



usma.ru

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

Клиническая фармакология антиагрегантов и антикоагулянтов

Учебное пособие

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Уральский государственный медицинский университет

Клиническая фармакология антиагрегантов и антикоагулянтов

Учебное пособие

*Под общей редакцией доктора медицинских наук,
профессора Н. В. Изможеровой*

Рекомендовано ЦМС УГМУ для студентов,
обучающихся по направлению подготовки
31.05.01 — Лечебное дело

Екатеринбург
УГМУ
2025

УДК 615.03::615.273.5(075)

ББК 52.8я73

К49

Авторы:

Н. В. Изможерова (главы 1–4), В. М. Бахтин (главы 1–4),
Л. И. Кадников (главы 1–4), М. А. Шамбатов (главы 1–4),
А. А. Попов (глава 4), А. А. Курындина (глава 4), О. М. Хромцова (глава 4)

Рецензенты:

заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор *А. И. Кузин*;

заведующий научным отделом клинической кардиологии, отделением артериальной гипертензии и коронарной недостаточности Тюменского кардиологического научного центра — филиала ФГБОУ ТНМИЦ РАН, доктор медицинских наук, профессор *Л. И. Гапон*

Клиническая фармакология антиагрегантов и антикоагулянтов :
К49 учебное пособие / Н. В. Изможерова, В. М. Бахтин, Л. И. Кадников [и др.] ; [под общ. ред. Н. В. Изможеровой] ; Урал. гос. мед. ун-т, М-во здравоохранения РФ. — Екатеринбург : УГМУ, 2025. — 170 [2] с. — ISBN 978-5-00168-096-3. — Текст. Изображение : непосредственные.

Учебное пособие содержит современные клинико-фармакологические представления об антитромботических средствах, наиболее часто применяющихся в клинической практике. С целью более качественного освоения особенностей препаратов в пособии освещаются основы физиологии и патологии системы гемостаза. Представлены современные классификации антиагрегантов и антикоагулянтов, фармакодинамика, важные фармакокинетические и фармакогенетические особенности, лекарственное взаимодействие, области применения, особенности дозирования, в т. ч. у беременных и кормящих женщин, пожилых пациентов. Освещено применение антиагрегантов и антикоагулянтов в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. Рассмотрены сложные вопросы периоперационного применения антитромботических препаратов, смены антикоагулянтов с одного на другой, а также нейтрализации их эффекта в неотложных ситуациях.

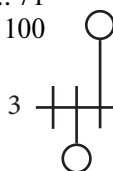
Рисунки подготовлены В. М. Бахтиным.

УДК 615.03::615.273.5(075)

ББК 52.8я73

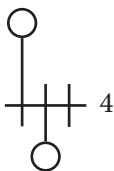
Содержание

Список сокращений	5
Введение	7
Глава 1. Основы физиологии и патологии гемостаза	9
1.1. Общая характеристика свертывающей системы	10
1.2. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз	11
1.3. Коагуляционный гемостаз	17
1.4. Система эндогенных ингибиторов гемостаза	25
1.5. Система фибринолиза	28
1.6. Патогенез тромбозов при некоторых заболеваниях	29
1.7. Группы препаратов, влияющих на гемостаз	31
Вопросы для самоконтроля	32
Глава 2. Клиническая фармакология антиагрегантов	33
2.1. Ацетилсалициловая кислота	34
2.2. Блокаторы рецепторов P_2Y_{12}	45
2.3. Двойная антитромбоцитарная терапия	66
Вопросы для самоконтроля	69
Глава 3. Клиническая фармакология антикоагулянтов	70
3.1. Антитромбин III-зависимые антикоагулянты: гепарин и его производные.....	71
3.2. Прямые оральные антикоагулянты	100





3.3. Непрямой антикоагулянт варфарин	116
Вопросы для самоконтроля	133
Глава 4. Общие вопросы применения антиагрегантов и антикоагулянтов	134
4.1. Применение антиагрегантов и антикоагулянтов при остром коронарном синдроме	135
4.2. Применение антиагрегантов и антикоагулянтов при стабильной ишемической болезни сердца	141
4.3. Применение антиагрегантов и антикоагулянтов при фибрилляции предсердий	143
4.4. Применение антикоагулянтов при тромбозе глубоких вен голени	146
4.5. Алгоритмы перевода пациента с одного антикоагулянта на другой	150
4.6. Периоперационное ведение пациентов, получающих антиагреганты и антикоагулянты	151
4.7. Антидоты антитромботических препаратов	154
Вопросы для самоконтроля	156
Заключение	157
Тестовые задания	159
Ответы на тестовые задания	163
Список источников	164
Приложение	168



Список сокращений

- АВК — антагонисты витамина К
АДФ — аденозиндифосфат
АСК — ацетилсалициловая кислота
АТ III — антитромбин III
АТФ — аденозинтрифосфат
АЦ — аденилатциклаза
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
ВМК — высокомолекулярный кининоген
ГИТ — гепарин-индуцированная тромбоцитопения
ГМК — гладкомышечные клетки
ДАГ — диацилглицерол
ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия
ЖНВЛП — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
ИИ — ишемический инсульт
ИМ — инфаркт миокарда
ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы
ИПП — ингибиторы протонной помпы
КГ — коагуляционный гемостаз
КлКр — клиренс креатинина
КЛЦМ — киназа легких цепей миозина
КПК — концентрат протромбинового комплекса
НМГ — низкомолекулярные гепарины

НОАК — новые оральные антикоагулянты, или не-витамин-
К-зависимые оральные антикоагулянты
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
НФГ — нефракционированный гепарин
ОКС — острый коронарный синдром
ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сег-
мента ST электрокардиограммы
ОКСпСТ — острый коронарный синдром с подъемом сегмента
ST электрокардиограммы
ПК А — протеинкиназа А
ПОАК — пероральные антикоагулянты
СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серо-
тонина
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СТГ — сосудисто-тромбоцитарный гемостаз
ТГВ — тромбоз глубоких вен голени
ТИА — транзиторная ишемическая атака
ТЛТ — тромболитическая терапия
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
УДД — уровень достоверности доказательств
УУР — уровень убедительности рекомендаций
ФП — фибрилляция предсердий
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
ЦОГ — циклооксигеназа
ЧКВ — чрезкожное коронарное вмешательство
IgG — иммуноглобулин класса G (*англ.* immunoglobulin G)
Pg — простагландин (*англ.* prostaglandin)
PIVKA — белки, образующиеся при дефиците витамина К
(*англ.* proteins induced by vitamin K absence)
TxA₂ — тромбоксан A₂ (*англ.* thromboxane A₂)
VKOR — витамин К-эпоксидредуктаза (*англ.* vitamin K epoxide
reductase)

Введение

Тромбозы и тромбоэмболические осложнения остаются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. Они лежат в патогенезе таких жизнеугрожающих состояний, как острый коронарный синдром (ОКС), ишемический инсульт (ИИ), венозная тромбоэмболия, и многих других заболеваний. В связи с этим профилактика и лечение тромботических событий являются ключевыми направлениями современной медицины. Центральное место в этих задачах занимают антикоагулянты и антиагреганты — препараты, направленные на предотвращение формирования тромба за счет воздействия на разные звенья гемостаза.

Антиагреганты подавляют агрегацию тромбоцитов, являясь основой терапии при атеротромботических заболеваниях, таких как стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ) и ИИ. К этой группе относятся такие препараты, как ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел, тикагрелор и другие.

Антикоагулянты же действуют на коагуляционное звено гемостаза, снижая образование фибринового сгустка. Среди них выделяют традиционные средства (например, непрямые антикоагулянты — варфарин, прямые — гепарины), а также пероральные антикоагулянты (ПОАК) — дабигатран, ривароксабан, апиксабан.

Развитие фармацевтической науки и клинической фармакологии позволило значительно расширить возможности антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, повысить ее безопасность и эффективность. Однако применение данных препаратов тре-



бует глубокого понимания их механизма действия, особенностей метаболизма, взаимодействий с другими лекарственными средствами и пищевыми продуктами, а также индивидуального подхода к каждому пациенту. Несмотря на достижения, проблема кровотечений, недостаточной или чрезмерной антиагрегантной/антикоагулянтной активности, а также необходимость мониторинга эффекта остаются актуальными.

Особое внимание уделено сравнительным характеристикам препаратов и практическим алгоритмам применения, что позволяет адаптировать полученные знания к реальной клинической практике.

Глава 1.

Основы физиологии и патологии гемостаза

Гемостаз — это совокупность физиологических, биохимических, биофизических процессов, которые предназначены для остановки кровотечения при повреждении сосудов. Задачи системы гемостаза — поддержание жидкого состояния крови, обеспечение структурной целостности стенки сосудов и быстрое образование тромбов при повреждениях.

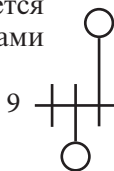
Система гемостаза включает в себя две подсистемы:

- свертывающая:
 - ◊ сосудисто-тромбоцитарный гемостаз (СТГ);
 - ◊ коагуляционный гемостаз (КГ);
- противосвертывающая:
 - ◊ система эндогенных ингибиторов гемостаза;
 - ◊ система фибринолиза.

Гемостаз реализуется за счет трех взаимодействующих между собой компонентов:

- интимы кровеносных сосудов;
- форменных элементов крови (прежде всего, тромбоцитов);
- плазменных факторов свертывающей и противосвертывающей систем.

Нормальное функционирование системы гемостаза основано на динамическом равновесии свертывающей и противосвертывающей систем. Нарушение данного равновесия сопровождается развитием патологических состояний, сопряженных с рисками





либо тромбозов, либо кровотечений, либо обоих состояний одновременно (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания). В современной клинической практике значительно чаще у пациентов приходится подавлять избыточное тромбообразование.

1.1. Общая характеристика свертывающей системы



Свертывающая система крови включает в себя два вида гемостаза: СТГ и КГ. Сравнительная характеристика СТГ и КГ:

Параметр	СТГ	КГ
Основной компонент тромба	Тромбоциты	Нерастворимый белок фибрин (фактор свертывания Ia)
Основной процесс	Сочетанная реакция: спазм сосудов + агрегация тромбоцитов	Коагуляционный каскад: конечная реакция — превращение растворимого фибриногена в нерастворимый фибрин
Преимущественная локализация	В артериях и микроциркуляторном русле, т.е. в сосудах, способных к сокращению	В венах и полостях сердца, неспособных к спазму
Пусковой фактор	Повреждение эндотелия	Повреждение эндотелия, нарушение тока крови, активация факторов свертывания

Реакции СТГ и КГ связаны между собой. Например, тромбин (плазменный фактор свертывания IIa), формально относимый к компонентам коагуляционного каскада, обладает способ-



1.2. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

СТГ заключается в согласованной реакции эндотелия, гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов и тромбоцитов. Реализуется данный тип гемостаза только в сосудах, способных к спазму (артериях). Пусковой фактор — повреждение эндотелия, запускающее процессы спазма сосудов и агрегации тромбоцитов.

- на повреждение сосуда микроциркулярного русла отвечают:
 - ◊ спазмом;
 - ◊ продукцией факторов адгезии и агрегации тромбоцитов (аденозиндифосфата (АДФ)), серотонина, катехоламинов, фактора Виллебранда);
 - ◊ контактной активацией тромбоцитов и некоторых факторов коагуляционного каскада (фактора Хагема-на (XII), обнажившегося коллагеном базальной мем-браны эндотелия);
 - ◊ выделением тканевого фактора коагуляционного каскада — тромбопластина (фактора III);
- на коллагене поврежденной сосудистой стенки происхо-дит адгезия тромбоцитов;
- при контакте с коллагеном, а также под действием АДФ, серотонина и катехоламинов начинается обратимая агре-гация тромбоцитов;
- из тромбоцитов, подвергающихся адгезии и агрегации, выделяются соединения, обладающие мощным проагре-гантным действием, — тромбоксан A_2 (*англ.* thromboxane A_2 , TxA_2), АДФ и др.;

- TxA_2 и АДФ, воздействуя на специфические рецепторы мембран тромбоцитов, изменяют активность интегрин IIb/IIIa , что вызывает вторую волну агрегации — на этот раз уже необратимой.

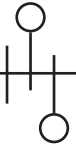


Рис. 1.1. Схема сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

Мембраны тромбоцитов содержат большое количество рецепторов:

- тромбоксановые — к TxA_2 — метаботропные, связаны с G_q -белками;
- пуриnergические (P_2Y_1 , P_2Y_{12} , P_2X_1) — к АДФ;
 - ◊ P_2Y_1 , P_2Y_{12} — метаботропные, связанные соответственно с G_q - и G_i -белками;
 - ◊ P_2X_1 — ионотропные, связанные с кальциевыми каналами;
- тромбиновые (рецепторы, активируемые протеазами) — к тромбину (IIa -фактору свертывания);
- интегрины (в т. ч. IIb/IIIa).

Активация данных рецепторов приводит к секреции самим тромбоцитом других проагрегантов, которые активируют расположенные рядом тромбоциты, что сопровождается каскадным усилением агрегации, носящей необратимый характер.



С точки зрения фармакологии и фармакодинамики антиагрегантов большое значение имеет тромбоксан- и АДФ-зависимые механизмы активации тромбоцита [1].

1. TxA_2 — производное арахидоновой кислоты, простаноид, играющий важную роль в реакциях СТГ. TxA_2 выступает как мощнейший проагрегант, являющийся антагонистом простаглицина. Действие TxA_2 опосредовано тромбоксановыми рецепторами тромбоцитов и ГМК артериол, активация которых вызывает два основных эффекта:

- необратимую агрегацию тромбоцитов;
- спазм артериол.

Схема образования TxA_2 приведена на рисунке 1.2. Источником синтеза TxA_2 является арахидоновая кислота, отщепляющаяся от фосфолипидов мембран тромбоцитов при участии фосфолипазы A_2 . Под действием циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), конституционально активной в тромбоцитах, происходит последовательное превращение арахидоновой кислоты в метастабильный простагландин G_2 , затем — H_2 , из которого при участии тромбоксансинтазы образуется TxA_2 .

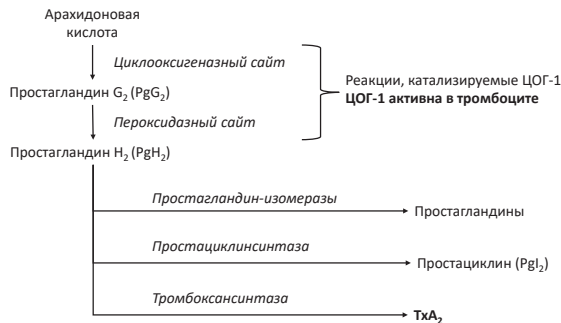


Рис. 1.2. Синтез TxA_2

Действие TxA_2 на рецепторы тромбоксановых клеток (тромбоцитов или гладких миоцитов артериол) вызывает первичный ответ, заключающийся в активации инозитолтрифосфатной системы (рис. 1.3):



- стимуляция тромбоксанового рецептора TxA_2 ;
- активация G_q -белка и фосфолипазы С;
- гидролиз фосфолипидов фосфолипазой С до инозитолтрифосфата и диацилглицерола (ДАГ);
- открытие кальциевых каналов эндоплазматического ретикулаума инозитолтрифосфатом и рост цитоплазматической концентрации кальция.

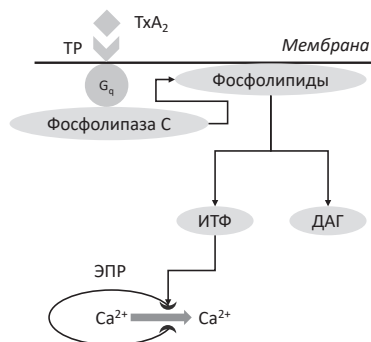
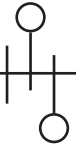


Рис. 1.3. Действие TxA_2 на тромбоцит

Примечание: ФЛ С — фосфолипаза С, ИТФ — инозитолтрифосфат, ДАГ — диацилглицерол, ЭПР — эндоплазматический ретикулум

Роль вторичных мессенджеров (ионов Ca^{2+} и ДАГ) заключается в следующем (рис. 1.4):

- связывание ионов Ca^{2+} с кальмодулином тромбоцитов и ГМК, приводящее к сдвигу кальмодулин-тропомиозинового комплекса, соединению актина и миозина, сокращению тромбоцита и секреции им гранул с проагрегантами, а также сокращению ГМК, приводящему к спазму артериол;
- активация ионами Ca^{2+} фермента скрамблазы, катализирующей перемещение анионных фосфолипидов (кефалинов, фосфатидилсеринов) в поверхностные слои клеточной мембраны тромбоцита. Отрицательный заряд мембраны способствует повышению адгезивной способности тромбоцита на коллагене и фибрине;



- ионы Ca^{2+} и ДАГ активируют комплекс сигнальных белков (CalDAG-GEF1, Rap1b, RIAM), вызывающих изменение активности интегринов IIb/IIIa, которые повышают адгезивность тромбоцитов к фибриногену, что вызывает их необратимую агрегацию (рис. 1.5).

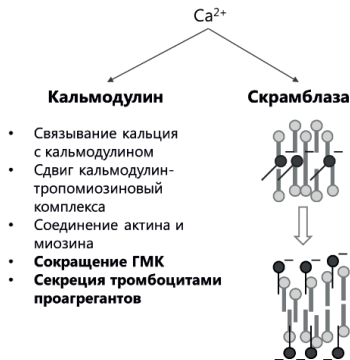


Рис. 1.4. Эффекты кальция

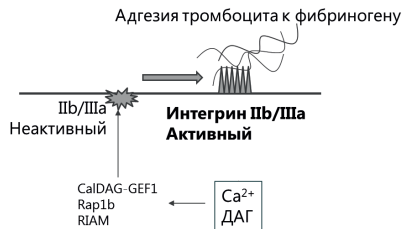


Рис. 1.5. Эффекты ДАГ

2. АДФ — важный проагрегант, нуклеотид, стимулирующий одну из разновидностей пуринергических рецепторов, которые могут быть разделены на два типа — P_1 и P_2 .

Пуриновые рецепторы типа P_1 (аденозиновые, А-рецепторы) — рецепторы к нуклеозидам (аденозину):

- A_1 — G_i -сопряженный;
- A_2 — G_s -сопряженный;



- $A_3 - G_i$ -сопряженный.

Пуриновые рецепторы типа P_2 — рецепторы к нуклеотидам (аденозинтрифосфат (АТФ), АДФ):

- P_2Y_1, P_2Y_{12} — метаботропные (G_q -, G_i -сопряженные соответственно);
- P_2X_1 — ионотропные (связанные с каналами для ионов Ca).

Наиболее важными считаются тромбоцитарные P_2Y_{12} -рецепторы к АДФ. Механизм проагрегантного действия АДФ состоит в следующем (рис. 1.6):

- активация P_2Y_{12} -рецептора и связанного с ним G_i -белка, снижающего активность аденилатциклазы;
- нарушение образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), падение его концентрации;
- дезактивация протеинкиназы А, зависящей от цАМФ;
- нарушение фосфорилирования киназы легких цепей миозина и ее активация;
- сокращение тромбоцита, изменение его формы, секреция гранул с проагрегантами.

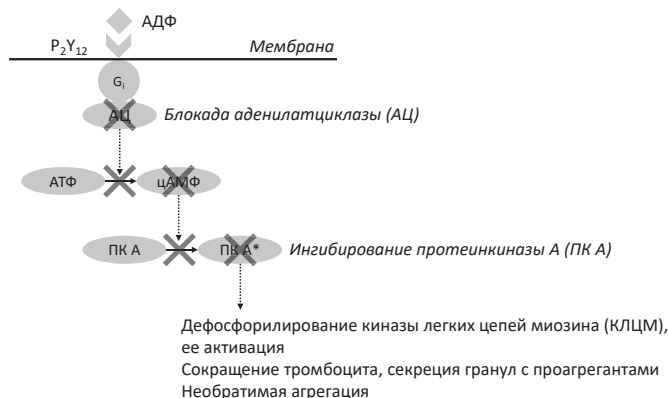


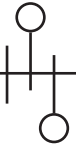
Рис. 1.6. Механизм действия АДФ на тромбоцит

В результате этого происходит необратимая агрегация тромбоцитов.

|||||

Коагуляционный каскад представляет собой активацию ряда плазменных факторов свертывания:

№	Название	Активная форма	Функция
I	Фибриноген	Фибрин (Ia)	Основной материал тромба
II	Протромбин	Тромбин (IIa)	Конверсия фибриногена в фибрин; активация ряда других факторов; стимуляция агрегации тромбоцитов; активация протеина C — компонента противосвертывающей системы
III	Тромбопластин (тканевой фактор)		Активация КГ по внешнему пути (активация VII фактора)
IV	Ионы кальция		Активация ряда других факторов свертывания
V	Проакцелерин (фактор Лейдена)	Акцелерин (Va)	Участие в функционировании теназного комплекса
VI	Изъят из классификации, т. к. является активной формой V фактора		
VII	Проконвертин	Конвертин (VIIa)	Участие во внешнем пути КГ; вхождение в состав внешнего теназного комплекса
VIII	Антигемофильный глобулин	VIIIa	Участие во внутреннем пути КГ
IX	Фактор Крист-маса	IXa	Участие во внутреннем пути КГ; вхождение в состав внутреннего теназного комплекса
X	Фактор Стюарта — Прауэра	Xa	Активация протромбина с образованием тромбина
XI	Фактор Розенталя	XIa	Участие во внутреннем пути КГ: активация IX фактора
XII	Фактор Хагемана	XIIa	Участие во внутреннем пути КГ: активация XI фактора
XIII	Фибринстабилизирующий фактор (фактор Лаки — Лоранда)	XIIIa	Образование полимерных комплексов фибрина, уплотнение тромба



№	Название	Активная форма	Функция
XIV	Фактор Фитцджеральда — Фложе (высокомолекулярный кининоген, ВМК)		Участие во внутреннем пути КГ: кофактор XV фактора, активация XI фактора путем ускорения фактора XIIa
XV	Фактор Флетчера (плазменный прекалликреин)	Калликреин	Катализирует расщепление ВМК до кининов

Все факторы свертывания, кроме III (тромбопластина) и IV (ионов Ca^{2+}), являются белками. Большинство факторов циркулируют по крови в неактивном виде. Активированные формы принято обозначать буквой «а».

Все белковые факторы коагуляции, кроме V, VIII, XIII и XIV (ВМК), являются сериновыми протеазами, т.е. обладают специфической протеолитической активностью и в активном центре содержат остаток серина. Сначала сериновая протеаза является субстратом для действия другого фермента, а после гидролиза сама приобретает каталитическую активность. Факторы V, VIII и XIV сами не обладают ферментной активностью, но являются кофакторами других факторов свертывания. Фактор XIII способствует образованию полимеров фибрина [2].

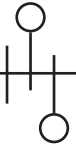
Коагуляционный каскад включает в себя следующие этапы (рис. 1.7):

- инициация — активация внутреннего или внешнего механизмов, каждый из которых приводит к образованию теназного комплекса, катализирующего активацию X фактора (от *англ.* *tenase* — фермент, превращающий десятый (tenth) комплекс);
- активация X фактора под действием теназного комплекса (внешнего или внутреннего). Активные факторы Xa и Va формируют протромбиназный комплекс;
- активация протромбина под действием протромбиназного комплекса;
- превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина;
- уплотнение и модификация фибринового сгустка.





Рис. 1.7. Обзорная схема КГ



Механизмы инициации коагуляционного каскада по внутреннему и внешнему путям приведены на рисунках 1.8. и 1.9. Оба механизма приводят к формированию теназного комплекса:

- **внутренний путь:**
 - ◊ иницирующий фактор — контакт плазмы с коллагеном сосудистой стенки. Анионная поверхность коллагена активирует XII фактор (Хагемана);
 - ◊ XIIа фактор катализирует превращение плазменного прекалликреина (XV фактор) в калликреин;
 - ◊ комплекс ВМК и калликреина усиливает действие XIIа фактора, что приводит к активации XI фактора (Розенталя);
 - ◊ XIа фактор активирует IX фактор;
 - ◊ параллельно протекают реакции активации VIII фактора под действием низких концентраций тромбина (IIa);
 - ◊ IXа и VIIIа факторы формируют внутренний теназный комплекс;
- **внешний путь:**
 - ◊ иницирующий фактор — контакт плазмы с тканевым фактором — тромбопластином (III) вне сосудистого русла. Тромбопластин активирует VII фактор (проконвертин);
 - ◊ VIIа фактор в комплексе с тромбопластином включается в состав внешнего теназного комплекса.

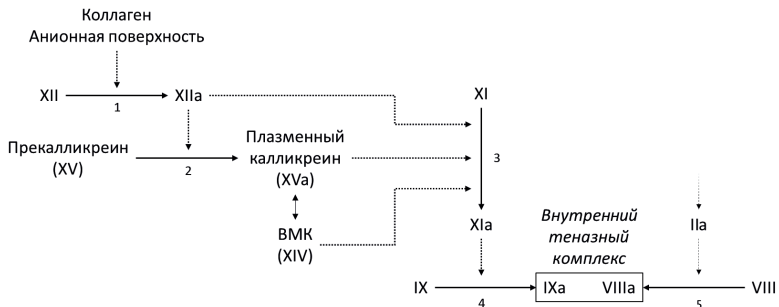


Рис. 1.8. Внутренний путь активации КГ

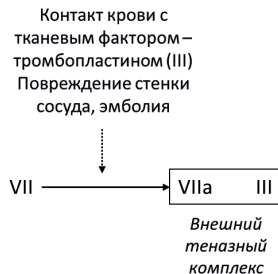


Рис. 1.9. Внешний путь активации КГ

Далее теназные комплексы катализируют образование активного фактора Стюарта — Прауэра (Ха), рис. 1.10. Параллельно под воздействием низких концентраций тромбина происходит активация проакцелерина (V) с образованием активного фактора Va. Факторы Ха и Va соединяются с образованием протромбиназного комплекса.

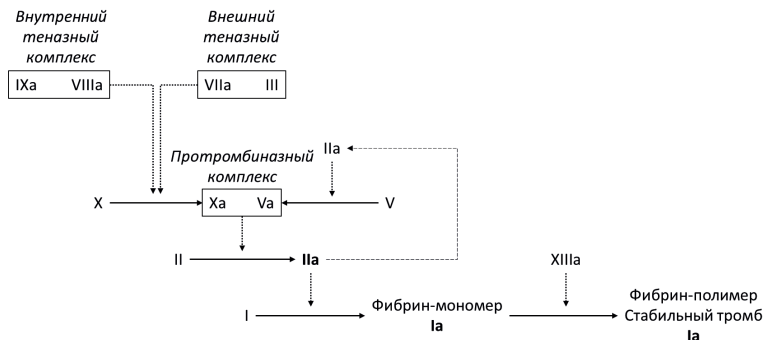
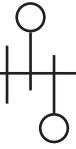


Рис. 1.10. Финальные стадии КГ

Образовавшийся протромбиназный комплекс катализирует превращение неактивного протромбина (II) в активный тромбин (IIa). Тромбин является ключевым ферментом системы КГ, поскольку он выполняет множество функций:



- способствует конверсии растворимого фибриногена (I) с образованием нерастворимого фибрина (Ia), формирующего тромб;
- его низкие концентрации, постоянно присутствующие в крови, активируют VIII фактор, участвующий во внутреннем механизме активации КГ, и V фактор, входящий в состав протромбиназных комплексов;
- проявляет проагрегантные свойства, т. к. ускоряет агрегацию тромбоцитов путем воздействия на рецепторы PAR, связанные с G_i -белком;
- кроме участия в реакциях свертывающей системы, тромбин активирует эндогенный антикоагулянт — протеин С, осуществляя ауторегуляцию КГ.

Тромбин катализирует превращение растворимого фибриногена (I) в нерастворимый фибрин (Ia), из которого формируются тромбы. На данном этапе они являются неплотными и легко разрушаются.

Финальные реакции КГ заключаются в образовании полимерных комплексов фибрина, уплотнении тромба, повышении его прочности. Протекают при участии фибринстабилизирующего фактора (XIII).

Синтез большинства белковых факторов коагуляции происходит в печени, за исключением антигемофильного глобулина (VIII), образующегося в эндотелии и тромбоцитах.

Многие факторы свертывания, в особенности II, VII, IX и X, являются кальций-зависимыми белками. Положительно заряженные ионы Ca^{2+} образуют мостики между фосфолипидами мембран клеток и отрицательно заряженными остатками специфической карбоксиглутаминовой кислоты указанных белков (рис. 1.11).

Факторы II, VII, IX и X изначально синтезируются в виде соединений, неспособных значимо связываться с кальцием, называемых PIVKA — белками, образующимися при дефиците витамина К (*англ.* proteins induced by vitamin K absence); их молекулы далее подвергаются посттрансляционной модификации



в печени. Остатки глутаминовой кислоты, входящей в состав первичной структуры PIVKA, дополнительно карбоксилируются с образованием карбоксиглутаминовой кислоты. Обязательным коферментом данного процесса является витамин К. Факторы II, VII, IX и X являются витамин-К-зависимыми.

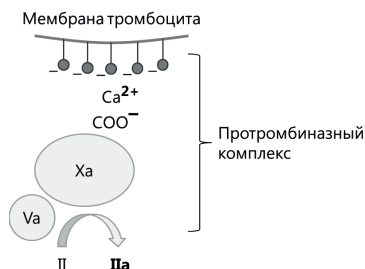


Рис. 1.11. Формирование кальциевого мостика между карбоксиглутаматными остатками факторов свертывания и фосфолипидами мембран тромбоцитов

Витамин К — группа жирорастворимых соединений, включающая:

- витамин К₁ — филлохинон, в большом количестве содержащийся в зеленых частях растений;
- витамин К₂ — менахинон, вырабатываемый кишечной микрофлорой.

Обе формы усваиваются организмом человека, но не синтезируются его клетками. Витамин К имеет две формы:

- витамин-К-эпоксид — неактивная;
- витамин-К-гидрохинон — активная.

Активация эпоксидной формы витамина К с образованием гидрохинона происходит в печени при участии фермента витамин-К-эпоксидредуктазы (англ. vitamin K epoxide reductase, VKOR). Активированный витамин К участвует в реакциях карбоксилирования глутаматных остатков факторов II, VII, IX и X (рис. 1.12).

Гиповитаминоз К ассоциируется с развитием кровоточивости ввиду недостаточности функции КГ, а также нарушением мине-

рализации костной ткани, т. к. витамин К участвует также в карбоксилировании остеокальцина — важного кальций-связывающего белка.

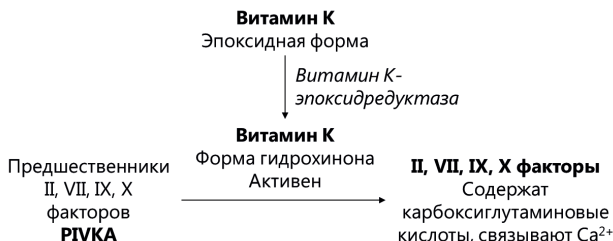


Рис. 1.12. Роль витамина К и VKOR в синтезе факторов свертывания

Гипервитаминоз К — опасное состояние, проявляющееся повышением риска тромбозов.

1.4. Система эндогенных ингибиторов гемостаза

В организме функционируют системы, подавляющие реакции избыточного тромбообразования, как сосудисто-тромбоцитарного, так и коагуляционного типов.

К эндогенным антиагрегантам относятся оксид азота (II) и простациклин.

Простациклин (простагландин I₂) — простаноид, синтезирующийся эндотелием. Функционально простациклин является антагонистом ТхА₂, поскольку обладает следующими эффектами:

- антиагрегантным действием;
- расширением артериол.

Как и TxA_2 , данный простаноид образуется из арахидоновой кислоты, однако он синтезируется в эндотелии (рис. 1.13):

- в эндотелии конституционально активна ЦОГ-2, превращающая арахидоновую кислоту последовательно в простагландины G_2 и H_2 ;
- образующийся под действием ЦОГ-2 простагландин H_2 метаболизируется простаглицинсинтазой до простаглицина.

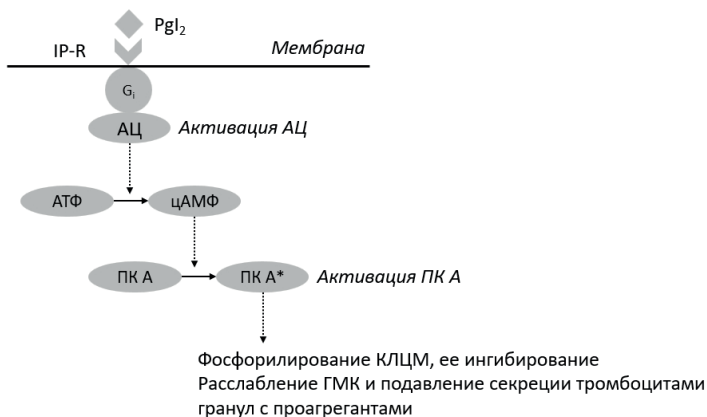


Рис. 1.13. Механизм действия простаглицина на ГМК и тромбоциты

Простаглицин действует на IP -рецептор, связанный с G_s -белком и локализующийся на мембранах тромбоцитов и ГМК артерий, что вызывает следующий ответ клеток:

- стимуляцию IP -рецепторов и связанного с ними G_s -белка;
- активацию аденилатциклазы, катализирующей метаболизм АТФ до цАМФ;
- стимуляцию цАМФ протеинкиназы А, фосфорилирующей и, таким образом, ингибирующей киназу легких цепей миозина тромбоцитов и ГМК;
- разобщение актина и миозина, подавление сократительной активности тромбоцита и ГМК.

Влияние TxA_2 и простаглицина на агрегацию тромбоцита приведено на рисунке 1.14.

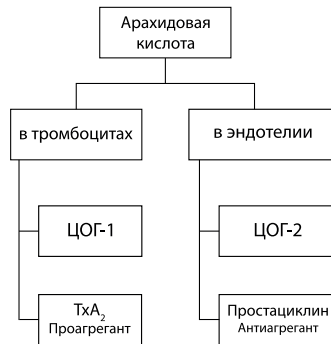


Рис. 1.14. Антагонизм TxA_2 и простаглицлина

К эндогенным антикоагулянтам относятся тромбомодулин, протеины С и S, антитромбин III (АТ III) и гепарин.

Тромбомодулин — мембранный белок эндотелия, связывающий тромбин из кровотока и инактивирующий его. Образующийся комплекс тромбина и тромбомодулина активирует другой антикоагулянт — протеин С.

Протеин С — синтезируемая печенью витамин-К-зависимая протеаза, расщепляющая факторы коагуляции Va и VIIa. Кофактором протеина С, обеспечивающим выполнение его функций, является витамин-К-зависимый протеин S. Оба белка активируются тромбином.

АТ III — белок, синтезируемый эндотелием и печенью, блокирующий тромбин (IIa), а также VIIa, IXa, Xa, XIa, XIIa факторы коагуляции. АТ III практически не обладает самостоятельной активностью, однако она резко возрастает в присутствии другого соединения — гепарина.

Гепарин — гетерополисахарид, синтезируемый базофилами и тучными клетками; это соединение связывается с АТ III и переводит его в активную форму, способную связывать ряд факторов свертывания (рис. 1.15). Чем выше молекулярная масса гепарина, тем более выражено влияние формирующегося комплекса [АТ III — гепарин] на тромбин. Производные гепарина с низкой



массой позволяют АТ III селективно связывать Ха фактор и практически не взаимодействовать с тромбином.

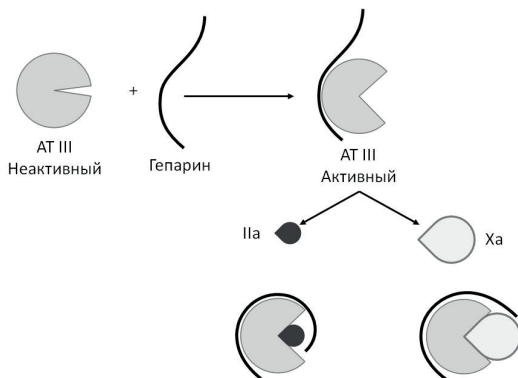


Рис. 1.15. Механизм действия гепарина

1.5. Система фибринолиза



Фибринолиз — процесс растворения сформировавшихся тромбов, сопровождающий гемостатические реакции. Фибринолиз играет важнейшую роль в реканализации тромбированного сосуда и восстановлении нарушенного кровотока.

Фибрин расщепляется под воздействием фермента пламина, присутствующего в плазме крови в виде неактивного синтезируемого печенью плазминогена (рис. 1.16).

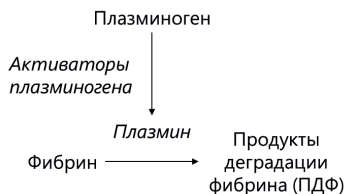


Рис. 1.16. Фибринолиз



Активаторами плазминогена является ряд соединений:

- тканевой активатор плазминогена — секретируемая тканями протеаза;
- урокиназа — протеаза, получившая свое название, поскольку впервые была выделена из мочи, однако далее была обнаружена во множестве тканей;
- факторы свертывания XIIa (фактор Хагемана), XVa (плазменный калликреин);
- протеины С и S.

1.6. Патогенез тромбозов при некоторых заболеваниях



Принципиально тромбозы могут быть разделены на артериальные и венозные:

Признак	Артериальный	Венозный
Локализация	Артерии большого круга кровообращения	Вены и полости сердца
Основной тип гемостаза	СТГ, вторично — КГ	КГ
Состав	Тромбоциты, затем — факторы свертывания	Факторы свертывания
Примеры заболеваний	Тромбозы, ассоциированные с атеросклерозом: острый ИМ, острая артериальная недостаточность нижних конечностей, острая абдоминальная ишемия, атеротромботический ИИ. Тромбозы стентов	Тромбоз глубоких вен голени (ТГВ); тромбоз легочной артерии (ТЭЛА); кардиоэмболический ИИ при фибрилляции предсердий (ФП); тромбообразование на механическом клапане сердца; антифосфолипидный синдром



Рассмотрим основные черты патогенеза тромбозов при наиболее значимых заболеваниях.

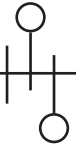
1. Тромбозы, ассоциированные с атеросклерозом. Атеросклеротическая бляшка, локализующаяся в стенке артериального сосуда, состоит из липидного ядра и покрышки. При формировании определенных условий возможен разрыв покрышки бляшки (не отрыв). Контакт крови с некротическим детритом обнаженного ядра активирует СТГ: спазм сосуда, адгезию и агрегацию тромбоцитов. По такому механизму развивается тромбоз при атеросклерозе:

- тромбоз коронарной артерии — ИМ;
- тромбоз в системе сонных артерий — атеротромботический ИИ или транзиторная ишемическая атака (ТИА);
- тромбоз артерий нижних конечностей — острая артериальная ишемия [3];
- тромбоз чревного ствола, брыжеечных артерий — острая абдоминальная ишемия и т. д.

2. ТГВ. Стаз крови в венах нижних конечностей (например, при гиподинамии, в т. ч. послеоперационной) и дисфункция эндотелия (например, при системных воспалительных процессах, гипоксии и т. д) приводят к активации факторов коагуляции, что индуцирует тромбообразование.

3. ТЭЛА. ТЭЛА может являться осложнением тромбоза вен большого круга кровообращения, например, ТГВ, когда фрагменты флотирующего (неустойчивого) тромба отщепляются и с током крови попадают в правые камеры сердца, а далее — в артерии малого круга. ТЭЛА может иметь криптогенный характер, когда первоисточник тромбоза не выявляется. Процесс тромбообразования при ТЭЛА в своей основе содержит активацию КГ.

4. Кардиоэмболический инсульт при ФП [4]. ФП — нарушение ритма сердца, характеризующееся отсутствием нормального функционирования синусового узла, наличием множественных кругов повторного входа возбуждения в предсердиях, частым и нерегулярным проведением потенциалов действия через атриоventрикулярный узел на желудочки.



Хаотическая эктопическая активность предсердий не позволяет им эффективно сокращаться, что приводит к застою крови. Стаз крови активизирует коагуляционный каскад, что сопровождается формированием тромботических масс в ушке, реже — полости левого предсердия. Фрагменты тромба могут отделяться и с током крови попадать в ветви аорты, в 90 % случаев — в сонные артерии. У пациентов с ФП существенно повышаются риски системных тромбоэмболических осложнений, в особенности — ИИ, получившего название «кардиоэмболический».

1.7. Группы препаратов, влияющих на гемостаз



Подходы к предотвращению артериальных и венозных тромбозов принципиально различаются [5]. Подавление реакций СТГ осуществляется с помощью антиагрегантов, КГ — антикоагулянтов.

Антиагреганты — препараты, подавляющие агрегацию тромбоцитов.

Антикоагулянты — препараты, подавляющие коагуляционный каскад.

Для профилактики артериальных тромбозов используются антиагреганты, для профилактики венозных тромбозов — антикоагулянты.

В случае необходимости разрушения уже сформировавшихся тромбов используются **тромболитики** (фибринолитики).

При необходимости остановки кровотечений используют **гемостатики** (активируют процессы гемостаза) и **ингибиторы фибринолиза** (подавляют разрушение формирующихся тромбов).





|||||

1. Какие виды гемостаза существуют?
2. Какие этапы выделяют в реакциях СТГ?
3. Какие вещества вызывают необратимую агрегацию тромбоцитов?
4. Какие выделяют этапы КГ?
5. Какие пути инициации КГ существуют?
6. Где происходит синтез факторов свертывания?
7. Какие вещества составляют эндогенную противосвертывающую систему?
8. Какие существуют патофизиологические типы тромбозов?
9. Какие выделяют группы препаратов, влияющих на гемостаз?
10. Чем антиагреганты отличаются от антикоагулянтов?

Глава 2.

Клиническая фармакология антиагрегантов

Антиагреганты — лекарственные средства, подавляющие реакции СТГ, т. е. агрегацию тромбоцитов:

Группа	Препараты
Ингибиторы синтеза TxA_2	АСК в низких дозах (75–150 мг)
Блокаторы P_2Y_{12} -рецепторов к АДФ	Клопидогрел; Прасугрел; Тикагрелор
Ингибиторы фосфодиэстеразы тромбоцитов	Дипиридамол; Пентоксифиллин; Цилостазол
Блокаторы гликопротеина IIb/IIIa	Тирофибан; Эпitifибатид

В литературе для обозначения лекарственных средств, угнетающих агрегацию тромбоцитов и препятствующих тромбообразованию используют термины «дезагреганты» и «антиагреганты». Оба термина являются общепринятыми.

Для врача первого контакта наибольшее значение имеет АСК и блокаторы P_2Y_{12} -рецепторов.



2.1. Ацетилсалициловая кислота

АСК — ацелированное производное салициловой кислоты, по фармакологической классификации одновременно может быть отнесена к двум группам:

- нестероидное противовоспалительное средство (НПВС), неселективный ингибитор ЦОГ-1 и ЦОГ-2;
- антиагрегант, ингибитор синтеза TxA_2 (селективный ингибитор ЦОГ-1).

Фармакологические эффекты АСК и возможности ее клинического применения определяются используемой дозой:

- 75–150 мг — селективное ингибирование ЦОГ-1, максимальное антиагрегантное действие;
- более 150 мг — потеря селективности ингибирования ЦОГ, появление противовоспалительного действия, снижение антиагрегантного эффекта.

Фармакодинамика. Механизм действия АСК заключается в необратимом ингибировании циклооксигеназного сайта ЦОГ-1 тромбоцитов, что приводит к нарушению синтеза TxA_2 (рис. 2.1).

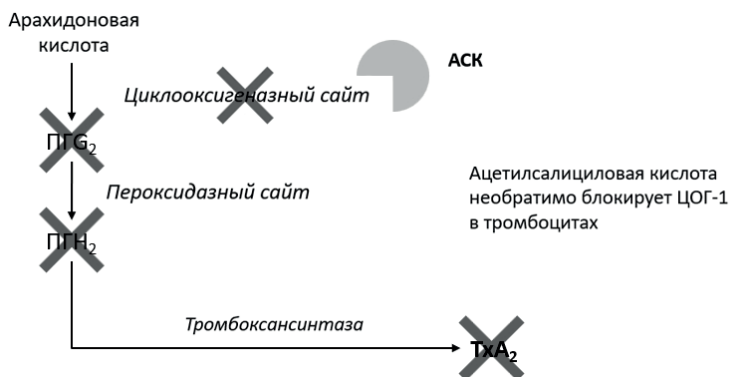


Рис. 2.1. Влияние АСК на синтез TxA_2 в тромбоцитах



Необратимое нарушение синтеза TxA_2 приводит к подавлению тромбоксан-зависимого пути агрегации тромбоцитов (рис. 2.2).

Селективность действия на различные изоферменты зависит от дозы (рис. 2.3):

- в дозах 75–150 мг АСК селективно блокирует ЦОГ-1;
- в дозах, превышающих 150 мг, АСК неселективно блокирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

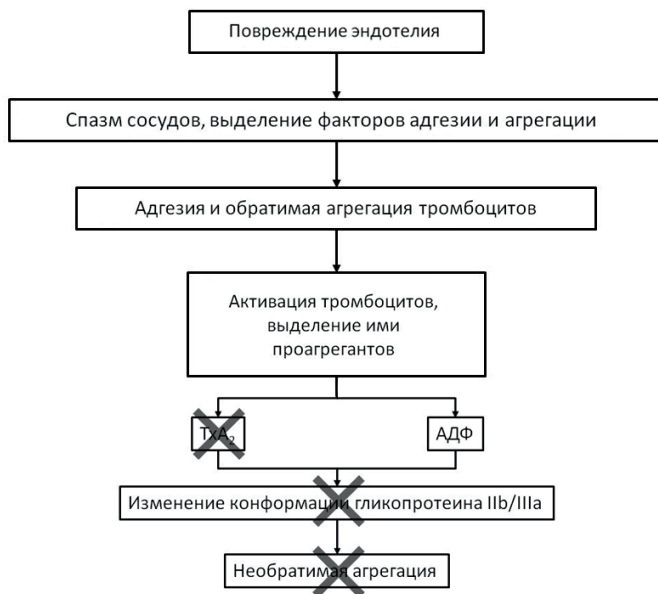


Рис. 2.2. Подавление агрегации тромбоцитов при нарушении синтеза TxA_2

В низких дозах АСК не влияет на синтез эндотелием простациклина — основного эндогенного антиагреганта, и его синтез сохраняется неизменным (рис. 2.3). В отсутствие образования TxA_2 это приводит к многократному повышению антиагрегантного эффекта АСК.



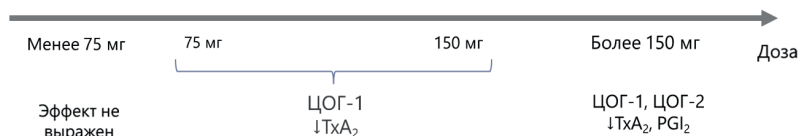


Рис. 2.3. Селективность действия АСК

Согласно метаанализу 287 исследований [6], пропорциональное снижение сердечно-сосудистой смертности при применении различных доз АСК было следующим:

- 500–1500 мг — 19 %;
- 160–325 мг — 26 %;
- 75–150 мг — 32 %;
- менее 75 мг — 13 %.

Таким образом, максимальное снижение сердечно-сосудистой смертности наблюдается в случае применения АСК 75–150 мг/сут.

Сравнение эффектов низких и высоких доз:

Признак	75–150 мг	Более 150 мг (доступные на рынке дозы — 300 мг, 500 мг)
Селективность действия	Селективное ингибирование ЦОГ-1	Неселективное ингибирование ЦОГ-1, ЦОГ-2
Синтез TxA ₂ тромбоцитами	↓	↓
Синтез проста-циклина (про-стагландина I ₂) эндотелием	Не меняется	↓
Антиагрегант-ный эффект	Максимальный за счет пода-вления синтеза TxA ₂ и продол-жения синтеза простациклина	Не достигающий максимального за счет снижения синтеза про-стациклина
Основной эффект	Антиагрегантный	Противовоспалительный, жаро-понижающий, анальгетический



Особенностью действия АСК является необратимость антиагрегантного эффекта, который продолжается, пока не обновится 50 % пула функционирующих тромбоцитов крови (5–7 дней). Это необходимо учитывать при планировании оперативного вмешательства.

Фармакокинетика. *Поступление в организм.* Большинство препаратов выпускается в таблетках с кишечнорастворимой оболочкой, вещество высвобождается и всасывается в тонком кишечнике. Прием пищи замедляет всасывание, но не влияет на общую экспозицию (рекомендуется принимать за 30 мин. до еды). АСК превращается в активный метаболит — салициловую кислоту. Биодоступность — 70 %.

Распределение. 90 % АСК связывается с белками плазмы, быстро распределяется по тканям, проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком.

Метаболизм и выведение. АСК преобразуется в салициловую кислоту, которая в печени метаболизируется и выводится почками. Период полувыведения: 2–3 ч. (низкие дозы), до 15 ч. (высокие дозы). Несмотря на короткий период полувыведения, наблюдается функциональная кумуляция.

Формы выпуска. На рынке представлено большое количество форм АСК. Некоторые средства могут быть использованы как антиагреганты (табл. 2.3).

Оригинальный препарат АСК — Аспирин Кардио, производство — Bayer AG, Германия.

На рынке представлены также формы АСК, содержащие магния гидроксид, позиционируемый как компонент для снижения гастротоксического действия препарата.

Данные средства не рассматриваются в качестве источника магния.

Средства с международным непатентованным наименованием «АСК» включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Препараты с группировочным наименованием «АСК + [Магния гидроксид]» не включены в перечень ЖНВЛП.





Некоторые формы АСК:

Торговое наименование	Международное непатентованное/ группировочное наименование	Лекарственная форма	Производитель	Дозировки
Аспирин Кардио	АСК**	Таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой	Байер AG, Германия	100 мг; 300 мг
Кардиомагнил	АСК + [Магния гидроксид]	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Takeda GmbH, Германия; ООО «Такеда Фарма-Сьютикалс», Россия	75 мг + 15,2 мг; 150 мг + 30,39 мг
Ацекардол	АСК**	Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой	ПАО «Синтез», Россия	50 мг; 100 мг; 300 мг
КардиАСК	АСК**	Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой	ЗАО «Канон-фарма прордакшн», Россия	300 мг
Тромбо АСС	АСК**	Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой	Lannacher Heilmittel GmbH, Австрия	50 мг; 100 мг

Примечание: ** — лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП.





Показания к применению. Обновленные инструкции препаратов АСК содержат следующие показания к применению:

- нестабильная стенокардия и стабильная стенокардия;
- профилактика повторного ИМ;
- профилактика повторной ТИА и повторного ИИ у пациентов, ранее перенесших нарушение мозгового кровообращения;
- профилактика тромботических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (таких как аортокоронарное шунтирование, ангиопластика и стентирование коронарных артерий, ангиопластика сонных артерий).

Ранее АСК была разрешена к применению с целью первичной профилактики острого ИМ у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, а также для профилактики ТГВ и ТЭЛА [7]. В настоящее время данные показания исключены [8].

В ходе клинических исследований АСК оказалась неэффективной в первичной профилактике острого ИМ. Кроме того, АСК как антиагрегант не оказывает значимого влияния на тромботические события, в основе которых лежит гиперактивация КГ.

Противопоказания к применению. Применение АСК абсолютно противопоказано в следующих ситуациях:

- гиперчувствительность к салицилатам;
- бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и других НПВС;
- сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, непереносимости салицилатов («аспириновая» триада);
- эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки органов желудочно-кишечного тракта в настоящее время;
- активное желудочно-кишечное кровотечение;
- геморрагические диатезы;
- сочетанное применение с метотрексатом в дозе более 15 мг в неделю;
- беременность (I, III триместр), период грудного вскармливания;





- тяжелое нарушение функций почек и печени;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса;
- для препаратов, содержащих лактозу, — лактазная недостаточность.

Нежелательные реакции. Наиболее значимые нежелательные реакции, развитие которых ассоциировано с приемом АСК:

Реакция	Механизм развития
Кровотечения различных локализаций, наиболее значимы внутричерепные кровоизлияния, желудочно-кишечные и носовые кровотечения, меноррагии	Нарушение агрегации тромбоцитов
Постгеморрагическая анемия	Потеря гемоглобина при хронических кровотечениях
Эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (НПВС-гастропатия), диспепсия	Ингибирование ЦОГ-1 → нарушение синтеза гастропротективных простагландинов PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$ и простаглицлина в слизистой оболочке желудка → повышение секреции соляной кислоты и пепсина, снижение секреции гидрокарбоната натрия, нарушение кровообращения и репарации слизистой оболочки
Аллергические реакции, в т. ч. по типу «аспириновой» бронхальной астмы	Блокада циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты приводит к образованию избытка лейкотриенов — медиаторов аллергических реакций и мощных бронхоконстрикторов

Дозирование. В большинстве клинических ситуаций АСК применяется в дозах 75–100 мг/сут. Не рекомендуется разжевывать и разламывать таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

При развитии острого тромботического события (острый ИМ, нестабильная стенокардия) в случае, если ранее пациент не при-



нимал АСК или принимал нерегулярно, однократно назначается нагрузочная доза препарата — 300 мг, необходимая для быстрого подъема концентрации в крови до терапевтического уровня (таблетки разжевываются); со второго дня используется стандартная дозировка 75–100 мг/сут. Если пациент регулярно получал препарат до развития события, то нагрузочная доза не используется.

Отсутствуют данные в отношении эффективности и безопасности АСК в дозе 50 мг. Применение доступной на рынке дозировки 50 мг не описано в клинических рекомендациях.

АСК в дозе 150 мг рекомендуется для профилактики преэклампсии у пациенток высокого риска.

Лекарственное взаимодействие. Наиболее клинически значимые примеры лекарственного взаимодействия низких доз АСК представлены в таблице 2.1.

Применение АСК с другими препаратами не противопоказано, однако требует осторожности в отношении развития нежелательных реакций.

Применение у особых категорий пациентов. 1. *Применение у пациентов с нарушением функций почек и печени.* Инструкции запрещают применение АСК у пациентов с тяжелым нарушением функций почек и/или печени, однако без конкретизации уровня клиренса креатинина (КлКр) или скорости клубочковой фильтрации (СКФ), уровня печеночных ферментов. Рекомендуется индивидуальная оценка соотношения пользы и риска применения.

2. *Применение при беременности.* Применение ингибиторов ЦОГ в III триместре беременности ассоциируется с рисками преждевременного закрытия артериального протока у плода и слабостью родовой деятельности. Официальные инструкции запрещают применение АСК в I и III триместрах. Возможно применение с осторожностью во II триместре.

Тем не менее, клинические рекомендации [9] предписывают использование АСК в дозе 150 мг/сут с 12 по 36 неделю беременности для профилактики преэклампсии у пациенток высокого риска.



Таблица 2.1

Лекарственное взаимодействие АСК

Вид взаимодействия	Препарат	Эффект	Механизм	Тактика ведения пациента
Фармакокинетическое	Метотрексат	↑ гематологической токсичности метотрексата	Вытеснение метотрексата с белками плазмы крови. Нарушение экскреции метотрексата за счет конкуренции за транспортёры почечных канальцев	Противопоказан совместный прием при применении метотрексата в дозе 15 мг и более в неделю. При меньшей дозе — контроль общего анализа крови
	Дигоксин	Риск дигиталисной интоксикации	Нарушение экскреции дигоксина за счет конкуренции за транспортёры почечных канальцев	Контролировать признаки дигиталисной интоксикации и электрокардиографические параметры
	Вальпроевая кислота	↑ токсичности вальпроевой кислоты	Вытеснение вальпроатов с белками плазмы крови	Контроль общего анализа крови
Фармакодинамическое	Любые другие антитромботические средства (антиагреганты, антикоагулянты)	Кровоточивость	Сочетанное подавление процессов СТТ и/или КГ	Назначение антитромботических препаратов строго по показаниям в адекватных дозах

Продолжение табл. 2.1

Вид взаимодействия	Препарат	Эффект	Механизм	Тактика ведения пациента
Фармакодинамическое	НПВС	↓ кардиопротективного эффекта	Ингибирование ЦОГ-2 НПВС приводит к нарушению синтеза простагличина, что ослабляет антиагрегантный эффект АСК	Минимизировать потребление пациентом НПВС, используя адъювантные анальгетики и немедикаментозные методы обезболивания. При невозможности отмены НПВС и наличии факторов риска поражения желудочно-кишечного тракта — применение ингибиторов протонной помпы (ИПП)
		Ульцерогенное действие	Ингибирование ЦОГ-1 и АСК НПВС приводит к нарушению синтеза простагличина и гастропротективных простагличидинов	
		↑ риска кровотечений, особенно желудочно-кишечных	Ингибирование ЦОГ-1 и АСК НПВС приводит к нарушению синтеза ТхА ₂ тромбоцитами	

Окончание табл. 2.1

Вид взаимодействия	Препарат	Эффект	Механизм	Тактика ведения пациента
Фармакодинамическое	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)	Кровоточивость	При активации СТГ тромбоциты выбрасывают серотонин, что приводит к каскадному усилению агрегации. СИОЗС блокируют захват серотонина тромбоцитами, что снижает их проагрегантную способность	Использовать минимально возможные дозы антидепрессанта и контролировать признаки кровоточивости
	Урикозурические средства	↓ эффективности урикозурических средств	Подавление экскреции мочевой кислоты за счет конкуренции с салацилатами за почечный транспортер	Контролировать уровень мочевой кислоты. Возможная альтернатива урикозурическим препаратам — аллопуринол, нарушающий синтез мочевой кислоты

Фармакодинамика. Механизм действия препаратов заключается в блокаде действия АДФ на рецепторы P_2Y_{12} , что приводит к подавлению агрегации тромбоцитов (рис. 2.4):

- препарат блокирует рецептор P_2Y_{12} ;
- происходит ингибирование G_i -белка, стимуляция аденилатциклазы и накопление цАМФ;
- цАМФ активирует протеинкиназу А, фосфорилирующую киназу легких цепей миозина;
- активность киназы легких цепей миозина падает, что приводит к разобщению актина и миозина тромбоцита;
- блокируется сокращение тромбоцита и секреции гранул с проагрегантами (АДФ, TxA_2 , серотонином);
- подавляется процесс агрегации тромбоцитов.

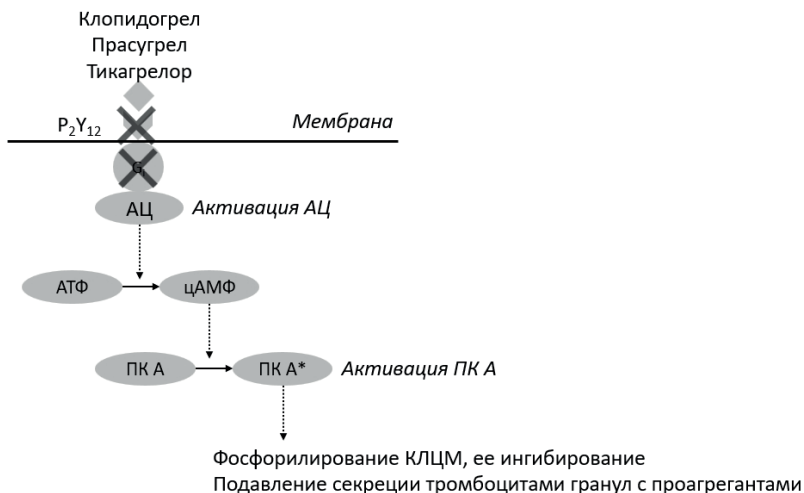


Рис. 2.4. Молекулярный механизм действия блокаторов

P_2Y_{12} -рецепторов

В результате действия блокаторов P_2Y_{12} -рецепторов происходит подавление АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов, однако возможна активация СТГ через TxA_2 (рис. 2.5).

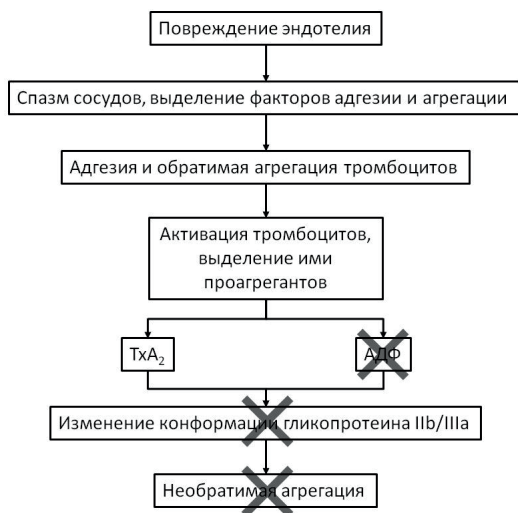


Рис. 2.5. Подавление АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов при использовании блокаторов P_2Y_{12} -рецепторов

Препараты различной химической структуры имеют особенности механизма действия, представленные в таблице 2.2.

Таблица 2.2

Сравнительная характеристика фармакодинамики блокаторов P_2Y_{12} -рецепторов

Признак	Тиенопиридины		Циклопентил-триазоло-пиримидины
	Клопидогрел	Прасугрел	Тикагрелор
Исходная активность	Пролекарства		Активное лекарство
Необходимость метаболизма для активации	Требуется		Не требуется
Активирующий цитохром	CYP2C19	CYP3A4 CYP2B6	Отсутствует

Признак	Тиенопиридины		Циклопентил-триа- золо-пиримидины
	Клопидогрел	Прасугрел	Тикагрелор
Генетически обусловленная вариативность эффекта	Выраженная	Не выражена	Не выражена
Блокада рецепторов P_2Y_{12}	Необратимая		Обратимая
Дополнительный механизм действия	Отсутствует		Ингибирование клеточного захвата аденозина

Тиенопиридины — пролекарства, оказывающие антиагрегантный эффект только после прохождения реакций активирующего метаболизма. Для клопидогрела описана зависимость клинической эффективности от функциональной активности цитохрома CYP2C19. Прасугрел также должен пройти ряд активирующих реакций с участием цитохромов, однако вариативность клинической эффективности данного препарата у пациентов с полиморфизмами генов, кодирующих цитохромы, не обнаружена. Необратимое действие тиенопиридинов обуславливает более длительный эффект этих препаратов, определяющийся скоростью обновления пула тромбоцитов (аналогично АСК — 5–7 сут.).

Тикагрелор представляет собой исходно активное лекарство. Особенностью этого препарата является структурное сходство с аденозином, вследствие чего тикагрелор обладает дополнительным механизмом действия — способностью ингибировать трансмембранный захват аденозина форменными элементами крови за счет ингибирования транспортера нуклеозидов 1-го типа [10]. Результатом является накопление аденозина в плазме, приводящее к двум значимым эффектам:

- дополнительному подавлению агрегации тромбоцитов за счет стимуляции аденозиновых рецепторов A_2 (связаны с G_s -бел-



ком, их активация приводит к повышению концентрации цАМФ и нарушению сокращения тромбоцита);

- стимуляции дыхательного центра с развитием одышки.

Фармакокинетика. 1. Поступление. Клопидогрел и прасугрел: быстро всасываются и метаболизируются до активных соединений. Биодоступность — около 50 %.

Тикагрелор: быстро всасывается, часть метаболизируется до активного соединения AR-C142910XX. Биодоступность — около 36 %.

Прием пищи не влияет на клиническую активность.

2. Распределение. Все препараты связываются с белками плазмы более чем на 90 %. При низком уровне альбумина повышается риск геморрагий.

3. Метаболизм и выведение:

- Клопидогрел. Метаболизируется двумя путями: 85 % гидролизруется до неактивных соединений, 15 % — до активного тиольного соединения через цитохром CYP2C19. Элиминируется печенью и почками поровну. Дозировка не требует коррекции при нарушении функции органов;
- Прасугрел. Полностью подвергается пресистемному метаболизму через ферменты кишечника и цитохромы CYP3A4/CYP2B6. Нет генетической вариабельности эффекта. Элиминируется через почки, коррекция дозы не требуется;
- Тикагрелор. Частично метаболизируется CYP3A4 до активного соединения AR-C142910XX. Элиминируется через желчь и мочу. Доза не корректируется при нарушении функции печени/почек.

Важно: взаимодействует с препаратами, влияющими на CYP3A4 (ингибиторы повышают эффект, индукторы снижают).

Подвергается обратному транспорту через гликопротеин P — совместное применение с его ингибиторами увеличивает риск геморрагий.

Фармакогенетика. Несмотря на схожие терапевтические цели препаратов, их фармакогенетические особенности значительно различаются.



1. Фармакогенетика клопидогрела. Эффективность клопидогрела может существенно варьироваться из-за полиморфизмов генов, кодирующих ферменты, участвующие в его метаболизме, и рецепторов, с которыми он взаимодействует:

- *полиморфизмов генов цитохрома P450*. CYP2C19: этот фермент играет ключевую роль в активации клопидогрела. Наиболее изученные полиморфизмы:
 - ◊ *CYP2C19*2* (rs4244285) уменьшает активность фермента, снижая биодоступность активного метаболита клопидогрела. Это увеличивает риск сердечно-сосудистых событий;
 - ◊ *CYP2C19*3* (rs4986893) также снижает активность CYP2C19;
 - ◊ *CYP2C19*17* (rs12248560) увеличивает активность фермента, что может усиливать эффект препарата, но также повышает риск кровотечений.
 - ◊ CYP3A4 и CYP3A5: эти ферменты также участвуют в метаболизме клопидогрела. Полиморфизмы генов этих цитохромов могут влиять на скорость активации препарата;
- *полиморфизмов гена P2RY12*:
 - ◊ *P2RY12* кодирует рецепторы тромбоцитов, которые являются мишенью клопидогрела. Полиморфизмы этого гена могут снижать чувствительность тромбоцитов к действию препарата;
 - ◊ *H1/H2* (rs2046934) связан с изменением ответа тромбоцитов на клопидогрел;
 - ◊ *T744C* (rs6785930) может влиять на функциональную активность рецепторов;
- *полиморфизмов других генов*:
 - ◊ *ABCB1* (MDR1) кодирует белок-транспортер, который влияет на всасывание клопидогрела в кишечнике. Полиморфизм C3435T связан с изменением концентрации препарата в крови;
 - ◊ *B4GALT2* участвует в процессах посттрансляционной модификации белков, включая P_2Y_{12} . Полиморфизмы



B4GALT2 могут косвенно влиять на функцию рецептора, изменяя его способность связываться с лигандами или блокаторами;

- ♦ *ITGB3* (T1565C) кодирует белок β -3-интегрин, который является мембранным гликопротеином. Этот белок также известен как тромбоцитарный гликопротеин IIIa). На поверхности тромбоцитов гликопротеин IIIa взаимодействует с гликопротеином IIb, образуя комплекс, который служит рецептором для фибриногена, фактора Виллебранда и фибронектина;
- ♦ *ITGA2* (C807T) отвечает за синтез белка интегрина α -2, который является мембранным гликопротеином. Этот белок также известен как гликопротеин Ia или VLA (very late activation protein). Он экспрессируется на поверхности различных типов клеток, таких как мегакариоциты, фибробласты и тромбоциты. В составе тромбоцитарной мембраны гликопротеин Ia взаимодействует с гликопротеином IIa, формируя комплекс, выступающий в роли одного из рецепторов для коллагена.

Клиническое значение. Пациенты с полиморфизмами генов, демонстрируют «клопидогрел-резистентность», что увеличивает риск повторных сердечно-сосудистых событий. Для таких пациентов рекомендуется рассмотреть альтернативные препараты, такие как тикагрелор или прасугрел.

2. Фармакогенетика тикагрелора. По сравнению с клопидогрелом, фармакогенетика тикагрелора менее изучена, поскольку он не зависит от метаболизма в печени. Однако некоторые генетические факторы могут влиять на его действие:

- ген *P2RY12*. Полиморфизмы гена *P2RY12* могут влиять на чувствительность рецепторов к тикагрелору. Например, H1/H2 (rs2046934) может модифицировать связывание тикагрелора с рецепторами;
- ген *ABCB1*. Полиморфизм C3435T может влиять на транспорт тикагрелора через мембраны клеток, что изменяет его концентрацию в крови;



- гены *CYP3A4/CYP3A5*. Хотя тикагрелор не требует активации в печени, его метаболизм частично зависит от *CYP3A4* и *CYP3A5*. Полиморфизмы генов этих цитохромов могут влиять на скорость выведения препарата.

Преимущества тикагрелора. Тикагрелор менее подвержен влиянию генетических факторов благодаря своему механизму действия. Это делает его более предсказуемым и эффективным для пациентов с полиморфизмами генов.

3. Фармакогенетика прасугрела. Несмотря на участие в метаболизме прасугрела ряда цитохромов, в настоящее время не описаны полиморфизмы, оказывающие клинически значимое воздействие на его фармакокинетику или фармакодинамику.

Формы выпуска. 1. Клопидогрел. Форма выпуска — таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Дозировка — 75 мг. Оригинальный препарат — Плавикс (Sanofi-Winthrop Industrie, Франция), на рынке доступно большое количество дженериков, например:

- Зилт (ООО «КРКА-РУС», Россия);
- Плагрил (Dr. Reddy's Laboratories, Индия) и др.

Доступны также комбинированные препараты с группировочным наименованием «АСК + Клопидогрел», применяемые для двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ).

Примеры:

- Коплавикс (таблетки 100 мг + 75 мг, Sanofi-Winthrop Industrie, Франция);
- Клопидогрел/АСК-Тева (таблетки 100 мг + 75 мг, Actavis Group PTC ehf., Исландия);
- Плагрил А (капсулы с модифицированным высвобождением, 75 мг + 75 мг, Dr. Reddy's Laboratories, Индия) и др.

2. Прасугрел. На рынке представлен оригинальный препарат Эффиент (Servier, Франция, Германия, Испания, США). Дженерики отсутствуют ввиду действия патентной защиты. Форма выпуска — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, дозировки 5 и 10 мг.

3. Тикагрелор. Форма выпуска — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, дозировки 60 и 90 мг. Оригинальный препарат —



Брилинта (АстраЗенека АБ, Швеция). Зарегистрированы также дженерики.

На 2025 г. в перечень ЖНВЛП включены клопидогрел и тикагрелор.

Показания к применению. 1. Клопидогрел. В соответствии с инструкцией оригинальный препарат Плавикс используется для вторичной профилактики атеротромботических осложнений у взрослых пациентов:

- с ОКС с подъемом ST электрокардиограммы (ОКСпST) или ОКС без подъема сегмента ST электрокардиограммы (ОКСбпST) вне зависимости от выбранной тактики реперфузии (тромболитическая терапия (ТЛТ), чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), аортокоронарное шунтирование);
- после перенесенного ИМ;
- с ТИА среднего или высокого риска (в комбинации с АСК);
- с малым ИИ (в комбинации с АСК);
- после недавно перенесенного ИИ;
- при диагностированном заболевании периферических артерий;
- с ФП при невозможности приема антагонистов витамина К, АВК (в комбинации с АСК).

Несмотря на наличие соответствующего показания, применение антиагрегантов, включая клопидогрел, при ФП не рекомендовано действующими клиническими рекомендациями.

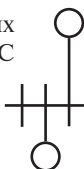
2. Прасугрел. Препарат Эффиент используется для профилактики тромботических осложнений, в т. ч. тромбоза стента, у пациентов с ОКСпST или ОКСбпST, которым проводится ЧКВ.

3. Тикагрелор. Препарат Брилинта в соответствии с инструкцией по применению используется в сочетании с АСК.

В дозировке 90 мг препарат предназначен для профилактики:

- тромботических осложнений у пациентов с ОКСпST или ОКСбпST вне зависимости от выбранной тактики реперфузии¹;

¹ Несмотря на наличие такого показания в инструкции, в действующих клинических рекомендациях применение тикагрелора у пациентов с ОКС



- инсульта у пациентов с острым ИИ или ТИА.

В дозировке 60 мг препарат предназначен для профилактики:

- тромботических осложнений у пациентов, перенесших ИМ более 1 г. назад при высоком риске атеротромботических осложнений;
- атеротромботических осложнений у пациентов в возрасте от 50 лет с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа без анамнеза ИМ и/или ИИ в анамнезе, перенесших ЧКВ.

Противопоказания к применению. Общие абсолютные противопоказания к применению блокаторов рецепторов P_2Y_{12} :

- активное кровотечение и состояния с высоким риском кровотечения (пептическая язва и т.д.);
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд — Пью);
- возраст до 18 лет;
- беременность (кроме прасугрела) и период грудного вскармливания;
- гиперчувствительность к действующему или вспомогательному веществам.

Дополнительно прасугрел противопоказан при ИИ или ТИА в анамнезе, а также при плановом аортокоронарном шунтировании (более высокий риск кровотечений).

Тикагрелор дополнительно противопоказан при внутримозжном кровоизлиянии в анамнезе, а также при приеме мощных ингибиторов цитохрома CYP3A4 (кетоконазол, кларитромицин, ритонавир, атазанавир, нефазодон) ввиду рисков лекарственного взаимодействия с развитием кровотечения.

Прасугрел с осторожностью назначают пациентам с массой тела менее 60 кг и в возрасте 75 лет и старше (требуется снижение дозы).

Ввиду наличия дополнительного механизма действия, связанного с накоплением аденозина, использование тикагрелора требует осторожности:

не рекомендуется при проведении тромболитической терапии в качестве реперфузионного вмешательства, препарат выбора в такой ситуации — клопидогрел.



- при бронхообструктивных заболеваниях;
- предрасположенности к брадикардии и приеме урежающих сердечный ритм препаратов.

Необходимо учитывать риски фармакокинетических лекарственных взаимодействий:

- клопидогрел не рекомендуется применять с ингибиторами CYP2C19;
- тикагрелор не рекомендуется применять с умеренными ингибиторами CYP3A4 и гликопротеина P.

Нежелательные реакции. 1. Кровотечения — наиболее частая нежелательная реакция (все локализации, включая внутричерепные). Частота сопоставима для всех трех препаратов.

Исследование PLATO: тикагрелор и клопидогрел равны по большим кровотечениям, но тикагрелор чаще вызывает большие + малые кровотечения.

Исследование TRITON-TIMI: прасугрел чаще вызывает фатальные и жизнеугрожающие кровотечения, чем клопидогрел.

2. Одышка при тикагрелоре — специфическая НР. Механизм: стимуляция аденозином рецепторов A1/A2 на волокнах блуждающего нерва → сигнал дыхательному центру (имитация гипоксии).

Чаще у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями и ХСН.

Протекает легко, не требует отмены препарата, разрешается самостоятельно.

Дозирование. 1. Клопидогрел. При терапии острых состояний однократно используется нагрузочная доза:

- 600 мг. Назначается при ОКС перед планируемым ЧКВ;
- 300 мг. Назначается при ОКС без проводимого ЧКВ, а также при ТИА и ИИ.

Поддерживающая доза препарата составляет 75 мг 1 р/сут.

У пациентов с низкой активностью цитохрома CYP2C19 возможен прием нагрузочной дозы 600 мг с переходом на поддерживающую 150 мг.

2. Прасугрел. Перед ЧКВ однократно назначается нагрузочная доза 60 мг, далее используется поддерживающая:



- у большинства пациентов — 10 мг 1 р/сут;
- пациентов с массой тела ниже 60 кг или в возрасте 75 лет и старше — 5 мг 1 р/сут.

Недопустимо разламывать таблетки. Препарат принимается только в сочетании с АСК 75–100 мг/сут в составе ДАТТ.

3. Тикагрелор. При терапии острых состояний (ОКС, ИИ, ТИА) однократно назначается нагрузочная доза 180 мг. Поддерживающая терапия — 90 мг 2 р/сут. Препарат принимается в сочетании с АСК 75–150 мг/сут.

Через 1 г. приема препарата в составе ДАТТ возможно уменьшение дозы тикагрелора до 60 мг 2 р/сут. В этой же дозе препарат принимается после ЧКВ у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом без ИМ в анамнезе.

Лекарственное взаимодействие. Значимые лекарственные взаимодействия блокаторов рецепторов P_2Y_{12} представлены в таблицах 2.3–2.5.

Повышенный риск кровотечений возникает при одновременном приеме любых антиагрегантов с другими антитромботическими средствами, НПВС и СИОЗС.

Наибольший потенциал развития межлекарственных реакций характерен для тикагрелора и клопидогрела, в меньшей степени — для прасугрела.

Применение у особых категорий пациентов. 1. Применение у пациентов с нарушением функции почек и печени. Дозировки препаратов не требуют коррекции при нарушении функции почек.

Нарушение функции печени легкой и средней степени тяжести (классы А, В по Чайлд — Пью) не требует коррекции дозировки препаратов. Применение препаратов при тяжелой печеночной недостаточности (класс С) противопоказано.

2. Применение при беременности:

- клопидогрел не рекомендуется принимать при беременности, кроме ситуаций настоятельной необходимости;
- прасугрел может применяться, если потенциальная польза от приема препарата превышает его возможный вред;
- назначение тикагрелора противопоказано.

Таблица 2.3

Лекарственное взаимодействие клопидогрела

Вид взаимодействия	Препарат	Эффект	Механизм	Тактика ведения пациента
Фармакокинетическое	Рифампицин	↑ риска кровотечений	Рифампицин индуцирует CYP2C19 и ускоряет трансформацию клопидогрела, повышая концентрацию его активного метаболита	Совместная терапия возможна, однако требует настороженности в отношении рисков кровотечений
	ИПП	↓ эффективности клопидогрела	ИПП снижают активность CYP2C19 и препятствуют активации клопидогрела	Наиболее выраженное действие характерно для омепразола, эзомепразола и лансопразола. Препаратами выбора не оказывающими значимого действия на функцию CYP2C19, являются пантопразол или рабепразол

Продолжение табл. 2.3

Вид взаимодействия	Препарат	Эффект	Механизм	Тактика ведения пациента
Фармакокинетическое	СИОЗС: флуоксетин, флувоксамин	↓ эффективность клопидогрела	Ингибирование CYP2C19	Одновременный прием препаратов не рекомендуется. Предпочтительно назначение другого СИОЗС
	Азольные антимикотики: флуконазол, итраконазол		Ингибирование CYP2C19	Одновременный прием препаратов не рекомендуется. Итраконазол, позаконазол и изавуконазол не взаимодействуют с CYP2C19. Также следует рассмотреть возможность назначения антимикотиков других классов
	Ципрофлоксацин		Ингибирование CYP2C19	Следует рассмотреть возможность назначения антибактериальных препаратов других классов
	Карбамазепин и оксикарбазепин		Ингибирование CYP2C19	Следует рассмотреть возможность назначения прогивоэпилептических препаратов других классов

Окончание табл. 2.3

Вид взаимодействия	Препарат	Эффект	Механизм	Тактика ведения пациента
Фармакодинамическое	Любые другие антитромботические средства (АСК, антикоагулянты)	Кровоточивость	Сочетанное подавление процессов СТГ и/или КГ	Назначение антитромботических препаратов строго по показаниям в адекватных дозах
	НПВС	↑ риска кровотечений, особенно желудочно-кишечных	Ингибирование ЦОГ НПВС приводит к нарушению синтеза ТхА ₂ тромбоцитами	Минимизировать потребление пациентом НПВС, используя адъювантные анальгетики и немедикаментозные методы обезболивания. При невозможности отмены НПВС и наличии факторов риска поражения желудочно-кишечного тракта — применение ИПП
	СИОЗС	Кровоточивость	При активации СТГ тромбоциты выбрасывают серотонин, что приводит к каскадному усилению агрегации. СИОЗС блокируют захват серотонина тромбоцитами, что снижает их проагрегантную способность	Использовать минимально возможные дозы антидепрессанта и контролировать признаки кровотечения

Таблица 2.4

Лекарственное взаимодействие прасутрела

Вид взаимодействия	Препарат	Эффект	Механизм	Тактика ведения пациента
Фармакокинетическое	Циклофосфамид	↑ токсичности циклофосфида	Слабое ингибирование прасутрелом цитохрома CYP2B6 и замедление элиминации циклофосфамида	Проводить мониторинг нежелательных реакций
	Любые другие антитромботические средства (АСК, антикоагулянты)	Кровоточивость	Сочетанное подавление процессов СТГ и/или КГ	Назначение антиромботических препаратов строго по показаниям в адекватных дозах
Фармакодинамическое	НПВС	↑ риска кровотечений, особенно желудочно-кишечных	Ингибирование ЦОГ НПВС приводит к нарушению синтеза TxA ₂ тромбоцитами	Минимизировать потребление пациентом НПВС, используя адекватные анальгетики и немедикаментозные методы обезболивания. При невозможности отмены НПВС и наличии факторов риска поражения желудочно-кишечного тракта — применение ИПП

Окончание табл. 2.4

Вид взаимодействия	Препарат	Эффект	Механизм	Тактика ведения пациента
Фармакодинамическое	СИОЗС	Кровоточивость	При активации СТГ тромбоциты выбрасывают серотонин, что приводит к каскадному усилению агрегации. СИОЗС блокируют захват серотонина тромбоцитами, что снижает их проагрегантную способность	Использовать минимально возможные дозы антидепрессанта и контролировать признаки кровоточивости

Таблица 2.5

Лекарственное взаимодействие тикагрелора

Вид взаимодействия	Препарат	Эффект	Механизм	Тактика ведения пациента
Фармакокинетическое	Мощные ингибиторы CYP3A4: <ul style="list-style-type: none">• кетоконазол;• кларитромицин;• нефазодон;• агазанавир;• ингибиторы протеазы ВИЧ (содержат ритонавир)	↑ риска кровотечений	Ингибирование CYP3A4, критическое замедление элиминации тикагрелора	Совместное назначение противопоказано. Кларитромицин может быть заменен на джозамицин или азитромицин. Кетоконазол может быть заменен на флуконазол (с осторожностью)
	Умеренные ингибиторы CYP3A4: <ul style="list-style-type: none">• дилтиазем;• флуконазол;• эритромицин;• ампренавир		Ингибирование CYP3A4, замедление элиминации тикагрелора	Совместное назначение возможно, но требует осторожности в отношении повышения рисков кровотечений
	Циклоспорин		Ингибирование CYP3A4, ингибирование Р-гликопротеина, замедление элиминации тикагрелора	

Продолжение табл. 2.5

Вид взаимодействия	Препарат	Эффект	Механизм	Тактика ведения пациента
Фармакокинетические	Индукторы CYP3A4: • рифампицин; • фенобарбитал; • фенитоин; • карбамазепин	↓ эффективность тикагрелора	Активация CYP3A4 приводит к более быстрой элиминации тикагрелора	Совместное назначение не рекомендуется, т. к. клиническая значимость взаимодействия не установлена
	Верапамил	↑ риска кровотечений	Ингибирование P-гликопротеина, снижение пресистемной элиминации тикагрелора	Совместное назначение возможно, но требует осторожности в отношении повышения рисков кровотечений
	Дигоксин	↑ риска дигиталисной интоксикации	Тикагрелор конкурентно ингибирует P-гликопротеин, снижая пресистемную элиминацию дигоксина и повышая его токсичность	Контролировать признаки дигиталисной интоксикации и электрокардиографические параметры
	Симвастатин	↑ гепатотоксичности симвастатина, рисков миопатии	Тикагрелор слабо ингибирует CYP3A4 и замедляет элиминацию статинов, метаболизирующихся посредством этого цитохрома	Не рекомендуется прием симвастатина одновременно с тикагрелором. Необходимо использовать более современные препараты (аторвастатин, розувастатин)

Продолжение табл. 2.5

Вид взаимодействия	Препарат	Эффект	Механизм	Тактика ведения пациента
Фармакодинамическое	Любые другие антитромботические средства (АСК, антикоагулянты)	Кровоточивость	Сочетанное подавление процессов СТГ и/или КГ	Назначение антитромботических препаратов строго по показаниям в адекватных дозах
	НПВС	↑ риска кровотечений, особенно желудочно-кишечных	Ингибирование ЦОГ НПВС приводит к нарушению синтеза ТхА ₂ тромбоцитами	Минимизировать потребление пациентом НПВС, используя адекватные анальгетики и немедикаментозные методы обезболивания. При невозможности отмены НПВС и наличии факторов риска поражения желудочно-кишечного тракта — применение ИПП
	СИОЗС	Кровоточивость	При активации СТГ тромбоциты выбрасывают серотонин, что приводит к каскадному усилению агрегации.	Использовать минимально возможные дозы антидепрессанта и контролировать признаки кровоточивости

Вид взаимодействия	Препарат	Эффект	Механизм	Тактика ведения пациента
Фармакодинамическое			СИОЗС блокируют захват серотонина тромбоцитами, что снижает их проагрегантную способность	
	Средства, снижающие частоту сердечных сокращений (β -адреноблокаторы, ивабрадин, верапамил, дилтиазем, дигоксин)	\uparrow рисков брадикардии и синкопальных состояний	Накапливающийся под действием тикагрелора в межклеточном пространстве аденозин стимулирует A_1 -рецепторы клеток синусового узла, связанные с G_i -белком, что приводит к снижению активности аденилатциклической системы и уменьшению частоты генерации потенциалов действия	Следует соблюдать осторожность при совместном применении препаратов

4. Применение у пожилых пациентов:

- не рекомендуется использование нагрузочной дозы 600 мг клопидогрела у пациентов с ОКСбпST в возрасте 75 лет и старше ввиду рисков кровотечений; в остальных ситуациях дозировка не требует коррекции;
- прием прасугрела у пациентов в возрасте 75 лет и старше не рекомендован ввиду риска кровотечений, при настоятельной необходимости препарат может применяться в дозе 5 мг/сут;
- дозировки тикагрелора не требуют коррекции у пожилых пациентов.

5. Применение у пациентов с низкой массой тела:

- у пациентов с массой тела ниже 60 кг рекомендуется использовать прасугрел в дозе 5 мг/сут;
- дозировки клопидогрела и тикагрелора не требуют коррекции по массе тела.

Рецептурные прописи. Рецепты на блокаторы P_2Y_{12} -рецепторов оформляются на бланках формы 107-1/у.

Rp.: Tab. Clopidogreli 75 mg № 28.

D.S. По 1 таблетке внутрь 1 р/день длительно.

Rp.: Tab. Prasugreli 10 mg № 28.

D.S. По 1 таблетке внутрь 1 р/день длительно.

Rp.: Tab. Prasugreli 5 mg № 28.

D.S. По 1 таблетке внутрь 1 р/день длительно.

Rp.: Tab. Ticagrelori 90 mg № 28.

D.S. По 1 таблетке внутрь 2 р/день длительно.

Rp.: Tab. Ticagrelori 60 mg № 28.

D.S. По 1 таблетке внутрь 2 р/день длительно.

2.3. Двойная антитромбоцитарная терапия

|||||

ДАТТ — одновременное применение АСК и одного из блокаторов P_2Y_{12} -рецепторов.





Фармакологический смысл ДАТТ заключается в более полной блокаде агрегации тромбоцитов:

- АСК подавляет только TxA_2 -зависимый путь агрегации тромбоцитов;
- блокаторы P_2Y_{12} -рецепторов — только АДФ-зависимый;
- использование комбинации АСК + блокатор P_2Y_{12} -рецепторов позволяет заблокировать оба пути активации СТГ (рис. 2.6).

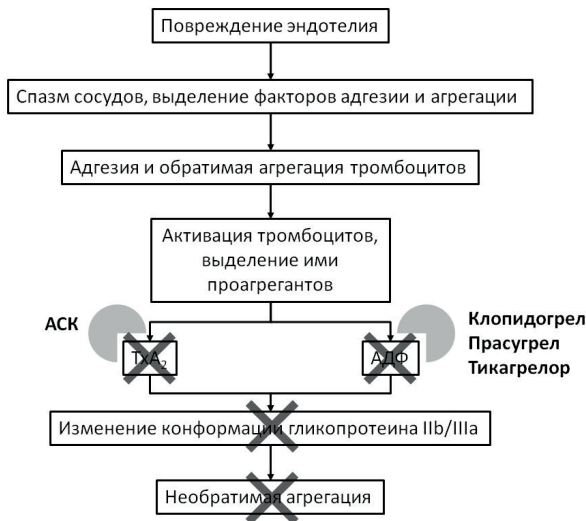


Рис. 2.6. Влияние ДАТТ на СТГ

Показания к применению ДАТТ в соответствии [4, 11, 12]:

- с ОКСпST или ОКСбпST;
- неотложное или плановое ЧКВ на коронарных артериях с имплантацией стента вне зависимости от его типа;
- ИИ или ТИА;
- реконструктивные вмешательства на сонных артериях (каротидная ангиопластика со стентированием);
- эндоваскулярное вмешательство на артериях нижних конечностей.



ДАТТ ассоциируется со значительным возрастанием риска кровотечений. Оптимальный диапазон дозировок АСК, который обеспечивает достаточный антитромботический эффект при минимальном риске геморрагических осложнений, составляет 75–100 мг вне зависимости от выбранного блокатора P_2Y_{12} -рецепторов.

Особенности, состав и продолжительность ДАТТ при конкретных заболеваниях приведены в соответствующих разделах, посвященных обзору места антиагрегантов и антикоагулянтов в клинических рекомендациях.

|||||

1. Как классифицируют антиагреганты?
2. Какой механизм действия у ацетилсалициловой кислоты?
3. В чем заключаются эффекты разных доз АСК?
4. Какие показания, противопоказания и нежелательные реакции у АСК?
5. Какие наиболее значимые лекарственные взаимодействия у АСК?
6. Какие особенности применения АСК у беременных женщин?
7. Какой механизм действия у блокаторов рецепторов P_2Y_{12} ?
8. Какие фармакогенетические особенности у клопидогрела и тикагрелора?
9. Какие показания, противопоказания, нежелательные реакции и лекарственные взаимодействия у блокаторов рецепторов P_2Y_{12} ?
10. Какие особенности применения блокаторов рецепторов P_2Y_{12} у пожилых?

Глава 3.

Клиническая фармакология антикоагулянтов

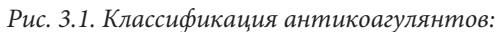
Антикоагулянты — средства, подавляющие реакции коагуляционного каскада. Классифицировать антикоагулянты можно по трем признакам:

- типу действия;
- зависимости действия от АТ III;
- путям введения.

Прямые антикоагулянты самостоятельно (дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бивалирудин) или посредством АТ III (гепарин натрия, низкомолекулярные гепарины (НМГ), фондапаринукс натрия) напрямую влияют на активность факторов свертывания.

Непрямые антикоагулянты нарушают синтез факторов свертывания. На сегодня группа представлена варфарином (зарегистрированы, но отсутствуют на рынке аценокумарол, фениндион).

Общая классификация антикоагулянтов приведена на рисунке 3.1.



НОАК — не-витамин-К-зависимые оральные антикоагулянты
(понятия синонимичны)

3.1. Антитромбин III-зависимые антикоагулянты: гепарин и его производные

- нефракционированный гепарин (НФГ): *гепарин натрия*;
- НМГ:
 - ◊ *эноксапарин натрия*;

- ♦ *парнапарин натрия;*
- ♦ *далтепарин натрия;*
- ♦ *надропарин кальция;*
- ♦ *бемипарин натрия;*
- синтетический пентасахарид *фондапаринукс натрия.*

Фармакодинамика. 1. *НФГ. Гепарин* — гетерополисахарид, синтезируемый печенью, обладающий антикоагулянтными свойствами. Нативный гепарин — полимер с молекулярной массой от 3 до 30 кДа, являющийся членом семейства углеводов (гликозаминогликанов) и состоящий из повторяющейся дисахаридной единицы с различной степенью сульфатированности. Средняя молекулярная масса большинства коммерческих препаратов НФГ натрия колеблется от 12 до 15 кДа.

Механизм действия НФГ (рис. 3.2, 3.3):

- гепарин натрия образует связи с АТ III;
- ускоряется связывание АТ III с активированными факторами свертывания: *IIa*, *Xa*, *IXa*, *XIa*, *XIIa*;
- блокируется активность указанных факторов, в первую очередь *IIa*, *Xa*;
- за счет подавления *Xa* фактора нарушается образование тромбина; за счет подавления тромбина — конверсия фибриногена в фибрин.

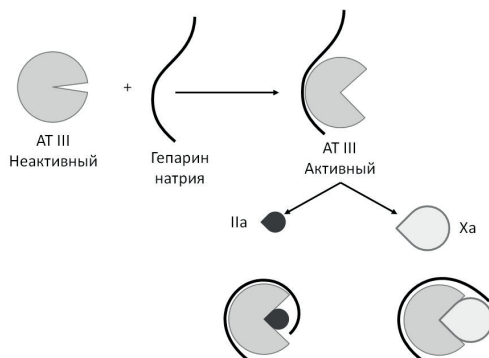


Рис. 3.2. Молекулярный механизм действия гепарина натрия

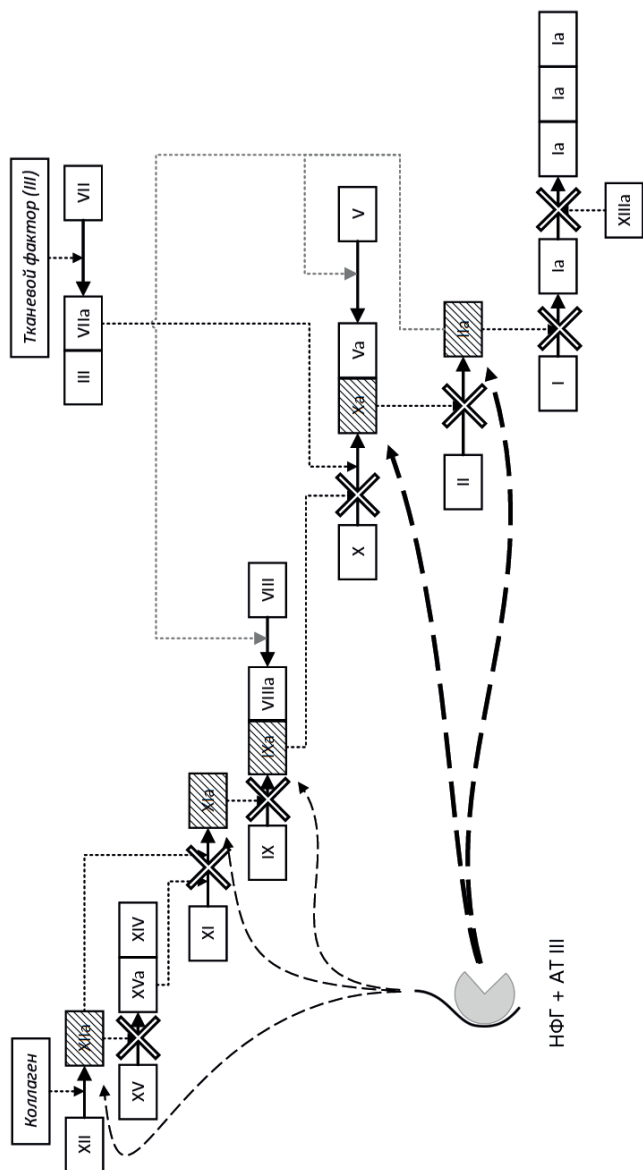


Рис. 3.3. Влияние НФГ на коагуляционный каскад
Примечание: заштрихованы факторы, ингибируемые НФГ

За счет некоторого влияния НФГ на XIIa, XIa, IXa факторы он оказывает действие в основном на внутренний путь инициации КГ.

2. *НМГ* — производные гепарина, имеющие среднюю молекулярную массу менее 8 кДа, получаемые различными методами фракционирования или деполимеризации нативного гепарина [13].

Среди всех зарегистрированных препаратов НМГ наиболее полная доказательная база применения сформирована для эноксапарина натрия, он же наиболее часто используется в реальной клинической практике. Далее свойства НМГ будут рассматриваться на его примере.

Механизм действия НМГ схож с гепарином натрия, но отличается селективностью. Длинные цепи НФГ (≥ 18 моносахаридов) неселективно блокируют тромбин и фактор Ха, а короткие цепи НМГ (≥ 5 моносахаридов) преимущественно ингибируют фактор Ха. Чем меньше молекулярная масса, тем выше селективность к фактору Ха.

НМГ за счет сравнительно коротких цепей обладают большей селективностью в отношении Ха фактора по сравнению с гепарином натрия (рис. 3.4., 3.5). Данные о молекулярной массе и селективности действия некоторых препаратов НМГ:

Препарат	Средняя молекулярная масса, кДа	Коэффициент селективности блокады Ха/IIa
Бемипарин натрия	3,6	8,0
Надропарин кальция	4,3	2,5–4,0
Эноксапарин натрия	4,5	3,3–5,3
Парнапарин натрия	5,0	2,3
Далтепарин натрия	6,0	1,9–3,2

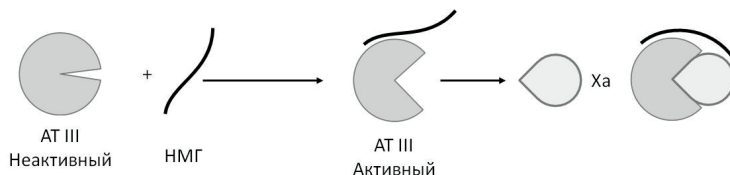


Рис. 3.4. Молекулярный механизм действия НМГ

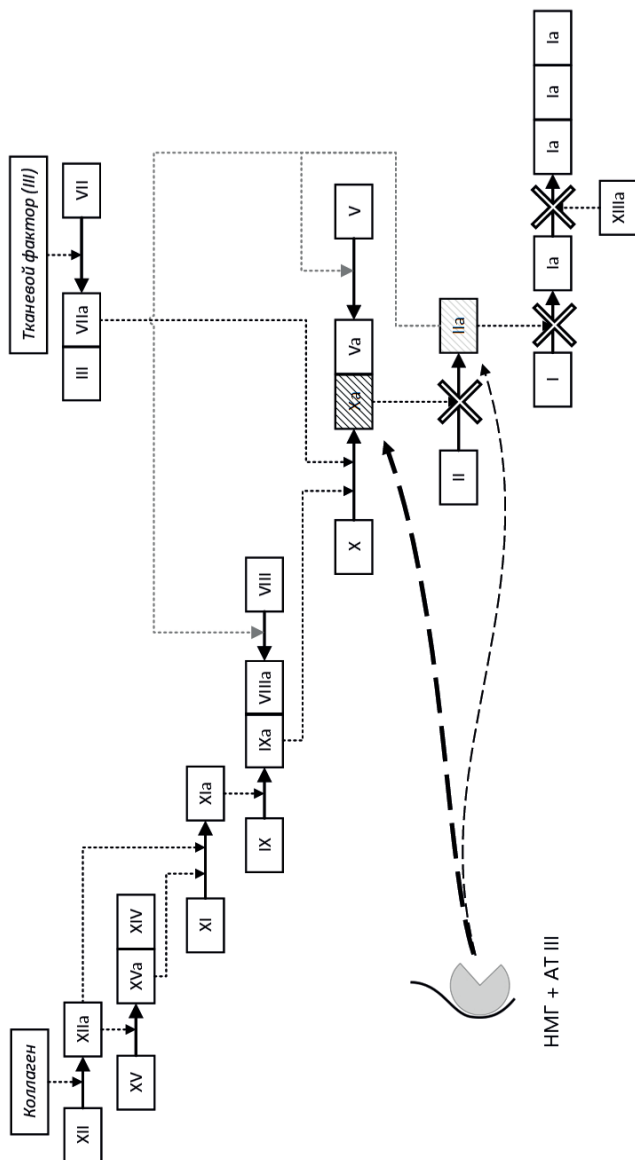


Рис. 3.5. Влияние НМГ на коагуляционный каскад
Примечание: заштрихованы факторы, ингибируемые НМГ

3. *Фондапаринукс натрия* — олигосахарид из пяти моносахаридных остатков, полученный синтетическим путем. Механизм действия этого препарата схож с гепарином натрия и НМГ, однако короткая цепь фондапаринукса позволяет ему потенцировать связывание АТ III только с Ха фактором и ни с какими другими, в т. ч. с тромбином.

Фармакокинетика. Все АТ III-зависимые антикоагулянты применяются парентерально. Фармакокинетика НФГ, НМГ и фондапаринукса значительно различается.

1. *НФГ (гепарин натрия):*

- введение: внутривенно — эффект через 10–15 мин. (3–6 ч.), подкожно — через 1 ч. (до 8 ч.);
- связь с белками: 95 % — высокая зависимость от уровня альбумина;
- мониторинг: требуется активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
- объем распределения: 0,06 л/кг остается в сосудистом русле;
- метаболизм: печень + тромбоциты → десульфатирование → гидролиз почек;
- элиминация: быстрая ввиду взаимодействия с тромбоцитарным фактором 4 (ТФ-4)¹, $T_{1/2}^2 = 1,5$ ч. — необходимо частое введение;
- выведение: почки (неактивные метаболиты);
- особенности: не проникает через плаценту, не выделяется с молоком. При почечной недостаточности требуется контроль АЧТВ, но не противопоказан.

2. *НМГ (эноксапарин натрия):*

- введение: подкожно — пик через 3–5 ч.;
- связь с белками: слабая — независимость от альбумина, контроль АЧТВ не нужен;

¹ТФ-4 — цитокин, выделяемый тромбоцитами из α -гранул под действием гепарина и фактора Хагемана. Роль ТФ-4 заключается в ограничении действия гепарина (эндогенного и экзогенного) и усилении процессов гемокоагуляции.

² $T_{1/2}$ — период полувыведения.



- объем распределения: очень низкий — в объеме крови;
- метаболизм: печень — десульфатирование/гидролиз → неактивные соединения;
- элиминация: 10 % в неизмененном виде почками, $T_{1/2} = 5-7$ ч.;
- особенности: слабая связь с ТФ-4, медленная элиминация. При почечной недостаточности требуется коррекция дозы, при тяжелой — противопоказан.

3. *Фондапаринукс натрия:*

- введение: подкожно — максимум через 2 ч.;
- связь с белками: минимальная — предсказуемый эффект;
- объем распределения: 7–11 лет — минимальное проникновение в ткани;
- метаболизм: отсутствует;
- элиминация: 100 % в неизмененном виде почками, $T_{1/2} = 17-21$ ч. — введение 1 раз/сут.;
- особенности: при почечной недостаточности требуется коррекция дозы, при тяжелой — противопоказан.

Сравнительная характеристика фармакодинамических и фармакокинетических особенностей НФГ, НМГ (эноксапарина натрия) и фондапаринукса натрия приведена в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Сравнительная характеристика особенностей АТ III-зависимых антикоагулянтов

Параметр	НФГ	НМГ (эноксапарин натрия)	Фондапаринукс натрия
Средняя молекулярная масса, кДа	12,0–15,0	4,5	1,3
Селективность действия	$X_a = I_a$	$X_a \gg I_a$	Только X_a
Пути введения	Подкожно, внутривенно	Подкожно, внутривенно	Подкожно, внутривенно
Связывание с белками	95 %	Незначимо	



Окончание табл. 3.1

Параметр	НФГ	НМГ (энокса- парин натрия)	Фондапаринукс натрия
Период полувыведения	1,5 ч.	5–7 ч.	17–21 ч.
Кратность применения	До 6 р/сут	1–2 р/сут	1 р/сут

Формы выпуска. 1. НФГ. Гепарин натрия выпускается в растворе для внутривенного и подкожного введения 5000 МЕ/мл в ампулах или флаконах по 1–5 мл. Препарат включен в перечень ЖНВЛП.

Большинство препаратов гепарина натрия содержат в качестве консерванта бензиловый спирт, что позволяет хранить их при температуре до 25 °С, но делает невозможным применение при беременности.

НФГ входит также в ряд лекарственных препаратов для местного применения, которые не рассматриваются в данном пособии.

2. Эноксапарин натрия. Оригинальный препарат эноксапарина натрия — Клексан (Sanofi-Aventis France, Франция). Доступно большое количество дженериков, например:

- Эниксум, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия;
- Кленикс, ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия;
- Гемапаксан, Italfarmaco S. p. A., Италия и др.

Форма выпуска — раствор для инъекций, 1 мл которого содержит 10 000 анти-Ха-МЕ/мл. Препарат дозируется в международных единицах действия (МЕ) против Ха-фактора свертывания (анти-Ха), остаточная антитромбиновая активность не принимается во внимание. 100 анти-Ха-МЕ соответствуют 1 мг вещества. Раствор помещается:

- в шприцы с защитой иглы или без нее (оригинальный препарат, некоторые дженерики);
- ампулы.

Один шприц или ампула содержат 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 или 1,0 мл раствора, что соответствует 2000, 4000, 6000, 8000 и 10000 анти-Ха-МЕ. В регистрационных удостоверениях, инструкциях



и на упаковках возможны различные форматы записи концентрации препарата.

Например, препарат в шприцах или ампулах по 4 000 анти-Ха-МЕ может иметь следующую маркировку:

- 4 000 анти-Ха-МЕ/0,4 мл — 0,4 мл;
- 10 000 анти-Ха-МЕ/мл — 0,4 мл.

Из НМГ в перечень ЖНВЛП включены эноксапарин натрия и парнапарин натрия.

3. Фондапаринукс натрия. Оригинальный препарат — Арикстра, Aspen Pharma Trading Limited, Ирландия. На рынке доступны дженерики.

Форма выпуска — раствор для внутривенного и подкожного введения 5 мг/мл (у воспроизведенных препаратов — 2,5 мг/0,5 мл, дозы эквивалентны) в шприцах по 0,3 и 0,5 мл. Препарат не включен в перечень ЖНВЛП.

Показания к применению. 1. НФГ. Гепарин натрия характеризуется широким перечнем показаний к применению, что позволяет использовать его с целью профилактики и лечения практически любых тромбозов, в основе патогенеза которых лежит активация КГ:

- лечения и профилактики венозных тромбозов, в т. ч. ТГВ, тромбоза почечных вен и ТЭЛА;
- лечения и профилактики тромбоэмболических осложнений ФП;
- лечения и профилактики артериальных эмболий, в т. ч. при патологии митрального клапана;
- терапии коагулопатий потребления, в т. ч. на I стадии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (стадия гиперкоагуляции);
- лечения ОКСбпST;
- лечения ИМ с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (ИМпST) при любой выбранной тактике реперфузии;
- лечения и профилактики микротромбообразования, в т. ч. при гемолитико-уремическом синдроме, гломерулонефритах, форсированном диурезе;



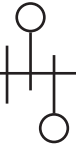
- профилактики тромбообразования при гемотрансфузиях, в системах экстракорпорального кровообращения, гемодиализе;
- обработки периферических венозных катетеров.

2. Эноксапарин натрия. Показания к применению эноксапарина натрия, полученные на основании клинических исследований уже, чем у гепарина натрия, включают:

- профилактику венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах у пациентов умеренного и высокого риска, особенно при ортопедических, онкологических и общехирургических вмешательствах;
- профилактику венозных тромбозов и эмболий у пациентов, находящихся на постельном режиме при острых терапевтических заболеваниях (острая сердечная недостаточность, декомпенсация ХСН, дыхательная недостаточность и др.), тяжелых инфекциях и ревматических заболеваниях;
- лечение ТГВ с ТЭЛА или без нее (исключение — ТЭЛА, требующая тромболизиса или хирургического вмешательства);
- лечение ОКС:
 - ◊ нестабильная стенокардия или ИМ без подъема сегмента ST (в сочетании с АСК);
 - ◊ ИМпST вне зависимости от тактики реперфузии;
- профилактику тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа.

3. Фондапаринукс натрия. Препарат применяется по следующим показаниям:

- профилактика ТГВ и ТЭЛА:
 - ◊ при больших ортопедических операциях на нижних конечностях;
 - ◊ при операциях на органах брюшной полости при наличии факторов риска тромбоэмболических осложнений;
 - ◊ у пациентов нехирургического профиля с ограничением подвижности вследствие острого заболевания;



- лечение ТГВ и ТЭЛА (исключение — ТЭЛА у гемодинамически нестабильных больных или при проведении тромболитической терапии);
- лечение ОКС:
 - ◊ нестабильная стенокардия или ИМ без подъема сегмента ST, если не показано срочное ЧКВ;
 - ◊ ИМпST при выборе тромболизиса в качестве реперфузионного вмешательства;
- лечение симптомного тромбоза поверхностных вен нижних конечностей без поражения глубоких (не менее 5 см протяженностью).

Противопоказания к применению. 1. НФГ:

- гиперчувствительность к гепарину или компонентам препарата;
- гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) в настоящее время или в анамнезе;
- кровотечение (исключение — если польза гепарина перевешивает риск);
- отсутствие возможности мониторинга АЧТВ;
- у новорожденных детей, особенно у недоношенных и с низкой массой тела, т.к. основная масса препаратов содержит бензиловый спирт;
- беременность и период грудного вскармливания, т.к. основная масса препаратов содержит бензиловый спирт.

2. Эноксапарин натрия:

- гиперчувствительность к гепарину натрия, эноксапарину натрия или другим НМГ;
- активное кровотечение или состояния с высоким риском кровотечений:
 - ◊ недавно перенесенный геморрагический инсульт;
 - ◊ острая язва желудочно-кишечного тракта;
 - ◊ злокачественное новообразование с высоким риском кровотечений;
 - ◊ недавно выполненные операции на головном или спинном мозге;



- ♦ офтальмологические операции;
- ♦ варикозное расширение вен пищевода;
- ♦ артериовенозные мальформации, сосудистые аневризмы и другие аномалии;
- спинальная или эпидуральная анестезия, когда эноксапарин натрия применялся в предшествующие 24 ч.;
- иммунная ГИТ в течение 100 последних дней, либо при наличии антитромбоцитарных антител;
- детский возраст до 18 лет (нет данных о безопасности применения).

3. Фондапаринукс натрия:

- гиперчувствительность;
- активное кровотечение;
- бактериальный эндокардит;
- тяжелое нарушение функции почек (КлКр <20 мл/мин).

Применение фондапаринукса возможно при наличии тромбоцитопении или при угрозе развития ГИТ.

Применение всех антикоагулянтов требует осторожности у пациентов с повышенным риском кровотечений.

Нежелательные реакции. Частые нежелательные реакции — кровотечения, экхимозы в местах инъекций, анемия из-за хронической кровопотери.

Негеморрагические нежелательные реакции гепаринов:

1. ГИТ [14, 15].

ГИТ 1-го типа (неиммунная):

- механизм: адсорбция гепарина на P_2Y_{12} -рецепторах и гликопротеине IIb/IIIa тромбоцитов → агрегация → падение уровня тромбоцитов;
- развивается на 1–3 сут., преходящая, уровень тромбоцитов $80–150 \cdot 10^9/\text{л}$.

ГИТ 2-го типа (иммунная):

- чаще подразумевается под термином «ГИТ» — тяжелая реакция, угрожающая жизни;
- механизм: гепарин взаимодействует с ТФ-4 — цитокином из α -гранул тромбоцитов;



- биологическая роль ТФ-4: ограничение действия гепарина и усиление гемокоагуляции;
- синтез антител иммуноглобулина класса G (IgG) к комплексу [НФГ + ТФ-4] → образование иммунных комплексов [НФГ + ТФ-4 + IgG] (рис. 3.6);
- Fc-фрагменты иммунных комплексов связываются с Fc-рецепторами тромбоцитов, вызывая:
 - ◊ фагоцитоз тромбоцитов в селезенке → тромбоцитопения;
 - ◊ активацию и агрегацию тромбоцитов → тромбозы.

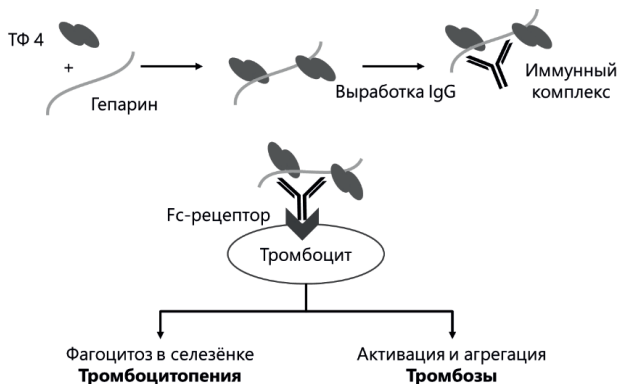


Рис. 3.6. Патогенез ГИТ 2-го типа (иммунная)

Иммунные комплексы повреждают эндотелий, активируя КГ и вызывая венозные тромбозы [16].

ГИТ 2-го типа подозревают при тромбоцитах $<80 \cdot 10^9/\text{л}$ или снижении на 50%. Иммунная ГИТ развивается через 5–14 дней терапии (при повторном контакте — сразу).

Клинические проявления:

- тромбозы (венозные: ТГВ, ТЭЛА; артериальные: ИИ, ИМ) и некроз кожи;
- системные симптомы (тахикардия, боли в груди, тахипноэ) после инъекции гепарина;
- резистентность к НФГ из-за связывания гепарина ТФ-4.



Лабораторная диагностика затруднена. Используются:

- тест высвобождения серотонина (золотой стандарт);
- тест гепарин-индуцированной агрегации тромбоцитов;
- иммунологические методы определения IgG к гепарину.

Т. Варкентин предложил шкалу для оценки предтестовой вероятности ГИТ:

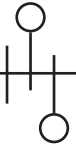
Признак	2 балла	1 балл	0 баллов
Уровень тромбоцитов	↓ более чем на 50% или уровень $20\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$	↓ на 30–50% или уровень $10\text{--}19 \times 10^9/\text{л}$	↓ менее чем на 30% или уровень ниже $10 \times 10^9/\text{л}$
Срок развития	5–10 дней или на 1 день при анамнезе терапии гепарином за 30 дней	Позднее, чем на 10-е сут., либо позднее, чем на 1 день, при анамнезе терапии гепарином за 30 дней	Ранее 5 сут. без анамнеза терапии гепарином
Осложнения	Новый тромбоз, некроз кожи или системная реакция на болюсное введение	Рецидив или рост тромба, эритематозное поражение кожи, подозрение на тромбоз	Нет
Другие причины тромбоцитопении	Нет	Возможны	Есть

Рассчитывается сумма баллов:

- 6–8 — высокий риск;
- 4–5 — средний риск;
- 0–3 — низкий риск.

Тактика ведения пациента с ГИТ 1-го и 2-го типов различается:

- ГИТ 1-го типа: доброкачественное течение, гепарин не отменяют, контроль тромбоцитов каждые 2–3 дня;



- ГИТ 2-го типа: немедленная отмена гепарина, замена на бивалирудин/фондапаринукс/ПОАК, запрет на переливание тромбоцитов и варфарин.

Прочие осложнения:

- остеопороз: НФГ > эноксапарин (при терапии >3 мес.);
- гиперкалиемия: гипоальдостеронизм, развивается при длительной терапии;
- аллергические реакции: перекрестная гиперчувствительность НФГ — НМГ.

Дозирование и лабораторный мониторинг [17]. 1. Гепарин натрия.

Пути введения:

- подкожно в переднелатеральную часть живота, в исключительных случаях — в верхнюю область плеча или бедра;
- внутривенно болюсно в виде регулярных инъекций;
- внутривенно капельно в виде непрерывной инфузии.

Профилактическая доза гепарина натрия — 5000 МЕ 2–3 р/день подкожно. Применение профилактических доз не требует контроля АЧТВ, поскольку оно увеличивается незначительно.

Общие подходы к дозированию НФГ в лечебных целях:

- первоначально вводят 5000 МЕ в виде внутривенного болюса;
- далее переходят на поддерживающие дозы по одному из следующих вариантов:
- подкожное введение 15000–20000 МЕ каждые 12 ч. или 8000–10000 МЕ каждые 8 ч.;
- регулярное внутривенное введение 5000–10000 МЕ каждые 4–6 ч.;
- непрерывная внутривенная инфузия 1000–2000 МЕ/ч.

Непрерывная внутривенная инфузия считается наиболее эффективным способом терапии НФГ, поскольку обеспечивает постоянный уровень препарата в крови. Вводить гепарин натрия можно только в растворе натрия хлорида 0,9%.

Большой разброс дозировок гепарина натрия объясняется вариабельностью эффекта у разных пациентов, необходимая доза подбирается по уровню АЧТВ.



АЧТВ — параметр, отражающий скорость коагуляции крови при активации по внутреннему механизму. Этот маркер наиболее точно отражает действие гепарина, поскольку НФГ блокирует факторы внутреннего пути инициации КГ (XII, XI, IX).

Вводимая доза считается адекватной, если она обеспечивает возрастание АЧТВ в 1,5–2,5 раза в сравнении с контрольным значением. Нормальное значение АЧТВ — около 30 с. В среднем целевой уровень АЧТВ составляет 50–70 с.

Алгоритм контроля АЧТВ у пациентов, получающих гепарин натрия:

- контроль АЧТВ до начала терапии;
- при подкожном введении АЧТВ определяется через 4–6 ч. после первой инъекции с последующей коррекцией дозы;
- при регулярных болюсных инъекциях АЧТВ определяется перед каждым введением с коррекцией дозы при необходимости;
- при непрерывной внутривенной инфузии АЧТВ определяется каждые 4 ч. с последующей коррекцией скорости введения препарата, при достижении целевого уровня АЧТВ контролируется каждые 6 ч.

В качестве альтернативы АЧТВ возможен контроль активированного времени свертывания крови, целевой уровень — 250–350 с.

Дозировки НФГ при некоторых заболеваниях:

Показание	Схема применения НФГ
ОКСбпСТ	60–70 МЕ/кг болюсом (максимальная доза 5000 МЕ), затем непрерывное внутривенное введение со скоростью 12–15 МЕ/кг/ч (максимальная доза 1 000 МЕ/ч) с последующим контролем АЧТВ и коррекцией дозы (цель — увеличение АЧТВ в 1,5–2 раза). <i>При ЧКВ:</i> <ul style="list-style-type: none"> • НФГ без применения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa: 70–100 МЕ/кг внутривенно болюсно. Затем контроль АЧТВ (цель — увеличение АЧТВ до 250–350 сек.);



Показание	Схема применения НФГ
ОКСбпST	<ul style="list-style-type: none"> НФГ с применением ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa: 50–60 МЕ/кг внутривенно болюсно. Затем контроль АЧТВ (цель — увеличение АЧТВ до 200–250 сек.)
ИМпST при проведении ЧКВ и без реперфузионной терапии	<p><i>При ЧКВ:</i> такая же тактика, как при лечении ОКСбпST с проведением ЧКВ.</p> <p><i>Без реперфузионной терапии:</i> 60–70 МЕ/кг внутривенно болюсно (максимальная доза — 5 000 МЕ), сразу затем инфузия 12–15 МЕ/кг/ч (максимальная доза — 1 000 МЕ/ч). Далее дозы подбираются под контролем АЧТВ (цель — увеличение АЧТВ в 1,5–2,5 раза)</p>
ИМпST при проведении тромболитика	Внутривенно болюсно 60 МЕ/кг, сразу после этого внутривенная инфузия 12 МЕ/кг/ч (максимальная доза — 1 000 МЕ/ч), с последующим контролем АЧТВ через 3, 6, 12 и 24 ч. от начала терапии с коррекцией дозы при необходимости (цель — увеличение АЧТВ в 1,5–2 раза или до 50–70 сек.). Длительность инфузии — 24–48 ч.
ТГВ с ТЭЛА или без нее	Начальная доза — внутривенный болюс 5 000 МЕ без коррекции по весу или 80 МЕ/кг с учетом массы тела, затем непрерывная инфузия 18 МЕ/кг/ч или 1 250–1 280 МЕ/ч, соответственно. Требуется контроль АЧТВ (цель — увеличение в 1,5–2 раза) и количества тромбоцитов (до введения НФГ и затем на 1-е, 3-е, 5-е, 7-е, 9-е, 11–14-е сут. лечения). Длительность — 10 дней, затем перевод на ПОАК
ФП при проведении кардиоверсии	Внутривенный болюс 80 МЕ/кг, затем непрерывная инфузия 18 МЕ/кг/ч до окончания процедуры (под контролем АЧТВ)
Профилактика тромбоэмболических осложнений после оперативных вмешательств	Старт — 5 000 МЕ подкожно за 2 ч. до операции, затем 5 000 МЕ подкожно каждые 8–12 ч. в течение 7 сут. или до полного восстановления подвижности пациента. Контроль АЧТВ не требуется



2. Эноксапарин натрия. Пути введения:

- в большинстве ситуаций — подкожно;
- внутривенно — в виде болюса при ИМПСТ через венозный катетер; перед введением катетер обязательно промывается натрия хлоридом 0,9 %-м или декстрозой 5 %-й во избежание взаимодействия эноксапарина натрия с другими веществами;
- в артериальный участок артериовенозного шунта перед процедурой гемодиализа.

Мониторинг АЧТВ при терапии эноксапарином натрия и другими НМГ не требуется. Дозировка определяется показанием к применению и клинической ситуацией:

Показание	Схема применения эноксапарина натрия
ОКСбпСТ	<p>100 анти-Ха-МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 ч. подкожно от 2 до 8 сут. При СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² доза уменьшается в 2 раза.</p> <p>При ЧКВ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • до ЧКВ антикоагулянтной терапии не проводилось: <ul style="list-style-type: none"> ◊ внутривенно болюсно 50 анти-Ха-МЕ/кг (0,5 мг/кг); ◊ при ЧКВ более 2 ч. дополнительно внутривенно болюсно 25 анти-Ха-МЕ/кг (0,25 мг/кг); • при ЧКВ с предшествующим введением эноксапарина натрия подкожно: <ul style="list-style-type: none"> ◊ при введении 2 инъекций в промежуток времени менее 8 ч. до проведения ЧКВ, дополнительного введения антикоагулянта не проводится; ◊ если вводится 1 подкожная инъекция или она ставится в промежуток времени 8–12 ч. до ЧКВ, то эноксапарин натрия вводится внутривенно болюсно 0,3 мг/кг; ◊ если ЧКВ планируется более чем через 12 ч. от подкожного введения эноксапарина натрия, то используется любой антикоагулянт



Показание	Схема применения эноксапарина натрия
ИМпСТ при проведении ЧКВ	Внутривенный болюс через катетер 50 анти-Ха-МЕ/кг, при длительности ЧКВ более 2 ч. — дополнительное введение 25 анти-Ха-МЕ/кг. Если эноксапарин натрия применялся не менее чем за 8 ч. до ЧКВ, то дополнительное введение не требуется, если сделана только 1 инъекция, то ввести 30 анти-Ха-МЕ/кг. После 12 ч. от введения антикоагулянта — болюс 50–75 анти-Ха-МЕ/кг
ИМпСТ при проведении тромболизиса	Внутривенный болюс через катетер 3 000 анти-Ха-МЕ, через 15 мин. — подкожно 100 анти-Ха-МЕ/кг, затем каждые 12 ч. подкожно в той же дозе до 8-го дня болезни (при нормальной функции почек). При КлКр <30 мл/мин доза уменьшается в 2 раза. У пациентов ≥75 лет внутривенно болюсно препарат не вводится, а доза для подкожного введения уменьшается до 75 анти-Ха-МЕ/кг
ТГВ с ТЭЛА или без нее	Подкожно 100 анти-Ха-МЕ/кг 2 р/сут (при наличии факторов риска ТЭЛА) или 150 анти-Ха-МЕ/кг 1 р/сут. Длительность — 10 дней, затем перевод на ПОАК
ФП при проведении кардиоверсии	Подкожно 100 анти-Ха-МЕ/кг 2 р/сут
Профилактика тромбоэмболических осложнений после оперативных вмешательств	При умеренном риске: 2 000 анти-Ха-МЕ подкожно 1 р/сут, первая доза за 2 ч. до операции. При высоком риске: 4 000 анти-Ха-МЕ подкожно 1 р/сут, первая доза за 12 ч. перед операцией. Длительность лечения — 7–10 сут.
Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов на постельном режиме	Подкожно 4 000 анти-Ха-МЕ 1 р/сут до полного перехода пациента на амбулаторный режим (не более 14 сут.)



3. Фондапаринукс натрия. Пути введения:

- подкожно — в большинстве ситуаций;
- внутривенно болюсно — первая доза у пациентов с ИМпСТ.

Терапия не требует контроля параметров гемостаза. Дозировки:

Показание	Схема применения фондапаринукса натрия
ОКС без подъема ST	2,5 мг подкожно 1 р/сут до 8 дней. При проведении ЧКВ однократно дополнительно вводится внутривенный болюс гепарина натрия 5 000 МЕ
ИМ с подъёмом ST	2,5 мг 1 р/сут (при КлКр >20 мл/мин): первая доза внутривенно, последующие — подкожно до 8 сут. При проведении ЧКВ однократно дополнительно вводится внутривенный болюс гепарина натрия 5 000 МЕ
ТГВ с ТЭЛА или без нее	Подкожно 1 р/день, доза зависит от массы тела: <50 кг — 5 мг; 50–100 кг — 7,5 мг; 100 кг — 10 мг. Курс от 5 до 9 дней до перехода на ПОАК
Профилактика тромбоэмболических осложнений после оперативных вмешательств (ортопедическая и полостная хирургия)	2,5 мг подкожно 1 р/сут, первая доза вводится через 6 ч. после операции. Курс — до перевода на амбулаторный режим, не менее 5–9 дней. При оперативном лечении перелома шейки бедра — до 24 сут. (более высокий риск осложнений)
Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов нехирургического профиля при ограничении подвижности	2,5 мг подкожно 1 р/сут до перевода на амбулаторное лечение (6–14 сут.)
Лечение симптомного тромбоза поверхностных вен	2,5 мг подкожно 1 р/сут 30–45 дней



Лекарственное взаимодействие. Наиболее широкий потенциал лекарственного взаимодействия, в т. ч. фармацевтического, характерен для НФГ, меньший — для НМГ. Фармакокинетическое взаимодействие не описано для фондапаринукса натрия. Наиболее значимые межлекарственные взаимодействия приведены в таблицах 3.2–3.4.

Применение у особых категорий пациентов. 1. Применение у пациентов с нарушением функции почек и печени.

НФГ: одним из преимуществ гепарина натрия перед другими АТ III-зависимыми антикоагулянтами является возможность использования вне зависимости от функции почек и печени. Дозировка подбирается под контролем АЧТВ.

НМГ: терапия эноксапарином натрия проводится с обязательным учетом функции почек у пациента (табл. 3.6) по уровню КлКр. Дозирование эноксапарина натрия при нарушении функции почек:

КлКр, мл/мин	Дозирование эноксапарина натрия	
	Обычное дозирование	Коррекция дозы
<15	Препарат противопоказан	
≥15 и <30:		
• все показания, кроме ИМпСТ	<ul style="list-style-type: none"> ♦ 100 анти-Ха-МЕ/кг подкожно 2 р/день; ♦ 150 анти-Ха-МЕ/кг подкожно 1 р/день 	100 анти-Ха-МЕ/кг подкожно 1 р/день
• ИМпСТ у пациентов моложе 75 лет	Болюс 3000 анти-Ха-МЕ + 100 анти-Ха-МЕ/кг подкожно 2 р/день	Болюс 3000 анти-Ха-МЕ + 100 анти-Ха-МЕ/кг подкожно 1 р/день
• ИМпСТ у пациентов от 75 лет	75 анти-Ха-МЕ/кг подкожно 2 р/день без болюсной инъекции	100 анти-Ха-МЕ/кг подкожно 1 р/день
≥30	Коррекция дозы не требуется. Необходимо наблюдение за развитием кровотечений	



Таблица 3.2

Лекарственное взаимодействие гепарина натрия

Вид взаимодействия	Препарат	Эффект	Механизм	Тактика ведения пациента
Фармацевтическое	Любые другие лекарственные средства, кроме натрия хлорида	Инактивация гепарина натрия	Преципитация НФГ с другими лекарственными средствами	Гепарин натрия запрещено смешивать с другими лекарственными средствами. Для приготовления раствора для инфузий разрешается использовать только натрия хлорид 0,9%-й
Фармакокинетическое	Фенитоин	↑ токсичности фенитоина	Вытеснение фенитоина из связи с белками плазмы	Рассмотреть возможность назначения других антиконвульсантов. Мониторинг общего анализа крови (выявление гематотоксичности фенитоина)
	Пропранолол	↑ эффектов пропранолола	Вытеснение пропранолола из связи с белками плазмы крови	Рассмотреть возможность назначения другого β-адреноблокатора, при лечении портальной гипертензии — нитратов. Контроль сердечного ритма
	Бензодиазепины	↑ депримирующего действия бензодиазепинов	Вытеснение бензодиазепинов из связи с белками плазмы крови	Рассмотреть возможность отмены или замены бензодиазепинов на препараты других классов (вальпроевая кислота и др.)

Продолжение табл. 3.2

Вид взаимодействия	Препарат	Эффект	Механизм	Тактика ведения пациента
Фармакокинетическое	Трициклические антидепрессанты	↓ эффекта НФГ	Инактивация НФГ в плазме крови	Подбор эффективной дозы гепарина натрия по уровню АЧТВ, по возможности — отмена или замена трициклического антидепрессанта
	Протамина сульфат	↓ эффекта НФГ вплоть до исчезновения	Инактивация НФГ в плазме крови	Протамина сульфат используется как антидот при передозировке гепарина натрия
Фармакодинамическое	Любые другие антитромботические средства (антиагреганты, антикоагулянты)	Кровоточивость	Сочетанное подавление процессов СГГ и/или КГ	Назначение антитромботических препаратов строго по показаниям в адекватных дозах
	НПВС	↑ риска кровотечений, особенно желудочно-кишечных	Ингибирование ЦОГ НПВС приводит к нарушению синтеза TxA_2 тромбоцитами	Минимизировать потребление пациентом НПВС, используя альтернативные анальгетики и немедикаментозные методы обезболивания. При невозможности отмены НПВС и наличии факторов риска поражения желудочно-кишечного тракта — применение ИПП

Окончание табл. 3.2

Вид взаимодействия	Препарат	Эффект	Механизм	Тактика ведения пациента
Фармакодинамическое	Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II 1-го типа, антагонисты альдостерона	↑ риска гиперкалиемии	Подавление эффектов альдостерона НФГ и этими препаратами приводит к накоплению калия	Контролировать уровень калия крови
	Гидроксиchlорохин, цитостатики, вальпроевая кислота, пропитурацил	Кровоточивость	Гематотоксическое действие препаратов приводит к нарушению образования тромбоцитов	Совместное применение возможно, но требует осторожности в отношении рисков кровотечений

Таблица 3.3

Лекарственное взаимодействие эноксапарина натрия

Вид взаимодействия	Препарат	Эффект	Механизм	Тактика ведения пациента
Фармацевтическое	Любые другие лекарственные средства, кроме натрия хлорида и декстрозы	Инактивация эноксапарина натрия	Преципитация НМГ с другими лекарственными средствами	Эноксапарин натрия запрещено смешивать с другими лекарственными средствами, в т. ч. во внутривенном катетере. Препарат совместим только с натрия хлоридом 0,9 %-м и декстрозой 5 %-й
Фармакодинамическое	Любые другие антитромботические средства (антиагреганты, антикоагулянты)	Кровоточивость	Сочетанное подавление процессов СТП и/или КГ	Назначение антитромботических препаратов строго по показаниям в адекватных дозах
	НПВС	↑ риска кровотечений, особенно желудочно-кишечных	Ингибирование ЦОГ НПВС приводит к нарушению синтеза TxA_2 тромбоцитами	Минимизировать потребление пациентом НПВС, используя альтернативные анальгетики и немедикаментозные методы обезболивания. При невозможности отмены НПВС и наличии факторов риска поражения желудочно-кишечного тракта — применение ИПП

Окончание табл. 3.3

Вид взаимодействия	Препарат	Эффект	Механизм	Тактика ведения пациента
Фармакодинамическое	Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II-го типа, антагонисты альдостерона	↑ риска гиперкалиемии	Подавление эффектов альдостерона НМГ и этими препаратами приводит к накоплению калия	Контролировать уровень калия крови

Таблица 3.4

Лекарственное взаимодействие фондапаринукса натрия

Вид взаимодействия	Препарат	Эффект	Механизм	Тактика ведения пациента
Фармацевтическое	Любые другие лекарственные средства	Потенциальная инактивация фондапаринукса натрия	Преципитация	Не рекомендуется смешивать фондапаринукс с другими лекарственными средствами
Фармакодинамическое	Любые другие антитромботические средства (антиагреганты, антикоагулянты)	Кровоточивость	Сочетанное подавление процессов СТГ и/или КГ	Назначение антитромботических препаратов строго по показаниям в адекватных дозах
	НПВС	↑ риска кровотечений, особенно желудочно-кишечных	Ингибирование ЦОГ НПВС приводит к нарушению синтеза TxA_2 тромбоцитами	Минимизировать потребление пациентом НПВС, используя альтернативные анальгетики и немедикаментозные методы обезболивания. При невозможности отмены НПВС и наличии факторов риска поражения желудочно-кишечного тракта — применение ИПП

Нарушение функции печени не является противопоказанием к терапии эноксапарином натрия, однако требует настороженности в отношении рисков кровотечения.

Фондапаринукс натрия: терапия препаратом требует обязательного учета функции почек:

КлКр, мл/мин	Дозирование фондапаринукса натрия
<20	Препарат противопоказан
≥20 и <50	При терапии ОКСбпСТ и ИМпСТ коррекция дозы не проводится. По другим показаниям — 1,5 мг 1 р/сут подкожно (специальная форма по 0,3 мл)
≥50	Коррекция дозы не требуется

Не рекомендуется применение фондапаринукса натрия при тяжелом нарушении функции печени и лечении тромбоза поверхностных вен.

2. Применение у беременных. НФГ не проникает через гематоплацентарный барьер, однако большинство препаратов гепарина натрия содержат бензиловый спирт в качестве консерванта, что делает невозможным их применение у беременных. В РФ зарегистрирован один препарат гепарина натрия без бензинового спирта в составе (производитель — ООО «Славянская аптека»), однако даже его применение рекомендуется только в случае, если польза для матери превышает риск для плода.

Эноксапарин натрия не проникает через гематоплацентарный барьер и может применяться у беременных в случаях настоятельной необходимости.

Нет достаточных данных о применении фондапаринукса натрия у беременных, его назначение возможно только в случае крайней необходимости.

3. Применение в период грудного вскармливания. Применение НФГ противопоказано в период грудного вскармливания ввиду наличия в составе бензинового спирта, пагубно действующего на организм ребенка.



Неизвестно, проникает ли эноксапарин натрия в грудное молоко, однако всасывание в желудочно-кишечном тракте ребенка маловероятно. Препарат можно использовать в период грудного вскармливания.

Грудное вскармливание на фоне применения фондапаринукса не рекомендуется.

4. Применение у пациентов пожилого и старческого возраста.

НФГ: рекомендуется снижение дозы гепарина натрия у женщин старше 60 лет.

НМГ: у пациентов 75 лет и старше не рекомендуется внутривенное болюсное введение эноксапарина натрия при лечении ИМпСТ.

Фондапаринукс натрия: не требуется коррекции режима дозирования у пожилых пациентов, но необходимо сохранять осторожность в отношении риска кровотечений.

5. Применение у пациентов с низкой массой тела. Дозировки НФГ и НМГ определяются по массе тела. Эффективная доза НФГ подбирается по уровню АЧТВ.

Рецептурные прописи. Рецепты на гепарин натрия и фондапаринукс натрия не выписываются, поскольку препараты используются при оказании помощи в условиях стационара; терапия гепарином натрия требует контроля АЧТВ. Амбулаторно в ряде случаев могут назначаться НМГ. При необходимости оформления рецептов на АТ III-зависимые антикоагулянты используются бланки формы 107-1/у.

Гепарин натрия (профилактическая доза — 5000 МЕ 2 р/сут):

Rp.: Sol. Heparini natrii 5000 ME/ml — 5 ml in amp. № 10.

D. S. 1 мл подкожно в переднебоковую область живота 2 р/сут, чередуя места инъекций, в течение 7 дней.

Гепарин натрия (лечебная доза, внутривенный болюс — 5000 МЕ):

Rp.: Sol. Heparini natrii 5000 ME/ml — 5 ml in amp. № 10.

D. S. 1 мл развести в 10 мл натрия хлорида 0,9 %-го, ввести внутривенно струйно однократно с последующим контролем АЧТВ.



Rp.: Sol. Heparini natrii 5 000 ME/ml — 5 ml in amp. № 10.

Эноксапарин натрия (периоперационная профилактика тром-
боэмболических осложнений):

Rp.: Sol. Enoxaparini natrii 4 000 anti-Xa-ME/0,4 ml — 0,4 ml № 10.

D.S. Содержимое шприца (0,4 мл) подкожно, первая доза — за 12 ч. перед операцией, каждую последующую вводить через 24 ч. в течение 7 сут.

Эноксапарин натрия (терапия ИМПСТ, внутривенный болюс)¹:

Rp.: Sol. Enoxaparini natrii 6 000 anti-Xa-ME/0,6 ml — 0,6 ml № 10.

D.S. Из шприца удалить 0,3 мл раствора. Оставшиеся 0,3 мл раствора ввести внутривенно через катетер однократно непосредственно перед ЧКВ.

Фондапаринукс натрия:

Rp.: Sol. Fondaparinuxi natrii 5 mg/ml — 0,5 ml № 10.

D.S. Содержимое шприца (2,5 мл) подкожно 1 р/сут в течение 7 дней.

3.2. Прямые оральные антикоагулянты

|||||

В 2000-х гг. практически одновременно завершились исследования трех препаратов прямого действия (дабигатрана этексилата, ривароксабана, апиксабана), показавших сопоставимую с варфарином эффективность в ряде ситуаций и более благопри-

¹ Подходят только предварительно заполненные шприцы по 0,3, 0,6, 0,8, 1,0 мл. Нельзя использовать шприцы по 0,2 мл (недостаточно препарата) и 0,4 мл (отсутствуют метки и невозможно удалить 0,1 мл). Для повышения точности введения возможно предварительное разведение препарата в натрия хлориде 0,9 %-м.



ятный профиль безопасности. Эти препараты получили название «новые оральные антикоагулянты», или сокращенно НОАК. По прошествии времени термин «новые» стал неприменим, и эту группу препаратов стали называть ПОАК — прямые оральные антикоагулянты. Между тем, название «НОАК» прочно закрепилось за этими средствами, и аббревиатуру стали расшифровывать как «не-витамин-К-зависимые оральные антикоагулянты». Обозначения НОАК и ПОАК признаются употребимыми и равнозначными.

Классификация:

- прямые ингибиторы тромбина: дабигатрана этексилат;
- прямые ингибиторы Ха фактора: ривароксабан, апиксабан.

В РФ зарегистрирован также прямой ингибитор Ха фактора эдоксабан, однако он не включен в клинические рекомендации и практически недоступен на рынке.

Фармакодинамика. 1. Дабигатрана этексилат — пролекарство, превращающееся в организме в активное соединение — дабигатран, который высокоселективно обратимо блокирует тромбин (Па фактор), что приводит к подавлению всех катализируемых им реакций (рис. 3.7):

- нарушается конечная стадия КГ — образование фибрина из фибриногена;
- ингибируется активация V и VIII факторов, входящих в состав протромбиназного и внутреннего теназного комплексов;
- нарушается тромбин-зависимая агрегация тромбоцитов.

2. Ривароксабан и апиксабан — исходно активные лекарства, высокоселективно обратимо блокирующие активный фактор Стюарта — Прауэра (Ха фактор), что приводит к ингибированию протромбиназных комплексов (Ха + Va), подавлению активации протромбина и, следовательно, нарушению превращения фибриногена в фибрин (рис. 3.8).

Фармакокинетика. 1. Всасывание и распределение:

- дабигатран: перорально в капсулах → эстеразный метаболизм до активного дабигатрана. Биодоступность — 6,5 %



(возрастает при нарушении целостности капсул). Связь с белками — 35 %;

- ривароксабан: перорально, биодоступность зависит от пищи (66 % натощак, ~100 % с едой) → принимать во время еды;
- апиксабан: перорально, биодоступность — 50 %, не зависит от пищи.

Все ПОАК связываются с белками плазмы → контроль альбумина обязателен.

Все являются субстратами Р-гликопротеина → при совместном применении с его ингибиторами возможен резкий рост биодоступности.

2. Метаболизм:

- дабигатран: не метаболизируется значимо;
- ривароксабан: 2/3 метаболизируется в печени через CYP3A4;
- апиксабан: метаболизируется в печени через CYP3A4;
- ингибиторы Ха фактора взаимодействуют с индукторами/ингибиторами CYP3A4.

3. Выведение:

- дабигатран: 85 % почками в неизмененном виде, $T_{1/2} = 12-14$ ч.;
- ривароксабан: $\frac{1}{3}$ почками в неизмененном виде, $T_{1/2} = 5-9$ ч. (молодые), 11–13 ч. (пожилые);
- апиксабан: основная часть через кишечник, $\frac{1}{4}$ через почки, $T_{1/2} \approx 12$ ч.

Все ПОАК подвергаются почечной элиминации → при нарушении функции почек требуется коррекция доз.

Формы выпуска. 1. Оригинальный препарат дабигатрана этексилата — Прадакса (Boehringer Ingelheim Pharma, GmbH & Co. KG., Германия), лекарственная форма — капсулы по 75, 110 и 150 мг.

2. Оригинальный препарат ривароксабана — Ксарелто (Bayer AG, Германия). Форма выпуска — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 2,5, 10, 15 и 20 мг. Зарегистрированы также гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь (для детей) 1 мг/мл.



Рис. 3.7. Механизм действия дабигатрана этексилата

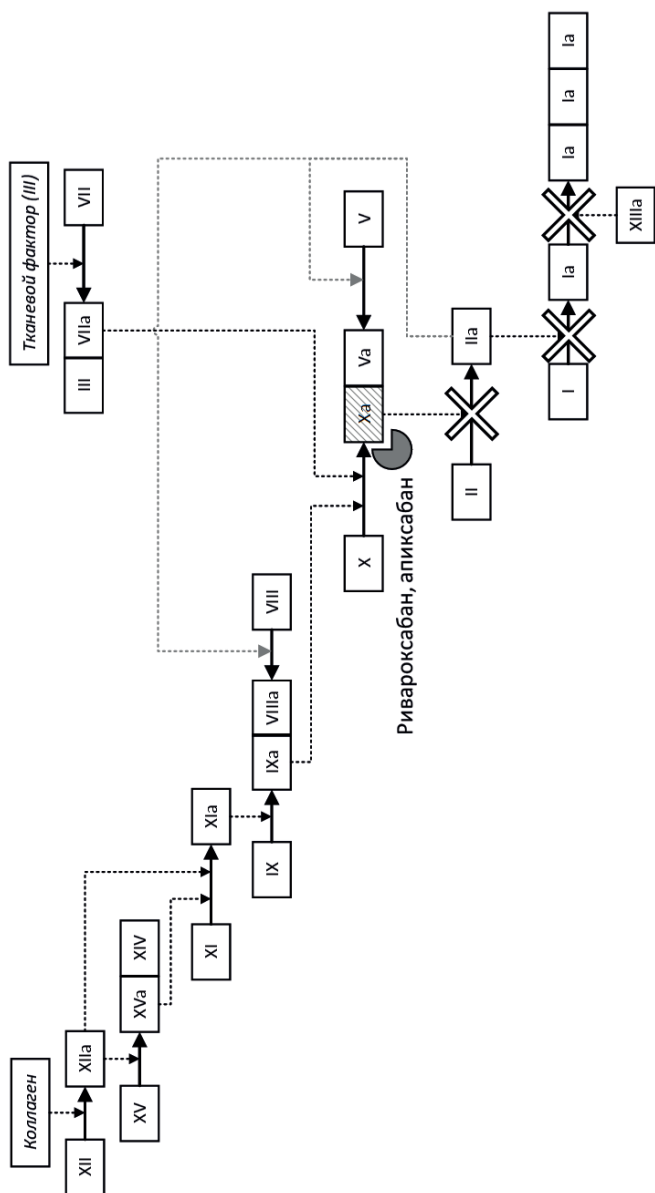
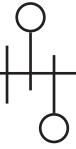


Рис. 3.8. Механизм действия прямых ингибиторов Ха фактора



3. Оригинальный препарат апиксабана — Эликвис (Pfizer Inc., США), форма выпуска — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 2,5 и 5 мг.

В настоящее время в РФ зарегистрированы также воспроизведенные препараты ПОАК.

Показания к применению. Показания к применению дабигатрана этексилата, ривароксабана и апиксабана схожи:

- профилактика кардиоэмболического инсульта и системной тромбоэмболии при неклапанной ФП;
- лечение и профилактика ТГВ и ТЭЛА;
- профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов после эндопротезирования тазобедренных и коленных суставов.

Кроме того, ривароксабан — единственный антикоагулянт, клинические исследования которого продемонстрировали эффективность в профилактике острых артериальных тромбозов (используется специальная дозировка). Дополнительно препарат применяется по следующим показаниям:

- профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, ИМ, тромбоза стента у пациентов после ОКС в комбинации с АСК или АСК и тиаенопиридинами (клопидогрелом);
- профилактика ИМ, острой ишемии конечностей и смерти у пациентов с ИБС или заболеванием периферических артерий в комбинации с АСК.

Противопоказания к применению. Общие противопоказания к приему ПОАК:

- гиперчувствительность к компонентам препарата;
- клинически значимое активное кровотечение, включая желудочно-кишечные, а также геморрагический инсульт в анамнезе за 6 мес.;
- состояния с повышенным риском больших кровотечений;
- одновременный прием других антикоагулянтов, кроме ситуаций перевода с одного препарата на другой;
- тяжелое нарушение функции почек:
 - ◊ для дабигатрана этексилата КлКр <30 мл/мин;



- ♦ ривароксабана и апиксабана КлКр < 15 мл/мин;
- тяжелые заболевания печени с коагулопатией, способные влиять на выживаемость;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (кроме ривароксабана).

Требует осторожности назначение ПОАК пациентам с факторами умеренного риска кровотечений, а также принимающим антиагреганты, НПВС, СИОЗС. Важно учитывать фармакокинетические взаимодействия с ингибиторами р-гликопротеина (для всех ПОАК), а также ингибиторами и индукторами CYP3A4 (для ингибиторов Ха фактора).

Нежелательные реакции. Наиболее частыми нежелательными реакциями являются кровотечения различных локализаций и степени тяжести, включая носовые, желудочно-кишечные, кожные петехии, макрогематурию и др.

В клинических исследованиях ПОАК продемонстрировали более благоприятный профиль безопасности в сравнении с непрямой антикоагулянт варфарином.

Дозирование и лабораторный мониторинг. Терапия ПОАК не требует мониторинга параметров гемостаза, т. к. эффект препаратов предсказуем и практически не меняется во времени.

Учитывая почечную элиминацию, необходим периодический мониторинг функции почек (уровень КлКр) с целью коррекции дозировки при необходимости.

Режим дозирования ПОАК представлен в таблицах 3.5–3.7. Необходимо избегать необоснованного снижения доз, четко следуя инструкциям по применению препаратов.

Различные дозировки ривароксабана зарегистрированы по разным показаниям. При невозможности перорального приема целой таблетки ривароксабана допускается ее измельчение и смешивание с водой или яблочным пюре. Измельченные таблетки также допускается вводить через зонд в желудок. Не рекомендуется введение препарата дистальнее, т. к. это приводит к изменению его фармакокинетики.

Таблица 3.5

Дозирование дабигатрана этексилата

Показание	Стандартная доза	Условия снижения дозы	Сниженная доза
Профилактика инсульта и системных тромбоэмболий при ФП	150 мг 2 р/сут длительно	Обязательное снижение: • КлКр — 30–50 мл/мин; • прием верапамила, амиодарона; • возраст >80 лет. Снижение по усмотрению врача: • возраст — 75–80 лет; • повышенный риск кровотечения	110 мг 2 р/сут длительно
Лечение и профилактика ТГВ и/или ТЭЛА	150 мг 2 р/сут длительно после как минимум 5 сут. терапии парентеральными антикоагулянтами		
Профилактика тромбообразования у пациентов после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава	Через 1–4 ч. после операции — 110 мг однократно. С первого дня после операции — 220 мг 1 р/сут. Курс — 10 дней после протезирования коленного сустава и 28–35 дней после протезирования тазобедренного сустава	КлКр — 30–50 мл/мин. Прием верапамила, амиодарона. Возраст ≥75 лет	Через 1–4 ч. после операции — 75 мг однократно. С первого дня после операции — 150 мг 1 р/сут. Курс тот же

Таблица 3.6

Дозирование ривароксабана

Показание	Дозировки	Режим дозирования при КлКр ≥ 50 мл/мин	Режим дозирования при КлКр 15–49 мл/мин
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии при неклапанной ФП	20 мг, 15 мг	20 мг 1 р/сут ежедневно	15 мг 1 р/сут ежедневно
Лечение и последующая длительная профилактика ТГВ и ТЭЛА	20 мг, 15 мг, 10 мг	С 1-го дня по 21-й — 15 мг 2 р/сут. С 22-го дня — 20 мг 1 р/сут в течение 6 мес. Далее — 10 мг или 20 мг 1 р/день длительно	С 1-го дня по 21-й — 15 мг 2 р/сут. С 22-го дня — 15 мг 1 р/сут в течение 6 мес. Далее — 10 мг 1 р/сут длительно
Профилактика тромбоэмболических осложнений после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава	10 мг	10 мг 1 р/сут. Курс — 5 недель при протезировании тазобедренного сустава и 2 недели после протезирования коленного сустава	Не изменяется
Снижение риска смерти, ИМ и тромбоза стента после ОКС. Снижение риска смерти, ИМ и острой ишемии конечностей при ИБС или заболеваниях периферических артерий	2,5 мг	2,5 мг 2 р/сут в сочетании с АСК 75–100 мг длительно ± клопидогрел 75 мг	Не изменяется

Таблица 3.7

Дозирование апиксабана

Показание	Стандартная доза	Условия снижения дозы	Сниженная доза
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии при клапанной ФП	5 мг 2 р/сут длительно	Сочетание двух или более из следующих условий: возраст 80 лет и старше; масса тела 60 кг или менее; креатинин плазмы ≥ 133 мкмоль/л ¹	2,5 мг 2 р/сут длительно
Лечение и последующая длительная профилактика ТТВ и ТЭЛА	С 1-го дня по 7-й — 10 мг 2 р/день. Далее 6 мес. — 5 мг 2 р/сут. Длительная профилактика — 2,5 мг 2 р/сут	Коррекция дозы не проводится (противопоказан при КлКр < 15 мл/мин)	
Профилактика тромбоэмболических осложнений после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава	2,5 мг 2 р/сут. Первый прием: через 12–24 ч. после завершения операции. Курс — от 32 до 38 дней после эндопротезирования тазобедренного сустава, от 10 до 14 дней после протезирования коленного сустава	Коррекция дозы не требуется (противопоказан при КлКр < 15 мл/мин)	

¹ При терапии апиксабаном в качестве маркера почечной функции принимается концентрация креатинина, а не его клиренс.

Лекарственное взаимодействие. При терапии ПОАК, как и другими антикоагулянтами, повышается риск кровотечений при одновременном применении антиагрегантов, НПВС, СИОЗС.

Для ПОАК характерно также фармакокинетическое взаимодействие с ингибиторами р-гликопротеина, а для ингибиторов Ха фактора — с ингибиторами и индукторами СYP3A4. Одновременно с ривароксабаном и апиксабаном не рекомендуется прием сока цитрусовых (особенно грейпфрутового) и травы зверобоя продырявленного. Содержащиеся в грейпфрутовом соке фуранокумарины являются ингибиторами СYP3A4, а основной компонент экстракта зверобоя гиперичин — его индуктором.

Перечень клинически значимых взаимодействий ПОАК представлен в таблицах 3.8—3.9.

Применение у особых категорий пациентов. 1. Применение у пациентов с нарушением функции почек и печени.

Снижение почечной функции ограничивает применение ПОАК:

- дабигатрана этексилат противопоказан при КлКр <30 мл/мин, при уровне 30—50 мл/мин требуется коррекция дозы;
- ривароксабан противопоказан при КлКр <15 мл/мин. Уровень КлКр 15—50 мл/мин требует уменьшения некоторых дозировок;
- апиксабан противопоказан при КлКр <15 мл/мин. Уровень креатинина выше 133 мкмоль/л может потребовать снижения дозы у пациентов с неклапанной ФП.

Серьезное заболевание печени с коагулопатией, способное повлиять на выживаемость, является противопоказанием к назначению всех ПОАК.

2. Применение у беременных. ПОАК противопоказаны беременным.

3. Применение при грудном вскармливании. ПОАК противопоказаны в период грудного вскармливания.

4. Применение у пациентов пожилого и старческого возраста:

- требуется снижение дозы дабигатрана этексилата при терапии пациентов в возрасте 75 лет и старше;

Таблица 3.8

Лекарственное взаимодействие дабигатрана этексилата

Вид взаимодействия	Препарат	Эффект	Механизм	Тактика ведения пациента
Фармакокинетическое	Сильные ингибиторы р-гликопротеина: <ul style="list-style-type: none"> • кетоконазол; • циклоспорин; • итраконазол; • такролимус; • дронедазон 	↑ риска кровотечений	Ингибирование р-гликопротеина приводит к замедлению пресистемной элиминации дабигатрана этексилата и существенному повышению его биодоступности	Одновременный прием препаратов противопоказан
	Умеренные ингибиторы р-гликопротеина: <ul style="list-style-type: none"> • верапамил; • амиодарон; • напроксен 	↑ риска кровотечений	Аналогичный	Снижение дозировки дабигатрана этексилата в соответствии с инструкцией и клиническое наблюдение за пациентом
Фармакодинамическое	Антиагреганты	Кровоточивость	Сочетанное подавление процессов СГП	Назначение антитромботических препаратов строго по показаниям в адекватных дозах

Окончание табл. 3.8

Вид взаимодействия	Препарат	Эффект	Механизм	Тактика ведения пациента
Фармакодинамическое	НПВС	↑ риска кровотечений, особенно желудочно-кишечных	Ингибирование ЦОГ НПВС приводит к нарушению синтеза TxA_2 тромбоцитами	Минимизировать потребление пациентом НПВС, используя адъювантные анальгетики и немедикаментозные методы обезболивания. При невозможности отмены НПВС и наличии факторов риска поражения желудочно-кишечного тракта — применение ИПП
	СИОЗС	Кровоточивость	При активации СТГ тромбоциты выбрасывают серотонин, что приводит к каскадному усилению агрегации. СИОЗС блокируют захват серотонина тромбоцитами, что снижает их проагрегантную способность	Использовать минимально возможные дозы антидепрессанта и контролировать признаки кровоточивости

Таблица 3.9

Лекарственное взаимодействие ривароксана и апиксабана

Вид взаимодействия	Препарат	Эффект	Механизм	Тактика ведения пациента
Фармакокинетическое	Сильные ингибиторы CYP3A4 и р-гликопротеина: • азольные антимикотики; ◊ кетоконазол; ◊ итраконазол; ◊ вориконазол; ◊ позаконазол; • ингибиторы протеазы ВИЧ (содержат ритонавир)	↑ риска кровотечений	Ингибирование CYP3A4 замедляет метаболизм ингибиторов Ха фактора, а ингибирование р-гликопротеина приводит к замедлению их пресистемной элиминации	Одновременный прием препаратов не рекомендуется, т. к. приводит к критическому возрастанию эффекта ривароксана и апиксабана
	Ингибиторы р-гликопротеина: • верапамил; • амиодарон; • дилтиазем		Ингибирование р-гликопротеина приводит к замедлению пресистемной элиминации ривароксана и апиксабана	У пациентов с нормальной функцией почек и печени взаимодействие не значительно

Продолжение табл. 3.9

Вид взаимодействия	Препарат	Эффект	Механизм	Тактика ведения пациента
Фармакокинетическое	Ингибиторы СУРЗА4: • макролиды: ◊ эритромицин; ◊ кларитромицин; • азольные антимикотики: флуконазол; • дилтиазем; • грейпфрутовый сок	↑ риска кровотечений	Ингибирование СУРЗА4 замедляет метаболизм ингибиторов Ха фактора	У пациентов с нормальной функцией почек и печени взаимодействие не значимо
	Дронедазон		Ингибирование р-гликопротеина приводит к замедлению пресистемной элиминации ривароксабана и апиксабана	Взаимодействие детально не изучено
	Индукторы СУРЗА4: • трава и экстракт зверобоя; • рифампицин; • фенобарбитал; • карбамазепин; • дексаметазон; • фенитоин	↓ эффекта антикоагулянтов и повышение риска тромбозов	Индукция СУРЗА4 приводит к ускорению элиминации ривароксабана и апиксабана из организма	Одновременный прием не рекомендуется

Окончание табл. 3.9

Вид взаимодействия	Препарат	Эффект	Механизм	Тактика ведения пациента
Фармакодинамическое	Антиагреганты	Кровоточивость	Сочетанное подавление процессов СТП	Назначение антигипертензивных препаратов строго по показаниям в адекватных дозах
	НПВС	↑ риска кровотечений, особенно желудочно-кишечных	Ингибирование ЦОГ НПВС приводит к нарушению синтеза TxA_2 тромбоцитами	Минимизировать потребление пациентом НПВС, используя адъювантные аналгетики и немедикаментозные методы обезболивания. При невозможности отмены НПВС и наличии факторов риска поражения желудочно-кишечного тракта — применение ИПП
	СИОЗС	Кровоточивость	При активации СТП тромбоциты выбрасывают серотонин, что приводит к каскадному усилению агрегации. СИОЗС блокируют захват серотонина тромбоцитами, что снижает их проагрегантную способность	Использовать минимально возможные дозы антидепрессанта и контролировать признаки кровоточивости



- ### 5. Применение у пациентов с низкой массой тела:

- дозировка дабигатрана этексилата и ривароксабана не зависит от массы тела пациента;
- масса тела 60 кг и менее может потребовать снижения дозы апиксабана у пациентов с неклапанной ФП.

Рецептурные прописи. Рецепты на ПОАК оформляются на бланках формы 107-1/у. Ниже представлены прописи для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с неклапанной ФП (стандартный режим дозирования).

Rp.: Caps. Dabigatrani etexilatis 150 mg № 60.

D.S. По 1 капсуле внутрь 2 р/день ежедневно.

Rp.: Tab. Rivaroxabani 20 mg № 98.

D.S. По 1 таблетке внутрь 1 р/день во время ужина ежедневно.

Rp.: Tab. Apixabani 5 mg № 60.

D.S. По 1 таблетке внутрь 2 р/день ежедневно.

3.3. Непрямой антикоагулянт варфарин

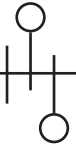
|||||

Ключевое отличие непрямых антикоагулянтов заключается в том, что они не ингибируют факторы свертывания самостоятельно или посредством АТ III, а нарушают их синтез в печени.

На 2024 г. в РФ зарегистрированы три не прямых антикоагулянта:

- варфарин;
- аценокумарол (Синкумар);
- фениндион (Фенилин).





Варфарин характеризуется наиболее полной доказательной базой использования. Из всех непрямых антикоагулянтов именно он включен в клинические рекомендации и широко применяется в практике.

Фармакодинамика. Варфарин и прочие соединения ингибируют VKOR. VKOR — фермент, восстанавливающий неактивную форму витамина К (эпоксид) в активную (гидрохинон). Восстановленная активная форма витамина К участвует в карбоксилировании остатков глутаминовой кислоты некоторых факторов свертывания крови — II, VII, IX, X. Образующиеся отрицательно заряженные остатки карбоксиглутаминовой кислоты способствуют образованию кальциевых «мостиков» между самими белковыми факторами и отрицательно заряженной мембраной эндотелия и тромбоцитов.

Механизм антикоагулянтного действия варфарина (рис. 3.9):

- варфарин блокирует VKOR, нарушая процесс активации витамина К;
- в условиях дефицита активного витамина К нарушается карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты предшественников факторов II, VII, IX, X. В результате вместо функциональных факторов образуются белки PIVKA;
- неспособные связывать кальций PIVKA не обладают прокоагулянтным действием;
- нарушается процесс свертывания крови.

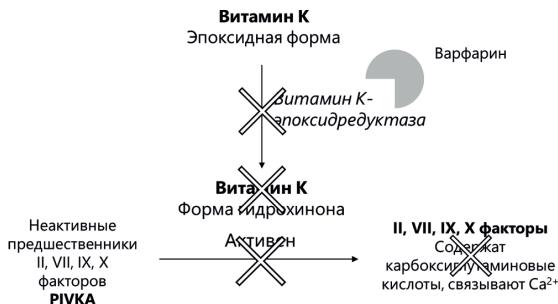


Рис. 3.9. Механизм действия варфарина



Влияние варфарина на КГ показано на рисунке 3.10:

- дефицит IX фактора приводит к нарушению активации X фактора по внутреннему пути;
- дефицит VII фактора приводит к нарушению активации X фактора по внешнему пути;
- дефицит X фактора, а также нарушение его активации приводят к ингибированию превращения протромбина в тромбин;
- дефицит протромбина и торможение его конверсии в тромбин приводит к подавлению образования фибрина, а также нарушению активации V и VIII факторов.

Действие варфарина имеет несколько важных особенностей:

- варфарин наиболее сильно влияет на внешний путь коагуляции, блокируя синтез VII фактора — важно для лабораторного мониторинга;
- эффект развивается постепенно (начало на 2–3-й день, максимум — через 5–7 дней) из-за наличия функциональных факторов свертывания в крови;
- варфарин подавляет синтез протеинов C и S раньше, чем факторов свертывания → риск варфаринового некроза кожи (3–10 день терапии);
- при отмене препарата восстановление коагуляции происходит постепенно, нормализация через 4–5 дней;
- при коррекции дозы изменение эффекта наблюдается через 2–3 дня после изменения дозировки.

Фармакокинетика. 1. Особенности строения. Варфарин — рацемическая смесь:

- S-изомеров: антикоагулянтная активность в 5 раз выше, метаболизируется CYP2C9, $T_{1/2} = 21–43$ ч.;
- R-изомеров: активность в 5 раз ниже, метаболизируется CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19, $T_{1/2} = 37–89$ ч.

2. Поступление. Пероральное введение, быстрое и полное всасывание в ЖКТ. Биодоступность — $\approx 100\%$.

3. Распределение. Связь с белками плазмы — 97–99%; эффект сильно зависит от уровня альбумина. Объем распределения — 0,14 л/кг. Проникает через плаценту и в грудное молоко.

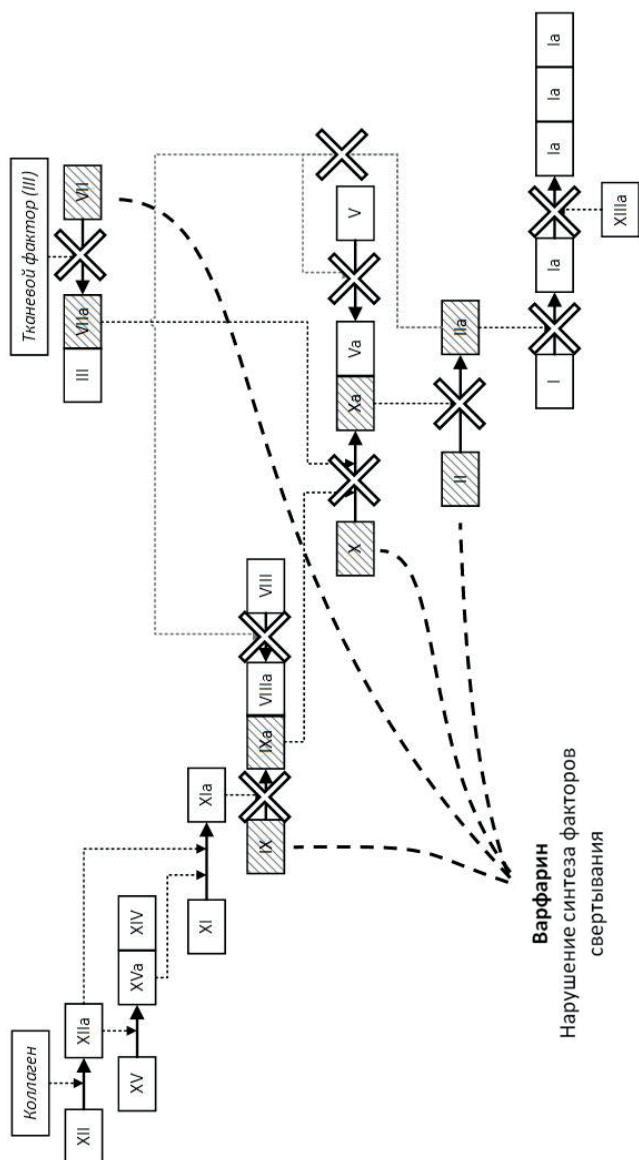


Рис. 3.10. Влияние варфарина на коагуляционный каскад

4. Метаболизм и выведение. Стереоселективный метаболизм в печени через цитохромы CYP (главная роль CYP2C9). Генетический полиморфизм CYP2C9 влияет на клинический эффект.

Неактивные метаболиты выводятся почками. Функция почек мало влияет на эффект — дозировка подбирается по МНО. Период полувыведения — 20–60 ч. (в среднем).

Фармакогенетика. Антикоагулянтный эффект варфарина зависит от большого количества факторов: пола, возраста, массы тела, роста, факта курения, плазменного содержания белка, одновременно принимаемых препаратов и продуктов питания и т. д. Особое влияние на действие варфарина оказывают генетические особенности пациента.

Наибольшее значение имеют полиморфизмы генов:

- *VKORC1* — ген, кодирующий субъединицу 1 VKOR — мишени действия варфарина;
- *CYP2C9* — ген, кодирующий цитохром CYP2C9, от которого в наибольшей степени зависит элиминация варфарина;
- *CYP4F2* — ген, кодирующий цитохром CYP4F2, участвующий в обмене витамина К и оказывающий влияние на эффект варфарина.

1. Полиморфизм гена *VKORC1*. Носительство определенных полиморфизмов гена *VKORC1* приводит к дефициту активного фермента VKOR [18]. Наиболее клинически значимым полиморфизмом является –1639G>A (rs9923231), представляющий собой однонуклеотидную замену гуанина G на аденин A в промоторной области гена *VKORC1*, приводящей к снижению экспрессии фермента VKOR. Носительство хотя бы одного полиморфного аллеля приводит к врожденному дефициту VKOR и повышенной чувствительности к варфарину:

- генотип GG — нормальная экспрессия фермента, требуются стандартные дозы варфарина;
- генотипы GA, AA — сниженная экспрессия фермента, могут потребоваться низкие начальные и поддерживающие дозы варфарина.



Частота генотипа AA по маркеру —1639G>A гена *VKORC1* в российской популяции — 13 % [19], т.е. приблизительно у одного пациента из восьми.

Напротив, носительство некоторых полиморфизмов приводит к сниженной чувствительности *VKOR* к ингибированию варфарином и резистентности к препарату. Таким пациентам может потребоваться применение более высоких доз [20].

Полиморфизм гена *VKORC1* объясняет 30 % вариабельности дозировок варфарина.

2. Полиморфизм гена *CYP2C9*. Цитохром *CYP2C9* участвует в метаболизме S-варфарина — наиболее активного изомера. Описано более 60 аллельных вариантов гена *CYP2C9*, из которых наиболее значимые:

- аллель *1 — нормальная активность цитохрома и экстенсивный (стандартный) тип метаболизма варфарина;
- аллель *2 — сниженная активность цитохрома и медленный тип метаболизма варфарина;
- аллель *3 — резко сниженная активность цитохрома и очень медленный метаболизм варфарина.

Активность *CYP2C9* зависит от генотипа пациента:

- *CYP2C9**1/*1 — экстенсивный метаболизм, стандартная доза варфарина;
- *CYP2C9**1/*2 — замедленный метаболизм, стандартная или сниженная начальная и поддерживающая доза варфарина;
- *CYP2C9**2/*2 или *CYP2C9**1/*3 — резко замедленный метаболизм, сниженная начальная и поддерживающая доза варфарина;
- *CYP2C9**2/*3 или *CYP2C9**3/*3 — критически замедленный метаболизм, минимальная начальная и поддерживающая доза.

Полиморфизм гена *CYP2C9* объясняет до 10 % вариабельности дозировок варфарина.

3. Полиморфизм гена *CYP4F2*. *CYP4F2* — фермент семейства цитохромов — лейкотриен В₄ омега-гидроксилаза 1. Роль



фермента заключается в окислении витамина К с образованием неактивного соединения, выводящегося из цикла «эпоксид — гидрохинон». CYP4F2 ограничивает количество витамина К, участвующего в синтезе факторов свертывания.

Полиморфизм 1297C>T (rs2108622) гена *CYP4F2* приводит к снижению синтеза CYP4F2 и замедлению элиминации витамина К из печени, что сопровождается интенсификацией синтеза факторов свертывания. Пациентам с носительством хотя бы одного аллеля Т (*3) может потребоваться увеличение дозы варфарина для достижения целевого уровня МНО:

- генотип СС — стандартная скорость элиминации витамина К, стандартная доза варфарина;
- генотипы СТ, ТТ (*3) — замедленная элиминация витамина К из печени, повышенная доза варфарина.

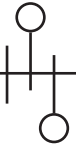
Исследование полиморфизмов генов представляется актуальным для пациентов, нуждающихся в длительной терапии варфарином, которым не могут быть назначены другие ПОАК.

Форма выпуска. Оригинальный препарат Кумадин не зарегистрирован в РФ. В Государственном реестре лекарственных средств варфарин представлен большим количеством воспроизведенных препаратов. Референтным является Варфарин Никомед (Takeda Pharma A/S, Дания). Форма выпуска — таблетки 2,5 мг.

Показания к применению. Варфарин может использоваться при большом количестве заболеваний, связанным с рисками тромбозов. Согласно инструкции по применению референтного препарата, варфарин используется по следующим показаниям:

- лечение и профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий, включая острый и рецидивирующий венозный тромбоз, ТЭЛА;
- вторичная профилактика ИМ и тромбоэмболических осложнений после ИМ¹;

¹ Несмотря на наличие такого показания, согласно клиническим рекомендациям, вторичная профилактика ИМ проводится с помощью антиагрегантов. После ИМ варфарин назначается только в случае наличия другого показания к применению антикоагулянта при невозможности приема ПОАК.



- профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, поражением клапанов сердца или при наличии механического протеза клапана сердца;
- лечение и профилактика ТИА и ИИ¹;
- профилактика послеоперационных тромбозов.

Ввиду сложности подбора дозировки, необходимости регулярного контроля МНО и низкого уровня безопасности при необходимости длительной антикоагулянтной терапии предпочтение отдается ПОАК.

Тем не менее, варфарин является безальтернативным ПОАК в ситуациях, когда показана полная неэффективность ПОАК:

- наличие механического протеза клапана сердца;
- антифосфолипидный синдром.

Противопоказания к применению:

- гиперчувствительность к варфарину;
- активное кровотечение;
- I и III триместры беременности;
- тяжелые заболевания печени или почек;
- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
- дефицит протеинов С, S;
- тромбоцитопения;
- заболевания с высоким риском кровотечений.

Нежелательные реакции. 1. Кровотечения — наиболее частая нежелательная реакция.

2. Кумариновый некроз кожи — редкое, но тяжелое осложнение:

- развивается в первые 2 недели терапии (особенно 3—10 сут.);
- чаще у женщин;
- высокий риск у пациентов с врожденным дефицитом протеинов С/С.

Механизм: подавление синтеза протеинов С и S (Т½ короче, чем у факторов свертывания) → преобладание прокоагулянтных

¹Согласно клиническим рекомендациям, варфарин применяется для профилактики исключительно кардиоэмболического ИИ на фоне ФП или патологии клапанов сердца.



факторов → тромбирование вен подкожной клетчатки → ишемия и некроз кожи.

Профилактика: стартовые малые дозы + гепарины при подборе дозы.

Лечение: немедленная отмена варфарина + продолжение НФГ до заживления.

3. Ладонно-подошвенный синдром («фиолетовый палец») развивается очень редко:

- симметричные пурпурные поражения пальцев стоп с болями;
- чаще у мужчин с атеросклерозом конечностей.

Механизм: микрогеморрагии бляшек → микроэмболия сосудов стоп.

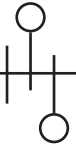
Лечение: отмена варфарина.

Дозирование и лабораторный мониторинг. Варфарин характеризуется узким терапевтическим диапазоном и высокой вариабельностью эффекта:

- интенсивное связывание варфарина с белками плазмы крови;
- существование двух изомеров с разной активностью, путями метаболизма и скоростью элиминации;
- зависимость метаболизма от активности нескольких цитохромов;
- полиморфизм генов *VKORC1*, *CYP2C9*, *CYP4F2* и др.;
- крайне высокий потенциал межлекарственного взаимодействия;
- пищевое взаимодействие препарата;
- зависимость эффекта от пола, возраста, этнической принадлежности, массы тела, курения, функции печени и др.

С учетом этих факторов дозировка варфарина индивидуальна для каждого пациента и подбирается по уровню МНО.

МНО — показатель, отражающий активность КГ при инициации по внешнему механизму путем измерения времени, которое требуется для свертывания крови при контакте с тромбопластином. Показатель представляет собой модификацию протромби-



нового индекса с учетом активности тромбопластина, используемого для проведения анализа. МНО рассчитывается по формуле:

$$\text{МНО} = \left(\frac{\text{ПТВ}}{\text{ПТВ}_\text{к}} \right)^{\text{МИЧ}},$$

где ПТВ — протромбиновое время пациента, ПТВ_к — протромбиновое время контроля, МИЧ — международный индекс чувствительности тромбопластина, отражающий отличие активности конкретного реагента от международного стандарта. Нормальное значение МНО у пациента без патологии системы гемостаза и не принимающего антитромботических препаратов — 1,0. При снижении активности внешнего пути КГ (например, при терапии непрямыми антикоагулянтами, при синдроме печеночно-клеточной недостаточности) ПТВ растёт относительно контрольного значения, поэтому МНО увеличивается.

Цель терапии варфарином — достижение целевого уровня МНО:

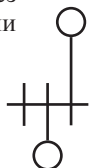
- в большинстве клинических ситуаций — 2,5 (2,0–3,0);
- при наличии у пациента механического протеза клапана сердца — в зависимости от тромбогенности клапан:

Тромбогенность клапана ¹	Нет факторов риска тромбоэмболии	Хотя бы один фактор риска тромбоэмболии ²
Низкая	2,5 (2,0–3,0)	3,0 (2,5–3,5)
Средняя	3,0 (2,5–3,5)	3,5 (3,0–4,0)
Высокая	3,5 (3,0–4,0)	4,0 (3,5–4,5)

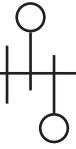
Индивидуальная дозировка для достижения целевого уровня МНО подбирается постепенно путем процедуры титрации:

¹ Низкая тромбогенность характерна для поворотно-дисковых клапанов (Lillehei — Kaster, Omniscience, Starr — Edwards, Bjork — Shiley), средняя — для большинства двустворчатых, высокая — для двустворчатых типа Carbo-medics, Medtronic Hall, ATS, MedtronicOpen-Pivot, StJudeMedical, SorinBi-carbon.

² Протезирование митрального или трикуспидального клапана; анамнез тромбоэмболий, ФП (любая форма), митральный стеноз любой степени тяжести, фракция выброса левого желудочка <35 %.



День терапии	МНО	Дозировка, действия
Первые 2–3 дня	–	Контроль исходного уровня МНО. Стартовая доза — 2 таблетки (5 мг)
3–4-й дни	<1,5	Добавить $\frac{1}{4}$ таблетки. МНО через 2 дня
	1,5–2,0	Доза без изменений. Контроль МНО через 2 дня
	2,0–3,0	Пропустить 1–2 приема. При МНО, равном 2,0–2,5, возобновить прием по 1 таблетке. Контроль МНО через 1–2 дня
	>3,0	Пропустить 2 приема. При МНО, равном 2,0–2,5, возобновить прием по $\frac{1}{2}$ таблетки. Контроль МНО через 1–2 дня
5–6-й дни	<1,5	+ $\frac{1}{2}$ таблетки. Контроль МНО через 2 дня
	1,5–2,0	+ $\frac{1}{4}$ таблетки. Контроль МНО через 2 дня
	2,0–2,5	Доза без изменений. Контроль МНО через 2 дня
	2,5–3,0	– $\frac{1}{4}$ таблетки. Контроль МНО через 2 дня
	>3,0	Пропустить 1–2 приема. При МНО 2,0–2,5 возобновить прием по 1 таблетке
7–8-й дни	<1,5	+ $\frac{1}{2}$ таблетки. Контроль МНО через 2 дня
	1,5–2,0	+ $\frac{1}{4}$ таблетки. Контроль МНО через 2 дня
	2,5–3,0	Доза без изменений. Контроль МНО через 2 дня
	>3,0	Пропустить 1–2 приема. При МНО, равном 2,0–2,5, возобновить прием, снизив дозу на $\frac{1}{2}$ таблетки
Далее	Контроль МНО с интервалом в 2–4 дня с коррекцией дозы до последовательного получения двух близких значений МНО в пределах целевого диапазона. В дальнейшем — контроль МНО каждые 4–6 недель. При назначении препаратов, способных влиять на эффект варфарина, следует проконтролировать МНО через 5 дней	



Следует стремиться к удержанию МНО в середине целевого диапазона, т.к. низкие значения показателя ассоциируются с недостаточной эффективностью терапии, а высокие — с существенным возрастанием риска кровотечений.

Ввиду сложности титрации в ряде клинических ситуаций, возможно использование специальных инструментов для персонализированного подбора стартовой дозы варфарина, например, онлайн-калькулятора WarfarinDosing.org, учитывающего пол, возраст, этническую принадлежность, телосложение, курение, прием некоторых лекарственных препаратов, а также генетические особенности пациента.

Лекарственное взаимодействие. Варфарин — препарат с высочайшим потенциалом лекарственного взаимодействия (табл. 3.10–3.11). Наибольшее значение имеет фармакокинетическое взаимодействие варфарина с ингибиторами и индукторами CYP2C9, т.к. через этот цитохром метаболизируется наиболее активный S-изомер препарата. Нельзя пренебрегать и взаимодействием на уровне других цитохромов. Кроме того, ряд препаратов влияет на связывание варфарина с белками плазмы крови, на активность витамина К и т.д.

Риск лекарственного взаимодействия следует оценивать у каждого пациента индивидуально. В сложных случаях рекомендуется проведение консультации клинического фармаколога.

Особую осторожность следует соблюдать при назначении варфарина пациентам, получающим:

- антиаритмическую терапию;
- антиретровирусную терапию;
- антимикотическую терапию азольными препаратами;
- противоэпилептические препараты;
- антидепрессанты.

Необходимо учитывать возможность взаимодействия варфарина даже с безрецептурными препаратами, например, травой зверобоя продырявленного (*лат.* Hypericum perforatum), а также содержащими фенобарбитал препаратами: Валокордин, Корвалол, Андипал и т.д. Фенобарбитал и содержащийся в зверобое



гиперицин — сильнейшие индукторы цитохромов, ускоряющие элиминацию R-варфарина и ослабляющие антикоагулянтный эффект препарата. Следует строго ограничивать прием пациентом таких препаратов, поскольку их эпизодическое потребление может стать причиной колебания уровня МНО.

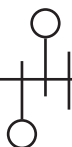
Формально одновременное назначение варфарина возможно в сочетании практически с любыми препаратами, однако требует осторожности, оценки необходимости приема того или иного препарата и регулярного контроля МНО.

Таблица 3.10

Наиболее значимые межлекарственные фармакокинетические взаимодействия варфарина. Часть 1

Препараты, увеличивающие антикоагулянтный эффект варфарина	Влияние на активность цитохромов				Другой механизм
	CYP 2C9	CYP 3A4	CYP 2C19	CYP 1A2	
Антиаритмические средства: <ul style="list-style-type: none"> • амиодарон; • верапамил; • дилтиазем; • пропafenон 	↓	↓ ↓ ↓	↓	↓	—
Статины (симвастатин, аторвастатин)	—	↓	—	—	—
Фенофибрат	—	—	—	—	Вытеснение из связи с белками
Глибенкламид	↓	—	—	—	—
ИПП (омепразол, эзомепразол, лансопразол)	—	↓	↓	—	—
Азольные антимикотики: <ul style="list-style-type: none"> • вориконазол; • итраконазол; 	↓	↓ ↓	↓	—	—

Препараты, увеличивающие анти- коагулянтный эффект варфарина	Влияние на активность цитохромов				Другой механизм
	CYP 2C9	CYP 3A4	CYP 2C19	CYP 1A2	
<ul style="list-style-type: none"> • миконазол в местных формах; • позаконазол; • кетоконазол; • флуконазол 	↓	↓	↓		
Антибактериальные средства: <ul style="list-style-type: none"> • азитромицин, кларитромицин; • метронидазол; • триметоприм + сульфаметоксазол; • ципрофлоксацин 	–	↓	↓	↓	–
Цефалоспорины	–	–	–	–	Ингибирование активности витамина К
Фторхинолоны	–	–	–	↓	Подавление кишечной флоры, синтезирующей витамин К. Вытеснение из связи с белками
Ингибиторы протеазы ВИЧ (содержат ритонавир)	↓	↓	–	–	–
Антидепрессанты: <ul style="list-style-type: none"> • пароксетин; • сертралин; • флуоксетин; • флувоксамин 	↓	↓	↓	↓	–



Окончание табл. 3.10

Препараты, увеличивающие антикоагулянтный эффект варфарина	Влияние на активность цитохромов				Другой механизм
	CYP 2C9	CYP 3A4	CYP 2C19	CYP 1A2	
Индометацин	↓	–	–	–	–
Топирамат	↓	–	–	–	–
Трамадол	–	↓	–	–	–
Левотироксин натрия	–	–	–	–	Неизвестен

Таблица 3.11

Наиболее значимые межлекарственные фармакокинетические взаимодействия варфарина. Часть 2

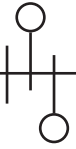
Препараты, снижающие антикоагулянтный эффект варфарина	Влияние на активность цитохромов			
	CYP 2C9	CYP 3A4	CYP 2C19	CYP 1A2
Антиконвульсанты: <ul style="list-style-type: none">• карбамазепин;• фенитоин;• фенобарбитал	↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑
Противотуберкулезные средства: <ul style="list-style-type: none">• изониазид;• рифампицин	↑	↑ ↑	↑	↑
Дексаметазон	↑	↑	–	–

Примечание: ↓ — ингибирование цитохрома и замедление элиминации варфарина; ↑ — индукция цитохрома и ускорение метаболизма варфарина

Взаимодействие варфарина с нелекарственными соединениями.

Для варфарина характерен высокий потенциал взаимодействия не только с другими лекарственными препаратами, но и нелекарственными соединениями: продуктами питания, напитками, травами, компонентами табачного дыма и т. д.





Богатые витамином К зеленые части растений резко снижают эффект варфарина. Особо следует ограничивать потребление пациентом шпината, брокколи, белокочанной и брюссельской капусты, авокадо, салата, петрушки, кинзы, огуречной кожуры, гороха, фисташек.

Соки цитрусовых содержат фуранокумарины, ингибирующие цитохромы (CYP3A4). Особо богат этими соединениями грейпфрутовый сок, потребление которого способно замедлять элиминацию варфарина и увеличивать его антикоагулянтный эффект.

Аналогично действует клюквенный сок, компоненты которого, вероятно, ингибируют опосредованный CYP2C9 метаболизм варфарина.

Схожее действие на цитохромы описано для малины, ежевики и какао-бобов, однако клиническое значение их влияния на эффект варфарина неясно. Также ингибируют цитохромы и повышают эффект варфарина виноградные косточки, куркума, имбирь, чеснок, мята перечная.

Хинин, содержащийся в некоторых тонизирующих напитках (тоник и др.), подавляет синтез в печени прокоагулянтных факторов. Потребление подобных напитков резко потенцирует антикоагулянтный эффект варфарина.

Действующие вещества трав, входящих в состав биологически активных добавок и лекарственных средств, могут менять эффект препарата. Действие варфарина усиливают гинкго билоба, дягель лекарственный, шалфей. Ослабляют действие варфарина женьшень, корень солодки и зверобой продырявленный.

Трава зверобоя продырявленного содержит гиперин, обладающий свойствами антидепрессанта и являющийся одним из самых сильных индукторов цитохрома CYP3A4. Эффект гиперина может сохраняться до двух недель. Одновременный прием варфарина и зверобоя категорически противопоказан. Следует помнить о том, что зверобой иногда добавляют в чай в качестве вкусовой добавки.

Табачный дым, а также копченые продукты, жаренное на углях мясо содержат соединения, индуцирующие цитохромы



(в частности, CYP1A2), что приводит к ускорению элиминации препарата и снижению антикоагулянтного эффекта.

Информацию о взаимодействии варфарина с лекарственными веществами и пищевыми продуктами необходимо выдавать в печатном виде при первичном назначении препарата и повторных визитах при выявлении резких колебаний уровня МНО и развитии нежелательных реакций.

Применение у особых категорий пациентов. 1. Применение у пациентов с нарушением функции почек и печени. Тяжелое нарушение функции почек и печени является противопоказанием к назначению варфарина. Конкретные значения СКФ, почечных ферментов и других маркеров не указываются.

При применении варфарина у пациентов с нарушением функции почек и печени необходимо регулярно контролировать МНО.

2. Применение у беременных. Варфарин обладает тератогенным действием. Препарат противопоказан в I триместре и 4 последних неделях беременности. Использование его в оставшиеся сроки беременности не рекомендуется за исключением крайней необходимости.

3. Применение при грудном вскармливании. Варфарин практически не выводится с грудным молоком и может применяться при грудном вскармливании.

4. Применение у пациентов пожилого и старческого возраста. У данных пациентов наблюдается снижение синтеза факторов свертывания и замедление печеночной элиминации варфарина, поэтому применение препарата должно проводиться при регулярном контроле МНО.

5. Применение у пациентов с низкой массой тела. Этой категории пациентов могут потребоваться меньшие дозы препарата.

Рецептурная пропись. Рецепт на варфарин оформляется на бланке формы 107-1/у.

Rp.: Tab. Warfarini 2,5 mg № 50.

D.S. По 2 таблетки 1 р/день ежедневно под контролем международного нормализованного отношения каждые 4 недели.

|||||

- 133

Глава 4.

Общие вопросы применения антиагрегантов и антикоагулянтов

В этом разделе приведен обзор действующих клинических рекомендаций по применению антиагрегантов и антикоагулянтов при наиболее значимых заболеваниях и клинических ситуациях.

Поскольку клинические рекомендации разрабатываются на основании доказательств, т. е. опубликованных данных завершенных клинических исследований, были приняты уровни убедительности рекомендаций (УУР):

- А — сильная рекомендация;
- В — условная рекомендация;
- С — слабая рекомендация.

Данные, на основании которых формулируются рекомендации, могут иметь разные уровни достоверности доказательств (УДД):

- систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований;
- отдельные рандомизированные контролируемые исследования;
- нерандомизированные сравнительные исследования;



- несравнительные исследования;
- описание механизма действия или мнение эксперта.

Систематический обзор предусматривает анализ данных всех доступных на момент его подготовки исследований достаточного качества. Если все включенные в систематический обзор исследования показывают однонаправленные тенденции, то сформулированная на этом основании рекомендация будет иметь наивысшую степень убедительности, статистической значимости и клинической достоверности.

На некоторые вопросы, возникающие при оказании помощи, может быть недостаточно публикаций хорошего качества, тогда формулируются рекомендации более низкого уровня убедительности с учетом доступных данных.

При отсутствии данных завершённых качественных исследований для принятия рекомендации используют консенсус мнений экспертов по обсуждаемой проблеме. Метод Дельфийской панели с помощью повторных опросов экспертов позволяет достичь приемлемого для формулировки какого-либо положения уровня согласия, который тоже может быть указан в рекомендации.

4.1. Применение антиагрегантов и антикоагулянтов при остром коронарном синдроме

|||||

ОКС — собирательный термин, объединяющий группу клинических симптомов, обусловленных резким ухудшением кровоснабжения миокарда вследствие образования тромба на нестабильной бляшке в коронарной артерии. ОКС — предварительный диагноз на догоспитальном этапе в первые часы и сутки от появления симптомов заболевания.

ОКСбпСТ. Понятие «ОКСбпСТ» включает в себя остро возникшие клинические признаки ишемии миокарда, когда на ЭКГ



отсутствует подъем сегмента ST (продолжительностью более 20 мин.) как минимум в двух смежных отведениях и нет остро развившейся полной блокады левой ножки пучка Гиса.

Особенности применения антикоагулянтов при ОКСбпST в соответствии с клиническими рекомендациями [12] приведены ниже.

Использование антикоагулянтов и антиагрегантов при ОКСбпST. Начинать лечение ОКСбпST следует с тройной антитромботической терапии (УУР/УДД 1 А).

Тройная антитромботическая терапия рекомендуется в начале лечения и включает АСК, ингибитор P_2Y_{12} -рецептора тромбоцитов и антикоагулянт. После тройной терапии возможен переход на сочетание АСК с ингибитором P_2Y_{12} -рецептора тромбоцитов.

Антиагреганты назначаются пациентам без показаний к длительному приему антикоагулянтов. Длительный прием АСК рекомендуется всем пациентам с ОКСбпST и после его разрешения. Сроки приема АСК не ограничены. Добавление ингибиторов P_2Y_{12} -рецептора тромбоцитов рекомендуется всем пациентам без высокого риска кровотечений (УУР/УДД 1 В).

Прасургел в дополнение к АСК рекомендуется при коронарном стентировании у пациентов, не получавших другие ингибиторы P_2Y_{12} -рецептора тромбоцитов. Не рекомендуется использовать прасургел до диагностической КГ и ЧКВ из-за риска кровотечений.

Тикагрелор в дополнение к АСК рекомендуется для снижения риска неблагоприятных исходов пациентам со средним и высоким риском неблагоприятных исходов независимо от начальной стратегии лечения и предшествующего использования клопидогрела.

Клопидогрел в дополнение к АСК рекомендуется пациентам, которые не могут получать прасургел, тикагрелор и ПОАК, но нуждающиеся в их назначении.

Лечение пациентов с высоким риском ишемических осложнений. После прекращения парентерального введения антикоагулянтов возможно добавление ривароксабана 2,5 мг 2 р/сут к сочетанию АСК и клопидогрела. Начинать использование ингибитора



P_2Y_{12} -рецептора тромбоцитов рекомендуется после подтверждения диагноза ОКСбпСТ.

ДАТТ при ОКСбпСТ. Продолжать ДАТТ следует на протяжении 12 мес. При высоком риске кровотечений необходимо уменьшать длительность терапии до 6 мес.

При необходимости проведения экстренной хирургической операции или тяжелом кровотечении лечение ингибиторами P_2Y_{12} -рецептора тромбоцитов следует прекратить и возобновить после устранения причин кровотечения.

Продление ДАТТ. У пациентов с высоким риском коронарных осложнений и низким риском кровотечений рекомендовано рассмотреть возможность продления терапии на более длительный срок. У перенесших ИМбпСТ и не имевших кровотечений в первый год ДАТТ рекомендовано продлить терапию на 36 мес.

Переход на ривароксабан. У пациентов с высоким риском тромботических осложнений и невысоким риском кровотечений через 12 мес. после ОКСбпСТ следует рассмотреть переход на длительное использование сочетания АСК с ривароксабаном в малой дозе.

Использование ИПП. У пациентов с ОКСбпСТ допустимо использовать ИПП для снижения риска кровотечений из ЖКТ. Исследования показали отсутствие ослабления антитромбоцитарного действия клопидогрела на фоне лечения пантопразолом или рабепразолом.

Переход на клопидогрел. В некоторых случаях из-за возникновения показаний к длительному применению антикоагулянтов в течение первого года после ОКСбпСТ для уменьшения риска кровотечений следует рассмотреть переход на сочетание АСК + клопидогрел.

Использование блокаторов гликопротеина IIb/IIIa. Парентеральное введение ингибиторов ГП IIb/IIIa тромбоцитов рекомендуется только как спасательная мера при возникновении тромботических осложнений во время ЧКВ (УУР/УДД С5). Ингибиторы ГП IIb/IIIa тромбоцитов нужно использовать вместе с парентеральным введением антикоагулянтов.



Парентеральное введение антикоагулянтов продолжительностью до 8 сут. рекомендуется при подтвержденном ОКСбпST после успешного ЧКВ при отсутствии противопоказаний.

В качестве первой линии терапии пациентам с ОКСбпST рекомендуется фондапаринукс натрия, т. к. он имеет наиболее благоприятный баланс эффективности и безопасности.

Эноксапарин натрия рекомендуется, когда фондапаринукс натрия недоступен. Если больной с ОКСбпST получал эноксапарин натрия до ЧКВ, его следует продолжить и во время вмешательства.

Переход с НФГ на эноксапарин натрия и обратно не рекомендуется при ОКСбпST, т. к. значительно повышает риск кровотечений. Внутривенное введение НФГ рекомендуется при ОКСбпST.

Антитромботическая терапия пациентов, нуждающихся в длительном пероральном приеме антикоагулянтов после стентирования КА. Сочетание перорального приема антикоагулянта с АСК и клопидогрелом от 1 до 3 мес. Переход на сочетание перорального приема антикоагулянта с клопидогрелом или АСК (ДАТТ) до 12 мес. Отмена антитромбоцитарных препаратов проводится после 12 мес.

Продление двойной антитромботической терапии. При сочетании низкого риска кровотечений и высокого риска коронарных осложнений можно продлить двойную антитромботическую терапию более чем на 12 мес., предпочтительно с клопидогрелом.

Ранний переход на двойную антитромботическую терапию. При высокой опасности кровотечений рекомендуется ранний переход с тройной на двойную антитромботическую терапию в первую неделю после стентирования.

Пероральный прием антикоагулянта без стентирования КА. Рекомендуется пероральный прием антикоагулянта в сочетании с одним антиагрегантом (АСК или клопидогрел).

Антикоагулянты и антиагреганты при ОКСбпST и неклапанной ФП. Апиксабан, дабигатрана этексилат или ривароксабан предпочтительны по сравнению с непрямым антикоагулянтом.

Антикоагулянты и антиагреганты при стентировании КА. Пациентам с ОКСбпST и неклапанной ФП после стентирования КА рекомендуется дабигатрана этексилат или ривароксабан.



ОКСпST на ЭКГ. Понятие «ОКСпST на ЭКГ» включает недавно возникшие клинические признаки и симптомы ишемии миокарда в сочетании с наличием стойких (длительностью более 20 мин.) подъемов сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ, что клинически означает развивающийся острый ИМпST (STEMI). Особенности применения антитромбоцитарных препаратов при ОКСпST в соответствии с клиническими рекомендациями [11] приведены ниже.

Антитромботическое сопровождение реперфузионных вмешательств. Всем пациентам с ИМпST рекомендуется прием АСК до начала реперфузионного вмешательства.

Всем больным рекомендуется блокатор P_2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов в дополнение к АСК, прием которого следует инициировать до начала или во время реперфузионного вмешательства.

Всем больным с ИМпST при отсутствии противопоказаний рекомендуется парентерально вводимый антикоагулянт, который следует начинать перед реперфузионным вмешательством или во время него.

Антитромботическое сопровождение тромболитической терапии. Назначение клопидогрела в дополнение к АСК показано до начала или во время ТЛТ. Эноксапарин является антикоагулянтом первого выбора, фондапаринукс может использоваться при легкой и умеренной тромбоцитопении [21]. НФГ можно назначать в виде внутривенного болюса с последующей инфузией. НФГ улучшает проходимость инфаркт-ассоциированной артерии через несколько дней после введения тромболитика.

Антитромботическое сопровождение первичного ЧКВ. При применении ЧКВ и использовании АСК дополнительно назначить тикагрелор или прасугрел. Если же пациент имеет противопоказания к тикагрелору и прасугрелу, то необходимо назначить клопидогрел.

Если АСК не была назначена при развитии ОКС из-за непереносимости или других противопоказаний, для снижения риска тромботических осложнений при проведении ЧКВ необходимо назначить монотерапию любым из блокаторов P_2Y_{12} -рецепторов.

Пациентам с ИМпST рекомендуется введение НФГ в виде внутривенного болюса.



В случае выполнения ЧКВ у пациента, получившего до ЧКВ фондапаринукс натрия, рекомендуется вводить стандартный болюс НФГ.

После успешного завершения ЧКВ продолжение антикоагулянтной терапии не рекомендуется.

Плановая антитромботическая терапия после ИМnST. Всем пациентам показан длительный прием АСК в дозе 75–100 мг 1 р/сут независимо от исходной стратегии реперфузии (A1). Пациентам без высокого риска кровотечений рекомендуется прием тикагрелора или прасугрела в дополнение к АСК на протяжении как минимум 12 мес. при отсутствии противопоказаний (A2). Пациентам с ИМnST, не способным получать тикагрелор или прасугрел, рекомендуется клопидогрел, который также снижает суммарный риск и риск тромбоза стента (A2).

Пациентам с высоким коронарным риском рекомендуется продление ДАТТ на более длительный срок. Возможно продление приема сочетания АСК с уменьшенной дозой тикагрелора (60 мг 2 р/сут) на следующие 36 мес.

Для снижения риска желудочно-кишечных кровотечений рекомендуется использовать ИПП, в ряде случаев в первые 12 мес. после ИМ рекомендуется рассмотреть переход с прасугрела или тикагрелора на клопидогрел. Следует избегать одновременного назначения клопидогрела и омепразола ввиду снижения антиагрегантного действия препарата.

Антикоагулянтная терапия ИМnST. Парентеральное введение антикоагулянтов при ОИМ рекомендовано продолжать до 8 сут., при необходимости может быть завершено ранее (A2). Фондапаринукс натрия показан для сопровождения ТЛТ и пациентам, не получившим реперфузионную терапию (B2).

Если пациент получал эноксапарин до ЧКВ, то процедуру рекомендуется выполнять на фоне его продолжающегося применения (B2). Для поддержки реперфузии при наличии противопоказаний к фондапаринуксу натрия и эноксапарину рекомендовано провести внутривенную инфузию НФГ или бивалирудином (B1).

У пациентов с высоким риском ишемических событий и низким риском кровотечений к ДАТТ рекомендуется добавить ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 р/сут (B2). Ривароксабан также рекомен-

Следует отдавать предпочтение простым формам АСК у пациентов с ИМТ >35 кг/м² или весом >120 кг.

При непереносимости АСК для пациентов со стабильной ИБС рекомендуется клопидогрел в дозе 75 мг/сут. Преимущества клопидогрела перед АСК показаны у пациентов с периферическим атеросклерозом и перемежающейся хромотой.

Тикагрелор следует рассмотреть для пациентов, не переносящих АСК и клопидогрел.

Профилактика ССО у пациентов с ИБС без стенокардии. У пациентов с диагностированной ИБС с поражением коронарных артерий без стенокардии рекомендуется АСК в дозе 75–100 мг/сут. Пациентам с высоким и средним риском ишемических событий и низким риском кровотечения рекомендуется клопидогрел, prasugrel или тикагрелор. Высокий риск определяют при наличии у пациента многососудистого поражения коронарных артерий (стенозы $>50\%$) в сочетании как минимум с одним из следующих признаков: сахарный диабет, перенесенный ИМ, атеросклеротическое поражение периферических артерий, хроническая болезнь почек с рСКФ от 15 до 59 мл/мин/1,73 м².

Средним риск считают при наличии как минимум одного из признаков: многососудистое поражение коронарных артерий, сахарный диабет, рецидивирующий ИМ, ЗПА, ХСН или хроническая болезнь почек с рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м².

Усиление терапии АСК вторым антитромботическим препаратом. У пациентов с высоким ишемическим риском и невысоким риском кровотечений рекомендуется сочетание АСК с тикагрелором в дозе 60 мг 2 р/сут.

У пациентов со стабильной ИБС, высоким риском тромботических осложнений и невысоким риском кровотечений рекомендуется длительное использование АСК в дозе 75–100 мг в сочетании с ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 р/сут (исследование COMPASS). К пациентам с высоким риском тромботических осложнений относятся перенесшие ИМ с многососудистым коронарным атеросклерозом, возрастом старше 65 лет или с двумя факторами риска: курение, сахарный диабет, нетяжелая ХСН,

гулянты. Применение антиагрегантов при ФП не рекомендуется, однако препараты могут назначаться по другим показаниям, например, при сочетании ИБС + ФП.

Особенности применения антикоагулянтов при ФП в соответствии с клиническими рекомендациями [24] представлены ниже.

Оценка риска тромбоэмболических осложнений. Перед назначением антикоагулянта рекомендуется оценивать риск кровотечений (C5). Используется шкала $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, подробная информация о которой содержится в приложении (B2). Наличие геморрагического риска не является основанием для неназначения антикоагулянта, если это не противоречит инструкции по применению препарата. Применение антиагрегантов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений не рекомендуется (A1).

Абсолютные показания к назначению антикоагулянта:

- мужчинам с баллом $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$;
- женщинам с баллом $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$.

При наборе мужчиной 1 балла или женщиной 2 баллов назначение антикоагулянта проводится с учетом индивидуальных особенностей пациента (B2).

Выбор антикоагулянта:

- ПОАК более предпочтительны, чем варфарин;
- рекомендуется использовать полные дозы ПОАК, за исключением особых ситуаций;
- недопустимо необоснованное снижение дозировок антикоагулянтов.

Варфарин как безальтернативный антикоагулянт (C4) назначается:

- при митральном стенозе умеренной или тяжелой степени;
- наличии механического искусственного клапана сердца.

Контроль МНО при приеме варфарина (A1):

- контроль МНО при назначении варфарина должен быть регулярным, проводиться в одной лаборатории;
- необходимо удерживать МНО в целевом диапазоне МНО: 2,0–3,0 как можно дольше, оптимально $\geq 65\%$ времени;
- при частом ($\geq 30\%$ времени) нахождении МНО вне тера-



певтического диапазона рекомендуется перевод пациента с варфарина на ПОАК при отсутствии противопоказаний.

Применение антикоагулянтов при проведении кардиоверсии. Восстановление синусового ритма может осложниться тромбоэмболией при отсутствии антикоагулянтной терапии и наличии тромба в левом предсердии, поэтому кардиоверсия обязательно сопровождается антикоагулянтной поддержкой независимо от балла CHA₂DS₂-VASc (A2).

При длительности эпизода ФП 48 ч. и более необходимо проведение антикоагулянтной терапии продолжительностью не менее 3 недель (A2).

При длительности эпизода ФП менее 48 ч. у пациентов, не получавших ранее антикоагулянт, следует начать терапию эноксапарином натрия или гепарином натрия в лечебных дозах (B3).

После проведения кардиоверсии терапия антикоагулянтом проводится на протяжении 4 недель, а в случаях инициации терапии НФГ или НМГ возможен перевод на ПОАК или варфарин (C4). После 4 недель терапии решение о продолжении терапии антикоагулянтом принимается на основании балла CHA₂DS₂-VASc.

Применение антикоагулянта при развитии ИИ на фоне ФП. При развитии ИИ терапия антикоагулянтом прерывается на 1–12 сут. для исключения геморрагической трансформации ИИ. До начала или возобновления терапии антикоагулянтом назначается АСК, но после ИИ назначение комбинации АСК и антикоагулянта не рекомендуется (B2).

Применение антикоагулянта при сочетании ФП и ИБС. Тройная антитромботическая терапия после ОКС и ЧКВ:

- назначается пациентам с высоким риском ИИ;
- включает АСК, клопидогрел и ПОАК или варфарин;
- тикагрелор и прасургрел не рекомендуются в качестве компонентов тройной антитромботической терапии;
- продолжительность терапии — 1–6 мес. (B2).

Комбинация ПОАК и клопидогрела:

- рекомендуется при значительном риске геморрагических осложнений (B2);





- предпочтение отдается ПОАК, а не варфарину (А2);
- переход на монотерапию ПОАК рекомендуется через 12 мес. после проведения ЧКВ.

4.4. Применение антикоагулянтов при тромбозе глубоких вен голени



Антикоагулянты при ТГВ назначаются с целью предотвращения прогрессирования и рецидивирования тромбоза, снижения риска ТЭЛА [25]. Антикоагулянты не способствуют реканализации тромба, но препятствуют его росту. Выделяют три фазы антикоагулянтной терапии при ТГВ:

- начальная терапия — 21 день от начала лечения;
- основная — до 3–6 мес.;
- продленная профилактика рецидива ТГВ/ТЭЛА.

Начальная и основная терапия с минимальной длительностью 3 мес. и максимальной — до 6 мес. лечения проводится всем пациентам с ТГВ.

Исключениями являются противопоказания к лечению антикоагулянтами, прогрессирование тромбоза на фоне адекватного лечения, дистальный ТГВ. В данных случаях — хирургическая тактика.

Для проведения начальной и основной (длительной) терапии ТГВ рекомендуются следующие препараты, используемые в лечебных дозах:

- НФГ;
- НМГ;
- АВК;
- фондапаринукс натрия;
- ПОАК.

Предпочтение необходимо отдавать ПОАК. Так пероральное применение ривароксабана и апиксабана обеспечивает одинаково быстрый эффект сопоставимый с подкожным введением НМГ



и НФГ. При этом до применения дабигатрана этексилата необходимо введение НФГ или НМГ на протяжении не менее 5 сут.

ПОАК для начальной и основной терапии не применяются:

- при ТГВ, осложненном ТЭЛА высокого риска смерти;
- в критическом состоянии пациентов;
- при тяжелой почечной недостаточности (КлКр < 15 мл/мин для апиксабана и ривароксабана, КлКр < 30 мл/мин для дабигатрана этексилата);
- заболевании печени (умеренной или тяжелой степени тяжести);
- антифосфолипидном синдроме;
- в случае риска значимых лекарственных взаимодействий.

Терапией выбора при лечении ТЭЛА высокого риска смерти является внутривенная инфузия НФГ, доза которого подбирается по массе тела. В случае ТГВ, осложненном ТЭЛА и стабильной гемодинамикой, препараты выбора — НМГ или фондапаринукс натрия, используемые подкожно в подобранных по массе тела дозах. В данном случае ПОАК не назначаются до достижения стабильного состояния пациента (в среднем 2–3 сут.).

Продленная профилактика рецидива ТГВ/ТЭЛА. После завершения фазы основной терапии решение вопроса о продленной фазе (профилактике рецидива) зависит от риска рецидива ВТЭО, который обусловлен тем, что спровоцировало ТГВ, и выявлением дополнительных факторов риска ТГВ, и от риска развития геморрагических осложнений [25].

В настоящее время существует ряд шкал для оценки риска рецидива ВТЭО: HERDOO-2, Vienna, DASH.

В зависимости от частоты развития рецидивов ВТЭО в течение 1 г. выделяют низкий (менее 3 % в г.), умеренный (3–8 % в г.) и высокий (более 8 % в г.) риски рецидивов.

При решении вопроса о необходимости продленного лечения антикоагулянтами учитывают большие кровотечения, преимущественно — фатальные случаи.

В случае развития небольших клинически значимых кровотечений решение вопроса о необходимости продленного лечения



антикоагулянтами зависит от частоты их возникновения, того, как данные кровотечения влияют на качество жизни и вызывают ли они долгосрочные последствия.

Таким образом, продленная терапия антикоагулянтами преимущественно показана, когда польза от снижения риска рецидива ВТЭО достоверно выше риска развития больших фатальных кровотечений. При решении вопроса о необходимости продленной фазы, она продолжается неопределенно долго с регулярной оценкой пользы и риска продленной терапии антикоагулянтами, которая проводится каждые 6–12 мес.

Существует несколько шкал для оценки индивидуального риска кровотечений при ВТЭО. К наиболее актуальным относят ACCP, VTE-BLED, RIETE, HAS-BLED. Необходимо учитывать, что данные шкалы не прошли валидизацию и все они использовались в работах по оценке безопасности лечения АВК.

Рекомендуемая длительность терапии антикоагулянтами в зависимости от риска рецидива тромбоза:

Факторы риска	Риск рецидива ВТЭО	Длительность лечения
Большой транзиторный фактор (оперативное вмешательство с проведением общей анестезии более 30 мин.; соблюдение постельного режима 3 дня и более при лечении в стационаре вследствие терапевтического заболевания; травма с наличием переломов). Малый транзиторный фактор (лечение эстрогенами или комбинированными оральными контрацептивами или проведение контрацепции эстрогенами; беременность, роды, послеродовый период)	Низкий (менее 3 % в г.)	3 мес.
Малый транзиторный фактор (оперативное вмешательство с проведением общей анестезии менее 30 мин.; лечение в стационаре менее 3 дней или постельный режим)	Умеренный (3–8 % в г.)	Рассмотреть продленную фазу в отсутствие



Факторы риска	Риск рецидива ВТЭО	Длительность лечения
амбулаторно на протяжении 3 дней и более вследствие острого заболевания; травма нижней конечности (без перелома), повлекшая ограничение активности длительностью 3 сут. и более; длительный авиаперелет). Малый персистирующий фактор (воспалительное заболевание толстой кишки, активное аутоиммунное заболевание). Неспровоцированный		высокого риска кровотечения
Активный рак. Антифосфолипидный синдром. Рецидив ТГВ при отсутствии большого транзитного фактора риска	Высокий (более 8 % в г.)	Рекомендована продленная фаза

При проведении продленной фазы необходимо отдавать предпочтение ПОАК. Варфарин показан только при наличии противопоказаний к ПОАК.

В случае положительного решения о продленной фазе, но отсутствии высокого риска рецидива ВТЭО используются редуцированные дозы ПОАК (апиксабан в дозе 2,5 мг 2 р/сут и ривароксабан по 10 мг/сут).

В случае ограничений к применению ПОАК рекомендуется рассмотреть НМГ для продленной терапии антикоагулянтами.

Предпочтение НМГ отдается в случае ТГВ на фоне:

- онкологического заболевания ЖКТ;
- опухолей (внутрипросветных) мочеполовой системы;
- тромбоцитопении;
- клинически значимой печеночной или почечной недостаточности;
- лечение препаратами, влияющими на активность Р-гликопротеина и/или ферментов цитохрома P450 3A4;
- заболеваний и состояний, влияющих на всасывание и метаболизм ПОАК.



4.5. Алгоритмы перевода пациента с одного антикоагулянта на другой

Ключевой принцип, которым следует руководствоваться при переводе пациента с одного антикоагулянта на другой, заключается в следующем: новый препарат должен начать действовать тогда, когда кончится действие старого.

Действие НФГ, НМГ и ПОАК начинается практически сразу и быстро заканчивается. Эффект варфарина, напротив, развивается через 2–3 дня от начала приема и прекращается через 3–4 дня после его окончания.

Перевод с парентеральных форм антикоагулянтов (НМГ, НФГ) на ПОАК. ПОАК необходимо начать принимать за 0–2 ч. до следующего планового парентерального введения антикоагулянта или в момент прекращения непрерывного парентерального введения препарата.

Перевод с ПОАК на парентеральные формы антикоагулянтов (НМГ, НФГ). Перевод с ривароксабана, апиксабана на парентеральный антикоагулянт осуществляют во время предполагаемого приема следующей дозы ПОАК.

Парентеральное введение антикоагулянта необходимо начинать через 12 ч. после приема последней дозы дабигатрана этексилата.

Перевод с одного препарата группы ПОАК на другой представитель ПОАК. Любой представитель группы ПОАК можно принимать вместо следующей дозы другого препарата, относящегося к группе ПОАК.

Перевод с варфарина на ПОАК. Для определения сроков назначения ПОАК после лечения варфарином необходимо оценить уровень МНО.

При МНО менее 2,0 любой ПОАК назначается в тот же день.

Особенности назначения ривароксабана:

- при ТГВ и ТЭЛА следует начать лечение ривароксабаном при МНО $\leq 2,5$;

ционного риска тромбозмболических осложнений, группы анти-тромботического препарата и их сочетаний [26].

Тактика ведения пациентов при плановых оперативных вмешательствах, получающих антиагреганты. При проведении моно-терапии АСК в большинстве хирургических ситуаций (кроме нейрохирургии и простатэктомии) в периоперационный период терапию данным препаратом рекомендуется продолжить.

В случае планирования инвазивного вмешательства с высоким риском кровотечений АСК, клопидогрел, тикагрелор отменяют за 5 дней, прасугрел — за 7 дней до вмешательства.

При проведении ДАТТ после недавно перенесенного ОКС или стентирования венечных артерий и планировании инвазивного вмешательства с низким риском кровотечений терапию антиагрегантами не прекращают. В случае планирования у таких пациентов оперативного вмешательства с высоким риском кровотечения последнее по возможности необходимо отложить. Если невозможно отсрочить проведение планового оперативного вмешательства, необходимо продолжить принимать АСК, а клопидогрел, тикагрелор или прасугрел отменить за 5 дней до вмешательства.

Тактика ведения пациентов при плановых оперативных вмешательствах, получающих антикоагулянты. 1. Терапия варфарином. При планировании оперативного вмешательства с низким риском кровотечения (в т. ч. при проведении гастроскопии и колоноскопии с биопсией, но без полипэктомии) терапию варфарином рекомендуется продолжить.

При планировании других оперативных вмешательств тактика ведения пациентов зависит от периоперационного тромбозмболического риска.

При низком и умеренном риске тромбозов терапия варфарином прекращается за 5 дней до операции; за 1 день до оперативного вмешательства оценивается величина МНО.

У пациентов с высоким риском тромбозов проводится мост-терапия гепаринами по следующей схеме:

- за 5 дней до операции отменяется варфарин, и за 2–3 дня до операции назначаются НМГ или НФГ;



- последнее подкожное введение НМГ проводится за 12 ч., а внутривенного НФГ — за 4–5 ч. до операции;
- в день накануне операции оценивается величина МНО (рекомендуемый уровень — $<1,5$);
- после оперативного вмешательства введение НФГ и НМГ возобновляют через 6–48 ч., а прием варфарина — после достижения устойчивого гемостаза;
- одновременное введение НМГ/НФГ и варфарина продолжается до достижения целевого МНО по результатам двух исследований, оцененных с интервалом не менее 12–24 ч.

2. Терапия ПОАК. При планировании оперативного вмешательства с низким риском кровотечения терапию ПОАК рекомендуется продолжить.

Сроки отмены ривароксабана и апиксабана до планового оперативного вмешательства:

КлКр, мл/мин	Умеренный риск кровотечения, ч.	Высокий риск кровотечения, ч.
Более 30	24	48
15–30	36	48
Менее 15	Противопоказаны	

Сроки отмены дабигатрана до планового оперативного вмешательства:

КлКр, мл/мин	Умеренный риск кровотечения, ч.	Высокий риск кровотечения, ч.
Более 80	24	48
50–79	36	72
30–49	48	96
Менее 30	Противопоказан	

Возобновление приема ПОАК после хирургического вмешательства с умеренным риском кровотечений рекомендуется через 24 ч.; с высоким риском кровотечений — через 48 ч. при условии достижения стабильного гемостаза.



4.7. Антидоты антитромботических препаратов

При неотложных инвазивных вмешательствах необходимо быстрое прерывание эффектов антитромботических препаратов.

Купирование эффектов антикоагулянтов. Для купирования эффекта НФГ рекомендуется внутривенное введение специфического антидота протамина сульфата, связывающего гепарин в неактивные комплексы. Препарат используется в средней дозе 1 мг на каждые 100 МЕ гепарина натрия. Не следует превышать дозу 150 мг/ч.

Для купирования эффекта НМГ также используется протамина сульфат, однако он обладает значительно меньшей активностью и нейтрализует только 60 % анти-Ха-активности. Препарат используется в дозе 1 мг на каждые 100 анти-Ха-МЕ НМГ.

Фондапаринукс натрия не имеет специфического антидота. В случае передозировки проводится симптоматическая терапия.

Для прерывания эффекта варфарина перед экстренным оперативным вмешательством применяется препарат «факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации [Протромбиновый комплекс]» (Октаплекс, Коаплекс, Протромплекс 600), представляющий собой концентрат протромбинового комплекса. В случае недоступности концентрата протромбинового комплекса возможно использование свежезамороженной плазмы.

Эффект от имеющегося в РФ препарата менадиона натрия биосульфита (Викасол) развивается медленно, и данный препарат не может использоваться для экстренного прерывания эффектов варфарина, т. к. не способен быстро восстанавливать витамин K₁-зависимые факторы свертывания. Пероральная форма витамина K₁ (фитоменадион), позволяющая в течение суток значимо снизить МНО, в РФ не зарегистрирована.

Специфическим антидотом прямых селективных ингибиторов Ха фактора (ривароксабана и апиксабана) является незарегистрированный в РФ препарат андексанет альфа (Андекса),



представляющий собой рекомбинантную молекулу Ха фактора, способную прочно связываться с ривароксабаном и апиксабаном, но лишенную антикоагулянтной активности. В условиях отсутствия этого препарата проводится посиндромная терапия с возможным введением концентрата протромбинового комплекса транексамовой кислоты.

Для купирования эффекта дабигатрана этексилата применяется специфический антагонист идаруцизумаб (Праксбайнд), представляющий собой Fab-фрагмент человеческого моноклонального антитела к дабигатрану. Препарат вводится внутривенно по 5 мг.

Купирование эффектов антиагрегантов. Специфических антидотов антиагрегантов не разработано. Для купирования эффектов антиагрегантов применяется тромбоцитарный концентрат по 1 дозе на 7 кг массы пациента, который вводится через 2 ч. и более после применения АСК и 12–24 ч. после предшествующей дозы клопидогрела.

До трансфузии тромбоцитов рекомендуется внутривенное введение транексамовой кислоты в дозе 15 мг/кг (или 1 г). Данная рекомендация обусловлена необходимостью стабилизации сгустка.



|||||

1. Какая тактика применения антитромботических препаратов при ОКС?
2. Какая тактика применения антитромботических препаратов при стабильной ИБС?
3. Какая тактика применения антитромботических препаратов при ФП?
4. Какая тактика применения антитромботических препаратов при ТГВ и ТЭЛА?
5. Какие алгоритмы перевода с одного антикоагулянта на другой?

Заключение

Антиагреганты и антикоагулянты занимают ключевое место в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, являясь основой профилактики и лечения тромботических и тромбоэмболических осложнений. Благодаря постоянному развитию фармацевтической науки и клинической фармакологии появилось множество препаратов с различными механизмами действия, фармакокинетическими характеристиками и спектром безопасности. Это позволило значительно повысить эффективность противотромботической терапии и снизить риск жизнеугрожающих осложнений, таких как инфаркты, инсульты и венозная тромбоэмболия.

Однако широкий выбор лекарственных средств сопряжен с необходимостью глубокого понимания их действия, особенностей взаимодействия с другими препаратами, влияния на организм пациента в зависимости от возраста, пола, наличия сопутствующих патологий и генетических особенностей. Важнейшими аспектами остаются индивидуализация терапии, тщательный подбор доз, мониторинг антикоагулянтного и антиагрегантного эффекта, своевременная коррекция при развитии осложнений, а также обучение пациентов правилам приема данных препаратов.

В последние годы произошел переход от использования традиционных антикоагулянтов, требующих частого лабораторного контроля и строгой диеты, к новым ПОАК, обладающим предсказуемым фармакологическим действием и более высо-



ким профилем безопасности. Тем не менее, применение даже самых современных препаратов требует осторожности и знания потенциальных рисков, включая возможность кровотечений, необходимость коррекции дозы при почечной или печеночной недостаточности, а также индивидуального подхода к каждому конкретному случаю.

Важно помнить, что эффективная и безопасная антиагрегантная и антикоагулянтная терапия — это результат не только правильного выбора препарата, но и слаженной работы всей медицинской команды — врача, провизора, лаборанта — и самого пациента. Именно комплексный подход, опирающийся на современные научные данные и клинические рекомендации, позволяет добиться максимального терапевтического эффекта и минимизировать риск осложнений.

Дальнейшие исследования в области персонализированной медицины, генетического тестирования и новых антикоагулянтных соединений обещают еще больше повысить качество противотромботической помощи и расширить горизонты ее применения в клинической практике.

Тестовые задания

1. Какой механизм действия характерен для АСК?
А) блокада P_2Y_{12} -рецепторов;
В) ингибирование ЦОГ;
С) блокада гликопротеин IIb/IIIa-рецепторов;
D) ингибирование тромбина.
2. Какой антикоагулянт действует через АТ III?
А) варфарин;
В) ривароксабан;
С) гепарин;
D) дабигатран.
3. У пациента развилась ГИТ. Какой препарат можно использовать?
А) варфарин;
В) аргатробан;
С) аспирин;
D) клопидогрел.
4. Какой препарат является ПОАК?
А) гепарин;
В) варфарин;
С) эноксапарин;
D) апиксабан.



5. Какой побочный эффект наиболее характерен для варфарина?

- А) гиперкалиемия;
- В) кровотечения;
- С) остеопороз;
- Д) тромбоцитопения.

6. Какой антиагрегант блокирует гликопротеин IIb/IIIa-рецепторы?

- А) аспирин;
- В) клопидогрел;
- С) тирофибан;
- Д) тикагрелор.

7. Какой препарат имеет фиксированную дозировку без лабораторного мониторинга?

- А) варфарин;
- В) гепарин;
- С) апиксабан;
- Д) фенилин.

8. Какой антикоагулянт противопоказан при тяжелой почечной недостаточности?

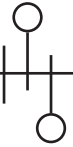
- А) варфарин;
- В) дабигатран;
- С) апиксабан;
- Д) ривароксабан.

9. Какой препарат используется для профилактики тромбозов у беременных?

- А) варфарин;
- В) ривароксабан;
- С) гепарин;
- Д) дабигатран.

10. Какой антиагрегант требует активации в печени?

- А) тикагрелор;



- В) клопидогрел;
- С) аспирин;
- Д) празугрел.

11. Какой побочный эффект характерен для НМГ?

- А) гиперкалиемия;
- В) гепатит;
- С) гипогликемия;
- Д) гипертензия.

12. Какой препарат является АВК?

- А) гепарин;
- В) варфарин;
- С) аспирин;
- Д) клопидогрел.

13. Какой антиагрегант имеет наименьший риск желудочно-кишечных кровотечений?

- А) аспирин;
- В) клопидогрел;
- С) тикагрелор;
- Д) празугрел.

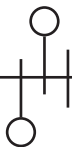
14. Какой препарат используется при ОКС?

- А) только аспирин;
- В) только варфарин;
- С) двойная антиагрегантная терапия;
- Д) только гепарин.

15. Какой антикоагулянт может вызвать остеопороз при длительном применении?

- А) апиксабан;
- В) гепарин;
- С) дабигатран;
- Д) ривароксабан.





16. Какой препарат является моноклональным антителом?

- А) абциксимаб;
- В) тирофибан;
- С) эптифибатид;
- Д) все перечисленные.

17. Какой антикоагулянт имеет самое быстрое начало действия?

- А) варфарин;
- В) гепарин;
- С) дабигатран;
- Д) апиксабан.

18. Какой препарат противопоказан при активном кровотечении?

- А) все антикоагулянты;
- В) только варфарин;
- С) только гепарин;
- Д) только ПОАК.

**19. Какой антиагрегант имеет наивысший риск развития тромбо-
тической тромбоцитопенической пурпуры?**

- А) аспирин;
- В) клопидогрел;
- С) тикагрелор;
- Д) тирофибан.

**20. Какой препарат применяется для нейтрализации эффекта ге-
парина?**

- А) протромбин;
- В) протамин сульфат;
- С) витамин К;
- Д) фибриноген.

Ответы на тестовые задания

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
B	C	B	D	B	C	C	B	C	B
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
A	B	B	C	B	A	B	A	D	B



СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Brunton L. L., Hilal-Dandan R., Knollmann B. C. Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of Therapeutics. 13th ed. McGraw Hill, 2018. 1440 p.

2. Контактная активация протеолитических систем плазмы крови. Новые концепции о механизмах активации и биорегулирующих функциях / Г. А. Яровая, Т. Б. Блохина, Е. А. Нешкова // Лабораторная медицина. 2008. № 9. С. 19–26. URL: <https://clck.ru/3PNyzH> (дата обращения: 05. 06.2025).

3. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей / Ассоц. сердечно-сосудистых хирургов России, Росс. о-во ангиологов и сосудистых хирургов, Росс. о-во хирургов, Росс. кардиолог. о-во, Росс. ассоц. эндокринологов. Москва, 2019. URL: <https://clck.ru/3PNzSk> (дата обращения: 05.06.2025).

4. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака : клинические рекомендации / Ассоц. нейрохирургов России, Всеросс. о-во неврологов, Нац. ассоц. по борьбе с инсультом, Союз реабилитологов России, Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов. 2024. URL: <https://clck.ru/3PPG5m> (дата обращения: 05.06.2025).

5. Клиническая фармакология / под ред. В. И. Петрова, Д. А. Сычева, А. Л. Хохлова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2024. 816 с.

6. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high

risk patients / Antithrombotic Trialists' Collaboration // British Medical Journal. 2002. Vol. 324, Iss. 7330. P. 71–86. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>.

7. Танащян М. М., Раскуражев А. А., Кузнецова П. И. Аспирин: легенда продолжается // Профилактическая медицина. 2018. Т. 21, № 5. С. 124–129. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed201821051124>.

8. Лагута П. С., Карпов Ю. А. Аспирин: история и современность // Российский медицинский журнал. 2012. Т. 20, № 25. С. 1256–1263. EDN: <https://www.elibrary.ru/nyuahy>.

9. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде : клинические рекомендации / Росс. о-во акушеров-гинекологов, Ассоц. анестезиологов-реаниматологов, Ассоц. акушерск. анестезиологов-реаниматологов. 2021. URL: <https://clck.ru/3PPJPq> (дата обращения: 05.06.2025).

10. Панченко Е. П. Механизмы действия тикагрелора // Атеротромбоз. 2014. № 2. С. 94–104. URL: <https://clck.ru/3PPJWU> (дата обращения: 05.06.2025).

11. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы : клинические рекомендации / Ассоц. сердечно-сосудист. хирургов России, Росс. кардиолог. о-во, Росс. науч. о-во специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Росс. о-во скор. мед. помощи. 2024. URL: <https://clck.ru/3PPJmk> (дата обращения: 05.06.2025).

12. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы : клинические рекомендации / Ассоц. сердечно-сосудист. хирургов России, Росс. кардиологическое о-во, Росс. науч. о-во специалистов по рентгенэндоваскулярн. диагностике и лечению, Росс. о-во скорой мед. помощи. 2024. URL: <https://clck.ru/3PPJvY> (дата обращения: 05.06.2025).

13. Богачев В. Ю. Новое поколение низкомолекулярных гепаринов. Фокус на бемипарин // Флебология. 2011. Т. 5, № 2. С. 64–69. URL: <https://clck.ru/3PPK49> (дата обращения: 05.06.2025).

14. Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы. 2-е изд., перераб. и доп. М. : Медицина, 1988. 528 с.

15. Дударенко С. В., Ежова О. А. Гепарининдуцированная тромбоцитопения // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2018. Т. 2, № 1. С. 252–257. URL: <https://rep.bsmu.by/handle/BSMU/19373> (дата обращения: 05.06.2025).

16. Acute adrenal insufficiency secondary to heparin-induced thrombocytopenia-thrombosis syndrome / J. F. Bleasel, J. E. Rasko, K. A. Rickard, G. Richards // Medical Journal of Australia. 1992. Vol. 157, Iss. 3. P. 192–193. DOI: <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1992.tb137086.x>.

17. Нетесин Е. С., Кузнецов С. М., Голуб И. Е. Клинико-лабораторный контроль антикоагулянтной терапии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2007. Т. 70, № 3. С. 109–113. EDN: <https://www.elibrary.ru/pexmmd>.

18. Султонова А. А. Ген VKORC1 / А. А. Султонова // ГЕНОКАРТА. Генетическая энциклопедия. 2020. URL: <https://clck.ru/3PPL4C> (дата обращения: 17.08.2024).

19. Мубаракшина О. А., Сомова М. Н., Батищева Г. А. Фармакогенетика варфарина: современное состояние вопроса // Consilium Medicum. 2019. Т. 21, № 10. С. 74–78. URL: <https://clck.ru/3PPLJg> (дата обращения: 05.06.2025).

20. Czogalla K. J., Watzka M., Oldenburg J. Structural Modeling Insights into Human VKORC1 Phenotypes // Nutrients. 2015. Vol. 7, Iss. 8. P. 6837–6851. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7085313>.

21. Переверзева К. Г., Якушин С. С., Коршикова А. А. Возможности применения антикоагулянтной терапии в кардиологической практике при тромбоцитопении // Российский кардиологический журнал. 2023. Т. 28, № 8. С. 98–105. URL: <https://clck.ru/3PPLay> (дата обращения: 05.06.2025).

22. Стабильная ишемическая болезнь сердца : клинические рекомендации / Ассоц. сердечно-сосудист. хирургов России, Росс. кардиолог. о-во, Нац. о-во по изучению атеросклероза, Нац. о-во по атеротромбозу, Росс. о-во рентгенологов и радиологов, Росс. науч. о-во специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Росс. о-во кардиосомат. реабилитации и вторич. профилактики, Росс. ассоц. специалистов ультразвуков. диагностики в медицине. 2024. URL: <https://clck.ru/3PPLob> (дата обращения: 05.06.2025).



23. Шахматова О.О., Комаров А.Л. Прасугрел в лечении пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожным коронарным вмешательством: современное состояние проблемы // Атеротромбоз. 2018. № 1. С. 52–66. URL: <https://clck.ru/3PPLua> (дата обращения: 05.06.2025).

24. Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых : клинические рекомендации / Ассоц. сердечно-сосудист. хирургов России, Росс. кардиолог. о-во, Всеросс. науч. о-во специалистов по клин. электрофизиологии, аритмологии и электростимуляции. 2020. URL: <https://clck.ru/3PPM2L> (дата обращения: 05.06.2025).

25. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов / Е.И. Селиверстов, К.В. Лобастов, Е.А. Илюхин [и др.] // Флебология. 2023. Т. 17, № 3. С. 152–296. URL: <https://clck.ru/3PPM9M> (дата обращения: 05.06.2025).

26. Периоперационное ведение пациентов, получающих длительную антитромботическую терапию / И.Б. Заболотских, М.Ю. Киров, В.С. Афончиков [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2021. № 3. С. 7–26. URL: <https://clck.ru/3PPMb9> (дата обращения: 05.06.2025).



Приложение

Шкала оценки рисков тромбоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий CHA₂DS₂-VASc

Пункт	Расшифровка	Балл
C	XCH Cardiacdisfunction	1
H	Артериальная гипертензия Hypertension	1
A ₂	Возраст ≥75 лет Age ≥75	2
D	Сахарный диабет Diabetes	1
S ₂	Инсульт/ТЭЛА Stroke	2
VASc	Заболевание периферических сосудов Vascular disease	1
–	Возраст ≥65 лет	1
–	Женский пол	1

Абсолютные показания к инициации антикоагулянтной терапии при неклапанной ФП:

- CHA₂DS₂-VASc ≥2 у мужчин;
- CHA₂DS₂-VASc ≥3 у женщин.

Учебное издание

Изможерова Надежда Владимировна

Бахтин Виктор Михайлович

Кадников Леонид Игоревич

Шамбатов Мураз Акбарович

Попов Артём Анатольевич

Курындина Анна Андреевна

Хромцова Оксана Михайловна

Клиническая фармакология антиагрегантов и антикоагулянтов

Учебное пособие

Редактор П. О. Долинская

Верстка К. С. Савиловой

Подписано в печать 2.12.2025. Формат 60×84 1/16
Усл. печ. л. 10,0. Уч.-изд. л. 8,74.
Гарнитура *Newton*. Тираж 100 экз.

Уральский государственный медицинский университет
Редакционно-издательский отдел УГМУ
620028, Екатеринбург, Репина, 3
+7 (343) 214-85-65
rio@usma.ru

Отпечатано в ООО «Издательство УМЦ УПИ»
620049, Екатеринбург, ул. Лобачевского, 1
+7 (343) 362-91-16, +7 (343) 362-91-17
3629116@mail.ru

Для заметок

Для заметок



9 785001 680963