КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Введение

Кровь - это внутренняя среда организма с многообразными функциями. Кровь является универсальной транспортной средой, с помощью которой в организме происходят перемещение питательных веществ, факторов защиты организма и передача информации между отдельными клетками и органами.

Благодаря крови поддерживается единство внутренней среды организма в самых различных аспектах. Плазма и форменные элементы крови участвуют в процессах гемостаза. Термин «гемостаз» охватывает все процессы, направленные на остановку кровотечения из травматически поврежденных сосудов с последующим восстановлением их целостности и проходимости для циркулирующей в сосудах крови. Гемостаз - физиологическая, жизненно необходимая реакция.

В систему гемостаза входят 4 основных компонента.

. Свертывающая система крови, представленная 13 факторами (коагуляционное звено).

. Тромбоцитарное звено (тромбоциты или кровяные пластинки).

. Антикоагуляционная система.

. Система фибринолиза: плазминоген и его эндогенные активаторы.

Лекарственные средства, влияющие на систему гемостаза, могут предотвращать образование тромбов, угнетают свертывающую систему крови и тромбоцитарное звено. Они могут способствовать растворению уже образовавшегося тромба, активируя фибринолитическую систему. И наконец, могут применяться при состояниях повышенной кровоточивости, когда их действие направлено на активацию свертывающей системы крови.

Лекарственные препараты, ингибирующие систему свертывания крови, называют антикоагулянтами. По механизму действия выделяют антикоагулянты прямого и непрямого типа действия.

. АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРЯМОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ

Общая характеристика

Антикоагулянты прямого типа действия (инъекционные антикоагулянты). Это быстродействующие средства, продолжительность их эффекта составляет несколько часов, вводят парентерально. Они эффективны как in vivo, так и in vitro.

Гепарин - природный антикоагулянт, синтезируется в эндотелиальных клетках, депонируется в тучных. Самая сильная органическая кислота в организме. По химической природе - мукополисахарид.

Механизм действия гепарина. Активность гепарина зависит от находящегося в плазме белка - природного ингибитора сериновых протеиназ - антитромбина III. Антитромбин III, связываясь с активированными свертывающими факторами (в частности, с тромбином IX, XI, XII), образует комплексы, лишенные протеолитической активности. В отсутствие гепарина такие комплексы формируются медленно (в течение 10-30 мин), а в присутствии гепарина для их образования требуется несколько секунд.

Гепарин обладает широким спектром биологического действия. При его применении нередко наблюдаются побочные эффекты. Помимо влияния на свертываемость крови он обладает гиполипидемическим, иммунодепрессивным действием, вызывает гипогликемию, снижение АД, повышает проницаемость капилляров, приводит к тромбоцитопении. Длительное лечение гепарином иногда приводит к остеопорозу с возможными спонтанными переломами ребер и позвонков. В настоящее время на фармакологическом рынке гепарин потеснил еще один природный антикоагулянт - гирудин. Он выделен из слюнных желез медицинской пиявки и впервые изучен в 1950-х гг.

Гирудин представляет собой небольшой пептид, сходный по структуре с гормоном роста, состоит из 66 аминокислотных остатков. К особенностям химического строения гирудина относятся:

) существование в молекуле нерасщепляемой протеазами пептидной связи лизин-пролин, которая придает ему устойчивость к гидролизу;

) наличие сильного отрицательного заряда, обусловленного С-концевым фрагментом (последними 16 аминокислотными остатками).

По механизму действия гирудин - прямой ингибитор тромбина. При взаимодействии гирудина с тромбином образуется высокоспецифический нековалентный комплекс, при этом тромбин инактивируется.

Сравнение антикоагулянтных свойств гирудина и гепарина свидетельствует о важных преимуществах гирудина. Во-первых, действие гирудина не опосредовано каким-либо эндогенным кофактором. Во- вторых, в отличие от гепарина он является слабым иммуногеном. Фармакологически инертен: не влияет на клетки крови, плазменные белки и ферменты. Эффективен при недостаточности антитромбина III, может быть также использован при тромбоцитопатиях.

Производство природного гирудина в промышленных масштабах сталкивается с трудностями. Начиная с 1994г. ведутся работы по получению рекомбинантного гирудина и его активных ферментов. В настоящее время в США, Франции, Германии созданы коммерческие препараты рекомбинантного гирудина, предназначенного для лечебных и диагностических целей.

К антикоагулянтам прямого действия относят натрия гидроцитрат. Механизм его противосвертывающего эффекта заключается в связывании ионов кальция (образуется кальция цитрат), необходимых для превращения протромбина в тромбин. Используется натрия гидроцитрат (4-5%) для стабилизации крови при ее консервировании.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ)

антикоагулянт гирудин кровь активатор

Результаты клинических исследований свидетельствуют об эффективности применения гепарина при остром инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии, тромбозе глубоких вен нижних конечностей и некоторых других состояниях. Однако невозможность с точностью предсказать выраженность антикоагулянтного эффекта требует регулярного и частого проведения лабораторных исследований для определения времени свертывания крови или активированного частичного тромбопластинового времени. Кроме того, гепарин обладает побочными эффектами, в частности он способен вызывать остеопороз, тромбоцитопению, а также способствует агрегации тромбоцитов. В связи с этим были разработаны низкомолекулярные гепарины (НМГ), выделенные из «нефракционированного» гепарина.

С химической точки зрения гепарин представляет собой смесь полимеров, состоящих из остатков сахаридов, молекулярная масса которых колеблется в пределах 5000-30 000 Д. Молекулы такого полимера имеют места связывания с антитромбином плазмы крови - определенная пентасахаридная последовательность.



Рис.1. Структурно-функциональная пентасахаридная последовательность гепаринов.

При взаимодействии гепарина с антитромбином активность последнего резко возрастает. Это создает предпосылки для подавления каскада реакций свертывания крови, благодаря чему и реализуется антикоагулянтное действие гепарина. Необходимо отметить, что «нефракционированный» гепарин содержит полимеры с различной длиной цепи. Небольшие по размеру молекулы гепаринов усиливают антикоагулянтное действие за счет подавления активности фактора Ха, однако они не способны усиливать эффект антитромбина, направленный на угнетение фактора свертывания крови Па. В то же время гепарины с большей длиной цепи повышают активность антитромбина в отношении фактора Па. Гепарины, которые активируют антитромбин, составляют третью часть таковых, входящих в состав «нефракционированного» гепарина.

Таким образом, с химической точки зрения НМГ являются гетерогенной смесью сульфатированных гликозаминогликанов. Лекарственные средства на основе НМГ имеют ряд преимуществ по сравнению с «нефракционированным» гепарином. Так, при их использовании можно с большей точностью предсказать дозозависимый антикоагулянтный эффект, они характеризуются повышенной биодоступностью при подкожном введении, более продолжительным периодом полураспада, низкой частотой развития тромбоцитопении, кроме того, нет необходимости регулярно проводить определение времени свертывания крови или активированного частичного тромбопластинового времени.



Рис. 2. Особенности антикоагуляционного действия «нефракционированного» гепарина (НФГ) и его низкомолекулярных производных (НМГ)

Таблица 1

Сравнительная характеристика НФГ и НМГ[8]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показатель | НФГ | НМГ |
| Биологическая активность | 30% | 90% |
| Частота введения | 4-6 раз в сутки | Максимально-2 раза в сутки |
| Лабораторный контроль | Обязателен | Не обязателен |
| Тромбоцитопении | + | - |
| Период полураспада | 50-60 мин | 1,5-4,5 часа |

Все НМГ имеют схожий механизм действия, но различная молекулярная масса обусловливает разную их активность в отношении фактора свертывания Ха и тромбина, а также различное сродство к белкам плазмы крови.

Препараты НМГ различаются по химической структуре, методам получения, периоду полураспада, специфическому действию, и поэтому они не могут быть взаимозаменяемыми. НМГ получают путем деполимеризации гепарина, выделенного из слизистых оболочек свиньи различными методами. Например, дальтепарин получают методом деполимеризации с использованием азотистой кислоты, эноксапарин - методом бензилирования с последующей щелочной деполимеризацией, для получения тинзапарина используют метод ферментативного расщепления «нефракционированного» гепарина с помощью гепариназы. Применяя различные способы деполимеризации, получают НМГ различной химической структуры с различным количеством мест связывания с антитромбином, а также других функциональных химических групп, которые принимают участие в реакциях противосвертывающей системы крови. В связи с тем что НМГ отличаются по своей химической структуре, соответствующие препараты данного ряда проявляют специфическую активность в отношении фактора свертывания Ха.

Необходимо также отметить, что препараты НМГ обладают различной биодоступностью, поэтому режим дозирования, способ введения и показания к применению каждого из них несколько отличаются. Иными словами, препараты НМГ не являются взаимозаменяемыми, их необходимо применять в соответствии с утвержденными показаниями.



Рис.3. Химическая структура некоторых низкомолекулярных гепаринов.

Таблица 2

Фармакологические и клинические эффекты низкомолекулярных гепаринов

|  |  |
| --- | --- |
| Мишень действия НМГ | Тромбин, белки, макрофаги, тромбоциты, остеобласты |
| Фармакологические свойства | Снижение активности фактора свертывания IIа; повышенная биодоступность; предсказуемый антикоагулянтный эффект; быстрая клубочковая фильтрация; низкая частота выработки антител к НМГ; незначительная активация остеобластов |
| Особенности применения | НМГ эффективны при подкожном способе введения; не требуют регулярного определения времени свертывания крови или активированного частичного тромбопласти- нового времени; продолжительный период полураспада; терапевтический эффект проявляется при приеме 1 раз в сутки; низкая частота развития тромбоцитопении, вызванной гепарином; низкая частота развития остеопороза. |

Наряду с опосредованными антитромбином эффектами НМГ оказывают несвязанное с антитромбином действие, в частности вызывают выделение тканевого ингибитора тромбопластина, подавляют освобождение фактора фон Виллебранда (секретируется тромбоцитами и эндотелиальными клетками и вызывает агрегацию тромбоцитов), устраняют прокоагулянтную активность лейкоцитов, улучшают эндотелиальную функцию и др.

В настоящее время в клинической практике с целью профилактики и лечения тромбозов используется около 10 наименований НМГ. Каждый из них имеет свой уникальный спектр антитромботического действия, что определяет профиль клинической эффективности. В таблице 3 представлена сравнительная характеристика зарегистрированных и применяемых в России препаратов данной группы [8].

Таблица 3

Сравнительная характеристика низкомолекулярных гепаринов

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Параметры | 1-е поколение НМГ | 2-е поколение НМГ |
|  | дальтепарин (Фрагмин) | Эноксапарин (Клексан) | надропарин (Фраксипарин) | Бемипарин (Цибор) |
| Средняя молекулярная масса, дальтон |  6000 |  4500 |  4300 |  3600 |
| Период полувыведения, ч | 2,3-2,8 | 4,0-4,4 | 3,7 | 5,2-5,4 |
| Соотношение анти-Ха/ анти IIа -факторной активности |  2,2/1 |  3,9/1 |  3,5/1 |  8/1 |

НМГ - современные эффективные лекарственные средства для лечения и профилактики различных тромбоэмболических состояний. НМГ действуют на различные механизмы системы свертывания крови, а также оказывают положительное влияние на клетки крови и эндотелия, ослабляя их проагрегантные свойства. Несомненное преимущество препаратов данного фармакологического ряда - отсутствие необходимости регулярного и частого взятия крови для определения времени свертывания крови и активированного частичного тромбопластинового времени.

Препараты антикоагулянтов прямого действия

Гепарин стандартный (нефракционированный; НФГ; гепарин- натрий Браун; гепарин «биохеми»; гепарин-рихтер).

Антикоагулянтное действие гепарина связано со способностью ингибировать тромбин и другие факторы свертывания крови (IX, X, XI и XII); он действует в комплексе с циркулирующими в крови кофакторами, основным из которых является антитромбин III (AT III). Индивидуальный ответ на введение НФГ труднопредсказуем из-за особенностей фармакокинетики, а также существенных различий антитромботической активности НФГ различных производителей и партий препарата. Поэтому подбор дозы НФГ (за исключением профилактического подкожного введения в малых дозах) осуществляется с помощью определения активированного частичного тромбопластинового времени, АЧТВ (через 4-6 ч после каждого изменения дозы и как минимум 1 раз в сутки при стабильных значениях показателя). При этом следует ориентироваться не на абсолютные значения показателя, а на степень его увеличения по отношению к нормальному (контрольному) уровню для лаборатории конкретного лечебного учреждения. Для подбора дозы используют номограммы.

Противопоказания: гемофилия и другие геморрагические диатезы; содержание тромбоцитов в крови < 100 000/мм3; тромбоцитопения, вызванная гепарином, в анамнезе; активные язвы желудка и кишечника; продолжающееся тяжелое кровотечение; недавнее внутричерепное кровотечение; тяжелая неконтролируемая АГ; тяжелое заболевание печени (в том числе варикозное расширение вен пищевода); тяжелая травма или недавно перенесенное хирургическое вмешательство (особенно на глазах и нервной системе); острый бактериальный эндокардит, аллегическая реакция.

Побочные эффекты: геморрагические осложнения, местная реакция в местах инъекции (раздражение, боль, гематома; редко некроз кожи - подозрение в отношении иммунной тромбоцитопении), тромбоцитопения (в том числе иммунная стромбозами), гиперкалиемия, остеопороз при длительном применении, аллегическая реакция; редко: головная боль, озноб, гипертермия, тошнота, рвота, запор, повышение активности печеночных ферментов (обычно бессимптомное, при продолжении лечения может нормализоваться), частая или длительная эрекция, периферическая нейропатия, облысение.

Взаимодействие: антикоагулянтный эффект НФГ уменьшается при одновременной в/в инфузии нитроглицерина (после прекращения лечения нитроглицерином иногда следует уменьшить дозу препарата); риск геморрагических осложнений возрастает при сочетании с антиагрегантами, непрямыми антикоагулянтами, фибринолитиками и НПВС. При сочетании с ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина ATI, калийсберегающими диуретиками увеличивается риск гиперкалиемии.

Передозировка: при возникновении геморрагических осложнений обычно достаточно прекратить введение НФГ. При необходимости в более быстром устранении влияния НФГ в качестве антидота следует ввести протамина сульфат (в/в инфузионно из расчета 1 мг препарата на 100 ЕД введенного НФГ).

Режим дозирования: с лечебной целью проводят постоянную в/в инфузию НФГ (с помощью инфузионного насоса); в отдельных случаях возможны п/к ин. в дозе, достаточной для преодоления низкой биодоступности. В обоих случаях необходим контроль АЧТВ. В профилактических целях используют п/к ин., иногда применяют прерывистое в/в введение (чрескожные манипуляции в просвете сосудов). Внутримышечное введение противопоказано из-за угрозы образования гематом.

Низкомолекулярные (фракционированные) гепарины

НМГ (далтепарин натрия, надропарин кальция, эноксапарин натрия) состоят из низкомолекулярных фрагментов гепарина. В отличие от НФГ, НМГ в большей степени ингибируют активированный X (Ха) ФСК, чем тромбин. Основные достоинства НМГ: способность блокировать каскад коагуляции на более ранних этапах, высокая биодоступность при п/к введении, более длительный Т (возможность вводить 1-2 р/сут), более предсказуемый антикоагулянтный эффект. При использовании НМГ реже развиваются тромбоцитопения и остеопороз. НМГ дозируют в ME активности против Ха ФСК. Подбор дозы осуществляют, ориентируясь на массу тела больного; при использовании стандартных профилактических и лечебных режимов достигнутый уровень анти-Ха активности в крови, как правило, не контролируют. В целом НМГ как минимум столь же эффективны и безопасны, как и НФГ, но их намного проще использовать. Препараты НМГ представляют собой отдельные, не взаимозаменяемые лекарственные средства. Поэтому определение показаний к их использованию, а также способа дозирования и длительности лечения основывается на результатах клинических исследований, выполненных с каждым конкретным препаратом в отдельности. Определение эквивалентных доз различных НМГ на основании их анти-Ха активности недопустимо.

Противопоказания, взаимодействие, передозировка сходны с не- фракционированным гепарином. У больных с выраженным снижением функции почек (КК < 30 мл/мин), патологическим ожирением (МТ > 1 50 кг или ИМТ > 50 кг/м2) и при беременности может потребоваться коррекция дозы с учетом достигнутого уровня анти-Ха активности в крови, по крайней мере при использовании достаточно высоких лечебных доз (при тяжелой почечной недостаточности повторно из-за возможности постепенного накопления препарата, при ожирении достаточно однократного определения, при беременности желательна оценка 1 раз в месяц). Протамина сульфат способен только частично устранить эффекты НМГ (< 60% анти-Ха активности). За 24 ч до крупной операции с риском массивной кровопотери рекомендуют перейти на в/в инфузию НФГ, действие которого прекращается быстрее и при необходимости полностью устраняется протамина сульфатом.

Препараты вводят подкожно в переднюю брюшную стенку, иногда внутривенно болюсно. Доза НМГ зависит от выбора препарата и цели его введения. Внутримышечное введение противопоказано из-за угрозы образования гематом.

Показания к применению антикоагулянтов прямого действия

· раннее лечение нестабильной стенокардии (НС) и ИМ;

· профилактика и лечение венозного тромбоза и ТЭЛА;

· чрескожные коронарные вмешательства;

· кардиоверсия у больных с затянувшимся пароксизмом МЦА, когда при чреспищеводной ЭхоКГ не обнаружено тромбов в полости левого предсердия, неотложная кардиоверсия;

· протезирование клапанов сердца;

· острая тромботическая окклюзия периферических артерий;

· операции с применением искусственного кровообращения;

· гемодиализ;

· ДВС-синдром.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ

Общая характеристика

В 1920-е гг. в Канаде было зарегистрировано новое заболевание крупного рогатого скота. Оно проявлялось кровоточивостью, иногда развивавшейся спонтанно, но чаще после травм. Результаты наблюдений позволили установить связь между кровоточивостью и использованием в качестве корма клевера, пораженного плесенью. Многочисленные исследования, проводившиеся в течение 20 лет, завершились выделением токсического фактора, вызывавшего кровотечение. Им оказался дикумарин.

Синоним дикумарина - ратицид («крысиный яд»), используется в целях дератизации. Животные погибают от множественных кровотечений. Но чувствительность к дикумарину у крыс неодинакова. Отмечено, что у отдельных животных существует генетически детерминированная толерантность к препарату.

Эффект препаратов этой группы развивается приблизительно через 24 ч и продолжается в течение нескольких дней. Антикоагулянты непрямого действия эффективны только в условиях целого организма; in vitro они не действуют.

По механизму действия непрямые антикоагулянты - антагонисты витамина К, они ингибируют работу фермента редуктазы витамина К, в результате образующаяся окисленная форма витамина К не превращается в активную восстановленную форму. Антикоагулянты непрямого действия предназначены для перорального приема, они нарушают синтез в печени протромбина, других факторов свертывания крови (VII, IX, X), антикоагулянтных протеинов С и S. Контроль за эффективностью и безопасностью лечения осуществляют с помощью МНО. Для развития полного эффекта антикоагулянтов непрямого действия требуется не менее 4 суток. По этой причине при необходимости быстрого антикоагулянтного действия одновременно с ними назначают гепарин в лечебной дозе.

Препараты антикоагулянтов непрямого типа действия

В зависимости от химической структуры непрямые антикоагулянты подразделяют на производные монокумарина (варфарин, аценокумарол), дикумарина (этил бискумацетат) и индандионы - препарат фениндион (фенилин).

Варфарин обеспечивает наиболее стабильное антикоагулянтное действие, лучше всего изучен и является препаратом выбора. После приема внутрь препарат всасывается почти полностью, максимальное содержание в крови регистрируется через 2-12 ч. Через 36 ч после введения начальной дозы 40-50 мг достигается терапевтический уровень протромбина, эффект сохраняется еще в течение 36 ч. Около 96% препарата связано с плазменным альбумином. Уровень варфарина в плазме более стабилен в период лечения по сравнению с другими непрямыми антикоагулянтами. После отмены препарата протромбиновое время возвращается к норме через 3 суток. Препарат обладает кумулятивными свойствами, и при его отмене необходимо постепенное уменьшение дозы.

Аценокумарол (синкумар). Дозу препарата подбирают, исходя из изменения протромбинового времени. Суточную дозу синкумара следует принимать в один прием в одно и то же время.

Фениндион отличается высокой токсичностью, антикоагулянтный эффект этилбискумацетата неустойчив, поэтому эти непрямые антикоагулянты, по возможности, не рекомендуется использовать. Фениндион дает более выраженные побочные эффекты по сравнению с кумаринами; эффект непродолжительный, развивается быстро. После приема терапевтической дозы действие развивается через 24 ч. При прекращении лечения протромбиновое время возвращается к норме через 48-72 часа. Может вызывать аллергические реакции и угнетать кроветворение.

Показания для назначения непрямых антикоагулянтов (НА):

· длительная профилактика и лечение венозного тромбоза и ТЭЛА;

· профилактика тромбоэмболии при мерцательной аритмии у больных высокого риска;

· протезы клапанов сердца; вторичная профилактика инфаркта миокарда (ИМ);

· тромб в полости левого желудочка после недавно перенесенного ИМ;

· профилактика тромбозов при антифосфолипидном синдроме.

Применение непрямых антикоагулянтов очень часто является причиной лекарственного взаимодействия. Действие непрямых антикоагулянтов усиливают другие противотромботические средства, амиодарон, анаболические стероиды, статины, ко-тримоксазол, эритромицин, флуконазол, итраконазол, метронидазол, омепразол, фенилбутазон, пропафенон, морацизин, пропранолол, ципрофлокса- цин, хинидин, тамоксифен, тетрациклин, норфлоксацин, офлоксацин и др. Действие непрямых антикоагулянтов ослабляют барбитураты, карбамазепин, хлордиазепоксид, гризеофульвин, рифампицин, витамины К и С, а также авокадо (в больших количествах), яйца, говяжья и свиная печень, зеленый чай и покрытые листьями зеленые овощи, некоторые пищевые добавки. Алкоголь способен как усилить, так и уменьшить действие непрямых антикоагулянтов.

Подход к использованию непрямых антикоагулянтов при хирургических вмешательствах (целесообразность отмены лекарственных средств и нормализации МНО, необходимость гепарина и его доза в периоперационный период) зависит от риска тромбоэмболических осложнений при уменьшении выраженности антикоагуляции и вероятности кровотечения во время вмешательства.

Заключение

Таким образом, антикоагулянты используют для профилактики и терапии венозного тромбоза. Опасность венозного тромбоза определяется возможностью эмболии сосудов легких, мозга, других жизненно важных органов. Пациенты с осложненными терапевтическими и хирургическими заболеваниями относятся к группе риска возникновения венозных тромбозов и тромбоэмболий. Применение низкомолекулярных гепаринов снижает риск тромбозов глубоких вен и их осложнений.

Антагонисты витамина К (непрямые антикоагулянты) занимают лидирующие позиции в качестве препаратов выбора для профилактики тромбоэмболических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Терапия НА остается важным и обязательным показанием у лиц с протезированными клапанами сердца. Не исключено их применение при инфаркте миокарда и в после операционном периоде при наличии противопоказаний к применению гепарина. Однако крайняя непредсказуемость эффекта НА при фиксированном дозировании определяет необходимость коагулогического контроля при их применении. Вместе с тем, по мнению ведущих специалистов, в настоящее время НА являются безальтернативными препаратами, обладающими наибольшей доказанной эффективностью в профилактике тромботических осложнений.

В испытаниях SPORTIF III и V (2003) первый пероральный антикоагулянт из группы прямых ингибиторов тромбина ксимелагатран (ximelagatran) показал сходную с варфарином эффективность в профилактике инсультов у больных с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. Однако наблюдали развитие печеночной недостаточности при долговременной терапии. В 2006г. фирмой Astra Zeneca препарат был изъят с рынка и его выпуск прекращен.

Поиск альтернатив НА продолжается.

Список использованной литературы

1. Биохимическая фармакология: Учебное пособие / Под ред. П.В. Сергеева, Н.Л. Шимановского. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. - 624 с.: ил.

. Бокарев И.Н., Щепотин Б.М., Ена Я.М. Внутрисосудистое свертывание крови. - Киев: Здоров’я, 1989. - 240 с.

. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Учеб. / Под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. -640с. - (Серия «XXI век»).

. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 16-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010. - 1216с.

. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств. - М.: Бином, 2002; - 705с.

. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Низкомолекулярные гепарины: возможности применения. Кардиология. 1995; 10: 86-90.

. Фармакология: Учебное пособие / Под ред. В.В. Майского. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 400с.

. Шилов, А.М. Прямые антикоагулянты в профилактике сердечно-сосудистых осложнений в хирургической и терапевтической практике/ А.М. Шилов//Трудн. пациент.-2012.-Т.10.№5.-С.49-54.

. Шимановский Н.Л., Епинетов М.А., Мельников М.Я. Молекулярная и нанофармакология. - М.: ФИЗМАТЛИТ, 2010. - 624с.

10. Harenberg, J. Future of Anticoagulant Therapy/J. Harenberg, M. Wehling// Cardiovascular Therapeutics. - 2011.-29. - P. 291-300.

. Fox, B.D. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomized controlled trials./ B.D. Fox, S.R .Kahn, D. Langleben et al. // BMJ, 2012 345: e7498.