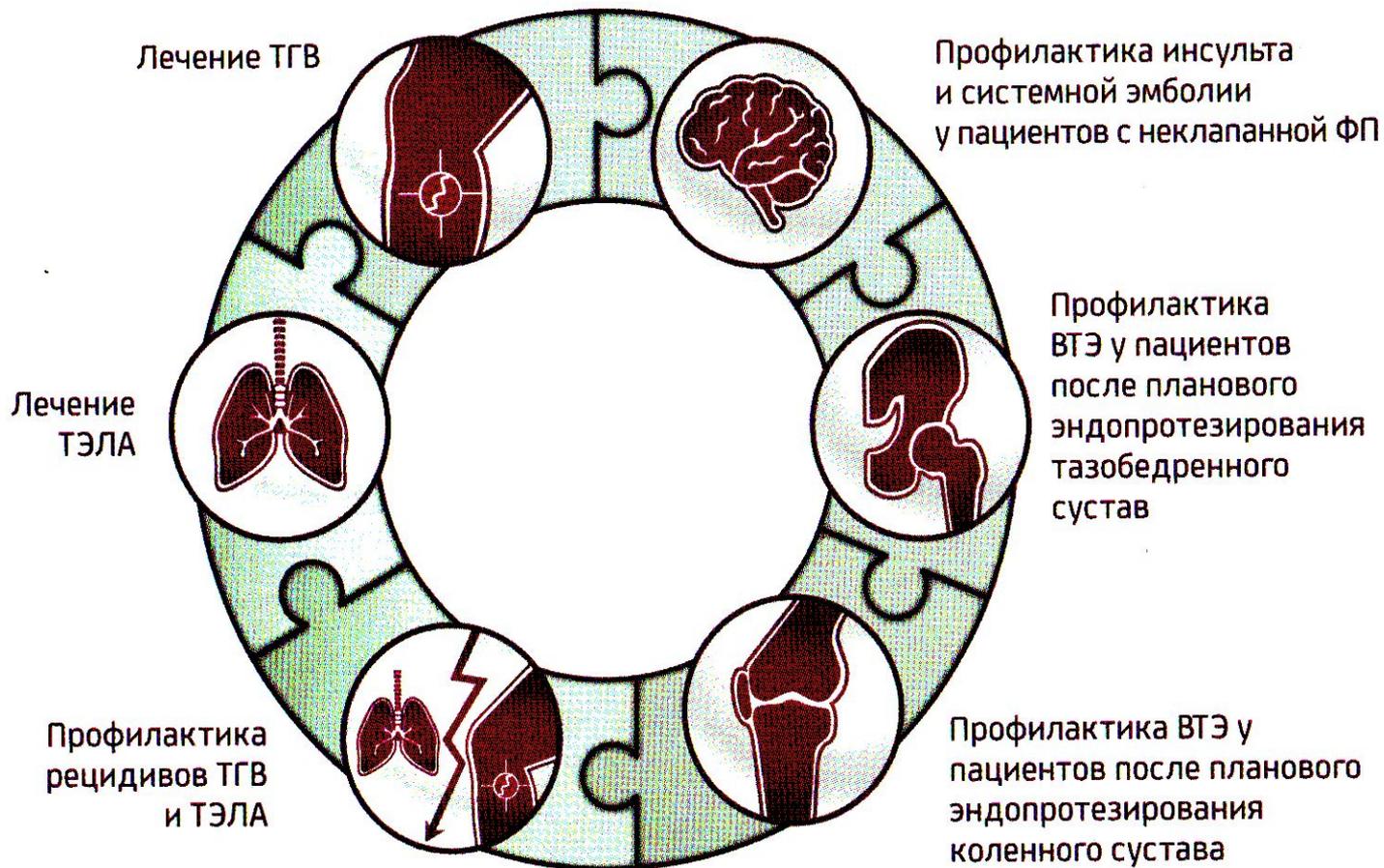
*** Не допускается прием двойной дозы для восполнения пропущенного приема препарата**



Если пропущена таблетка ривароксабана?

- Если пропущен прием очередной дозы, необходимо немедленно принять препарат и на следующий день продолжать регулярный прием в соответствии с рекомендованным режимом. Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации пропущенной ранее.
- Если прием очередной дозы пропущен при дозировании 15 мг 2 раза в день во время лечения ТГВ и ТЭЛа, то пациент должен немедленно принять препарат для достижения суточной дозы 30 мг. Таким образом, 2 таблетки в 15 мг могут быть приняты в один прием. Далее как обычно.

Апиксабан. Показания.



Апиксабан (исследование ARISTOTLE -18201 пациент с ФП и ТП)

События	Апиксабан	Варфарин	Достоверн.
Суммарная частота ин-сульта и артер. ТЭ	1,27% в год	1,6%	p=0,01
Снижение смерти от всех причин	3,52 % в год	3,94%	(p=0,047)
Частота ишемич. и неуточн. инсульта	0,97%	1,05%	нд
Частота геморраг. инсульта	0,24% в год	0,47%	(p<0,001)
Снижение ОР внутри-черепных кровот-й	на 58% больше	чем у В.	(p<0,0001)
Крупные ЖКК	0,76%	0,86%	нд

Апиксабан (исследование ARISTOTLE -18201 пациент с ФП и ТП) при анализе первичной конечной точки безопасности (большие кровотечения)

- Пациенты с СД – А и В работали одинаково
- Пациенты с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью : преимущества А в отношении снижения риска крупных кровотечений были выражены в наибольшей степени

Апиксабан (эликвис)

Показания	Режим дозирования	Продолжительность приема
Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной ФП	5 мг 2 раза в день 2,5 мг 2 раза в день (при наличии 2 и > факторов: возраст \geq 80, вес тела \leq 60 кг, креатинин \geq 1,5 мг/дл или 133 мкмоль/л)	Длительно
Лечение ТГВ и ТЭЛа	10 мг 2 раза в день 5 мг 2 раза в день	7 дней С 8-го дня как минимум 3 мес

Апиксабан (эликвис)

Профилактика рецидива ТГВ и ТЭЛа	2,5 мг 2 раза в день	Как минимум 6 мес
Профилактика ВТЭ: -плановое эндопротезирование т/б сустава Плановое эндопротезирование колен. сустава	2,5 мг 2 раза в день через 12-24 часа после оперативного вмешательства	32-38 дней 10-14 дней

Эдоксабан (ликсиана) – 30 мг

- Профилактика венозной ТЭ после ортопедических вмешательств (30-60 мг 1 раз в сутки)
- Профилактика инсультов и системной эмболии при неклапанной ФП (ENGAGE-AF TIMI 48)
- Лечение тромбоза глубоких вен и легочной эмболии, а также для профилактики их рецидивов у взрослых (HOKUSAL VTE)

Эдоксабан при кардиоверсии у больных с ФП (ENSURE-AF)

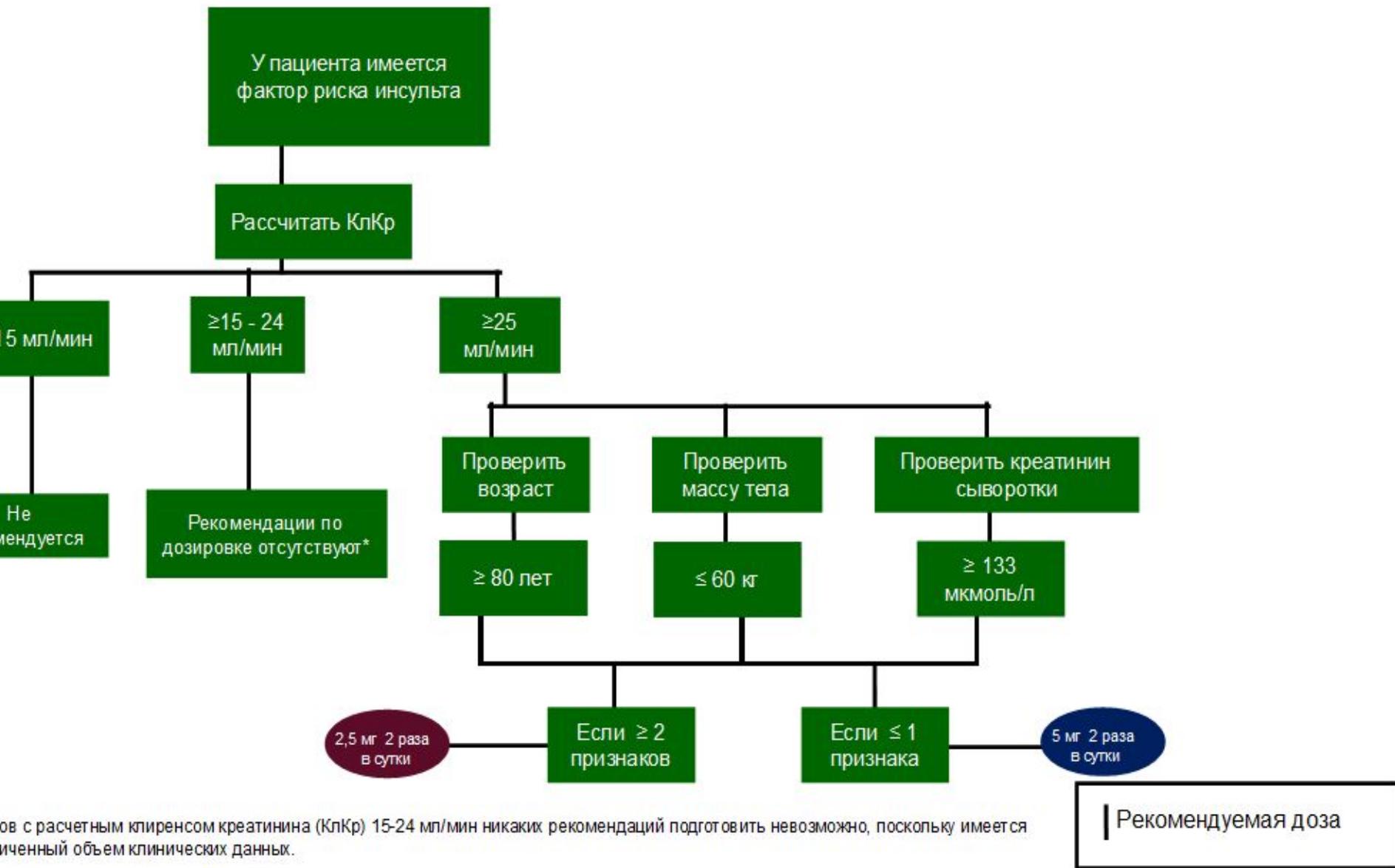
- Применение эдоксабана при электрической кардиоверсии у больных с ФП также эффективно и безопасно, как более привычная схема с использованием варфарина и гепарина
- Прием 1 таблетки за 2 часа перед процедурой восстановления синусового ритма
- Показатели частоты больших кровотечений и тромбозов в течение 2 мес наблюдения были низкими и статистически не различались в группах эдоксабана или варфарина с временным назначением эноксапарина
- Эдоксабан может быть использован у любых пациентов, в том числе с нарушением функции почек, низким весом тела, без проведения ЧП-Эхо-КГ (всего

НОАК в сравнении с варфарином у больных с неклапанной ФП

	Инсульт/ТИА	Ишем./ Неуточн. инсульт	Геморра- гически й инсульт	Большие кровоте- чения	ЖКК	ССС	Смерть от всех причин
АПИК- САБАН	↓21%	=	↓ 49%	↓ 31%	=	=	↓ 11%
РИВАРО - КСАБАН	=	=	↓ 40%	=	↑в 3 раза	=	=
ДАБИГА Т-РАН 110 мг	=	=	↓ 69%	↓ 20%	=	=	=
ДАБИГА	↓34%	↓24%	↓ 74%	=	↑	↓	Нд

Апиксабан

- **дозозависимый эффект** - с увеличением дозы **рост кровотечений**



ов с расчетным клиренсом креатинина (КлКр) 15-24 мл/мин никаких рекомендаций подготовить невозможно, поскольку имеется иченный объем клинических данных.

Эдоксабан - ENGAGE AF-TIMI 48

- Сравнение эдоксабана в дозах 60 и 30 мг в сутки с варфарином
- Э 60 снижал риск инсульта или системной эмболии на 21%
- Э 60 снижал риск кровотечений на 20% по ср-ю с В.
- Э 30 была сопоставима с В с плане снижения риска инсульта, но снижала риск кровотечения на 53%
- ССС снижалась при Э 60 и Э 30 по сравнению с В.
- Для профилактики инсульта было одобрено назначение более высокой дозы

Режимы перехода с одного антикоагулянта на другой

■ АВК – Новые ОАК:

□ МНО < 2 – сразу; 2-2,5 – сразу или на следующий день, > 2,5 – повторное измерение МНО через $T_{1/2}$ варфарина – 36-42 часа.

■ Новые ОАК – гепарин: - гепарины вводятся в момент предполагаемого приема следующей дозы.

■ Гепарин – новые ОАК: НФГ в/в – новые ОАК сразу, НМГ – новые ОАК в момент

Новые ОАК - АВК

- 1. Оба принимаются одновременно до достижения целевого МНО (5-10 дней)**
- 2. МНО измеряется перед приемом очередной дозы нового ОАК**
- 3. МНО измеряется через 24 ч после приема последней дозы НПОАК**
- 4. Изолированный прием АВК при достижении МНО 2,0-3,0**

ПРИМЕНЕНИЕ
АНТИКОАГУЛЯНТОВ В
РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ
СИТУАЦИЯХ

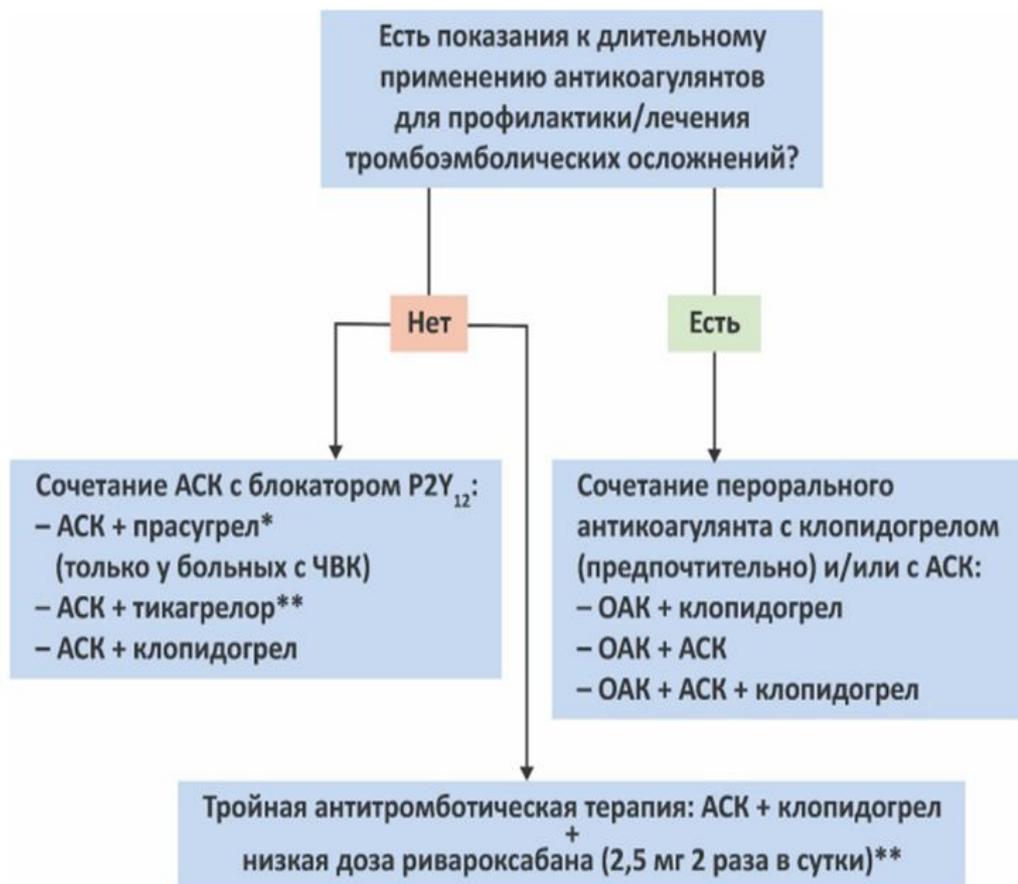
При подтвержденном ОКСбпСТ рекомендуется парентеральное введение антикоагулянтов, если к ним нет противопоказаний.

Нефракционированный гепарин (гепарин натрия**)	<p>Внутривенно, болюсом 60–70 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД), сразу вслед за этим инфузия с начальной скоростью 12–15 ЕД/кг/ч (максимально 1000 ЕД/ч); в последующем подбор дозы, обеспечивающей увеличение АЧТВ в 1,5–2,5 раза выше контрольной величины для конкретной лаборатории (верхняя граница нормы или среднее нормальное значение у здоровых лиц).</p> <p><i>При ЧКВ на фоне начатой внутривенной инфузии НФГ**:</i> внутривенно болюсом 2000–5000 ЕД, при необходимости повторные болюсы с целью поддерживать активированное время свертывания крови 250–350 с (200–250 с при применении ингибиторов ГП IIb/IIIa тромбоцитов).</p> <p><i>При ЧКВ у пациентов, до этого не получавших антикоагулянты:</i> внутривенно болюсом 70–100 ЕД/кг, при необходимости повторные болюсы с целью поддерживать активированное время свертывания крови 250–350 с (200–250 с в сочетании с ингибиторами ГП IIb/IIIa тромбоцитов).</p>
Фондапаринукс натрия	<p>Подкожно 2,5 мг 1 раз в сутки; перед ЧКВ на фоне применения фондапаринукса ввести НФГ** внутривенно болюсом 85 ЕД/кг, при необходимости повторные болюсы с целью поддерживать активированное время свертывания крови 250–350 с (200–250 с при применении ингибиторов ГП IIb/IIIa тромбоцитов).</p>
Эноксапарин натрия**	<p>Подкожно 1 мг/кг 2 раза в сутки.</p> <p>Особенности при почечной недостаточности: у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м² подкожно 1 мг/кг 1 раз в сутки.</p> <p><i>При ЧКВ на фоне подкожного введения эноксапарина натрия**:</i> если до ЧКВ было сделано как минимум две подкожных инъекции эноксапарина натрия**, в первые 8 ч после очередной инъекции дополнительного антикоагулянта не требуется; если до ЧКВ была сделана только одна подкожная инъекция эноксапарина натрия**.</p>

Рекомендации по антикоагулянтной терапии при ОКСбпСТ, 2020

- В начале лечения тройная АТТ (АСК+ингибитор P2Y12-рецепторов+антикоагулянт) с последующим переходом на
 - АСК+иP2Y12-рецепторов или
 - сочетание апиксабана, дабигатрана, ривароксабана или антагонистов вит.К с 1 или 2 антиагрегантами (когда есть показания к длительной антикоагуляции).
- При высоком риске ишемических и низким риском геморрагических осложнений, без инсульта/ТИА в анамнезе, после прекращения парентерального введения антикоагулянтов к АСК+клопидогрел рассмотреть возможность добавления ривароксабана 2,5 мг 2 р/сутки на 12 мес (в отдельных случаях — до 24 мес) с целью снижения риска неблагоприятных исходов: сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта; тромбоз стентов. (Тем, кому не нужна длительная антикоагуляция).

Выбор пероральных анти тромботических препаратов для лечения ОКСбпСТ



Показания к длительному применению антикоагулянтов:

- ФП в сочетании с умеренным/тяжелым митральным стенозом
- механические протезы клапанов сердца
- неклапанная ФП с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 у мужчин или ≥ 3 у женщин
- ТГВ/ТЭЛА, требующие лечения антикоагулянтами
- тромб в ЛЖ

АТТ у пациентов с ОКСбпСТ, нуждающихся в длительном приеме антикоагулянтов

- При необходимости в длительном использовании антикоагулянтов у пациентов с ОКСбпСТ, подвергнутых стентированию КА, рекомендуется сочетание перорального приема антикоагулянта с АСК и клопидогрелом (тройная антитромботическая терапия) длительностью от 1 до 3 месяцев с переходом на сочетание перорального приема антикоагулянта с клопидогрелом или АСК (двойная антитромботическая терапия) вплоть до 12-го месяца и последующей отменой антитромбоцитарных препаратов для снижения риска коронарных и тромбоэмболических осложнений.
ЕОК IIaB (УУР А, УДД 2)

- При необходимости в длительном использовании антикоагулянтов у пациентов с ОКСбпСТ, подвергнутых стентированию КА, в случаях, когда опасность кровотечений превосходит риск коронарных осложнений, рекомендуется ранний переход на двойную антитромботическую терапию, состоящую из сочетания перорального приема антикоагулянта с клопидогрелом, для снижения риска кровотечений.
ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

У пациентов с ОКСбпСТ и неклапанной ФП, нуждающихся в сочетании антикоагулянтов и антиагрегантов НОАК рекомендуется предпочесть антагонистам витамина К при отсутствии противопоказаний, с целью снижения риска кровотечений.

Дозы и особенности применения пероральных антикоагулянтов для длительного приема

Препарат	Дозы
Антикоагулянты непрямые (антагонисты витамина К)	<p>Внутри; доза подбирается индивидуально для поддержания МНО в границах целевого диапазона не менее 70%:</p> <ul style="list-style-type: none">• 2,0–2,5 в сочетании с антиагрегантами (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС)• 2,5–3,5 в качестве монотерапии <p>Полное антитромботическое действие проявляется через 5 суток после начала подбора дозы. Дозу можно считать условно подобранной, если два последовательных дня МНО находится в границах целевого диапазона (в последующем может потребоваться ее дальнейшая коррекция, чтобы добиться минимальных колебаний МНО в границах целевого диапазона)</p>
Апиксабан	<p>Внутри; 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг 2 раза в сутки при наличии как минимум 2 критериев — возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, уровень креатинина в крови ≥ 133 мкмоль/л) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (в том числе после стентирования КА)</p>
Дабигатрана этексилат	<p>Внутри; 100 мг 2 раза в сутки или 150 мг 2 раза в сутки у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (в том числе после стентирования КА)</p>
Ривароксабан	<p>Внутри; доза зависит от показаний к применению и функции почек:</p> <ul style="list-style-type: none">• 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с антиагрегантами (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) у пациентов, не имеющих показаний к длительному применению антикоагулянтов для профилактики или лечения тромбоэмболических осложнений• 15 мг 1 раз в сутки (10 мг 1 раз в сутки при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин) после стентирования КА у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (в сочетании с антиагрегантом (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС)• 20 мг 1 раз в сутки (15 мг 1 раз в сутки при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Дополнительные особенности ведения пациентов с ОКСбпСТ

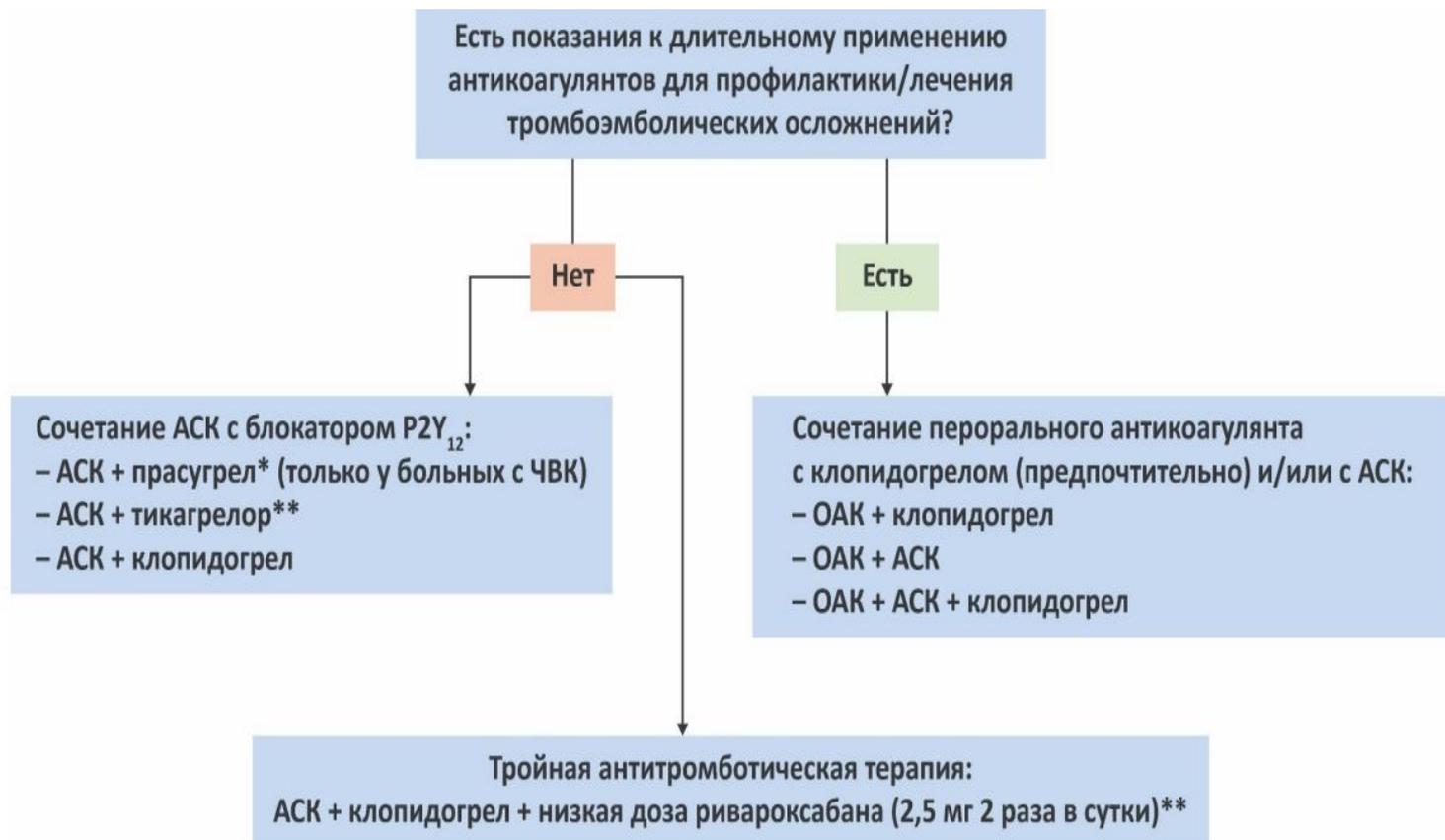
- При планируемом раннем инвазивном лечении ОКСбпСТ у пациентов, продолжающих пероральный прием антикоагулянтов, не рекомендуется применять ингибиторы P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) до получения результатов КГ из-за высокого риска кровотечений.

ЕОК 1С (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с ОКСбпСТ на период тройной антитромботической терапии (сочетание перорального приема антикоагулянта с клопидогрелом и АСК) рекомендуется использовать ингибиторы протонного насоса для снижения риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

ЕОК 1В (УУР А, УДД 2)

Схема лечения у больных с ОКСспСТ, нуждающихся в длительной антикоагуляции, такая же, как при ОКСбпСТ



Рекомендации по парентеральной антикоагулянтной терапии при ОКСспST, 2020

Критерии качества	Класс и уровень	УУД	УДД
При ИМпST парентеральное введение антикоагулянтов для снижения риска тромботических осложнений рекомендуется продолжать максимально до 8 суток (или до выписки, если она произойдет раньше этого срока) или до успешного завершения ЧКВ , если нет иных показаний к продленной антикоагулянтной терапии	IIb C	A	2
Для снижения риска тромботических осложнений фондапаринукс натрия (2,5 мг ежедневно подкожно, первое введение — 2,5 мг внутривенно) при ИМпST рекомендуется в качестве антикоагулянта для сопровождения ТЛТ с использованием стрептокиназы и у пациентов, не получивших реперфузионную терапию	IIa B	B	2
При ИМпST применение бивалирудина (внутривенно болюс 0,75 мг/кг и инфузия 1,75 мг/кг/час) рекомендуется рассмотреть в качестве альтернативы НФГ** для антитромботической поддержки ЧКВ, т.е. для снижения риска тромботических осложнений ЧКВ	IIa A	B	1
При ИМпST внутривенная инфузия НФГ** в сопровождение ТЛТ рекомендуется для поддержки реперфузии (снижения риска тромботических осложнений) в случаях, когда фондапаринукс натрия и эноксапарин** противопоказаны (в частности, из-за выраженной почечной недостаточности)	IIa C	C	5
У пациентов с ИМпST, с ожидаемыми высоким риском ишемических событий и низким риском кровотечений, не переносивших в прошлом инсульт или ТИА, для снижения риска смерти, снижения суммарного риска смерти, ИМ, инсульта и риска тромбоза коронарных стентов*** к сочетанию АСК** и клопидогрела** после завершения лечения парентеральным антикоагулянтом рекомендуется добавить ривароксабан** в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки сроком на 1 год	IIa B	B	2

Алгоритм выбора АТТ у больных ФП после планового ЧКВ

Необходимая длительность многокомпонентной антитромботической терапии должна быть чётко обозначена в выписном эпикризе пациента.



Сокращения: ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ОАК — оральные антикоагулянты, АСК — ацетилсалициловая кислота.

Пероральные антикоагулянты для лечения ТЭЛа

Препарат	Режим дозирования	Режим дозирования в случае снижения дозы через 6 месяцев
Апиксабан	10 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки	2,5 мг 2 раза в сутки
Дабигатран	Через ≥ 5 суток парентеральной антикоагуляции - по 150 мг 2 раза в сутки	-
Ривароксабан	15 мг 2 раза в сутки 3 недели, затем по 20 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки
Эдоксабан	Через ≥ 5 суток парентеральной антикоагуляции - по 60 мг 1 раз в сутки (по 30 мг 1 раз в сутки у пациентов с клиренсом креатинина 30-50 мл/мин или массой тела <50 кг)	-
Варфарин	Подбор индивидуальной дозы с достижением МНО в целевом диапазоне 2,0-3,0. В течение как минимум 5 суток прием варфарина следует совмещать с терапией парентеральными антикоагулянтами, которые могут быть отменены после получения 2 значений МНО >2,0. Стартовая доза варфарина у пациентов старше 60 лет – 5 мг.	-

Комментарий: лечение ТЭЛА не предполагает снижение дозы апиксабана до 2,5 мг у пациентов старше 80 лет, с массой тела менее 60 кг или повышением уровня креатинина более 133 мкмоль/л, а также снижение дозы ривароксабана у пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин.

Comment: Treatment of PE does not imply a reduction in the dose of apixaban to 2.5 mg in patients over 80 years of age, weighing less than 60 kg or an increase in creatinine levels above 133 $\mu\text{mol/L}$, as well as a reduction in the dose of rivaroxaban in patients with a creatinine clearance <50 ml/min.

Европейские рекомендации по лечению ТЭЛа

- Цель – профилактика ранней смерти и венозного ТЭ
- Стандартная продолжительность АКТ – 3 месяца
- В острой фазе используют парентеральные АК – НФГ, НМГ или Ф. первые 5-10 дней.
- Парентеральные АК должны сочетаться с АВК или с новыми ОАК дабигатраном или эдоксабаном (ликсиана 30 мг).
- Если назначаются ривароксабан или апиксабан, их применяют сразу или через 2 дня лечения НФГ, НМГ или Ф.

Гепарины при ХПН в зависимости от клиренса креатинина для профилактики ТГВ и ТЭЛа

КК>30	КК<30	КК<15
Эноксапарин 1 мг/кг 2 раза в сутки	Эноксапарин 1 мг/кг 1 раз в сутки	Предпочтителен НФГ с контролем АЧТВ (меньше выводится через почки, чем НМГ)

Лечебная тактика при ВТЭО

Клиническая ситуация	Лечебная тактика
Тромбоз подкожных вен нижних конечностей	- АКТ
Постинъекционный тромбоз п/к вен верхних конечностей	- Гепариновая мазь - Использование АКТ только при прогрессировании тромб.процесса и угрозе его распространения на подключичную вену
ТГВ	- АКТ необходима как основа лечения (в том числе при бессимптомном течении)

Лечебная тактика при ВТЭО

Клиническая ситуация	Лечебная тактика
ТГВ (продолжение)	<ul style="list-style-type: none">- АКТ при обоснованном подозрении на ТГВ должна быть начата до инструментальной верификации диагноза- Лечение должно осуществляться терапевтическими дозами НФГ, НМГ, Ф., АВК, НОАК (апиксабан, дабигатран, ривароксабан)

Длительность лечения антикоагулянтами после эпизода ТГВ/ТЭЛа

Клинические обстоятельства	Длительность использования АКТ
Первый эпизод, сопряженный с обратимым ФР (травма, операция, острое нехирургическое заб-е)	Т Г В: - 3 месяца при дистальной локализации тромба (голень), - При обширном проксимальном тромбозе желательно до 6 мес ТЭЛа: не менее 3 мес.
Впервые возникший неспровоцированный эпизод	Не менее 3 мес. Продление на неопределенно долгий срок при проксим.ТГВ и/или Тэла, низком риске кровотечений и возможности поддерживать ста-бильный

* - **Основания для продления АКТ после впервые возникшего неспровоцированного эпизода проксимального ТГВ/ ТЭЛа**

- Тромбофилия, сопряженная с высоким риском рецидива ВТЭО (АФС, дефицит протеина С и S, мутация фактора V Лейдена или протромбина G20210A).
- Плохая реканализация проксимальных сегментов глубокого венозного русла по данным компрессионной ультрасонографии через 3 мес от начала лечения (данный фактор через 6 мес можно не учитывать)
- Сохранение дисфункции правого желудочка по данным ЭХО-КГ при выписке из стационара.
- Повышенный уровень Д-димера на фоне использования АКТ или его повышение через 1 мес после отмены АКТ.

Длительность лечения антикоагулянтами после эпизода ТГВ/ТЭЛа

Рецидивирующие ТГВ/ ТЭЛа	Неопределенно долго
Имплантация кава-фильтра	Неопределенно долго
Злокачественное новообразование	НМГ на 3-6 мес, в дальнейшем продление использования АКТ на неопределенно долгий срок или по крайней мере до излечения онкозаболевания

Режимы длительной антикоагуляции после первоначального применения лечебных доз парентеральных АК (1).

Переход на АВК (МНО 2-3). Длительность совместного применения **АВК** и парентеральных АК должна составлять как минимум 5 дней.

ИЛ
И

Переход на пероральный прием **дабигатрана этексилата** (150 мг 2 раза в сутки) как минимум после 5-дневного парентерального введения АК.

Режимы длительной антикоагуляции после первоначального применения лечебных доз парентеральных АК (2).

Альтернатива парентеральным антикоагулянтам с 1-го дня лечения Т Г В

ИЛИ

переход в первые 2 суток после начала их введения

Апиксабан 10 мг 2 р/сут 7 дней, затем 5 мг 2 р/сут

Ривароксабан 15 мг 2 р/сут 3 недели, затем 20 мг 1 р/сут

Профилактика ТГВ и ТЭЛа у нехирургических больных

- Одинаковый класс доказательности для НФГ и НМГ для лечения острого периода ТГВ и немассивной ТЭЛа
- Дальтепарин 5000 МЕ 1 раз в день
- Эноксапарин 4000 МЕ (40 мг)
- Надропарин – доза в зависимости от веса тела -3800 МЕ (0,4 мл) 1 раз в сутки при весе < 70 кг, 5700 ЕД (0,6 мл) > 70 кг более 6-4 сут

Клинические рекомендации МЗ РФ «Диагностика и лечение ФП», 2020 г.

Профилактика инсульта и системных тромбоэмболий при кардиоверсии

- В случае планирования кардиоверсии всем пациентам, которые не получают антикоагулянты, рекомендовано как можно быстрее начать терапию эноксапарином натрия или гепарином натрия в дозах, одобренных для лечения венозного тромбоза или ПОАК (ЕОК — IV (УУР А, УДД 2)).
- Если длительность эпизода ФП составляет ≥ 48 часов или неизвестна, рекомендована АКТ перед кардиоверсией не менее 3 недель. (ЕОК — IV (УУР А, УДД 2)).
- Если планируется кардиоверсия в связи с эпизодом ФП длительностью < 48 часов пациенту, который не получает АКТ, рекомендовано как можно быстрее начать введение гепарина натрия или эноксапарина натрия (ЕОК — IV (УУР В, УДД 3)).
- После проведения любой кардиоверсии продолжить АКТ в течение как минимум 4-х недель. Если исходно назначались гепарин и его производные, рекомендовано перевести пациента на пероральные антикоагулянты (ЕОК — IV (УУР С, УДД 4)).
- По истечении 4 недель после кардиоверсии рекомендовано принять решение о необходимости постоянной антикоагулянтной терапии, основываясь на риске ТЭО.

Профилактика инсульта и системных тромбоэмболий при кардиоверсии

- В качестве альтернативы длительной АКТ перед кардиоверсией исключить тромб в ЛП и его ушке с помощью ЧП-ЭХОКГ на фоне предварительно созданного тер. уровня антикоагуляции (ЕОК — IV (УУР А, УДД 2).
- Если при ЧП-ЭХОКГ выявлен тромб в ЛП, кардиоверсию выполнять не рекомендовано (ЕОК — IV (УУР А, УДД 2).
- Если кардиоверсия отложена в связи с выявленным тромбозом ушка или полости ЛП, контроль ЧП-ЭХОКГ проводить через 3–4 нед. лечения АКГ.
- Если при повторной ЧП-ЭХО-КГ тромб не выявляется, провести кардиоверсию и продолжить АКТ (ЕОК — IV (УУР А, УДД 2).
- Если при повторной ЧП-ЭХОКГ сохраняется тромб, кардиоверсию выполнять нельзя. Следует рассмотреть вопрос об альтернативной тактике лечения (контроле ЧЖС).
- У пациентов с длительностью эпизода ФП менее 48 часов рекомендовано рассмотреть возможность выполнения ранней кардиоверсии без проведения ЧПЭхоКГ.

Чреспищеводная эхо-кг используется для

- Более глубокой оценки клапанной патологии
- Исключения интракардиального тромбоза (особенно ушка ЛП) перед
 - кардиоверсией или
 - катетерной аблацией

Для всех больных, получающих оральные антикоагулянты,

- По крайней мере 1 раз в год рекомендуется оценка функции почек по уровню креатинина сыворотки и КК для
 - выявления болезни почек
 - Коррекции доз лекарственных препаратов

Шкала CHA2DS2-VASc продолжает оставаться актуальной

- При наличии более 1 балла у мужчин и более 2 баллов у женщин предполагается польза от назначения оральных антикоагулянтов
- Оральная антикоагулянтная терапия показана всем мужчинам с ФП с риском ≥ 2 балла и женщинам с риском ≥ 3 балла для профилактики ТЭ

Лечебные дозы гепаринов у больных ФП

	Гепарин натрия**	Эноксапарин натрия**	#Надропарин кальция	
Стандартная доза	80 МЕ/кг болос + инфузия 18 МЕ/кг/час	1 мг /кг подкожно каждые 12 часов	86 анти-Ха МЕ/кг подкожно каждые 12 часов	
			вес больного <50 кг	3800 анти-Ха МЕ каждые 12 часов
			вес больного 50–59 кг	4750 анти-Ха МЕ каждые 12 часов
			вес больного 60–69 кг	5700 анти-Ха МЕ каждые 12 часов
			вес больного 70–79 кг	6650 анти-Ха МЕ каждые 12 часов
			вес больного 80–89 кг	7600 анти-Ха МЕ каждые 12 часов
			вес больного ≥90 кг	8550 анти-Ха МЕ каждые 12 часов
Модификация при почечной недостаточности	не требуется	При величине клиренса креатинина 15-29 мл/мин, доза составляет 1 мг/кг подкожно каждые 24 часа	При величине клиренса креатинина ≥30 и <50 мл/мин рекомендовано снижение дозы на 25–33%	
		Не рекомендовано при величине клиренса креатинина < 15 мл/мин	Не рекомендовано при величине клиренса креатинина < 30 мл/мин	
Ожирение (индекс массы тела > 40 кг/м ² или вес > 120 кг)	Максимальный болос 5000 МЕ	При величине клиренса креатинина ≥ 30 мл/мин доза составляет 0,7-0,8 мг/кг п/к каждые 12 часа	Наблюдения ограничены больными, имеющими индекс массы тела <30 кг/м ²	
		При величине клиренса креатинина < 30 мл/мин или диализе, доза составляет 0,7-0,8 мг/кг п/к каждые 24 часа		
		Не рекомендовано при весе > 150 кг		

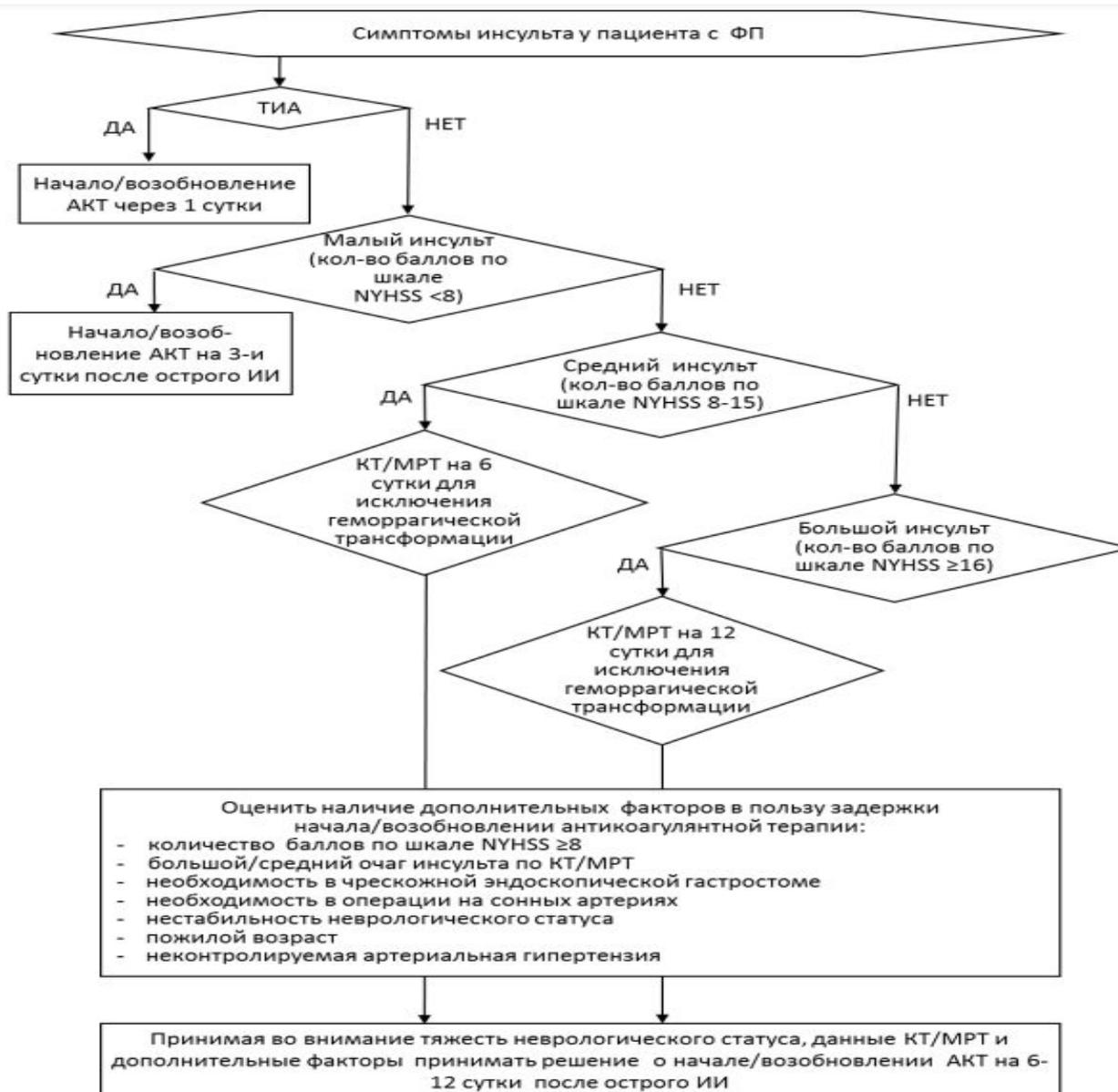
Рекомендации по окклюзии и резекции ушка ЛП

После операции для профилактики инсульта у больных с повышенным риском рекомендуется продолжение АКТ	IB
Окклюзия ушка ЛП может рассматриваться для профилактики инсульта у пациентов с ФП и противопоказаниями для длительной АКТ (кровотечение из неустранимого источника в анамнезе)	IIbB
Хирургическая окклюзия или резекция ушка ЛП может рассматриваться у б-х с ФП, которым планируется выполнение открытой кардиохирургической операции	IIbB
Может рассматриваться у б-х с ФП, которым планируется выполнение торакоскопической кардиохирургической операции	IIbB

Вторичная профилактика инсульта у больных с ФП

- Пациентам с ФП не рекомендуется гепарин сразу после ИИ.
- У пациентов с ФП, перенесших ИИ/ТИА на фоне АКТ, оценить приверженность к лечению.
- Пациентам, получающим ПОАК в случае развития симптомов острого инсульта, - проведение КТ/МРТ головного мозга - исключить геморрагический инсульт, внутричерепное кровоизлияние или геморрагическую трансформацию ИИ на фоне АКТ.
- Длительность прерывания АКТ (от 1–3–12 дней) определяет мультидисциплинарный консилиум (невролог, кардиолог, спец-т по нейровизуализации) по оценке риска повторного ИИ и кровотечения.
- Эксперты-неврологи считают возможным не прерывать АКТ у пациентов с ТИА и начинать/возобновлять АК у пациентов с подтвержденным ИИ в период от 1 до 12 дней в зависимости от стабильности неврологического статуса и данных нейровизуализации.
- Пациентам с инсультом тяжелым или средней тяжести - нейровизуализация в динамике для исключения

Алгоритм принятия решения о начале/возобновлении АКТ при ИИ



Вторичная профилактика инсульта

У б-х с ФП после инсульта необходимо рассмотреть назначение аспирина на период до назначения или возобновления АКТ	IIaB
Системный тромболизис с использованием ТАП не рекомендован при МНО более 1,7 (или на терапии дабигатраном, если АЧТВ находится вне нормального диапазона)	IIIС
Назначение НОАК более предпочтительно по сравнению с антагонистами витамина К или аспирином у б-х с ФП и перенесенным инсультом	IB

Вторичная профилактика инсульта

После ТИА или инсульта назначение комбинации АКТ с антиагрегантами не рекомендовано	IIIb
У пациентов с ФП АКТ может быть возобновлена через 4-8 недель после внутримозгового кровотечения, если источник кровотечения или провоцирующий фактор были устранены	IIbB

- Системный тромболитис РТАП – эффективный и проверенный способ лечения ишемического инсульта при обращении пациента в течение 4,5 часов от начала симптомов.
- Пациентам, находящимся на терапевтических дозах ОАК, системный тромболитис противопоказан.
- Последний прием дабигатрана - не позднее 48 часов до поступления.

Назначение антикоагулянта после перенесенного ИИ

Правило проф. Динера

1 – 3 – 6 – 12 day rule (Diener's law)

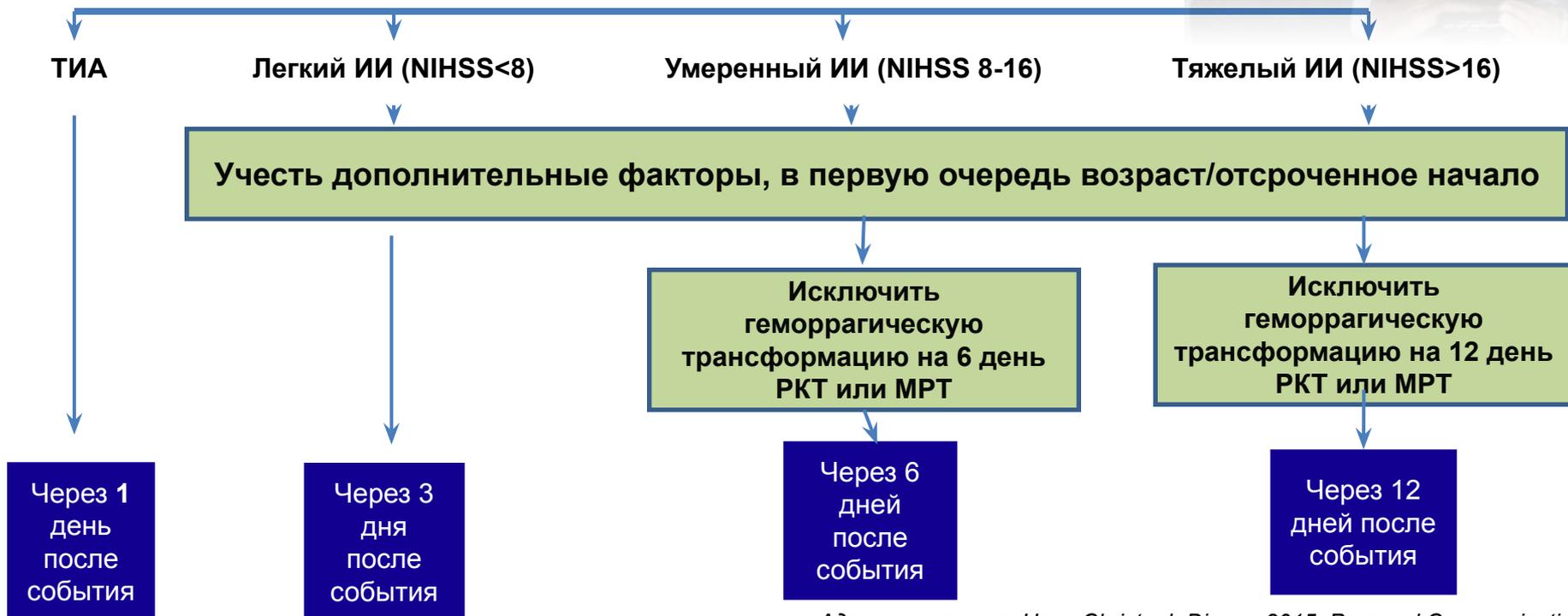
Diener, 2013, ES)

Bridging with LMWH is not required – мост с гепаринами – не рекомендуется



Dr. Hans Christoph Diener

ТИА или ишемический инсульт



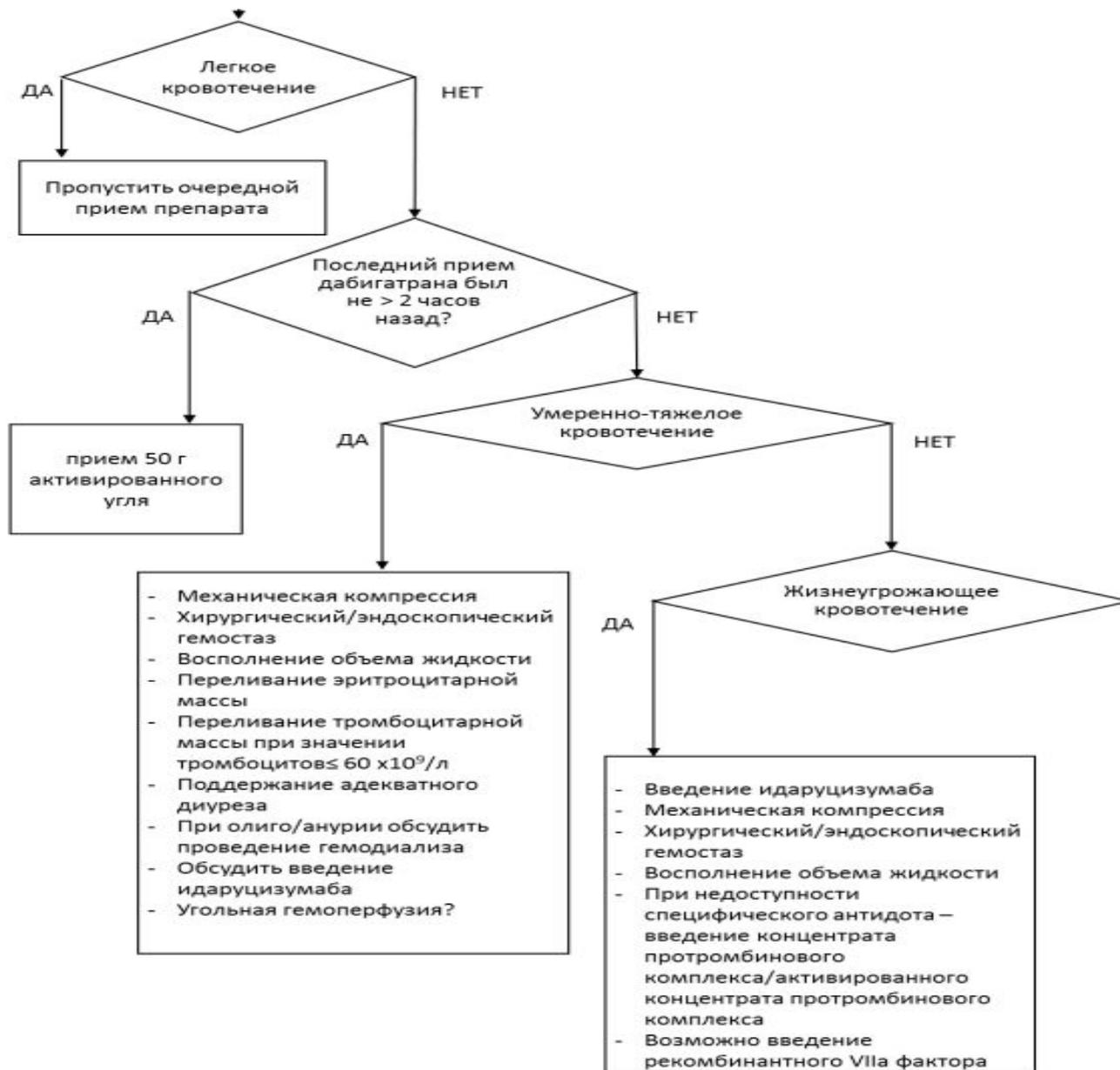
Определение типа кровотечений, предусмотренное регистром GARFIELD-AF

Большие геморрагические осложнения	<p>Явное кровотечение, сопровождающееся хотя бы одним из нижеперечисленного:</p> <ul style="list-style-type: none">• снижением гемоглобина на ≥ 2 г/дл• потребностью в гемотрансфузии ≥ 2 доз крови• имеющее клинически значимую локализацию (внутричерепное, внутриспинальное, внутриглазное, тампонада сердца, внутрисуставное, внутримышечное с развитием синдрома сдавления, ретроперитонеальное)• фатальное
Небольшие клинически значимые геморрагические осложнения	<p>Явное кровотечение, не достигшее критериев «большого», но потребовавшее медицинского вмешательства, изменения врачом схемы лечения или сопровождавшееся болью, дискомфортом или изменением привычной активности пациента</p>
Малые геморрагические осложнения	<p>Все другие кровотечения, не соответствующие критериям «больших» и «небольших клинически значимых»</p>

А. Кровотечение у пациента, принимающего варфарин**



Алгоритм ведения пациента с ФП, при кровотечении на фоне приема дабигатрана



Алгоритм ведения пациента с ФП при кровотечении на фоне приема ривароксабана и аписабана



Начало АКТ после внутричерепного кровотечения

- Не было проспективных исследований относительно пользы/вреда от назначения ОАК после внутричерепного кровотечения
- Пациенты с геморрагическим инсультом в анамнезе исключались из больших исследований, сравнивающих НОАК и АВК.
- Есть данные о возможности возобновления антикоагуляции у пациентов с ФП через 4-8 недель, особенно, если наиболее вероятная причина геморрагического инсульта или наиболее важный ФР (АГ) были устранена, а такое лечение снижает риск ишемического инсульта или смерти. Решение принимает консилиум.

Пациент с ФП и в/м кровотечением на терапии ОАК
В остром периоде установить выраженность антикоаг. эффекта

Оценка информации для принятия взвешенного решения:

Противопоказания

Факторы за отказ от ОАК

- Кровотечение при адекватной или сниженной дозе НОАК или при перерыве в лечении,
- старческий возраст,
- неконтролируемая АГ,
- корковое кровоизлияние,
- тяжелое в/ч кровотечение

Факторы за назначение ОАК

- Кровотечение на терапии АВК или передозировке ОАК
- кровотечение на фоне травмы или устранимой причины
- Молодой возраст
- Хороший контроль АД

Ознакомление пациента или родственника с решением консилиума

Отказ от проф-ки инсульта (нет док.базы)

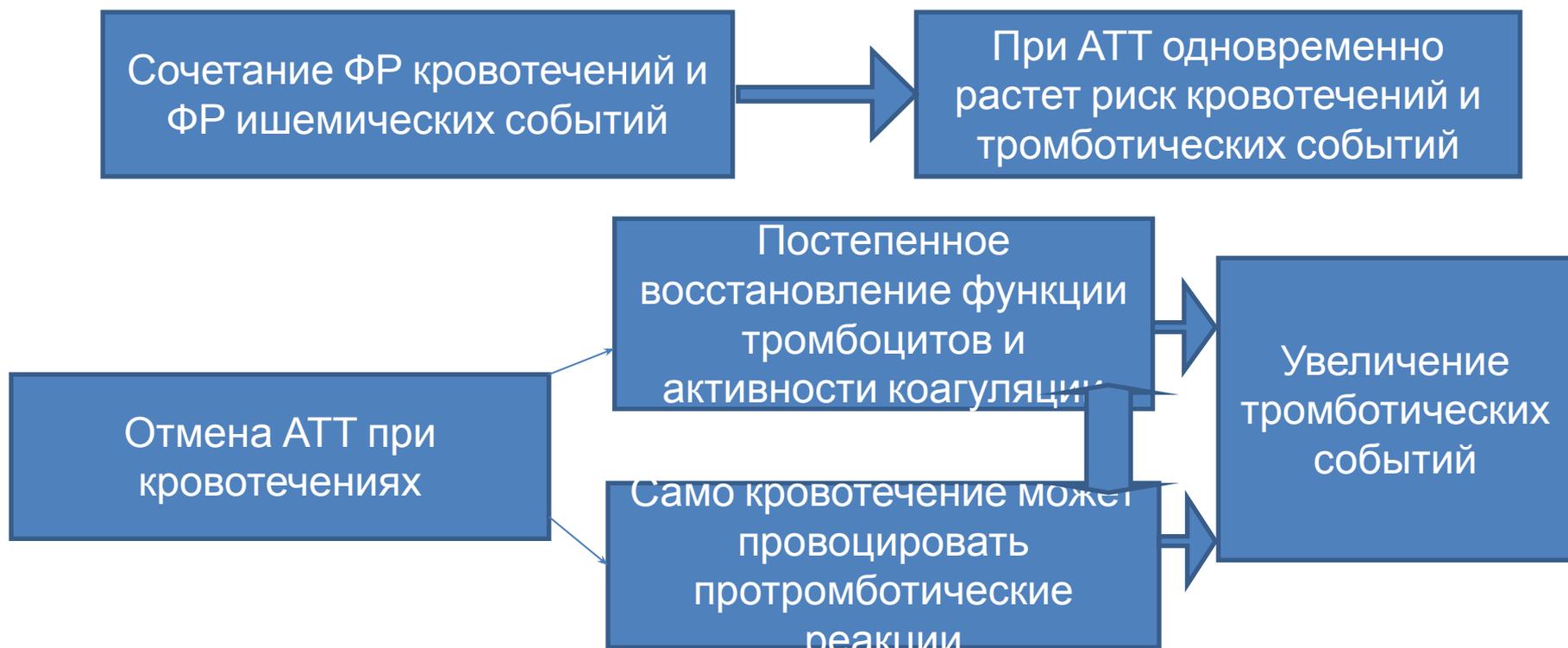
Окклюзия ушка ЛП

Начать или возобновить терапию ОАК, выбирая препарат с наименьшим риском в/ч кровотечения, через 4-8 нед (IIbV)

Кровотечения в анамнезе

- **Риск ЖКК повышен по сравнению с варфарином у:**
 - Дабигатрана 150 мг 2 раза в день
 - Ривароксабана 20 мг в сутки
 - Эдоксабана 60 мг в сутки
- **Риск ЖКК сопоставим с терапией варфарином у:**
 - Дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки
 - Апиксабана 5 мг 2 раза в сутки
- **У пациентов с выявленным и устраненным источником кровотечения, прием ОАК м.б. возобновлен.**
- **Это же касается больных с перенесенным внутричерепным кровоизлиянием, если корректируемые ФР (АГ) были устранены.**

По данным рандомизированных клинических исследований риск значительного кровотечения - у больных с ОКС через 30 дней – 1-8%,
- у больных с ФП, получавших ОАК, - 2-5% в год



АКТ после экстракраниального кровотечения (заключение консенсуса)

- Крупные кровотечения – терапия АВК д.б. возобновлена в течение 1 недели.
- Механические сердечные клапаны (особенно в митральном положении) – отмена АВК не рекомендуется, поскольку связана с высоким риском тромбоза
- НОАК в настоящее время противопоказаны больным с механическими клапанами сердца
- НОАК не были протестированы у больных ФП с недавними кровотечениями
- Оптимальное время для приема НОАК после кровотечения точно не известно (предпочтительно в течение 3-4 дней).

Антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия после кровотечения (заключение консенсуса)

- При серьезном кровотечении при терапии ОАК+1 антиагрегант, последний можно отменить до истечения 1 года от начала приема
- При кровотечении во время лечения тройной АТТ – продолжить ОАК+ или АСК, или клопидогрел (последний только после первого месяца после стентирования)
- Дозы ОАК: АСК до целевого МНО 2,0-2,5; НОАК – самая низкая эффективная доза для профилактики инсульта
- У пациента с неклапанной ФП и низким риском развития инсульта (CHA2DS2-VASc 1 для мужчин и 2 для женщин), получающего ДАТ или ТАТ, после кровотечения использовать только двойную антиагрегантную терапию в течение 1 года после

Временная отмена ОАК

- Большая часть вмешательств на сердечно-сосудистой системе (ЧКВ или имплантация антиаритмических устройств) могут безопасно выполняться при непрерывной терапии ОАК.
- Когда необходима временная отмена ОАК, заместительная терапия гепарином не требуется, кроме пациентов с механическими протезами клапанов сердца.
- Для профилактики инсульта перерывы в терапии ОАК должны быть минимизированы.

РЧА

- После исключения тромбоза ЛП при ЧПЭХО (рекомендуемое время до процедуры аблации ≤ 48 часов) следует проводить адекватную АКТ
- Пациентам с приемом АВК следует продолжать терапию до момента аблации (с МНО 2-3)
- Нет убедительных данных о безопасности непрерывной терапии НОАК перед катетерной аблацией
- В ходе аблации вводится гепарин в дозе 100 ЕД/кг. Следует поддерживать уровень активированного времени свертывания более 300 с
- Прием АКТ у всех пациентов после аблации должен быть продолжен до 8 недель

АКТ у отдельных категорий пациентов

- **Спортсмены:** целесообразность АКТ определяют с учетом наличия ФР ТЭО. АКТ нельзя применять у спортсменов, если существует угроза ударов и столкновений.
- **Беременные:** АВК имеют тератогенное действие. Предпочтителен НМГ, особенно на 6-12-й неделе беременности. Если у женщины с искусственным клапаном сердца решено прекратить прием АВК на 6-12-й неделях беременности, следует проводить постоянную в/в инфузию лечебной дозы НФГ или п/к вводить НМГ. Лечение АВК м.б. возобновлено во 2м триместре беременности, при этом ожидается небольшое увеличение тератогенного риска. НОАК не рекомендуются (нет никаких данных).

АКТ у больных с ФП и гипертиреозом

Больным с ФП и активным заболеванием щитовидной железы рекомендуется АТТ с учетом наличия других ФР инсульта

IC

После нормализации функции щитовидной железы рекомендации по АТ профилактике соответствуют таковым у больных без гипертиреоза

IC

Антитромботическая терапия и новая коронавирусная инфекция

(Временные рекомендации МЗ РФ, версия
16, август 2022)

Антитромботическая терапия у пациентов, которые лечатся дома

Профилактические дозы НМГ или фондапаринукса натрия для профилактики ТГВ нижних конечностей/ТЭЛА

Пациентам со среднетяжёлой формой COVID-19, которые:

- имеют высокий риск венозных ТЭО,
- низкий риск кровотечений,
- не получают АКТ по другим показаниям.

-Это пациенты:

- с сильно ограниченной подвижностью,
- ТГВ/ТЭЛА в анамнезе,
- активным злокачественным новообразованием,
- крупной операцией/травмой в предшествующий месяц,
- Носители ряда тромбофилий (дефициты антитромбина, протеинов С или S, АФС, фактор V Лейден, мутация гена протромбина G-20210A).

Профилактические дозы НМГ или фондапаринукса натрия для профилактики ТГВ нижних конечностей/ТЭЛА (2)

- при сочетании дополнительных ФР ТГВ/ТЭЛА:

- ❖ возраст старше 70 лет,
- ❖ сердечная/дыхательная недостаточность,
- ❖ ожирение,
- ❖ системные заболевания соединительной ткани,
- ❖ гормональная заместительная терапия/приём оральных контрацептивов).

Альтернатива НМГ/НФГ/Фондапаринукс - профилактические дозы прямых пероральных антикоагулянтов

- ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки,
 - апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки,
 - дабигатрана этексилат 110 мг 2 раза в сутки (для больных с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин – 75 мг 2 раза в сутки).
- *в первые 3 дня после клинического начала COVID-19, **сулодексид** в дозе 500 ЛЕ 2 два раза в день в течение 21 дня – снижение числа госпитализаций и уменьшение потребности в кислородной поддержке (n=243)*

При амбулаторном назначении антикоагулянтов следует уделять особое внимание

- наличию противопоказаний:
 - прежде всего – выраженной почечной недостаточности;
 - повторно оценивать риск и активно искать признаки кровотечений.
- Длительность применения антикоагулянтов при амбулаторном лечении COVID-19 не ясна и, по-видимому, может продолжаться вплоть до 30 суток в зависимости от динамики клинического состояния пациента и сроков восстановления двигательной активности.

Амбулаторное лечение пациентов с COVID-19

АКТИВНАЯ ФАЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Показания к приему оральных антикоагулянтов (фибрилляция предсердий, протезирование клапанов сердца и т.д.)

Продолжить прием оральных антикоагулянтов в рекомендованных дозах

Межлекарственное взаимодействие

Отмена оральных антикоагулянтов, перевод на **НМГ** в лечебных дозах

РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИЯ

Продолжить прием оральных антикоагулянтов в рекомендованных дозах

Возобновить прием оральных антикоагулянтов в ранее рекомендованных дозах

Легкое течение заболевания

В первые 3 суток после появления симптомов возможно назначение сулодексида в течение 21 дня

Средняя тяжесть заболевания с наличием факторов риска ТГВ/ТЭЛА*

ПОАК** в профилактических дозах (см. приложение 7-1)

При сохранении факторов риска ТГВ/ТЭЛА :
ПОАК** в профилактических дозах вплоть до 30 дней (см. приложение 7-1)

*сильно ограниченная подвижность, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, активное злокачественное новообразование, крупная операция или травма в предшествующий месяц, носителям ряда тромбофилий (дефициты антитромбина и протеинов С и S, антифосфолипидный синдром, фактор V Лейден, мутация гена протромбина G-20210A), а также при сочетании дополнительных факторов риска ТГВ/ТЭЛА (возраст старше 70 лет, сердечная/дыхательная недостаточность, ожирение, системное заболевание соединительной ткани, гормональная заместительная терапия/прием оральных контрацептивов)

**При отсутствии НМГ

Ацетилсалициловая кислота, назначенная ранее с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, не должна отменяться в условиях COVID-19 и ее прием должен быть продолжен при отсутствии антикоагулянтов для парентерального введения

Антитромботическая терапия у пациентов, поступивших в стационар

- НМГ/Ф. натрия как минимум в профилактических дозах **ВСЕМ госпитализированным пациентам** до выписки.
- Нет доказанных преимуществ какого-либо одного НМГ по сравнению с другими.
- При ожирении (ИМТ > 30 кг/м²) рассмотреть увеличение профилактической дозы на 50%.
- У больных в ОРИТ, рутинное увеличение дозы НМГ/НФГ до промежуточной/лечебной не улучшает клинических исходов.
- У больных, не нуждающихся в пребывании в ОРИТ, данные 3 рандомизированных исследований указывают на преимущество лечебных доз НМГ/НФГ.

Продленная профилактика ТГВ/ТЭЛА после выписки из стационара

- Показана при сохраняющемся высоком риске венозных ТЭО.
- Оценка риска кровотечений при COVID-19 не разработана.
- Есть свидетельства пользы профилактической дозы эноксапарина (40 мг 1 раз/сут), ривароксабана 10 мг/сут, апиксабана 2,5 мг 2 раза/сут.
- Продемонстрирована польза продления профилактики ТГВ/ТЭЛА при COVID-19 для ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки 35 дней после выписки.
- Для отбора больных для продленного использования профилактических доз антикоагулянтов применяли модифицированную шкалу IMPROVE VTE с учетом уровня D-димера во время госпитализации.

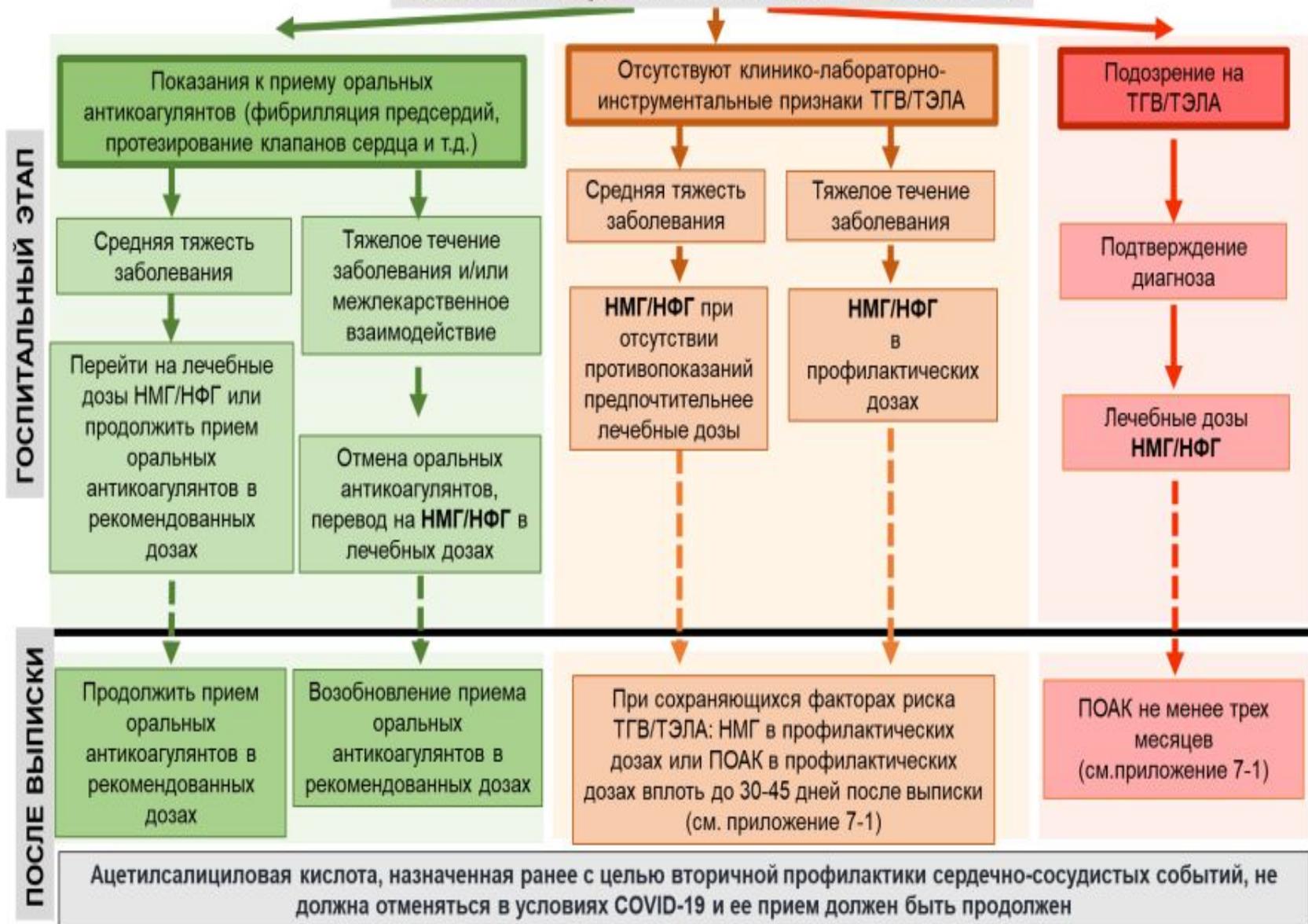
Оценка риска венозных ТЭО у больных с COVID-19 после выписки из стационара

Фактор риска	Балл
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе	3
Известная врожденная или приобретенная тромбофилия, приводящая к повышению риска венозных тромбозов (дефицит протеина С или S, фактор V Лейден, волчаночный антикоагулянт)	2
Парез или паралич нижних конечностей	2
Злокачественное новообразование (кроме карциномы кожи – не меланомы) в любое время последние 5 лет в состоянии ремиссии более 6 месяцев, не требующее активной химиотерапии или дополнительного лечения	2
Пребывание в отделении (блоке) интенсивной терапии	1
Полная иммобилизация ≥ 1 дня (нахождение в кровати или на стуле с выходом в туалет или без него)	1
Возраст старше 60 лет	1

Примечание: продленная профилактика после выписки может быть рассмотрена у пациентов с суммой баллов ≥ 4 или при сочетании суммы баллов 2-3 с концентрацией D-димера в крови во время госпитализации выше верхней референсной границы.

Алгоритм применения антикоагулянтов для лечения COVID-19 у взрослых пациентов в условиях стационара

Госпитализированный пациент с COVID-19



Лечение ТГВ/ТЭЛА

- В случае развития ТГВ/ТЭЛА у пациента с COVID-19 следует использовать лечебные дозы НМГ/НФГ/Ф. натрия.
- Применение их лечебных доз может рассматриваться также у больных с клиническим подозрением на тромботические осложнения, когда нет возможности верифицировать диагноз.
- Лечение ТГВ/ТЭЛА, ассоциированных с COVID-19, антико-агулянтами следует продолжать не менее 3 месяцев после выписки с использованием прямых пероральных анти-коагулянтов в общепринятых дозах, если к ним нет противопоказаний.

Антикоагулянты для лечения COVID-19 у взрослых

Препарат	Профилактическая доза	Промежуточная доза ²	Лечебная доза
Антикоагулянты для парентерального введения			
Нефракционированный гепарин			
Нефракционированный гепарин	Подкожно 5000 ЕД 2-3 раза/сут	Подкожно 7500 ЕД 2-3 раза/сут	В/в инфузия оптимально под контролем анти-Ха активности (АЧТВ может повышаться при COVID-19, поэтому может быть ненадежным). Начальная доза при венозных тромбозмболических осложнениях – внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч.
Низкомолекулярные гепарины			
Далтепарин натрия ¹	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 2 раза/сут	Подкожно 100 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут
Надропарин кальция ¹	Подкожно 3800 анти-Ха МЕ (0,4 мл) 1 раз/сут при массе тела ≤70 кг или 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 1 раз/сут при массе тела >70 кг	Подкожно 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 2 раза/сут	Подкожно 86 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут
Эноксапарин натрия ¹	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 1 раз/сут	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 2 раза/сут; возможно увеличение до 50 МЕ (0,5 мг)/кг 2 раза/сут	Подкожно 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 2 раза/сут, при клиренсе креатинина 15-30 мл/мин 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 1 раз/сут
Парнапарин натрия ¹	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) или 0,4 мг (4250 анти-Ха МЕ) 1 раз/сут	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут	Подкожно 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут
Бемипарин натрия ¹	Подкожно 2500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	Подкожно 3500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	
Синтетические антикоагулянты			
Фондапаринукс натрия ¹	Подкожно 2,5 мг 1 раз/сут При клиренсе креатинина 20-50 мл/мин – 1,5 мг 1 раз/сут		Лечение ТГВ/ТЭЛА: 5 мг 1 раз/сут при массе тела до 50 кг; 7,5 мг 1 раз/сут при массе тела 50-100 кг; 10 мг 1 раз/сут при массе тела выше 100 кг

Пероральные антикоагулянты ³			
Ривароксабан	10 мг 1 раз /сут		Лечение ТГВ/ТЭЛА: 15 мг 2 раза/сут 21 сутки, затем 20 мг 1 раз/сут не менее 3 месяцев
Апиксабан	2,5 мг 2 раза/сут		Лечение ТГВ/ТЭЛА: 10 мг 2 раза/сут 7 суток, затем 5 мг 2 раза/сут как минимум 3 месяца
Дабигатрана этексилат ⁴	110 мг 2 раза/сут; 75 мг 2 раза/сут у больных с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин		Лечение ТГВ/ТЭЛА: после как минимум 5 суток введения лечебных доз парентеральных антикоагулянтов 150 мг 2 раза/сут не менее 3 месяцев

Примечания:

1 – при выраженной почечной недостаточности противопоказаны (см. инструкцию к препаратам);

2 – единого определения промежуточных доз антикоагулянтов нет;

3 – при отсутствии антикоагулянтов для парентерального введения;

4 – эффективность дабигатрана этексилата в профилактике ТГВ/ТЭЛА изучена только при крупных ортопедических вмешательствах.

Рутинное мониторирование анти-Ха активности в крови при подкожном введении антикоагулянтов не требуется. Однако, если возможно, его целесообразно использовать для подбора дозы у больных с очень низкой или высокой массой тела, выраженным нарушением функции почек, высоким риском кровотечений, при беременности. Целевые значения для профилактического применения 0,2-0,6 анти-Ха ЕД/мл, для лечебных доз 0,6-1,0 анти-Ха ЕД/мл. При применении НМГ кровь для определения анти-Ха активности берется через 4-6 ч после введения препарата (оптимально после 3-4-х инъекций), при подкожном введении промежуточных доз НФГ – посередине между инъекциями, при внутривенной инфузии НФГ – через 6 часов после каждого изменения дозы. При измерении анти-Ха активности для каждой группы препаратов (НФГ или НМГ) используются специфические и взаимозаменяемые тест-системы.

Фондапаринукс натрия следует использовать:

- У пациентов с иммунной тромбоцитопенией, вызванной гепарином (не вызывает ее),
- при исходно низком количестве тромбоцитов.

Противопоказания для использования НМГ/Ф. натрия

- Не рекомендуется использовать у пациентов с выраженной почечной недостаточностью или быстро меняющейся функцией почек (предпочтителен НФГ).
- продолжающееся кровотечение,
- уровень тромбоцитов в крови ниже $25 \cdot 10^9/\text{л}$,
- ГИТ в анамнезе (не для Ф.),
- Повышенное протромбиновое время и АЧТВ не относятся к противопоказаниям к назначению антикоагулянтов.
- Если антикоагулянты противопоказаны, использовать механические способы профилактики ТГВ н/к.

Оценка показателей гемостаза в период пребывания в стационаре.

- Кратность определения D-димера), ПВ, фибриногена и количества тромбоцитов зависит от тяжести COVID-19 .
- Контроль у госпитализированных больных при средней тяжести - 1 раз в два дня, при тяжелом течении болезни – ежедневно. Внеочередной анализ вышеперечисленных показателей берется при усугублении тяжести по COVID-19.

Критерии диагностики ДВС-синдрома (≥ 5 баллов)

(Международное общество тромбоза и

Показатель	Балл	Значения показателя
Количество тромбоцитов (на $10^9/\text{л}$)	2	< 50
	1	$\geq 50, < 100$
Продукты деградации фибрина/D-димер	3	Сильно повышен
	2	Умеренно повышен
Протромбиновое время	2	≥ 6 сек
	1	≥ 3 сек, < 6 сек
Фибриноген (мг/мл)	1	< 100

У пациентов с коагулопатией потребления при отсутствии кровотечений следует поддерживать количество тромбоцитов выше $20 \cdot 10^9/\text{л}$, плазменную концентрацию фибриногена – выше 2,0 г/л. У пациентов с кровотечениями следует поддерживать количество тромбоцитов выше $50 \cdot 10^9/\text{л}$, плазменную концентрацию фибриногена – выше 2,0 г/л, протромбиновое отношение $< 1,5$.

Лекарственные взаимодействия антитромботических и препаратов для лечения пациентов с COVID-19

Препарат	Фавипиравир	Ремдесивир	Нирматрелвир+ ритонавир	Тоцилизумаб, сарилумаб	Барицитиниб	Дексаметазон *
Аценокумарол	↔	↔	↓	↓	↔	↑
Апиксабан	↔	↔	↑	↓	↔	↓
Ацетилсалициловая кислота	↔	↔	↔	↔	↔	
Клопидогрел	↔	↔	↓	↓	↔	
Дабигатран	↔	↔	↓	↔	↔	↓
Дипиридамол	↔	↔	↔	↔	↔	
Эноксапарин	↔	↔	↔	↔	↔	
Фондапаринукс	↔	↔	↔	↔	↔	
НФГ	↔	↔	↔	↔	↔	
Прасугрел	↔	↔	↓	↓	↔	
Ривароксабан	↔	↔	↑	↓	↔	↓
Стрептокиназа	↔	↔	↔	↔	↔	
Тикагрелор	↔	↔	↑	↓	↔	
Варфарин	↔	↔	↑	↓	↔	↑
↑	Повышает экспозицию антитромботического препарата					
↓	Снижает экспозицию антитромботического препарата					
↔	Не влияет на экспозицию антитромботического препарата					