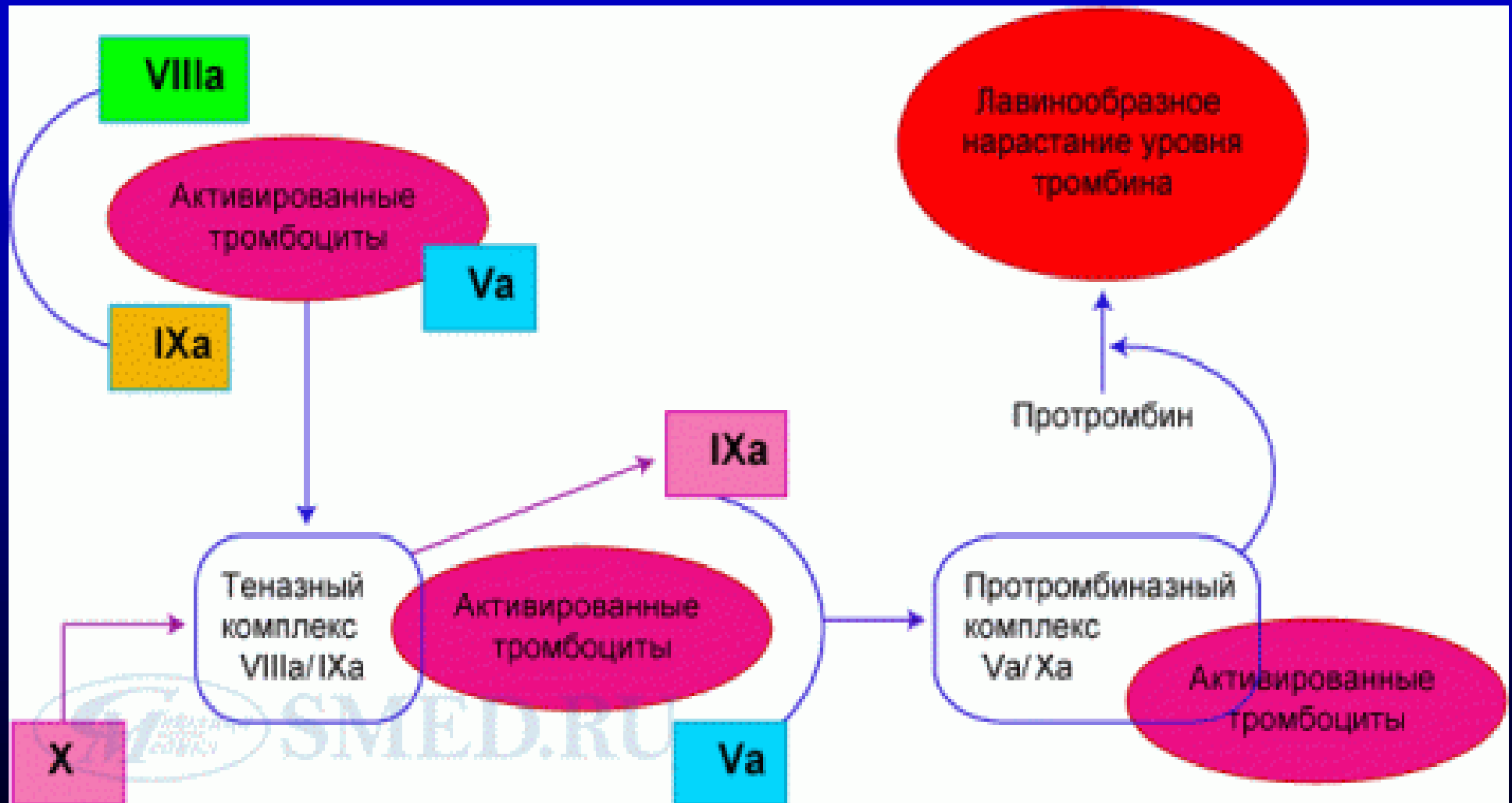


Клиническая фармакология непрямых антикоагулянтов

Чебоксары-2019

СИСТЕМА ГЕМОСТААЗА



История открытия...

- В 1940 г впервые выделенный из сладкого клевера гидроксикумарин, явившийся предшественником варфарина, вызвал в 1920 гг. массовый падеж крупного рогатого скота в Северной Америке и Канаде.
- Не случайно с 1948г. варфарин использовали в качестве крысиного яда!
- Лишь после того как в 1951г. один моряк неудачно попытался отравиться варфарином и полностью впоследствии поправился.
- С 1954 г- разрешен для клинического использования.
- Одним из первых выдающихся пациентов, получивших препарат после сердечного приступа, был президент США Дуайт Эйзенхауер. Что для американца лекарство, то для русского... Что? Есть такая версия, обнародованная в 2003г., согласно с которой Л.П. Берия и Н.С.Хрущев тайно использовали варфарин для отравления И.В. Сталина.

ФАРМАКОДИНАМИКА НАК

- НАК является антиметаболитами витамина К.
- Витамин К в организме существует в виде гидрохинона, эпоксида и хинона, постоянно превращающихся в названной последовательности из одной формы в другую.

Цикл витамина К

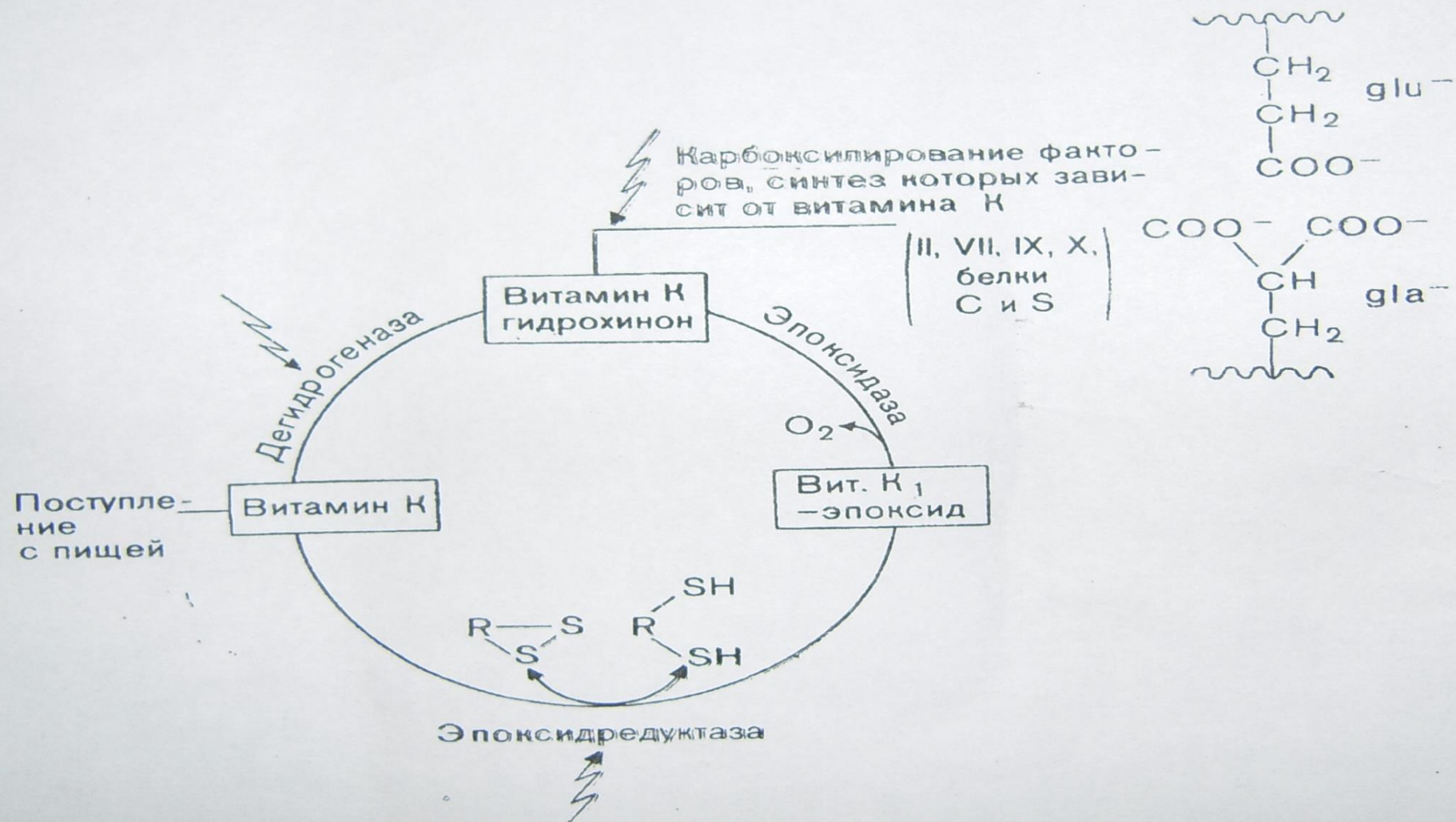




Рис. 1. Превращения витамина К, карбоксилирование белков и эффекты варфарина [8].

- В момент превращения гидрохиноновой формы в эпоксидную витамин К активирует специальную карбоксилазу, которая карбоксилирует остатки глутаминовой кислоты:
- 1) в факторах свертывания (II, VII, IX, X)
2) антикоагулянтных белках S и C, которые становятся активными
- 3) белках, связывающих Ca^{++} в плазме крови, канальцах почек и в костях - остеокальцин

Главный механизм действия НАК

- Блокада конечного этапа синтеза
- (γ -карбоксилирования) в клетках печени витамин К- зависимых факторов свертывания крови - факторов VII, X, IX и II(протромбина), а также двух антикоагулянтов - белков C и S.
- Эти препараты ограничивают включение активной формы витамина К в биосинтез факторов свертывания.

- Под влиянием НАК образуются неактивные белковые молекулы факторов (акарбоксии), не участвующие в процессе свертывания крови, а протеины С и S теряют свою антикоагулянтную активность.
- Выраженное снижение белка С наступает на начальном этапе приема НАК и совпадает с депрессией фактора VII.

- **Учитывая ингибирующее действие НАК на продукцию в организме белков С и S , следует воздержаться от назначения этих препаратов при тромбофилиях, обусловленных дефицитом указанных антикоагулянтов, а также при остром и подостром синдроме (ДВС), при которых уровень белка С может снижаться до очень низких цифр.**

- В результате применения НАК возникает **гипокоагуляция**, препятствующая образованию тромбина, развитию и прогрессированию тромбоэмболий.
- Степень гипокоагуляции зависит от соотношения между поступлением в организм витамина К и его антагонистов.

- В действии НАК имеется **латентный период**, так как скорость снижения всех четырех факторов свертывания неодинакова.
- Первым ↓ концентрация VII фактора, имеющего наименьший период полужизни (3-6ч).
- Плазменная концентрация других витамин К-зависимых факторов свертывания ↓ медленнее, так как их $T_{1/2}$ продолжительнее: 20-30ч для IX- X и 80-120ч для протромбина.

- Несмотря на то что синтез свертывающих факторов прекращается быстро, **антикоагулянтное действие НАК** проявляется только после элиминации уже циркулирующих в крови факторов свертывания.
- Отдельные факторы элиминируются с разной скоростью, в результате **антикоагулянтное действие проявляется через 72 ч после приема первой дозы.**

- Для получения наиболее выраженного антитромботического эффекта первостепенное значение имеет снижение содержания в плазме протромбина.
- Поэтому при переводе больного с введений гепарина или низкомолекулярных гепаринов (НМГ) на поддерживающую терапию или профилактику варфарином последний важно назначить за 4-5 дн. до отмены гепаринов, т.е. в течение 4-5 дн. больной должен получать 2 группы антикоагулянтов.

Другие эффекты НАК

- торможение процессов окислительного фосфорилирования в тканях, ↓ в них содержание K^+ и ↑ содержание Na^+ ;
- расслабление гладких мышц сосудов, кишечника, бронхов и желчных путей;
- ↑ в крови уровня ЛДГ и трансаминаз;
- урикозурическое действие;
- Небольшое угнетение функции щитовидной железы;

- **↓ концентрации в крови свободных жирных кислот, холестерина, активности панкреатической липазы, амилазы и энтерокиназы, ЩФ в 12-перстной кишке.**
- **седативные и анальгезирующие свойства;**
- **ослабление ангиогенеза в опухолях и возможное метастазирование последних, что способствует удлинению сроков жизни больных;**
- **повышение сосудистой проницаемости(увеличение ломкости капилляров)**

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Варфарин** быстро(в течение 3-6ч) и почти полностью всасывается при приеме внутрь и на 97-99% связывается с белками-альбуминами
- Поскольку он липофильный, лучше всасывается при приеме после еды. Молекулы свободного варфарины накапливаются в клетках печени, где синтезируются факторы свертывания.

- При печеночной недостаточности ↓ синтез альбуминов и ↑ свободная фракция варфарина.
- Высокий уровень билирубина способствует вытеснению варфарина из связи с белком и усиливает его действие.
- Образующиеся в печени метаболиты неактивны.
- Связанный с альбумином варфарин и неактивные метаболиты выводятся с мочой.

Фармакологические свойства НАК

Показатель	ВАРФАРИН	АЦЕНОКУМАРОЛ	ФЕНИНДИОН	ЭТИЛБИСКУ МАЦЕТАТ
T _{1/2} , ч	36-42	10	5	2,5
Способность кумуляции	++++	+++	++	+
Начало действия, ч	12-72	8-10	8-10	2-3
Максимальный эффект	5-7 сут	24-48ч	24-30ч	12-30ч
Сохранение эффекта после отмены, сут	2-5	2-4	1-4	2

Факторы, определяющие ответ на НАК

- **генетические**
- **характер основного и сопутствующего заболеваний**
- **Взаимодействие с другими ЛС**
- **Особенности диеты**
- **Неточность лабораторных методов контроля(например, при наличии волчаночного антикоагулянта)**
- **Несоблюдение врачебных рекомендаций**

Факторы, ослабляющие действие НАК

- Повышенное поступление витамина К с пищей (в том числе в составе пищевых добавок)
- Лекарственные взаимодействия(повышенное связывание в кишечнике, индукция цитохрома Р 450, др. механизмы)
- Хронический алкоголизм(увеличение печеночного клиренса)
- Генетическая резистентность
- Снижение катаболизма факторов свертывания крови и витамина К(гипотиреоз).

Факторы , усиливающие действие НАК

- **Недостаточное поступление витамина К с пищей(парентеральное питание)**
- **Недостаточная абсорбция витамина К в кишечнике(синдром мальабсорбции, обструкция желчевыводящих путей)**
- **Лекарственные взаимодействия(угнетение метаболизма НАК, угнетение образования витамина К в кишечнике, др. механизмы)**

- Генетические особенности (мутация пропептида IX фактора свертывания крови), **генетически обусловленная повышенная чувствительность:** варфарин метаболизируется изоферментом GYP2C9. У носителей «медленных аллелей» GYP2C9 *2 и GYP2C9*3 цитохрома P 450 генетически детерминировано снижение скорости метаболизма варфарина, поэтому необходим варфарин в дозе 1-1,5 мг/сут.

- **Нарушенный синтез факторов свертывания крови(заболевание печени)**
- **Повышенный катаболизм факторов свертывания крови и витамина К (гиперметаболические состояния - лихорадка, гипертиреоз).**

- **ВАРФАРИН** обеспечивает наиболее **стабильное антикоагулянтное действие** и является **препаратом выбора**.
- В меньшей степени это относится к аценокумаролу.
- **Фениндион** отличается **высокой токсичностью**.
- **Антикоагулянтный эффект этилбискумацетата неустойчив.**
- Поэтому эти НАК по возможности не использовать.

Чувствительность больных к НАК
вариабельна и обусловлена следующими
факторами

- Характером основного и сопутствующих заболеваний, функциональным состоянием печени, почек и щитовидной железы:
- *лихорадка, гипертиреоз, застойная ХСН, алкоголизм, ↑ уровня свободной фракции варфарина при ХПН и нефротическом синдроме и печеночной недостаточности - ↑ действие варфарина
- При гипотиреозе эффект варфарина ↓.

- **Взаимодействием с другими ЛС:**
усиливают эффект НАК- амиодарон, фторхинолоны, ЦФ III поколения, азитромицин, НПВС и др.- возможны **геморрагические осложнения.**
- **Ослабляют эффект НАК:** барбитураты (корвалол, валокордин), ГКС, диуретики (фуросемид, спиронолактон), повышенное поступление витамина К с пищей.

Продукты, богатые витаминами К

- Зеленый чай,
- соевое масло,
- тыква,
- капуста (зеленая листовая, цветная, брокколи, белокочанная, брюссельская),
- киви
- шпинат и др.

Показания к применению варфарина

- *I. Необходимость пролонгирования антикоагулянтной профилактики у больных с высоким риском тромбозов:*
- В ортопедии и онкологической практике (до 3-12 мес. и стойкой ликвидации тромбозов).
- При тромбофилиях (дефицит антитромбина III, АФС и др.)

- **Профилактика и лечение при наличии или угрозе рецидивирующих илеофemorальных тромбозов и тромбозов вен таза.**
- **При тромбозах глубоких вен нижних конечностей, особенно рецидивирующих, венозной недостаточности и высоком риске ТЭЛА и ее рецидивов.**
- **При длительной катетеризации сосудов.**

II. Пожизненная профилактика системных тромбозов

- При пароксизмальной и постоянной ФП склеротического генеза
- При дилатационной кардиомиопатии
- После комиссуротомии, особенно при наличии ФП
- После протезирования клапанов сердца.
- При коронарной недостаточности(ОИМ) в комплексе с АСК(до 160мг/сут) или клопидогрелем (75-37,5 мг/сут)

III. Периодически:

- После эндоваскулярных манипуляций-тромбартериозэктомии, установки кавафилтра (до ликвидации тромбинемии).
- После перенесенного инфаркта миокарда и шунтирования(в сочетании с АСК 75 мг/сут).
- При многих ситуациях варфарин назначают вслед за гепарином, НМГ

Абсолютные противопоказания к терапии варфарином

- Концентрация гемоглобина менее 7 ммоль/л (ниже 113г/л)
- I триместр беременности и с 36 нед. беременности
- Период новорожденности, особенно в первые 2 нед
- **Острый и подострый ДВС-синдром любого происхождения**
- Недавно перенесенный геморрагический инсульт(за 6 мес до начала лечения)

- Тяжелая почечная и печеночная недостаточность.
- Неконтролируемая артериальная гипертензия (САД 185ммрт.ст., ДАД 120ммрт.ст.).
- Желудочно-кишечные или урогенитальные кровотечения(в течение последнего года).
- Коагулопатии.
- Тромбоцитопении(исследование крови на Tr).
- Тромбофилии, обусловленные дефицитом белков C и S.
- Спинномозговая пункция.
- Инфекционный эндокардит.

Относительные противопоказания к терапии варфарином (риск кровотечения выше, чем польза от НАК)

- Острые гепатиты и циррозы печени с портальной гипертензией
- Деструктивные заболевания и активный туберкулез легких
- Перикардит
- Применение женщинами внутриматочных противозачаточных средств
- Наличие дренажных трубок

- **Обструкция желчевыводящих путей.**
- **Тяжелый сахарный диабет.**
- **Нарушения функции поджелудочной железы.**
- **Висцеральная карцинома.**
- **Варикозное расширение вен пищевода.**
- **Аневризма артерий.**
- **прием алкоголя и наркотиков.**
- **Отсутствие контакта с больным(деменция и психотические состояния у пациентов, не находящихся под наблюдением).**
- **Несоблюдение врачебных рекомендаций.**
- **Невозможность контроля МНО или, в крайнем случае, ПТИ.**

- При лечении НАК врач и пациент должны быть союзниками и решать следующие задачи :

ВРАЧ должен перед назначением НАК:

- **1. Указать показания в истории болезни или в амбулаторной карте.**
- **2. Провести следующие исследования:**
 - **ОАК с обязательным подсчетом тромбоцитов**
 - **Протромбиновое время, АЧТВ, МНО**
 - **ОАМ**
 - **Определение функционального состояния печени**

- **Оценить противопоказания, предполагаемую продолжительность терапии.**
- **Планировать МНО , т.е. уровень оптимальной гипокоагуляции, к которому следует стремиться, о чем должно быть записано в истории болезни или амбулаторной карте.**
- **Осуществлять подбор оптимальной дозы НАК, которая обеспечит профилактику тромбоза, не вызывая при этом кровотечения.**
- **Учитывать взаимодействия лекарственных препаратов (при назначении любого дополнительного средства).**

- Указать возможные факторы риска кровотечения у данного больного.
- Не назначать внутримышечных инъекций без большой необходимости.
- **Перед началом терапии объяснить пациенту особенности антикоагулянтной терапии, обучить основным концепциям ее безопасности и эффективности, а именно:**
 - - правильная диета с ограничением продуктов,
богатых витамином К.

- - важность регулярного контроля МНО.
- - невозможность приема некоторых
- лекарств(корвалол, валокордин, зверобой, негрустин, женьшень и др.), алкоголя и вообще самостоятельного приема любых препаратов без назначения врача.
- - сотрудничество с лечащим врачом.

- **ПАЦИЕНТ** должен:
- Вести дневник, в котором отмечаются:
значения МНО, доза принимаемого препарата, сопутствующая терапия, изменения самочувствия.
- Сообщать врачу о любых заболеваниях, возникших во время лечения НАК, о **появлении даже небольших кровотечений(носовых) или синячков.**

- Критерии эффективности и безопасности лечения НАК:
- МНО 2,0-3,0(средние показатели): ниже 2,0 возникает опасность тромбоэмболических осложнений, выше 3,0 возрастает риск кровотечений.
- ПТИ 30-50%.
- Увеличение АЧТВ в 2-4 раза.

- *Протромбиновый тест* - основной метод контроля терапии НАК. Он отражает содержание факторов VII, X, V, II и фибриногена.
- *В случаях выраженных геморрагий, в том числе гематом, при невысоком МНО (менее 2,5-3,0) необходимо сразу же исследовать состояние внутреннего механизма свертывания крови с помощью АЧТВ.*

- **Методика протромбинового теста:**
- **Определение времени свертывания цитратной плазмы после добавления тромбопластина и Ca^{++} .**
- **Тромбопластин**- частично очищенный экстракт тканей мозга, легких или плаценты разных млекопитающих, включая человека.
- **Время свертывания значительно варьируется в зависимости от источника и метода получения тромбопластина.**

- **Тесты безопасности:**

- выявление степени микрогематурии (анализ мочи по Нечипоренко) не реже 1 раза/3 дн. при подборе дозы НАК.
- Выявление геморрагий в местах наложения манжеты для измерения АД и вокруг мест инъекций, небольших носовых кровотечений, кровоизлияний в конъюнктиву или сетчатку глаза.

- **Режим дозирования НАК.**
- Начальная доза варфарина 5 мг в 17-19 ч.
- Более низкие стартовые дозы возможны для пожилых, пациентов пониженного питания, имеющих заболевания печени или высокий риск развития кровотечений. Подбор дозы препарата контролируется по МНО. В норме **МНО** составляет **0,7-1,1**

- При высоком риске тромбозов НАК назначают на фоне гепаринотерапии, т.к. в первые дни приема НАК снижение протеина С и S опережает снижение протромбина и может приводить к тромботическим осложнениям.
- В 1-ю нед. приема МНО определяют ежедневно. После достижения целевого МНО и стабильности показателя в течение 2 дн. МНО определяют 1 раз/нед. в течение 1 мес., затем 1 раз/мес.

- **Более частое определение МНО требуется при условии:**
- **Нестабильные результаты**
- **Изменение дозы препарата**
- **Назначение любого дополнительного средства**
- **Выраженные изменения в диете**
- **Кровотечение при МНО 2,0-3,0, в этом случае необходимо тщательное обследование больного и определение фактора IX(АЧТВ).**

- При **превышении** целевого уровня МНО доза варфарина должна быть снижена, контроль за уровнем МНО проводить чаще, больного необходимо обследовать тщательно на симптомы кровотечений и наличие эритроцитов в моче.
- При **снижении** МНО ниже целевого уровня проводят ступенеобразное повышение дозы варфарина на 0,12 мг ежедневно или через день.

- При повышении МНО до 4,0-4,5 и отсутствии геморрагий делают перерыв на 1-2 дн. до возврата МНО к целевому уровню.
- При повышении МНО более 5,0 необходима отмена на 1-2 дн. и назначение витамина К1(конакиона) 1,0 мг внутрь однократно.

- **Осложнения, вызываемые передозировкой кумаринов. Методы их устранения.**
- Риск геморрагий неуклонно возрастает по мере увеличения МНО: <2.5- они крайне редки, 2,5-3,0- редки и минимальны.
- Цель мониторингования - поддержать МНО **ниже 3,0-3,5**. При превышении этих цифр- снижать дозу варфарина, контроль МНО усилить и исследовать мочу на эритроциты.

Признаки кровотечений вследствие передозировки варфарина

- **Кровь в стуле и моче.**
- **Чрезмерное менструальное кровотечение.**
- **Образование синяков.**
- **Необычно обильные носовые кровотечения или кровоточивость десен.**
- **Кровотечения из патологических образований(опухоль, язва).**

- Чаще геморрагии возникают в возрасте 70-75 лет и старше (МНО при лечении НАК должен быть 1,4-1,7(максимально 2,0) и у онкологических больных.

Подходы к ведению больных с чрезмерно высокими значениями МНО и геморрагическими осложнениями

- **МНО выше 3,0 , но меньше 5,0.** Клинически значимые кровотечения отсутствуют.
- Рекомендуется снижение дозы или пропуск одного приема с возобновлением в более низкой дозе, когда МНО вернется в терапевтические границы.

- **МНО 5,0-9,0, нет кровотечения.**
- При отсутствии факторов риска кровотечения – пропуск 1-2 приемов с возобновлением в более низкой дозе.
- При повышенном риске кровотечений- пропуск 1 приема варфарины и прием витамина К1(фитоменадион, конакион) -1,0-2,5мг внутрь.

- Если необходима более быстрая коррекция (неотложная операция, удаление зуба)
- - 2,5-5,0мг витамина К1 внутрь, при высоком МНО через 24 ч возможен дополнительный прием 1,0-2,0 мг витамина К1 внутрь.

- **МНО более 9,0, нет клинически значимых кровотечений.**
- **Рекомендуется пропустить 1 прием препарата, витамин К1- 3,0-5,0 мг внутрь, тщательный контроль МНО, если МНО остается высоким, то через 24-48 ч повторный прием витамина К1- 1,0-2,5мг.**

- **МНО более 20** или тяжелое жизнеугрожающее кровотечение(внутричерепное или желудочно-кишечное) – прекращение приема препарата и внутривенная медленная инфузия 10мг витамина К1(за 30 мин): при необходимости в/в введение концентратов факторов II, IX, X или свежезамороженной плазмы(15мл/кг). Может потребоваться повторное введение витамина К1 каждые 12ч.

- При возобновлении приема варфарина после введения высоких доз витамина К1 необходимо использовать **гепарин для прекращения действия витамина К1 и восстановления чувствительности к гепарину**. Витамин К1 накапливается в печени, и его применение в дозе более 5 мг может стать причиной невосприимчивости к НАК вплоть до 1 нед.
- Небольшое кровотечение(носовое или гематурия)- 1 приема варфарина, витамин К1- 5,0-10,0мг внутрь, витамин Р(рутин)- 0,6мг внутрь.

Алгоритм ведения больного перед операцией

- *I- вариант*: может потребоваться отмена НАК за 4-5 сут, и операцию выполняют после нормализации МНО(менее1,2).
- Больной будет незащищенным на протяжении 2-3 сут.

- *II- вариант:* отмена препарата за 2 сут до операции и прием витамина К1 внутрь в дозе 2,5мг.
- Прием НАК после операции.

- **III-вариант:** при повышении риска тромбоэмболических осложнений на период отмены НАК назначают гепарин до восстановления терапевтических значений МНО.

- **IV вариант**(при стоматологических процедурах): достаточно местных кровоостанавливающих средств(аминокапроновая кислота, транексамовая кислота).
- Как правило , не требуется отмена или снижение дозы варфарина.
- В стационаре должны быть **антидоты НАК(конакион, фитоменадион)**.

- **Перевод с гепарина или низкомолекулярных гепаринов на поддерживающую терапию или профилактику варфарином.**
- **В течение первых 4-5 дн. больной должен одновременно получать гепарин и варфарин 5мг/сут.**
- **Ежедневный контроль МНО, при достижении МНО 2,0-2,5 гепарин отменяют.**

- **Перевод с НАК на гепарин: отменить НАК и через 2-3 сут начать инъекции гепарина.**
- **Проведение операций и инвазивных процедур(спинальная анестезия): лечение НАК прерывают за неделю до операции или инвазивных процедур.**
- **Начинают гепарин или низкомолекулярные гепарины. Показания МНО полностью нормализуются через 4-6 дн. Если необходима более быстрая коррекция, назначают витамин К1.**

Нежелательные лекарственные реакции(НЛР)

- Геморрагические осложнения часто связаны с недостаточно собранным анамнезом.
- VI А ССР Американский консенсус(2000г) выделяет следующие группы геморрагических осложнений:
 - **Минимальные**(микрогематурия, появление петехий и синячков на травмируемых одеждой, мочалкой или манжетой тонометра участков кожи, положительная проба Кончаловского-Румпель- Лееда

- **Малые**- более выраженная синячковость, видимая на глаз гематурия(окраска мочи в розовый цвет), умеренные носовые кровотечения без анемизации.
- **Большие** — обильные геморрагии (профузные желудочно-кишечные, почечные или носовые кровотечения, ретроперитонеальные и внутричерепные кровоизлияния, требующие срочной госпитализации и интенсивной терапии.

- *Кожные некрозы ягодиц, грудных желез, щек, полового члена (тромбоз венул и капилляров в подкожно-жировой клетчатке на 3-8-10 день приема препарата.
- Они обусловлены избыточной депрессией протеина С при нераспознанном наследственном дефиците протеина С.
Необходима отмена варфарина и трансфузия свежезамороженной плазмы либо в/в введение концентрата протеина С.

- * Аллергические реакции.
- * Головная боль, астения, лихорадка, летаргия.
- * Диспепсические расстройства: анорексия, тошнота, рвота, понос, боль в животе, нарушение вкуса, образование язв во рту, запоры.
- * Лейкопения, агранулоцитоз, лейкомоидные реакции
- * Нарушение функции печени: ↑ активности трансаминаз, желтуха, токсический гепатит

- ***Нарушение функции почек: альбуминурия, массивные отеки, дегенеративные изменения канальцев, острый аллергический туболоинтерстициальный нефрит, что проявляется лихорадкой, эозинофилией, высыпаниями наряду с мочевым синдромом.**
- ***Кожные проявления: сыпь, дерматит, буллезные высыпания, зуд, облысение**
- ***периферическая нейропатия**
- *** Остеопороз, парестезии**

- *Холестериновые микроэмболии
- (обычно через несколько недель лечения)
- *При недостаточно эффективной дозе возрастает риск различных тромбоэмболических осложнений.
- *Ретромбозы через 6-20 дней при внезапной отмене препарата.
- *ДВС-синдром.

Спасибо за внимание

