

**КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ
НЕПРЯМЫХ
АНТИКОАГУЛЯНТОВ**

План



- Антикоагулянты
- Классификация
- Механизм действия
- Клиническая фармакология основных представителей группы непрямых антикоагулянтов

АНТИКОАГУЛЯНТЫ (от анти и лат. coagulans, род. падеж coagulantis — вызывающий свёртывание) — химические вещества и лекарственные средства, угнетающие активность свёртывающей системы крови и препятствующие образованию тромбов.



АНТИКОАГУЛЯНТЫ непрямого действия

В 1924 году канадский ветеринар Шефильд установил связь между кровотечением у коров и и кормлением их заплесневелым клевером.

1939 год - К. Линк выделил дикумарин и доказал, что он служил причиной болезни «сладкого клевера».

1941 год – дикумарин начал применяться в медицинской практике.

1947 год - варфарин применен для лечения ОИМ (занимает 11 место по выписываемым средствам в мире)

Групповые признаки и Фармакокинетика:

- действуют *in vivo*, не действуют *in vitro*
- имеют латентный период (действуют через 12-24-78ч) эффект наступает постепенно, т.к. действуют факторы, синтезированные ранее;
- кумулируют, связываются с альбуминами, из связи их могут вытеснять СА, ННА и тогда эффект НАК возрастает.
- продолжительность действия после отмены 24 –72 ч
- вводят как внутрь, в ЖКТ всасывается быстро, так и парентерально - На соли;



Антикоагулянты

- лекарственные средства, которые уменьшают или ликвидируют чрезмерную (патологическую) активацию свертывающей системы крови, развивающуюся по «внешнему» (повреждение стенки сосуда) или «внутреннему» (К-зависимому) механизму

Прямого действия

(вещества, влияющие на факторы свертывания непосредственно в крови (in vivo, in vitro))

- Гепарин
- Гепариноиды (низкомолекулярные гепарины)
- Концентрат антитромбина III

Непрямого действия

(вещества, угнетающие синтез факторов свертывания крови (протромбин и др.) в печени (только in vivo))

- Неодикумарин
- Синкумар
- Фенилин
- Варфарин

Непрямые антикоагулянты

- Подавление активности К-эпоксиредуктазы, снижение запасов витамина К.
- Уменьшение синтеза витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X)

Антикоагулянты

Антикоагулянты прямого действия:
ингибирования
тромбина и других
факторов
свертывания.

Антикоагулянты непрямого действия:
нарушают синтез
факторов коагуляции.

Антикоагулянты доказали свою эффективность
при предупреждении и лечении, как венозных, так и
артериальных тромбозов и эмболий,
в частности при лечении ОКС

Классификация действия непрямых антикоагулянтов

- Непрямые антикоагулянты (пероральные антикоагулянты) антагонисты витамина К (последнее название принято в англоязычной литературе, и его всё более широко используют в русскоязычной медицинской литературе)
- По химической структуре антикоагулянты непрямого действия подразделяются на три основные группы:
 - · монокумарины - варфарин, маркумар, синкумар;
 - · дикумарины - дикумарин, тромексан;
 - · индандионы - фенилин, дипаксин, омефин. Препараты третьей группы вышли из употребления во всем мире в связи с нестабильностью их действия, токсичностью и рядом серьезных побочных эффектов.

- В зависимости от быстроты начала гипokoагуляционного эффекта продолжительности последствий АНД подразделяются:
- А - на высококумулятивные с длительным периодом действия (синкумар, дикумарин),
- Б - препараты со средними кумулятивными свойствами (неодикумарин); В-быстродействующие (через 10-12 часов от начала приема) с коротким (около двух суток) последствием. К числу последних относится варфарин - с ранним гипokoагуляционным эффектом (по сравнению с другими кумаринами) и быстрым устранением отрицательных проявлений при снижении дозы или полной его отмены

Непрямые антикоагулянты.

Варфарин

начальная доза - 10 мг (1-е и 2-е сут)

поддерживающая доза - 2 мг

Аценокумарол (синкумар)

начальная доза - 4-6 мг

поддерживающая доза - 1-4 мг

Фениндион (фенилин)

1-й день - 120 -200 мг в 3-4 приема

2-й день - 90-150 мг

с третьего дня - 30-60 мг/сут

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НЕПРЯМЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

- Механизм антикоагулянтного действия кумаринов, а также производных индандиона хорошо изучен. Он заключается в конкурентном антагонизме непрямых антикоагулянтов с витамином К1.
- Известно, что многие факторы свертывающей системы крови синтезируются в печени, причем в большинстве случаев их биосинтез происходит без участия жирорастворимого витамина К. От наличия витамина К1, зависит синтез всего четырех факторов свертывания (протромбина, факторов VII, IX и X), а также двух антикоагулянтных белков (протеина С и S). Витамин - К, служит ключевым кофактором в реакции карбоксилирования этих шести факторов свертывания или антикоагуляции, в результате которой они превращаются в активные белки.
- Установлено, что в печени витамин К, присутствует по меньшей мере в трех различных формах. Сам по себе витамин К1 (хинон) не обладает биологической активностью. Активным он становится лишь после восстановления в форму гидрохинона, которое происходит в микросомах печени под действием хинонредуктазы. В процессе карбоксилирования зависимых от витамина К белков витамин К-гидрохинон превращается в витамин К-эпоксид, который под действием эпоксидредуктазы вновь превращается в витамин - К-хинон. Таким образом, три известные формы витамина К1 последовательно превращаются одна в другую, образуя цикл витамина К.
- Непрямые антикоагулянты нарушают функционирование цикла витамина К, подавляя активность витамина К-эпоксидредуктазы и, возможно, хинонредуктазы. При этом не происходит образования активной формы витамина К1 и в итоге уменьшается синтез всех четырех зависимых от витамина К факторов свертывания [2,5].

- Скорость, с которой снижаются в плазме концентрации зависимых от витамина К факторов свертывания после начала антикоагулянтной терапии, зависит от их $T_{1/2}$ который для протромбина (т.е. фактора II) составляет от 80 до 120 ч, для факторов IX и X - 20-30 ч и для фактора VII - 3-7 ч.
- После латентного периода, разного для каждого из не прямых антикоагулянтов, протромбиновое время, которое обычно используют для контроля за антикоагулянтной терапией, начинает увеличиваться. Это увеличение происходит главным образом за счет снижения концентрации фактора VII, имеющего наименьший $T_{1/2}$ Концентрация других зависимых от витамина К факторов свертывания в плазме крови снижается медленнее, так как их $T_{1/2}$ продолжительнее. Через 3-7 дней снижение концентрации всех четырех зависимых от витамина К факторов свертывания достигает практически одинакового уровня, что имеет важное значение для эффективной антикоагулянтной терапии тромбозов .

- □ Применение АНД показано при необходимости длительной и непрерывной антикоагулянтной терапии или профилактики при наличии или угрозе рецидивирующих венозных тромбозов различной локализации, в особенности при высоких илеофemorальных тромбозах и тромбозах вен малого таза, которые определяют высокий риск.
- Беспрерывное длительное применение АНД показано при пароксизмальных или постоянных формах мерцания предсердий (особенно атеросклеротического генеза) и в случаях наличия внутрисердечного тромба, что является высоким фактором риска развития мозговых инсультов.
- Многолетний прием АНД показан при протезировании клапанов сердца, когда вероятность тромбоэмболических осложнений очень высока, особенно в первые несколько лет после протезирования. Пожизненная анти тромботическая терапия показана при ряде наследственных или приобретенных тромбофилий: дефицит антитромбина III, антифосфолипидный синдром.

-
- Длительное применение АНД показано в сочетании с кардиоселективными β -блокаторами при лечении дилатационной и гипертрофической кардиопатий, так как параллельно с прогрессированием сердечной недостаточности имеет высокий риск развития внутрисердечных тромбов и, как следствие, ишемических инсультов различных внутренних органов. Аналогичное пролонгированное (не менее 3 месяцев) применение АНД показано вслед за использованием гепаринов у ортопедических больных после пластики суставов конечностей, при лечении переломов костей (особенно нижних конечностей) и обездвиженных больных с целью профилактики .
- антикоагулянтный кумарин тромбообразование витамин

Клиническая фармакология основных представителей группы непрямых антикоагулянтов

- В мировой клинической практике наибольшую популярность приобрел Варфарин, который входит в десятку самых часто назначаемых сердечно-сосудистых препаратов и традиционно рассматривается в качестве «золотого стандарта» при испытаниях новых пероральных антикоагулянтов.
- Варфарин представляет собой рацемическую смесь, содержащую примерно равные количества двух оптически активных изомеров - R- и S - формы. Эти изомеры варфарина различаются по активности, путям элиминации и величине $T_{1/2}$. Так, S-варфарин в 4-5 раз активнее его Дизомера. Оказывает не прямое антикоагуляционное действие: угнетая в печени синтез ряда факторов, участвующих в регуляции процесса свертывания крови. Предупреждает образование новых тромбов и препятствует увеличению уже сформировавшихся.
- Фармакокинетика: Полностью всасывается из ЖКТ. Стах в крови достигается через 4 ч после приема внутрь. Связывается с белками крови на 97-99%. Терапевтическая концентрация в плазме крови составляет 1-5 мкг/мл. Метаболизируется в печени при участии микросомальных ферментов, содержащих цитохром P450, с образованием малоактивных и неактивных метаболитов. Выводится, в основном, с мочой (92% - в виде метаболитов) и в небольшом количестве - с желчью. $T_{1/2}$ составляет 20-60 (в среднем 40) ч. При нарушении функции печени синтез факторов свертывания снижается, а метаболизм варфарекса замедляется, что приводит к усилению его антикоагуляционного эффекта.
- Показания: Профилактика и лечение заболеваний, обусловленных тромбообразованием: (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легких, мерцание предсердий, инфаркт миокарда); протезирование сердечных клапанов.

- Противопоказания: Гиперчувствительность, острое кровотечение (или угроза его развития), бактериальный эндокардит, выраженная недостаточность печени и почек, острый ДВС-синдром, дефицит белков С и S, тяжелые заболевания печени и почек, обтурационная желтуха, сахарный диабет, тяжелая артериальная гипертензия, геморрагический диатез, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, кровоизлияние в головной мозг, алкоголизм, недавно перенесенные или предполагаемые сложные операции и диагностические процедуры, беременность.
- Побочные действия: со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кровотворение, гемостаз): наиболее часто - кровотечения или кровоизлияния в различные органы и ткани. Редко - нарушение кровообращения в конечностях (темно-красный цвет кожи пальцев на ногах) или внутренних органах, изменение картины крови.
- Со стороны органов ЖКТ: редко - тошнота, рвота, понос, боли в животе, нарушение функции печени.
- Со стороны кожных покровов: редко - аллергические реакции (зуд, крапивница, воспаление), выпадение волос (обратимое). Прочие: редко - слабость, лихорадка.

- Передозировка: О хронической передозировке свидетельствуют кровотечение из десен, носовое кровотечение, чрезмерное менструальное кровотечение, сильные и длительные кровотечения из мелких поверхностных ран и порезов, кровоизлияния в кожу, наличие крови в моче и кале и др.
- Способ применения и дозы: внутрь, в один прием, в одно и то же время суток. Начальная доза (первые 2-4 дня) 10-15 мг, затем ее постепенно регулируют, в соответствии с показателем свертываемости крови - международным нормализованным отношением (МНО). После достижения желаемого уровня МНО (2,0-3,0, а в отдельных случаях 3,0-4,5) назначают поддерживающую дозу, обычно составляющую 2-10 мг в день.
- Меры предосторожности: в ходе лечения следует тщательно следить за состоянием свертывающей системы крови, женщинам репродуктивного возраста необходимо пользоваться противозачаточными средствами. В начале лечения лабораторный контроль за МНО осуществляют каждый день, в течение последующих 3-4 нед - 1-2 раза/нед, позже - каждые 1-4 нед. Более частый дополнительный контроль необходим при совместном применении варфарекса с какими-либо препаратами или перед плановой операцией. Пожилым, ослабленным больным обычно назначают более низкие дозы.



Аценокумарол (синкумар)

-) Антикоагулянт непрямого действия, антагонист витамина К, нарушает синтез протромбина (фактора свертывания крови II), проконвертина (фактора свертывания крови VII), факторов IX и X. Максимум действия - через 24-48 ч после перорального приема. После отмены содержание протромбина восстанавливается на 2-4 день.
- Фармакокинетика. Хорошо всасывается в ЖКТ, Стах в крови - через 1-8 ч после приема. Связь с альбуминами плазмы крови свыше 90%.
- Фармакодинамика. Нарушает синтез протромбина и других витамин К-зависимых факторов свертывания крови (VII, IX, X).
- Показания. тромбоз, тромбофлебит, тромбоемболические осложнения при инфаркте миокарда, эмболический инсульт, тромбоемболии различных органов (профилактика и лечение). В хирургической практике - для предупреждения тромбоемболических осложнений в послеоперационном периоде.

Противопоказания. Гиперчувствительность, геморрагический диатез; гипокоагуляция; почечная недостаточность; печеночная недостаточность; артериальная гипертензия; злокачественные новообразования; диабетическая ретинопатия; физическое истощение, гипопротромбинемия (меньше 70%); гиповитаминоз К и С, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, перикардит; беременность, период лактации.

Побочные действия. Тошнота, диарея, алопеция, головная боль, кровоточивость, геморрагии на коже и слизистых оболочках (по степени уменьшения вероятности): гематурия, кровотечения из десен, петехии, посттравматическая гематома, мелена, метроррагия, гемартроз, геморрагический инсульт; некрозы кожи, аллергические реакции: лихорадка, кожные высыпания; синдром «отмены» - повышение риска тромбообразования.

Способ применения и дозы: Внутрь. В первый день - однократно 8-16 мг; на второй день - 4-12 мг; на третий день - 6 мг; принимают в одно и то же время. Поддерживающая доза (после снижения величины протромбинового индекса до 50%) - 1-6 мг.

Особые указания: Во время лечения необходим контроль за общим состоянием пациента и изменениями в свертывающей системе крови .



Фениндион (фенилин).

- Антикоагулянт непрямого действия; обладает К-антивитаминной активностью, тормозит образование протромбина, вызывает гипопротромбинемия, уменьшает образование VII, IX, X факторов свертывания крови, снижает толерантность плазмы к гепарину. Действие наступает через 8-10 ч и достигает максимума через 24-30 ч.
- Фармакокинетика. После приема внутрь быстро и практически полностью всасывается. Проходит гистогематические барьеры и накапливается в тканях. Метаболизируется в печени с участием цитохрома P450. Выделяется почками в неизменном виде и в виде метаболитов.
- Показания. Профилактика тромбозов (в т.ч. при инфаркте миокарда, после хирургических вмешательств); тромбоз коронарных сосудов, тромбоз глубоких вен нижних конечностей; профилактика тромбоза после операции по поводу протезирования клапанов сердца (постоянный прием).

- Противопоказания. Гиперчувствительность, гемофилия, гипокоагуляция, беременность (I триместр). С осторожностью. Пожилой возраст, печеночная и / или почечная недостаточность, тромбоз легочной артерии (в т.ч. в онкологии), эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, перикардит, послеродовой период.
- Дозирование. Внутрь, в первый день - в суточной дозе 0.12-0.18 г. в 3-4 приема, во второй день - 0.09-0.15 г./сут, затем - по 0.03-0.06 г. в день в 1-2 приема, под контролем протромбинового времени.
- Высшая разовая доза для взрослых - 0.05 г., суточная - 0.2 г. Прекращение лечения следует проводить постепенно.
- Побочное действие. Головная боль, тошнота, диарея, токсический гепатит, лихорадка, угнетение костномозгового кроветворения, окрашивание ладоней в оранжевый цвет, мочи - в розовый, аллергические реакции (лихорадка, дерматит).
- При длительном применении - микро- и макрогематурия, кровотечения из полости рта и носоглотки, из ЖКТ, кровоизлияние в мышцы.



- ⦿ Особые указания. Необходим систематический контроль протромбинового соотношения (нормальные показатели - 2.0-4.0), анализов мочи для раннего выявления гематурии. Не следует назначать во время менструации (прекращают за 2 дня до начала) и в первые дни после родов [9,10].
- ⦿ Факторы влияющие на терапию антикоагулянтами. При длительной терапии антикоагулянтами следует учитывать, что индивидуальная чувствительность к непрямым антикоагулянтам весьма различна и может изменяться в очень широких пределах под влиянием многообразных факторов (заболевания печени, содержание витамина К в пище, взаимодействие с другими лекарственными препаратами и т.д..

Сравнительная характеристика некоторых непрямых антикоагулянтов

Препарат	Патентное название	T 1/2	Доза, мг/сут	
			начальная	поддерживаю щая
Аценокумарол	Синкумар	9	12-20	2-8
	Аценокумарин			
	Никумалон			
	Нитрофарин			
	Синтром Тромб			
Бисгидроксикумарол	Дикумаирин	80	200-300	50-100
	Дикумарол			

Продолжение

Варфарин	Кумадин Мареван	42	10-30	2-10
Фениндион	Фенилин Диндиван Атромбон Данилон	10	100-250	50-10
Фенпрокумон		160	12-18	12-18
Этилбискумацетат	Пелентан Неодикумарин Тромексан	2	900-1200	300-900

Новые антикоагулянты

прямые ингибиторы

Per os

Дабигатран (Прадакса) - ингибитор тромбина FIIa.

110 мг через 4 часа после операции, 220 мг в последующие дни.

Почечная недостаточность дозы: 75 и 150 мг.

T_{1/2} 12-17 ч

Ривароксабан (Ксарелто) - ингибитор FXa

10 мг через 6-8 ч после операции.

T_{1/2} 5-9 ч

Почечная недостаточность: коррекция обсуждается

Новые перспективные антикоагулянты

- Дабигатран и ривароксабан - новые пероральные антикоагулянты, зарегистрированные в РФ для использования с целью профилактики ВТЭ после эндопротезирования тазобедренного и коленного сустава.
- Дабигатрана этексилат (ПРАДАКСА®) является низкомолекулярным пролекарством, не обладающим фармакологической активностью.
- После приема внутрь быстро всасывается и путем гидролиза, катализируемого эстеразами, превращается в дабигатран. Дабигатран является активным, конкурентным, обратимым прямым ингибитором тромбина и оказывает действие в основном в плазме. Так как тромбин (сериновая протеаза) превращает в процессе каскада коагуляции фибриноген в фибрин, то угнетение его активности препятствует образованию тромба.

- Дабигатран ингибирует свободный тромбин, фибрин-связывающий тромбин и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов. В 2010 году М. Huisman с соавторами представили результаты двух независимых мета-анализов, которых обобщены сведения по эффективности и безопасности данных антикоагулянтов, полученные в ходе шести рандомизированных исследований III фазы, включивших 18450 пациентов после эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава [0000]. Сравнивались эквивалентные сроки лечения эноксапарином (40 мг 1 раз в сутки или 30 мг 2 раза в сутки) в сравнении с терапией дабигатраном (220 мг 1 раз в сутки), либо ривароксабаном (10 мг 1 раз в сутки).
- [В группах сравнения оценивали эффективность антикоагулянтов по частоте развития симптоматических ТЭО и общей смертности, а также их безопасность - по частоте развития кровотечений. В результате, у пациентов после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава дабигатран продемонстрировал сходный с эноксапарином уровень эффективности и безопасности в аспекте развития тяжелых кровотечений; ривароксабан показал большую эффективность, чем эноксапарин, но при этом был установлен и несколько больший риск развития кровотечений.

- Дабигатрана этексилат не метаболизируется с участием системы цитохрома, в связи с чем не отмечается значимого межлекарственного взаимодействия при совместном приеме с другими препаратами. Дабигатрана этексилат и ривароксабан по эффективности сопоставимы с низкомолекулярными гепаринами, по удобству применения превосходят все парентеральные антикоагулянты, а по безопасности - варфарин, особенно при лечении пациентов на амбулаторном этапе, то новые антикоагулянты представляют собой заманчивую альтернативу для использования у пациентов, перенесших эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава.
- Дополнительный довод в пользу более широкого применения дабигатрана - отсутствие необходимости рутинного лабораторного контроля системы гемостаза. Во всех исследованиях дабигатран характеризовался хорошей переносимостью и высокой безопасностью. В настоящее время продолжается изучение эффективности дабигатрана при остром коронарном синдроме, острых тромбозах и при вторичной профилактике тромбоэмболических осложнений.
- Таким образом современные антикоагулянты позиционируются как эффективные, удобные в применении и безопасные препараты. Они не требуют титрования дозы и лабораторного контроля, как варфарин, и подкожных инъекций, как низкомолекулярные гепарины, фондапаринукс. При длительном применении они не вызывают развитие тромбоцитопении, как у



Заключение

- Непрямые антикоагулянты относятся к наиболее эффективным антитромботическим препаратам, которые на протяжении нескольких десятилетий с успехом применялись как для лечения, так и для профилактики тромботических состояний. Тем не менее в последние годы область их клинического применения сокращается, что объясняется несколькими причинами. Во-первых, довольно трудно поддерживать оптимальные значения протромбинового индекса при длительном амбулаторном лечении. Во-вторых, даже при хорошо налаженном контроле за терапией непрямыми антикоагулянтами частота тяжелых кровотечений колеблется от 3 до 8% в год, а частота фатальных кровотечений составляет около 1% в год. В-третьих, появились новые антитромботические препараты, столь же эффективные, как непрямые антикоагулянты, но гораздо более безопасные при длительном применении [5.8].
- Из этого следует, что непрямые антикоагулянты - эффективный, но отнюдь не безопасный способ вторичной профилактики. Использование этих препаратов, по мнению большинства исследователей, оправдано лишь у больных с высоким риском развития системных тромбоэмболий.