

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Методические рекомендации
для студентов 4–6 курсов медицинского факультета

Бишкек 2015

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра терапии № 2 специальности «Лечебное дело»

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Методические рекомендации
для студентов 4–6 курсов медицинского факультета

УДК 615.03: 615.273.53/.55
К 49

Рецензенты:

А. Г. Полупанов – д-р мед. наук, проф.,
З. Т. Саткыналиева – канд. мед. наук, доц.

Составители:

А. Н. Даниярова – канд. мед. наук, доц.,
Г. Н. Касымова – клинический ординатор КРСУ

Рекомендовано к изданию
кафедрой терапии № 2 специальности «Лечебное дело»

К 49 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: методические рекомендации для
студентов 4–6 курсов медицинского факультета / сост.: А. Н. Дания-
рова, Г. Н. Касымова; под ред. д-ра мед. наук, проф., зав. кафедрой
терапии № 2 специальности «Лечебное дело» КРСУ И. С. Сабилова.
Бишкек: КРСУ, 2015. 83 с.

Методические рекомендации посвящены вопросам фармакотерапии нозологий, в которых по необходимости нужно применять антитромботические лекарственные средства.

В разделах рассматриваются: классификация, механизм действия препаратов, показания, противопоказания, взаимодействие с другими лекарственными средствами, а также возможности их применения в период беременности и лактации.

Методические рекомендации являются практическим руководством для выбора тромболитической и антикоагулянтной терапии.

Предназначены для студентов старших курсов и клинических ординаторов.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
Вопросы физиологии свертывающей системы крови.....	8
Классификация антитромботических лекарственных средств	9
Антиагреганты	12
Антикоагулянты прямого действия	29
Антикоагулянты непрямого действия.....	49
Антикоагулянтная терапия у больных пороками сердца при беременности	58
Антитромботические дефибрирующие средства.....	67
Заключение.....	81
ЛИТЕРАТУРА	82

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АДФ	– аденозиндифосфат
АКШ	– аортокоронарное шунтирование
АЛТ (АлАт)	– аланинаминотрансфераза
АСК	– ацетилсалициловая кислота
АТФ	– аденозинтрифосфат
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
ГКС	– глюкокортикостероиды
ДВС синдром	– синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, коагулопатия потребления, тромбгеморрагический синдром
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИИ	– ишемический инсульт
ИМ	– инфаркт миокарда
КБС	– коронарная болезнь сердца
КК	– клиренс креатинина
КПК	– концентрат протромбинового комплекса
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	– липопротеины очень низкой плотности
МНО	– международное нормализованное отношение
НМГ	– низкомолекулярный гепарин
НПВП	– нестероидные противовоспалительные препараты
ОПСС	– общее периферическое сосудистое сопротивление
ПК	– протромбиновый комплекс
ПНЖК	– полиненасыщенные жирные кислоты
ПТВ	– протромбиновое время

СЗП	– свежемороженая плазма
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
ТГВ	– тромбоз глубоких вен
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
цАМФ	– циклический аденозинмонофосфат
ЦОГ	– циклооксигеназа
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЭКГ	– электрокардиография
AV-блокада	– атриовентрикулярная блокада
C_{max}	– пик концентрации лекарственного вещества в крови
C_{min}	– минимальные концентрации лекарственного вещества в крови
C_{ss}	– равновесная концентрация лекарственного вещества в крови
$T_{1/2}$	– период полувыведения лекарственного вещества

ВВЕДЕНИЕ

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности.

Частота встречаемости их широко варьирует.

Среди острых нарушений мозгового кровообращения инфаркты головного мозга составляют 65–75 %, кровоизлияния (включая субарахноидальные) 15–20 %, на долю преходящих нарушений мозгового кровообращения приходится 10–15 % всех случаев острых нарушений мозгового кровообращения.

По материалам Европейской базы данных «Здоровье для всех» Европейского бюро ВОЗ (январь 2013 г.), стандартизованный коэффициент смертности (КСК) от цереброваскулярных заболеваний в Кыргызской Республике выше, чем в странах Центральной Азии и СНГ.

Заболеваемость инсультом в г. Бишкек составляет 2,9–3,2 % случаев на 1000 населения в год, смертность – 1,2 % случаев на 1000 населения в год, причем в 27 % случаев ишемический инсульт имеет прогрессирующее течение. Летальность в остром периоде инсульта в Республике достигает 43 %, увеличиваясь на 14–20 % к концу первого года после перенесенного инсульта.

Многие проведенные исследования свидетельствуют о том, что сердечно-сосудистая патология является одной из самых распространенных проблем человечества.

Следует подчеркнуть, что в большинстве случаев прогноз жизни больного определяется развитием сердечно-сосудистых осложнений, но обычное рутинное применение лекарственных средств не позволяет стабилизировать состояние больного и предупредить осложнения. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) считает, что создание современной медикаментозной помощи больным с инсультом, сердечно-сосудистыми осложнениями позволит снизить летальность в течение первого месяца заболевания до уровня 20 % и обеспечить независимость в повседневной жизни через 3 месяца после начала заболевания не менее 70 % выживших пациентов. Разработка и внедрение единых принципов лечения больных с острыми нарушени-

ями мозгового кровообращения на догоспитальном этапе, экстренная госпитализация больных должны помочь оптимизировать диагностический подход и выбор лечебных мероприятий для обеспечения наилучшего исхода заболевания, способствуя преемственности ведения больного в рамках мультидисциплинарного подхода.

Лечение неотложных состояний, таких как острый инфаркт миокарда (ОИМ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) в кардиологии, пульмонологии, сосудистой хирургии – далеко непростая задача, поскольку они развиваются внезапно, могут протекать тяжело и непосредственно угрожать жизни больного. В подавляющем большинстве случаев данные состояния возникают вне лечебных учреждений, поэтому оказывать экстренную помощь при них должен как врач любой специальности, так и студент медицинского вуза.

В данное методическое руководство включены наиболее значимые и необходимые сведения для предупреждения и лечения неотложных состояний.

Пособие рекомендовано для обучения и самостоятельной работы студентов высших медицинских учебных заведений, а также для системы послевузовского профессионального образования врачей – интернов, клинических ординаторов.

Вопросы для самоподготовки

Студент должен знать:

- классификацию антитромботических лекарственных средств;
- механизм действия антитромботических лекарственных средств;
- фармакокинетику антитромботических лекарственных средств;
- фармакодинамику антитромботических лекарственных средств;
- показания и противопоказания антитромботических лекарственных средств;
- взаимодействие антитромботических лекарственных средств с другими группами препаратов.

Студент должен уметь:

- анализировать данные фармакокинетики и фармакодинамики антитромботических лекарственных средств;
- определить оптимальный уровень дозирования, способ введения и длительность лечения антитромботическими лекарственными средствами с учетом данных фармакокинетики, фармакодинамики и течения заболевания.

ВОПРОСЫ ФИЗИОЛОГИИ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

Нормальное течение крови обеспечивается равновесной активностью свертывающей, противосвертывающей, фибринолитической систем.

Тромбоцит – центральный элемент в гемостазе. Тромб бывает белым и красным. Белый тромб образуется в артериях, который состоит из тромбоцитов, нитей фибрина и небольшого количества эритроцитов. Красный тромб может образовываться вокруг белого в венах и состоит из сети фибрина с заключенными в ней эритроцитами. Красный тромб имеет удлинённый вид, его «хвост» может легко отсоединиться и стать эмболом. Тромбы, обнаруживаемые в коронарных артериях при нестабильной стенокардии, по своему составу преимущественно белые, в то время как тромбы, наблюдаемые при инфаркте миокарда, имеют в своем составе больше эритроцитов, фибрина и являются красными. В какой-то степени именно этим объясняется эффективность тромболитических лекарственных средств при инфаркте миокарда, отсутствие их эффекта при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без зубца Q.

Стадии образования сосудистого тромба:

- повреждение эндотелия сосуда;
- адгезия, агрегация и высвобождение ряда биологических веществ, что приводит к усилению дальнейшей агрегации тромбоцитов и вызывает вазоконстрикцию;
- образование тромбина и фибрина на месте локального повреждения сосуда;
- образовавшийся тромбин может быть разрушен с помощью механизма фибринолиза, который активируется плазмином.



Этапы процесса свертывания крови

Факторы риска развития тромбозов

- I. Экзогенное влияние
- малоподвижный образ жизни, длительный постельный режим;
 - лекарственные средства (L-апарагиназа, эстроген-гестагенные препараты);
 - хирургические вмешательства;
 - травмы.
- II. Эндогенное влияние
- нарушение обмена веществ (ожирение, диабет, дислипидемии);
 - тромбоз флебит;
 - застойная сердечная недостаточность;
 - артериальная гипертензия;
 - мерцательная аритмия.
- III. Гематогенные тромбофилии
- формы, обусловленные нарушением сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (тромбоцитемии, гиперпродукция фактора Виллебранда, гемолитическая анемия);
 - формы, связанные с дефицитом и/или аномалией первичных физиологических антикоагулянтов (анти-тромбина III, протеина C, протеина S; формы, связанные с дефицитом или аномалиями плазменных факторов свертывания крови и фибринолиза, дефицит фактора XII);
 - аутоиммунные и инфекционные тромбофилии (антифосфолипидный синдром, болезнь и синдром Бехчета);
 - паранеопластические формы (синдром Труссо);
 - ятрогенные формы (катетеризация, стентирование и шунтирование сосудов, протезирование клапанов сердца).

КЛАССИФИКАЦИЯ

АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. *Антитромбоцитарные препараты* – препараты, которые тормозят адгезию и агрегацию тромбоцитов.
2. *Антикоагулянты* – препараты, которые тормозят биологическую активность основных плазменных факторов свертывающей системы крови (антикоагулянты прямого действия) или синтез этих факторов в печени (антикоагулянты непрямого действия).

3. *Фибринолитические (тромболитические) препараты* – препараты, которые растворяют фибриновый тромб.

Антитромбоцитарные препараты

I. Препараты, тормозящие адгезию тромбоцитов:

- Моноклональные антитела против фактора Виллебранда.
- Ауриントрикарбоксовая кислота.

II. Препараты, тормозящие агрегацию тромбоцитов:

A. Ингибиторы циклооксигеназы:

- Ацетилсалициловая кислота.

Б. Производные тиенопиридина:

- Тиклопидин;
- Клопидогрел;
- Нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, ибупрофен, напроксен и т. д.).

В. Ингибиторы тромбоксансинтетазы:

- Дазоксiben;
- Пирмагрел.

Г. Комбинированные ингибиторы тромбоксансинтетазы и антагонисты рецепторов для тромбоксана A₂ и эндопероксидов:

- Ридогрел;
- Пикотамид.

Д. Блокаторы гликопротеидных комплексов IIb/IIIa (или рецепторов фибриногена). Моноклональные антитела против гликопротеидов IIb/IIIa:

- Олигопептиды (МК-383).

Е. Модуляторы системы аденилатциклаза/циклическая АМФ:

- Дипиридамол (персантин, курантил);
- Простациклин и его стабильные синтетические аналоги.

Антикоагулянты прямого действия

I. Зависимые от антитромбина III ингибиторы тромбина:

- Обычный (стандартный, нефракционированный) гепарин. Низкомолекулярные (фракционированные) гепарины.
- Эноксапарин (клексан, ловенокс);
- Фраксипарин (надропарин);

- Дальтепарин (теделпарин, фрагмин);
- Сулодексид (вессел).

II. Независимые от антитромбина III ингибиторы тромбина:

- Гирудин (нативный и рекомбинантный);
- Гируген;
- Гирулог.

Олигопептиды:

- Аргатробан;
- Иногатран;
- DuP 714.

Антикоагулянты непрямого действия

Аценокумарол:

- Синкумар;
- Аценокумарин;
- Никумалон;
- Нитрофарин.

Бисгидроксикумарол:

- Дикумарин;
- Дикумарол.

Варфарин:

- Кумадин;
- Мареван.

Фениндион:

- Фенилин;
- Диндеван;
- Атромбон;
- Данилон.

Фенпрокумон

Этилбискумацетат:

- Пелентан;
- Неодикумарин;
- Промексан.

Тромболитические средства

I поколение – системные тромболитики: природные активаторы плазминогена (стрептокиназа, урокиназа).

II поколение – фибриноселективные тромболитики: рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (rt-PA, альтеплаза, актилизе), рекомбинантная проурокиназа.

III поколение – усовершенствованные rt-PA и другие активаторы плазминогена: фибринспецифичная форма rt-PA – тенектеплаза, негликолизированная форма rt-PA – ретеплаза, rt-PA с длительным периодом полувыведения – ланотеплаза, ацилированный комплекс «стрептокиназа + плазминоген», обеспечивающий направленную доставку к тромбу, фибринактивированный человеческий плазминоген.

IV поколение – усовершенствованные активаторы плазминогена III поколения (биосинтетические).

V поколение – композиции тромболитиков (rt-PA + конъюгат «урокиназа-плазминоген»).

АНТИАГРЕГАНТЫ

Ацетилсалициловая кислота

Форма выпуска:

Таблетки по 0,5 г; 0,25 г; 0,325 г; 0,1 г;

Таблетки шипучие 0,25 г; 0,3 г; 0,324 г; 0,5 г;

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь 0,36 г.

Синонимы:

Аспирин, Аспирин Кардио, Кардиомагнил, Тромбо Асс, Тромбопол.

Фармакокинетика:

- Быстро и хорошо всасывается;
- Биодоступность – 80–100 %;
- Максимальный уровень в плазме через 1–2 часа;
- Связь с белками плазмы – 80–85 %;
- Длительность действия – 4–6 часов;
- Метаболизм в печени (гидролиз – салициловая кислота);
- Экскреция препарата и метаболитов зависит от pH мочи;
- $T_{1/2}$ – 2,5–9 часов.

Фармакодинамика:

- Ингибитор синтеза простагландинов;
- Выраженное анальгетическое действие;
- Выраженное жаропонижающее действие;
- Менее выраженный противовоспалительный эффект;
- Противосвертывающее действие (торможение агрегации тромбоцитов);
- Снижает содержание сахара, мочевой кислоты, холестерина.

Особые указания

Механизм действия связан с угнетением активности ЦОГ – основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты, являющейся предшественником простагландинов, которые играют главную роль в патогенезе воспаления, боли и лихорадки. Блокада ЦОГ-1 в слизистой оболочке желудка приводит к торможению гастропротекторных простагландинов, что может обусловить изъязвление слизистой оболочки и последующее кровотечение.

Показания:

- Профилактика инфаркта миокарда;
- Острый коронарный синдром;
- После аортокоронарного шунтирования;
- После протезирования клапанов сердца;
- Ревматизм, ревматоидный артрит, инфекционно-аллергический миокардит;
- Хроническая сердечная недостаточность.

Дозировка:

- 0,25 г/сутки при ишемической болезни сердца;
- 160–325 мг аспирина всем больным с подозрением на ОИМ;
- 325 мг в сутки или для профилактики развития инфаркта миокарда у мужчин и женщин, у лиц старше 50 лет или с факторами риска КБС;
- 300–325 мг в сутки для лечения больных с преходящим нарушением мозгового кровообращения;
- 160–325 мг в сутки больным с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей.

Противопоказания:

- Гемофилия, геморрагический диатез, гипопротромбинемия;
- Кровотечения (легочные, желудочно-кишечные, маточные);

- Детский возраст (до 15 лет – риск развития синдрома Рея у детей с гипертермией на фоне вирусных заболеваний);
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- Бронхиальная астма;
- Наличие в анамнезе указаний на крапивницу, ринит, вызванные приемом АСК и других НПВС;
- Печеночная и/или почечная недостаточность;
- Повышенная чувствительность к АСК.

Побочные действия:

- *Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, рвота, диарея, кровотечения из ЖКТ.
- *Со стороны ЦНС:* головокружение, головная боль, шум в ушах.
- *Со стороны системы кроветворения:* тромбоцитопения, анемия.
- *Со стороны системы свертывания крови:* геморрагический синдром.
- *Со стороны мочевыделительной системы:* нарушение функции почек.
- *Аллергические реакции:* отек Квинке, бронхоспазм.
- *Прочие:* синдром Рея, ослабление зрения, слуха.

Особые указания

С осторожностью применяют у пациентов с заболеваниями печени и почек, при бронхиальной астме, эрозивно-язвенных поражениях и кровотечениях из ЖКТ в анамнезе. АСК даже в небольших дозах уменьшает выведение мочевой кислоты из организма, что может стать причиной острого приступа подагры у предрасположенных пациентов.

Беременность и период лактации

Противопоказан к применению в I и III триместрах беременности. Обладает тератогенным действием: при применении в I триместре приводит к развитию расщепления верхнего неба, в III триместре – вызывает торможение родовой деятельности (ингибирование синтеза простагландинов), преждевременное закрытие артериального протока у плода, гиперплазию легочных сосудов и гипертензию в малом круге кровообращения.

Лекарственное взаимодействие

При одновременном применении АСК:

- С антацидами, содержащими магний и/или алюминия гидроксид – замедляют и уменьшают всасывание ацетилсалициловой кислоты.
- С блокаторами кальциевых каналов – повышается риск развития кровотечений.
- С гепарином и непрямыми антикоагулянтами – риск кровотечения.

- С ГКС – повышается риск ulcerогенного действия и возникновения желудочно-кишечных кровотечений.
- С НПВС – повышается риск развития побочных эффектов.

Тиклопидин

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 0,25 г.

Синонимы:

Аклотин, Ангрегал, Ирифлексин, Каудалин, Паналдин.

Активное вещество: Тиклопидин.

Фармакокинетика

После приема внутрь однократной стандартной дозы тиклопидина наблюдается быстрая абсорбция, с достижением максимального уровня в плазме через 2 часа после приема.

Абсорбция практически полная.

Устойчивые уровни препарата в плазме достигаются после 7–10 дней введения 250 мг дважды в сутки. Средний период полувыведения тиклопидина при устойчивых уровнях составляет приблизительно 0–50 часов. Однако подавление агрегации тромбоцитов не зависит от уровня концентрации препарата в плазме.

Тиклопидин метаболизируется в печени.

Фармакодинамика

Тиклопидин является ингибитором агрегации тромбоцитов. Он вызывает подавление агрегации тромбоцитов и высвобождение некоторых тромбоцитарных факторов, а также удлинение времени кровотечения.

Тиклопидин подавляет агрегацию тромбоцитов в результате ингибирования АДФ-зависимого связывания фибриногена с мембраной тромбоцитов. В отличие от аспирина, он не ингибирует циклооксигеназу. Циклический АМФ тромбоцитов, по-видимому, не играет роли в этом механизме действия.

Максимальный эффект достигается на 5–8 день лечения при дозе 250 мг дважды в сутки. В терапевтической дозе тиклопидин подавляет АДФ-индуцированную (2,5 мкмоль/л) агрегацию тромбоцитов на 50–70 %. Более низкие дозы вызывают пропорционально меньшее подавление агрегации тромбоцитов.

Показания:

- Профилактика артериальных тромботических осложнений (инсульт, инфаркт миокарда).
- Профилактика ишемических осложнений у больных с хроническими заболеваниями артерий нижних конечностей (перемежающаяся хромота).
- Профилактика повторного тромбоза при хроническом гемодиализе.

Способ применения и дозы

Следует принимать внутрь.

При всех показаниях препарат назначают в дозе 250 мг 2 раза в сутки, во время или после еды. Максимальная суточная доза может составлять 1 грамм (может назначаться только в течение короткого периода времени).

При хронической почечной недостаточности необходимо снижение дозы.

Передозировка

Необходим тщательный контроль за функцией жизненно важных органов и показателем гемостаза. При передозировке рекомендуется промывание желудка.

Противопоказания:

- Геморрагические диатезы;
- Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки;
- Лейкопения, тромбоцитопения или агранулоцитоз в анамнезе;
- Аллергия к тиклопидину в анамнезе.

Побочные действия:

- *Со стороны системы кроветворения:* лейкопения (нейтропения, агранулоцитоз), аплазия костного мозга (особенно выражена у пациентов пожилого возраста), анемия, тромбоцитопения.
- *Со стороны системы гемостаза:* геморрагические проявления.
- *Со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота, диарея, боли в области желудка, повышение уровня щелочной фосфатазы, трансаминаз.
- *Со стороны кожи:* кожные высыпания, зуд.
- *Аллергические реакции:* ангионевротический отек.
- *Со стороны нервной системы:* головокружение, головная боль, шум в ушах.

В течение 1–4 месяцев лечения тиклопидином может наблюдаться повышение уровня ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов в сыворотке на 8–10 %.

Беременность и период лактации

Тиклопидин противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

Лекарственное взаимодействие

При одновременном применении тиклопидина:

- С гепарином, пероральными антикоагулянтами и тромболитиками – может существенно увеличивать риск кровотечения, поэтому должен проводиться регулярный клинический и лабораторный контроль.
- С теофиллином – риск передозировки (снижение плазменного клиренса теофиллина).
- С дигоксином – снижает на 15 % концентрацию тиклопидина в плазме крови.

Клопидогрел

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг; 300 мг.

Состав:

В 1 таблетке содержится действующее вещество клопидогрела гидросульфат в форме II – 97,875 мг (в пересчете на клопидогрел – 75,0 мг).

Активное вещество: Клопидогрел.

Синонимы:

Зилт, Клопидогрел, Нугрел, Листаб 75, Лопигрол, Плавикс.

Фармакокинетика

При курсовом приеме внутрь в дозе 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывается.

Средние пиковые концентрации неизмененного клопидогрела в плазме крови (примерно 2,2–2,5 нг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг) достигаются примерно через 45 минут после приема. Связывается с белками плазмы на 98 %.

Клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени двумя путями: первый – через эстеразы и последующий гидролиз с образованием не активного производного карбоксильной кислоты (85 % от циркулирующих метаболитов), а второй путь – через систему цитохрома P450. Вна-

чале клопидогрел метаболизируется до 2-оксо-клопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом. Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела – тиольного производного клопидогрела.

Фармакодинамика

Клопидогрел представляет из себя пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание АДФ с P2Y₁₂ рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса GPIIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов.

Благодаря необратимому связыванию тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни (примерно 7–10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

Агрегация тромбоцитов, вызванная агонистами, отличными от АДФ, также ингибируется за счет блокады усиленной активации тромбоцитов высвобождаемым АДФ.

При ежедневном приеме клопидогрела в дозе 75 мг с первого же дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается в течение 3–7 дней. После прекращения приема клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращаются к исходному уровню в среднем в течение 5 дней.

Показания:

- Профилактика атеротромботических событий у пациентов с инфарктом миокарда.
- Предотвращение атеротромботических событий (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) у пациентов с острым коронарным синдромом:
 - без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве;
 - с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса.

Способ применения и дозы

Клопидогрел следует принимать внутрь, независимо от приема пищи.

Инфаркт миокарда, ишемический инсульт и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий – препарат принимается по 75 мг один раз в сутки.

У больных с инфарктом миокарда (ИМ) лечение можно начинать с первых дней до 35 дней ИМ, а у больных с ишемическим инсультом (ИИ) – в сроки от 7 дней до 6 месяцев после ИИ.

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q) – лечение клопидогрелом должно быть начато с однократного приема нагрузочной дозы, составляющей 300 мг, а затем продолжено приемом дозы 75 мг один раз в сутки (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозах 75–325 мг в сутки). Поскольку применение более высоких доз ацетилсалициловой кислоты связано с увеличением риска кровотечений, рекомендуемая при этом показании доза ацетилсалициловой кислоты не должна превышать 100 мг. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы.

Передозировка

Симптомы: кровотечение.

Лечение: при появлении кровотечения требуется проведение адекватной терапии, переливание тромбоцитарной массы.

Противопоказания:

- Внутричерепное кровоизлияние или кровотечение из пептической язвы.
- Наследственная непереносимость лактозы.
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).
- Повышенная чувствительность к препарату.

Побочные действия:

- *Нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы:* головная боль, головокружение, парестезия, изменения вкусовых ощущений.
- *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* диарея, метеоризм.
- *Нарушения со стороны гепато-билиарной системы:* острая печеночная недостаточность, гепатит.
- *Нарушения со стороны сосудистой системы:* васкулит.

- *Нарушения со стороны кроветворения:* тромбоцитопения (число тромбоцитов $\leq 30 \cdot 10^9/l_n$), агранулоцитоз, апластическая анемия (панцитопения), анемия.
- *Нарушения со стороны иммунной системы:* анафилактические реакции, сывороточная болезнь.
- *Нарушения со стороны органов дыхания:* кровотечения из органов дыхания (кровохаркание, легочное кровотечение).
- *Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата:* артралгия, миалгия. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* ангионевротический отек, эритематозная сыпь, синдром Стивенса-Джонсона.

Особые указания

Совместное применение клопидогрела с варфарином может усилить интенсивность кровотечений за исключением особых редких клинических ситуаций, как наличие флотирующей тромба в левом желудочке, стентирование у пациентов с мерцательной аритмией, совместное применение Плавикса и варфарина не рекомендуется. Если больному предстоит плановая хирургическая операция и при этом нет необходимости в антитромбоцитарном эффекте, то за 7 дней до операции прием клопидогрела следует прекратить. Клопидогрел не следует принимать больным с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактозы и синдромом мальабсорбции.

Беременность и период лактации

В качестве меры предосторожности не рекомендуется прием клопидогрела во время беременности из-за отсутствия клинических данных по его приему беременными женщинами.

Кормление грудью в случае лечения клопидогрелом следует прекратить.

Лекарственное взаимодействие

При одновременном применении клопидогреля:

- С варфарином – риск развития кровотечений, поэтому применение этой комбинации не рекомендуется.
- С блокаторами H_2/H_3 -рецепторов – риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях).
- С гепарином – увеличивается риск развития кровотечений, поэтому одновременное применение этих препаратов требует осторожности.
- С нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) – повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений.

Ксимелагатран

Форма выпуска:

Активное вещество: Ксимелагатран (EXANTA).

Таблетки, покрытые оболочкой, 24 мг.

Фармакокинетика

После приема внутрь быстро всасывается и метаболизируется в мелагатран путем дезацетилирования эстеразами и восстановления. Биодоступность мелагатрана составляет 23 % и не зависит от приема пищи. Прием пищи замедляет абсорбцию ксимелагатрана на 1 час, C_{ss} достигается в течение 24 часов. Связывание мелагатрана с белками плазмы – менее 15 %.

В процессе метаболизма ксимелагатрана образуются также 2 промежуточных метаболита, один из которых имеет тромбин-ингибирующую активность, схожую с мелагатраном, другой метаболит фармакологически неактивен. Ксимелагатран метаболизируется в печени, легких, кишечнике и почках, не подвергается дальнейшему метаболизму и в основном выводится в неизменном виде с мочой. Биодоступность при хронической почечной недостаточности выше (21,5 %), чем у пациентов с нормальной функцией почек (15,8 %).

Фармакодинамика

Антикоагулянтное средство. Мощный, конкурентный, обратимый прямой ингибитор альфа-тромбина, конвертирующего превращение фибриногена в фибрин в коагуляционном каскаде. Ингибирует как свободный, так и связанный с фибрином тромбин, а также тромбин-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Ингибирование тромбина предотвращает развитие тромба.

Механизмом действия ксимелагатрана является прямое ингибирование тромбина.

Показания:

- Профилактика тромбозов;
- Мерцательная аритмия;
- Профилактика тромбозов и тромбоэмболий у пациентов, перенесших полостные операции.

Способ применения и дозы

Внутрь по 24 мг 2 раза в сутки (на следующий день после операции). Курс лечения – 8–11 дней.

Переход с ксимелагатрана на другие антикоагулянты (гепарин / низкомолекулярный гепарин (НМГ)) и наоборот, пациентам, получающим гепарин перед назначением ксимелагатрана лечение ксимелагатраном

подкожно и последующий прием ксимелагатрана можно начинать через 12 часов после введения последней дозы гепарина.

При необходимости продолжения профилактического применения и перехода на гепарин, первое введение гепарина должно быть выполнено через 12 часов после приема последней дозы ксимелагатрана.

Передозировка

Симптомы: кровотечение.

Лечение: отмена препарата, установление причины кровотечения.

Побочные действия:

- *Со стороны системы кровотока:* кровотечение (легочное, носовое, вагинальное), анемия.
- *Со стороны ЦНС:* головокружение, головная боль.
- *Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, рвота, запоры.
- *Со стороны мочевыделительной системы:* инфекции, задержка мочи.
- *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* снижение или повышение АД, тахи- или брадикардия.
- *Дерматологические реакции:* сыпь, зуд.

Противопоказания:

- Возраст до 18 лет;
- Масса тела менее 50 кг;
- Пожилой возраст (старше 75 лет);
- Кровотечение в связи с врожденными или приобретенными нарушениями свертывания;
- Органические заболевания с высоким риском развития кровотечения;
- Хроническая почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);
- Повышенная чувствительность к препарату.

Беременность и период лактации

Не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При применении рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

Лекарственное взаимодействие

При одновременном применении ксимелагатрана:

- С лекарственными средствами, влияющими на гемостаз или коагуляцию – риск кровотечения.
- С эритромицином повышается риск развития геморрагических осложнений.
- С антагонистами витамина К, гепарином и его производными – риск кровотечения.

Блокаторы гликопротеидных комплексов IIb/IIIa (или рецепторов фибриногена)

РеоПро (Агростат, Интегриллин)

Состав:

1 мл 0,2 % раствора для инъекций содержит абциксимаба (Fab-фрагмент химерных человеческих/мышинных моноклональных антител 7E3) 2 мг.

Форма выпуска:

Раствор для внутривенного введения: 2 мг/мл, флакон 5 мл.

Раствор для инъекций: 10 мг/5 мл, флакон 5 мл.

Фармакокинетика

После внутривенного болюсного введения концентрация свободного активного вещества в плазме быстро снижается ($T_{1/2}$ в начальной фазе – 10 мин, в терминальной фазе – 30 мин). Внутривенное введение 250 мкг/кг с последующей непрерывной инфузией со скоростью 10 мкг/мин создает постоянную концентрацию в плазме на протяжении всей инфузии.

После окончания инфузии концентрация свободного препарата в плазме быстро уменьшается в течение 6 ч, затем снижение происходит более медленно (сохраняется в крови в связанном с тромбоцитами состоянии до 10 дней).

Внутривенная болюсная инъекция (0,15–0,3 мг/кг) приводит к быстрому угнетению АДФ – индуцированной агрегации тромбоцитов. Через 2 ч после введения высоких доз (0,25 и 0,3 мг/кг) оказывается заблокированным более 80 % рецепторов GPIIb/IIIa, при этом средняя длительность кровотечения увеличивается и составляет более 30 мин. Эффект снижается постепенно: агрегация кровяных пластинок нормализуется через 48 часов, длительность кровотечения – через 24 часа.

Фармакодинамика

РеоПро – это Fab-фрагмент химерных моноклональных антител 7E3, блокирует гликопротеиновые (GP) IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) рецепторы, расположенные на поверхности тромбоцитов человека.

РеоПро ингибирует агрегацию тромбоцитов в результате предотвращения связывания фибриногена, фактора Виллебранда и других адгезивных молекул с участком (GP) IIb/IIIa рецептора на активированных тромбоцитах.

Показания:

- Склонность к тромбозам (острый инфаркт миокарда с зубцом Q в течение 12 часов после начала, постинфарктная стенокардия).

- Нестабильная стенокардия (при неэффективности традиционной терапии).
- Состояние после ангиопластики коронарных артерий или атерэктомии для предотвращения ишемических осложнений у пациентов с высоким риском реокклюзии оперированного сосуда.

Способ применения и дозы

РеоПро назначают только взрослым!

Рекомендованная доза РеоПро составляет 0,25 мг/кг болюсно с последующей внутривенной непрерывной инфузией со скоростью 0,125 мкг/кг/мин (максимум 10 мкг/мин). РеоПро следует применять в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и гепарином.

Для *стабилизации состояния больных с нестабильной стенокардией* после введения болюсной дозы проводят непрерывную инфузию, которую необходимо начинать не более чем за 24 часа до возможного проведения чрескожной коронарной ангиопластики и заканчивать через 12 часов после проведения процедуры.

Передозировка

Симптомы: профузные кровотечения, коллапс, тромбоцитопения.

Лечение: отмена препарата, переливание тромбоцитарной массы.

Противопоказания:

- Внутреннее кровотечение;
- Цереброваскулярные нарушения;
- Хирургические операции, перенесенные в течение предшествующих 2 мес.;
- Гипертонический криз;
- Ретинопатия (диабетическая или гипертоническая);
- Геморрагический диатез, тромбоцитопения (менее 100 000/мкл);
- Выраженные нарушения функции печени или почек;
- Повышенная чувствительность к препарату.

С осторожностью:

- Заболевания ЖКТ (в анамнезе);
- Прием пероральных антикоагулянтов в течение предшествующих 7 дней с уменьшением протромбинового времени в 1,2 раза и более по сравнению с исходным уровнем;
- Внутривенное введение декстрана перед коронарной ангиопластикой;
- Беременность;
- Масса тела менее 75 кг;
- Возраст старше 65 лет.

Побочные действия:

- *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* возможны кровотечения (в ближайшие 36 часов после введения), артериальная гипотензия, брадикардия, тромбоэмболия легочной артерии.
- *Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, рвота, диарея.
- *Со стороны ЦНС и периферической нервной системы:* спутанность сознания, головокружение, бессонница.
- *Со стороны костно-мышечной системы:* миопатия, миалгия.
- *Со стороны мочевыделительной системы:* задержка мочи, почечная недостаточность.
- *Со стороны системы кроветворения:* анемия, тромбоцитопения, лейкопения, лейкоцитоз.
- *Со стороны дыхательной системы:* плевральный выпот, пневмония.
- *Аллергические реакции:* кожный зуд, анафилактический шок.

Особые указания

Перед введением абциксимаба следует провести определение количества тромбоцитов, протромбинового времени, АЧТВ. Определение гемоглобина и гематокрита, а также ЭКГ проводят перед введением, через 12 часов и 24 часа после болюсной инъекции. АД и пульс контролируют каждый час в течение первых 4 часов после болюсной инъекции, а затем через 6, 12, 18, 24 часов после нее. В случае серьезного кровотечения, которое не останавливается пережатием, введение следует прекратить. Для предупреждения спонтанного кровотечения из ЖКТ – назначение блокаторов гистаминовых H₂-гистаминовых рецепторов или жидких антацидов.

Применение при беременности и кормлении грудью

При беременности применяют только в случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает риск для плода. При необходимости применения в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Лекарственное взаимодействие

При одновременном применении РеоПро:

- С антикоагулянтами, тромболитиками, антиагрегантами – повышается риск развития кровотечения.
- С моноклональными антителами – увеличивается риск развития аллергических реакций.

Дипиридамо́л

(модулятор системы аденилатциклаза / циклическая АМФ)

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 0,025 г; 0,075 г.

Состав:

1 драже или таблетка, покрытая оболочкой, содержит дипиридамола 25 или 75 мг.

Синонимы:

Апо-Дипиридамо́л, Дипиридамо́л, Курантил, Курантил N25, Курантил N75.

Активное вещество: Дипиридамо́л.

Фармакокинетика

После приема внутрь быстро всасывается в желудке (большая часть) и тонкой кишке. Биодоступность составляет 37–66 %. Максимальная концентрация в плазме крови наблюдается через 0,5–1 час после приема препарата. Связывание с белками плазмы на 80–95 %.

Накапливается в большом количестве в сердце и эритроцитах. Метаболизируется в печени с образованием моноглюкуронида, который выводится с желчью (20 %).

Период полувыведения – 20–30 мин в первой фазе, во второй фазе – около 10 часов. Возможна кумуляция (преимущественно у больных с нарушенной функцией печени).

Фармакодинамика

Антиагрегационное, ангиопротективное, иммуномодулирующее действие. Конкурентно ингибирует аденозиндезаминазу, способствуя накоплению аденозина, участвующего в регуляции коронарного кровотока, а также способности тромбоцитов к агрегации и адгезии. Блокирует фосфодиэстеразу и увеличивает содержание в клетках цАМФ.

Понижает сопротивление коронарных артерий на уровне мелких ветвей и артериол, увеличивает число коллатералей, тем самым улучшая кровоток; повышает концентрацию аденозина и синтез АТФ в миокарде, улучшает его сократимость, уменьшает ОПСС, понижает АД, улучшает микроциркуляцию, предупреждая тромбоз, нормализует венозный отток; повышает неспецифическую противовирусную резистентность.

Показания:

- Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения;
- Дисциркуляторная энцефалопатия;
- Профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений;

- Профилактика тромбоэмболии после операции по протезированию клапанов сердца.

Способ применения и дозы

Принимают внутрь, натощак, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.

Для уменьшения агрегации тромбоцитов: 75–225 мг/сут в несколько приемов, в тяжелых случаях дозу увеличивают до 600 мг/сут.

Для профилактики гриппа и других ОРВИ, особенно в период эпидемий по 50 мг/сут (2 таблетки или 2 драже по 25 мг однократно) 1 раз в неделю в течение 4–5 недель.

Следует избегать употребления кофе и чая (возможно ослабление эффекта).

Передозировка

Симптомы:

- вазодилатация;
- снижение АД;
- тахикардия;
- слабость;
- головокружение.

Лечение: при передозировке необходимо провести промывание желудка. Дилатирующее действие препарата можно купировать медленным внутривенным введением аминофиллина (50–100 мг в течение 1 мин).

Противопоказания:

- Возраст до 18 лет;
- ОИМ;
- Нестабильная стенокардия;
- Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- Аортальный стеноз;
- Хроническая сердечная недостаточность;
- Артериальная гипертензия;
- Нарушения ритма сердца;
- Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки;
- Геморрагические диатезы;
- ХОБЛ;
- Печеночная и/или почечная недостаточность;
- Гиперчувствительность к компонентам препарата.

Побочные действия:

При применении терапевтических доз побочные эффекты обычно не выражены и носят преходящий характер, обычно исчезают при более длительном применении препарата.

- *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* сердцебиение, тахикардия, синдром обкрадывания (при применении доз более 225 мг/сут), снижение АД.
- *Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, рвота, диарея.
- *Со стороны крови:* тромбоцитопения, повышенная кровоточивость.
- *Прочие:* головокружение, «шум в ушах», аллергические реакции (сыпь, ангионевротический отек).

Особые указания

У пациентов с тяжелой миастенией после назначения дипиридамола необходима коррекция доз препаратов, используемых в комплексной терапии. Больным, постоянно принимающим дипиридамол перорально, НЕЛЬЗЯ дополнительно назначать его внутривенно. Если необходимо провести тест нагрузки дипиридамолом внутривенно для диагностики заболеваний коронарных артерий, пероральный прием препарата необходимо прекратить за 24 часа до проведения процедуры. В связи с возможным головокружением, слабостью и снижением артериального давления в период приема дипиридамола, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Беременность и период лактации

Дипиридамол можно назначать при беременности и в период грудного вскармливания только в случае, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка. Дипиридамол секретируется в грудное молоко в количестве около 6 % от концентрации в плазме, поэтому в период лактации его назначают только в случаях абсолютной необходимости.

Лекарственное взаимодействие

При одновременном применении дипиридамола:

- С антикоагулянтами (гепарин, тромболитики) или ацетилсалициловой кислотой – повышается риск развития геморрагических осложнений.
- С антацидами, ксантиновыми производными (кофеин, теofilлин) – может привести к снижению эффективности дипиридамола.

- С дипиридамолом – может усиливать гипотензивное действие средств, снижающих артериальное давление, также ослаблять антихолинэргические свойства ингибиторов холинэстеразы.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Гепарин

Форма выпуска:

Флаконы по 5 мл (25000ЕД).

В герметически закрытых флаконах по 5 мл с активностью 5000, 10 000 и 20 000 ЕД в 1 мл.

Инъекционный раствор в ампулах по 0,1 мл (1 ампула содержит гепарина-натрия 500 МЕ).

Активное вещество: Гепарин натрия.

Синонимы:

Гепарина натриевая соль, Гепарин натрия, Гепарин-Рихтер, Тромбофоб, Ликвэмбин.

Фармакокинетика

Противосвертывающее действие гепарина наступает при его введении в вену, мышцу и под кожу. Гепарин действует быстро, но относительно кратковременно. При однократном введении в вену угнетение свертывания крови наступает почти сразу и продолжается 4–5 часов.

При внутримышечном введении эффект наступает через 15–30 мин и продолжается до 6 часов, а при подкожном введении действие наступает через 40–60 мин и продолжается 8–12 часов.

После подкожного введения максимальная концентрация активного вещества в плазме наблюдается через 3–4 часа. Гепарин плохо проникает через плаценту вследствие большого молекулярного веса. Не выделяется с грудным молоком. Период полувыведения из плазмы составляет 30–60 мин.

Белки плазмы крови при концентрации гепарина 2 ЕД/мл крови связывает до 95 % препарата. Период полувыведения из крови после внутривенного введения составляет при дозе 100 ЕД/кг – 56 мин, 200 ЕД/кг – 96 мин, 400 ЕД/кг – 152 мин; резко варьирует у больных во время операций на открытом сердце.

Фармакодинамика

Является физиологическим антикоагулянтом. В организме содержится в небольшом количестве в печени и в легких. Тормозит все три

фазы свертывания крови: фазу образования тромбопластина, тромбина и фибрина, а также препятствует агрегации тромбоцитов.

В больших дозах снижает агрегационные и адгезивные свойства тромбоцитов. Сам гепарин не способен вызывать лизис тромба, он лишь потенцирует действие тромболитических препаратов.

Гепарин обладает не только антикоагулирующим действием, но угнетает активность гиалуронидазы (биологически активного вещества, участвующего в регуляции тканевой проницаемости), активирует в некоторой степени фибринолитические свойства крови, улучшает коронарный кровоток.

Гиполипидемическое действие гепарина связано с повышением активности липопротеиновой липазы, участвующей в выведении хиломикронов из крови.

Показания:

- Нестабильная стенокардия;
- Острый инфаркт миокарда;
- Тромбоэмболические заболевания и их осложнения;
- Пристеночный коронарный тромб при остром коронарном синдроме;
- Тромбоэмболический инсульт кардиогенного происхождения;
- Коронарная ангиопластика (профилактика реокклюзии в первые часы или сутки);
- ДВС синдром;
- Преходящее нарушение мозгового кровообращения;
- Врожденные пороки сердца;
- Профилактика и устранение непроходимости катетеров.

Противопоказания:

- Кровотечение;
- Заболевания, сопровождающиеся нарушением процессов свертывания крови;
- Язвенные поражения ЖКТ (язвы желудка, двенадцатиперстной и подвздошной кишки, неспецифический язвенный колит, злокачественные новообразования);
- Варикозное расширение вен пищевода;
- Инсульт (геморрагический, ишемический);
- Геморрагический диатез;
- Неконтролируемая артериальная гипертензия (АД > 180/120 мм. рт. ст.);
- Гемофилия;
- Острые и хронические лейкозы;

- Инфекционный эндокардит;
- Диабетическая ретинопатия;
- Сахарный диабет тяжелого течения;
- Нарушения функции печени, почек;
- Активный туберкулез;
- Лучевая терапия;
- Повышенная чувствительность к препарату.

Способ применения и дозы

Оптимальным методом применения гепарина остается его внутривенная инфузия, которую можно начинать с 4000 ЕД для достижения заметного эффекта, затем внутривенно капельно с помощью инфузионного насоса 800–1300 ЕД/ч (20000–40000 ЕД/сут). Для контроля безопасности гепаринотерапии – контроль тромбоцитов в крови.

При необходимости назначения препарата после тромболитического лечения 4000 ЕД вводят внутривенно болюсом с дальнейшей внутривенной инфузией 24000 ЕД гепарина за сутки (контроль АЧТВ через 6 и 12 часов, удлиняя его в 1,5–2,5 раза от исходного).

Гепаринопрофилактика – подкожное введение в область живота 2500–5000 ЕД (через 6–12 часов) – показана при тромбогенном риске. Также гепарин может быть использован внутривенно и подкожно в очень низких дозах – 1 ЕД/кг/ч (около 17000 ЕД/сут).

Антагонистом гепарина является протамина сульфат. Далее приведена табл. 1 с ориентировочными дозами антидота при передозировке гепарина.

Таблица 1

Эквивалентные дозы гепаринов и протамина сульфата

Название	Дозировка	Количество протамина сульфата, мг
Гепарин	100 ЕД	1
Эноксипарин	1 мг	1
Ревипарин	1750 МЕ	17,5
Фраксипарин	0,1 мл	0,6
Дальтепарин	100 МЕ	1

Режим дозирования индивидуален, зависит от применяемой лекарственной формы и показаний (см. табл. 2).

Симптомы передозировки гепарина: кровотечения различной степени тяжести.

Лечение: при небольшом кровотечении следует уменьшить дозу или временно прекратить применение препарата. В случае сильного кровотечения внутривенно медленно вводят 1-й % раствор протамина сульфата.

Побочные действия:

- *Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, рвота, диарея, повышение активности печеночных трансаминаз.
- *Аллергические реакции:* гиперемия кожи, кожный зуд, анафилактический шок.
- *Со стороны костно-мышечной системы:* остеопороз, спонтанные переломы при длительном применении.
- *Прочие:* преходящая аллопеция, гипоальдостеронизм, гиперкалиемия.

Гепариновые тромбоцитопении:

- ранняя – развивается в первые 2–3 дня применения;
- отсроченная – на 6–12-й день применения.

Таблица 2

Сравнительная характеристика основных свойств обычного (нефракционированного) и низкомолекулярных гепаринов

Показатели	Обычный гепарин	Низкомолекулярные гепарины
1. Биодоступность, %	25–30	90–95
2. Период полувыведения, мин	40–120	180–270
3. Продолжительность антитромботического действия, ч: – подкожно введение – внутривенно болюсно	8–12 1–1,5	18–28 8–12
4. Индивидуальная чувствительность	Значительно различна	Незначительно различна
5. Лабораторный контроль	Добиться увеличения АЧТВ в 1,5–2,5 раза по сравнению с исходным	Активность анти-Ха-фактора

Показатели	Обычный гепарин	Низкомолекулярные гепарины
6. Контроль за безопасностью	Тромбоциты в крови	Тромбоциты в крови
7. Отношение анти-Ха / анти-Па-действия	1:1–2	3–4:1
8. Отношение антикоагулянтного и антитромботического действия	4:1	1:4
9. Связывание с белками крови	+++	+
10. Осложнения	Синдром отмены, тромбоцитопения, остеопороз	Тромбоцитопения
11. Способность повышать сосудистую проницаемость	+	–
12. Способность вызывать остеопороз	+++	+
13. Липолитическое действие	+++	

Беременность и период лактации

Применение препарата в период беременности возможно только по строгим показаниям, под тщательным медицинским контролем. Возможно применение препарата в период лактации по показаниям.

Лекарственное взаимодействие гепарина

Усиливают действие гепарина:	Ослабляют действие гепарина:
– Ацетилсалициловая кислота	– Антигистаминные препараты
– Варфарин	– Аскорбиновая кислота
– Дипиридамол	– Никотин
– Ибупрофен и другие НПВС	– Никотиновая кислота
– Пенициллины	– Тетрациклины
– Тромболитики	– Тироксин

Гепарин НЕЛЬЗЯ смешивать в одном шприце с другими лекарственными средствами.

Фондапаринукс

Форма выпуска:

Активное вещество: Фондапаринукс натрия (ARIXTRA).
Раствор для инъекций по 0,5 мл 2,5 мг.

Фармакокинетика

После подкожного введения фондапаринукс натрия полностью и быстро абсорбируется из места инъекции (абсолютная биодоступность 100 %). Концентрации в плазме крови, составляющие половину вышеприведенной C_{max} , достигаются через 25 мин после введения.

При введении 1 раз/сут устойчивая C_{ss} в плазме крови достигается через 3–4 дня, при этом значение C_{max} увеличивается в 1,3 раза.

У пациентов с симптомами тромбоза глубоких вен или эмболии легочной артерии проводят коррекцию дозы фондапаринукса в зависимости от массы тела: при массе тела менее 50 кг вводят дозу 5 мг, при массе тела 50–100 кг – 7,5 мг, при массе тела более 100 кг – 10 мг. Такая коррекция дозы обеспечивает сходные C_{max} и C_{min} во всех весовых группах.

После подкожного или внутривенного введения фондапаринукс распределяется таким образом, что большая часть его находится в крови и только небольшой объем – в экстравенозной жидкости. Связь с белком антитромбин III не менее 94 %.

Фондапаринукс выводится преимущественно почками в неизменном виде в течение 72 часов. $T_{1/2}$ составляет около 17 часов и около 21 часов – у пожилых лиц.

У пациентов с нормальной функцией почек средний клиренс фондапаринукса составляет 7,82 мл/мин. При почечной недостаточности тяжелой степени ($КК < 30$ мл/мин) плазменный клиренс фондапаринукс натрия примерно в 5 раз ниже, чем при нормальной функции почек. $T_{1/2}$ составляли 29 часов при умеренных и 72 часа при выраженных нарушениях функции почек.

Фармакодинамика

Антитромботическая активность является результатом селективного угнетения фактора Ха, опосредованного антитромбином III. Избирательно связываясь с антитромбином III, усиливает (примерно в 300 раз) исходную нейтрализацию фактора Ха антитромбином III. Нейтрализация фактора Ха прерывает цепочку коагуляции и ингибирует как образование тромбина, так и формирование тромбов. Не инактивирует тромбин (активированный фактор IIa) и не обладает антиагрегационным действием в отношении тромбоцитов. В дозе 2,5 мг не влияет на результаты коагуляционных

тестов (АЧТВ, активированное время свертывания, протромбиновое время, международное нормализованное отношение в плазме крови).

Показания:

- Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у больных, подвергающихся ортопедическим операциям на нижних конечностях;
- Длительный постельный режим;
- Тромбоз глубоких вен;
- Тромбоэмболия легочной артерии;
- Острый коронарный синдром, ИМ.

Способ применения и дозы

Подкожно препарат вводят поочередно в левую и правую передне-латеральную и левую и правую заднелатеральную стенки живота.

Лечение нестабильной стенокардии и/или инфаркта миокарда: рекомендуемая доза составляет 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки. Лечение следует начинать как можно раньше после установления диагноза и продолжать в течение 8 дней или до выписки пациента.

Лечение острого тромбоза глубоких вен и острой тромбоэмболии легочной артерии: рекомендуемая доза фондапаринукса для подкожного введения 1 раз в сутки составляет для пациентов с массой тела менее 50 кг – 5 мг; для пациентов с массой тела 50–100 кг – 7,5 мг; для пациентов с массой тела более 100 кг – 10 мг. Продолжительность лечения составляет не менее 5 дней. Лечение следует прекращать не ранее, чем будет возможно переключение на адекватную терапию пероральными антикоагулянтами (значения МНО от 2 до 3). Необходимо также как можно раньше добавить к лечению антагонисты витамина К, не позднее 72 часов. Продолжительность курса составляет от 5 до 9 дней.

Операция аортокоронарного шунтирования (АКШ). Фондапаринукс по возможности не назначают в течение 24 часов до операции и в течение 48 часов после АКШ.

Передозировка

Симптомы: кровотечение.

Лечение: отмена препарата, восполнение кровопотери, переливание свежезамороженной плазмы.

Противопоказания:

- Пациенты старше 75 лет;
- Возраст до 18 лет;
- Масса тела менее 50 кг;

- Инфекционный эндокардит;
- Гемофилия;
- Тромбоцитопения;
- Аневризма сосудов головного мозга;
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- Почечная недостаточность тяжелой степени (КК < 30 мл/мин);
- Повышенная чувствительность к препарату.

Беременность и период лактации:

Препарат противопоказан при беременности за исключением случаев, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Побочные действия:

- *Со стороны свертывающей системы крови:* кровотечение.
- *Со стороны пищеварительной системы:* диспепсия, диарея, боли в животе.
- *Со стороны лабораторных показателей:* повышение активности печеночных ферментов.
- *Местные реакции:* боль, гематома и гиперемия.
- *Прочие:* сукровичное отделяемое из послеоперационной раны, аллергические реакции.

Лекарственное взаимодействие

При одновременном применении фондапаринукса:

- С фибринолитическими лекарственными средствами, антагонистами рецепторов гликопротеина IIb/IIIa, гепарином – возможен риск развития кровотечения.

Фраксипарин

Форма выпуска:

Раствор для подкожного введения прозрачный, слегка опалесцирующий, бесцветный или светло-желтого цвета. 1 шприц – надропарин кальций (см. табл. 3):

- 2850 МЕ анти-Ха;
- 3800 МЕ анти-Ха;
- 5700 МЕ анти-Ха;
- 7600 МЕ анти-Ха;
- 9500 МЕ анти-Ха.

Состав:

Действующее вещество: надропарин кальция.

1 мл раствора для инъекций содержит 9500 МЕ анти-Ха надропарина кальция.

Вспомогательные вещества: кальция гидроксид или кислота соляная, вода для инъекций.

Таблица 3

Растворы для инъекций в предварительно наполненных шприцах содержат:

Объем, мл	Тип шприца	Надропарин кальция, МЕ анти-Ха
0,3	Неградуированный	2850
0,4	Неградуированный	3800
0,6	Градуированный	5700
0,8	Градуированный	7600

Активное вещество: Надропарин кальция.

Синонимы: Надропарин кальций.

Фармакокинетика

После подкожного введения максимальная анти-Ха активность (C_{max}) достигается через 3–5 часов, надропарин всасывается практически полностью (около 88 %). При внутривенном введении максимальная анти-Ха активность достигается менее чем через 10 мин, $T_{1/2}$ составляет около 2 часов. Метаболизируется в основном в печени путем десульфатирования и деполимеризации.

После подкожного введения $T_{1/2}$ составляет около 3,5 часов. Однако анти-Ха активность сохраняется в течение как минимум 18 ч после инъекции надропарина в дозе 1900 анти-Ха МЕ.

У пациентов пожилого возраста вследствие физиологического ухудшения функции почек элиминация надропарина замедляется.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени при применении **фраксипарина** с целью профилактики тромбозов, накопление надропарина не превышает таковое у пациентов с нормальной функцией почек, принимающих **фраксипарин** в лечебных дозах.

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, получающих фраксипарин. Низкомолекулярный гепарин вводится в артериальную линию петли диализа в достаточно высоких дозах для того, чтобы предотвратить свертывание крови в петле диализа.

Фармакокинетические параметры принципиально не изменяются, за исключением случая передозировки, когда прохождение препарата в системное кровообращение может вести к повышению анти-Ха факторной активности, связанному с конечной фазой почечной недостаточности.

Фармакодинамика

Антикоагулянтное средство. Оказывает антитромботическое действие. Усиливает блокирующее влияние антитромбина III на фактор Ха, который активирует переход протромбина в тромбин.

Ингибирование фактора Ха проявляется при концентрации 200 ЕД/мл, тромбина – 50 ЕД/мл. Анти-Ха активность выражена значительно больше, чем влияние на АЧТВ.

Оказывает быстрое и продолжительное действие. Обладает противовоспалительными и иммунодепрессивными свойствами (подавляет кооперативное взаимодействие Т- и В-лимфоцитов), незначительно снижает концентрацию холестерина и бета-липопротеинов в сыворотке крови. Улучшает коронарный кровоток.

Показания:

- ТЭЛА;
- Тромбозы глубоких вен;
- Профилактика тромбозов и тромбоэмболических осложнений;
- Нестабильная стенокардия;
- Не Q-волновой инфаркт миокарда;
- Дилатационная кардиомиопатия;
- Тромбофилия;
- Поздние гестозы.

Способ применения и дозы

1 мл фраксипарина эквивалентен приблизительно 9500 МЕ анти-Ха факторной активности надропарина кальция.

При подкожном введении препарат предпочтительно вводить в положении пациента лежа в область живота. Допускается введение в бедро.

Фраксипарин предназначен для подкожного и внутривенного введения. Не применять внутримышечно.

Для профилактики тромбозов: рекомендованная доза фраксипарина составляет 0,3 мл (2850 анти-Ха, МЕ) подкожно. Препарат вводят за 2–4 часа до операции, затем – 1 раз/сут. Лечение продолжают в течение не менее 7 дней (см. табл. 4, 5).

Таблица 4

Ориентировочная схема введения фраксипарина

Масса тела, кг	Доза Фраксипарина, вводимого за 12 часов до и через 12 часов после операции, далее 1 раз/сут до 3-го дня после операции		Доза Фраксипарина, вводимого 1 раз/сут, начиная с 4-го дня после операции	
	Объем, мл	Анти-Ха, МЕ	Объем, мл	Анти-Ха, МЕ
< 50	0,2	1900	0,3	2850
50–69	0,3	2850	0,4	3800
≥ 70	0,4	3800	0,6	5700

Пациентам с высоким риском тромбообразования (находящимся в отделениях реанимации и интенсивной терапии) фраксипарин назначают подкожно 1 раз/сут в дозе, устанавливаемой в зависимости от массы тела пациента. Фраксипарин применяют в течение всего периода риска тромбообразования.

Таблица 5

Ориентировочная схема дозирования фраксипарина

Масса тела, кг	Доза Фраксипарина при введении 1 раз/сут	
	Объем Фраксипарина, мл	Анти-Ха (МЕ)
≤ 70	0,4	3800
> 70	0,6	5700

При *лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q* фраксипарин назначают подкожно 2 раза/сут (каждые 12 часов). Продолжительность лечения составляет 6 дней.

Начальную дозу вводят в виде однократной внутривенной болюсной инъекции, последующие дозы вводят подкожно. Дозу устанавливают в зависимости от массы тела из расчета 86 анти-Ха, МЕ/кг (см. табл. 6).

Таблица 6

Ориентировочная дозировка фраксипарина

Масса тела, кг	Начальная доза для внутривенно введения, болюсная	Дозы для последующих подкожно инъекции, каждые 12 часов	Анти-Ха, МЕ
< 50	0,4 мл	0,4 мл	3800
50–59	0,5 мл	0,5 мл	4750
60–69	0,6 мл	0,6 мл	5700
70–79	0,7 мл	0,7 мл	6650
80–89	0,8 мл	0,8 мл	7600
90–99	0,9 мл	0,9 мл	8550
≥ 100	1,0 мл	1,0 мл	9500

При *лечении тромбозов* пероральные антикоагулянты (при отсутствии противопоказаний) следует назначать как можно раньше. Терапию фраксипарином не прекращают до достижения целевых значений показателя протромбинового времени. Препарат назначают подкожно 2 раза/сут (каждые 12 часов), обычная продолжительность курса – 10 дней. Доза зависит от массы тела больного из расчета 86 анти-Ха МЕ/кг массы тела (см. табл. 7).

Таблица 7

Рекомендуемые дозы

Масса тела, кг	Доза при введении 2 раза/сут, продолжительность 10 дней	
	Объем (мл)	Анти-Ха (МЕ)
< 50	0,4	3800
50–59	0,5	4750
60–69	0,6	5700
70–79	0,7	6650
80–89	0,8	7600
≥ 90	0,9	8550

Профилактика свертывания крови при гемодиализе. Доза фраксипарина должна быть установлена для каждого пациента индивидуально, с учетом технических условий диализа. Фраксипарин вводится однократно в артериальную линию петли диализа в начале каждого

сеанса. Для пациентов без повышенного риска развития кровотечения рекомендованные начальные дозы устанавливаются в зависимости от массы тела, но достаточными для проведения 4-х часового сеанса диализа (см. табл. 8).

Таблица 8

Дозировка препарата в зависимости от массы тела

Масса тела, кг	Инъекция в артериальную линию петли диализа в начале сеанса диализа	
	Объем, мл	Анти-Ха, МЕ
< 50	0,3	2850
50–69	0,4	3800
≥ 70	0,6	5700

Передозировка

Симптомы: кровотечение.

Лечение: незначительные кровотечения не требуют специальной терапии. Применение протамина сульфата необходимо только в тяжелых случаях. Следует учитывать, что 0,6 мл протамина сульфата нейтрализует около 0,1 мл 950 анти-Ха МЕ надропарина. Доза протамина сульфата рассчитывается с учетом времени, прошедшего после введения гепарина, с возможным снижением дозы антидота.

Противопоказания:

- Признаки кровотечения или повышенный риск кровотечения, за исключением ДВС-синдрома;
- Травмы головного мозга;
- Геморрагический инсульт;
- Перикардит;
- Васкулит;
- Ортостатическая гипотензия;
- Тромбоцитопения;
- Почечная, печеночная недостаточность;
- Сахарный диабет;
- Детский и подростковый возраст (до 18 лет);
- Повышенная чувствительность к препарату.

Побочные действия:

- *Со стороны свертывающей системы крови:* кровотечения.
- *Со стороны системы кроветворения:* тромбоцитопения, эозинофилия.
- *Со стороны гепатобилиарной системы:* повышение активности печеночных трансаминаз.
- *Со стороны иммунной системы:* отек Квинке, кожные реакции.
- *Местные реакции:* гематомы в месте инъекции.

Особые указания

Риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) повышается в случае, если у больного, получающего лечение НМГ (в курсовых или профилактических дозах), отмечается отрицательная динамика тромбоза, по поводу которого назначено лечение.

Диагноз ГИТ следует предположить, если количество тромбоцитов менее 100 000/мкл и/или наблюдается падение числа тромбоцитов на 30–50 % по отношению к предыдущему анализу. ГИТ развивается в основном между 5 и 21 днями после начала лечения гепарином (с максимальной частотой примерно на 10-й день).

Применение у детей. Ввиду отсутствия данных, применение НМГ у детей не рекомендуется.

Функция почек. Перед началом лечения НМГ необходимо провести контроль функции почек, особенно у пациентов пожилого возраста старше 75 лет. КК рассчитывают по формуле Кокрофта и на основе фактической массы тела больного.

У мужчин

$$КК, \text{ мл/мин} = \frac{(140 - \text{возраст}) \cdot \text{масса тела, кг}}{0,814 \cdot \text{креатинин сыворотки, мкмоль/л}}$$

У женщин эта формула дополняется умножением результата на 0,85.

Выявленная почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) является противопоказанием к курсовому применению НМГ.

Контроль лабораторных тромбоцитов

Любое значительное уменьшение количества тромбоцитов (на 30–50 % от исходного значения) следует рассматривать как угрожающую ситуацию еще до достижения критических значений. В таких случаях требуется предпринять следующие меры:

1. *Немедленный контроль количества тромбоцитов.*
2. *Приостановка введения гепарина.* Необходимо отобрать образец крови в цитратную пробирку для проведения исследования агрегации тромбоцитов *in vitro* и иммунологического анализа.

3. *Профилактика и лечение тромботического осложнения ГИТ* – если осложнение проявляется, необходимо продолжать антикоагулянтное лечение, гепарин следует заменить другим классом антитромботических лекарственных средств: данапароидом натрия или гирудином, назначенным в профилактических или лечебных дозах в зависимости от клинической ситуации.

Замену на антагонисты витамина К можно проводить только после нормализации числа тромбоцитов, в связи с риском усиления тромботического эффекта.

При замене гепарина антагонистом витамина К следует усилить клинический и лабораторный контроль МНО для наблюдения за эффектами антагониста витамина К. Поскольку полное действие антагониста витамина К проявляется не сразу, гепарин следует продолжать вводить в эквивалентной дозе, пока это необходимо для достижения требуемого при данном показании уровня МНО в двух последовательных анализах.

Контроль анти-Ха факторной активности. Значение контроля анти-Ха факторной активности для оценки эффективности НМГ не установлена. Однако определение анти-Ха факторной активности рекомендуется при риске кровотечения в некоторых клинических ситуациях, часто сопряженных с опасностью передозировки.

С целью выявления возможной кумуляции после повторного введения рекомендуется брать кровь у больного по возможности при максимальной активности препарата (в соответствии с имеющимися данными), т. е. примерно через 4 ч после третьего введения, если препарат применяют подкожно 2 раза/сут; примерно через 4 ч после второго введения, если препарат применяют подкожно 1 раз/сут.

Повторное определение анти-Ха факторной активности для определения содержания гепарина в сыворотке, например каждые 2 или 3 дня, следует рассматривать в каждом отдельном случае, в зависимости от результатов предыдущего анализа, при необходимости модифицируя дозировку НМГ.

Особая осторожность требуется в случае комбинации с другими препаратами, влияющими на гемостаз (НПВС, ацетилсалициловая кислота).

Беременность и период лактации

В I триместре беременности рекомендуется избегать назначения фраксипарина как в профилактической дозе, так и для курсового лечения. Во II и III триместрах для профилактики венозного тромбоза фраксипарин можно применять только в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода. Курсовое лечение при беременности не применяют.

Лекарственное взаимодействие

При одновременном применении фраксипарина:

- С солями калия, калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II, НПВП, гепарином (низкомолекулярные или нефракционированные), – возможна опасность развития гиперкалиемии.
- С ацетилсалициловой кислотой, НПВП, антагонистами витамина К, фибринолитическими лекарственными средствами – может привести к взаимному усилению эффекта.

Сулодексид

Форма выпуска:

Вессел Дуэ Ф (Vessel Due F) раствор для внутривенного и внутримышечного введения 600 ЛЕ/2 мл, амп. 10 шт.

Капсулы мягкие желатиновые, кирпично-красного цвета, овальные; содержимое капсул – суспензия бело-серого цвета, допускается розоватый или розовато-кремоватый оттенок.

Активное вещество: Сулодексид.

Торговые наименования: Вессел Дуэ Ф.

Синонимы: Вессел Дуо Ф. Ангиофлюкс.

Фармакокинетика

После приема внутрь сулодексид всасывается из тонкой кишки. 90 % сулодексида абсорбируется в эндотелии сосудов, что превышает его концентрацию в тканях других органов в 20–30 раз.

Метаболизируется в печени и почках. В отличие от нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов, сулодексид не подвергается десульфатированию, которое приводит к снижению антитромботической активности и значительно ускоряет элиминацию из организма.

Выводится почками через 4 часа после введения.

После внутривенного введения через 24 часа экскреция с мочой составляет 50 %, через 48 часов – 67 %.

Фармакодинамика

Антикоагулянт. Активное вещество препарата – сулодексид – является натуральным продуктом, экстрагированным и выделенным из слизистой оболочки тонкой кишки свиньи. Представляет собой естественную смесь гликозаминогликанов: гепариноподобной фракции с молекулярной массой 8000 дальтон (80 %) и дерматансульфата (20 %).

Оказывает:

- антикоагулянтное;
- антитромботическое;
- ангиопротекторное;
- антиадгезивное;
- гиполипидемическое действие.

Показания:

- Инсульт (геморрагический, ишемический);
- Нарушение мозгового кровообращения;
- Дисциркуляторная энцефалопатия, обусловленная атеросклерозом, сахарным диабетом, артериальной гипертензией;
- Сосудистая деменция;
- Тромбозы глубоких вен;
- Микроангиопатии (нефропатия, ретинопатия, невропатия);
- Макроангиопатии при сахарном диабете (синдром диабетической стопы);
- Антифосфолипидный синдром (назначают совместно с ацетилсалициловой кислотой, а также вслед за низкомолекулярными гепаринами);
- Лечение гепарининдуцированной тромботической тромбоцитопении (поскольку препарат не вызывает и не усугубляет ее).

Способ применения и дозы

В начале терапии препарат вводят парентерально внутримышечно или внутривенно (болюсно или капельно) по 2 мл (1 ампула) раствора для инъекций (600 ЛЕ) в течение 15–20 дней. Для приготовления раствора для внутривенного введения содержимое 1 ампулы разводят в 150–200 мл физиологического раствора.

Затем переходят на прием препарата внутрь. Назначают по 1 капсуле (250 ЛЕ) 2 раза/сутки в течение 30–40 дней.

Капсулы принимают между приемами пищи.

Полный курс лечения следует повторять не менее 2 раз в год.

Передозировка

Симптомы: кровоточивость или кровотечение.

Лечение: отмена препарата.

Противопоказания:

- Геморрагический диатез;
- Заболевания, связанные с повышенным риском кровотечений;
- Повышенная проницаемость сосудов;
- Инфекционный эндокардит;

- Печеночная, почечная недостаточность;
- Острые, хронические лейкозы;
- Аневризма сердца;
- Повышенная чувствительность к препарату.

Побочные действия:

- *Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, рвота, боли в эпигастриальной области.
- *Аллергические реакции:* кожная сыпь различной локализации.
- *Местные реакции:* боль, жжение, гематома в месте инъекции.

Беременность и период лактации

Противопоказано применение в I триместре беременности. Применять препарат при беременности во II и III триместрах следует строго под наблюдением врача.

Особые указания

Рекомендуется использовать препарат под контролем коагулограммы.

Лекарственное взаимодействие

Не рекомендуется одновременное использование с препаратами, влияющими на систему гемостаза (прямые и непрямые антикоагулянты, антиагреганты) (см. табл. 9).

Таблица 9

Сравнительная характеристика препаратов, инактивирующих тромбин

Гепарин	Низкомолекулярные гепарины	Прямые ингибиторы тромбина
Ингибирует в большей степени II, Xa, в меньшей степени IXa, XIa	Ингибирует в большей степени Xa, в меньшей степени II	Специфический сильный ингибитор II (тромбина)
Для инактивации вышеперечисленных факторов необходим антитромбин III	Для инактивации вышеперечисленных факторов необходим антитромбин III	Для инактивации вышеперечисленных факторов антитромбин III не нужен
Нейтрализуется гепариной, фактором IV тромбоцитов, эндотелиальными клетками	Нейтрализуется гепариной, слабо эндотелиальными клетками	Не нейтрализуется гепариной, белками плазмы, фибрин-мономером, макрофагами, эндотелиальными клетками

Продолжение табл. 9

Гепарин	Низкомолекулярные гепарины	Прямые ингибиторы тромбина
Не способен инактивировать тромбин, связанный с тромбом, и фактор VII	Не способен инактивировать тромбин, связанный с тромбом, и фактор VII	Инактивирует связанный с тромбом тромбин
Ингибирует функцию тромбоцитов	Ингибирует функцию тромбоцитов	Ингибирует только тромбин-индуцированную агрегацию тромбоцитов
Гепарин	Низкомолекулярные гепарины	Прямые ингибиторы тромбина
Нередко вызывает тромбоцитопению	Может вызывать тромбоцитопению	Не вызывает тромбоцитопению
Биодоступность после подкожно инъекции ≈ 30 %	Биодоступность после подкожно инъекции 90 %	Биодоступность после подкожно инъекции 85 %
Слабый дозозависимый эффект	Достаточный дозозависимый эффект	Достаточный дозозависимый эффект
Не обладает иммуногенными свойствами	Не обладает иммуногенными свойствами	Слабовыраженные иммуногенные свойства
Нередко вызывает проходящее повышение печеночных ферментов	Нередко вызывает проходящее повышение печеночных ферментов	Нет токсического влияния на печень
Повышает сосудистую проницаемость	Не повышает сосудистую проницаемость	Не повышает сосудистую проницаемость

Независимые от антитромбина III ингибиторы тромбина

Гирудин

Состав: 1 капсула содержит активное вещество пиявит (биологически активные вещества слюнных желез медицинских пиявок) (*Hirudo medicinalis*) 150 мг, 300 мг. Оболочка капсулы: желатин, оксид титана.

Описание: капсулы твердые желатиновые 150 мг и 300 мг. Содержимое – аморфный порошок от серого до коричневого с красноватым оттенком цвета, со специфическим запахом.

Торговое название: Пиявит.

Синоним: Левирудин.

Фармакокинетика

Период полувыведения: 1–2 часа. Основной путь выведения: почки.

Фармакодинамика

Гирудин представляет собой белок, состоящий из 65 аминокислот. Гирудин селективно и практически необратимо ингибирует тромбин, связываясь с фибринсвязывающим участком и активным центром тромбина. Взаимодействие с субстратсвязывающим центром определяет специфичность гирудина в отношении тромбина.

Отличие гирудина от других ингибиторов сериновых протеаз заключается в возможности необратимо блокировать тромбин сразу в двух местах, при этом ему не нужен антитромбин III.

Гирудин из-за небольшого размера молекулы может ингибировать тромбин, связанный с тромбом, и тем самым ограничивать дальнейший рост тромба. Комплекс гирудин – тромбин циркулирует в крови 4–6 часов, после чего выводится органами ретикулоэндотелиальной системы.

Специфического антидота у гирудина нет. Гирудин обладает анти-тромботическим эффектом при умеренном удлинении АЧТВ, уменьшает рост пристеночного тромба после повреждения артериальной стенки, препятствует отложению фибрина и тромбоцитов.

Показания:

- Профилактика и лечение послеоперационных флеботромбозов;
- Профилактика и лечение рестенозов и реокклюзий после хирургических операций;
- Нестабильная стенокардия;
- Инфаркт миокарда;
- ДВС синдром;
- Коронарная чрескожная ангиопластика, АКШ;
- Гепарин-индуцированная тромбоцитопения;
- Сепсис;
- Гемодиализ.

Дозировка:

- Вводят внутривенно.
- Начальная доза: 0,4 мг/кг внутривенно струйно за 15–20 с.
- Поддерживающая доза: 0,15 мг/кг/ч.

Побочные действия:

- Кровотечения;
- Гипотония;
- Угнетение дыхания при болюсном внутривенном введении;

- Нарушения функции печени;
- Одышка;
- Анафилактический шок.

Особые указания:

Вводят под контролем АЧТВ, которое должно быть в 1,5–2,5 раза выше контрольного.

При клиренсе креатинина < 60 мл/мин или уровне креатинина сыворотки > 1,5 мг % (132 мкмоль/л) дозу уменьшают, при клиренсе креатинина < 10 мл/мин лучше не использовать.

Специфического антидота у гирудина нет.

Выписать рецепты:

- Гепарин;
- Фраксипарин.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Варфарин

Форма выпуска:

Таблетки от бледно-голубого до голубого цвета, круглой формы, с насечками для разделения таблетки. 1 таблетка варфарин натрия 2,5 мг.

Варфарин (WARFARIN) таб. 2,5 мг: 50, 100 шт.

Активное вещество: Варфарин.

Торговые наименования: Варфарин Никомед.

Синонимы: Фенилин, Кумадин, Мареван.

Фармакокинетика

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

Варфарин действует медленнее чем гепарин, хотя он имеет ряд преимуществ. Гепарин должен вводиться инъекционно, в то время как варфарин доступен в таблетированной форме.

Варфарин имеет длительный период полураспада и принимается только один раз в день. Гепарин также может привести к протромботическому состоянию, гепарин-индуцированной тромбоцитопении, что повышает риск тромбоза. Терапевтический эффект достигается только через несколько дней после начала приема варфарина.

Назначение варфарина вначале без дополнительной антикоагулянтной терапии может увеличить риск тромбоза. По этим основным причинам, госпитализированным пациентам обычно дают гепарин с варфарином в начале лечения, гепарин назначают в течение 3–5 дней и затем постепенно отменяется в течение нескольких дней.

Абсорбция – полная. Связь с белками плазмы – 97–99 %. Выводится почками.

Фармакодинамика

Антикоагулянт непрямого действия. Оптимальное антикоагулянтное действие наблюдается на 3–5 день от начала применения и прекращается через 3–5 дней после приема последней дозы.

Варфарин подавляет витамин К-зависимый синтез биологически активных форм кальций-зависимых факторов свертывания крови II, VII, IX и X, а также белки C, S и Z в печени.

Также варфарин может воздействовать на другие белки, не участвующие в свертывании крови, такие как остеокальцин или протеин Gla. Предшественникам этих факторов необходимо карбоксилирование их остатков глутаминовой кислоты, чтобы факторы свертывания связались с фосфолипидной поверхностью эндотелия кровеносных сосудов.

Гамма-глутамил карбоксилаза – фермент, который осуществляет карбоксилирование глутаминовой кислоты. Реакция карбоксилирования будет продолжаться, только если карбоксилаза способна преобразовать окисленную форму витамина К (витамин К гидрохинон) в витамин К эпоксид. Витамин К эпоксид в свою очередь, превращается обратно в витамин К и витамин К гидрохинон под действием фермента витамин К эпоксид редуктазы (VKOR, от англ. Vitamin K epoxide reductase).

Варфарин ингибирует эпоксид редуктазу (в частности VKORC1 субъединицу), тем самым уменьшая доступность витамина К и витамин К гидрохинона в тканях, которые ингибируют карбоксилирующую активность глутамил карбоксилазы.

Показания:

- Острый венозный тромбоз и эмболия легочной артерии (в комбинации с гепарином);
- Инфаркт миокарда;
- Острый коронарный синдром;
- При проведении хирургического или тромболитического лечения тромбозов;
- Профилактика тромбоэмболий при мерцательной аритмии;
- После АКШ;
- Рецидивирующий венозный тромбоз;

- Наличие протезов клапанов сердца (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой);
- Тромбоз периферических, коронарных и мозговых артерий.

Таблица 10

Подбор доз варфарина

День 1	При МНО от 1 до 1,3 ударная доза составляет 0,2 мг/кг массы тела
Дни со 2-го по 4-й при значении МНО	Действия
от 1 до 1,3	Повторить ударную дозу
от 1,4 до 1,9	50 % от ударной дозы
от 2 до 3	50 % от ударной дозы
от 3,1 до 3,5	25 % от ударной дозы
> 3,5	Прекратить введение препарата до достижения МНО < 3,5, затем возобновить лечение дозой, составляющей 50 % от предыдущей

Продолжить прием варфарина с обычной поддерживающей дозы в тот же день вечером после небольших операций, и в день, когда пациент начинает получать энтеральное питание после крупных операций (см. табл. 11).

Таблица 11

Алгоритм подбора дозы варфарина в таблетках по 2,5 мг, обеспечивающий терапевтический диапазон МНО*

1–2 день	2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина	
3 день	Утром определить МНО	
	МНО < 1,5	Увеличить суточную дозу на 1/2 таблетки. Определить МНО через 1–2 дня
	МНО 1,5–2,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 таблетки. Определить МНО через 1–2 дня
	МНО 2,0–3,0*	Оставить суточную дозу без изменений. Определить МНО через 1–2 дня
	МНО 3,0–4,0	Уменьшить суточную дозу на 1/4 таблетки. Определить МНО через 1–2 дня
	МНО > 4,0	Пропустить 1 прием, далее суточную дозу уменьшить на 1/2 таблетки. Определить МНО через 1–2 дня

Способ применения и дозы

Варфарин назначается 1 раз в сутки в одно и то же время. Продолжительность лечения определяется врачом в соответствии с показаниями к применению.

Перед началом терапии определяют МНО. В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4–8 недель.

Продолжительность лечения зависит от клинического состояния пациента. Начальная доза для пациентов, которые ранее не применяли варфарин, составляет 5 мг/сут (2 таблетки) в течение первых 4-х дней (см. табл. 10).

На 5-й день лечения определяется МНО и, в соответствии с этим показателем, назначается поддерживающая доза препарата. Обычно поддерживающая доза препарата составляет 2,5–7,5 мг/сут. (1–3 таблетки).

Для пациентов, которые ранее применяли варфарин, рекомендуемая стартовая доза составляет двойную дозу известной поддерживающей дозы препарата и назначается в течение первых 2-х дней. Затем лечение продолжают с помощью известной поддерживающей дозы. На 5-й день лечения проводят контроль МНО и коррекцию дозы в соответствии с этим показателем.

Рекомендуется поддерживать показатель МНО от 2 до 3 в случае профилактики и лечения венозного тромбоза, эмболии легочной артерии, фибрилляции предсердий, дилатационной кардиомиопатии, осложненных заболеваний клапанов сердца, протезирования клапанов сердца биопротезами.

Более высокие показатели МНО от 2,5 до 3,5 рекомендуются при протезировании клапанов сердца механическими протезами и осложненном остром инфаркте миокарда. Дозы подбираются в соответствии с табл. 11.

Прием варфарина прекращают:

- за 5 дней до операции при МНО > 4;
- за 3 дня до операции при МНО от 3 до 4;
- за 2 дня до операции при МНО от 2 до 3.

Следует определить МНО вечером перед операцией и ввести 0,5–1 мг витамина К₁ перорально или внутривенно при МНО > 1,8.

Принять во внимание необходимость инфузии нефракционированного гепарина или профилактического введения низкомолекулярного гепарина в день операции. Следует продолжать подкожно введение низкомолекулярного гепарина в течение 5–7 дней после операции с сопутствующим восстановленным приемом варфарина.

4–5 день	Утром определить МНО. Действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более 5 дней, дальнейшая кратность МНО – 1 раз в два дня с использованием алгоритма 3-го дня
* Терапевтический диапазон МНО при применении варфарина без антиагрегантов составляет для больных с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии 2,0–3,0; при имплантации искусственных клапанов сердца 2,5–3,5; при их сочетании с одним антиагрегантом 2,0–3,0; при сочетании с двумя антиагрегантами 2,0–2,5	

При получении двух последовательных значений МНО, находящихся в терапевтическом диапазоне, следующее измерение проводят через 1 неделю. В дальнейшем МНО измеряется 1 раз в 4 недели.

Передозировка

В случае, если протромбиновое время составляет более чем 5 % и нет других возможных источников кровотечения, то коррекции режима дозирования не требуется. При незначительных кровотечениях необходимо снизить дозу препарата или прекратить лечение на короткий срок.

В случае развития тяжелого кровотечения – витамин К (викасол) до восстановления коагулянтной активности, переливание концентратов факторов протромбинового комплекса, свежезамороженной плазмы или цельной крови (см. табл. 12).

Риск кровотечения увеличивается, если МНО выше допустимых значений (в результате случайной или преднамеренной передозировки или из-за взаимодействия с другими веществами), и может вызвать кровохарканье, выраженные кровоподтеки, кровотечение из носа, десен.

Таблица 12

Рекомендации для врачей в случае повышения МНО или развития кровотечения

МНО	Кровотечение	Тактика
< 5,0	Нет большого	<ul style="list-style-type: none"> • Очередную дозу или пропустить • Дополнительно МНО • При небольшом МНО, особенно при наличии причины повышения, ничего не менять, дополнительно МНО
> 5,0 но < 9,0	Нет большого	<ul style="list-style-type: none"> • Пропустить 1–2 приема варфарина • Участить МНО • Продолжить терапию при терапевтическом МНО в откорректированной дозе (1 С)

МНО	Кровотечение	Тактика
> 5,0 но < 9,0	Нет большого	<p>При высоком риске кровотечения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пропустить очередной прием варфарина • Витамин К1 (1–2,5 мг <i>per os</i>) • Участить МНО • Продолжить терапию при терапевтическом МНО в откорректированной дозе 2А
> 5,0 но < 9,0	Нет большого	<p>Если нужно очень быстро уменьшить МНО (экстренное хирургическое вмешательство):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Витамин К1 до 5 мг <i>per os</i> • МНО должно нормализоваться в течение 24 часов • Если МНО не снизилось, то 1–2 мг витамина К1 <i>per os</i> (2С)
> 9,0	Нет большого	<ul style="list-style-type: none"> • Приостановить терапию варфарином • Витамин К1 (2,5–5,0 мг <i>per os</i>) • МНО должно снизиться в течение 24–48 часов (1В) • Участить МНО, при необходимости витамин К1 возобновить терапию в откорректированной дозе при достижении терапевтических значений МНО
> 5,0	Да, большое	<ul style="list-style-type: none"> • Прервать лечение варфарином • Витамин К1 10 мг внутривенно медленно + в зависимости от экстренности ситуации: СЗП, КПК, рекомбинированный фактор VIIa • Повторить витамин К1 каждые 12 часов для стабильности МНО (1С)
> терапевтического уровня	Да, жизнеугрожающее	<ul style="list-style-type: none"> • Прервать лечение варфарином • Витамин К1 10 мг внутривенно медленно + СЗП, концентрат ПК, рекомбинированный фактор VIIa, в зависимости от экстренности ситуации • Повторять при необходимости (1 С)

Противопоказания:

- Острое кровотечение;
- Обструкция желчевыводящих путей;
- Печеночная, почечная недостаточность;
- Острый ДВС-синдром;
- Тромбоцитопения;

- Пациенты с высоким риском кровотечений, включая пациентов:
 - С геморрагическими расстройствами;
 - С варикозным расширением вен пищевода;
 - С расслаивающей аневризмой аорты;
 - С люмбальной пункцией;
 - С язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки;
 - С инфекционным эндокардитом;
 - С перикардитом и выпотом в полость перикарда;
 - С злокачественной артериальной гипертензией;
 - С геморрагическим инсультом;
 - С внутричерепным кровоизлиянием;
 - С повышенной чувствительностью к компонентам препарата.

Побочные действия:

- *Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, диарея, острая надпочечниковая недостаточность.
- *Со стороны кровеносной системы:* ДВС-синдром, различные геморагии.
- *Со стороны кожных покровов:*
 - *Варфариновый некроз (кумариновый некроз)* – редкое, но серьезное осложнение лечения варфарином. Возможно возникновение массивных тромбозов с некрозом кожи и гангреной конечностей. Некроз обычно начинается с опухания и потемнения кожи нижних конечностей и ягодиц или (реже) в других местах. Позднее поражения становятся некротическими. В 90 % случаев некроз развивается у женщин. Поражения наблюдаются с 3-го по 10-й день применения препарата. Если возникает осложнение, то прием варфарина прекращают и продолжают введение гепарина до заживления или рубцевания поражений.
 - *Остеопороз.*
 - *Ладонно-подошвенный синдром* (синдром фиолетового пальца) – очень редкое осложнение при терапии варфарином, его развитие характерно среди мужчин с атеросклеротическими заболеваниями.
 - *Малые кровоизлияния:* петехии, синячки, кровоподтеки в местах инъекций.

Особые указания

Обязательным условием терапии варфарином является строгое соблюдение пациентом приема назначенной дозы препарата.

Перед началом терапии определяют показатель МНО (соответственно протромбиновому времени с учетом коэффициента чувстви-

тельности тромбопластина). В дальнейшем проводят регулярный (каждые 2–4–8 нед.) лабораторный контроль.

При гипотиреозе эффект варфарина может быть снижен.

В случае почечной недостаточности или нефротического синдрома повышается уровень свободной фракции варфарина в плазме крови, которая, в зависимости от сопутствующих заболеваний, может приводить к усилению или снижению эффекта. В случае умеренной печеночной недостаточности эффект варфарина усиливается. Во всех вышеперечисленных состояниях следует проводить тщательное мониторирование МНО.

Пациентам, получающим варфарин в качестве обезболивающих препаратов, рекомендуется назначать парацетамол, трамадол или опиаты.

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью требуется более частый лабораторный мониторинг и коррекция доз варфарина.

Не рекомендуется одновременное применение варфарина с урокиназой и со стрептокиназой.

В случае необходимости наступления быстрого антитромботического эффекта, рекомендуется начинать лечение с введения гепарина; затем в течение 5–7 дней следует проводить комбинированную терапию гепарином и варфарином до тех пор, пока целевое значение МНО не будет сохраняться в течение 2-х дней.

Во избежание кумаринового некроза пациентам сначала должен быть введен гепарин. Сопутствующая начальная нагрузочная доза не должна превышать 5 мг. Введение гепарина должно продолжаться в течение 5–7 дней.

Беременность и период лактации

Противопоказано применение препарата в I триместре беременности (использование варфарина не рекомендуется в оставшиеся сроки беременности, кроме случаев крайней необходимости) и в течение последних 4-х недель. Варфарин быстро проникает через плацентарный барьер, оказывает тератогенное действие на плод (назальная гипоплазия и хондродисплазия, атрофия зрительного нерва, катаракта, ведущая к полной слепоте, задержка умственного и физического развития, микроцефалия) на 6–12 неделе беременности. Препарат может вызывать кровоточивость в конце беременности и во время родов. Варфарин выводится с материнским молоком в незначительном количестве и практически не оказывает влияния на свертываемость крови у ребенка, поэтому препарат можно применять в период лактации, однако желательно воздержаться от кормления грудью в первые 3 дня терапии варфарином.

Усиливают активность Варфарина:

- Аллопуринол;
- Амиодарон;
- Ацетилсалициловая кислота;
- Гепарин;
- Глибенкламид;
- Дипиридамо́л;
- Изониазид;
- Ибупрофен;
- Кларитромицин;
- Клопидогрел;
- Котримоксазол;
- Метотрексат;
- Метронидазол;
- Никотиновая кислота;
- Цефалоспорины (II и III поколения).

Снижают активность Варфарина:

- Антациды;
- Антигистаминные препараты;
- Барбитураты;
- Витамин К и С;
- Глюкокортикоиды;
- Карбамазепин;
- Оральные контрацептивы;
- Парацетамол (высокие дозы);
- Рифампицин;
- Сердечные гликозиды;
- Спиринолактон.

Можно ли сочетать прием варфарина с дезагрегантами?

Комбинированная антитромботическая терапия, которая может быть необходимой, если у больных есть показания как к антикоагулянтной терапии, так и к лечению дезагрегантами или при недостаточной неэффективности антикоагулянтной терапии, представляет особый риск и связана с более высокой частотой кровотечений.

В небольшом числе исследований показано благоприятное соотношение пользы – риска комбинированной терапии в сравнении с лече-

нием только антикоагулянтном при механических протезах клапанов сердца.

У больных, нуждающихся в длительном лечении варфарином, при сопутствующем атеросклерозе коронарных артерий с острым коронарным синдромом или при установке стентов требуется добавление дезагрегантов. При необходимости комбинации варфарина с аспирином и/или клопидогрелом используются минимальные эффективные дозы аспирина – 50–75 мг (такие дозы реже вызывают НПВП гастропатию), а в случаях коронарного стентирования у больных, постоянно принимающих варфарин, для более короткого лечения комбинацией варфарина и клопидогрела (1 месяц) предпочтительны стенты без лекарственного покрытия.

В обоих случаях больные нуждаются в тщательном контроле МНО и контроле состояния слизистой желудка до начала комбинированного лечения (см. табл. 13).

Таблица 13

Рекомендации Британского общества гематологии (1990)
по оптимальной интенсивности терапии непрямymi антикоагулянтами

Показания	Значения МНО
Первичная и вторичная профилактика тромбоза вен и нижних конечностей	2,0–3,0
Начальная терапия венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии	2,0–3,0 (3,0–4,5 в случае развития рецидива)
Острый инфаркт миокарда	3,0–4,5
Мерцание предсердий	2,0–3,0
Биопротезы клапанов сердца	
Механические протезы клапанов сердца	3,0–4,5

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ПОРОКАМИ СЕРДЦА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Ведение беременности у женщин, постоянно получающих антикоагулянтную терапию, представляет большую сложность. Беременность сама по себе сопряжена с физиологическим состоянием повышенной свертываемости крови. Однако в связи с неблагоприятным влиянием на плод, применение варфарина во время беременности считается в целом противопоказанным.

У беременных рекомендуется заменять варфарин нефракционированным гепарином или низкомолекулярным гепарином (уровень доказательности I A), за исключением женщин с механическими протезами

клапанов. У беременных с механическими протезами клапанов, в связи с высоким риском тромбоза клапана при переходе на менее эффективную терапию гепаринами и возникающей угрозой жизни. Современными международными руководствами допускается продолжение лечения варфарином в течение второго и третьего триместров беременности до 36-й недели.

В первом триместре беременности лечение варфарином наиболее опасно для плода, но допускается у больных с механическими протезами клапанов с наиболее высоким риском тромботических осложнений в дозе ≤ 5 мг/сутки, при полной информированности пациентки о возможных последствиях для плода. У беременных с механическими протезами при выборе антикоагулянтной терапии следует учитывать дополнительные факторы риска тромбоза, в том числе тип протеза, положение протеза, перенесенные в прошлом тромбозы и предпочтения больной, информированной о возможных последствиях.

В зависимости от степени риска, согласно рекомендациям American College of Chest Physicians может быть выбрана терапия:

- лечебной дозой низкомолекулярного гепарина (дважды в день) на протяжении всей беременности с тщательным лабораторным контролем уровня анти-Ха-активности (уровень I C);
- нефракционированным гепарином с тщательным контролем АЧТВ (уровень I C);
- один из этих режимов до тринадцатой недели беременности с последующей заменой варфарином вплоть до отмены перед родами и переводом на низкомолекулярный гепарин или нефракционированный гепарин (уровень I C).

При очень высоком риске тромбозов у женщин с механическим протезом (анамнез тромбоза протеза и тромбозов или протез клапана старого типа) и, если есть сомнения в эффективности гепаринов, после тщательного анализа пользы и вреда допускается ведение всей беременности на варфарине с переходом на нефракционированный гепарин или низкомолекулярный гепарин непосредственно перед родами (уровень II C).

**Новые избирательные антикоагулянты
«Ксабаны»:**

- Ривароксабан (Ксарелто);
- Апиксабан;
- Эдоксабан.

«Гатраны»:

- Дабигатран.

Ривароксабан (Ксарелто)

Состав: одна таблетка содержит активное вещество – ривароксабан микронизированный 15 мг или 20 мг. Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, гипромеллоза 5 сР (гидроксипропилметилцеллюлоза 2910), лактозы моногидрат, магния стеарат, натрия лаурилсульфат. Состав оболочки: железа оксид красный (E172), гипромеллоза 5, макрогол 3350, титана диоксид (E171).

Форма выпуска: по 14 или 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из Ал/ПП.

Ксарелто 15 мг

По 1, 2, 3, 7 контурных ячейковых упаковок, содержащих 14 таблеток или по 10 контурных ячейковых упаковок, содержащих 10 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению на русском языке помещают в картонную пачку.

Ксарелто 20 мг

По 1, 2, 7 контурных ячейковых упаковок, содержащих 14 таблеток или по 10 контурных ячейковых упаковок, содержащих 10 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению на русском языке помещают в картонную пачку.

Фармакотерапевтическая группа:

Препараты, влияющие на кроветворение и кровь. Другие антикоагулянты.

Фармакокинетика

Ривароксабан быстро всасывается, максимальные концентрации ($C_{\text{макс}}$) достигаются через 2–4 часа после приема таблетки. После приема внутрь абсорбция ривароксабана почти полная, и абсолютная биодоступность после приема дозы 10 мг, и составляет 80–100 %.

Вследствие снижения степени абсорбции биодоступность составляет 66 % при приеме натощак таблетки в дозе 20 мг. В организме человека большая часть ривароксабана (92–95 %) связана с белками плазмы, при этом основным связывающим компонентом является сывороточный альбумин. Объем распределения – средний, V_{ss} составляет приблизительно 50 мл.

Ривароксабан выводится преимущественно в форме метаболитов (приблизительно 2/3 от назначенной дозы) с мочой и калом в одинаковых соотношениях. Оставшаяся треть дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизменном виде, главным образом за счет активной почечной секреции. Метаболизм осуществляют изоферменты CYP 3A4, CYP 2J2, а также ферменты, независимые от системы цито-

хрома P450. Согласно данным, ривароксабан является субстратом для белков – переносчиков P_g. При выведении ривароксабана из плазмы терминальный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов – у пожилых пациентов. Слишком малый или большой вес (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрацию ривароксабана в плазме. Безопасность и эффективность у детей и подростков младше 18 лет не установлена.

Фармакодинамика

Ксарелто-высокоселективный прямой ингибитор фактора крови Ха, обладающий биодоступностью при приеме внутрь. Активация фактора X крови с образованием фактора Ха через внутренние и внешние пути играет центральную роль в коагуляционном каскаде. Фактор крови Ха непосредственно превращает протромбин в тромбин через протромбиназный комплекс, эта реакция в конечном счете приводит к образованию фибринового сгустка и активации тромбоцитов тромбином. Селективные ингибиторы фактора Ха способны прервать образование тромбина. Ксарелто оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время и близко коррелирует с концентрациями в плазме.

В период лечения Ксарелто в проведении мониторинга параметров свертывания крови нет необходимости.

У пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, которые получали препарат для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии в среднем в течение 19 месяцев, общая продолжительность лечения составила до 41 месяца через 1–4 часа после приема таблетки.

Лечение Ксарелто значительно снизило общую частоту инсультов и системной тромбоэмболии за пределами ЦНС по сравнению с варфарином. При лечении тромбоза глубоких вен (ТГВ) и для профилактики повторного ТГВ и тромбоэмболии легочной артерии Ксарелто применялся в период до 12 месяцев.

Показания:

- Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения;
- Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и профилактики повторного ТГВ, и тромбоэмболии легочной артерии.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь.

Ксарелто 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды.

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения

Рекомендованная доза составляет 20 мг (1 таблетка) один раз в сутки, ежедневно. Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина <50–30 мл/мин) рекомендованная доза препарата составляет 15 мг один раз в сутки, ежедневно.

Действие при пропуске приема дозы:

Если прием очередной дозы пропущен, пациент должен немедленно принять Ксарелто и на следующий день продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом. Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации пропущенной ранее. *Максимальная суточная доза.* Рекомендованная максимальная суточная доза препарата составляет 20 мг в сутки.

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), профилактика повторного ТГВ и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)

Рекомендованная первоначальная доза препарата составляет 15 мг два раза в день в течение первых 3-х недель, с последующим приемом Ксарелто 20 мг один раз в день для длительной терапии и профилактики повторного ТГВ или ТЭЛА.

Лечение следует продолжать до тех пор, пока сохраняются факторы риска венозной тромбоэмболии.

Действия при пропуске приема дозы.

Если прием очередной дозы пропущен при приеме дозы 15 мг два раза в день, пациент должен немедленно принять Ксарелто для того чтобы обеспечить поступление суточной дозы 30 мг. Для этого можно принять одновременно 2 таблетки Ксарелто в дозе 15 мг. На следующий день следует продолжить регулярный прием препарата в дозе 15 мг 2 раза в день.

Дополнительная информация

Переход с антагонистов витамина К (АВК) на Ксарелто при профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. При МНО < 3,0 лечение с АВК на Ксарелто, после приема Ксарелто значения МНО будут ошибочно завышенными. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности Ксарелто и поэтому не должно использоваться с этой целью. *Переход с антагонистов витамина К (АВК) на Ксарелто у пациентов с целью лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и профилакти-*

тики повторного ТГВ и ТЭЛА. При МНО <2,5 лечение АВК следует прекратить и начать лечение Ксарелто. При переходе пациентов с АВК на Ксарелто, после приема Ксарелто значения МНО будут ошибочно завышенными. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности Ксарелто и поэтому не должно использоваться с этой целью.

Переход с Ксарелто на (АВК).

При переходе с Ксарелтона АВК, следует одновременно принимать АВК до тех пор, пока МНО не достигнет показателя >2,0. В течение первых двух дней переходного периода следует применять стандартную дозу АВК с последующим назначением дозы АВК, в зависимости от результатов определения показателя МНО. Во время приема Ксарелто и АВК, показатель МНО следует определять не ранее чем через 24 часа после приема предыдущей дозы, но до начала приема следующей дозы Ксарелто.

Переход с парентеральных антикоагулянтов на Ксарелто.

Для пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, применение Ксарелто следует начинать за 2 часа до времени следующего планового парентерального введения препарата.

Переход с Ксарелто на парентеральные антикоагулянты.

Следует отменить Ксарелто и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в тот момент, когда нужно было принять следующую дозу Ксарелто.

Побочные действия:

- Анемия;
- Тахикардия;
- Кровоизлияние в глаз;
- Тошнота, рвота, диарея;
- Головокружение, головная боль;
- Кровотечение уrogenитального тракта (в том числе гематурия, меноррагия);
- Повышение концентрации билирубина, активности щелочной фосфатазы, амилазы;
- Внутримозговые, внутричерепные кровоизлияния;
- Крапивница, кожные, подкожные кровоизлияния.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам препарата;

- активные кровотечения с клиническими проявлениями (например, внутричерепные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения);
- заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией, связанной с риском развития клинически значимого кровотечения;
- беременность и период лактации.

Лекарственные взаимодействия ривароксабана:

- С ингибиторами изофермента СУР 3А4 и Р-гликопротеина – может привести к снижению почечного и печеночного клиренса.
- С азоловыми противогрибковыми препаратами кетоконазола – приводит к значимому усилению фармакодинамических эффектов препарата.
- С ингибиторами протеазы ВИЧ ритонавира – усиление фармакодинамических эффектов препарата.
- С сильными индукторами СУР 3А4 (например, фенитоином, карбамазепином, зверобоем продырявленным) – также может привести к снижению концентрации ривароксабана в плазме.

Особые указания

Безопасность и эффективность применения Ксарелто у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались. Ксарелто не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы.

Риск кровотечения

Ксарелто следует назначать с осторожностью при повышенном риске кровотечения, такие как:

- врожденная или приобретенная склонность к кровотечениям;
- резистентная артериальная гипертензия;
- язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе;
- недавно перенесенное внутричерепное кровоизлияние;
- сосудистые заболевания головного и спинного мозга;
- бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе.

Период беременности и лактации

Безопасность и эффективность Ксарелто у женщин в период беременности не установлена. Применение препарата противопоказано женщинам в период беременности. Безопасность и эффективность Ксарелто у женщин в период лактации не установлена.

Передозировка

Лечение: специфического антидота ривароксабана нет. В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно использовать активированный уголь. Если у пациента, получающего ривароксабан,

возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или отменить лечение данным препаратом. При необходимости можно использовать симптоматическое лечение, например, механическая компрессия при тяжелых носовых кровотечениях, хирургический гемостаз с оценкой его эффективности, инфузионная терапия, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы).

Для выявления риска геморрагических осложнений применяют балльную систему CRUSADE (см. табл. 14).

Таблица 14

Калькулятор риска внутригоспитальных кровотечений (CRUSADE)

1. Исходный гематокрит, %	Баллы
< 31	9
31–33,9	7
34–36,9	3
37–39,9	2
> 40	0
2. Клиренс креатинина, мл/мин	
≤ 15	39
15–30	35
30–60	28
60–90	17
90–120	7
>120	0
3. ЧСС, уд/мин	
≤ 70	0
71–80	1
81–90	3
91–100	6
101–110	8
111–120	10
≥ 121	11

Продолжение табл. 14

4. Пол	
Мужской	0
Женский	8
5. Хроническая СН	
Нет	0
Есть	7
6. Предшествующие сосудистые заболевания	
Нет	0
Да	6
7. Сахарный диабет	
Нет	0
Да	6
8. Систолическое АД (мм.рт.ст.)	
≤ 90	10
91–100	8
101–120	5
121–180	1
181–200	3
≥ 201	5

После подсчета баллов определяется внутригоспитальный риск больших кровотечений (см. табл. 15).

Таблица 15

Частота крупных кровотечений в группах риска

Риск	Баллы	Кровотечения
Очень низкий	1–20	3,1 % (2–5 %)
Низкий	21–30	5,5 % (5–7 %)
Умеренный	31–40	8,6 % (7–10 %)
Высокий	41–50	11,9 % (10–14 %)
Очень высокий	51–100	19,5 % (14–45 %)

АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ ДЕФИБРИНИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Антитромботические средства получают из змеиного яда – анкрод и рептилаза. Анкрод и рептилазу получают из яда малайской (*Agkistrodonrhodostoma*) и южно-американской (*Bothrosatrox*) змей. Дефибринирующие препараты оказывают влияние на процесс превращения фибриногена в фибрин.

В отличие от тромбина, который расщепляет аргиниловые связи между фибринопептидами А и В, анкрод и рептилаза отщепляет от фибриногена только фибринопептид А. Сами по себе дефибринирующие препараты не вызывают ни непосредственного лизиса фибрина, ни повышения активности фибринолитической системы крови.

Тем не менее после их внутривенного введения в течение 0,5–1 часа концентрация фибриногена в плазме крови снижается почти до нуля. Благодаря гипо- и афибриногенемии, которая сохраняется на протяжении 12–24 часов, значительно уменьшается вязкость крови и улучшается кровообращение в стенозированных сосудах.

Тромболитический препарат I поколения – стрептокиназа

Форма выпуска:

Во флаконах по 250 000, 750 000 и 1 500 000 МЕ стрептокиназы.

Активное вещество: Стрептокиназа* (*Streptokinase**).

Синонимы:

Авелизин Браун, Кабикиназа®, Стрептаза, Стрептодеказа, Стрептокиназа.

Фармакокинетика

Вводится только внутривенно (разрушается в желудочно-кишечном тракте и всасывается в виде неактивного вещества). Стрептокиназа не метаболизируется.

$T_{1/2}$ после внутривенного введения 1500000 МЕ – 1 час, комплекса стрептокиназа-плазминоген – около 23 мин. Биотрансформируется в печени путем гидролиза (метаболиты не идентифицированы).

Выводится в небольшом количестве почками. При заболеваниях печени клиренс замедлен; почечная недостаточность не влияет на клиренс.

Фармакодинамика

Фармакологическое действие – фибринолитическое. Активирует фибринолиз. Взаимодействует с плазминогеном (профибринолизин), образует «активаторный комплекс», катализирующий превращение плазминогена крови и кровяных сгустков в плазмин (фибринолизин).

Плазмин, обладая протеолитической ферментативной активностью, вызывает лизис нитей фибрина кровяных сгустков, деградацию фибриногена и др. плазменных протеинов, в том числе V (акцелерин) и VII (конвертин) факторов свертывания крови.

Растворяет тромбы, действуя как на их поверхности, так и изнутри. Наиболее эффективна при свежих сгустках фибрина (до ретракции); восстанавливает проходимость тромбированных кровеносных сосудов. Инактивируется циркулирующими в крови антителами.

При внутривенной инфузии уровень плазменного фибриногена снижается за 24–36 часов и коррелирует с уменьшением вязкости крови и агрегации тромбоцитов. Эффект достигает максимума через 45 мин, и гиперфибринолиз, постепенно снижаясь, сохраняется в течение нескольких часов, тромбиновое время остается пролонгированным еще в течение 24 часов за счет увеличения количества циркулирующих продуктов деградации фибриногена и фибрина.

В условиях внутривенной инфузии снижает АД и ОПСС с последующим уменьшением сердечного выброса и улучшением функции левого желудочка (в случае застойной сердечной недостаточности); увеличивает число коллатералей, снижает частоту летальных исходов при инфаркте миокарда и эпизодов загрудинной боли.

При интракоронарном введении тромболитическое наступает через 1 час; улучшаются функциональные показатели сердца, снижается число тромботических обструктивных нарушений и смертельных исходов от эмболии легочной артерии.

Показания:

- Острый инфаркт миокарда;
- Тромбоэмболия легочной артерии и ее ветвей;
- Тромбоз периферических артерий;
- Хронические окклюзионные заболевания артерий;
- Острый тромбоз глубоких вен конечностей (давностью менее 14 дней) и таза, тромбоз подключичных вен или вен внутренних органов;
- Облитерация артериовенозного шунта;
- Тромбоз при протезировании сердечных клапанов;
- Mono- или комбинированная терапия стенокардии покоя при остром инфаркте миокарда.

Способ применения и дозы

Внутривенно капельно, при необходимости – *интракоронарно* (для полного и быстрого растворения лиофилизат осторожно, избегая встряхивания и пенообразования, смешивают с 5 мл изотонического

раствора натрия хлорида или воды для инъекций; для инфузионной помпы разводят растворами: физиологическим, 5 % глюкозы.

Взрослым:

- при инфаркте миокарда – внутривенно капельно 1500000 МЕ в течение 30–60 мин (с последующим введением гепарина 1000 МЕ/ч);
- при локальном лизисе внутрикоронарного тромба – интракоронарно (через катетер) 20000 МЕ, затем по 2000–4000 МЕ/мин; общая доза 140000 МЕ в течение 30–40 мин или по 250000–300000 МЕ в течение 30–60 мин (ранее чем через 1 час введение не прекращают, хотя реканализация может развиваться быстрее);
- при тромбозе периферических артерий и вен:
 - в случае кратковременного тромболизиса – внутривенно капельно, в начальной дозе 250000 МЕ (ИЕ) в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида на протяжении 30 мин (30 капель в минуту), в поддерживающей – 1500000 МЕ/ч в течение 6 ч, при необходимости курс повторяют (но не позднее пятого дня с момента проведения первого курса);
 - в случае длительного тромболизиса – 250000 МЕ внутривенно капельно в течение 30 мин, потом по 1000000 МЕ/ч в виде инфузии, длительностью от 12 часов до 3–5 дней (не более);
 - при необходимости – продолжение терапии после перерыва и с возможной заменой на гомологичный тромболитик.
- при тромбозе глубоких вен и тромбоземболии легочной артерии – внутривенно капельно 250000 МЕ в течение 30 мин, затем 100000 МЕ/ч в течение 24–72 часов соответственно патологии.
- для восстановления проходимости канюли – 100000–250000 МЕ в 2 мл раствора натрия хлорида, медленно в каждый закупоренный конец; процедура длится 2 часа (с последующим отсасыванием содержимого из канюли).

Детям, в том числе новорожденным, при тромбозе артерий вследствие различных процедур – внутривенно капельно 1000–10000 МЕ/кг массы тела в течение 20–30 мин, с последующей длительной (но не более 5 дней) внутривенной инфузией по 1000 МЕ/кг/ч; вливание прекращают, когда пульс становится пальпируемым или при значительном кровотечении из места введения; при необходимости – локальный лизис по 50 МЕ/кг/ч.

Стрептокиназа – контроль:

1. Тромбиновое время выше в 2–4 раза от исходного;
2. АЧТВ выше в 2–4 раза от исходного;
3. Фибриноген ниже до 100 мг %;
4. Экспресс-метод – концентрация продуктов деградации фибриногена ниже в зависимости от дозы препарата.

Оценка эффективности:

1. Коагулограмма;
2. Фибриноген;
3. Фибринолитическая активность.

Контроль безопасности и оценка эффективности тромболитической терапии

Контроль безопасности по тромбиновому времени, АЧТВ, протромбиновому времени, уровню фибриногена.

Оценивают эффективность тромболизиса по данным ангиографии, заключение дают два независимых специалиста (по степеням):

- отсутствие эффекта от тромболитической терапии: степень 0 (полная окклюзия без прохождения контрастного вещества) или степень I (почти полная окклюзия, но с частичным проникновением контрастного вещества);
- частичный эффект тромболизиса: степень II (частично окклюзированная артерия с замедленным кровотоком);
- полный эффект тромболизиса: степень III (полное восстановление проходимости – реперфузии пораженной артерии, когда контрастное вещество достигает дистальные участки артериального русла с такой же скоростью, как и в неповрежденной артерии).

Передозировка

Симптомы: кровотечения.

Лечение: при массивном или неконтролируемом внутреннем кровотечении – остановка кровотечения (по возможности), назначение антифибринолитических средств (транексамовая кислота, парааминометилбензойная кислота, ингибиторы калликреина или протеазы, также аprotинин – в начальной дозе 500000 КИЕ, затем – 50000–100000 КИЕ/ч внутривенно капельно – при массивном кровотечении; аминокaproновая кислота – 5 г за 1 ч, затем по 1 г/ч в течение 4–8 часов до достижения эффекта – при внутреннем кровотечении), замещение кровопотери (кроме декстрана и гидроксипропилированного крахмала). Симптоматическое лечение.

Противопоказания:

- Острое внутреннее кровотечение;
- Кровотечение из желудочно-кишечного тракта или мочеполовых путей;
- Обширная операция, травма с возможным повреждением внутренних органов;
- Гипертонический криз;
- Кавернозный туберкулез легких (активная форма);

- Сахарный диабет в стадии декомпенсации;
- Геморрагический диатез;
- Геморрагический инсульт в анамнезе;
- Тромбоз глубоких вен нижних конечностей;
- Признаки дегенеративных изменений в артериях у пожилых людей (старше 75 лет).

Побочные действия:

- *Со стороны свертывающей системы крови:* кровотечения из мест введений и разрезов, десен; внутреннее кровотечение (ЖКТ, урогенитальные, ретроперитонеальные).
- *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* ТЭЛА, тромбоз глубоких вен, синдром Шенлейна-Геноха.
- *Аллергические реакции:* анафилактические реакции (при быстром введении): ангионевротический отек, бронхоспазм.
- *Со стороны лабораторных показателей:* при многократном введении повышение уровня билирубина, активности печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ) и ЩФ, креатинкиназы.
- *Прочие:* разрыв селезенки.

Меры предосторожности

Кратковременный лизис контролируют, определяя тромбиновое или частичное тромбопластиновое время, показатели должны составлять не менее 2–4 или 1,5–2,5 нормальных значений соответственно.

Длительный тромболизис оценивают по показателю тромбинового времени, которое увеличивается в 2–4 раза через 6–8 часов после начала лизиса; в случае повышения более чем в 4 раза, дозу уменьшают в 2 раза.

С особой осторожностью применяют при выраженных нарушениях функции печени и почек, сахарном диабете, бронхиальной астме, состояниях после сердечно-легочной реанимации (включая непрямой массаж сердца), ИВЛ (интубация), меноррагиях, менструальных кровотечениях, раннее (от 5 дней до 1 года) – проводимом курсе лечения стрептокиназой, в старческом возрасте (свыше 75 лет).

До введения, если в анамнезе повышен титр антистрептокиназных антител, что возможно в период от 5 дней до 12 мес., после первого применения или после перенесенной стрептококковой инфекции: фарингит, ревматизм, гломерулонефрит и др., проводят тест на чувствительность к стрептокиназе. У новорожденных и недоношенных рекомендуется УЗИ черепа. В начале курса инфузию осуществляют с низкой скоростью, возможно назначение антигистаминных средств и глюкокортикоидов для профилактики аллергических реакций.

До и во время терапии каждые 4 часа определяют тромбиновое, парциальное тромбопластиновое и протромбиновое время, уровень фибриногена. Пациенткам с тромбозом глубоких вен, получающим стрептокиназу, следует не прерывать прием контрацептивов.

При необходимости пункции сосуда во время внутривенной инфузии предпочтителен выбор сосудов верхних конечностей (с последующим наложением давящей повязки на 30 мин (не менее)). Во избежание ретромбозов после каждого курса необходимо дополнительное назначение антикоагулянтов (гепарин 500–1000 МЕ/ч, затем производные кумарина) или антиагрегантов (особенно ацетилсалициловая кислота).

Не рекомендуется системное использование при инфаркте миокарда по прошествии 24 часов и более, при тромбозе глубоких вен – 14 дней и более, при тромбозе сосудов сетчатки: артериальных окклюзий – 6–8 часов и более, венозных – 10 дней и более, при хронических окклюзиях артерий (облитерирующего эндартериит) – 6 нед. и более.

Особые указания

Готовые растворы используют в течение 12 часов (не более)!

Беременность и период лактации

Стрептокиназа противопоказана к применению при беременности (особенно в течение первых 18 недель) и в послеродовом периоде.

Влияние лекарственных средств на действие тромболитической терапии

Усиливают действие:

- Гепарин
- Производные кумарина
- Дипиридамол
- НПВС
- Ацетилсалициловая кислота
- Декстраны
- Вальпроевая кислота

Ослабляют действие:

- Аминокапроновая кислота
- Ингибиторы протеиназ плазмы
- Фибриноген

Тромболитический препарат II поколения – актилизе

Форма выпуска: Актилизе® – лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг.

Активное вещество: Алтеплаза.

Торговое наименование: Актилизе® (Actilyse®).

Фармакокинетика

Быстро выводится из кровотока и метаболизируется в печени. Плазменный клиренс препарата составляет 550–680 мл/мин.

$T_{1/2}$ в α -фазе составляет 4–5 мин, это означает что через 20 мин в плазме остается менее 10 % от исходной концентрации алтеплазы. Показано, что для оставшейся дозы алтеплазы, сохраняющейся глубоко в тканях $T_{1/2}$ в β -фазе составляет около 40 мин.

Когда актилизе применяется с целью восстановления проходимости нефункционирующих катетеров, установленных в центральных венах, достижения фармакологических концентраций в плазме не ожидается.

Фармакодинамика

Рекомбинантный человеческий тканевой активатор плазминогена, гликопротеин, который непосредственно активизирует превращение плазминогена в плазмин.

После внутривенного введения алтеплаза остается относительно неактивной в системном кровотоке. Она активируется, связываясь с фибрином, что вызывает превращение плазминогена в плазмин и ведет к растворению фибринового сгустка.

Вследствие относительной специфичности в отношении фибрина, применение алтеплазы в дозе 100 мг ведет к умеренному уменьшению содержания циркулирующего фибриногена (примерно до 60 % через 4 часа), который к 24 часам, как правило, повышается более чем до 80 %.

Концентрации плазминогена и α_2 -антиплазмина в крови через 4 часа уменьшаются, соответственно, до 20 % и 35 % от исходных значений, и через 24 часа вновь повышаются более чем до 80 %. Значительное и длительное уменьшение уровня циркулирующего фибриногена отмечено лишь у нескольких пациентов.

Показания:

- Острый инфаркт миокарда в первые 6 часов;
- Массивная тромбоэмболия легочной артерии, сопровождающейся нестабильной гемодинамикой.
- Ишемический инсульт в остром периоде в течение 4,5 часов после возникновения симптомов инсульта.

Способ применения и дозы

Содержимое флакона растворяют в воде для инъекций до концентрации 1 мг/мл (полученный раствор в дальнейшем может быть дополнительно разведен стерильным 0,9 % физиологическим раствором вплоть до минимальной концентрации 0,2 мг/мл).

При инфаркте миокарда в период до 6 ч после появления симптомов, больным с массой тела более 65 кг – 15 мг внутривенно струйно, затем 50 мг в виде инфузии за 30 мин и далее 35 мг в течение 1 часа до достижения общей дозы 100 мг.

При назначении через 6–12 часов с момента появления симптомов – 10 мг внутривенно струйно, затем в виде инфузии 50 мг в течение первых 60 мин и далее по 10 мг каждые 30 мин до общей дозы 100 мг за 3 ч. У пациентов с массой тела менее 65 кг общая доза не должна превышать 1,5 мг/кг.

Вспомогательная терапия – назначение ацетилсалициловой кислоты (как можно скорее и в течение первых месяцев после инфаркта миокарда) и гепарина (на 24 часа или дольше) – рекомендуется струйное введение в дозе 5000 ЕД и затем инфузионно в режиме 1000 ЕД/ч. Лечение проводят под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое не должно превышать исходное более чем в 1,5–2,5 раза.

При тромбоэмболии легочной артерии: 10 мг внутривенно струйно в течение 1–2 мин и 90 мг в виде инфузии за 2 часа до достижения общей дозы 100 мг. Общая доза при массе тела менее 65 кг не должна превышать 1,5 мг/кг. Вспомогательная терапия: если АЧТВ после применения Актилизе превышает исходное менее чем в 2 раза, следует назначить гепарин или продолжить лечение им (под контролем АЧТВ, которое не должно превышать исходное более чем в 1,5–2,5 раза).

При **ишемическом инсульте (острый период)** рекомендуемая доза составляет 0,9 мг/кг (максимально 90 мг) в виде внутривенной инфузии в течение 60 мин после первоначального внутривенного струйного введения дозы препарата, составляющей 10 % от величины суммарной дозы.

Терапия должна быть начата как можно быстрее, в течение 4,5 часов после появления симптомов. Лечебный эффект зависит от времени начала терапии, то есть, чем раньше начато лечение, тем больше вероятность благоприятного результата.

У **пациентов с массой тела менее 65 кг** суммарная доза не должна превышать 1,5 мг/кг.

Рекомендуемая максимальная доза Актилизе® при остром инфаркте миокарда составляет 100 мг.

Передозировка

Симптомы: геморрагические осложнения – кровотечения наружные и внутренние (из ЖКТ, мочеполовых и паренхиматозных органов, в ретроперитонеальном пространстве и ЦНС).

Лечение: введение свежемороженой плазмы или цельной свежей крови, плазмозамещающих растворов, в случае необходимости – назначение синтетических антифибринолитиков.

Препарат Актилизе® НЕЛЬЗЯ смешивать с другими лекарственными средствами (даже с гепарином), ни во флаконе для инфузий, ни в общей системе для внутривенного введения!

Противопоказания:

- Обширное кровотечение в настоящее время или в течение предыдущих 6 мес.;
- Геморрагический диатез;
- Одновременное эффективное лечение с пероральными антикоагулянтами, например, варфарином (МНО > 1,3);
- Заболевания ЦНС (новообразования, аневризма, хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге);
- Резистентная артериальная гипертензия;
- Геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе;
- Ишемический инсульт или транзиторные ишемические атаки в течение последних 6 месяцев;
- Обширное хирургическое вмешательство или тяжелая травма в течение предыдущих 10 дней;
- Недавно перенесенная черепно-мозговая травма;
- Длительная сердечно-легочная реанимация (более 2 мин);
- Роды в течение предыдущих 10 дней;
- Недавно произведенная пункция кровеносных сосудов (подключичная или яремная вена);
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в течение последних 3 мес.;
- Дефекты развития артерий и вен;
- Применение гепарина в течение 48 ч до начала инсульта, если в данный момент времени повышено АЧТВ;
- Количество тромбоцитов <100 000/мкл;
- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Побочные действия:

- *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* нарушение ритма, мерцательная аритмия, АВ-блокада от I степени до полной блокады, бради- или тахикардия.

- *Со стороны дыхательной системы:* кровотечения из дыхательных путей (кровохарканье, носовое кровотечение).
- *Со стороны пищеварительной системы:* желудочно-кишечные кровотечения.
- *Со стороны кожи:* экхимозы.
- *Со стороны мочевыделительной системы:* кровотечения из мочевыводящих путей.
- *Осложнения вследствие процедур, связанных с применением препарата:* жировая эмболия.
- *Со стороны нервной системы:* геморрагический инсульт, внутричерепная гематома, субарахноидальное кровотечение.

Беременность и период лактации

При беременности и в период лактации применение Актилизе очень ограничено. Алтеплаза не обладает тератогенным действием. При заболеваниях, непосредственно угрожающих жизни, необходимо взвешивать соотношение между пользой и потенциальным риском.

Лекарственное взаимодействие

Применение лекарственных средств, влияющих на свертывание крови или изменяющих функцию тромбоцитов до, во время или после начала терапии, Актилизе® может увеличить риск кровотечения. Одновременное применение ингибиторов АПФ может повышать риск анафилактикоидных реакций. Эти реакции наблюдались у относительно большей части пациентов, получавших ингибиторы АПФ.

Тромболитический препарат III поколения – тенектеплаза

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения – 1 флакон тенектеплаза 30 мг (6 000 ЕД.)

Вспомогательные вещества: аргинин, фосфорная кислота 85 %, полисорбат 20.

Растворитель: вода для инъекций – 6 мл во флаконах бесцветного стекла с пластмассовой защитной крышечкой серого цвета, в комплекте с растворителем в пластмассовом шприце, одноразовой иглой и адаптером по 30 мг; в пачке картонной 1 флакон.

Активное вещество: Тенектеплаза.

Торговые наименования: Метализе® (Metalyse®).

Фармакокинетика

Тенектеплаза выводится из кровотока путем связывания с рецепторами в печени и деградации с образованием небольших пептидов.

После однократной инъекции тенектеплазы у пациентов с острым инфарктом миокарда отмечено двухфазное выведение антигена тенектеплазы из плазмы крови. При использовании препарата в терапевтических дозах, в зависимости от характера выведения тенектеплазы от введенной дозы не наблюдается.

Начальный $T_{1/2} = 24 \pm 5,5$ мин (среднее значение \pm стандартное отклонение), что в 5 раз больше $T_{1/2}$ естественного тканевого активатора плазминогена. Конечный $T_{1/2} = 129 \pm 87$ мин; плазменный клиренс – (119 ± 49) мл/мин.

При повышенной массе тела наблюдается умеренное увеличение показателя плазменного клиренса, с увеличением возраста отмечается уменьшение этого показателя. У женщин показатели плазменного клиренса обычно ниже чем у мужчин, что может объясняться более низкой массой тела у женщин.

Тенектеплаза выводится с желчью, поэтому предполагается что при нарушениях функции почек не отмечается изменений фармакокинетики.

Фармакодинамика

Рекомбинантный фибринспецифический активатор плазминогена. Связывается с фибриновым компонентом тромба и избирательно катализирует превращение связанного с тромбом плазминогена в плазмин, который разрушает фибриновую основу тромба.

В сравнении с естественным тканевым активатором плазминогена, тенектеплаза обладает более высоким сродством к фибрину и устойчивостью к инактивирующему действию эндогенного ингибитора активатора плазминогена I.

После введения тенектеплазы наблюдается дозозависимое потребление альфа 2-антиплазмина (ингибитор плазмина в жидкой фазе) с последующим повышением концентрации системного плазмина, что соответствует предполагаемому эффекту активации плазминогена.

Однократное внутривенное введение тенектеплазы способствует реканализации артерии, вследствие тромбоза которой развился острый инфаркт миокарда. Этот эффект является дозозависимым. Применение тенектеплазы снижает уровень смертности от инфаркта миокарда (на 6,2 % через 30 дней). При применении тенектеплазы частота кровотечений (исключая внутричерепные) составляет 26,4 %.

Показания:

Острый инфаркт миокарда (тромболитическая терапия).

Способ применения и дозы

Вводят однократно внутривенно болюсно (на протяжении 5–10 с).

Назначают с учетом массы тела пациента, максимальная доза составляет 10 000 ЕД (50 мг тенектеплазы) (см. табл. 16).

Таблица 16

Объем раствора, соответствующий эффективной дозе

Масса тела пациента, кг	Тенектеплаза, ЕД	Тенектеплаза, мг	Соответствующий объем раствора, мл
Менее 60	6000	30	6
60–70	7000	35	7
70–80	8000	40	8
80–90	9000	45	9
90 и более	10 000	50	10

Для эффективности терапии тенектеплазой необходимо применение АСК и гепарина, которые следует вводить сразу же после установления диагноза острого инфаркта миокарда для предотвращения тромбообразования.

Применение АСК необходимо начинать сразу после выявления симптомов острого инфаркта миокарда и продолжать до выписки пациента из стационара. Рекомендуемая начальная доза для приема внутрь составляет 150–325 мг/сут. Если пациент не может проглатывать таблетки, начальная доза 150–250 мг АСК может быть введена внутривенно. Доза АСК в последующие дни определяется лечащим врачом.

Введение гепарина необходимо начать сразу после подтверждения диагноза острого инфаркта миокарда и продолжать в течение 24 часов. Доза гепарина рассчитывается в зависимости от массы тела.

При массе тела 67 кг и менее начальная однократная доза гепарина для внутривенного струйного введения не должна превышать 4 тыс. ЕД с последующим инфузионным введением гепарина со скоростью 800 ЕД/ч, более 67 кг – 5 тыс. ЕД и 1 тыс. ЕД/ч соответственно.

Не следует назначать начальную дозу гепарина для внутривенного струйного введения пациентам, уже получающим гепарин. Скорость инфузионного введения гепарина должна быть отрегулирована для поддержания показателя АЧТВ на уровне 50–75 с (в 1,5–2,5 раза выше контрольного времени или концентрация гепарина в плазме 0,2–0,5 ЕД/мл).

Передозировка

Симптомы: кровотечения.

Лечение: в случае продолжительного кровотечения может потребоваться переливание крови.

Противопоказания:

- Кровотечение в настоящее время или на протяжении последних 6 мес;
- Геморрагический диатез в анамнезе;
- Одновременный прием пероральных антикоагулянтов (МНО более 1,3);
- Хирургическое вмешательство на головном и спинном мозге;
- Резистентная артериальная гипертензия;
- Черепно-мозговая травма в течение последних 2 мес;
- Диабетическая ретинопатия;
- Язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки в стадии обострения;
- Острый перикардит и/или подострый бактериальный эндокардит;
- Острый панкреатит;
- Преходящее нарушение мозгового кровообращения в анамнезе;
- Пожилой возраст (старше 75 лет);
- Масса тела менее 60 кг;
- Беременность;
- Период лактации;
- Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому ингредиенту препарата.

Побочные действия:

- *Со стороны нервной системы:* геморрагический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние.
- *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* нарушение ритма сердца.
- *Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, рвота, желудочно-кишечное кровотечение.
- *Со стороны мочеполовой системы:* кровотечение из мочеполового тракта.

Беременность и период лактации

Опыт применения теноктеплазы при беременности отсутствует. Нет данных о выведении теноктеплазы с грудным молоком. При необходимости назначения препарата в случае развития острого инфаркта миокарда при беременности или в период лактации (грудного вскармливания), следует соотнести предполагаемую пользу для матери и степень возможного риска для плода или ребенка.

Лекарственное взаимодействие

Применение лекарственных средств, влияющих на свертывание крови или изменяющих функцию тромбоцитов до, во время или после начала терапии теноктеплазы может увеличить риск кровотечения.

Препарат несовместим с растворами декстрозы. Инъекционный раствор препарата не следует смешивать с другими ЛС.

Основные проблемы тромболитической терапии:

1. Вводить тромболитические лекарственные средства как можно раньше: в течение первых 6 ч после проявления первых симптомов тромбоза.
2. Тромболитические средства можно сочетать с применением антиромбоцитарных средств (АСК) и/или антикоагулянтов. Раннее введение гепарина требуется при применении урокиназы и алтеплазы.
3. У больных с артериальными тромбами резистентность к тромболитическим препаратам до 15 % (тромбы в области атеросклеротических бляшек).
4. Даже после успешного тромболиза в 20 % случаев возможно развитие рестенозирования и окклюзии, особенно в случаях сохранения остаточного стенозирования в условиях тромбогенной поверхности сосуда.
5. Для профилактики рестенозов:
 - после тромболиза применяют гепарин внутривенно болюсно 100 ЕД/кг с последующей поддерживающей инфузией около 1000 ЕД/ч в течение 5 дней (контроль АЧТВ – до 2,5 раза выше нормальных значений; также малые дозы АСК – 75–80 мг/сут);
 - раннее внутривенное введение болюса гепарина 2000 ЕД, затем подкожно – через 9 ч 2500 ЕД, при выписке – АСК 160–325 мг/сут;
 - раннее внутривенное введение моноклональных антиромбоцитарных антител в виде г-ликопротеина IIb-IIIa, моноклональных антител к фактору фон Виллебранда, рекомбинантного гирудина, ингибиторов тромбоспандина А₂, производных простаглицлина.

Выписать рецепты:

- Стрептокиназа;
- Алтеплаза;
- Теноктеплаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема антитромботической терапии в настоящее время является одной из наиболее важных для современной медицины. Методическое пособие не могло вместить все возможные формы различных заболеваний. Однако данный трудоемкий процесс в создании руководства надеемся поможет практическим врачам, студентам старших курсов медицинских вузов в приобретении знаний и опыта в правильном подборе антитромботической терапии. Важными аспектами мы считаем освещение таких проблем, как правильно подобранная тромболитическая фармакотерапия при различных заболеваниях. Однако на сегодняшний день современная медицинская наука не стоит на месте, она претерпевает колоссальный прогресс во всех своих сферах.

Учитывая все эти данные, не всегда есть возможность найти, ознакомиться с новой литературой. Понимая всю глобальность и значимость проблемы, было разработано данное методическое пособие.

Врач, начиная со студенческой скамьи должен приучаться зарождать в себе хорошие качества клинициста, каждый раз совершенствоваться, получать неподражаемый опыт.

Нужно поощрять, поддерживать врачей, которые стремятся к неиссякаемому желанию получить или же обновить свой багаж знаний.

Очень сильно надеемся, что наш труд оценится и поможет практическим врачам, студентам старших курсов, интернам, клиническим ординаторам в их нелегкой работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bonow R. O., Carabello B. A., Chatterjee K. et al. 2013 focused update incorporated into the ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation* 2014;118:523–661.
2. Fuster V., Ryden L. E., Cannom D. S. et al. ACC/AHA/ESC 2013 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*; 114: e257–e354.
3. Hirsh J., Guyatt G., Albers G.W. et al. College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy. Executive summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2013;133(6 Suppl.):71–109.
4. Kakkur A. K., Brenner B., Dahl O. E., et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2014;358: 2776-2797.
5. Levine M. N, Hirsh J., Landefeld C. S., Raskob G. Haemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2013; 102: 352–63S.
6. Olusegun O., Al Malki M., SCHAdE A., Bartholomew J. R. An algorithm for managing warfarin resistance. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2011; 76:724–730.
7. Pengo V., Barbero, F., Banzato A., et al. A comparison of a moderate with moderate-high intensity oral anticoagulant treatment in patients with mechanical heart valve prostheses. *Thromb Haemost* 2011; 77, 839–844.
8. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. The task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2014;28: 230–68.
9. He J., Whelton P. K., Vu B., Klag M. J. Aspirin and risk of haemorrhagic stroke. *JAMA* 2014; 280: 1930–5.
10. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) (2013). *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehq278.
11. Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology. Guidelines on oral anticoagulation: third edition. *Br J Haematol*. 2013;1: 374–87.

Составители:
Айжамал Насыровна Даниярова,
Гульзана Нурбековна Касымова

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Методические рекомендации
для студентов 4–6 курсов медицинского факультета

Корректор *А. А. Матвиенко*
Компьютерная верстка – *Ю. Ф. Атаманов*

Подписано в печать 25.02.15. Формат 60x84¹/₁₆
Офсетная печать. Объем 5,25 п.л.
Тираж 100 экз. Заказ 177

Отпечатано в типографии КРСУ
720048, г. Бишкек, ул. Горького, 2