

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗОВ И ТРОМБОЭМБОЛИЙ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Аркадьева Г.В.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра терапии № 1ФПДО

Проблема профилактики и лечения тромбозов продолжает оставаться актуальной для современной медицины. Нарушения свертываемости крови играют важную роль в патогенезе атеросклероза, инфаркта миокарда, ухудшения микроциркуляции и других патологических состояний. Этиология и патогенез тромбозов, согласно современным представлениям, включают много факторов, в том числе изменения гемодинамики, функционального и морфологического состояния стенок сосудов, нарушения плазменного и клеточного звеньев гемостаза и др. [3, 11, 14].

В последние годы значительно возросло число исследований по вопросам лекарственной регуляции функции гемостаза. Процесс гемостаза обеспечивает тромбообразующая система (агрегация тромбоцитов, свертывание крови), которая функционально взаимосвязана с тромболитической (фибринолитической) системой. В организме эти две системы находятся в динамическом равновесии и, в зависимости от конкретных условий, преобладает одна или другая. Так, если повреждается сосуд и возникает кровотечение, сосуд спазмируется, активируется агрегация тромбоцитов и свертывание крови, образуется тромб и кровотечение останавливается.

Вместе с тем, в норме чрезмерного тромбообразования не происходит, так как оно лимитируется процессом фибринолиза. В последующем он обеспечивает постепенное растворение тромба и восстанавливает проходимость сосуда.

При нарушенном равновесии между тромбообразованием и фибринолизом может возникать либо повышенная кровоточивость, либо распространенный тромбоз. Оба состояния требуют коррекции путем назначения лекарственных препаратов [8].

Лекарственные средства заняли прочное место в комплексной терапии тромбозов и геморрагических состояний, нарушений микроциркуляции. Получены эффективные соединения, снижающие агрегацию тромбоцитов и эритроцитов. Выявлены новые антикоагулянтные, фибринолитические, прокоагулянтные вещества.

Открылись новые возможности в связи с прогрессом в изучении метаболизма непредельных жирных кислот, в частности — арахидоновой кислоты, установлением свойств простагландинов и лейкотриенов. Успешно изучаются структуры и функции рецепторов форменных элементов крови противот-

ромботических свойств стенки сосудов. Сложный механизм этиологии и патогенеза тромбозов и геморрагических заболеваний делает оправданным изучение и использование компонентов комплексной терапии и препаратов иного механизма действия — как, например, фармакологических средств, влияющих на сердечно-сосудистую систему, обмен холестерина в организме, водно-солевой обмен, центральную нервную систему и другие фармакологические соединения, в какой-то степени избирательно действующие на функцию гемостаза.

Лекарственное воздействие на систему гемостаза представляет собой реальный путь снижения числа сердечно-сосудистых заболеваний от тромбозов и тромбозных осложнений [4]. Современная антитромботическая терапия представлена следующими классами: 1) препараты, влияющие на адгезию и агрегацию тромбоцитов, 2) препараты, ингибирующие тромбин, 3) препараты, влияющие на синтез витамин К-зависимых факторов свертывания, 4) тромболитические препараты. Ингибиторы агрегации блокируют агрегацию тромбоцитов. Антикоагулянты ингибируют образование тромбина и формирование фибринового сгустка. Тромболитики превращают плазминоген в плазмин — фермент, расщепляющий фибрин. На сегодняшний день антикоагулянты в ряду противотромботических веществ являются широко применяемой группой препаратов. Это вещества, снижающие свертываемость крови и используемые в медицине для предупреждения возникновения тромбов в сосудах, а также для прекращения роста и развития тромбов, когда они уже возникли. Растворение сгустка происходит за счет эндогенных или вводимых извне препаратов, активирующих фибринолитические ферменты. В настоящее время для продолжительного снижения свертываемости крови в клинической практике применяются антикоагулянты непрямого действия — оральные антикоагулянты (ОАК).

ОАК (антивитамины К) — производные оксимарина, индандиона, конкурентно ингибируют редуктазу витамина К, чем тормозят активирование последнего в организме и прекращают синтез К-витаминзависимых плазменных факторов гемостаза — II, VII, IX, X, причем вначале снижается активность факторов VII и X.

Витамин К (от немецкого “*cagulation*”) является стимулятором образования в печени протромбина (II фактор) и еще трех факторов, участвующих в его

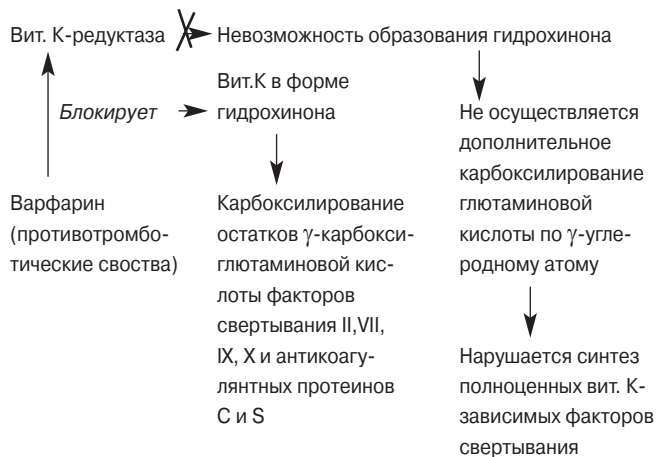


Рис. 1. Механизм действия оральных антикоагулянтов

активации (VII, IX, X). В больших количествах он присутствует в некоторых растениях — в таких, как люцерна, шпинат, цветная капуста, плоды шиповника, зеленые томаты. Из продуктов животного происхождения источником витамина К служит печень, интенсивно синтезируют его микроорганизмы толстого кишечника. Витамин К — это компонент специализированной микросомальной ферментной системы, которая осуществляет посттрансляционное γ -карбоксилирование глутаминовой кислоты в белках плазмы, костях, почках и моче, включая белки-предшественники для факторов свертывания крови VII, IX, X и, возможно, V (Ас-глобулин) [5, 21].

Механизм действия витамина К связан с его участием в процессах пострибосомального превращения полипептидных предшественников факторов свертывания в собственно плазменные факторы [22]. Под влиянием витамина К у предшественников протромбина появляется способность связывать ионы кальция, при этом эпоксиредуктаза обеспечивает обратимый переход витамина К в К-эпоксид. ОАК блокируют эпоксиредуктазу и, выключая обратимую трансформацию витамина К, нарушают биосинтез вышеуказанных факторов свертывания крови. Образующиеся в отсутствие витамина К протеины не взаимодействуют с ионами кальция и не обладают прокоагулянтной активностью [12] (рис. 1).

В медицинской практике показаниями к применению витамина К являются патологические состояния, сопровождающиеся геморрагическим синдромом и гипопротромбинемией. Малое содержание жира и витамина К приводит к усилению действия и повышению токсичности антикоагулянтов. Кумариновые антикоагулянты вызывают гипопротромбинемию, угнетая карбоксилирование белка-предшественника витамина К.

В зависимости от химической структуры, ОАК делят на производные кумарина (варфарин, неодикумарин, синкумар, аценокумарол) и индандиона

(фенилин). Наиболее широко применяются производные кумарина — варфарин, синкумар, что связано с началом и длительностью их действия, а также с предсказуемостью эффектов препаратов [14, 20]. Эти вещества, уменьшая повышенную свертываемость крови, оказались эффективными средствами лечения тромбоэмболических заболеваний, смертность от которых, благодаря их применению, снизилась в несколько раз за последние 2–3 десятилетия. Действуют они только *in vivo* и эффективны при приеме внутрь. Эти вещества, как правило, быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта, в крови в значительной степени связываются с альбуминами, а свободная фракция поступает в органы и ткани — в основном, в печень и почки, с желчью они выделяются в кишечник, где вновь подвергаются реабсорбции. Существует корреляция между концентрацией антикоагулянтов в крови, скоростью их элиминации и длительностью эффекта [7, 16]. Быстрота наступления эффекта и длительность действия антикоагулянтов во многом зависят от скорости их метаболизма и выделения. Медленно метаболизирующиеся и медленно выделяющиеся препараты (дикумарин, фепромарон) дают более ровную и плавную кривую понижения свертываемости крови, в отличие от неодикумарина, фенилина, синкумара — быстро метаболизирующихся и быстро выделяющихся через почки. Активаторы микросомального окисления (барбитал, фенобарбитал и др.), ускоряя метаболизм, уменьшают при этом их влияние на свертываемость крови. Салицилаты, напротив, потенцируют действие производных 4-оксикумарина, конкурируя с ними за связь с альбуминами и увеличивая, в силу этого, содержание свободной фракции препаратов. Антикоагулянты непрямого действия, помимо влияния на свертываемость крови, обладают и другими свойствами. Они повышают проницаемость сосудов, умеренно расширяют венечные сосуды сердца, вызывают расслабление гладкой мускулатуры кишечника и бронхов, усиливают выделение мочевой кислоты из организма, снижают уровень липидов в крови [13]. Кроме того, антикоагулянты этой группы разобщают окислительное фосфорилирование, уменьшают активность панкреатической липазы и амилазы, энтерокиназы и щелочной фосфатазы 12-перстной кишки, снижают АТФ-азную активность миозина и сократимость актомиозиновых нитей в скелетной и гладкой мускулатуре. В больших дозах они могут снижать иммунологическую реактивность [17, 13].

В последние годы получены новые данные по фармакодинамике и фармакокинетике антикоагулянтов, их роли в комплексной терапии тромботических состояний [2, 4] табл. 1. Соединения 4-оксикумарина, обладая высокой антикоагулянтной ак-

тивностью, имеют ряд негативных свойств: они не растворимы в воде, применимы только per os, ("оральные антикоагулянты"), имеют длинный латентный период, склонны к кумуляции и могут приводить к кровотечениям различной локализации в результате передозировки. Получение веществ, способных растворяться в воде и, следовательно, пригодных для парентерального применения, позволит решить многие актуальные вопросы терапии тромботических состояний.

В 1941 г. группа американского биохимика К. Link'a выделила из сладкого клевера, подвергшегося силосованию, токсическое вещество, вызвавшее в 20-е годы в Северной Америке и Канаде гибель крупного рогатого скота — 3-3'-метил-бис-4-гидроксикумарин (дикумарол). Первоначально дикумарол применялся в качестве крысиного яда WAR-FARIN (от названия Wisconsin Alumni Research Foundation, продававшей его), а в 1947 г. впервые был использован в качестве лекарственного средства для лечения инфаркта миокарда.

Синтез дикумарина явился началом интенсивного поиска новых, высоко активных антикоагулянтов, свойства которых, существенно отличались от гепарина. Несмотря на большое число синтезированных и изученных производных кумарина, широкое применение нашли не более 10 препаратов, так как не все вещества оказались эффективными и малотоксичными. Дикумарин был первым и основным представителем антикоагулянтов группы 4-оксикумарина, однако, в связи с высокой токсичностью, был в последние годы изъят из употребления.

Неодикумарин (пелентан, тромексан, тромбарин и др.) сходен по структуре и механизму действия с дикумарином, но, в отличие от него, действует быстрее и короче (через 2-3 часа после приема), достигает максимума действия через 12-30 часов, протромбиновое время возвращается к исходному уровню через 48 часов после прекращения приема неодикумарина, а у дикумарина — через 2-10 дней.

Имеются данные, что под влиянием неодикумарина и других производных 4-оксикумарина усиливается простациклинсинтезирующая активность в стенках кровеносных сосудов [13]. Назначение пелентана ограничивается неустойчивым антикоагулянтным эффектом.

Варфарин (кумадин, мареван) обладает высокой антикоагулянтной активностью, значительно превосходящей таковую у дикумарина и неодикумарина. Препарат быстро всасывается, максимальная концентрация в крови отмечается через 1,5 часа после приема. Варфарин связывается с белками плазмы и быстро накапливается в печени [20]. Эффект начинается через 12 часов — 3 суток, его максимум достигается на 3-й-6-й день. При отмене варфарина

содержание протромбина возвращается к исходному уровню через несколько дней.

Фепромарон по антикоагулянтной активности превосходит варфарин и неодикумарин и назначается в меньших дозах. Максимум действия наступает через 48-72 часа, гипокоагуляция продолжается, в среднем, 5-6 суток. При длительном применении фепромарон стабильно поддерживает сниженное свертывание крови.

Синкумар (аценокумарин, тромбостоп) в отличие от варфарина, действие начинает через 10-12 часов, максимальный антикоагулянтный эффект развивается через 24-48 часов. После отмены препарата содержание протромбина восстанавливается на 2-4-й день. Синкумар нашел широкое применение в клинике [17, 18]. Он выводится через 48-72 часа, благодаря чему эффект наступает быстро, но сохраняется непродолжительное время, что позволяет отнести синкумар к короткодействующим средствам с незначительно выраженным кумулятивным эффектом, нежели у других препаратов этой группы.

Таким образом, производные кумарина имеют общий механизм действия и отличаются друг от друга по длительности латентного периода, силе и продолжительности эффекта, способности к кумуляции, токсичности. Они применяются в клинической практике для длительного понижения свертывания крови, в дозах, обычно поддерживающих гипокоагуляционное состояние.

На сегодняшний день наиболее широко в мире применяются производные монокумарина — варфарин (Coumadin) и аценокумарол (Sintrom, Nico-umadin, Sincumar), что обусловлено прогнозируемостью и управляемостью вызываемой ими гипокоагуляции [14, 23].

Другая базовая химическая структура, давшая практической медицине антикоагулянты непрямого действия — 1,3 индандион. Производные 4-оксикумарина и 1,3-индандиона, хотя и относятся к различным классам соединений, но имеют в структуре много общего, как друг с другом, так и с витамином К, который является конкурентным антагонистом этих соединений. Схожесть химического строения определяет однонаправленность их воздействия на систему гемостаза.

Установлены определенные закономерности, связывающие химическое строение и токсичность производных 1,3-индандиона. Показано, что, подобно дикумаролу, индандионы снижают уровень протромбина в крови. Производные индандиона обладают гипохолестеринемическим и противосудоржным действием [18], уменьшают количество свободных радикалов в печени. Активация тканевого дыхания прямопропорциональна антикоагулянтному эффекту производных индандиона [1]. Омефин

по механизму действия сходен с дикумарином и другими непрямыми антикоагулянтами, поскольку нарушает в организме человека и животных биосинтез ряда факторов свертывания (II, VII, IX, X). По химической структуре близок к фенилину. Доказано, что омефин в организме человека превращается в 2-фенилиндандион-1,3 (фенилин), поэтому его, как не имеющего преимуществ по сравнению с фенилином, исключили из номенклатуры лекарственных средств.

В настоящее время из группы индандиона в клинической практике применяется лишь фениндион (фенилин, диндеван). Фенилин, как и другие ОАК, снижает свертываемость крови только в организме, являясь антиметаболитом витамина К. Подобно другим кумаринам и индандионам, фенилин угнетает в печени биосинтез факторов коагуляции (II, VII, XI, X). Снижение концентрации этих факторов в плазме крови наступает через 8-10 часов после приема, а максимальный эффект развивается через 24-30 часов и ослабевает постепенно, в течение нескольких дней. Кумулируется фенилин в большей степени, чем неодикумарин, приближаясь по этому свойству к нитрофарину и синкумару. В максимальных концентрациях накапливается в крови через 1-3 часа после приема внутрь. Сравнительно быстро исчезает из плазмы крови и определяется, главным образом, в печени и, в меньшей степени, — в кишечнике и легких. Частично депонируется в эритроцитах. Период полувыведения фенилина из крови составляет около 5 часов. В организме происходит постоянная трансформация его в энольную форму и обратно. Фенилин снижает уровень свободных жирных кислот, фосфолипидов и холестерина в крови [9]. Скорость метаболизма у фенилина ниже, по сравнению с неодикумарином, и характеризуется колебаниями темпа биотрансформации у различных пациентов. Выводится через почки, преимущественно в виде метаболитов. Фенилин может вызывать различные аллергические реакции: дерматит, повышение температуры тела, понос, тошноту, гепатит, угнетение кроветворения. Подобно другим ОАК, фенилин применяют с целью предупреждения и лечения тромбоэмболических осложнений. Оптимальным терапевтическим уровнем антикоагуляции является уровень Международного Нормализованного Отношения (МНО, рекомендации ВОЗ, 1983) от 2,0 до 3,0 или от 2,5 до 3,5.

Таким образом, из большого числа ОАК наиболее применяемы препараты, которые быстрее блокируют синтез коагулянтов в печени, обладают меньшими токсическими и побочными свойствами — синкумар, варфарин [2].

Назначение антикоагулянтов при кардиоваскулярной патологии показано при инфаркте миокар-

да, тромбозе левого желудочка, особенно при переднем инфаркте миокарда и аневризме левого желудочка, артериальных и венозных эмболиях, тромбоэмболиях, коагулопатиях потребления, а также для профилактики и лечения тромбоэмболий, обусловленных мерцанием предсердий, сердечной недостаточностью, кардиомиопатией, для первичной профилактики ИБС с высоким риском ее развития (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, ожирение, семейный анамнез ИБС). ОАК нашли также применение и в сердечно-сосудистой хирургии при протезировании клапанов сердца. Они используются как в пре-, так и в постоперационном периоде. Показаниями к назначению антикоагулянтов после операции служат фибрилляция предсердий, оперативные вмешательства на венечных и магистральных сосудах; ОАК в виде монотерапии или в сочетании с аспирином могут быть рекомендованы после реконструктивных операций на сосудах нижних конечностей.

Непрямые антикоагулянты противопоказаны при исходно сниженной активности факторов протромбинового комплекса (менее 70%), геморрагических диатезах, при повышенной проницаемости сосудов, при беременности, нарушении функции печени и почек, язвенных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, перикардитах, неопластических процессах. Осторожность необходимо соблюдать в раннем послеродовом периоде, у пожилых людей, при заболеваниях поджелудочной железы, печени, почек, синдроме мальабсорбции, приеме антибиотиков.

Несмотря на высокую эффективность антикоагулянтной терапии, необходимо учитывать возможность осложнений и побочных эффектов при ее проведении. Наиболее серьезными осложнениями при лечении ОАК являются кровотечения, частота которых колеблется от 0,9% до 2,74%, связанные не только с изменением свертываемости крови, но и с повышением проницаемости капилляров [10, 13]. В случаях повышения кровоточивости и возникновения кровотечения, как при выраженной гипокоагуляции, так и при нормальных лабораторных показателях, для восстановления полноценного гемостаза немедленно отменяются непрямые антикоагулянты и назначается витамин К.

Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии достигается точным соблюдением методики применения лекарств. Последняя предполагает учет показаний и противопоказаний к назначению того или иного препарата, выбор адекватной схемы лечения и постоянный контроль показателей гемокоагуляции. Реакция организма на антикоагулянт весьма вариабельна, она зависит от многих факторов: дозы препарата, пола и возраста пациен-

Таблица 1

Фармакокинетика оральных антикоагулянтов

Препараты	Время полужизни, часы	Время достижения оптимальной гипокоагуляции, сутки	Форма выпуска, таблетки	Поддерживающая доза, мг
Монокумарины				
Варфарин(кумадин)	36-42	3-7	2,5 мг	2,5-10
Маркумар (фалитром,ликвомар,фенпрокумон)	72-120	8-15	3 мг	0,75-6
Синкумар (аценокумарин,синтром, никумарол)	10	3	2 мг	1-8
Дикумарины				
Дикумарин (бисгидроксикумарин, дикумарол)	24-100	2-10	50, 100 мг	25-150
Тромексан (пелентан, неодикумарин)	2,5	1-1,5	50, 100 мг	150-1200
Индандионы				
Фенилин (фениндион, диндеван)	5	1	30 мг	50-150
Дипаксин (дифенадион)	5	2	50 мг	50-100

та, наличия сопутствующих заболеваний, функционального состояния печени, почек и т.д. Необходимо уделить особое внимание тактике антикоагулянтной терапии. Схема антикоагулянтной терапии предполагает сочетанное использование антикоагулянтов прямого (гепарин) и непрямого (кумарины и индандионы) типа действия. После 2-10 дней терапии гепарином за 2 дня до его отмены назначают какой-либо препарат из группы непрямых антикоагулянтов с учетом сроков достижения терапевтической концентрации. Гепарин отменяется постепенно и его назначение прекращается при достижении терапевтического диапазона МНО от 2,0 до 3,0.

В последние годы исследователи все больше говорят о целесообразности сочетания кумаринов с антиагрегатными препаратами [17, 19]. Такое сочетание позволяет снизить дозу ОАК, не уменьшая клинический эффект. Исследования, в основном, выполнены в кардиологической практике при лечении ИБС.

Лечение непрямыми антикоагулянтами должно проводиться под тщательным врачебным наблюдением с обязательным контролем МНО крови. Систематически проводят также анализы мочи для раннего выявления возможной гематурии. Цель лечения ОАК — предотвращение тромбоэмболических осложнений.

Клинически значимые изменения в свертывании крови после приема первой дозы ОАК определяются не ранее, чем через 8-12 часов, максимальный эффект проявляется спустя 72-96 часов, а продолжительность действия однократно принятой дозы может составлять от 2 до 5 дней. Этот факт объясняется различным временем полужизни в крови II, VII, X факторов свертывания и антикоагулянтных протеинов С и S.

Использование общепринятых стартовых ударных (“насыщающих”) доз ОАК не рекомендуется по причине реальной угрозы тромбообразования, вследствие более быстрого снижения уровня антикоагулянтного протеина С по сравнению с фактором II.

Определение индекса протромбина “тест по Квику” недостаточно для выявления сдвигов, произошедших в свертывающей системе крови. Для стандартизации результатов определения протромбинового времени (ПВ) ВОЗ рекомендовано использовать МНО, (International Normalized Ratio), которое учитывает влияние используемого тромбопластина на величину протромбинового времени, а для характеристики активности различных тромбопластинов применяется международный индекс чувствительности (МИЧ) — International Sensitivity Index.

$$\text{МНО} = (\text{ПО})^n$$

где ПО=ПВ пациента / ПВ контрольной нормальной плазмы;

n — величина МИЧ используемого тромбопластина.

Для удобства расчетов МНО предложены номограммы — доза антикоагулянтов подбирается таким образом, чтобы поддерживать МНО в пределах 2,0-3,0.

Оценка результатов протромбинового теста с помощью МНО позволяет контролировать эффективность и безопасность применения ОАК. В соответствии со значениями МНО, различают три уровня интенсивности гипокоагуляции: высокий (от 2,5 до 3,5), средний (от 2,0 до 3,0), низкий (от 1,6 до 2,0). В 2000 г. VI согласительная конференция по антиромботической терапии Американской коллегии торакальных врачей пересмотрела диапазон терапевтического значения МНО и показания для применения ОАК, которых целесообразно придерживаться (табл. 2), чтобы обеспечить эффективную профилактику тромбоэмболий и уменьшить риск кровотечений.

Терапию ОАК рекомендуется начинать с поддерживающих доз: 2,5-5 мг — для варфарина, 0,75-3 мг — для маркумара, 1-4 мг — для синкумара. Более низкие стартовые дозы показаны лицам старше 60 лет, пациентам с нарушением функции почек и печени, с арте-

Таблица 2

Показания для применения
оральных антикоагулянтов [15]

Показания	Значения МНО
Лечение венозных тромбозов Лечение ТЭЛА Профилактика венозных тромбозов Профилактика системных тромбозов при мерцательной аритмии, пороках сердца	2,5 (2,0-3,0)
Профилактика системных тромбозов при механических протезах клапанов сердца: -двустворчатых клапанов в аортальной позиции; -двустворчатых или одностворчатых клапанов в митральной позиции; при мерцательной аритмии; при дополнительных факторах риска	2,5 (2,0-3,0) 3,0 (2,5-3,5) 3,0 (2,5-3,5) 3,0 (2,5-3,5) +аспирин
Профилактика системных тромбозов при биопротезах клапанов сердца, остром переднем Q-инфаркте миокарда. Вторичная профилактика инфаркта миокарда при наличии противопоказаний к аспирину. Критическая ишемия нижних конечностей	2,5 (2,0-3,0)
Профилактика тромбозов при антифосфолипидном синдроме	3,0 (2,5-3,5)
Профилактика тромбозов центрального венозного катетера	Мини-дозы Без контроля МНО
Профилактика тромбозов на фоне химиотерапии IV стадии рака молочной железы Первичная профилактика инфаркта миокарда у лиц высокого риска сердечно-сосудистых инцидентов при наличии противопоказаний к аспирину	1,6 (1,3-1,9)

риальной гипертензией, с застойной сердечной недостаточностью, а также при сопутствующей терапии препаратами, усиливающими антикоагулянтный эффект ОАК.

Перед приемом препарата необходимо определить общий анализ крови (включая подсчет тромбоцитов), ПВ, АЧТВ, общий анализ мочи, анализ кала на скрытую кровь, функциональное состояние печени (билирубин, активность трансаминаз, гамма-ГТТ) и почек (креатинин). Это исследование может выявить противопоказания к приему ОАК или факторы риска кровотечений — такие, как анемия, тромбоцитопения, почечная недостаточность.

Препарат (варфарин или синкумар) принимается один раз в день в фиксированное время после еды. Контроль МНО проводится на 3-и сутки после приема препарата. Далее — каждые 2 дня до получения результатов МНО дважды в терапевтическом диапазоне, затем контроль МНО должен осуществляться 1 раз в 4 недели.

Для механических протезов клапанов сердца первого поколения рекомендовано МНО 3,0-4,0, для второго поколения — 2,5-3,5.

Таблица 3

Алгоритм стартового лечения ОАК
на примере варфарина

Дни	МНО (в 9-11 час)	Дозы варфарина, мг (прием в 17-19 час)
День 1-й	Исходное МНО	5,0
День 2-й	<1,5 1,5-1,9 2,0-2,5 >2,5	5,0 2,5 1,0-2,5 0,0
День 3-й	<1,5 1,5-1,9 2,0-3,0 >3,0	5,0-10,0 2,5-5,0 0,0-2,5 0,0
День 4-й	<1,5 1,5-1,9 2,0-3,0 >3,0	10,0 5,0-7,5 0,0-5,0 0,0
День 5-й	<1,5 1,5-1,9 2,0-3,0 >3,0	10,0 7,5-10,0 0,0-5,0 0,0
День 6-й	<1,5 1,5-1,9 2,0-3,0 >3,0	7,5-12,5 5,0-10,0 0,0-7,5 0,0

В табл. 3 приведен алгоритм коррекции стартовой дозы ОАК при определенных значениях МНО на примере варфарина. Тактика лечения иными ОАК должна быть аналогичной и проводиться под контролем МНО. В последующие дни коррекция дозы варфарина проводится с учетом уровня клинически необходимой гипокоагуляции. С этой целью полезно учитывать суммарную недельную дозу препарата (от 27,5 до 42,5 мг).

При подборе дозы препарата МНО необходимо определять 1 раз в 2-3 дня до тех пор, пока не будет достигнут желаемый подъем МНО и 2, следующих друг за другом, результата не будут одинаковыми.

При достижении необходимого уровня МНО алгоритм дальнейшего наблюдения должен быть следующим: первое определение МНО — через 5-10 дней, второе — через 2 недели, третье — через 3 недели, четвертое и все последующие — через 4 недели. Кроме контроля за МНО и анализов мочи в течение первого месяца, терапия ОАК ничего не требует.

Внеочередное определение МНО должно быть выполнено при:

- изменении дозы ОАК или переходе на другой препарат;
- появлении жалоб на повышенную кровоточивость (носовые и маточные кровотечения, кровоточивость десен, появление гематом, гематурия);

Таблица 4

Профилактика и лечение избыточной гипокоагуляции, вызванной ОАК [15]

МНО без кровотечения 5<МНО<9	Пропустить 1-2 приема препарата. Возобновить терапию при терапевтических значениях МНО или пропустить 1 прием препарата → вит.К ₁ — 1-2,5 мг. Если необходима срочная коррекция — принимать вит.К ₁ — 2-4 мг
МНО >9	Пропустить 1 прием препарата, принимать вит.К ₁ — 5 мг. При сохранении высоких значений МНО на протяжении 24-48 часов, принимать вит.К ₁ — 1-2,5 мг. Возобновить лечение при терапевтических значениях МНО
Небольшое кровотечение (гематурия, носовое кровотечение) Жизнеугрожающее кровотечение (внутричерепное или желудочно-кишечное)	Прекратить прием препарата на 1-2 дня и назначить вит.К ₁ — 0,5 мг в/в или 5-10 мг per os (при этом в/в введение вит.К ₁ должно проводиться со скоростью не более 1 мг/мин вследствие угрозы развития анафилаксии) Прекратить прием препарата. Назначить в/в вит.К ₁ — 5-10 мг (при необходимости его повторить) и вводить концентраты факторов II, IX, X или свежезамороженную плазму (15 мл/кг)
Кожные некрозы (чаще развиваются в первые недели терапии, преимущественно у женщин и возникают на бедрах, передней брюшной стенке, молочных железах)	Прекратить прием препарата, введение вит.К ₁ или свежезамороженной плазмы и, при возможности, концентрата протеина С. Последующий прием ОАК следует осуществлять только после точного выявления причин некрозов
Холестериновые эмболии, являющиеся причиной синдрома blue toe, livedo reticularis и др. ишемических осложнений [6]	Лечение ОАК должно быть немедленно прекращено

- после перенесенных острых инфекций, при наличии диареи;
- при изменении или дополнении терапии другими лекарственными средствами (например, барбитуратами, антибиотиками и др.)

Причинами увеличения протромбинового времени могут быть как эндогенные факторы (карцинома, коллагенозы, сердечная недостаточность, диарея, дефицит витамина К, лихорадка, нарушение функции печени), так и экзогенные факторы (алкоголь, индометацин, хинидин и др.).

Причинами уменьшения протромбинового времени также являются как эндогенные факторы (гиперлипидемия, гипотиреозидизм, некоторые злокачественные заболевания), так и экзогенные факторы (диуретики, галоперидол, пероральные контрацептивы и др. При лечении ОАК может отмечаться понос, тошнота, лихорадка, аллергические реакции, диффузное облысение. При лечении фенилином у некоторых больных — окрашивание ладоней в оранжевый цвет и мочи — в розовый (это связано с химическими превращениями фенилина в энольную форму и не представляет опасности).

Первые месяцы лечения обычно сопряжены с большим риском кровотечений (до 3%) вследствие неустойчивого уровня коагуляции при подборе дозы препарата.

К факторам риска кровотечений относятся:

- возраст старше 75 лет;
- артериальная гипертензия (диастолическое давление выше 110 мм рт. ст.);

- цереброваскулярные заболевания;
- почечная и печеночная недостаточность;
- злокачественные опухоли;
- алкоголизм;

Если во время терапии ОАК возникло кровотечение, необходимо оценить степень его тяжести, показания МНО, уточнить режим приема препарата и прием иных лекарств.

При кровотечении следует отменить препарат и немедленно приступить к внутривенному введению витамина К (конаксион) в дозе 5-10 мг со скоростью 1 мг/мин. Нормализация протромбинового времени происходит в течение 6 часов. В последующие дни витамин К назначается по 5 мг. С целью профилактики кровотечений витамин К (фитоменадион) назначают внутрь по 1-2 мг. Также назначают препараты группы витамина Р, аскорбиновую кислоту, при массивных кровотечениях вводят свежезамороженную плазму (75-150 мл).

Лечение избыточной гипокоагуляции, вызванной ОАК (в соответствии с Российскими рекомендациями по лечению оральными антикоагулянтами) приведены в табл. 4.

Таким образом, применение антикоагулянтов непрямого действия является эффективным для профилактики и лечения тромботических и тромбоэмболических осложнений, однако требует строгого лабораторного контроля за состоянием свертываемости крови (МНО) и назначается по индивидуальным схемам с учетом особенностей организма.

Литература

1. Барсуков В.А., Барсукова Л.Г., Леонов А.И. Влияние антикоагулянтов (производных индандиола-1,3) на тканевое дыхание, свободнорадикальные процессы при острых постгеморрагических состояниях организма. В кн: Механизмы реакций свертывания крови и внутрисосудистого тромбообразования. Саратов, 1971, с. 43.
2. Бокарев И.Н., Козлова Т.В. Принципы рациональной терапии оральными антикоагулянтами // Тромбоз, гемостаз и реология. №4(4), 2000; с.16-22.
3. Буадзе О.П., Новикова Н.В., Лакин К.М. В кн.: Противотромботическая терапия в клинической практике. Новое в теории, диагностике, лечении. М., 1982, с. 56-57.
4. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М., Универсум, 1993, с. 157-161.
5. Джин Д. Вилсон. Недостаточность витаминов и их избыток. В кн.№2: Внутренние болезни/Под ред. Харрисона Т.Р. Медицина, 1993 с. 446-447.
6. Джанашия П.Х., Назаренко В.А., Николенко С.А. Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Москва, 1997, с.94-95.
7. Кириченко Л.Л. Лечение непрямыми антикоагулянтами // Кардиология, М., 1988, 28, №10, с. 109-113.
8. Каркищенко Н.Н. Фармакологические основы терапии. Москва, "Медицина", 1996, с.131-132.
9. Кужман М.И., Матюшин Б.Н., Винокурова В.В. Соотношение свертывания крови с липидным аминокислотным энергетическим обменом в условиях гипокоагуляции, вызванной антикоагулянтами индандионового ряда. В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз Саратов, 1975. т.1. с.299.
10. Лакин К.М. Современные антитромботические средства//Хим.-фармац. журнал. 1984, с. 1180-1184.
11. Лечение оральными антикоагулянтами. Проект рекомендаций: Материалы VII Национальной конференции "Новое в изучении патогенеза, диагностики, профилактики и лечении патологии гемостаза".Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов.2002; №1. Приложение 1,с.5-21.
12. Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. Российские рекомендации. Приложение к журналу "Кардиология", №10, 2001.
13. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1, 13-е изд., новое. Харьков: Торсинг.1997; с.462-476.
14. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. Москва, 1999, с. 296-299.
15. Рекомендации Правления Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.А. Шмидта-Б.А. Кудряшова.// Москва, 2002 г.
16. Brownell A. et al. Prothrombin time and monitoring oral anticoagulant therapy//Br.J.Hosp.Med.,1986,36 (6),p.442-443.
17. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction// Lancet.1997; v.350, p.389-396.
18. Galvin G.P. Quality of oral therapy// Clin. Haematol.,1986, 8 (3), p. 268-269.
19. Julian D.G.,Chamberlain D.A., Pocock S.J. A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER Study): a multicentre unblinded randomised clinical trial//Brit. Med.J.1996; v.313, p.1429-1431.
20. Sutcliffe F.A., MacNicholl A.d., Gibson G.G. Aspects of anticoagulant action: a review of the pharmacology, metabolism and toxicology of warfarin and congeners//Rev. Drug. Metabol. Drug. Interaction. 1987; 2:225-72.
21. Stenflo J. Structural comparison of normal and dicumarol-induced and related coagulation factors / Ed. H.C. Hemker, J.J. Veltkamp, Leiden, Univ. Press., 1975,p.152-157.
22. Suttie J.W. Postribosomal synthesis of prothrombin under the influence of vitamin K.-In Prothrombin and related coagulation factor/ Ed.H.C.Hemker, J.J. Veltkamp, Leiden, Univ. Press., 1975,10,p. 135-151.
23. Wickramasinghe D.S.,Basu S.K.,Bansal S.K. Long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients//Departament of Medicine for the Elderly. Age-Ageing,1988, Nov., 17(6), p.388-396.

Поступила 19/05-2003