

An anatomical illustration of the human circulatory system. In the background, a stylized human figure shows the network of arteries and veins. In the foreground, a large, detailed blood vessel is shown with a significant blockage. The blockage is a large, tangled mass of red blood cells and yellowish fibrin fibers, representing a thrombus. Several individual red blood cells are shown floating in the clear portion of the vessel below the clot. The text is overlaid on the right side of the image.

**Система згортання крові: методи
обстеження, основні види
порушень. Тромбози/підвищена
кровоточивість: оцінка ризику,
профілактика, невідкладна допомога**

Ключові проблемні питання

- Сучасна антитромботична терапія містить багато різних альтернатив
- Відсутні чіткі рекомендації щодо її тривалості, особливо через рік, або більше, після гострої фази
- Наше обговорення проблеми відбувається з точки зору лікаря загальної практики та стисло описує наші можливості протидії наявному та імовірному тромбозу

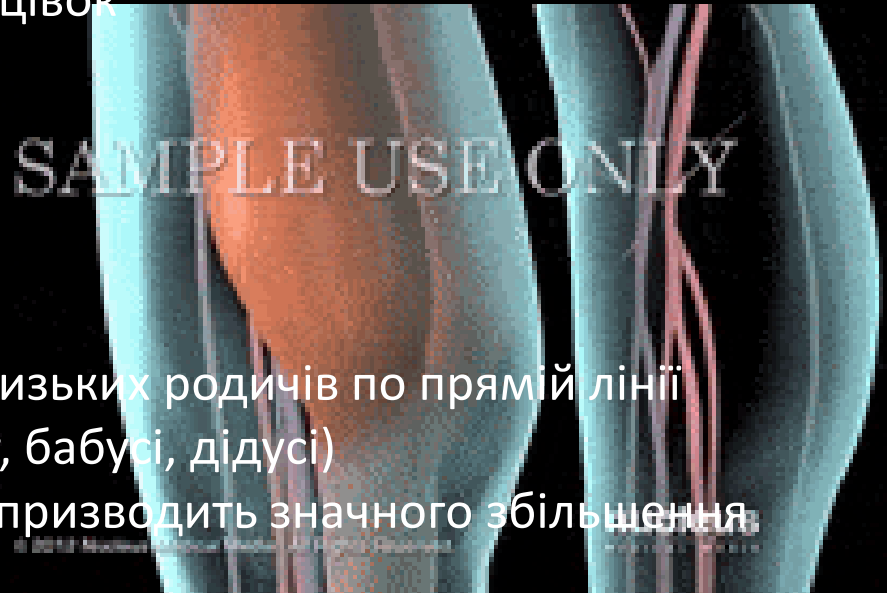


Важливі аспекти проблеми

- Не всі сучасні, можливо перспективні засоби, зареєстровані в Україні
- Деякі, вже «аптечні», тільки на фазі клінічних випробувань при різних патологічних станах
- Фармакоекономічні аспекти антитромботичної терапії
- Нові препарати здатні спричиняти кровотечі, які нічим зупинити. Специфічні антидоти тільки у фазі клінічного впровадження
- Як забезпечити контроль безпечності? Популяція пацієнтів, що регулярно вживає аспірин, клопідогрель – це ті, хто також регулярно вживає і НПЗП

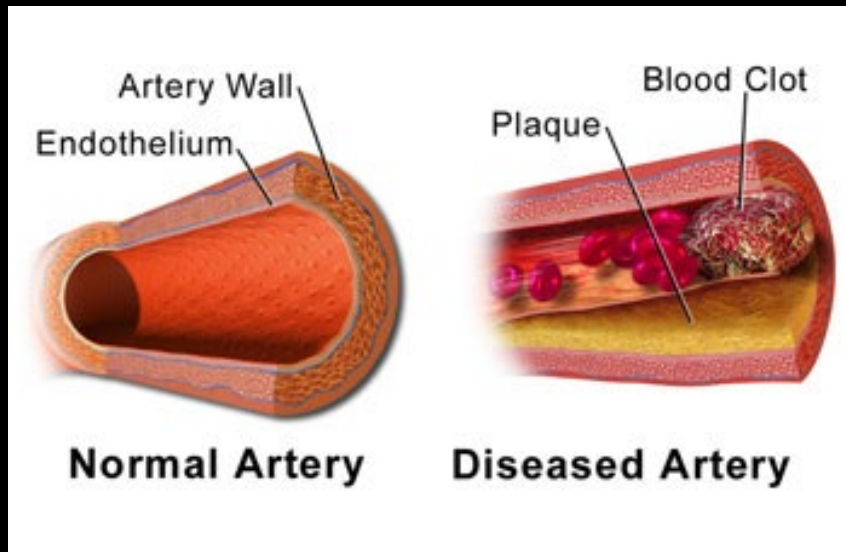
Фактори ризику тромбозу

- Вік більше 40 років
- Ожиріння
- Госпіталізація в стаціонар з метою проведення операції або при гострому або загостренні хронічного захворювання
- Травма і переломи нижніх кінцівок
- Вагітність і післяпологовий період
- Ліжковий режим (більше 3 діб)
- Тривалі подорожі (авіаперельоти і будь-який інший транспорт)
- Застосування оральних контрацептивів і гормональна терапія
- Варикозне розширення вен нижніх кінцівок
- Онкологічні захворювання
- Хронічна серцева недостатність
- Важкі захворювання легенів
- Перенесений ішемічний інсульт
- Гострі і хронічні інфекції, сепсис
- Венозний тромбоз в анамнезі або у близьких родичів по прямій лінії спорідненості (батько, мати, сестра, брат, бабусі, дідусі)
- Поєднання декількох факторів ризику призводить значного збільшення ризику розвитку тромбозів



Головні постулати тромбозу та антитромботичного лікування

- Метою антитромботичної терапії є запобігання виникненню артеріального та венозного тромбозу, запобігання подальшому збільшенню існуючих тромбів або розчинення будь-яких тромбів на місці утворення
- Артеріальний тромбоз розвивається на поверхні розірваних атеросклеротичних бляшок у ділянках турбулентного кровотоку; тромб містить велику кількість тромбоцитів, тоді як частка фібрину у ньому менша
- Венозний тромбоз розвивається у ділянках сповільненого кровотоку; тромб містить переважно фібрин та еритроцити, а частка тромбоцитів є менш значною



Засоби, що спрямовані на тромб і його утворення

- Антикоагулянти: порушують нормальне функціонування системи згортання крові (знижують утворення фібрину)
- Антиагреганти
- Тромболітики: метою їх застосування є розчинення вже існуючого тромбу (реконалізація)

- Інгібітор синтезу вітамін К-залежних факторів згортання крові
Варфарин

- Низькомолекулярні гепарини (НМГ)
Еноксапарин (Фленокс)
Далтепарин
Тинзапарин
Данапароїд

- Інгібітори Х фактору
Апіксабан (Еліквіс)
Ривароксабан (Ксарелто)
Едоксабан
Фондапаринукс (Арикстра)

- Інгібітори тромбіну
Аргатробан
Бівалірудин
Дабігатран
Антитромбін

«Класичні» традиційні антикоагулянти

Профілактика та лікування тромбозів та подальших тромбоемболічних подій:

при фібриляції передсердь,

у пацієнтів зі штучними клапанами серця

після інфарктів міокарду

при тяжкій серцевій недостатності та тяжких захворюваннях серця (напр., дилатаційна кардіоміопатія)

У випадку венозного тромбозу (вен нижніх та верхніх кінцівок, вен внутрішніх органів, ворітної, печінкових, мезентеріальних вен, венозних синусів мозкової оболонки) та при тромбоемболії легеневої артерії

- Аспірин
(ацетилсаліцилова кислота)
- Дипіридамо́л
- Таблетована комбінація аспірину та дипіридамо́лу

- Антагоністи АДФ-рецепторів тромбоцитів
Клопідогрель
Прасугрель
Тикагрелор (Брилинта)

- Антагоністи глікопротеїнових IIb/IIIa рецепторів тромбоцитів
Абциксимаб
Ептифібатид
Тирофібан

Для вторинної (а в пацієнтів високого ризику і первинної) профілактики артеріального тромбозу у випадку лікування гострого артеріального тромбозу під час інвазивних процедур на артеріях

Комбінація антикоагулянтів та антиагрегантів використовується

у випадку лікування гострого артеріального тромбозу під час інвазивних лікувальних процедур із залученням артерій

у пацієнтів з високим ризиком тромбозу через інші причини (наприклад, деякі пацієнти з штучними клапанами серця або з антифосфоліпідним синдромом).

Тромболітики

- Альтеплаза
- Ретеплаза
- Тенектеплаза

Масивна тромбоемболія легеневої артерії, що загрожує життю

Масивний венозний тромбоз, що залучає нижні чи верхні кінцівки

Гострий інфаркт міокарду

Гостре порушення мозкового кровообігу

Артеріальний тромбоз кінцівок для розчинення оклюзій

З метою збереження судинного доступу, що необхідний для діалізу, або в інших випадках, коли потрібне використання постійного катетера впродовж тривалого часу

Ризик кровотечі

- Перед початком антитромботичної терапії потрібно оцінити фактори ризику кровотечі.
- Ниркова та печінкова недостатність
- Неконтрольована або частково контрольована гіпертензія (сistolічний тиск > 160 мм.рт.ст. є особливо важливим фактором ризику)
- Важка анемія (гематокрит $< 30\%$)
- Важка тромбоцитопенія (тромбоцити $< 50-100 \times 10^9/\text{л}$)
- Важка кровотеча в анамнезі або підвищений ризик важкої кровотечі (геморагічна хвороба, крововилив у головний мозок, шлунково-кишкова кровотеча, метастатичні ураження, судинні новоутворення, виразки стравоходу)
- Похилий вік

Аспірин (ацетилсаліцилова кислота)

- Аспірин випускається під різними торговельними назвами.
- Призначається у дозі 50–100 мг перорально раз на добу; у випадку гострого коронарного синдрому для прискорення антиагрегантного ефекту потрібно розжувати 250–500 мг.
- Показання: профілактика артеріального тромбозу при ішемічній хворобі серця, порушеннях мозкового кровообігу та захворюваннях периферичних судин.
- Може бути корисним в якості подальшої терапії після лікування венозного тромбозу антикоагулянтами в пацієнтів, у яких також є підвищений ризик артеріального тромбозу.
- Після відміни аспірину його ефект залишається впродовж близько 5 днів (дія повністю зникне приблизно через 10 днів, коли пройде повне оновлення тромбоцитів).





Дипіридамо́л

- Дипіридамо́л випускається в таблетках дозою 75 мг та в таблетках з модифікованим вивільненням дозою 200 мг, а також у комбінації з аспірином.
- Комбінований препарат приймається двічі на день та використовується, серед інших показань, для вторинної профілактики ішемічного інсульту та ТІА.
- У разі виникнення важких головних болів на початку лікування, пацієнт може приймати одну комбіновану таблетку на ніч та аспірин у низькій дозі зранку. Через тиждень слід повернутися до звичайного прийому комбінованого препарату двічі на день.
- Діє як вазодилататор та інгібітор функції тромбоцитів.
- Дія триває впродовж приблизно 10 годин.

Варфарин. Запобігає синтезу вітамін К-залежних факторів згортання крові

- Варфарин випускається у таблетках по 3 мг та 5 мг.
- Доза різна для різних пацієнтів та потребує контролю міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).
- Існують спеціальні алгоритми, які слід використовувати для підбору дози варфарину.
- Показання: профілактика та лікування тромбозу глибоких вен та тромбоемболії легеневої артерії, профілактика та лікування кардіогенних тромбоемболій, пов'язаних із фібриляцією передсердь, протезуванням клапанів та важкими захворюваннями серця.
- Для лікування гострого тромбозу одночасно з варфарином призначається НМГ у терапевтичних дозах.
- Має здатність проникати через плацентарний бар'єр та може викликати ураження плода. Згідно загальних правил, не можна застосовувати під час вагітності. Не виділяється з грудним молоком, тобто можна використовувати під час лактації.
- Дію варфарину можна відмінити вживанням вітаміну К, концентрату протромбінового комплексу або свіжозамороженої плазми.

Низькомолекулярні гепарини. Еноксапарин, дальтепарин та тинзапарин

- Показання: профілактика та лікування венозного тромбозу та тромбоемболії легеневої артерії, лікування гострого коронарного синдрому, тромбозу артерій кінцівок та, в окремих випадках, порушення мозкового кровообігу.
- Тривала терапія показана в якості заміни варфарину на період вагітності та у пацієнтів з підвищеним ризиком тромбозу (особливо при лікуванні венозного тромбозу та тромбоемболії легеневої артерії в онкохворих та іноді, наприклад, при антифосфоліпідному синдромі), у яких тромб може утворитися незважаючи на терапію варфарином.
- Протаміну сульфат лише частково відмінняє ефект дальтепарину (50%) та еноксапарину (40%); ефект тинзапарину відмінняється краще (80%).
- Розвиток гепарин-індукованої тромбоцитопенії (ГІТ) можливий, але ризик вдесятеро менший порівняно з нефракціонованим гепарином.
- У разі розвитку ГІТ пацієнту не можна призначати гепарин у будь-якій формі (наприклад, протипоказане промивання гепарином катетерів для забезпечення їх прохідності)

Клопідогрель. Антагоніст АДФ-рецепторів тромбоцитів

- Випускається у таблетках по 75 та 300 мг.
- Для перорального прийому; навантажувальна доза становить 300–600 мг, після чого підтримуюча доза становить 75–150 мг/добу.

Показання до застосування:

- В якості альтернативи аспірину
- Під час та після гострого коронарного синдрому та для профілактики тромбозу стента на визначений період часу в комбінації з аспірином
- Вторинна профілактика порушень мозкового кровообігу, як альтернатива аспірину з дигіридамом.
- Захворювання периферичних артерій
- Максимальний ефект досягається через 5–6 днів після початку прийому. Після припинення дії клопідогрелю його незворотний ефект інгібування тромбоцитів триватиме стільки ж часу, щоб зникнути (повне зникнення ефекту закінчується приблизно через 10 днів, після відновлення тромбоцитів).
- Потреба у відміні препарату перед хірургічним втручанням залежить від показань до прийому препарату та ризику кровотечі, пов'язаної з втручанням.

Тикагрелор (Брилінта). Антагоніст АДФ-рецепторів тромбоцитів

- Тикагрелор випускається у таблетках дозою 90 мг.
- Навантажувальна доза складає 180 мг, після чого доза складає 90 мг двічі на день.
- Призначається на початковому та подальшому (на обмежений період) етапах лікування гострого коронарного синдрому разом із аспірином.
- Ефект з'являється та зникає швидше, ніж з клопідогрелем; тривалість дії близько 12 годин.
- Зв'язується з рецептором зворотньо, таким чином ефект проходить швидше, ніж у клопідогрелю або прасугрелю. Проте, досі рекомендується відмінити тикагрелор за 5 днів до, наприклад, коронарного шунтування.
- Хірургічні втручання під час терапії тикагрелором пов'язані з більшим ризиком кровотечі порівняно з втручаннями у випадку терапії клопідогрелем.
- Задишка є відносно частим побічним ефектом.
- У разі важкої кровотечі або кровотечі, що загрожує життю варто розглянути переливання тромбоцитарної маси, навіть при тому, що це менш ефективно, ніж для припинення ефекту клопідогрелю або прасугрелю.

Ривароксабан (Ксарелто) прямий інгібітор X фактора



- Таблетки 2,5, 10, 15 та 20 мг.
- Немає потреби в рутинному лабораторному моніторингу.
- Показання: профілактика венозного тромбозу у пацієнтів, яким виконується заміна стегнового або колінного суглоба, профілактика тромбоемболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, профілактика атеротромботичних подій після гострого коронарного синдрому, лікування венозного тромбозу та тромбоемболії легеневої артерії (не потребує одночасного призначення НМГ) та профілактика рецидивуючого венозного тромбозу та тромбоемболії легеневої артерії після гострого тромбозу глибоких вен.
- Не можна використовувати в період вагітності та лактації.
- Дозу потрібно знижувати при помірній та важкій нирковій недостатності. Не рекомендується, якщо ШКФ менше 15 мл/хв.
- Внутрішньочерепні кровотечі трапляються рідше, а шлунково- кишкові кровотечі — частіше, ніж при терапії варфарином.
- Потрібно відмінити препарат не менше, ніж за 48 годин до планових втручань з високим ризиком кровотечі та не менше, ніж за 24 години до планових втручань з низьким ризиком кровотечі. Якщо можливо, проміжок часу від останньої дози до екстреного втручання має бути хоча б 12 годин.
- Специфічний антидот досліджується. Ефект ривароксабану може бути хоча б частково блокований при введенні більшої за стандартну дози концентрату протромбінового комплексу.

ЕЛІКВІС
апіксабан

5 мг

таблетки, вкриті
плівковою оболонкою

● Випускається в таблетках по 2,5 та 5 мг.

60 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

Апіксабан (Еліквіс). Прямий інгібітор X фактора

- Немає потреби в рутинному лабораторному моніторингу.
- Показання: профілактика венозного тромбозу у пацієнтів після заміни стегнового або колінного суглобу; профілактика тромбоемболії в пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь; лікування тромбозу глибоких вен та тромбоемболії легеневої артерії.
- Дозування залежить від функції нирок, а також віку та ваги пацієнта. Дозу потрібно зменшувати при важкій нирковій недостатності. Не рекомендується при ШКФ меншій за 15 мл/хв.
- Не можна використовувати в період вагітності та лактації.
- Частота виникнення внутрішньочерепної кровотечі нижча, ніж при терапії варфарином.
- Можливі взаємодії з іншими ліками, які потрібно брати до уваги при дозуванні препарату, але вони виникають рідше, ніж при застосуванні варфарину;
- Потрібно відмінити препарат не менше, ніж за 48 годин до планових втручань з високим ризиком кровотечі та не менше, ніж за 24 години до планових втручань з низьким ризиком кровотечі. Якщо можливо, проміжок часу від останньої дози до екстреного втручання має бути хоча б 12 годин.
- Специфічний антидот досліджується. Схоже на те, що ефект апіксабану може бути хоча б частково відмінений при введенні концентрату протромбінового комплексу, але доказові дані відсутні.

Дабігатран (Прадакса). Прямий інгібітор тромбіну



- Випускається в таблетках по 75, 110 та 150 мг.
- Немає потреби в рутинному лабораторному моніторингу. АЧТЧ та тромбіновий час є показниками інтенсивності антикоагулянтної дії. Якщо тромбіновий час в межах норми, едабігатрану відсутній.
- Показання: профілактика венозного тромбозу в пацієнтів після заміни стегнового або колінного суглоба, профілактика тромбоемболії в пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, лікування тромбозу глибоких вен та тромбоемболії легеневої артерії.
- Дабігатран не можна призначати в період вагітності або лактації.
- Виводиться з сечею, час напіввиведення достатньо довгий до 12–17 годин.
- Акумулюється при нирковій недостатності. Не можна використовувати у випадку важкої ниркової недостатності. Дозу потрібно зменшувати у разі помірної ниркової недостатності.
- Частота внутрішньочерепних кровотеч нижча, а шлунково-кишкових кровотеч - на 50% вища, ніж при терапії варфарином.
- Потрібно відмінити препарат не менше, ніж за 48 годин до планових втручань з високим ризиком кровотечі та не менше, ніж за 24 години до планових втручань з низьким ризиком кровотечі. У випадку ниркової недостатності цей період має бути тривалішим. Якщо можливо, проміжок часу від останньої дози до екстреного втручання має бути хоча б 12 годин.
- Ефект дабігатрану, якщо виникає необхідність, можна відмінити специфічним антидотом (ідаруцизумаб). У випадку кровотечі, що загрожує життю, можна розглянути призначення концентрату протромбінового комплексу або рекомбінантного активованого VII фактору (rFVIIa), проте немає даних щодо їх ефективності.

Фондапаринукс (Арикстра). Непрямий інгібітор X фактору

- Фондапаринукс вводиться підшкірно 1 раз на добу.
- Показання: лікування венозного тромбозу або тромбоемболії легеневої артерії в комбінації з варфарином впродовж перших днів лікування; профілактика тромбозу, особливо за наявності факторів високого ризику та при гострому коронарному синдромі.
- Фондапаринукс відміняється негайно, як тільки цільовий рівень МНВ досягнуто, оскільки період напіввиведення фондапаринуксу становить 17 годин. Період напіввиведення НМГ становить 4 години.
- Зазвичай, можна використовувати при гепариніндукованій тромбоцитопенії.
- В основному виводиться з сечею. Через ризик акумуляції потрібно знижувати дозу при помірній нирковій недостатності. Не рекомендується при важкій нирковій недостатності, принаймні для довготривалого прийому. Згідно інформації з інструкції до використання, фондапаринукс не можна використовувати при ШКФ менше 30 мл/хв.
- Не рекомендується в період вагітності або лактації.



● Альтеплаза

Гострий інфаркт міокарду з елевацією сегменту ST, гостра тромбоемболія легеневої артерії, що пов'язана з високим ризиком смерті та призводить до гемодинамічного колапсу (шок, гіпотензія), та гострий ішемічний інсульт.

Альтеплаза призначається залежно від ваги пацієнта в/в болюсно з подальшою інфузією. Короткий період напіввиведення 4–8 хвилин дозволяє виконувати інвазивні процедури одразу після інфузії.

● Ретеплаза

Показана при гострому інфаркті міокарду з елевацією сегменту ST. Крім того, вона використовується як альтернатива (off label) альтеплазі при легеневій емболії, що асоціюється з високим ризиком смерті і призводить до гемодинамічного колапсу. Призначається в/в болюсно у дозі 10 ОД з наступною дозою болюсно через 30 хвилин незалежно від ваги пацієнта. Період напіввиведення приблизно 14–18 хвилин.

● Тенектеплаза

Тенектеплаза призначається у випадку гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST. Крім того, вона застосовується, як альтернатива (off label) альтеплазі при тромбоемболії легеневої артерії, що асоціюється з високим ризиком смерті та призводить до гемодинамічного колапсу. Призначається залежно від ваги однократно в/в болюсно. Період напіввиведення приблизно 20 хвилин.

Профілактика повторного інсульту

- Аспірин (до 100) + Клопідогрель (75)
- Ризик крововиливу – ДАТ та вік