

Токтоналиева Н.У.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Toktonaliev N.U.

MODERN APPROACHES TO ANTICOAGULANT THERAPY

УДК: 615.31

Представлены результаты анализа современной научной литературы по практике применения синтетических антикоагулянтов в практической медицине. Суммированы данные по позитивным и негативным эффектам антитромботических средств.

Ключевые слова: синтетические антикоагулянты, тромбозы.

It is shown result of analysis of recent studies by practical using of synthetic anticoagulants in practical medicine. Datas of positive and negative sites antiplatelet effects are summarized.

Key words: synthetic anticoagulants, thrombosis.

Тромбозы как артериальные, так и венозные представляют собой важную проблему современной медицины. Следствием артериальных тромбозов является развитие таких грозных осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт, гангрена нижних конечностей. Венозные тромбозы объединяют два тесно связанных друг с другом, по условиям возникновения и клинической манифестации, заболевания: тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоз эмболию легочной артерии. Эти связанные между собой заболевания часто приводят к фатальному исходу и развитию ряда осложнений [1]. Проблема тромбозов актуальна и для акушеров, так как многие виды фетоплацентарной недостаточности и внутриутробной гибели плода обусловлены микротромбообразованием и облитерацией сосудов плаценты и ее ложа.

Отсюда следует актуальность дальнейших исследований по поиску новых, более эффективных методов медикаментозной профилактики и терапии тромбозов и тромбоз эмболий, которые приобретают в наши дни все большее и большее значение. При этом особенно актуальной является проблема создания и испытания, таких стабильно действующих антитромботических средств, которые могут длительно применяться во внебольничной, в том числе и в домашней обстановке, без систематического лабораторного мониторинга и риска передозировки или недостаточной дозировки используемого препарата. Возрастающая актуальность этой проблемы связана еще и с тем, что

список заболеваний, требующих многомесячного или пожизненного использования противотромботических средств, пополнился за счет коронарной болезни сердца, мерцательной аритмии и др. [2-7].

На основе анализа современной литературы по проблемам коагуляции крови нами обращено внимание на некоторые позитивные и негативные стороны антитромботических средств, применяемых в современной медицинской практике.

Как известно, противотромботические средства условно можно разделить на отдельные группы.

1. Ингибиторы функции тромбоцитов (антиагреганты) – ацетилсалициловая кислота (аспирин) и тиенопиридины - клопидогрель.

2. Антикоагулянты, которые в свою очередь подразделяются на:

а) антикоагулянты непрямого действия. К ним относятся кумарины (синкумар, пелентан, варфарин и др.) и фенилиндандионы (фенилин);

б) антикоагулянты прямого действия. К этой группе относятся получаемый из слизистой оболочки кишечника свиней нефракционированный гепарин и низкомолекулярные гепарины (НМГ);

в) синтетические пентасахариды-фондрапаринукс.

В научной литературе в достаточной мере освещаются вопросы, связанные с применением ингибиторов функции тромбоцитов.

Как известно, препараты из этой группы - ацетилсалициловая кислота (аспирин) и клопидогрель используются отдельно или в комплексе друг с другом для длительной профилактики и лечения тромбозов и тромбоз эмболий. Хотя аспирин не является препаратом выбора для профилактики тромбозов, метаанализ 80 исследований, в 53 из которых участвовали больные с хирургической патологией, показал, что применение указанного препарата в малых дозах снижает частоту развития тромбоза с 34 до 25% [8]. Использование энтеральных форм аспирина в малых дозах и особенно его сочетание с оксидом магния способствует снижению ряда осложнений (дисфункция желудка и др.). Хотя аспирин считается наиболее доступным и относительно безопасным [9], однако, у многих пациентов выявляется аспиринорезистентность тромбоцитарного гемостаза. Несмотря на наличие

аспиринорезистентности, в официальных рекомендациях, подтвержденных большими испытаниями, все еще предлагается пролонгированное (до одного года и более) применение аспирина, но в комбинации с клопидогрелем [10]. Также рекомендуется использование одного клопидогреля, эффективность которого не уступает действию аспирина и позволяет преодолеть аспиринорезистентность, хотя значительно удорожает лечение больного.

Более широкому арсеналу антитромботических средств из групп антикоагулянтов в литературе посвящены достаточно много научных работ.

В течение многих лет профилактика и лечение тромбозов и тромбоемболий осуществлялась двумя группами антикоагулянтов: прямого действия (нефракционированный гепарин) и непрямого действия или антагонисты витамина К (АВК) - кумарины (синкумар, пелентан, варфарин и др.) и фенилиндандионы (фенилин).

Преимуществом нефракционированного гепарина (НФГ) является возможность быстрого снижения и поддержания на необходимом уровне свертываемости крови. Но надо отметить, что при высокой эффективности действие препарата характеризуется кратковременностью [11]. Также основными недостатками гепарина являются возможность его применения только в условиях стационара в силу возникновения опасности сильного кровотечения, необходимость непрерывного лабораторного контроля во избежание передозировки препарата для каждого конкретного больного [12]. Неэффективность при пероральном приеме, возможность развития гепариновой тромботической тромбоцитопении (ГТТ) - осложнение требующее немедленной отмены препарата, а также опасность развития остеопороза при длительной гепаринизации, вплоть до перелома позвонков [2] составляют недостатки, ограничивающие его применение в определенной мере. Другим недостатком гепарина является то, что он понижает содержание антитромбина III (АТ-III), который является естественным физиологическим антикоагулянтом широкого спектра действия, на долю которого приходится около 80% всей антикоагулянтной активности плазмы. При снижении содержания АТ-III в плазме до 50-60% как наследственного, так и приобретенного генеза, создается высокая тромбогенная опасность. АТ-III является плазменным кофактором гепарина, поэтому антикоагулянтный эффект гепарина реализуется через АТ-III. Однако, уровень АТ-III истощается при лечении гепарином. Как известно, АТ-III блокирует почти все активированные ферментные факторы свертывания. Поэтому в настоящее время нет никаких сомнений в том, что дефицит естественного антикоагулянта АТ-III, закономерно

приводит к развитию множественных рецидивирующих тромбозов и эмболий [13].

К числу новых противотромботических препаратов относятся низкомолекулярные гепарины (НМГ), которые широко применяются для профилактики и комплексной терапии тромбозов, ишемий и инфарктов органов. Они достаточно изучены и во многих случаях заменяют НФГ. Ряд НМГ, в частности надропарин, намного реже, чем гепарин провоцируют ГТТ [14]. Но у многих больных, которые принадлежат к группам высокого тромбогенного риска, краткосрочное применение НМГ в первые 5 -10 дней после операции не купирует тромбинемии и циркуляции в крови фибрин-мономерных комплексов. Поэтому при оперативных вмешательствах необходимо продление введений антикоагулянтов от 3 до 12 месяцев. Использование НМГ для такой продленной терапии, продолжающейся после выписки пациентов из стационара, сопряжено с большими техническими трудностями и значительными материальными затратами. Поэтому традиционным стало переключение с введений НМГ на прием варфарина. Однако длительное использование кумаринов также сопряжено с рядом трудностей и риском негативных последствий.

В отличие от прямых антикоагулянтов, АВК издавна широко применяются для длительной или пожизненной профилактики и терапии тромбозов, но препараты этой группы имеют ряд недостатков. Во-первых, довольно трудно поддерживать оптимальные значения протромбинового индекса (или МНИ) 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. При длительной терапии 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.). Кроме того, из-за потенциального тератогенного эффекта непрямым антикоагулянтам противопоказаны по крайней мере в течение 1-го триместра беременности. Если во время беременности обязательна антикоагулянтная терапия (например, у женщин с протезами клапанов сердца), то вместо антикоагулянтов непрямого действия назначают обычный гепарин или НМГ.

К наиболее изученным селективным синтетическим пентасахаридам относится фондрапаринукс. Химическая структура фондрапаринукса базируется на природной структуре высокоаффинного к АТ-III пентасахарида,

содержащегося в НФГ и НМГ [15]. В отличие от гепарина этот препарат высоко стандартен, потенциально безвреден, и оказывает в комплексе с АТ-Ш прямое ингибирующее влияние на фактор Ха [16-18]. Испытание этого препарата после больших ортопедических вмешательств [19,20], при абдоминальных операциях [21], острых коронарных синдромах и тромбозах проксимальных вен показали [22], что он на 50-55% эффективнее НМГ (эноксапарин) и не способен вызывать гепариновую тромбоцитопению. Однако, еще недостаточно данных по безопасности указанного препарата при длительном применении.

В связи с этим большие перспективы ряд исследователей связывают с поиском антикоагулянтов из числа биоактивных веществ растительного происхождения, которые обладают рядом преимуществ над препаратами других групп. Прежде всего, это низкая токсичность, что позволяет их применять длительными курсами для профилактики и терапии тромбозов во внебольничной обстановке. С таких позиций, очевидно, что поиск и разработка антитромботических средств среди отечественных растительных ресурсов представляет большой научный и практический интерес.

Литература:

1. Turpie A.G. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases// *Atheroscler. Tromb. Vasc. Biol.*-2007.-Vol. 27. - P. 38-40.
2. Баркаган З.С., Момот А.П., Тараненко И.А. Основы пролонгированной профилактики и терапии антикоагулянтами непрямого действия: Метод. указания.- М.: Ньюдиамед; 2003.
3. Шилова А.Н., Ходорнеко С.А., Баркаган З.С. Медикаментозная профилактика в лечении онкологических больных// *Пробл. Гематол.* – 2002. – №2. – С.- 52-59.
4. Dahl O.E., Andreassen G., Aspelin T. et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery - results of double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin)// *Thromb. Haemost.* – 1997. Vol. 77. - P. 26-31.
5. Cohen A.T., Bailey C.S., Alikhan R. et al. Extended thromboprophylaxis with low molecular weight heparin reduced venous thromboembolism following lower limb arthroplasty – a meta-analysis// *Thromb. Haemost.* – 2001. Vol. 85. - P. 940-941.
6. Comp P.C., Spiro T.E., Friedman R.J. et al. for the Enoxaparin Clinical Trial Group. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement// *J. Bone Jt Surg.*– 2001. Vol. 83. - P. 336-345.
7. Prandoni P., Bruchi O., Sablioni P. et al. Prolonged thromboprophylaxis with oral anticoagulants after total hip arthroplasty: a prospective controlled randomized study// *Arch. Intern. Med.* – 2002. Vol. 162. - P.1966-1971.
8. Александер Р.В., Шлант Р.К. Клиническая кардиология: М.: Ньюдиамед; 2002.
9. Жаркова Т.В., Атауллаханова Д.М., Быкова Е.С. Влияние аценокумарола и аспирина на функцию тромбоцитов, маркеры тромбоза и внутрисердечный тромбоз у больных с мерцательной аритмией// *Кардиология.* – 2007. – №6. – С.- 31-36.
10. Yusuf S. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation// *N. Engl. J. Med.*– 2001. Vol. 345. - P.494-502.
11. Зелмена В.Н., Коптелова М.Н. Внутрисосудистое тромбообразование.-Рига : Зинатне, 1965.
12. Петрова Т.П. Гепарин в клинике сердечно-сосудистых заболеваний. Научные труды. –Краснодар; 1979.
13. Баркаган Л.З. Бишевский К.М. Архипов Б. Ф. Лабораторное дело.- М. 1981.
14. Баркаган З.С., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Фармакотерапия и профилактика тромбозов в терапевтической практике: Метод. указания.- М., 1997.-С.7-43.
15. Hirsh J. et al. Fondaparinux // *N. Engl. J. Med.*– 2007. Vol. 345. - P.58-60.
16. Samama M.M. Synthetic direct and indirect factor Xa inhibitors// *Thromb. Res.* – 2002. Vol. 106. - P. 267-273.
17. Keam S.J., Goa K.L. Fondaparinux sodium// *Drugs.* – 2002. Vol. 62. №11.-- P. 1673-1685.
18. Samama M.M. Evaluation of the pharmacological properties and clinical results of the synthetic pentasaccharide (fondaparinux) // *Thromb. Res.* – 2003. Vol. 109. - P. 1-11.
19. Eriksson B.I., Bauer K.A. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery // *N. Engl. J. Med.*– 2001. Vol. 345. - P.1298-1304.
20. Eriksson B.I., Lassen M.R. Penthifra plus investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip-fracture surgery // *Arch. Intern. Med.* – 2003. Vol. 163. - P.1337-1342.
21. Agnelli G. New developments and indications for Arixtra// *Satellite Symposium on XIX ISTH Congress.* – Birmingham; 2003. - P.14-15.
22. SoRelle R. Cardiovascular news (PENTUA study)//*Circulation.* – 2001.- Vol. 104.- P. 2053.

Рецензент: к. мед. н. Махмудова Ж.А.