Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Минздрава России

Кафедра кардиологии, функциональной диагностики и клинико-лабораторной диагностики ИПО

**Реферат**

Тема: « Современные методы антитромботической терапии»

 Выполнила: Богданова Ирина Анатольевна

 ординатор первого года обучения

 кафедры кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики ИПО

Красноярск 2022 г

***Содержание:***

**Введение**

1.Антикоагулянты для парентерального введения Стандартный (нефракционированный) гепарин и низкомолекулярные (фракционированные) гепарины

* Контроль антикоагулянтного действия нефракционированного и низкомолекулярного гепаринов
* Тромбоцитопения, вызванная гепарином
* Нейтрализация действия нефракционированного и низкомолекулярного гепаринов

2. Антагонисты витамина К

3.Новые оральные антикоагулянты

4. Препараты для тромболитической терапии

**Заключение**

**Литература**

**Введение**

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), к которым относят тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз подкожных вен и тромбоэмболию легочных артерий (ТЭЛА), остаются важнейшей проблемой клинической медицины и затрагивают профессиональную сферу врачей всех без исключения специальностей. Значение ВТЭО обусловлено их чрезвычайно высоким потенциальным риском для здоровья и жизни пациента.

***1.Антикоагулянты для парентерального введения***

Для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) используют парентеральное введение НФГ, НМГ и фондапаринукса натрия. Эти лекарственные средства не взаимозаменяемы. Каждое из них имеет специфические показания, дозы и особенности применения.

Они могут отличаться по началу введения и длительности использования в тех или иных клинических ситуациях, что зависит от реакции организма конкретного больного, особенностей действия и из ученности того или иного препарата. Поэтому при выборе лекарственного средства необходимо убедиться, что препарат рекомендован производителем к применению у данной категории больных.

 При назначении антикоагулянта следует придерживаться дозировок и методики использования, изложенных в рекомендациях производителя (табл. 20).

* **Стандартный (нефракционированный) гепарин и низкомолекулярные (фракционированные) гепарины**

*Противопоказания.* Аллергия и индивидуальная непереносимость; геморрагический диатез; содержание тромбоцитов в крови менее 100 000 в мм3 ; тромбоцитопения, вызванная гепарином, в анамнезе; острые язвы желудка и кишечника; продолжающееся тяжелое кровотечение; недавнее внутричерепное кровотечение; тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия; тяжелое заболевание печени (в том числе варикозное расширение вен пищевода); тяжелая травма или недавно перенесенное хирургическое вмешательство (особенно на глазах и нервной системе); острый бактериальный эндокардит.

 *Основные побочные эффекты*. Кровотечения; аллергические реакции; местная реакция в местах введения (раздражение, боль, гематома); тромбоцитопения (в том числе иммунная с рецидивирующими тромбозами); остеопороз (при длительном применении); редко повышение активности печеночных ферментов (обычно бессимптомное, при продолжении лечения показатели могут нормализоваться). По сравнению с НФГ при использовании НМГ реже возникают иммунная тромбоцитопения и остеопороз.

*Взаимодействия*. При сочетанном применении с другими антитромботическими препаратами (антиагрегантами, антикоагулянтами, тромболитиками), декстранами и НПВС увеличивается риск геморрагических осложнений.

При использовании НФГ и НМГ необходимо контролировать гемоглобин, гематокрит, число тромбоцитов и активно искать признаки кровотечения (табл. 21). Для выбора дозы, определения безопасности и выявления противопоказаний к использованию НМГ имеет значение функция почек, которую следует оценивать по величине клиренса креатинина или скорости клубочковой фильтрации (табл. 22).

* **Контроль антикоагулянтного действия нефракционированного и низкомолекулярного гепаринов**

При использовании лечебных доз НФГ предпочтительно осуществлять внутривенную инфузию под контролем АЧТВ (табл. 23). При выборе величины начальной дозы (болюс и инфузия) рекомендуется учитывать массу тела больного. АЧТВ следует определить через 6 ч после начала лечения и через 6 ч после каждого изменения дозы. При стойких значениях показателя (по крайней мере, при двух последовательных определениях) можно перейти на определение АЧТВ 1 раз в сутки (каждое утро).

 Необходимо добиваться удлинения АЧТВ в 1,5—2,5 раза выше верхней границы нормы для данной лаборатории. Однако при определении терапевтических границ АЧТВ предпочтительно установить соответствие между выраженностью увеличения АЧТВ и уровнем активности против фактора Ха (анти-Ха) в крови для реактивов и оборудования,применяемых в конкретной лаборатории, и в дальнейшем руководствоваться полученным результатом (целевая анти-Ха-активность в крови составляет от 0,35 до 0,7 ЕД/мл по данным амидолитического метода). В случаях когда для надлежащего увеличения АЧТВ требуется скорость инфузии выше 1667 ЕД/ч (что соответствует суточной дозе 40 000 ЕД), целесообразно определить анти-Ха-активность в крови и не увеличивать дозу препарата, если значения этого показателя составляют как минимум 0,35 МЕ/мл.

При лечении ТГВ и ТЭЛА возможно подкожное введение достаточно высоких доз НФГ как под контролем АЧТВ, так и не контролируя АЧТВ. Профилактические (низкие) дозы НФГ вводятся без контроля АЧТВ.

 НМГ вводятся под кожу живота 1 или 2 раза в сутки. При профилактике ТГВ обычно применяются фиксированные дозы препаратов; лечебная доза подбирается с учетом массы тела больного. Методом контроля антикоагулянтного действия НМГ является уровень анти-Хаактивности в крови. В большинстве случаев нет необходимости определять этот показатель. Коррекция дозы НМГ с учетом достигнутого уровня анти-Ха-активности в крови оправдана у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), выраженным ожирением (масса тела более 150 кг, ИМТ более 50 кг/м2 ). При беременности наилучший подход к дозированию НМГ не определен. Возможны либо увеличение дозы в соответствии с нарастающей массой тела беременной, либо пересмотр дозы каждые 1—3 мес с учетом антиХа-активности в крови. По мнению экспертов, при очень низкой массе тела оправдано снижение профилактической дозы НМГ наполовину, а у больных с избыточной массой тела — ее увеличение на 25%.

* **Тромбоцитопения, вызванная гепарином.**

 На фоне введения НФГ или НМГ возможно уменьшение содержания тромбоцитов в крови. Обычно это доброкачественный феномен, который не имеет клинических последствий и проходит после прекращения использования гепарина. Однако если содержание тромбоцитов уменьшится как минимум на 50% от исходного уровня и/или будет составлять менее 100 тыс. в мм3 , можно подозревать возникновение иммунной тромбоцитопении. В этом случае следует прекратить любое введение гепарина и выполнить ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей с целью поиска ТГВ. После восстановления содержания тромбоцитов в крови можно перейти на АВК, начиная их применение с низких доз (для варфарина не выше 5 мг/сут).

Иммунная тромбоцитопения обычно возникает через 5—14 сут после начала введения гепарина, но может отмечаться и раньше у больных, недавно получавших препараты гепарина. Ее возникновение ожидается чаще при использовании НФГ, у женщин, а также у хирургических больных (по сравнению с нехирургическими). Для своевременного выявления иммунной тромбоцитопении необходимо регулярно контролировать содержание тромбоцитов в крови:

 — при ведении профилактических или лечебных доз гепарина — как минимум через день с 4-х по 14-е сутки лечения или до более ранней отмены препарата;

— если больному вводили гепарин в ближайшие 3,5 мес, первое определение числа тромбоцитов следует осуществить в ближайшие 24 ч после начала применения гепарина, а при любом ухудшении состояния в пределах получаса после внутривенного введения НФГ — немедленно.

* **Нейтрализация действия нефракционированного и низкомолекулярного гепаринов**

 При возникновении геморрагических осложнений обычно достаточно прекратить введение НФГ. При необходимости в более быстром устранении эффекта НФГ в качестве антидота следует ввести протамина сульфат (внутривенно путем инфузии из расчета 1 мг препарата на 100 ЕД введенного НФГ). При выборе дозы и длительности использования протамина сульфата следует учитывать давность последнего введения и продолжительность воздействия НФГ. У больных, получающих внутривенную инфузию НФГ, следует учитывать дозу, введенную в предшествующие 2—3 ч; из-за короткого периода полужизни протамина сульфата в крови (около 7 мин) для нейтрали- НФГ, введенного подкожно, может потребоваться длительная инфузия антидота.

 Протамина сульфат не способен полностью нейтрализовать антикоагулянтное действие НМГ. Если после подкожной инъекции лечебной дозы эноксапарина прошло не более 8 ч, рекомендуют ввести 1 мг протамина сульфата на каждые 100 МЕ (1 мг) эноксапарина. При продолжающемся кровотечении протамина сульфат следует ввести повторно в дозе 0,5 мг. Если после подкожной инъекции лечебной дозы эноксапарина прошло от 8 до 12 ч, первая доза протамина сульфата должна составлять 0,5 мг. В случаях когда после подкожной инъекции лечебной дозы эноксапарина прошло более 12 ч, протамина сульфат обычно не требуется. Проверенных схем нейтрализации эффекта других НМГ не предложено

* **Фондапаринукс натрия**

*Противопоказания.* Аллергия или гиперчувствительность, геморрагический диатез, клиренс креатинина менее 20 мл/мин при использовании профилактической дозы и менее 30 мл/мин при лечении ТГВ/ТЭЛА, активное тяжелое кровотечение, бактериальный эндокардит. Из-за недостаточной изученности фондапаринукс натрия нежелательно использовать при беременности.

 *Основные побочные эффекты*. Наиболее частое осложнение — кровотечения. Риск возникновения иммунной тромбоцитопении крайне низкий; есть опыт применения для лечения иммунной тромбоцитопении, вызванной гепарином. Другие побочные эффекты: гипокалиемия, повышение температуры тела, тошнота, понос, боль в животе, запор, повышение уровней трансаминаз (обычно бессимптомное), местные реакции в местах подкожных инъекций (сыпь, зуд, гематома).

 *Взаимодействия.* Риск кровотечений повышается при сочетании с другими антитромботическими лекарственными средствами, НПВС.

Используется для профилактики ВТЭО и лечения тромбоза подкожных вен нижних конечностей, ТГВ и ТЭЛА. Вводится под кожу живота 1 раз в сутки без контроля показателей, характеризующих состояние свертывающей системы крови. Период полувыведения 17—21 ч; антидот отсутствует.

***2. Антагонисты витамина К***

 *Противопоказания.* Абсолютные противопоказания: аллергия и индивидуальная непереносимость; беременность; геморрагический инсульт в анамнезе; геморрагический диатез; содержание тромбоцитов в крови менее 100 тыс. в мм3 ; активное кровотечение. Другие противопоказания: недавняя или планируемая в ближайшее время операция, недавняя травма; геморрагические осложнения в анамнезе (желудочно-кишечное кровотечение, макрогематурия, метроррагия); внутримозговые аневризмы и сосудистые мальформации; расслаивающая аневризма аорты; перикардит или выпот в перикарде; бактериальный эндокардит; злокачественная артериальная гипертензия; язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; портальная гипертензия с варикозным расширением вен пищевода; тяжелая почечная или печеночная недостаточность; деменция, алкоголизм, психозы, тяжелые нарушения центральной нервной системы в анамнезе, социальная дезадаптация; высокий риск падения (паркинсонизм, эпилепсия и другие судорожные расстройства); отсутствие возможности лабораторного контроля уровня антикоагуляции (МНО).

 У больного с высоким риском тромбоэмболических осложнений после проведения клинического обследования, подтверждающего отсутствие риска кровотечения в настоящий момент, АВК могут быть назначены.

Обязательные обследования перед назначением АВК: общий анализ крови (признаки анемии), биохимический анализ крови (печеночные ферменты, общий белок, билирубин, креатинин), МНО, анализ кала на скрытую кровь, общий анализ мочи/ анализ мочи по Нечипоренко, УЗИ почек, осмотр гинеколога.

Дополнительные обследования перед назначением АВК: эзофагогастродуоденоскопия (при наличии в анамнезе язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, положительного результата анализа кала на скрытую кровь, а также болевом синдроме в животе), осмотр окулиста (для больных с высокой артериальной гипертензией для исключения кровоизлияний на глазном дне), компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография головного мозга (у больных, перенесших инсульт для исключения геморрагического характера инсульта и оценки постинсультных изменений).

*Основные побочные эффекты.* Кровотечения; аллергические реакции; желудочно-кишечные расстройства (анорексия, тошнота, рвота, понос, боли в животе), головная боль; астения; нарушение вкуса; образование язв во рту; некроз кожи; желтуха, дисфункция печени, гепатит; панкреатит; нарушение функции почек; парестезии; остеопороз. Риск геморрагических осложнений повышен у больных пожилого возраста (особенно старше 75 лет) и возрастает с увеличением МНО.

*Взаимодействия.* АВК взаимодействуют со многими лекарственными средствами и пищевыми продуктами.

Эффект АВК проявляется медленно (в течение нескольких суток), поэтому они не подходят для раннего лечения ВТЭО, а также в случаях, когда необходимо быстрое появление антикоагулянтного действия. Кроме того, из-за медленного прекращения антитромботического эффекта препараты этой группы не следует использовать для краткосрочной дооперационной профилактики венозного тромбоза. Предпочтение следует отдавать варфарину. При недоступности варфарина следует использовать другие производные кумарина (в частности, аценокумарол).

При отсутствии противопоказаний подбор дозы варфарина начинают одновременно с парентеральным введением антикоагулянтов. Эффективную дозу АВК подбирают таким образом, чтобы поддерживать значения МНО в пределах от 2,0 до 3,0. Чувствительность больных к АВК не одинакова, зависит от множества факторов и может меняться со временем. Поэтому поддерживающая доза колеблется в широких пределах.

Чтобы поддерживать терапевтический уровень гипокоагуляции во время перехода с парентеральных антикоагулянтов на варфарин, необходимо строго соблюдать два условия.

1. Длительность одновременного парентерального введения лечебных доз антикоагулянтов (НФГ, НМГ, фондапаринукса натрия) и приема варфарина должна составлять не менее 5 сут.

2. Парентеральное введение антикоагулянтов можно прекратить не ранее чем в двух последовательных анализах, взятых с интервалом примерно в сутки (два последова-тельных дня), если значения МНО будут превышать нижнюю границу терапевтического диапазона (2,0 и выше).

*Порядок подбора дозы варфарина.* В 1—2-е сутки у большинства больных следует использовать дозы варфарина от 5 до 10 мг. У лиц пожилого возраста, истощенных, с хронической сердечной недостаточностью, заболеванием печени, недавней крупной операцией или принимающих препараты, повышающие чувствительность к варфарину, начальная доза не должна превышать 5 мг. Аналогичного подхода разумно придерживаться и у больных с неизвестной врожденной чувствительностью к варфарину (полиморфизмы генов цитохрома Р450 2С9 и VCORK1), особенно при повышенном риске кровотечений. В дальнейшем дозу варфарина подбирают в зависимости от МНО, которое следует определить после приема двух или трех начальных доз препарата. В последующем МНО необходимо определять ежедневно или один раз в несколько дней до получения стабильных терапевтических значений показателя, затем 2—3 раза в неделю на протяжении 1—2 нед. После достижения стабильных терапевтических значений МНО следует определять каждые 4 нед, а в последующем при отсутствии существенных изменений состояния больного, характера питания и сопутствующего лечения — каждые 3 мес. Более частая оценка целесообразна у больных со значительными колебаниями показателя. Если требуется коррекция (увеличение или уменьшение) дозы препарата, следует повторить цикл более частого определения МНО, пока снова не будут достигнуты стабильные значения показателя.

Важнейший показатель, характеризующий эффективность и безопасность длительного использования АВК, время нахождения МНО в границах терапевтического (целевого) диапазона, которое должно превышать 60%. Для более успешного поддержания стабильного уровня антикоагуляции при длительном использовании АВК рекомендуются: определение МНО самим больным (при наличии у него портативного прибора), организация «коагуляционных» кабинетов и клиник, а также внедрение компьютерных систем централизованного мониторинга пациентов, принимающих АВК.

Если у больных с подобранной дозой АВК МНО выходит за границы терапевтического диапазона, необходимо выявить и по возможности устранить возможные причины (неточность определения МНО, интеркуррентные заболевания, выраженные изменения в диете, употребление алкоголя, прием препаратов, влияющих на эффективность варфарина, недостаточная приверженность к лечению). Если при регулярном приеме варфарина МНО не достигает нижней границы терапевтического диапазона, обычно достаточно увеличить совокупную недельную дозу на 10–20% и чаще контролировать МНО, пока оно не стабилизируется. В отдельных случаях более высокая доза варфарина может быть дана однократно с последующими более частыми определениями МНО и изменением общей недельной дозы или без него.

*Профилактика и устранение кровотечений*. Возникновение выраженного кровотечения всегда требует срочной госпитализации для поиска причины и остановки кровотечения. Возобновление терапии АВК возможно после обнаружения и устранения его причины. Целевой диапазон МНО у больных, перенесших выраженное кровотечение, должен быть снижен до 2,0—2,5.

При незначительных геморрагических осложнениях (кровоточивость десен, носовое кровотечение, синяки, потемнение цвета мочи, появление незначительного количества крови в кале при дефекации), кроме доступных мер по устранению их причины, также разумно уменьшить целевой уровень МНО до 2,0—2,5.

Наиболее часто кровотечения возникают в желудочно-кишечном и мочеполовом трактах, поэтому во время применения АВК необходим контроль анализа мочи для исключения микрогематурии и регулярное исследование кала на скрытую кровь. У больных с анамнезом язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, принимающих АВК, целесообразно один раз в год проводить эзофагогастродуоденоскопию. Внеочередное обследование целесообразно при появлении жалоб, подозрительных в отношении обострения заболевания. При нестойкой ремиссии, а также если АВК приходится сочетать с антиагрегантами, следует рассмотреть целесообразность постоянного использования ингибиторов протонного насоса.

 Применение АВК больным с артериальной гипертонией возможно только на фоне хорошо подобранной гипотензивной терапии. При внезапных повышениях АД необходима его скорейшая нормализация. При носовом кровотечении на фоне высокого АД быстрый дополнительный прием больным гипотензивных препаратов часто способствует прекращению кровотечения в домашних условиях.

Необходимо проинформировать пациента, что при появлении кровотечений ему необходимо срочно связаться с врачом и воздержаться от приема очередной дозы АВК как минимум до определения МНО.

 После отмены антикоагулянтное действие варфарина прекращается примерно через 5 дней, аценокумарола — через 1—3 дня. Поэтому если требуется достаточно срочное устранение воздействия АВК, наряду с отменой препарата показано использование фитоменадиона (витамина К1 ), эффект которого ожидается в ближайшие 24 ч. В настоящее время препараты витамина К1 , пригодные для устранения эффекта АВК, отсутствуют на отечественном фармацевтическом рынке. Имеющийся в РФ препарат Викасол не является аналогом пероральной формы витамина К1 . Викасол способствует синтезу витамин К-зависимых факторов свертывания de novo за счет влияния на процессы карбоксилирования, поэтому эффект после его приема наступает медленно и он бесполезен для быстрого устранения эффекта АВК. Отечественный препарат Фитоменадион в капсулах по 0,1 г 10% масляного раствора содержит чрезмерно высокую дозу витамина К1 , способную вызвать длительную невосприимчивость к АВК. Наиболее быстрый, но временный эффект дает внутривенное введение свежезамороженной плазмы, концентрата протромбинового комплекса, рекомбинантного фактора VIIа .

Проведение любых инвазивных процедур (включая внутримышечные инъекции) на фоне продолжающейся терапии АВК повышает риск кровотечений. Альтернативой АВК в период подготовки и проведения хирургического вмешательства, сопряженного с высоким риском кровотечений, является гепарин, как нефракционированный, так и низкомолекулярный. Ряд небольших операций, когда есть возможность обеспечить местный гемостаз, допустимо выполнять, не прерывая приема АВК (экстракция зубов, процедуры на каналах корня зуба, удаление базальноклеточной или сквамозной карциномы, актинического кератоза, малигнизированных или немалигнизированных невусов, катаракты).

***3. Новые оральные антикоагулянты***

Новые пероральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатрана этексилат и ривароксабан) могут использоваться: 1) для профилактики ВТЭО у отдельных категорий больных в ортопедической хирургии (изучены при плановом протезировании тазобедренного или коленного суставов); 2) для раннего лечения проксимального ТГВ и/ или ТЭЛА у гемодинамически стабильных больных, которым не проводилась тромболитическая терапия, не выполнялась тромбэктомия и не был имплантирован кавафильтр; 3) для длительной вторичной профилактики после проксимального ТГВ/ТЭЛА в случаях, когда не был имплантирован кава-фильтр.

*Противопоказания.* Аллергии или гиперчувствительность, продолжающееся клинически значимом кровотечение, геморрагический диатез, геморрагический инсульт в анамнезе, клиренс креатинина менее 30 мл/мин (дабигатрана этексилат) или менее 15 мл/мин (апиксабан, ривароксабан), выраженная печеночная недостаточность, беременность, кормление грудью, возраст до 18 лет.

*Основные побочные эффекты*. Наиболее частое осложнение — кровотечения. Если кровотечение угрожает жизни больного и для его контроля недостаточно прекращения приема антикоагулянта и стандартных мероприятий, для ослабления эффекта новых пероральных антикоагулянтов предлагают введение концентрата протромбинового комплекса, активированного фактора свертывания крови VIIa. Однако данные о действенности этих подходов в клинике отсутствуют. В первые 1—2 ч после приема дабигатрана этексилата может быть полезен активированный уголь; удалению этого препарата из крови способствует гемодиализ. Другие побочные эффекты: повышение активности трансаминаз, гипербилирубинемия, диспепсия и боль в животе, диарея.

 *Взаимодействия.* Риск кровотечений повышается при сочетании с другими антитромботическими лекарственными средствами, НПВС. Возможно повышение концентрации в крови при сочетании с сильными ингибиторами и снижение — при сочетании с сильными индукторами гликопротеина Р; аналогичная закономерность отмечается при сочетании апиксабана и ривароксабана с сильными ингибиторами или индукторами изофермента цитохрома P450 3A4. Соответствующие предостережения и нежелательные сочетания лекарственных средств приведены в рекомендациях производителя.

Достаточное антитромботическое действие новых пероральных антикоагулянтов проявляется примерно через 2 ч после приема внутрь, период полувыведения составляет около 12 ч (у больных с выраженной почечной недостаточностью период полувыведения возрастает, особенно при приеме дабигатрана этексилата). Для поддержания желаемого уровня антикоагуляции важна надлежащая приверженность к лечению.

Контроль показателей свертывающей системы крови при повседневном использовании новых пероральных антикоагулянтов не требуется, но он может быть полезен при возникновении крупного кровотечения или необходимости срочных вмешательств, когда сохранение эффекта этих препаратов нежелательно. В широкой врачебной практике для ориентировочного суждения о выраженности действия ривароксабана можно использовать протромбиновое время, дабигатрана этексилата — АЧТВ. Для оценки клинического значения лабораторных показателей важно знать время последнего приема нового перорального антикоагулянта. Нормальные значения протромбинового времени/АЧТВ свидетельствуют об отсутствии эффекта нового перорального антикоагулянта, а сохраняющееся выраженное увеличение через 12—24 ч после приема последней дозы препарата может указывать на высокий риск кровотечений.

Наилучший способ избежать кровотечений при плановых хирургических вмешательствах — своевременная отмена препарата.

Апиксабан, дабигатрана этексилат и ривароксабан в профилактике ВТЭО изучены на больных с клиренсом креатинина не ниже 30 мл/мин, однако производитель не исключает применения апиксабана и ривароксабана и при более выраженной почечной недостаточности.

При применении новых пероральных антикоагулянтов необходимо не реже 1 раза в год определять гемоглобин, клиренс креатинина и оценивать функцию печени; у больных с клиренсом креатинина 30–60 мл/мин, при высоком риске кровотечения, применении дабигатрана у больных старше 75 лет — не реже чем каждые 6 мес; при клиренсе креатинина 15—30 мл/мин — каждые 3 мес; при изменениях состояния, способных повлиять на функцию печени или почек, — по мере необходимости.

*Переход с парентерального введения антикоагулянтов на новые пероральные антикоагулянты.* Принять первую дозу апиксабана, дабигатрана этексилата или ривароксабана при прекращении инфузии НФГ или в пределах 2 ч до планируемого подкожного введения очередной дозы антикоагулянта (НМГ или фондапаринукса натрия). Переход с новых пероральных антикоагулянтов на парентеральное введение антикоагулянтов. Начать вводить парентеральный антикоагулянт в срок ожидаемого приема очередной дозы апиксабана, дабигатрана этексилата или ривароксабана.

*Переход с антагониста витамина К1 на новые пероральные антикоагулянты*. Прекратить прием антагониста витамина К1 и определить МНО. При МНО 2,5 повторно ежедневно определять МНО до его снижения менее 2,0—2,5.

*Переход с новых пероральных антикоагулянтов на антагонист витамина К1*. Использовать новый пероральный антикоагулянт и антагонист витамина К1 одновременно, пока не будет подобрана доза антагониста витамина К1 (как минимум 5 сут после приема первой дозы при значениях МНО ≥2 дня подряд). Поскольку на фоне применения новых пероральных антикоагулянтов может удлиняться МНО, измерять МНО необходимо перед приемом очередной дозы этих препаратов, проконтролировать МНО как минимум через 24 ч после приема последней дозы нового перорального антикоагулянта (для дабигатрана этексилата — желательно еще как минимум через 48 ч, особенно у больных с почечной недостаточностью) и в последующий месяц определять МНО более часто, пока при трех последовательных определениях не будут достигнуты стабильные значения показателя в диапазоне 2—3.

***Роль ацетилсалициловой кислоты*** в первичной и вторичной профилактике ВТЭО продолжает уточняться. В клинических испытаниях в первичной профилактике наиболее изучена доза 160 мг 1 раз в сутки, во вторичной профилактике (после достаточно длительного применения антикоагулянтов) — 100 мг 1 раз в сутки. Декстраны, флеботоники и местные средства любого состава (мазь, крем, гель) не относятся к средствам профилактики и лечения ВТЭО.

***4. Препараты для тромболитической терапии***

*Побочные эффекты.* Чаще всего кровотечение, которое обычно ограничивается местами инъекций. Серьезные кровотечения требуют прекращения введения тромболитика, а в ряде случаев — инфузии свежезамороженной плазмы. Возможны аллергические реакции, боль в спине. При введении стрептокиназы в отдельных случаях возникает выраженная артериальная гипотензия, для устранения которой в большинстве случаев бывает достаточно приостановить введение препарата, однако иногда требуется внутривенная инфузия жидкости и прессорных аминов.

 *Взаимодействие.* При сочетанном применении с антиагрегантами и антикоагулянтами увеличивается риск геморрагических осложнений.



**Заключение**

Повышение качества диагностики, лечения и профилактики ВТЭО позволяет спасти жизни тысяч людей, обеспечивает заметное снижение финансового давления на бюджет здравоохранения, благодаря предотвращению тяжелых инвалидизирующих заболеваний. Добиться перелома ситуации возможно только с помощью широкого внедрения высокоэффективных лечебно-диагностических программ и стандартизации способов профилактики ВТЭО. Непременным условием служит строгое выполнение врачами всех специальностей современных рекомендаций, разработанных на основе совокупного мирового опыта.

**Литература**

1.Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2010;4:1:2:2-37. 2. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии. 2. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest Am Coll Chest Phys. 2012;141:2. doi: 10.1378/chest.11-2304.

 3. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Heart Journal. 2014; August 29, 2014; 48. Advance Access published. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.