

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

Кафедра терапии ИПО

Заведующий кафедрой:

д.м.н., профессор

Гринштейн Юрий Исаевич

РЕФЕРАТ

Тема: «АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В
КАРДИОЛОГИИ С СОПУСТВУЮЩЕЙ ТЯЖЕЛОЙ
ИНФЕКЦИЕЙ»

Выполнила:

ординатор 1 года 108 группы

кафедры Терапии ИПО

Петрова Александра

Игоревна

Проверил: к.м.н., доцент кафедры
Терапии ИПО

Кусаев Виктор Владимирович

Красноярск, 2023

Оглавление

Введение	3
Бактериальные инфекции	3
Вирусные инфекции.....	6
Управление антитромботической терапией у пациентов с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска и их усилителями и без клинических симптомов АССЗ в анамнезе.....	7
Лечение антитромботическими препаратами у пациентов , продолжающих антитромботическое лечение, с оценкой SOFA 1a и возрастающим показателем SIC.	8
Лечение антитромботическими препаратами у пациентов, находящихся на продолжающемся антитромботическом лечении, с показателем SOFA не менее 2 и возрастающим показателем SIC	10
Пациенты, получающие двойную антиагрегантную терапию	12
Пациенты, принимающие пероральные антикоагулянты	14
Графическая абстракция	15
Выводы.....	16

Введение

Тяжелые бактериальные и вирусные инфекции часто сопровождаются коагулопатией, которую можно определить как любое изменение или нарушение гемостаза, приводящее либо к кровотечению, либо к тромбообразованию, либо к тому и другому. Более конкретно, нарушение баланса тромбоза и фибринолиза может привести к чрезмерному свертыванию крови, кровотечению или тому и другому, в зависимости от иммунологических и воспалительных реакций хозяина, которые меняются со временем.

Антитромботические препараты все чаще используются во всем мире, при этом прогнозируемые ежегодные темпы роста составят почти 8% в период с 2022 по 2029 годы, а предполагаемая распространенность рецептов среди населения Европы составляет ~15–20% в разных странах. Таким образом, проведение антитромботической терапии у пациентов, страдающих тяжелыми инфекциями, представляет собой частую клиническую проблему и сложную задачу. Клинические решения должны учитывать риски тромботических осложнений и кровотечений, связанные с тяжелыми инфекциями, а также наличие в анамнезе артериальных и/или венозных тромботических заболеваний, требующих антитромботической терапии.

Бактериальные инфекции

В последние десятилетия заболеваемость бактериальным сепсисом возросла: в США расчетная заболеваемость составила 240 случаев на 100 000 населения в 2015 г., тогда как в 2019 г. общенациональное исследование во Франции оценило заболеваемость в 403 случая на 100 000 населения. Глобальные, климатические и демографические изменения влияют на особенности и эпидемиологию инфекционных заболеваний. Тяжелые инфекции, вызванные грамположительными бактериями, увеличились, почти достигнув заболеваемости, наблюдаемой для грамотрицательных бактерий. Тромбовоспалительный каскад, запускаемый инфекциями, представлен на рисунке 1.

Bacteria. Lipopolysaccharide (LPS) (gram-negative) and peptidoglycan (gram-positive) bind to Toll-like receptors (TLRs)/CD14 on monocytes. This induces the release of inflammatory cytokines and upregulates tissue factor (TF) expression. Bacteria can also activate platelets (e.g. via binding of LPS with platelet TLRs).

Viruses. Enveloped viruses such as SARS-CoV-2 and HSV-1 acquire endothelial- and monocyte-derived TF which enhances viral infectivity and also activates coagulation. Viruses can also activate platelets (e.g. via SARS-CoV-2/ACE2 interactions) which results in platelet aggregation and the release of inflammatory cytokines.

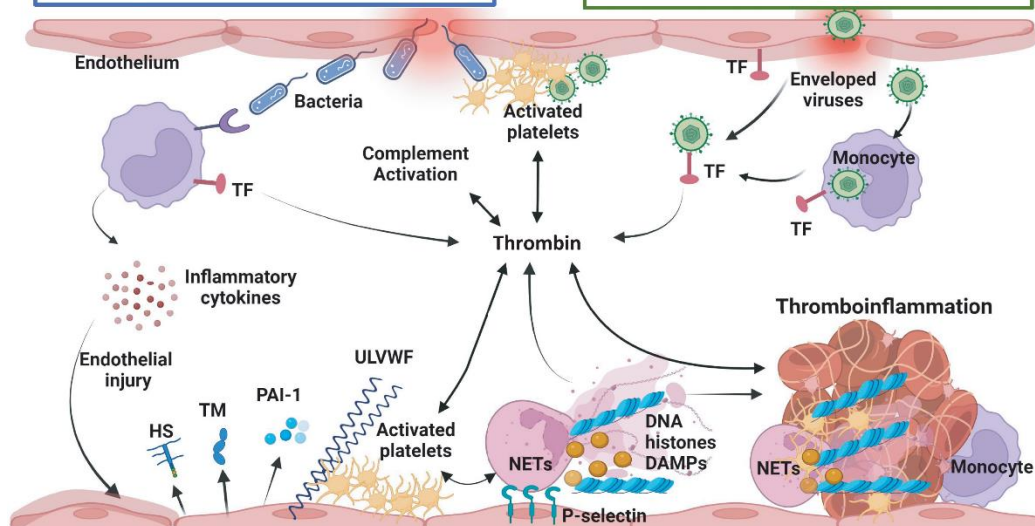


Рисунок 1. Общие механизмы инфекционно-индуцированного тромбовоспаления

Бактерии и вирусы вызывают экспрессию тканевого фактора посредством различных механизмов. Тканевой фактор инициирует свертывание крови, что приводит к образованию тромбина — фермента, который не только образует сгусток фибрина, но также активирует тромбоциты и каскад комплемента. Воспалительные цитокины (ФНО α , интерлейкин-6, интерлейкин-1 и простагландины) способствуют повреждению эндотелиальных клеток. Поврежденные эндотелиальные клетки проявляют протромботический фенотип. Активированные тромбоциты вызывают высвобождение внеклеточных ловушек нейтрофилов, которые образуют каркас, удерживающий тромбоциты и эритроциты. Компоненты внеклеточной ловушки нейтрофилов запускают коагуляцию, активируют тромбоциты и нарушают фибринолиз. Конечным результатом тяжелых бактериальных и вирусных инфекций является окклюзия сосудов, характеризующаяся тромбовоспалением. а молекулярные структуры, связанные с повреждением, запускают коагуляцию, активируют тромбоциты и ухудшают фибринолиз.

Эндотелиальная дисфункция связана с потерей эндогенных сосудисто-защитных механизмов и способствует образованию микротромба. Эндотелиальные клетки также усиливают синтез тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена-1 с последующим нарушением коагуляционной и фибринолитической

систем, способствуя развитию сепсиса 1, опасного для жизни осложнения тяжелых инфекций, характеризующихся потреблением факторов свертывания крови и тромбоцитов, одновременное существование тромбоза, гипофибринолиза и кровотечения, а также возможное прогрессирование ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности.

Два основных биомаркера диагностики SIC (табл. 1) — удлинение протромбинового времени (ПВ) и прогрессирующая тромбоцитопения; однако тромбоцитопения также может быть многофакторной у пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ).

Таблица 1

Оценка коагулопатии, вызванной сепсисом (SIC)

	Точки		
	0	1	2
Протромбиновое время (PT-INR)	>1,2	1,2–1,4	>1,4
Количество тромбоцитов ($\times 10^9$ /л)	>150	100–149	<100
Всего SOFA (дыхательная, сердечно-сосудистая, печеночная и почечная)	0	1	≥ 2

SOFA, последовательная оценка органной недостаточности; МНО, международное нормализованное соотношение. Модифицировано из Iba *et al.*

Общий балл SIC ≥ 4 соответствует ДВС $\geq 5,8$.

Оценка SOFA, включенная в оценку SIC, не учитывает психический статус, поскольку она адаптирована к клиническим аспектам, имеющим отношение к сепсису.

Решающее значение для ведения этих пациентов имеет раннее вмешательство с применением антибиотиков, контроль источника и сердечно-легочная поддержка, поскольку также может возникнуть септический шок. Начальный участок инфекции, особенно в критических органах, также может иметь значение для принятия персонализированных решений по поводу антитромботических препаратов.

Более того, причинный бактериальный триггер не может быть изолирован, и часто пациентов лечат эмпирическими антибиотиками широкого спектра действия или несколькими антибиотиками, которые могут вызывать клинически значимые лекарственные взаимодействия на основе цитохрома P450 (CYP) с некоторыми антитромботическими агентами (клопидогрел, тикагрелор), дабигатран и антагонист витамина К.

Вирусные инфекции

Вирусные инфекции вызывают нарушения свертываемости крови преимущественно через воспалительные пути, подобно бактериальным агентам. Однако, в отличие от большинства бактериальных инфекций, поддающихся лечению антибиотиками, специфические противовирусные препараты часто недоступны и/или имеют ограниченную эффективность.

Многие вирусы продолжают свое тромбовоспалительное действие до тех пор, пока не сможет задействовать иммунная система хозяина, часто включая элементы коагуляционного и фибринолитического каскадов в зависимости от тяжести инфекции. Многие вирусы с оболочкой, такие как SARS-CoV-2, вирус простого герпеса 1 типа и грипп, приобретают компоненты, полученные от хозяина, такие как тканевой фактор, которые повышают вирусную инфекционность и способствуют активации коагуляции и воспаления. При острых инфекциях макро- и микротромбовоспаление, вызванное повреждением эндотелия, активацией и миграцией субпопуляций лейкоцитов, а также активацией комплемента, в конечном итоге способствует органной недостаточности.

Тяжелая вирусная инфекция первоначально может осложняться более локализованными микротромбами, кровотечениями и/или полиорганной недостаточностью. У пациентов в критическом состоянии, требующих искусственной вентиляции легких, экстракорпорального жизнеобеспечения и длительного пребывания в отделении интенсивной терапии, также могут развиваться вторичные бактериальные инфекции, такие как вентилятор-ассоциированная пневмония, и дополнительная гемостатическая дисфункция. Понимание и классификация периода риска тромбоза важны для того, чтобы сбалансировать риски кровотечения и тромбоза в данный момент времени с точки зрения профилактики венозной тромбоза (ВТЭ) и/или продолжения продолжающейся антитромботической терапии.

Управление антитромботической терапией у пациентов с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска и их усилителями и без клинических симптомов АССЗ в анамнезе.

	Тяжелые инфекции, при которых показано только профилактическое антитромботическое лечение.	Тяжелые инфекции и количество тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9$ /л	Тяжелые инфекции и количество тромбоцитов $< 20 \times 10^9$ /л	Тяжелые инфекции и количество тромбоцитов $< 20 \times 10^9$ /л на фоне полиорганной недостаточности
В течение	Отсутствие рутинной антиагрегантной терапии, SAPT в качестве предшествующего показания.	Отсутствие рутинной антиагрегантной терапии, SAPT в качестве предшествующего показания.	Никакой антиагрегантной терапии.	Отсутствие антитромботического лечения.
	Профилактическая антикоагулянтная терапия.	Профилактическая антикоагуляция	Профилактическая антикоагулянтная терапия у пациентов с высоким риском тромбоэмболий.	
После	SAPT как ранее существовавшее показание	SAPT как ранее существовавшее показание	SAPT как ранее существовавшее показание	SAPT как ранее существовавшее показание
	Отсутствие рутинной профилактической антикоагулянтной терапии	Отсутствие рутинной профилактической антикоагулянтной терапии	Отсутствие рутинной профилактической антикоагулянтной терапии	Отсутствие рутинной профилактической антикоагулянтной терапии

Таблица 2

ASCVD, атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; SAPT, однократная антиагрегантная терапия, обычно низкие дозы аспирина.

Терапевтические дозы антикоагулянтов могут рассматриваться у пациентов без высокого риска кровотечения.

Тромбопрофилактика может рассматриваться у пациентов с высоким риском (стойкая неподвижность, венозная тромбоэмболия в анамнезе, пожилой возраст, ожирение, рак, тромбофилия, повышенная концентрация D-димера и высокая воспалительная активность) и с низким риском кровотечения.

**Лечение антитромботическими препаратами у пациентов ,
продолжающих антитромботическое лечение, с оценкой SOFA 1a и
возрастающим показателем SIC.**

		Пациент ы на SAPT	Пациенты, получающие ДАТТ	Пациенты, длительно принимающи е ОАК	Пациенты, получающие ОАК в связи с недавним тромбозом и тромбоэмболич еским событием
Оценка SIC = 2	Количес тво тромбоц итов 100–149 × 10 ⁹ /л или коэффиц иент ПВ 1,2–1,4.	Без измени й	<3 м после ЧКВ или ОКС: без изменений. 3–6 м после ЧКВ/ОКС: ингибитор P2Y 12 или АСК. ≥6 м после ЧКВ/ОКС: АСК или ингибитор P2Y	Без изменений	Без изменений
Оценка SIC = 3	Кол-во тр 100– 149 × 10 ⁹ /л и коэффиц иент РТ 1,2–1,4.	Кол-во тр ≥20 × 10 ⁹ /л: без измени й	<3 м после ЧКВ или ОКС: без изменений или рассмотреть возможность применения ингибитора P2Y 12 или АСК.	Кол-во тромбоцитов 100–149 × 10 ⁹ /л и коэффиц иент ПВ 1,2–1,4: без изменений.	Количество тромбоцитов 100–149 × 10 ⁹ /л и коэффициент ПВ 1,2–1,4: без изменений.
	или кол-во тр <100 × 10 ⁹ /л или коэффиц иент РТ >1,4	Кол-во тр <20 × 10 ⁹ /л: прекрати ть SAPT	Рассмотреть возможность применения АСК, если количество тромбоцитов <20 × 10 ⁹ /л через 3–6 м после ЧКВ/ОКС: ингиби тор P2Y 12 или АСК. Рассмотреть возможность назначения АСК, если число тромбоцитов <20 × 10 ⁹ /л ≥6 м после ЧКВ/ОКС: Рассмо треть АСК или клопидогрель. нет SAPT, если количество тромбоцитов <20 × 10 ⁹ /л	Количество тромбоцитов <100 × 10 ⁹ /л. Заменить АВК/ДОАК на гепарин в профилактичес кой или промежуточно й дозе.	Количество тромбоцитов 50–100 × 10 ⁹ /л. Заменить АВК/ДОАК на терапевтическую дозу <u>гепарина</u> , разделенную на две суточные дозы.

Оценка SIC = 5	Кол-во тр $<100 \times 10^9$ /л и коэффициент РТ $>1,4$.	Кол-во тр $\geq 20 \times 10^9$ /л: без изменений Кол-во Тр $<20 \times 10^9$ /л: прекратить SAPT	<1 мес после ЧКВ или ОКС: без изменений, если кол-во тр $\geq 20 \times 10^9$ /л или рассмотреть возможность использования ингибитора P2Y ₁₂ (клопидогреля) или АСК. Рассмотреть монотерапию SAPT-ASA, если тромбоциты $<20 \times 10^9$ /л через 1–3 мес после ЧКВ. /ACS: ингибитор P2Y ₁₂ (клопидогрел) или АСК Рассмотреть монотерапию SAPT-ASA, если кол-во Тр $<20 \times 10^9$ /л ≥ 3 м после ЧКВ/ACS: АСК или клопидогрел Рассмотреть отсутствие АПП, если кол-во Тр $<20 \times 10^9$ /л	Кол-во тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9$ /л: без изменений Количество тромбоцитов $<30 \times 10^9$ /л: прекратить прием гепарина	Кол-во тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9$ /л: без изменений Количество тромбоцитов $30–50 \times 10^9$ /л: профилактическая доза гепарина. Количество тромбоцитов $<30 \times 10^9$ /л: прекратить прием гепарина
---------------------------	---	--	---	--	---

Таблица 3

ОКС – острый коронарный синдром; АПП – антиагрегантная терапия; SAPT, двойная антиагрегантная терапия; ОАК, пероральный антикоагулянт; ПВ — протромбиновое время; SAPT – однократная антиагрегантная терапия; АВК, антагонист витамина К.

Гепарины: низкомолекулярный гепарин (НМГ) в указанной дозе при клиренсе креатинина >30 мл/мин, с коррекцией дозы при клиренсе креатинина $15–30$ мл/мин; нефракционированный гепарин (НФГ), если клиренс креатинина <15 мл/мин.

Терапевтическую дозу НМГ следует снизить, если расчетный клиренс креатинина составляет $<30–40$ мл/мин в соответствии с фармакологией препарата, или заменить ее на НФГ. Если клиренс креатинина <15 мл/мин, используйте только НФГ.

Лечение антитромботическими препаратами у пациентов, находящихся на продолжающемся антитромботическом лечении, с показателем SOFA не менее 2 и возрастающим показателем SIC

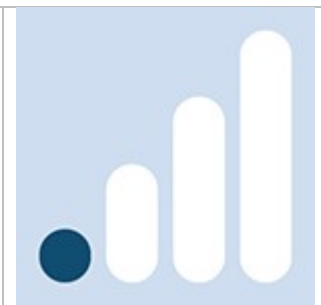
		Пациенты на SAPT	Пациенты, получающие ДАТТ	Пациенты, длительно принимающие ОАК	Пациенты, получающие ОАК в связи с недавним тромбозомболическим событием
Оценка SIC = 3	Кол-во тр $100-149 \times 10^9 /$ соотношение ЛорПТ 1,2–1,4	Без изменений	<3 м после ЧКВ или ОКС: без изменений 3–6 м после ЧКВ/ОКС: рассмотреть возможность использования ингибитора P2Y ₁₂ или АСК (SAPT) ≥6 м после ЧКВ/ОКС: SAPT.	Без изменений	Без изменений
Оценка SIC = 4	Кол-во тр $100-149 \times 10^9 /$ л и коэффициент РТ 1,2–1,4 или кол-во тр $<100 \times 10^9 /$ л и коэффициент РТ >1,4	Кол-во тр $\geq 20 \times 10^9 /$ л: без изменений Кол-во тр $<20 \times 10^9 /$ л: прекратить SAPT	<1 мес после ЧКВ/ОКС: без изменений или рассмотрите возможность использования ингибитора P2Y ₁₂ (клопидогрел) или АСК (САПТ) Рассмотрите ППТ с АСК, если кол-во тр $<20 \times 10^9 /$ л 1–3 мес после ЧКВ или ОКС: без изменений или P2Y ₁₂ Ингибитор или АСК Рассмотрите SAPT с АСК, если количество тромбоцитов $<20 \times 10^9 /$ л 3–6 м после ЧКВ/ОКС: Ингибитор P2Y ₁₂ или АСК Рассмотрите SAPT с АСК, если количество тромбоцитов $<20 \times 10^9 /$ л ≥6 м после ЧКВ /ACS: SAPT	Количество тромбоцитов $100-149 \times 10^9 /$ л и коэффициент ПВ 1,2–1,4: без изменений. Число тромбоцитов $50-100 \times 10^9 /$ л: заменить АВК/ПОАК на терапевтическую дозу гепарина , разделенную на две суточные дозы.	Количество тромбоцитов $100-149 \times 10^9 /$ л и коэффициент ПВ 1,2–1,4: без изменений. Число тромбоцитов $50-100 \times 10^9 /$ л: заменить АВК/ПОАК на терапевтическую дозу гепарина , разделенную на две суточные дозы.

			Рассмотрите отсутствие SAPT, если количество тромбоцитов $<20 \times 10^9 / \text{л}$		
Оценка SIC = 6	Кол-во тромбоцитов $<100 \times 10^9 / \text{л}$ и коэффициент PT $>1,4$.	Количество тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9 / \text{л}$: без изменений Количество тромбоцитов $<20 \times 10^9 / \text{л}$: прекратить SAPT	<1 мес после ЧКВ или ОКС: изменений нет, если количество тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9 / \text{л}$; рассмотреть возможность применения ингибитора P2Y ₁₂ (клопидогрел) или ASA (SAPT), если количество тромбоцитов $>20 \times 10^9 / \text{л}$. Рассмотреть возможность SAPT с ASA, если количество тромбоцитов $<20 \times 10^9 / \text{л}$. Через 1–3 мес после ЧКВ/ОКС: ингибитор P2Y ₁₂ (клопидогрел) или ASA Рассмотрите SAPT с ASA, если количество тромбоцитов $<20 \times 10^9 / \text{л}$ ≥ 3 м после ЧКВ/АКС: SAPT Рассмотрите отсутствие SAPT, если количество тромбоцитов $<20 \times 10^9 / \text{л}$	Количество тромбоцитов $30–50 \times 10^9 / \text{л}$: профилактическая доза гепарина; количество тромбоцитов $<30 \times 10^9 / \text{л}$: прекратить прием гепарина	Количество тромбоцитов $30–50 \times 10^9 / \text{л}$: профилактическая доза гепарина; количество тромбоцитов $<30 \times 10^9 / \text{л}$: прекратить прием гепарина

Таблица 4

Консенсусные заявления	Сила совета
Мы советуем пациентам, которые уже принимают низкие дозы АСК из-за высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска из-за множественных факторов риска, и у которых нет в анамнезе симптоматических АСССЗ, следует продолжать прием низких доз АСК, но может потребоваться коррекция в зависимости от курса лечения. тяжести инфекции и степени СИЦ и тромбоцитопении (табл. 2–4).	
Дополнительная парентеральная антикоагулянтная терапия в профилактических или более высоких дозах в зависимости от индивидуального риска кровотечения может быть целесообразна у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, в зависимости от степени тяжести СИК (таблицы 3 и 4).	

Временный переход на парентеральную антикоагулянтную терапию может быть целесообразным в некоторых ситуациях, когда комбинация не оправдана (например, СИК при низком количестве тромбоцитов и/или высоком риске кровотечения).



Пациенты, получающие двойную антиагрегантную терапию

Когда у пациента развивается тяжелая инфекция во время двойной антиагрегантной терапии (ДАТТ), состоящей из АСК и ингибитора P2Y₁₂, крупные наблюдательные исследования подтверждают безопасность продолжения ДАТТ в этих условиях.

Для большинства пациентов, получавших АСК и клопидогрел, АСК или клопидогрел могут быть прекращены, а SAPT использовался, начиная с 3-6 месяцев после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и/или острого коронарного синдрома (ОКС), без значительного тромбоза стента (таблицы 3 и 4).

Для пациентов, получающих ДААТ, у которых во время сепсиса появляются показания к полной дозе антикоагулянтов, тройная антитромботическая терапия (ДААТ плюс антикоагулянт) несет высокий риск кровотечения, тогда как двойная антитромботическая терапия с клопидогрелом и одним антикоагулянтом может предложить более безопасную стратегию. даже раньше после ЧКВ и/или ОКС, обеспечивало нормальное количество тромбоцитов или легкую степень тромбоцитопении, хотя эта стратегия никогда не тестировалась при тяжелой инфекции, развивающейся СИК. Более того, безопасность и эффективность двойной антитромботической терапии с АСК по сравнению с клопидогрелом или тикагрелором не проверялась ни в современных условиях, ни при тяжелых инфекциях и сепсисе с СИЦ или без него. Таким образом, у пациентов с сепсисом или тяжелыми инфекциями, имеющими показания к ДАТТ, которым необходимы полные дозы антикоагулянтов, безопасно отменить ДАТТ и продолжить прием одного антиагреганта, клопидогрела или аспирина, в зависимости от тяжести СИЦ, тромбоцитопении и сопутствующих заболеваний. медикаментозное лечение, также ранее после ЧКВ или ОКС, хотя эта стратегия никогда не тестировалась при сепсисе и/или у пациентов с тяжелой тромбоцитопенией.

Важно отметить, что у пациентов с тяжелым сепсисом, принимающих тикагрелор или клопидогрел, всегда следует учитывать потенциальные клинически значимые лекарственные взаимодействия с противомикробными препаратами из-за их CYP450-зависимой биотрансформации. Более того, примерно у 25% пациентов, принимающих тикагрелор, развивается одышка, связанная с приемом препарата, что может потребовать дифференциальной диагностики. При применении клопидогрела требуется осторожность, если во время тяжелой инфекции развивается дисфункция печени, поскольку это может снизить его антиагрегантный эффект. Тикагрелор также противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности из-за риска кумуляции и кровотечения.

Консенсусные заявления	Сила совета
Мы советуем продолжать ДАТТ после недавнего (т.е. до 6 месяцев) ОКС с ЧКВ или без него у пациентов с количеством тромбоцитов $>50 \times 10^9$ /л.	
Продолжение ДАТТ, если количество тромбоцитов составляет $30-50 \times 10^9$ /л, может быть целесообразным, за исключением случаев серьезного нарушения свертываемости крови или высокого риска кровотечения. В последних случаях мы советуем перейти на SAPT с клопидогрелом или низкими дозами АСК.	
Продолжение SAPT с АСК может быть целесообразным у пациентов с более тяжелой тромбоцитопенией и повышенным риском рецидива крупных сосудистых событий в индивидуальном порядке.	
Продолжение приема одного антиагреганта (АСК или ингибитора P2Y12, предпочтительно клопидогреля) может быть целесообразным, когда пациенты получают терапевтическую дозу антикоагулянтов или у них развивается более высокая степень SIC (>3) с ПВ $>1,4$.	
Мы советуем проверить наличие соответствующих межлекарственных взаимодействий тикагрелора и клопидогреля, а также текущих противовирусных препаратов или антибиотиков.	

Мы советуем назначать пациентам гастропротекторы, предпочтительно ИПП.



Пациенты, принимающие пероральные антикоагулянты

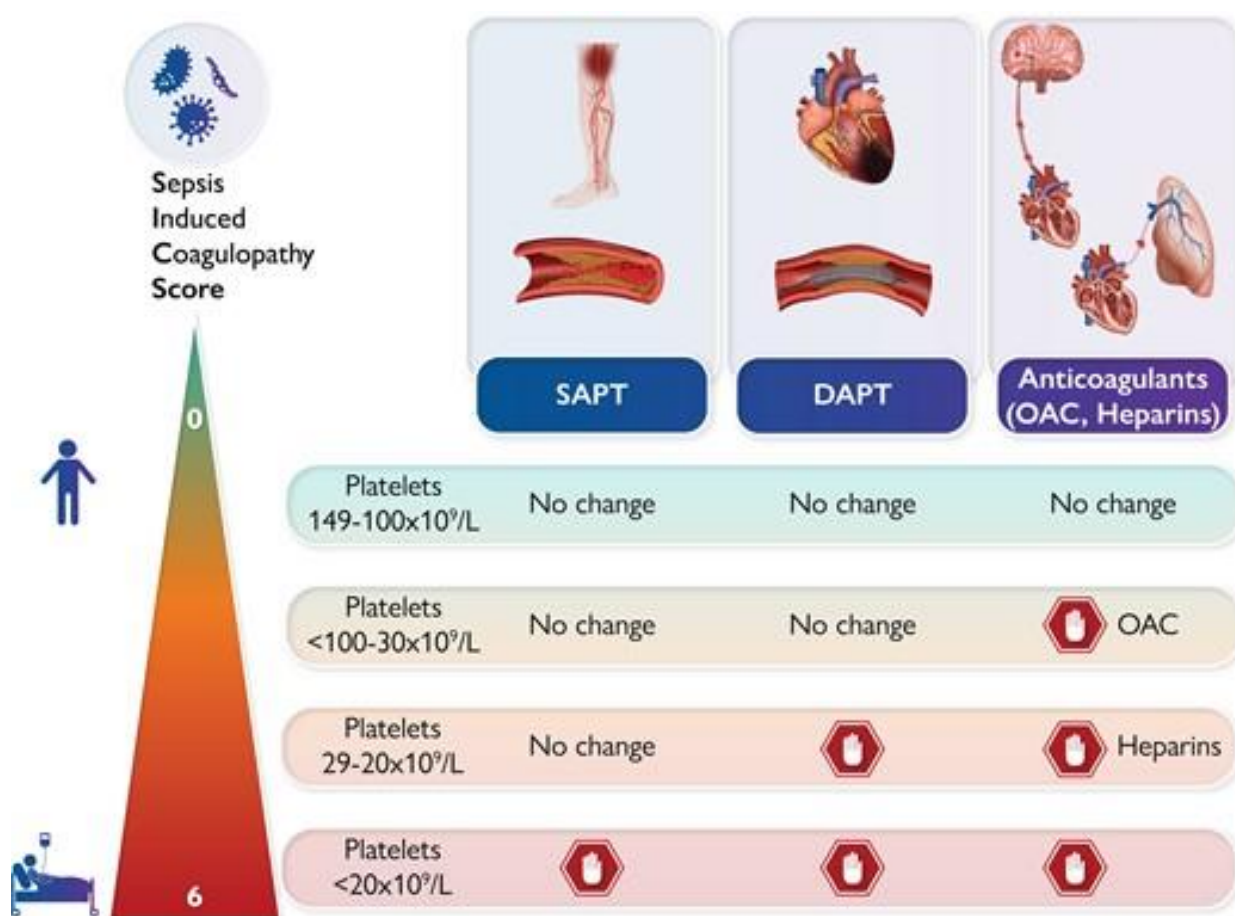
Антикоагулянты, включая антитромбин и растворимый тромбомодулин может улучшить исходы при SIC за счет уменьшения органной дисфункции, особенно при уже существующей коагулопатии.

Дабигатран противопоказан с сильными Р-гликопротеина, включая азоловые антимикотики, некоторые противовирусные препараты, тогда как при применении кларитромицина следует соблюдать осторожность. Дозу эдоксабана следует снижать при применении сильных Р-гликопротеина, а ривароксабан и апиксабан не рекомендуются с препаратами, которые являются сильными ингибиторами обоих Р-гликопротеина-гликопротеин и CYP3A4 (азоловые антимикотики и ингибиторы протеазы ВИЧ).

Консенсусные заявления	Сила совета
Пациентам, принимающим пероральные антикоагулянты для профилактики инсульта при ФП, в случае тяжелой инфекции мы советуем перейти на низкие или средние дозы НМГ, когда количество тромбоцитов падает между 100 и 30×10^9 /л (только если МНО $<2,0$ для пациентов ' принимающих ВКА).	
Мы советуем прервать антикоагулянтную терапию при количестве тромбоцитов $<30 \times 10^9$ /л. Для пациентов с ВТЭ доза гепарина должна зависеть от тяжести инфекции и того, является ли показанием недавний тромбоэмболический эпизод.	
Для пациентов с ВТЭ в течение 1 месяца может оказаться целесообразным продолжать полный курс антикоагулянтной терапии, предпочтительно НМГ, разделенной на две суточные дозы.	

Мы советуем проверить наличие клинически значимых межлекарственных взаимодействий у пациентов, получающих ПАК, на основании продолжающегося противомикробного лечения и конкретного используемого антикоагулянта.	
Пациентам с высокой степенью СИК мы советуем назначать гастропротекторы, предпочтительно ИПП.	
Пациентам с длительным назначением АВК мы советуем усилить мониторинг МНО или перейти на гепарин во время госпитализации.	

Графическая абстракция



Выводы

Клиническое течение коагулопатии, связанной с тяжелыми инфекциями, должно определять ведение пациентов с предшествующими четкими показаниями к назначению отдельных или комбинированных антитромботических средств из-за предшествующих тромботических нарушений или с высоким тромботическим риском (таблицы 3 и 4 и графическое описание). Антитромботическую терапию следует продолжать на протяжении всего периода госпитализации, принимая во внимание прогрессирование в сторону SIC и степень тромбоцитопении (графическое описание).

Список литературы

1. Бруна Гиганте, Джеррольд Х. Леви, Эрик ван Горп. Европейский кардиологический журнал / том 44 / выпуск 32 / 2023., с. 3040–3058.
2. Иба Т, Леви М, Леви Дж.Х.. Коагулопатия, вызванная сепсисом, и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Семин Тромб Гемост 2020 год;46:89–95.
3. Иба Т, Умемура Да, Вада ЧАС, Леви Дж.Х.. Роль нарушений свертываемости крови и микротромбозов при сепсисе: патофизиология, диагностика и лечение. Арч Мед Рес 2021 год;52:788–797.
4. Старк К, Массберг С. Взаимосвязь воспаления и тромбоза при сердечно-сосудистой патологии. Нат Преподобный Кардиол 2021 год;18:666–682.
5. Леви Дж.Х., Иба Т, Олсон ФУНТ, Кори км, Гадими К, Коннорс ДжМ. COVID-19: тромбоз, тромбовоспаление и соображения по поводу антикоагуляции. Int J Lab Гематол 2021 год;43:29–35.

