

# Фармакотерапия при сърдечни клапни пороци и белодробен тромбоемболизъм (БТЕ)

## I. Лечение на БТЕ

**Цели на лечението:** Целите са да се намали заболеваемостта и смъртността от остро събитие и свеждане до минимум, неблагоприятните ефекти на лечението, както и предотвратяване развитието на посттромботичен синдром.

### Общ подход

- Антикоагулацията е основното лечение на ВТЕ; ДВТ и БТЕ се третират по подобен начин
- След обективно потвърждение на ВТЕ, се започва антикоагулантната терапия възможно най-скоро.

Антикоагулацията обикновено се започва с инжектируем антикоагулант (нефракциониран хепарин [UFH], нискомолекулен хепарин [LMWH] или fondaparinux) и след това се преминава към поддържаща терапия с варфарин. Инжекционните антикоагуланти могат да се прилага в амбулаторни условия при повечето пациенти с ДВТ и внимателно избрани хемодинамично стабилни пациенти с РЕ. Алтернативно, перорален ривароксабан може да се започне при избрани пациенти.

- **Острата фаза** (~ 7 дни) изисква бързо действащи антикоагуланти (UFH, LMWH, fondaparinux, rivaroxaban) за предотвратяване на удължаване и емболизация на тромби.
- **Поддържаща терапия** (7 дни до 3 месеца) се състои от продължителна антикоагулация да се намали рискът от дългосрочни последствия (напр.

посттромботичен синдром), като се позволи образуван съсирек, който бавно се разтваря чрез ендогенна тромболиза.

- Антикоагулацията след 3 месеца е насочена към дългосрочна вторична профилактика на повтарящ се VTE.

**Таблица 2.** Нискомолекулярен хепарин в лечението на БТЕ- дози, режими

**Таблица 10: Нискомолекулен хепарин и пентазахарид (фондапаринукс) одобрени за лечение на белодробен емболизъм**

	Дозировка	Интервал
Еноксапарин	1,0 mg/kg или 1,5 mg/kg <sup>2</sup>	На 12 часа Веднъж дневно <sup>2</sup>
Тинзапарин	175 IU/kg	Веднъж дневно <sup>2</sup>
Далтепарин	100 IU/kg <sup>b</sup> или 200 IU/kg <sup>b</sup>	На 12 часа <sup>b</sup> Веднъж дневно <sup>b</sup>
Надропарин <sup>c</sup>	86 IU/kg или 171 IU/kg	На 12 часа Веднъж дневно
Фондапаринукс	5 mg (телесно тегло <50 kg); 7.5 mg (телесно тегло 50–100 kg); 10 mg (телесно тегло >100 kg)	Веднъж дневно

Всички режими са с подкожно приложение.  
 IU – international units (международни единици); НМХ – нискомолекулен хепарин.  
<sup>2</sup> Инжектиране веднъж дневно на еноксапарин в дозировка 1,5 mg/kg е одобрено за вътреболнично лечение на БЕ в САЩ и някои, но не всички, европейски страни.  
<sup>b</sup> При пациенти с карцином далтепарин се прилага в дозировка 200 IU/kg телесно тегло (максимум 18 000 IU) веднъж дневно за период от 1 месец, последвана от 150 IU/kg веднъж дневно за 5 месеца.<sup>278</sup> След този период антикоагулация с витамин К антагонист или НМХ трябва да продължи неопределено време или до момента, в който карциномът се счита за излекуван.  
<sup>c</sup> Надропарин не е одобрен за лечение на БЕ във всички, страни.

## II. Нови орални антикоагуланти (НОАК)

- Директни тромбинови инхибитори-DABIGATRAN ETEXILATE – INN
- Директни инхибитори на коагулацинен фактор Ха- APIXABAN – INN, EDOXABAN TOSYLATE – INN, RIVAROXABAN – INN,

Таблица 3. Нови перорални антикоагуланти- дози

Anticoagulant	Nonvalvular AF - stroke prophylaxis *	VTE treatment ¶	VTE primary prophylaxis Δ
Dabigatran (Pradaxa)	150 mg twice daily	Parenteral anticoagulation for 5 to 10 days; then dabigatran 150 mg twice daily	110 mg for the first day, then 220 mg once daily
Apixaban (Eliquis)	5 mg twice daily	10 mg twice daily for one week, then 5 mg twice daily	2.5 mg twice daily
Edoxaban (Savaysa, Lixiana)	60 mg once daily	Parenteral anticoagulation for 5 to 10 days; then edoxaban 60 mg once daily	
Rivaroxaban (Xarelto)	20 mg once daily with the evening meal	15 mg twice daily with food for three weeks; then 20 mg once daily with food	10 mg once daily, with or without food

НОАК могат да повишат риска от кървене при едновременно приложение с други антитромботични продукти, НСПВЛ, SSRIs, SNARIs. може да предизвика кървене (вкл. в очите, СЧТ, носа, венците, гърлото, влагалището, бъбреците, белите дробове), синини, отоци. Мощните инхибитори на CYP3A4 и P-гликопротеина (азолови АМС, HIV-протеазни инхибитори) повишават значимо плазмените нива на ривароксабан и увеличават хеморагичния риск. В това отношение се предполага, че влиянието на

флуконазола ще бъде по-слабо и той би могъл да се прилага, ако е необходимо. Повишено внимание е нужно при едновременно лечение с НСПВЛ, инхибитори на тромбоцитната агрегация и други антитромботични лекарства.

**Винаги трябва да се оцени бъбречната и чернодробната функция посредством лабораторни и инструментални изследвания!**

### **III. Орални антикоагуланти- Витамин К антагонисти**

Варфаринът е рацемична смес от R и S стереоизомери основен орален антикоагулант. Phenindione е алтернатива, но има редица тежки и ясно изразени неблагоприятни ефекти, така че рядко се използва, освен в редки случаи на идиосинкратична чувствителност към варфарин. В България предимно се употребява оралният витамин К антагонист- Аценокумарол (Синтром).

**Основните показания за орална антикоагулация са:**

- тромбоза на дълбоки вени и белодробна емболия;
- предсърдно мъждене;
- митрална стеноза;
- клапни протези

Таблица 1 Препоръчително INR\* при перорално антикоагулантно лечение

Показания	Препоръчително INR
Профилактика и лечение на венозна тромбоемболия (включително пулмонална емболия)	2,0- 3,0
Предсърдно мъждене	2,0- 3,0
Пост миокарден инфаркт (с нарастващ риск от тромбоемболични усложнения)	2,0- 3,0
Сърдечна клапна биопротеза	2,0- 3,0
Вторична профилактика при пациенти с антифосфолипиден синдром	2,0 – 3,0
Пациенти с антифосфолипиден синдром и венозен тромбоемболизъм лекувани с антагонист на витамин К	2,0 – 3,5
Механични сърдечни клапи	2,0- 3,5

### Механизъм на действие

Пероралните антикоагуланти възпрепятстват чернодробния синтез на витамин К-зависими фактори на коагулация- II, VII, IX и X. Предварително формираните фактори присъстват в кръвта, така че, за разлика от хепарина, пероралните антикоагуланти не са ефективни *in vitro* и са само активни когато се прилагат *in vivo*. Функционалните форми на фактори II, VII, IX и X съдържат остатъци от  $\gamma$ -карбоксиглутаминова киселина. Това се формира чрез карбоксилиране на глутаматния остатък в пептидната верига на предшестващият субстрат. Цикълът може да се прекъсне от варфарин, който е структурно тясно свързан с витамин К и инхибира редуктазата на витамин К епоксид.

### Неблагоприятни ефекти

1. Кръвоизливи. Третират се с вит.К като при животозастрашаващо кървене изисква прилагане на прясно замразена плазма или специфични концентрати на коагулационен фактор.
2. Други неблагоприятни ефекти на варфарин включват:

- тератогенеза;
- обриви;
- тромбозата е рядък, но тежък парадоксален ефект на варфарин и може да доведе до обширна некроза на тъканите.

### 3. Нежелани реакции на фенидион:

- смущения в поемането на йод от щитовидната жлеза;
- бъбречно тубулно увреждане;
- хепатит;
- агранулоцитоза;
- дерматит;
- секреция в кърмата

### **Източници:**

Препоръки на Европейското дружество по кардиология за диагностика и лечение

на острия белодробен емболизъм 2014, European Heart Journal

doi:10.1093/eurheartj/ehu283; 1-51

Фармакотерапия- изд. Софтрейд, 2015; Проф. Д-р С.Константинов д.м.; Проф. Д-р Г.Момаков д.ф.