

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава I	Основы физиологии гемостаза <i>О. Н. Ткачева, Е. В. Плохова</i>	6
Глава II	Лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза <i>О. Н. Ткачева, А. С. Кругликова, Е. В. Плохова</i>	13
Глава III	Основные классы антитромботических лекарственных средств <i>О. Н. Ткачева, И. Д. Стражеско, Д. У. Акашева, О. Г. Компаниец,</i> <i>А. С. Кругликова, Е. В. Плохова</i>	19
	Антиагреганты	19
	Антикоагулянты	33
	Тромболитики	71
	Новейшие антитромботические препараты	75
Глава IV	Осложнения антитромботической терапии <i>О. Н. Ткачева, Д. У. Акашева</i>	82
	Гепарин-индуцированная тромбоцитопения	82
	Кровотечения на фоне антитромботической терапии	89
Глава V	Особенности антитромботической терапии при хронической болезни почек <i>О. Н. Ткачева, Д. У. Акашева, Е. В. Плохова</i>	99
Глава VI	Особенности антитромботической терапии при нарушении функции печени <i>О. Н. Ткачева, Е. В. Плохова</i>	104
Глава VII	Изменения системы гемостаза и особенности антитромботической терапии при сахарном диабете 2 типа <i>Е. Н. Дудинская</i>	107
Глава VIII	Особенности антитромботической терапии у пожилых <i>О. Н. Ткачева, Е. В. Плохова</i>	110
Глава IX	Антитромботическая терапия при хронической сердечной недостаточности <i>И. Д. Стражеско, В. С. Пыхтина</i>	113
Глава X	Антитромботическая терапия при стабильной ишемической болезни сердца <i>Р. М. Линчак</i>	114
Глава XI	Антитромботическая терапия при остром коронарном синдроме <i>Д. П. Дундуа, И. Д. Стражеско, Р. М. Линчак,</i> <i>А. С. Кругликова</i>	115

Глава XII	Антитромботическая терапия при плановых чрескожных коронарных вмешательствах	
	<i>Д. П. Дундуа, А. С. Кругликова</i>	122
Глава XIII	Основные принципы профилактики и лечения венозной тромбоэмболии	
	<i>И. Д. Стражеско, Д. У. Акашева, А. С. Кругликова</i>	126
Глава XIV	Антитромботическая терапия для профилактики тромбоэмболии при фибрилляции предсердий	
	<i>И. Д. Стражеско, Р. М. Линчак, А. С. Кругликова</i>	139
Глава XV	Антитромботическая терапия у пациентов с протезированными клапанами сердца	
	<i>И. Д. Стражеско, А. С. Кругликова</i>	149
Глава XVI	Антитромботическая терапия в периоперационном периоде	
	<i>И. Д. Стражеско, А. С. Кругликова</i>	154
Глава XVII	Антитромботическая терапия при злокачественных новообразованиях	
	<i>И. Д. Стражеско, Д. У. Акашева, А. С. Кругликова</i>	160
Глава XVIII	Антитромботическая терапия у пациентов с атеросклерозом сосудов нижних конечностей	
	<i>И. Д. Стражеско</i>	171
Глава XIX	Антитромботическая терапия и профилактика тромбозов при транзиторной ишемической атаке, ишемическом и геморрагическом инсультах	
	<i>А. В. Стаховская, К. С. Мешкова, Р. М. Линчак, О. Г. Компаниец</i>	172
Глава XX	Антифосфолипидный синдром	
	<i>Т. В. Кирсанова, В. С. Пыхтина</i>	178
Глава XXI	Тромбофилические состояния	
	<i>О. Н. Ткачева, Е. В. Плохова</i>	184
Глава XXII	Антитромботическая терапия при беременности	
	<i>О. Н. Ткачева, Н. К. Рунихина, Н. В. Шарашкина</i>	190
Глава XXIII	Заместительная гормональная терапия и риск тромбоза	
	<i>О. Н. Ткачева, С. В. Юренева, Е. В. Плохова</i>	197
Глава XXIV	Гормональная контрацепция и риск тромбоза	
	<i>О. Н. Ткачева, С. В. Юренева, Е. В. Плохова</i>	199
	Список сокращений	202

Глава III

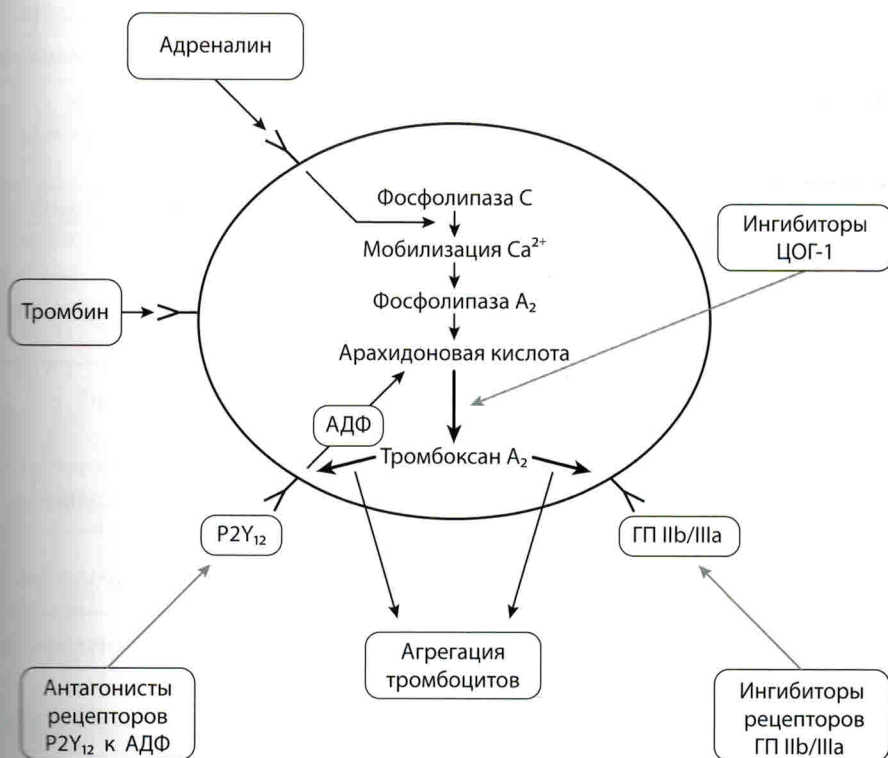
ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Классификация антитромботических лекарственных средств

- **Антиагреганты** – лекарственные средства, угнетающие агрегацию Тр
- **Антикоагулянты** – лекарственные средства, угнетающие синтез/активность факторов свертывания крови (коагулянтов)
- **Тромболитики** – лекарственные средства, растворяющие «фибриновый» тромб

АНТИАГРЕГАНТЫ

Механизм действия антиагрегантов



Адаптировано из «Физиология человека: в 3-х томах. Т. 2. Пер. с англ. / Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. – 3-е изд. – М.: Мир, 2005. – 314 с.»

Классификация антиагрегантов

Ингибиторы ЦОГ-1	АСК Индобуфен Трифлюзал
Антагонисты рецепторов P2Y ₁₂ к АДФ	Тиклопидин Клопидогрель Прасугрель Тикагрелор Кангрелор*
Ингибиторы рецепторов ГП IIb/IIIa	Абциксимаб Эптифибатид Тирофибан Монафрам
Ингибиторы ФДЭ Тр	Дипиридамола Цилостазол Трифлюзал
Стимуляторы аденилатциклазы	Илопрост
Ингибиторы рецепторов к Тх А2 и PG H ₂	Ридогрель*
Антагонисты рецепторов PAR (protease activated receptors) тромбина	Вароксапар*
Антагонисты адгезии Тр	C1qTNF-связанный протеин-1* DZ-697b*

* Находятся в стадии изучения, подробнее см. «Новейшие антитромботические препараты», с. 75–80.

Фармакокинетика и фармакодинамика ацетилсалициловой кислоты

Механизм действия		Необратимо ингибирует ЦОГ-1 и синтез Тх А ₂ в Тр, что приводит к подавлению их агрегации
Нагрузочная доза (лекарственная форма, не покрытая кишечнорастворимой оболочкой)		250–325 мг
Поддерживающая доза		75–150 мг/сут*
Начало действия после приема	нагрузочной дозы	15–30 мин
	поддерживающей дозы (лекарственная форма, не покрытая кишечнорастворимой оболочкой)	2 ч
	поддерживающей дозы (лекарственная форма, покрытая кишечнорастворимой оболочкой)	3–4 ч
Т _{1/2}		15–20 мин**
Длительность сохранения эффекта после отмены		5–7 сут
Состояния, требующие коррекции доз		Отсутствуют
Пути выведения		Через почки в виде метаболитов и в неизмененном виде (60%)

* Увеличение дозы препарата не оправдано в связи с отсутствием увеличения эффективности на фоне существенного повышения риска кровотечений.

** Т_{1/2} салицилата при приеме в невысоких дозах составляет 2–3 ч, с увеличением дозы может возрастать до 15–30 ч.

Фармакокинетика и фармакодинамика антагонистов рецепторов P2Y₁₂ к АДФ

Свойства	Тиклопидин	Клопидогрель	Прасугрель	Тикагрелор
Механизм действия	Модифицируют рецепторы P2Y ₁₂ на мембране Тр, в результате чего блокируют связь рецепторов с АДФ, что приводит к угнетению агрегации Тр			
Структура	Тиенопиридин	Тиенопиридин	Тиенопиридин	Циклопентил-тиазолопиридин
Активность	Пролекарство	Пролекарство	Пролекарство	Лекарство

Окончание таблицы

Свойства	Тиклопидин	Клопидогрель	Прасугрель	Тикагрелор
Метаболизм в печени (с участием системы цитохрома Р 450)	+	+	+	—
Действие на рецептор	Необратимое	Необратимое	Необратимое	Обратимое
Максимальное ингибирование агрегации	~ 60%	~ 60%	~ 90%	~ 90%
Т $\frac{1}{2}$	13 ч	6–8 ч	2–15 ч	7–13 ч
Нагрузочная доза	500 мг	300 мг 600 мг	60 мг	180 мг
Поддерживающая доза	250 мг 2 раза в сут	75 мг 1 раз в сут	10 мг 1 раз в сут	90 мг 2 раза в сут
Начало действия после приема нагрузочной дозы	2 ч	300 мг – 4–6 ч 600 мг – 2 ч	30 мин	30 мин
Длительность сохранения эффекта после отмены	4–10 сут	7–10 сут	5–9 сут	4–5 сут
Пути выведения	23% через ЖКТ в неизменном виде, 60% через почки в виде метаболитов	50% через почки, 46% через ЖКТ	68% через почки, 27% через ЖКТ в виде неактивных метаболитов	58% через ЖКТ в виде активных метаболитов, 26% через почки
Состояния, требующие коррекции доз	Тяжелая почечная недостаточность – снижение дозы (250 мг/сут)	Возраст > 75 лет – не используется нагрузочная доза (при ОКС)	Масса тела < 60 кг – поддерживающая доза 5 мг/сут	Отсутствуют
Резистентность	+	++	+	—
Кровотечения	+	+	++	+

Глава VI

ОСОБЕННОСТИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НАРУШЕНИИ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

Ключевые положения

- В печени синтезируется большая часть факторов свертывания крови, а также компоненты противосвертывающей и фибринолитической систем
- Нарушение функции печени характеризуется изменением баланса прокоагулянтных, антикоагулянтных и фибринолитических факторов
- Степень нарушения гемостаза увеличивается по мере увеличения степени печеночной недостаточности
- При нарушении функции печени увеличиваются риски как кровотечений, так и тромбозов, что затрудняет назначение антитромботических препаратов
- Гемостатический баланс при нарушении функции печени не стабилен и склонен к кровотечению или тромбозам у каждого пациента индивидуальна и непредсказуема
- При нарушении функции печени ПВ, МНО, АЧТВ увеличены, но они не отражают реальный гемостатический баланс
- Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода является наиболее распространенной причиной смерти у пациентов с нарушением функции печени
- К назначению АК при хронических заболеваниях печени следует подходить индивидуально с учетом степени нарушений функций печени, риска кровотечений и тромбоза
- Перед началом АТТ у пациентов с нарушенной функцией печени необходимо исключить наличие активного кровотечения и/или тромбоза, оценить общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты), а также желательны определить показатели коагулограммы (количество и агрегационную активность Тр, ПВ, АЧТВ, уровень фибриногена, продукты деградации фибрина и Д-димер, факторы свертывания крови, уровни протеина С и S, АТр III) для уточнения склонности к гипокоагуляции и/или гиперкоагуляции
- Тромбоз портальной вены является показанием для АТТ. При высоком риске кровотечений до начала АТТ следует провести лечение (в т. ч. эндоскопическое) варикозно расширенных вен пищевода
- АНД снижают уровень протеина С, и у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени увеличивают риск тромбоза в первые несколько дней лечения АНД
- Исходное повышение МНО при заболеваниях печени не является противопоказанием для назначения АК (но остается фактором риска кровотечений)
- При выборе АК у пациентов с нарушением функции печени, вероятно, предпочтительнее будут прямые ингибиторы тромбина и прямые ингибиторы Ха фактора, т. к. они не снижают уровень протеина С – не требуют контроля МНО, значение которого при патологии печени имеет сомнительную диагностическую ценность – не зависят от АТр III, который при заболеваниях печени, как правило, снижается – применяются перорально и не требуют инъекций
- НОАК имеют ограниченный опыт использования при нарушениях функции печени, особенно умеренной и тяжелой степени, что затрудняет их применение в данной клинической ситуации

Изменения в системе гемостаза при нарушении функции печени

Причины повышенного риска кровотечений	Причины повышенного риска тромбозов
- Снижение синтеза факторов свертывания крови (II, V, VII, IX, X, XI, XIII) - Тромбоцитопения и снижение синтеза тромбопоэтина, повышение секвестрации Тр в селезенке при портальной гипертензии, образование АТ к Тр и их разрушение - Тромбоцитопатия (патология рецепторов, нарушение адгезии и агрегации Тр) - Снижение синтеза фибриногена, нарушение образования тромба - Повышение синтеза эндогенных глюкозаминогликанов (гепарана сульфата и дерматана сульфата) - Гиперфибринолиз – нарушение соотношения ТАП, ИТАП-1	- Снижение синтеза АК (протеина С, протеина S, АТр III) - Снижение синтеза плазминогена - Повышение синтеза ИТАП-1 - Повышение синтеза фактора VIII и vWF (повышение адгезии Тр)

Классификация печеночной недостаточности по Чайлд-Пью

Параметр	Баллы		
	1	2	3
Энцефит	Нет	Мягкий, легко поддается лечению	Напряженный, плохо поддается лечению
Энцефалопатия	Нет	Легкая (I–II)	Тяжелая (III–IV)
Билирубин (мкмоль/л)	< 34	34–51	> 51
Альбумин (г/л)	> 35	28–35	< 28
ПВ (с), кратность повышения или ПТИ (%)*	1–4 или 80–100	4–6 или 79–60	> 6 или < 60

Сумма баллов 5–6 соответствует классу А (легкие нарушения функции печени), при сумме 7–9 – класс В (умеренные нарушения функции печени), а при общей сумме 10–15 баллов выставляется класс С (тяжелые нарушения функции печени).

$\text{ПТИ} = \frac{\text{ПВА}}{\text{ПВб}} \times 100\%$. В норме ПТИ = 90–100%.

Особенности назначения АТТ при нарушении функции печени

ЛС	Класс по Чайлд-Пью		
	Класс А	Класс В	Класс С
АСК	Б	Б	ПП
Клопидогрель	Б	О	ПП
Тиклопидин	Б	О	ПП
Прасугрель	Б	Б	ПП
Тикагрелор	Б	ПП	ПП
Абциксимаб	Б	Б	ПП
Тирофибан	Б	Б	О
Эптифибатида	Б	Б	О
Нефракционированный гепарин	Б	Б	ПП
Эноксапарин натрия	Б	Б	О
Надропарин кальция	Б	Б	О
Фондапаринукс	Б	Б	О
Дабигатран	Б	Б	ПП
Бивалирудин	Б	Б	О
Ривароксабан	Б	ПП	ПП
Апиксабан	О	О	ПП
Варфарин	Б	О	ПП

ПП – противопоказан; О – с осторожностью (рекомендован более частый лабораторный контроль, наблюдение); Б – безопасен.

Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – 5-е изд. – М., 2011.
2. Alzahrani S. H., Ajjan R. A. Coagulation and fibrinolysis in diabetes // *Diabetes & Vascular Disease Research*. – 2010. – Vol. 7 (4). – P. 260–273.
3. Cola C., Brugaletta S., Martín Yuste V. Diabetes mellitus: a prothrombotic state Implications for outcomes after coronary revascularization // *Vascular Health and Risk Management*. – 2009. – Vol. 5. – P. 101–119.
4. José Luis Ferreiro J. L., Cequier A. R., Angiolillo D. J. Antithrombotic therapy in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease // *Diabetes & Vascular Disease Research*. – 2010. – Vol. 7 (4). – P. 274–288.

Глава VII

ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ОСОБЕННОСТИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Ключевые положения

- При СД повышается риск тромбозов
- Основные принципы при СД типа 2 не отличаются от принципов лечения в общей популяции пациентов
- При ЧКВ используются только САП в связи с высоким риском тромбоза при СД
- СД часто ассоциирован с поражением почек, что может требовать модификации АГТ (см. главу V)

Изменения системы гемостаза при СД

Повышена	Снижена/нарушена
- Адгезия Тр - Склонность к агрегации Тр - Выработка Тх Тр - Уровень фибриногена - Активность фактора VIII Виллебранда - Активность фактора VII - Уровень ТАП - Уровень ИТАП-1	• Выработка простациклина • Чувствительность Тр к простациклину • Продолжительность жизни Тр • Функция мембраны Тр из-за отложения КПП • Уровень протеина С • Уровень протеина S • Уровень АТр III • Уровень тромбомодулина

Изменения параметров коррелируют со степенью инсулинорезистентности (ИР) и гипергликемией.