

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

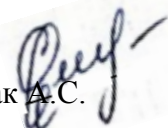
Кафедра факультетской терапии



Заведующий кафедрой: Д.м.н., профессор Никулина С.Ю.
Проверил: к.м.н., доцент Верещагина Т.Д.

Реферат «Современные антикоагулянтные препараты»

Выполнила: врач ординатор кардиолог 2 года Саак А.С.



Красноярск 2023

Оглавление

Введение.....	3
Парентеральные непрямые антикоагулянты	3
Парентеральные прямые антикоагулянты	8
Оральные непрямые антикоагулянты.....	9
Оральные прямые антикоагулянты.....	14
Заключение	17
Список литературы	18

Введение

Антикоагулянты – препараты, блокирующие реакции плазменного гемостаза – в настоящее время очень широко используются в клинической медицине. Современная классификация, предложенная в 2013 году рабочей группой по тромбозам Европейского общества кардиологов, в первую очередь подразделяет все антикоагулянты по пути введения в организм человека – парентеральные или для приёма per os. Далее, согласно механизму действия, внутри каждой из этих групп выделяются не прямые и прямые антикоагулянты. Препараты, которые не оказывают непосредственного действия на факторы свёртывания крови, а являются кофакторами антитромбина или блокаторами витамина К, относятся к антикоагулянтам непрямого действия. Лекарственные средства, обладающие способностью непосредственно блокировать активные центры Па или Ха факторов свёртывания крови (F), и не требующие для реализации антитромботического действия дополнительных веществ, являются прямыми антикоагулянтами. Подробно механизмы действия представителей каждой из перечисленных групп препаратов будут рассмотрены ниже.

Таким образом, современная классификация антикоагулянтов выглядит следующим образом:

I. Парентеральные:

1. Непрямые (НФГ, НМГ, фондапаринукс).
2. Прямые:
 - А. Блокаторы F II (гирудин, бивалирудин, аргатробан);
 - В. Блокаторы F X (отамиксабан).

II. Оральные:

1. Непрямые (антагонисты витамина К).
2. Прямые:
 - А. Блокаторы F II (дабигатрана этексилат);
 - В. Блокаторы F X (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан).

В Российской Федерации в настоящее время наиболее широко распространены парентеральные не прямые и оральные (как не прямые, так и прямые) антикоагулянты.

Парентеральные не прямые антикоагулянты

В 1916 году J.M. Lean выделил из печени собак антикоагулянтную субстанцию, которая в первое время использовалась в качестве лабораторного реактива для предотвращения свертывания крови. Впоследствии этот антикоагулянт был назван

гепарином (греч. *hepar* – печень). С. Best (1930) разработал метод экстракции гепарина из легких крупного рогатого скота, L. Roden (1935) окончательно установил его структуру.

Первое клиническое испытание гепарина провел Masson (1924) у волонтера, получив значительное удлинение времени свертывания крови. Однако в качестве лекарственного препарата для предотвращения тромбозов гепарин стал широко использоваться лишь в годы Второй Мировой войны. В 1949 году в институте Choay (Франция) на основе гепарина был разработан антитромботический препарат «кальципарин», высокая концентрация которого позволяла вводить его подкожно (п/к). Тем не менее, в течение многих лет гепарин назначался внутривенно и только в начале 70-х годов исследования, выполненные сотрудниками института Choay доказали эффективность использования препарата в малых дозах у большого числа пациентов в послеоперационном периоде.

Нефракционированный гепарин (НФГ) – гликозаминогликан, содержащийся почти во всех тканях и органах организма и состоящий из смеси фракций полисахаридов с молекулярной массой в пределах от 3 000 до 30 000 Да. Основным свойством НФГ является «прямое» антикоагуляционное действие на систему свертывания крови, заключающееся в потенцировании ингибиторного действия антитромбина (АТ) на F II, F IXa, F Xa, F XIa и F XIIa. Активность АТ в присутствии НФГ возрастает в 1 000-100 000 раз. Основой антикоагуляционного эффекта является образование тройных комплексов: [F XIIa : АТ : НФГ] и [F Xa : АТ : НФГ]. Проявление антикоагуляционной активности НФГ возможно только при достаточном уровне АТ. В случае снижения концентрации последнего в крови введение НФГ бесполезно без возмещения потерь АТ.

НФГ в больших дозах угнетает агрегацию тромбоцитов. Помимо этого, НФГ принимает участие во многих процессах метаболизма, влияя на углеводный, белковый и жировой обмен. НФГ обладает сосудорасширяющим действием, улучшает микроциркуляцию, оказывает гипогликемическое и местное противовоспалительное действие. Он опосредованно тормозит реакцию антиген-антитело, обладает антиаллергическими свойствами. НФГ способен регулировать ангиогенез и пролиферацию эндотелиальных клеток.

Для медицинского использования гепарин выпускается в виде натриевой и кальциевой соли. Активность препарата выражается в единицах действия. Раствор гепарина для инъекций выпускается с активностью 5 000, 10 000 и 20 000 МЕ в 1 мл. НФГ действует быстро, но кратковременно. Метаболизируется НФГ главным образом печенью, но около 20% выводится почками. При дозе 100 ЕД/кг $T_{1/2}$ составляет один час, при более высоких дозах его содержание снижается нелинейно. Выраженность эффекта зависит от

пути введения препарата. При инфузионном введении эффект развивается сразу же, поддерживается непрерывно на необходимом уровне. При прекращении введения или уменьшении его скорости, эффект НФГ быстро угасает. При болюсном в/в введении действие препарата длится 4-5 часов, а после п/к инъекции эффект развивается через 40-60 минут и продолжается 8-12 часов.

При использовании терапевтических доз препарата антикоагулянтный эффект НФГ мониторируется с помощью активированного парциального тромбинового времени (АПТВ), которое рекомендуется увеличивать в 1,5-2,5 раза по сравнению с нормальной плазмой. Определение АПТВ должно проводиться каждые 6 часов с коррекцией скорости введения гепарина до тех пор, пока два последующих измерения не будут соответствовать целевым значениям, а состояние больного не будет стабильным. После этого АПТВ определяется 1 раз в 12-24 часа. Для оценки эффективности проводимой терапии возможно определение уровня D-димера [3].

В условиях массивной гепаринизации во время операций с искусственным кровообращением или вмешательств на коронарных артериях применение высоких доз НФГ основано на стандартных протоколах, учитывающих массу тела больного и вид хирургического вмешательства. В таких ситуациях мониторинг за действием НФГ осуществляется с помощью активированного времени свертывания (АВС).

Наиболее серьезными осложнениями при применении НФГ являются кровотечения и гепарин-индуцированная тромбоцитопения. Основными причинами развития кровоточивости могут быть иммуноопосредованная тромбоцитопения, а также факторы риска, обусловленные сопутствующими заболеваниями (заболевания печени, почек, инвазивные вмешательства, септические состояния, травма).

В 1-5% случаев при применении НФГ развивается гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ), которая возникает на 4-6 сутки лечения гепарином и в 30% случаев осложняется рикошетными тромбозами. Различают два типа тромбоцитопении, обусловленной гепарином:

I тип – развивается у больных, ранее получавших НФГ. ГИТ-1 встречается в 5-6% случаев лечения НФГ, характеризуется бессимптомным течением, ранним снижением количества тромбоцитов до $100 \cdot 10^9$ /л. Препараты гепарина при этом типе тромбоцитопении не противопоказаны, однако рекомендуется более тщательный дальнейший контроль за динамикой числа тромбоцитов крови.

II тип – развивается у больных, ранее не получавших НФГ. ГИТ-2 обусловлена выработкой аутоантител к комплексу [НФГ : тромбоцитарный фактор 4] и возникает обычно через 6-14 дней лечения, при этом доза НФГ может быть минимальной, как,

например, при промывании гепарином венозных катетеров. ГИТ-2 характеризуется выраженным и стабильным снижением числа тромбоцитов в крови (на 30% и более от исходного) и проявляется коагулопатией с высоким риском развития как кровотечений, так и тромбоэмболических осложнений. При возникновении ГИТ-2 противопоказано продолжение лечения гепарином во всех его формах. Если продолжение антитромботической терапии необходимо, то назначают антикоагулянты, не образующие комплекс с фактором 4 тромбоцитов (пентасахариды, гликозаминогликаны, производные гирудина, пептидные антитромбины). Риск развития ГИТ-2 значительно возрастает при наличии у пациента фонового иммунного заболевания (антифосфолипидный синдром (АФС), системная красная волчанка, узелковый периартериит и др.).

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) – фрагменты НФГ, полученные путем химической или ферментативной деполимеризации со средней молекулярной массой 4 000-8 000 дальтон. В 1976 году V. Kakkar установил, что уменьшение молекулярной массы гепарина приводит к снижению его способности ингибировать тромбин. Именно блокада тромбина является основной причиной развития кровоточивости при гепаринотерапии. При этом уменьшение молекулярной массы не влияет на основной механизм антикоагулянтного действия гепарина – способность блокировать F Ха. Патент на низкомолекулярный гепарин (надропарин кальция) был получен институтом Choau в 1978 году, его успешная клиническая апробация была выполнена V. Kakkar в 1982 году и с 1985 года было разрешено производство этого препарата с торговым названием «Фраксипарин». В настоящее время известны около десяти препаратов этого класса.

Уменьшение молекулярной массы НМГ способствует улучшению их фармакокинетических характеристик: НМГ имеют большую биодоступность и быструю всасываемость из депо по сравнению с НФГ, более длительный $T_{0,5}$, выводятся из организма преимущественно почками. При этом НМГ меньше влияют на тромбоциты, что сопровождается снижением частоты геморрагических осложнений. У препаратов этой группы более удобный режим введения (дважды в сутки, фраксипарин форте – один раз в сутки), при их использовании отсутствует необходимость лабораторного мониторинга. Недостатком НМГ является их высокая стоимость. Однако необходимо помнить, что различные представители НМГ различаются по физико-химическим, биологическим и фармакокинетическим характеристикам, то есть не являются взаимозаменяемыми. Каждый представитель НМГ имеет свой спектр антитромботического действия, показания к клиническому использованию. Поэтому необходимым является соблюдение конкретного способа применения, рекомендованного для каждого препарата.

Вводятся НМГ п/к в участок живота снаружи от края прямой мышцы ниже пупка. Введение в/в допустимо, однако такую методику используют редко – в случае необходимости получения срочного антитромботического эффекта. Внутримышечное введение НМГ запрещено.

Контроль за терапией НМГ осуществляется по их способности к блокированию F Ха – анти-Ха активность плазмы по Международному стандарту низкомолекулярных гепаринов. При этом важно соблюдать время получения пробы – через 3-4 часа после инъекции для профилактических доз при однократном введении и в середине между двумя инъекциями при двукратном терапевтическом применении. Исследование анти-Ха активности должно быть проведено в течение 1-2 часов с момента забора крови. Однако проведение исследования анти-Ха активности для большинства лабораторий недоступно в связи с высокой стоимостью исследования, поэтому обычно используются терапевтические дозы НМГ в соответствии с весом больного на основании рекомендаций фирмы-производителя.

Контроль за уровнем тромбоцитов крови обязателен при использовании любых гепаринов и проводится до начала введения препарата, а затем – один раз в 3-5 дней. Эффект от применения НМГ оценивается по купированию признаков тромбинемии (D-димер).

Фондапаринукс (торговое название – «Арикстра», производитель – GlaxoSmithKline) по химической структуре относится к группе синтетических пентасахаридов, механизм действия которого заключается в угнетении активности F Ха. Связываясь с АТ, пентасахариды приблизительно в 300 раз усиливают нейтрализацию F Ха, что прерывает цепь реакций свертывания крови и, следовательно, предотвращает тромбообразование. В отличие от гепаринов пентасахариды не конъюгируют с другими белками, в том числе с 4 фактором тромбоцитов, в связи с чем они не способны провоцировать ГИТ. Пентасахариды также не инактивирует тромбин.

Фондапаринукс рекомендован к использованию для:

- профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у больных, подвергающихся большим ортопедическим операциям на нижних конечностях;
- профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов, подвергающихся операциям на брюшной полости, при наличии факторов риска тромбоэмболических осложнений;
- профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов нехирургического профиля при наличии факторов риска таких осложнений в связи с ограничением подвижности в остром периоде заболевания;

- лечения тромбоза глубоких вен;
- лечения тромбоэмболии легочной артерии;
- лечения острого коронарного синдрома;
- лечение острого симптоматического тромбоза поверхностных вен нижних конечностей без сопутствующего тромбоза глубоких вен.

Препарат выпускается в шприцах по 0,5 мл, содержащих 2,5 мг фондапаринукса. В этой дозе препарат не влияет на показатели коагулограммы и не требует лабораторного контроля. После п/к введения фондапаринукс быстро и полностью всасывается, максимальная концентрация в плазме достигается через 2 часа после введения, $T_{1/2}$ составляет около 17-20 часов. Выведение препарата осуществляется почками.

Курс лечения продолжается, как правило, 5-9 суток.

С осторожностью препарат следует использовать у пациентов с повышенным риском развития кровотечений. Не рекомендуется одновременное применение с другими средствами, вызывающими гипокоагуляцию (фибринолитиками, блокаторами рецепторов IIb-IIIa , НФГ, НМГ). При сочетании с АСК, тиагопиридинами, НПВС необходимо соблюдать осторожность и проводить соответствующий контроль.

Парентеральные прямые антикоагулянты

Механизм действия прямых антикоагулянтов, как уже было указано ранее, заключается в целенаправленной блокаде активных центров факторов свёртывания крови (IIa или Xa), что приводит к нейтрализации их коагуляционных свойств и развитию состояния гипокоагуляции.

Прямые ингибиторы тромбина (F IIa). Прототипом для этих препаратов послужил нативный гирудин. С лечебной целью пиявки (*Hirudo medicinalis*) использовались ещё в Древней Греции, однако антикоагулянтное действие их слюны впервые было описано J.Наускрафт в 1884 году. В 1955 году F.Markwardt удалось выделить в чистом виде вещество, названное “гирудин”, а в 80-е годы XX века, после определения его химической структуры, стало возможным промышленное производство этого препарата в культуре дрожжей ДНК-рекомбинантным методом. Дальнейшие исследования, базировавшиеся на изучении структуры гирудина, привели к появлению семейства гирудино-подобных пептидов (гиругенов и гирулинов). Синтетическим путём были получены аргатробан и производные бороаргинина.

Прямые антикоагулянты воздействуют непосредственно на активный тромбин и тем самым ингибируют тромбин-индуцируемый переход фибриногена в фибрин. Они инактивируют как соединенный с фибрином, так и свободно растворённый тромбин.

Поскольку они не связываются с белками плазмы, их антикоагулянтный эффект хорошо предсказуем, при этом отсутствует риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Известны следующие препараты этой группы – бивалирудин, гирудин, аргатробан. В Российской Федерации в настоящее время зарегистрирован бивалирудин (Ангиокс[®], производитель – Medicines Company UK Ltd).

Однако, вопреки ожиданиям, представители данного лекарственного класса не оказывают существенного влияния на результаты терапии и прогноз у пациентов с острыми коронарными синдромами в сравнении с гепарином. Значимое снижение частоты неблагоприятных исходов при терапии прямыми ингибиторами тромбина наблюдается только в раннюю фазу и практически не распространяется на период после прекращения введения препаратов. При этом высокая стоимость прямых ингибиторов тромбина существенно ограничивает их применение в клинике.

Прямые ингибиторы F X. Отамиксабан – экспериментальный прямой селективный ингибитор фактора свёртываемости крови Ха с быстрым началом/окончанием действия в форме инъекций. В исследовании III фазы ТАО проводилась сравнительная оценка эффективности отамиксабана с НФГ +/- ингибитор GP IIb/IIIa в отношении снижения риска смерти или нового инфаркта у пациентов с ОКС бп ST. Однако, согласно последним данным, клинические испытания отамиксабана прерваны из-за его неэффективности – в ходе клинических испытаний выяснилось, что он не имеет существенного преимущества перед традиционной терапией.

Таким образом, прямые антикоагулянты для парентерального введения к настоящему моменту не нашли широкого применения в клинической практике.

Оральные непрямые антикоагулянты

Антагонисты витамина К – препараты этой группы угнетают синтез факторов свертывания крови, не вмешиваясь непосредственно в коагуляционный процесс. Именно поэтому их ещё называют антикоагулянтами непрямого действия. По механизму действия они являются антагонистами витамина К (ABK), активная форма которого участвует в заключительных стадиях синтеза факторов свертывания крови II, VII, IX и X, а также естественных антикоагулянтов протеина С и S (PrC, PrS). ABK блокируют фермент витамин К-редуктазу, восстанавливающую окисленную форму витамина К в его активную форму (рис. 1). Нарушение активации витамина К сопровождается синтезом неактивных форм витамин К-зависимых факторов свертывания крови, способность которых к коагуляционным реакциям значительно снижена (PIVKA-протеины – Proteins, Induced in Vitamin K Absence). Развивается состояние гипокоагуляции, препятствующее

образованию тромбина, формированию фибринового сгустка и, следовательно, развитию и прогрессированию тромбообразования.

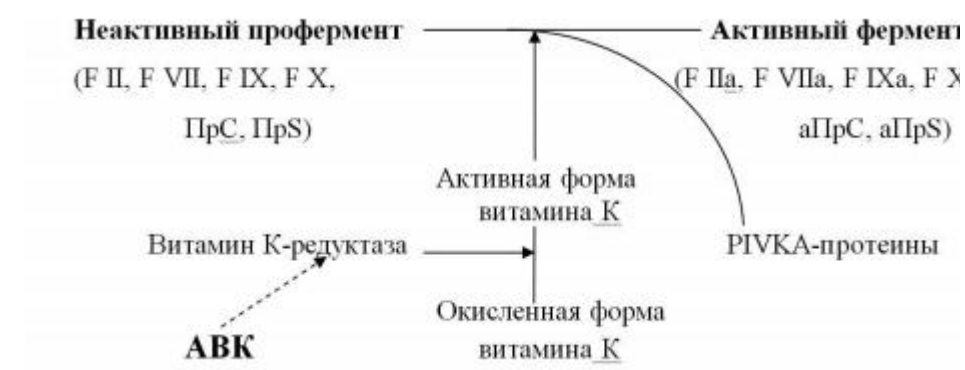


Рис.

1

Механизм действия антикоагулянтов непрямого действия трансформация, активация, ингибция (Вавилова Т.В., 2005, в модификации

Скорость снижения активности факторов свертывания крови под влиянием АВК неодинакова. Первым уменьшается активность F VII, $T_{1/2}$ которого в плазме составляет 4-6 часов; затем – F IX и F X, $T_{1/2}$ которых равен 48 часам; последней снижается активность F II – примерно через 3-4 суток от начала приема препарата. В том же порядке происходит и восстановление уровня факторов после отмены АВК: быстро нормализуется F VII, позже – F IX и F X, и только через несколько дней – F II. В настоящее время установлено, что для получения выраженного антитромботического эффекта первостепенное значение имеет снижение содержания в плазме именно F II. Поэтому при переводе больного с НФГ или НМГ на терапию АВК, последние важно назначать за 4-5 дней до отмены гепарина. В противном случае возникает промежуток времени, в течение которого больной остается без воздействия антикоагулянтов, что сопровождается усилением процессов тромбообразования.

При назначении АВК необходимо помнить, что уже на начальном этапе лечения развивается выраженное снижение активности естественных антикоагулянтов – ПрС и его кофактора ПрS. Затем наступает стабилизация их активности и даже частичное восстановление ее уровня, в то время как депрессия факторов свертывания крови продолжается. Исходя из этого, следует воздерживаться от назначения АВК при тромбофилиях, обусловленных дефицитом указанных антикоагулянтов, а также при ДВС-синдроме, когда активность ПрС снижена иногда до очень низкого уровня.

Основным преимуществом препаратов этой группы перед прямыми антикоагулянтами является наличие таблетированных форм, что делает удобным длительное использование АВК. Их достоинством является и отсутствие необходимости

взаимодействия с АТ для проявления гипокоагуляционного действия, поэтому применение АВК возможно на фоне дефицита АТ.

В настоящее время в мировой практике и в России наиболее широко применяется препарат группы монокумаринов – варфарин (кумадин). В 2001 г. препарат зарегистрирован в России фирмой Nikomed. Форма выпуска – пластиковые флаконы, каждый из которых содержит 50 или 100 таблеток Варфарин Никомед по 2,5 мг.

АВК применяются при необходимости длительной (иногда пожизненной) и непрерывной антикоагулянтной профилактики и терапии при наличии высокого риска развития тромбозов и системных тромбоэмболий, в том числе кардиогенных. Однако использование этих препаратов требует регулярного контроля за показателями протромбинового времени (ПВ), соблюдения определенных правил питания, осторожности при наличии сопутствующих заболеваний и их лечении.

Успех применения АВК зависит от адекватности дозы препарата и грамотной организации лабораторного контроля за уровнем гипокоагуляции. Перед назначением АВК необходимо оценить противопоказания к его приему; выявить факторы, влияющие на колебания антикоагулянтного эффекта и предполагаемую продолжительность терапии; исследовать общий анализ крови (включая подсчет тромбоцитов), общий анализ мочи, ПВ, АПТВ, функциональное состояние печени (билирубин, активность трансаминаз) и почек (мочевина, креатинин).

Период индукции (подбора) поддерживающей дозы – наиболее важный и сложный. Лабораторное тестирование проводится по результатам ПВ, выраженного в единицах международного нормализованного отношения (МНО). Степень гипокоагуляции тем больше, чем выше значение МНО. Степень гипокоагуляции, которой необходимо придерживаться при использовании АВК, зависит от клинической ситуации. Наиболее часто рекомендуемый терапевтический диапазон составляет от 2,0 до 3,0. Терапия начинается со стандартной дозы препарата, указанной производителем. Однако начальная доза может быть снижена при наличии у пациента предпосылок для дефицита витамина К (заболевания ЖКТ, неполноценное питание), а также у лиц старше 65 лет, уроженцев Азии (особенно Китая), при нарушении функции печени и почек, артериальной гипертензии, застойной сердечной недостаточности, при массе тела < 60кг, а также при сопутствующей терапии препаратами, потенцирующими действие АВК.

Во время подбора дозы препарата определяется исходное МНО, которое затем контролируется 1 раз в 1-2 дня до достижения желаемого уровня. После этого два следующих друг за другом результата МНО должны находиться в диапазоне 2,0-3,0.

Далее исследование выполняется 1 раз в неделю, а после месяца стабильности – 1 раз в месяц.

Внеочередное определение МНО должно быть выполнено при:

- изменении дозы АВК или переходе на другой препарат;
- появлении жалоб на повышенную кровоточивость;
- после перенесенных острых инфекций, в том числе респираторных;
- ограничение приема пищи, при диарее;
- при изменении или дополнении лекарственной терапии другими препаратами.

Повышение уровня МНО опасно развитием геморрагических осложнений. Именно кровотечение является наиболее значимым и опасным осложнением терапии АВК. Ежегодная частота всех кровотечений на фоне приема варфарина составляет 0,9-2,7%, фатальных – 0,07-0,7%. Внутричерепные кровоизлияния составляют 2% от всех кровотечений. Следует учитывать, что геморрагические осложнения часто связаны не с относительно высокими дозами АВК, а с недостаточно тщательным сбором соответствующего анамнеза и недооценкой прогностической важности имевшихся до этого эпизодов кровотечений. Предотвратить геморрагические осложнения можно только при правильной оценке факторов риска кровотечений и своевременном лабораторном контроле терапии.

К факторам риска развития кровотечений относятся:

- возраст > 65 лет;
- наличие в анамнезе кровотечений различной локализации;
- артериальная гипертензия;
- цереброваскулярные заболевания;
- почечная и печеночная недостаточность;
- алкоголизм;
- совместное применение с ацетилсалициловой кислотой (≥ 100 мг/сут), гепарина, ингибиторов тромбоцитарных рецепторов.

Если во время терапии варфарином возникло кровотечение, необходимо оценить степень его тяжести, показания МНО, уточнить режим приема препарата и других лекарств. Развившееся кровотечение может быть купировано введением свежзамороженной плазмы или использованием препаратов витамина К1 (не викасола!). Сложность купирования кровотечения в такой ситуации заключается в том, что в России не производится и не зарегистрирован препарат витамина К1. В настоящее время

доступен препарат «Протромплекс 600», содержащий факторы протромбинового комплекса (II, VII, IX, X) и антикоагулянты (ПрС и АТ) в точных дозировках.

Величина поддерживающей дозы варфарина и стабильность гипокоагуляционного эффекта зависят от ряда врожденных и приобретенных факторов:

- Особенности питания и диеты. Витамин К поступает в организм с пищей, поэтому употребление продуктов с повышенным его содержанием может значительно ослаблять антикоагулянтное действие варфарина. Наибольшее количество витамина К содержится в листовых овощах, растительных маслах и маргарине (приложение 6), поэтому преобладание в рационе растительной пищи (у вегетарианцев, при соблюдении специальных диет и приеме пищевых добавок) может ослаблять эффект варфарина. Учитывая значительное содержание витамина К в овощах и увеличение их потребления в летнее и осеннее время, целесообразным представляется введение таких понятий как «зимняя» и «летняя» дозы варфарина. В подавляющем большинстве случаев в летне-осенний период требуется увеличение дозы препарата для компенсации повышенного поступления витамина К с овощной пищей.

- Сопутствующая соматическая патология. При заболеваниях, сопровождающихся значительным повреждением паренхимы печени и гипербилирубинемией, происходит вытеснение АВК из комплекса с белками крови, что увеличивает их доступность для гепатоцитов и усиливает антикоагулянтное действие. Повышение чувствительности к АВК отмечается при нарушении всасывания витамина К (резекция тонкого кишечника, нарушение образования и поступления в кишечник желчи, дисбактериоз, профузные поносы). Заболевания, сопровождающиеся усилением обмена веществ (тиреотоксикоз, лихорадка), также сопровождаются повышением чувствительности к АВК. Сочетанное течение основного заболевания и артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, нарушения функции почек способствует развитию геморрагических осложнений на фоне приема АВК.

Снижение чувствительности к варфарину отмечается при микседеме, хроническом алкоголизме, АФС.

- Возраст. Больные преклонного возраста являются группой риска по развитию кровотечений, поэтому АВК должны назначаться им с осторожностью.

- Прием других лекарственных средств. Применение одновременно с варфарином некоторых препаратов может вызывать кумуляцию или ослабление его антикоагулянтного эффекта. Наибольшее значение в повышении чувствительности к варфарину играют большинство антибиотиков, угнетающих нормальную кишечную микрофлору, и средства, снижающие функцию тромбоцитов.

- Регулярность приема препарата. Обязательной при лечении варфарином является регулярность его приема – ежедневно в одно и то же время, что обеспечивает минимальные колебания концентрации препарата в организме и ведет к стабильному гипокоагуляционному эффекту. Причинами нарушения режима дозирования варфарина могут быть забывчивость или психические расстройства пациента, приводящие к пропуску приема препарата или наоборот, к повторному его приему. В таких ситуациях эффективным может быть метод «конвертов», когда больной заранее раскладывает по упаковкам суточную дозу варфарина и подписывает ее днем недели и месяца. Следует также рекомендовать всем пациентам ведение дневника, где ежедневно фиксируется информация о принятой дозе препарата, изменении самочувствия, показателях МНО, проявлениях кровоточивости, использовании других медикаментов.

- Адекватность лабораторного мониторинга за гипокоагуляционным эффектом варфарина заключается в соблюдении правил забора и транспортировки крови для гемостазиологического исследования, в применении для определения МНО тромбопластинов, стандартизованных по международному индексу чувствительности (МИЧ). При мониторинге необходимо также учитывать некоторые особенности (влияние на результат МНО конструкции и чувствительности коагулометров, качество контрольной нормальной плазмы, возможность завышения МНО у пациентов с АФС, недостаточную надежность показателя МНО у пациентов с патологией печени).

Таким образом, применение препаратов из группы АВК требует обучения пациента и постоянного контакта с ним, тщательного выявления факторов риска развития кровотечений и регулярного лабораторного контроля за уровнем гипокоагуляции. В целях оптимизации применения АВК в масштабах страны целесообразным представляется организация выпуска препарата витамина К1 или закупка последнего у фирм-производителей.

Оральные прямые антикоагулянты

Несколько лет назад, благодаря инновационным разработкам ведущих мировых фармацевтических компаний, в арсенале врачей появились прямые антикоагулянты для приема per os. Эти препараты избирательно ингибируют только один фактор свертывания крови – или F IIa (тромбин), или F Xa. Возможность их использования в широкой клинической практике – прорыв в современной медицине, так как впервые за многие десятилетия появилась реальная альтернатива варфарину. При этом прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) имеют целый ряд преимуществ перед антагонистами витамина К: не требуют рутинного лабораторного контроля и соблюдения диеты, демонстрирует

ограниченное число взаимодействий с другими лекарственными средствами. Вследствие этого ПОАК всё более широко используются во врачебной практике. Кроме того, этим лекарственным средствам, в отличие от гепаринов и фондапаринукса, для осуществления антикоагулянтного действия не нужно образовывать комплекс с антитромбином. Кроме того, данные препараты, в отличие от гепаринов, не связываются с 4-м тромбоцитарным фактором, не являются антигенами и не вызывают иммунную тромбоцитопению [10].

В Российской Федерации в настоящий момент для применения зарегистрированы следующие ПОАК – апиксабан, дабигатрана этексилат и ривароксабан. Данные препараты применяются в следующих клинических ситуациях:

- профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим операциям;
- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика их рецидивов;
- профилактика инсульта и системной тромбоэмболии (СТЭ) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанного происхождения;
- только для ривароксабана – профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами - клопидогрелем или тиклопидином.

Однако практическим врачам необходимо чётко понимать, что названные выше лекарственные средства принципиально различаются между собой:

- во-первых, это уникальные молекулы, каждая из которых имеет свой собственный механизм воздействия на свёртывающую систему крови;
- во-вторых, у каждого препарата есть определённые особенности фармакокинетики и фармакодинамики, которые необходимо учитывать при назначении пациентам, в первую очередь, при наличии коморбидного фона [18, 19];
- в-третьих, данные лекарственные средства при использовании в одной и той же клинической ситуации имеют различный режим дозирования (табл.1).

Таблица

1

Режим дозирования ПОАК в зависимости от клинической ситуации

Клиническая ситуация	Аликсабан	Дабигатрана этексилат	Ривароксабан
Профилактика ВТЭ в ортопедии	2,5мг/2р/сут	220мг/1р/сут	10мг/1р/сут
Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика их рецидива	Первые 7 суток - 10мг/2р/сут; С 8сут по 6мес – 5мг/2р/сут; Далее 2,5мг/2р/сут	Первые 7 суток - гепарин; С – 8 сут 150мг/2р/сут	С 1 дня -15мг/2р/сут После 21 дня- 20мг/1р/сут
Профилактика инсульта и СТЭ у пациентов с неклапанной ФП	5мг/2р/сут; 2,5мг/2р/сут	150мг/2р/сут; 110мг/2р/сут	20мг/1р/сут; 15мг/1р/сут
Профилактика смерти у пациентов после ОКС	Показание не зарегистрировано	Показание не зарегистрировано	2,5мг/2р/сутки

Блокатор F IIa – дабигатрана этексилат (торговое название – «Прадакса®», производитель – Boehringer Ingelheim International) – пролекарство, которое после приёма внутрь быстро трансформируется сывороточной эстеразой в дабигатран – прямой ингибитор F II (тромбина). Фармакокинетический профиль дабигатрана в плазме крови здоровых добровольцев характеризуется быстрым увеличением концентрации в плазме с достижением максимальной концентрации (C_{max}) в пределах 0,5-2 часов. После достижения C_{max} плазменные концентрации дабигатрана снижаются биэкспоненциально, конечный $T_{1/2}$ в среднем составляет около 14-17 часов у молодых людей и 12-14 часов у пожилых. При этом $T_{1/2}$ не зависит от дозы. Пища не влияет на биодоступность дабигатрана этексилата. Биодоступность дабигатрана составляет 6,5%. При назначении данного препарата очень важно учитывать состояние почек пациента, так как дабигатран экскретируется преимущественно почками (80% от принятой дозы), и его накопление в организме повышает риск кровоточивости.

Блокаторы F Xa

Ривароксабан (торговое название – Ксарелто®, производитель – Bayer Pharma AG) – высокоселективный прямой ингибитор F Xa, обладающий высокой биодоступностью. Препарат характеризуется предсказуемым дозозависимым эффектом и быстрым началом действия: C_{max} достигается через 2–4 часа после приема 10 мг препарата. При приёме внутрь приблизительно 2/3 от назначенной дозы ривароксабана подвергается метаболизму и в дальнейшем выводится равными частями с мочой и калом. Оставшаяся треть дозы выделяется посредством прямой почечной экскреции в неизменённом виде, главным образом – за счёт активной почечной секреции. Доза препарата не изменяется в зависимости от пола и возраста пациента. У пациентов с ФП при уменьшении клиренса креатинина менее 50 мл/мин/1,73м² доза ривароксабана снижается и составляет 15 мг/1раз/сутки.

Аликсабан (торговое название – «Эликвис®», производитель – Bristol-Myers Squibb Company). Препарат обратимо и селективно блокирует активный центр F X. Аликсабан не

оказывает непосредственного прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует агрегацию, индуцированную тромбином. Абсолютная биодоступность апиксабана достигает 50% при его применении в дозах до 10 мг. После приёма внутрь апиксабан быстро всасывается из ЖКТ, $C_{\max}$ в крови достигается в течение 3–4 часов. Приём пищи не оказывает влияния на показатели $C_{\max}$ апиксабана. Приблизительно 25% принятой дозы выводится в виде метаболитов. Основным путём выведения – через кишечник. Почечная экскреция апиксабана составляет приблизительно 27% от его общего клиренса, $T_{1/2}$ – около 12 часов. Нарушение функции почек, возраст (≥ 80 лет) и вес пациента (≤ 60 кг) – это те факторы, наличие которых требует снижения дозы у пациентов с ФП.

Заключение

Таким образом, на современном этапе развития медицины практическому врачу доступен целый ряд антикоагулянтов, блокирующих процессы тромбообразования. При их использовании, в первую очередь, необходимо соблюдать существующие показания и противопоказания к их применению, а также ориентироваться в особенностях фармакодинамики и фармакокинетики каждого из этих препаратов. Кроме того, чрезвычайно важным является выявление индивидуальных особенностей пациента (возраст, вес, наследственность, личный анамнез, сопутствующая патология), что позволяет применять данные лекарственные препараты не только эффективно, но и безопасно.

Список литературы

1. De Caterina R, Husted S, Wallentin L et al. Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants. *Thromb Haemost* 2013; 109: 569–579.
2. Баркаган З.С. Пути совершенствования и пролонгации антитромботической профилактики и терапии // *Гематология и трансфузиология*. – 2005. - №4. – С. 3-10.
3. Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза // М., 2005. – 227с.
4. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Шапошников С.А. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза. – М., 2008. – 333 с.
5. Kakkar V. Oral contraceptives, antithrombin-III activity, and postoperative deep vein thrombosis. *Lancet* 1976;1(7958): 509–511.
6. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. *Флебология*, 2015, №4 – 52 с.
7. Steg PG, Mehta SR, Pollack CV et al. Anticoagulation with otamixaban and ischemic events in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the TAO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Sep 18;310(11):1145-55. doi: 10.1001/jama.2013.277165.
8. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. – Чита, 2010. – 832 с.
9. Limone B.L., Hernandez A.V., MichalakD. et al. Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Thrombosis Research* 132 (2013) 420–426.
10. Затейщиков Д.А., ЗотоваИ.В., Данковцева Е.Н., Сидоренко Б.А. Тромбозы антитромботическая терапия при аритмиях. – М., 2011 – 296 с.
11. Andrade JG, Krahn AD, Skanes AC, MD et al. Values and Preferences of Physicians and Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Receive Oral Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention. *Can J Cardiol*. 2016 Jun;32(6):747-53.
12. Battistoni et al. Reducing Cardiovascular and Cancer Risk: How to Address Global Primary Prevention in Clinical Practice. *Clin Cardiol*. 2015 Jun;38(6):387-94.
13. ESC Clinical Practice Guidelines. CVD prevention in clinical practice. *Eur Heart J* (2016);37:2315–2381.
14. ESC Clinical Practice Guidelines. Management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, doi/10.1093/eurheartj/ehv320.

15. ESC Guidelines. Management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* (2016); 37 (38): 2893-2962.
16. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehu283.
17. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., Prandoni P. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9 th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141: e419-e494.
18. McHorney CA, Crivera C, Laliberte F. Adherence to non-vitamin-K antagonist oral anticoagulant medications based on the Pharmacy Quality Alliance measure. *Curr Med Res Opin*. 2015 Dec;31(12):2167-73.
19. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care*. 2009 Jun 1;15(6):22-33.