

УДК 616.125-008.313:615.273.53

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ
ВО ВРАЧЕБНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
(Обзор литературы)**

*Канат к. Б., А.О. Мусакеев, Мамажакып у. Ч.,
Н.К. Киндербаева, С.М. Маматов*

Рассмотрено использование антикоагулянтной терапии во врачебной клинической практике. Преимущество при назначении пероральной антикоагулянтной терапии остается за варфарином, хотя его использование не всегда удобно для пациента, в связи с постоянным лабораторным контролем МНО. В настоящее время появились новые пероральные антикоагулянты, которые отличаются меньшей степенью взаимодействия с пищевыми продуктами и лекарственными препаратами, отсутствием потребности в постоянном мониторинге; нет также необходимости в подборе дозы, за исключением дороговизны препарата.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия; историческая справка; варфарин; новые оральные антикоагулянты.

**ДАРЫГЕРЛЕРДИН КЛИНИКАЛЫК ПРАКТИКАСЫНДА КАНДЫН УЮП
КАЛЫШЫНА КАРШЫ ДАРЫЛООДОГУ ЗАМАНБАП АСПЕКТИЛЕР
(Адабиятка сереп салуу)**

*Канат к. Б., А.О. Мусакеев, Мамажакып у. Ч.,
Н.К. Киндербаева, С.М. Маматов*

Бул макала дарыгерлердин клиникалык практикасында кандын уюп калышына каршы дарылоону колдонууга арналган. Кандын уюп калышына каршы таблетка менен дарылоодо, дайыма лабораториялык көзөмөлдө тургандыгына байланыштуу бейтап үчүн колдонууга ыңгайлуу болбосо дагы артыкчылык варфаринге берилет. Азыркы күндө кандын уюп калышын дарылоочу жаны дарылар пайда болду, алар дары-дармектер жана тамакаш азыктары менен өз ара аз карым-катышта болгондугу менен жана туруктуу мониторингге муктаждыктын жоктугу менен айырмаланып турушат. Андан дагы дарылардын кымбаттыгынан башка дозаларын тандоонун кажети жок.

Түйүндүү сөздөр: кандын уюп калышын дарылоо; тарыхый маалымат; варфарин; кандын уюп калышына каршы таблетка түрүндөгү жаны дарылар.

**MODERN ASPECTS OF ANTICOAGULANT THERAPY
IN PHYSICIAN'S CLINICAL PRACTICE
(Literature review)**

*Kanat k. B., A.O. Musakeev, Mamazhakyp u. Ch.,
N.K. Kinderbaeva, S.M. Mamatov*

This article is devoted to the use of anticoagulant therapy in physician's clinical practice. Warfarin remains the oral anticoagulant of choice, although its use is not always convenient for the patient, due to the constant laboratory monitoring of INR. Currently, new oral anticoagulants have appeared, which are characterized by a lesser degree of interaction with food products and drugs, the lack of need for constant monitoring; there is also no need for dose selection, with the exception of the high cost of the drug.

Keywords: anticoagulant therapy; historical background; warfarin; new oral anticoagulants.

Введение. Кыргызстан занимает первое место по показателям смертности от цереброваскулярных заболеваний среди стран Европейского региона, превышая показатели по Казахстану, России, Молдове, СНГ, ЕР В + С и ЕР – А в более чем 10 раз [1].

Результаты их исследования показали, что частота инсультов у населения увеличивается в каждой возрастной группе в 2–3 раза: в возрасте от 25 до 40 лет – 0,18, от 40 до 49 лет – 1,2, от 50 до 59 лет – 3,8, от 60 до 69 лет – 10,6 и 70 лет и старше – 25,4 на 1000 жителей соответствующего возраста в год (средние значения). В целом, удельный вес лиц трудоспособного возраста (25–59 лет), перенесших мозговой инсульт составил 26,3 %.

В период изучения инсультов (2007–2011 гг.) общая летальность составила 41,8 %, из них 38,8 % – у мужчин, 43,9 % – у женщин. Значительно выше летальность наблюдалась при геморрагических инсультах – 54,4 % (54,1 % – у мужчин, 54,9 % – у женщин) и инсультах неуточнённой природы – 49,8 % (44,8 % – у мужчин, 53,6 % – у женщин), чем при инфарктах мозга – 36,5 % (32,4 % – у мужчин, 39,3 % – у женщин).

Снижение частоты возникновения инсультов достигается путем применения антикоагулянтов – лекарственных препаратов, влияющих на активность тромбообразования. В течение последних лет практикующим врачам стало доступно несколько представителей данного лекарственного класса, различающихся по фармакокинетике, фармакодинамике и механизму действия [2]. Однако, несмотря на более чем пятидесятилетний опыт применения антивитаминов К в клинике, ряд вопросов остается еще до конца не решенным.

Цель исследования – представить обзор современной литературы, касающейся вопросов антикоагуляционной терапии в профилактике тромбоэмболических осложнений во врачебной клинической практике.

Результаты обзора. Антикоагулянты – это лекарственные средства, препятствующие тромбообразованию за счет воздействия на плазменные факторы свертывания крови.

Историческая справка. Еще в древности считалось, что здоровье и судьба человека зависят от свойств его крови. Так, Гиппократ рекомендовал больным пить кровь здоровых людей и животных. Врачи того периода на протяжении столетий ставили диагноз и назначали лечение, учитывая цвет, вязкость и процесс свертывания крови. По виду вытекающей из сосудов крови Аристотель, Гален и Авиценна оценивали состояние больного: алая кровь считалась признаком здоровья, а темная, густая – свидетельствовала о болезни.

Несмотря на то, что вещества, обладающие протисвертывающим действием, известны давно, лишь в середине XX века антикоагулянтная терапия заняла свое место в лечении заболеваний, сопровождающихся различными тромбозами.

Заметные события в развитии антикоагулянтной терапии произошли в 30-е годы XIX века, когда из слюнных желез пиявок было получено вещество, названное гирудином. Но данное вещество и само вмешательство – гирудотерапия – не получили широкого распространения из-за сложностей соблюдения условий асептики и недоказанности общего антикоагулянтного действия пиявок.

Еще в 80-х гг. XIX века русским ученым И.П. Павловым в крови, поступающей в малый круг кровообращения, было обнаружено вещество, затрудняющее ее свертывание. Он же первым предположил, что вещество имеет печеночную природу. Спустя 50 лет после этого предположения данное вещество было выделено Генри Хоуэллом из печени быка и названо гепарином (от *лат.* *hepar* – печень). Этому открытию проложил дорогу студент второго курса Университета Джонса Хопкинса Джей Маклин. В 1916 г. в период прохождения стажировки у профессора Генри Хоуэлла, проводя исследование прокоагулянтов, он выделил из печеночной ткани собак жирорастворимый фосфатид с антикоагулирующим свойством. Так появился гепарин, который синтезируется особыми клетками печеночных капилляров – клетками Эрлиха – и является естественным антикоагулянтом.

Гепарин отличался быстрым и отчетливым противосвертывающим действием, именно эти свойства принесли ему громадный успех

и широкое применение. Но при этом нельзя забывать и о неудобствах при назначении гепарина. Гепарин отличается коротким действием, и его невозможно применять перорально, так как он под действием пищеварительных ферментов быстро распадается. Именно эти обстоятельства в сочетании с дороговизной производства гепарина заставили ученых искать другие средства, более эффективные и доступные.

Поиск новых пероральных препаратов антитромботического действия, лишенных недостатков гепарина, ознаменовал новый этап в развитии антикоагулянтной терапии. И как часто случается в медицине, этому началу предшествовал случай, связанный с массовым падежом крупного рогатого скота, имевшим место в Северной Америке и Канаде в начале XX столетия. Оказалось, что причиной гибели животных были массивные кровоизлияния во внутренние органы в результате кормления животных загнивающим сладким клевером. Отсюда и произошло его название – «болезнь загнивающего клевера» [3], в его составе было обнаружено вещество донник. В результате плохой заготовки силоса накапливалось токсическое вещество, который обладал выраженным антикоагуляционным свойством и, следовательно, вызывал дефицит протромбина в крови [4].

Выяснить причину произошедшего стало возможным только в 1935 г., после открытия А. Quick метода определения протромбинового времени [5]. Результаты этого теста показали, что причиной смертельных кровотечений у животных был дефицит факторов протромбинового комплекса, а выделенное из загнивающего сладкого клевера токсическое вещество было определено, как 4-гидроксикумарин и получило название «дикумарол» [6, 7].

По происшествии некоторого времени группа американского биохимика К. Linka (1941) из Висконсина выделила из сладкого клевера, подвергнувшегося силосованию, токсическое вещество – dikuмарол [8]. Первоначально dikuмарол применялся в качестве крысиного яда под названием WARFARIN (от названия компании продававшей его – Wisconsin Alumni Research Foundation), а в 1947 г. он был впервые

использован для лечения инфаркта миокарда в качестве лекарственного средства.

С середины XX века в профилактике кардиоэмболических инсультов и рекуррентных венозных тромбозов, и эмболий начали широко использовать препараты группы монокумаринов: варфарин, аценокумарол, фенпрокумон [9]. На постсоветском пространстве варфарин (Takeda) стал основным препаратом после регистрации в Российской Федерации в 2002 г. Варфарин является препаратом выбора, так как время его нахождения в организме больного (36 часов) обеспечивает более стабильное воздействие на процесс гемокоагуляции, чем во время терапии аценокумаролом (период полужизни – 10 часов). В основе механизма лежит блокада витамина -К-эпоксидредуктазы и инактивирование тромбогенной активности.

Следует отметить, что терапия антагонистами витамина К, является сложной клинической задачей, решение которой зависит не от одного лечащего врача, здесь требуется помощь врача-лаборанта, врача-гематолога, клинического фармаколога и т. д.

Для варфарина характерно узкое терапевтическое окно, и поэтому при его назначении всегда имеется опасность риска передозировки, что требует постоянного контроля уровня гипокоагуляции. Основным стандартизованным лабораторным показателем является определение международного нормализованного отношения (МНО), значение которого определено на основании достаточного наблюдения за больными с различными заболеваниями, получающими варфарин [10].

Контролировать оптимальные значения МНО в условиях амбулаторного назначения является сложной задачей для лечащего врача, о чем свидетельствуют и данные литературы. Так, J.G. Cleland и соавт. [11] анализируя данные 7 рандомизированных исследований отметили, что у 1/3 пациентов с фибрилляцией предсердия антикоагулянтная активность по величине протромбинового индекса и МНО была ниже целевой, а у 5–15 %, наоборот, выше. В другом исследовании (Е.М. Hylek и соавт. 2013) авторы в условиях специальной клиники наблюдали больных с неклапанной фибрилляцией

Таблица 1 – Алгоритм подбора дозы варфарина, обеспечивающей терапевтический диапазон МНО (таблетки варфарина по 2,5 мг) [16]

3-й день	Утром определить МНО	Показания
	МНО < 1,5	Увеличить дозу на 1/2 таблетки. Контроль МНО через 1–2 дня
	МНО 1,5–2,0	Увеличить дозу на 1/4 таблетки. Контроль МНО через 1–2 дня
	МНО 2,0–3,0	Оставить дозу без изменений. Контроль МНО через 1–2 дня
	МНО 3,0–4,0	Уменьшить дозу на 1/4 таблетки. Контроль МНО через 1–2 дня
	МНО > 4,0	Пропустить 1 прием, далее дозу уменьшить на 1/2 таблетки. Контроль МНО через 1–2 дня
4–5-й день	Утром определить МНО. Действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более 5 дней, дальнейшая кратность МНО – 1 раз в два дня с использованием алгоритма 3-го дня.	

предсердия, значения МНО в 48 % случаях были ниже нормы, а в 18 % – превышали терапевтический уровень. Пациенты, у которых значения МНО были в пределах терапевтического уровня от 2,0 до 3,0 составили всего 34 %. В целом же у пациентов, которые принимают варфарин и контролируют МНО, в большинстве случаев наблюдается положительный эффект. Так, относительный риск развития всех инсультов на его фоне снижается на 64 %, а общая смертность – на 26 % [12].

Очень часто в клинической практике лечащему врачу приходится прерывать прием препаратов варфарина. По данным американских ученых Spivey С.А. и соавт. (2015), из 58593 больных более 50 % пациентов останавливают или прерывают прием варфарина в первый год лечения. Это случается чаще в возрасте до 65 лет, при наличии анемии и при госпитализации по поводу острых состояний [13].

Изучая существующие на практике алгоритмы назначения варфарина, можно выделить два важных момента. Во-первых, это обязательное обследование пациента перед назначением варфарина: МНО, общий развернутый анализ крови, печеночные тесты, билирубин, общий белок и креатинин, анализ кала на скрытую кровь, клинический анализ мочи и анализ мочи по Нечипоренко. Во-вторых, лечение необходимо начинать со стартовой дозы 5 мг [14–15]. При этом первое измерение МНО должно быть выполнено не позднее, чем после приема двух доз варфарина,

что связано со временем действия варфарина. Принимать препарат необходимо один раз в день в фиксированное время, независимо от приема пищи, обычно в 17:00–18:00. Для получения наиболее достоверных результатов забор крови для определения МНО проводить только в утренние часы.

Российскими экспертами разработан алгоритм, который лег в основу рекомендации по антитромботической терапии Всероссийского научного общества кардиологов и Национального общества по атеротромбозу [16]. Он рассчитан на применение варфарина в таблетках по 2,5 мг (таблица 1). Как видно из таблицы, для подбора индивидуальной дозы варфарина контроль МНО осуществляется один раз в 2–3 дня. При достижении двух последовательных значений МНО в целевом диапазоне, следующее измерение необходимо провести через одну неделю, и если МНО в терапевтическом окне, то далее МНО измеряется 1 раз в 4 недели. На наш взгляд, это очень удобный алгоритм для назначения варфарина.

Новые пероральные антикоагулянты. Все сложности и трудности, с которыми столкнулись врачи при проведении антитромботической терапии варфарином и другими АВК, вынудили ученых искать альтернативные средства, которые характеризовались бы стабильной фармакокинетикой и фармакодинамикой и не нуждались в регулярном контроле степени антикоагуляции. Эти поиски увенчались успехом, и в реальную

Таблица 2 – Сравнительная характеристика варфарина и новых антикоагулянтов

Препарат	Доза, мг	Сочетание с приемом пищи	Режим приема, раз в день	Контроль МНО	Антидот
Варфарин	2,5	Независимо от времени приема пищи	1	Требует контроля МНО	Известен
Дабигатрон	75, 100, 150	Независимо от времени приема пищи	2	Не требует контроля МНО	Не известен
Ривароксабан	10, 15, 20	Во время еды	1	Не требует контроля МНО	Не известен
Апиксабан	2,5	Независимо от времени приема пищи	2	Не требует контроля МНО	Не известен

клиническую практику в последнее время была широко внедрена группа новых пероральных антикоагулянтов (НПОАК). К ним относится прямой ингибитор тромбина – дабигатрана этексилат и ингибиторы Ха-фактора – апиксабан, ривароксабан, эдоксабан. Все эти препараты по сравнению с варфарином отличаются предсказуемым антикоагулянтным эффектом и меньшей частотой взаимодействия с лекарственными средствами, исключается постоянный мониторинг с использованием коагуляционных тестов и нет необходимости в подборе дозы. Еще одним преимуществом является то, что действие этих препаратов не зависит от приема пищевых продуктов и лекарственных препаратов. Однако у данных препаратов есть недостатки, которые связаны с их дороговизной и обязательным проведением коррекции дозы препарата при нарушениях функции почек.

Наиболее важные и принципиальные отличия ингибиторов тромбина и фактора Ха от варфарина приведены в таблице 2.

В исследовании AUGUSTUS [17] был подтвержден профиль безопасности апиксабана в большом клиническом исследовании (4614 пациентов) на популяции с высоким риском кровотечения. Согласно их результатам, у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердия, переносящих острый коронарный синдром и/или подвергающихся чрескожному коронарному шунтированию и получающих лечение ингибиторами P2Y12 в монотерапии или комбинации с аспирином, риск большого и клинически значимого небольшого кровотечения при приеме апиксабана был ниже на 31 % по сравнению

с АВК. Кроме того, частота смерти от всех причин и всех случаев госпитализаций была на 17 % ниже при применении апиксабана по сравнению с АВК.

Заключение

В связи с большой распространенностью инсультов и других тромбоэмболических осложнений, своевременное назначение и адекватный выбор антикоагулянтной терапии для больного остается чрезвычайно важной медицинской и социальной проблемой. Препаратом выбора на сегодня остается варфарин, хотя широкое назначение новых пероральных антикоагулянтов получило достойный ход, тем не менее для их широкого использования необходимо проведение дальнейших исследований, касающихся их эффективности и безопасности. Нельзя забывать при их назначении и о стоимости препарата, который на сегодняшний день считается недешевым. При назначении антикоагулянтной терапии в первую очередь должны быть определены риск геморрагических осложнений и информирование пациента о достоинствах и недостатках каждого варианта терапии, чтобы учесть реальные возможности безопасного поддержания стабильного уровня антикоагуляции.

Литература

1. Тургунбаев Д.Д. Анализ верифицированности диагноза “инсульт” у лиц, умерших на дому. Документ исследования политики / Центр анализа политики здравоохранения / Д.Д. Тургунбаев, А.Ш. Артыкбаев, Н. Кадырова и др. Бишкек, 2014. 23 с. URL: <http://www.hpac.kg>.
2. Ефимова О.И. Выбор прямых оральных антикоагулянтов с учетом индивидуальных особенностей пациента / О.И. Ефимова, Т.В. Павлова //

- Трансляционная медицина. 2018. Т. 5. № 6. С. 10–22. DOI. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2018-5-6-10-22>
3. *Schofield F.W.* Damaged sweet clover. The cause of a new disease in cattle simulating hemorrhagic septicemia and blackleg // *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1924. № 64. P. 553.
 4. *Roderick L.M.* The pathology of sweet clover disease in cattle // *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1929. № 74. P. 314.
 5. *Quick A.J., Leu M.* Quantitative determination of prothrombin // *Journal of Biological Chemistry*. 1937. № 119. С. 81.
 6. *Campbell H.A., Smith W.K., Roberts W.L., Link K.P.* Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. The bioassay of the hemorrhagic concentrates by following the prothrombin level in the plasma of rabbit blood // *J. Biol. Chem.* 1941. V. 138. № 1.
 7. *Stachmann M.A., Huebner C.F., Link K.P.* Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. Identification and synthesis of the hemorrhagic agent // *J. Biol. Chem.* 1941. № 138. P. 513.
 8. *Dam H., Glavind J., Pegoraro C. et al.* Vitamin K in human pathology // *Lancet*. 1938. № 1. P. 720.
 9. *Pengo V.* Worldwide management of oral anti-coagulant therapy: the ISAM study // *J. Thromb Thrombolysis*. 2006. V. 21. № 1. P. 73–77.
 10. *Kearon C., Elie A.A., Anthony C.J.* Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest*. 2012. V. 14. № 2. P. 419–494.
 11. *Cleland J.G., Cowburn P.J., Falk R.H.* Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials // *Eur. Heart. J.* 1996. V. 17. № 5. P. 674–81.
 12. *Hylek E.M.* Anticoagulation therapy for atrial fibrillation // *Semin. Thromb. Hemost.* 2013. V. 39. № 2. P. 147–152.
 13. *Spivey C.A., Qiao Y., Liu X., Mardekian J.* Discontinuation / Interruption of Warfarin Therapy in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation // *J. Manag Care Spec Pharm.* 2015. V. 21. № 7. 596–606. DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.7.596
 14. *Wigle P., Hein B., Bloomfield H.E. et al.* Updated guidelines on outpatient anticoagulation // *Am. Fam. Physician*. 2013. Vol. 87. № 8. P. 556–566.
 15. *Tran H.A., Chunilal S.D., Harper P.L. et al.* Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis (ASTH). An update of consensus guidelines for warfarin reversal // *Med. J. Aust.* 2013. Vol. 198. № 4. P. 198–199. DOI: 10.5694/mja12.10614
 16. *Панченко Е.П.* Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Национального общества по атеротромбозу / Е.П. Панченко, И.С. Явелов, Н.А. Грацианский и др. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009. Т. 8. № 6. Приложение 6. С. 163–188.
 17. *Павлова Т.В.* Ведение пациентов с фибрилляцией предсердий после чрескожного коронарного вмешательства: итоги исследования AUGUSTUS / Т.В. Павлова, С.А. Воронцова, Д.В. Дупляков // *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019. Т. 7. № 3. С. 56–64. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-13006