

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

Кафедра Внутренних болезней №1

## **Реферат**

**ТЕМА: «Современная антикоагулянтная терапия»**

Выполнила: Ординатор 1-го года  
обучения Спиридонова Е.С.  
Проверила: к.м.н., доцент кафедры  
внутренних болезней №1  
Верещагина Татьяна Дмитриевна

Красноярск, 2018 г

## План реферата

|                                            |    |
|--------------------------------------------|----|
| 1. Введение                                | 3  |
| 2. Классификация                           | 3  |
| 3. Показания к применению                  | 4  |
| 4. Противопоказания к применению           | 4  |
| 5. Антагонисты витамина К                  | 5  |
| 6. Гепарин                                 | 7  |
| 7. Низкомолекулярные гепарины              | 7  |
| 8. Прямые ингибиторы тромбина              | 8  |
| 9. Селективные ингибиторы фактора Ха       | 12 |
| 10. Эффективность антикоагулянтной терапии | 19 |
| 11. Передозировка                          | 20 |
| 12. Список используемой литературы         | 21 |

## **Введение**

Осложнения, вызванные тромбозом сосудов – главная причина смерти при сердечно-сосудистых заболеваниях. Поэтому в современной кардиологии придается очень большое значение предупреждению развития тромбозов и эмболий (закупорки) сосудов. Свертывание крови в самом простом виде можно представить как взаимодействие двух систем: тромбоцитов (клеток, отвечающих за образование кровяного сгустка) и растворенных в плазме крови белков – факторов свертывания, под действием которых образуется фибрин. Образующийся тромб состоит из конгломерата тромбоцитов, опутанных нитями фибрина. Для предотвращения образования тромбов применяются две группы препаратов: антиагреганты и антикоагулянты. Антиагреганты препятствуют образованию тромбоцитарных сгустков. Антикоагулянты блокируют ферментативные реакции, приводящие к образованию фибрина.

## **Классификация**

В зависимости от точки приложения различают антикоагулянты прямого и непрямого действия. Антикоагулянты прямого действия угнетают синтез тромбина, тормозят образование фибрина из фибриногена в крови. Антикоагулянты непрямого действия угнетают процессы образования в печени факторов свертывания крови.

Прямые коагулянты: гепарин и его производные, прямые ингибиторы тромбина, а также селективные ингибиторы фактора Ха (одного из факторов свертывания крови). К непрямым антикоагулянтам относятся антагонисты витамина К.

### **1. Антагонисты витамина К:**

- Фениндион (фенилин);
- Варфарин (варфарекс);
- Аценокумарол (синкумар).

### **2. Гепарин и его производные:**

- Гепарин;
- Антитромбин III;
- Далтепарин (фрагмин);
- Эноксапарин (анфибра, гемапаксан, клексан, эниксум);
- Надропарин (фраксипарин);
- Парнапарин (флюксум);
- Сулодексид (ангиофлюкс, вессел дуэ ф);
- Бемипарин (цибор).

### **3. Прямые ингибиторы тромбина:**

- Бивалирудин (ангиокс);

- Дабигатрана этексилат (прадакса).
4. Селективные ингибиторы фактора Ха:
- Апиксабан (эликвис);
  - Фондапаринукс (арикстра);
  - Ривароксабан (ксарелто).

### **Показания к применению**

Антикоагулянты используют не только для успешной профилактики тромбозов, подходит такое назначение при повышенной активности тромбина и потенциальной угрозе формирования в сосудистых стенках опасных для системного кровотока тромбов. Концентрация тромбоцитов постепенно снижается, кровь приобретает допустимую скорость течения, болезнь отступает. Список разрешенных к применению препаратов обширный, а назначают их специалисты при:

- атеросклерозе;
- заболеваниях печени;
- тромбозе вен;
- заболеваниях сосудов;
- тромбозе нижней полой вены;
- тромбозах;
- тромбозах геморроидальных вен;
- флебите;
- травмах разной этиологии;
- варикозе.

### **Противопоказания к применению**

Стоит сказать, что при некоторых заболеваниях лечение препаратами разжижающими кровь категорически противопоказано. К ним относят:

- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, которые сопровождаются риском кровотечений;
- тяжелые нарушения функции почек, в том числе и развитие почечной недостаточности;
- появление С либо К-витаминовой недостаточности;
- хронический гепатит, цирроз печени, а также другие тяжелые заболевания, которые сопровождаются нарушением желчевыделительной функции;
- заболевания крови;

- септический эндокардит;
- выявление примеси крови в спинномозговой жидкости;
- период беременности (данное противопоказание обусловлено риском развития послеродового кровотечения).

Препараты из группы не прямых антикоагулянтов не применяются в период вынашивания ребенка еще и потому, что могут спровоцировать нарушение эмбрионального развития плода. Не подходит такое лечение и лицам с травмами головного мозга, в виду возможного развития заторможенности.

### **Антагонисты витамина К**

Антикоагулянты непрямого действия – основа профилактики тромботических осложнений. Их таблетированные формы можно принимать длительное время в амбулаторных условиях. Применение антикоагулянтов непрямого действия доказанно снижает частоту тромбоэмболических осложнений (инфаркта, инсульта) при фибрилляции предсердий и наличии искусственного сердечного клапана.

Фенилин в настоящее время не используется в связи с высоким риском нежелательных эффектов. Синкумар имеет длительный период действия и накапливается в организме, поэтому применяется нечасто из-за трудностей контроля терапии. Самым распространенным препаратом из группы антагонистов витамина К является варфарин.

Варфарин отличается от других антикоагулянтов непрямого действия ранним эффектом (через 10 – 12 часов после приема) и быстрым прекращением нежелательных эффектов при снижении дозы или отмене препарата.

Механизм действия связан с антагонизмом этого препарата и витамина К. Витамин К участвует в синтезе некоторых факторов свертывания крови. Под действием варфарина этот процесс нарушается.

Варфарин назначается для профилактики образования и роста венозных тромбов. Он используется для длительной терапии при фибрилляции предсердий и при наличии внутрисердечного тромба. При этих состояниях значительно повышен риск инфарктов и инсультов, связанных с закупоркой сосудов оторвавшимися частицами тромбов. Применение варфарина помогает предотвратить эти тяжелые осложнения. Этот препарат часто применяется после перенесенного инфаркта миокарда с целью профилактики повторной коронарной катастрофы.

После протезирования клапанов сердца прием варфарина необходим в течение как минимум нескольких лет после операции. Это единственный антикоагулянт, применяющийся для предотвращения образования тромбов на искусственных клапанах сердца. Постоянно

принимать это лекарство нужно при некоторых тромбофилиях, в частности, антифосфолипидном синдроме.

Назначается варфарин при дилатационной и гипертрофической кардиомиопатиях. Эти заболевания сопровождаются расширением полостей сердца и/или гипертрофией его стенок, что создает предпосылки для образования внутрисердечных тромбов.

При лечении варфарином необходимо оценивать его эффективность и безопасность путем контроля МНО – международного нормализованного отношения. Этот показатель оценивается через каждые 4 – 8 недель приема. На фоне лечения МНО должно составлять 2,0 – 3,0. Поддержание нормального значения этого показателя очень важно для профилактики кровотечений, с одной стороны, и повышенной свертываемости крови, с другой.

Некоторые продукты питания и лекарственные травы усиливают действие варфарина и повышают риск кровотечений. Это клюква, грейпфрут, чеснок, корень имбиря, ананас, куркума и другие. Ослабляют антикоагулянтный эффект лекарства вещества, содержащиеся в листьях кочанной, брюссельской, китайской капусты, свеклы, зелени петрушки, шпината, салата латук. Пациентам, принимающим варфарин, можно не отказываться от этих продуктов, но принимать их регулярно в небольших количествах, чтобы не допустить резких колебаний лекарства в крови.

Побочные эффекты включают кровоточивость, анемию, локальные тромбозы, гематомы. Может нарушаться деятельность нервной системы с развитием утомляемости, головной боли, нарушений вкуса. Иногда возникает тошнота и рвота, боли в животе, поносы, нарушение функции печени. В некоторых случаях поражается кожа, появляется пурпурная окраска пальцев стоп, парестезии, васкулиты, зябкость конечностей. Возможно развитие аллергической реакции в виде кожного зуда, крапивницы, ангионевротического отека.

Варфарин противопоказан при беременности. Он не должен назначаться при любых состояниях, связанных с угрозой кровотечения (травмы, операции, язвенные поражения внутренних органов и кожи). Не применяют его при аневризмах, перикардите, инфекционном эндокардите, тяжелой артериальной гипертензии. Противопоказанием является невозможность адекватного лабораторного контроля из-за недоступности лаборатории или особенностей личности пациента (алкоголизм, неорганизованность, старческие психозы и т. п.)

### **Гепарин**

Одним из основных факторов, препятствующих свертыванию крови, является антитромбин III. Нефракционированный гепарин связывается с ним в крови и повышает активность его молекул в несколько раз. В результате подавляются реакции, направленные на образование тромбов в сосудах.

Гепарин применяется уже более 30 лет. Раньше его вводили подкожно. Сейчас считается, что нефракционированный гепарин должен вводиться внутривенно, что облегчает контроль за безопасностью и эффективностью терапии. Для подкожного применения рекомендуются низкомолекулярные гепарины, о которых мы поговорим ниже.

Гепарин применяется чаще всего для профилактики тромбоэмболических осложнений при остром инфаркте миокарда, в том числе при проведении тромболизиса.

Лабораторный контроль включает определение активированного частичного тромбопластинового времени свертывания. На фоне лечения гепарином через 24 – 72 часа оно должно быть в 1,5 – 2 раза больше исходного. Необходимо также контролировать число тромбоцитов в крови, чтобы не пропустить развитие тромбоцитопении. Обычно гепаринотерапия продолжается в течение 3 – 5 дней с постепенным снижением дозы и дальнейшей отменой.

Гепарин может вызвать геморрагический синдром (кровоточивость) и тромбоцитопению (снижение количества тромбоцитов в крови). При длительном применении его в больших дозах вероятно развитие алопеции (облысения), остеопороза, гипоальдостеронизма. В некоторых случаях возникают аллергические реакции, а также повышение уровня аланинаминотрансферазы в крови.

Гепарин противопоказан при геморрагическом синдроме и тромбоцитопении, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, кровотечении из мочевыводящих путей, перикардите и острой аневризме сердца.

### **Низкомолекулярные гепарины**

Далтепарин, эноксапарин, надропарин, парнапарин, сулодексид, бемипарин получают из нефракционированного гепарина. От последнего они отличаются меньшим размером молекулы. При этом увеличивается безопасность препаратов. Действие становится более продолжительным и предсказуемым, поэтому использование низкомолекулярных гепаринов не требует лабораторного контроля. Его можно проводить с помощью фиксированных доз – шприцов.

Преимуществом низкомолекулярных гепаринов является их эффективность при подкожном введении. Кроме того, у них существенно ниже риск развития побочных эффектов. Поэтому в настоящее время производные гепарина вытесняют гепарин из клинической практики.

Низкомолекулярные гепарины применяются с целью профилактики тромбоэмболических осложнений при хирургических операциях и тромбозе глубоких вен. Они используются у больных, находящихся на постельном режиме и имеющих высокий риск таких осложнений. Кроме того, эти препараты широко назначаются при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда.

Противопоказания и нежелательные эффекты у этой группы те же, что и у гепарина. Однако выраженность и частота побочных эффектов значительно меньше.

### **Прямые ингибиторы тромбина**

Прямые ингибиторы тромбина, как понятно из названия, непосредственно инактивируют тромбин. Одновременно они подавляют активность тромбоцитов. Применение этих препаратов не требует лабораторного контроля.

Бивалирудин вводится внутривенно при остром инфаркте миокарда для профилактики тромбоэмболических осложнений. В России этот препарат пока не применяется.

**Дабигатран (прадакса)** – прямой ингибитор тромбина. Дабигатрана этексилат является низкомолекулярным, не обладающим фармакологической активностью предшественником активной формы дабигатрана. После приема внутрь дабигатрана этексилат быстро всасывается в ЖКТ и, путем гидролиза, катализируемого эстеразами, в печени и плазме крови превращается в дабигатран. Дабигатран является мощным конкурентным обратимым прямым ингибитором тромбина и основным активным веществом в плазме крови.

Т.к. тромбин (сериновая протеаза) в процессе коагуляции превращает фибриноген в фибрин, угнетение активности тромбина препятствует образованию тромба. Дабигатран оказывает ингибирующее воздействие на свободный тромбин, тромбин, связанный с фибриновым сгустком, и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов.

В экспериментальных исследованиях на различных моделях тромбоза *in vivo* и *ex vivo* подтверждено антитромботическое действие и антикоагулянтная активность дабигатрана после в/в введения и дабигатрана этексилата - после приема внутрь.

Установлена прямая корреляция между концентрацией дабигатрана в плазме крови и выраженностью антикоагулянтного эффекта. Дабигатран удлиняет АЧТВ, экариновое время свертывания (ЭВС) и тромбиновое время (ТВ).

#### *Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) после эндопротезирования крупных суставов*

Результаты клинических исследований у пациентов, перенесших ортопедические операции - эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов - подтвердили сохранение параметров гемостаза и эквивалентность применения дабигатрана этексилата в дозах 75 мг или 110 мг через 1-4 ч после операции и последующей поддерживающей дозы 150 мг или 220 мг 1 раз/сут в течение 6-10 дней (при операции на коленном суставе) и 28-35 дней (на тазобедренном суставе) по сравнению с эноксапаринном в дозе 40 мг 1 раз/сут, который применяли накануне и после операции.

Показана эквивалентность антитромботического эффекта дабигатрана этексилата при применении в дозах 150 мг или 220 мг по сравнению с эноксапарином в дозе 40 мг/сут при оценке основной конечной точки, которая включает все случаи венозных тромбозов и смертность от любых причин.

#### *Профилактика инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий*

При длительном, в среднем около 20 месяцев, применении у пациентов с фибрилляцией предсердий и с умеренным или высоким риском инсульта или системных тромбозов было показано, что дабигатрана этексилат в дозе 110 мг, назначенный 2 раза/сут, не уступал варфарину по эффективности предотвращения инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий; также в группе дабигатрана было отмечено снижение риска внутричерепных кровотечений и общей частоты кровотечений. Применение препарата в более высокой дозе (150 мг 2 раза/сут) достоверно снижало риск ишемического и геморрагического инсультов, сердечно-сосудистой смертности, внутричерепных кровотечений и общей частоты кровотечений, по сравнению с варфарином. Меньшая доза дабигатрана характеризовалась существенно более низким риском больших кровотечений по сравнению с варфарином.

Чистый клинический эффект оценивался путем определения комбинированной конечной точки, включавшей частоту инсульта, системных тромбозов, легочных тромбозов, острого инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смертности и больших кровотечений.

Ежегодная частота перечисленных событий у пациентов, получавших дабигатрана этексилат, была ниже, чем у пациентов, получавших варфарин.

Изменения в лабораторных показателях функции печени у пациентов, получавших дабигатрана этексилат, отмечались со сравнимой или меньшей частотой по сравнению с пациентами, получавшими варфарин.

#### *Профилактика тромбозов у пациентов с протезированными клапанами сердца*

В ходе клинических исследований фазы II применения дабигатрана и варфарина у пациентов, перенесших операцию по замене клапана сердца механическим протезом (недавно проведенные операции и операции, проведенные более 3 месяцев назад), было выявлено повышение частоты тромбозов и общего числа кровотечений (преимущественно за счет малых кровотечений) у пациентов, получавших дабигатрана этексилат. В раннем послеоперационном периоде большие кровотечения в основном характеризовались геморрагическим выпотом в перикард, особенно у пациентов, которым дабигатрана этексилат был назначен в раннем периоде (на 3 день) после хирургической замены клапанов сердца.

*Лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями*

Результаты клинических исследований у пациентов с наличием острого ТГВ и/или ТЭЛА, которые первоначально получали парентеральную терапию в течение, как минимум, 5 дней, подтвердили, что дабигатрана этексилат в дозе 150 мг, применяемый 2 раза/сут, не уступал варфарину по эффективности в отношении снижения частоты рецидивирующего симптоматического ТГВ и/или ТЭЛА и случаев смерти, обусловленных этими заболеваниями, на протяжении 6-месячного периода лечения. У пациентов, получавших дабигатрана этексилат, кровотечения отмечались значительно реже, чем у пациентов, получавших варфарин.

Частота развития инфаркта миокарда во всех проводимых исследованиях при ВТЭ во всех лечебных группах была низкой.

*Показатели функции печени.* В исследованиях с применением активных препаратов сравнения возможные изменения показателей функции печени возникали у пациентов, получавших дабигатрана этексилат, со сравнимой или меньшей частотой, чем у пациентов, получавших варфарин. В исследовании с плацебо существенного различия в отношении изменений показателей функции печени, возможно имеющих клиническое значение, между группами с применением дабигатрана этексилата и плацебо не отмечалось.

*Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или ТЭЛА и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями*

Результаты клинического исследования у пациентов с рецидивирующим ТГВ и ТЭЛА, уже получавших в течение от 3 до 12 месяцев антикоагулянтную терапию и нуждавшихся в ее продолжении, подтвердили, что лечение дабигатрана этексилатом в дозе 150 мг 2 раза/сут не уступало лечебному эффекту варфарина ( $p=0.0135$ ). У пациентов, получавших дабигатрана этексилат, кровотечения отмечались значительно реже, чем у пациентов, получавших варфарин.

В исследовании сравнения дабигатрана этексилата с плацебо у пациентов, уже получавших в течение от 6 до 18 месяцев антагонисты витамина К, было установлено, что дабигатран превосходил плацебо в отношении профилактики рецидивирующего симптоматического ТГВ/ТЭЛА, включая случаи смерти от неустановленной причины; снижение риска за период лечения составило 92% ( $p<0.0001$ ).

Частота развития инфаркта миокарда во всех проводимых исследованиях при ВТЭ во всех лечебных группах была низкой.

*Показатели функции печени.* В исследованиях с применением активных препаратов сравнения возможные изменения показателей функции печени возникали у пациентов,

получавших дабигатрана этексилат, со сравнимой или меньшей частотой, чем у пациентов, получавших варфарин. В исследовании с плацебо существенного различия в отношении изменений показателей функции печени, возможно имеющих клиническое значение, между группами с применением дабигатрана этексилата и плацебо не отмечалось.

### **Фармакокинетика :**

#### *Всасывание*

После перорального введения дабигатрана этексилата отмечается быстрое дозозависимое увеличение его концентрации в плазме крови и AUC.  $C_{\max}$  дабигатрана этексилата достигается в течение 0.5-2 ч.

После достижения  $C_{\max}$  плазменные концентрации дабигатрана снижаются биэкспоненциально. Абсолютная биодоступность дабигатрана после перорального введения препарата в капсулах, покрытых оболочкой из гипромеллозы, составляет около 6.5%.

Прием пищи не влияет на биодоступность дабигатрана этексилата, однако время достижения  $C_{\max}$  возрастает на 2 ч.

При применении дабигатрана этексилата без специальной капсульной оболочки, изготовленной из гипромеллозы, биодоступность дабигатрана по сравнению с лекарственной формой в капсулах может увеличиваться примерно на 75% (в 1.8 раза) при однократном приеме и примерно на 37% (в 1.4 раза) в равновесном состоянии. Поэтому следует сохранять целостность капсул, изготовленных из гипромеллозы, учитывая риск повышения биодоступности дабигатрана этексилата, не рекомендуется вскрывать капсулы и применять их содержимое в чистом виде (например, добавляя в пищу или напитки) (см. раздел "Режим дозирования").

При использовании дабигатрана этексилата через 1-3 ч у пациентов после оперативного лечения отмечается снижение скорости всасывания препарата по сравнению со здоровыми добровольцами. AUC характеризуется постепенным повышением амплитуды без появления высокого пика концентрации в плазме.  $C_{\max}$  в плазме крови отмечается через 6 ч после применения дабигатрана этексилата или через 7-9 ч после операции.

Следует отметить, что такие факторы как анестезия, парез ЖКТ и хирургическая операция могут иметь значение в замедлении всасывания, независимо от лекарственной формы препарата. Снижение скорости всасывания препарата отмечается обычно только в день операции. В последующие дни всасывание дабигатрана происходит быстро, с достижением  $C_{\max}$  через 2 ч после его приема внутрь.

#### *Распределение*

$V_d$  дабигатрана составляет 60-70 л и превосходит объем общего содержания воды в организме, что указывает на умеренное распределение дабигатрана в тканях.

Дабигатран обладает низкой способностью связывания с белками плазмы крови (34-35%), она не зависит от концентрации препарата.

#### *Метаболизм*

После приема внутрь в процессе гидролиза под влиянием эстеразы дабигатрана этексилат быстро и полностью превращается в дабигатран, который является основным активным метаболитом в плазме крови. При конъюгации дабигатрана образуется 4 изомера фармакологически активных ацилглюкуронидов: 1-О, 2-О, 3-О, 4-О, каждый из которых составляет менее 10% от общего содержания дабигатрана в плазме крови. Следы других метаболитов обнаруживаются только при использовании высокочувствительных аналитических методов.

#### *Выведение*

Дабигатран выводится в неизменном виде, преимущественно почками (85%), и только 6% - через ЖКТ. Установлено, что через 168 ч после введения меченного радиоактивного препарата 88-94% его дозы выводится из организма.

Конечный  $T_{1/2}$  после многократного применения препарата составлял около 12-14 ч.  $T_{1/2}$  не зависит от дозы.

### **Селективные ингибиторы фактора Ха**

**Фондапаринукс** связывается с антитромбином III. Такой комплекс интенсивно инактивирует X-фактор, снижая интенсивность тромбообразования. Назначается он подкожно при остром коронарном синдроме и венозных тромбозах, в том числе при тромбоэмболии легочной артерии. Лекарство не вызывает тромбоцитопению и не приводит к остеопорозу. Лабораторный контроль его безопасности не требуется.

Фондапаринукс и бивалирудин особенно показаны больным с повышенным риском кровотечения. Снижая частоту образования тромбов у этой группы пациентов, указанные препараты существенно улучшают прогноз заболевания.

Фондапаринукс рекомендован для использования при остром инфаркте миокарда. Его нельзя применять лишь при ангиопластике, так как повышается риск образования тромбов на катетерах.

**Апиксабан (Эликвис)** - антикоагулянт прямого действия, селективный ингибитор фактора свертывания крови Ха (FXa). Апиксабан представляет собой мощный прямой ингибитор FXa, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Препарат предназначен для перорального применения. Для реализации антитромботической активности апиксабана не требуется наличия антитромбина III. Апиксабан ингибирует

свободный и связанный FXa, а также активность протромбиназы. Апиксабан не оказывает непосредственного прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. За счет ингибирования активности FXa апиксабан предотвращает образование тромбина и тромбов. В результате подавления FXa изменяются значения показателей системы свертывания крови: удлиняется протромбиновое время, АЧТВ и происходит увеличение МНО. Изменения этих показателей при применении препарата в терапевтической дозе незначительны и в большой степени вариабельны. Поэтому использование их с целью оценки фармакодинамической активности апиксабана не рекомендуется.

Ингибирование апиксабаном активности FXa доказано с помощью хромогенного теста с использованием гепарина Rotachrom. Изменение анти-FXa активности прямо пропорционально повышению концентрации апиксабана в плазме крови, при этом максимальные значения активности наблюдаются при достижении максимальной концентрации апиксабана в плазме крови. Линейная зависимость между концентрацией и анти-FXa активностью апиксабана регистрируется в широком диапазоне терапевтических доз препарата. Изменения анти-FXa активности при изменении дозы и концентрации апиксабана более выражены и менее вариабельны, чем показатели свертывания крови. На фоне терапии апиксабаном не требуется проведения рутинного мониторинга его антикоагулянтного эффекта, однако выполнение калиброванного количественного теста анти-FXa активности может быть полезным в ситуациях, когда информация о наличии апиксабана в крови может быть полезна для принятия решения о продолжении терапии. В сравнении с варфарином на фоне применения апиксабана отмечается меньшее число кровотечений, включая внутричерепное кровоизлияние.

#### *Фармакокинетика*

##### *Всасывание*

При применении апиксабана в дозах до 10 мг его абсолютная биодоступность достигает 50%. Апиксабан быстро всасывается из ЖКТ,  $C_{\max}$  достигается в течение 3-4 ч после перорального приема. Прием пищи не оказывает влияния на значения AUC или  $C_{\max}$  апиксабана.

Фармакокинетика апиксабана для доз до 10 мг имеет линейный характер. При приеме апиксабана в дозах выше 25 мг отмечается ограничение всасывания препарата, что сопровождается снижением его биодоступности. Показатели метаболизма апиксабана характеризуются низкой или умеренной меж- и внутрииндивидуальной вариабельностью (соответствующие значения коэффициента вариации составляют примерно 20% и 30% соответственно).

##### *Распределение*

Связывание апиксабана с белками плазмы крови человека составляет приблизительно 87%,  $V_{ss}$  - приблизительно 21 л.

#### *Метаболизм и выведение*

Приблизительно 25% принятой дозы выводится в виде метаболитов. Основной путь выведения - через кишечник. Почечная экскреция апиксабана составляет приблизительно 27% от его общего клиренса.

Общий клиренс апиксабана составляет приблизительно 3.3 л/ч,  $T_{1/2}$  — около 12 ч. О-деметилование и гидроксилирование по 3-оксопиперидиниловому остатку являются основными путями биотрансформации апиксабана. Апиксабан преимущественно метаболизируется с участием изофермента CYP3A4/5, в меньшей степени - изоферментов CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2J2. Неизмененный апиксабан является основным веществом, циркулирующим в плазме крови человека, активные циркулирующие в кровотоке метаболиты отсутствуют. Кроме того, апиксабан является субстратом транспортных белков, Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

#### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

*Нарушение функции почек* не оказывает влияния на  $C_{max}$  апиксабана. Однако отмечалось повышение концентрации апиксабана, коррелировавшее со степенью снижения функции почек, оценивавшейся по значениям КК. У лиц с нарушением функции почек легкой (КК - от 51 мл/мин до 80 мл/мин), средней (КК - от 30 мл/мин до 50 мл/мин) и тяжелой (КК - от 15 мл/мин до 29 мл/мин) степени, значения AUC апиксабана в плазме крови возрастали на 16%, 29% и 44% соответственно, по сравнению с лицами, имевшими нормальные значения КК. При этом нарушение функции почек не оказывало очевидного влияния на взаимосвязь между концентрацией апиксабана в плазме крови и его анти-FXa активностью. Исследования апиксабана у пациентов с КК < 15 мл/мин или находящихся на диализе не проводились.

*Нарушение функции печени.* Исследования апиксабана при тяжелой печеночной недостаточности и активной патологии гепатобилиарной системы не проводились. Не было выявлено значимых изменений параметров фармакокинетики и фармакодинамики при однократном приеме апиксабана в дозе 5 мг у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени выраженности (классы А и В по классификации Чайлд-Пью соответственно) по сравнению со здоровыми добровольцами. Изменения анти-FXa активности и МНО у больных с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и здоровых добровольцев были сопоставимы.

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) отмечались более высокие значения концентрации препарата в плазме крови, чем у более молодых пациентов: среднее значение AUC было приблизительно на 32% выше.

*Пол.* Экспозиция апиксабана у женщин была на 18% выше, чем у мужчин.

*Раса и этническое происхождение.* Результаты, полученные в рамках исследований 1 фазы, свидетельствуют об отсутствии значимых различий фармакокинетики апиксабана между представителями европеоидной, монголоидной и негроидной рас. Результаты анализов фармакокинетики в различных популяциях, выполненных в рамках исследований, включавших пациентов, получавших апиксабан после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, соответствуют результатам исследований 1 фазы.

*Масса тела.* У пациентов с массой тела более 120 кг концентрация апиксабана в плазме крови была приблизительно на 30% ниже, чем у пациентов с массой тела от 65 кг до 85 кг; у пациентов с массой тела менее 50 кг данный показатель был приблизительно на 30% выше.

#### *Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики*

Зависимость между параметрами фармакокинетики и фармакодинамики (в т.ч. анти-FXa активности, МНО, протромбинового времени, АЧТВ) апиксабана и его концентрацией в плазме крови была изучена для широкого диапазона доз препарата (от 0.5 мг до 50 мг). Было показано, что зависимость между концентрацией апиксабана и активностью FXa наилучшим образом описывается с использованием линейной модели. Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики апиксабана, оценивавшаяся у пациентов, получавших апиксабан в клинических исследованиях 2 и 3 фазы, соответствовала таковой у здоровых добровольцев.

**Ровароксабан (ксарелто)** - высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь.

Активация фактора X с образованием фактора Ха через внутренний и внешний пути свертывания играет центральную роль в коагуляционном каскаде. Фактор Ха является компонентом формирующегося протромбиназного комплекса, действие которого приводит к превращению протромбина в тромбин. В результате эти реакции приводят к формированию фибринового тромба и активации тромбоцитов тромбином. Одна молекула фактора Ха катализирует образование более 1000 молекул тромбина, что получило название "тромбинового взрыва". Скорость реакции связанного в протромбиназе фактора Ха увеличивается в 300 000 раз по сравнению с таковой свободного фактора Ха, что обеспечивает резкий скачок в уровне тромбина. Селективные ингибиторы фактора Ха могут остановить "тромбиновый взрыв". Таким образом, ривароксабан оказывает влияние на результаты некоторых специфических или общих лабораторных исследований, применяемых для оценки свертывающих систем. У человека наблюдается дозозависимое ингибирование активности фактора Ха.

### *Фармакодинамические эффекты*

У человека наблюдалось дозозависимое ингибирование фактора Ха. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на изменение протромбинового времени, которое тесно коррелирует с концентрацией ривароксабана в плазме крови (коэффициент корреляции 0.98), если для анализа используется набор Neoplastin. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. Протромбиновое время следует измерять в секундах, поскольку МНО откалибровано и сертифицировано только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов. У пациентов, которым проводятся большие ортопедические операции, 5/95-перцентили для протромбинового времени (Neoplastin) через 2-4 ч после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 13 до 25 сек. Также ривароксабан дозозависимо увеличивает АЧТВ и результат HepTest; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана.

В период лечения препаратом Ксарелто проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется. Однако, если для этого есть клиническое обоснование, концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного теста анти-фактора Ха.

У здоровых мужчин и женщин старше 50 лет удлинение интервала QT на ЭКГ под влиянием ривароксабана не наблюдалось.

### *Фармакокинетика*

#### *Всасывание*

После приема внутрь ривароксабан всасывается быстро и почти полностью.  $C_{max}$  достигается через 2-4 ч после приема таблетки. Биодоступность ривароксабана при приеме таблеток 2.5 мг высокая (80-100%) вне зависимости от приема пищи. Прием пищи не оказывает влияния на AUC и  $C_{max}$  при приеме препарата в дозе 10 мг. Таблетки Ксарелто дозировкой 2.5 мг можно принимать как вместе с пищей, так и натощак.

Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной межиндивидуальной вариабельностью, коэффициент вариабельности составляет от 30% до 40%.

#### *Распределение*

Ривароксабан имеет высокую степень связывания с белками плазмы крови - приблизительно 92-95%, в основном ривароксабан связывается с сывороточным альбумином. Препарат имеет средний  $V_d$  - приблизительно 50 л.

#### *Метаболизм*

При приеме внутрь приблизительно 2/3 полученной дозы ривароксабана метаболизируется и выводится почками и через кишечник в равных соотношениях. Оставшаяся 1/3 полученной

дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизмененном виде, главным образом, за счет активной почечной секреции.

Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов. Основными участками биотрансформации являются окисление морфолиновой группы и гидролиз амидных связей. Согласно данным, полученным *in vitro*, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-gr (Р-гликопротеина) и Bcrp (белка резистентности рака молочной железы). Неизмененный ривароксабан является единственным активным соединением в плазме крови, основные или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены.

#### *Выведение*

Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом. При выведении ривароксабана из плазмы конечный  $T_{1/2}$  составляет от 5 ч до 9 ч у молодых пациентов.

#### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

У пациентов пожилого возраста старше 65 лет концентрация ривароксабана в плазме выше, чем у молодых пациентов, среднее значение AUC приблизительно в 1.5 раза превышает соответствующие значения у молодых пациентов, главным образом, вследствие кажущегося снижения общего и почечного клиренса. При выведении ривароксабана из плазмы конечный  $T_{1/2}$  у пациентов пожилого возраста составляет от 11 ч до 13 ч.

У мужчин и женщин клинически значимые различия фармакокинетики не обнаружены. Слишком малая или большая масса тела (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрацию ривароксабана в плазме (различие составляет менее 25%).

Данные о фармакокинетике у детей отсутствуют.

Клинически значимые различия фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов европеоидной, негроидной, азиатской расы, а также латиноамериканской, японской или китайской этнической принадлежности не наблюдались.

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику ривароксабана изучалось у больных, распределенных по классам в соответствии с классификацией Чайлд-Пью (согласно стандартным процедурам в клинических исследованиях). Классификация Чайлд-Пью позволяет оценить прогноз хронических заболеваний печени, главным образом, цирроза. У пациентов, которым планируется проведение антикоагулянтной терапии, особо важным критическим моментом нарушения функции печени является уменьшение синтеза факторов свертывания крови в печени. Т.к. этот показатель соответствует только одному из пяти клинических/биохимических критериев, составляющих классификацию Чайлд-Пью, риск развития кровотечения не совсем четко коррелирует с данной классификацией. Вопрос

о лечении подобных пациентов антикоагулянтами должен решаться независимо от класса по классификации Чайлд-Пью.

Ксарелто противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией, обусловливающей клинически значимый риск кровотечений.

У больных циррозом печени с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых добровольцев (в среднем отмечалось увеличение AUC ривароксабана в 1.2 раза). Значимые различия фармакодинамических свойств между группами отсутствовали.

У больных с циррозом печени и печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значительно повышена (в 2.3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами вследствие значительно сниженного клиренса лекарственного вещества, указывающего на серьезное заболевание печени. Подавление активности фактора Ха было выражено сильнее (в 2.6 раза), чем у здоровых добровольцев. Протромбиновое время также в 2.1 раза превышало показатели у здоровых добровольцев. При помощи измерения протромбинового времени оценивается внешний путь коагуляции, включающий факторы свертывания VII, X, V, II и I, которые синтезируются в печени. Пациенты с печеночной недостаточностью средней степени тяжести более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров, особенно между концентрацией и протромбиновым временем.

Данные о применении препарата у пациентов с печеночной недостаточностью класса С по классификации Чайлд-Пью отсутствуют. Поэтому у пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью применение ривароксабана противопоказано.

У пациентов с почечной недостаточностью наблюдалось увеличение экспозиции ривароксабана, обратно пропорциональное степени снижения почечной функции, которая оценивалась по КК.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой (КК 50-80 мл/мин), средней (КК 30-49 мл/мин) или тяжелой степени (КК 15-29 мл/мин) тяжести наблюдалось 1.4-, 1.5- и 1.6-кратное увеличение концентрации ривароксабана в плазме крови (AUC) соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени общее подавление активности фактора Ха увеличивалось в 1.5, 1.9 и 2 раза по сравнению со

здоровыми добровольцами; протромбиновое время вследствие действия фактора Ха также увеличивалось в 1.3, 2.2 и 2.4 раза соответственно.

Данные о применении препарата Ксарелто у пациентов с КК 15-29 мл/мин ограничены, в связи с чем следует соблюдать осторожность при применении препарата у данной категории пациентов. Данные о применении ривароксабана у пациентов с КК <15 мл/мин отсутствуют, в связи с чем не рекомендуется применять препарат у данной категории пациентов.

### **Эффективность антикоагулянтной терапии**

Как мы уже успели заметить, прямые антикоагулянты по многим показателям превосходят непрямые. Однако есть особенность, которая ставит препараты непрямого действия в приоритет. Дело в том, что эффективность их воздействия на организм легко измерить. Для этого разработан особый показатель под названием МНО.

- пациент, не принимающий антикоагулянты непрямого действия, имеет МНО меньше 1,0;
- у пациента, принимающего Варфарин и его аналоги, показатель МНО колеблется на уровне 2,0–3,0 (данные показатели являются предупреждением о возможном развитии кровотечений);
- показатель МНО находящийся в пределах 1,0–2,0, сигнализирует о том, что больному угрожает ишемический инсульт;
- в случае МНО больше 4,0 риск несвертывания крови, а значит и развития геморрагического инсульта наиболее высок.

А вот эффективность приема прямых антикоагулянтов оценить невозможно и это становится серьезной проблемой для врачей, которые назначают прием таких препаратов. К примеру, необходимость в оценке антикоагулянтного действия возникает при поступлении пациентов в бессознательном состоянии. И если в медицинской карте такого больного нет информации о приеме прямых антикоагулянтов, выявить их в организме довольно сложно. Введением антикоагулянтов в этом случае легко можно спровоцировать передозировку.

### **Что делать в случае передозировки**

Врачи обеспокоены тем, что до настоящего времени не разработан антидот, способный быстро и эффективно нормализовать состояние больного, у которого возникала передозировка от приема антикоагулянтов. При возникновении кровотечений врачи вводят больному концентрат протромбинового комплекса, свежезамороженную плазму и препарат Фитонадион (одну из форм витамина К).

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антикоагулянты непрямого действия в кардиологии: показания и противопоказания, дозирование и осложнения / Г.В. Дзяк, Л.И. Васильева, Л.В. Сапожниченко [и др.] // Ліки України. - 2009. - №7.
2. Латфуллин И.А., Подольская А.А. /Применение антикоагулянтов при остром коронарном синдроме/ - Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии - 2009 - №3.
3. Стуров С.В. /Клиническая фармакология и терапии - 2009.-№5
4. Федеральные клинические рекомендации/ Периоперационное ведение больных, получающих длительную антитромботическую терапию - 2014
5. Клинические рекомендации/ Фибрилляция и трепетание предсердий – 2016 г