**Клиническая фармакология непрямых антикоагулянтов**

**1. Классификация, механизм действия непрямых антикоагулянтов**

Непрямые антикоагулянты (пероральные антикоагулянты) антагонисты витамина К (последнее название принято в англоязычной литературе, и его всё более широко используют в русскоязычной медицинской литературе)

По химической структуре антикоагулянты непрямого действия подразделяются на три основные группы:

· монокумарины - варфарин, маркумар, синкумар;

· дикумарины - дикумарин, тромексан;

· индандионы - фенилин, дипаксин, омефин. Препараты третьей группы вышли из употребления во всем мире в связи с нестабильностью их действия, токсичностью и рядом серьезных побочных эффектов.

В зависимости от быстроты начала гипокоагуляционного эффекта продолжительности последствий АНД подразделяются:

А - на высококумулятивные с длительным периодом действия (синкумар, дикумарин),

Б - препараты со средними кумулятивными свойствами (неодикумарин); В-быстродействующие (через 10-12 часов от начала приема) с коротким (около двух суток) последствием. К числу последних относится варфарин - с ранним гипокоагуляционным эффектом (по сравнению с другими кумаринами) и быстрым устранением отрицательных проявлений при снижении дозы или полной его отмены [5,6].

Механизм антикоагулянтного действия кумаринов, а также производных индандиона хорошо изучен. Он заключается в конкурентном антагонизме непрямых антикоагулянтов с витамином K1.

Известно, что многие факторы свертывающей системы крови синтезируются в печени, причем в большинстве случаев их биосинтез происходит без участия жирорастворимого витамина К. От наличия витамина К1, зависит синтез всего четырех факторов свертывания (протромбина, факторов VII, IX и X), а также двух антикоагулянтных белков (протеина С и S). Витамин - К, служит ключевым кофактором в реакции карбоксилирования этих шести факторов свертывания или антикоагуляции, в результате которой они превращаются в активные белки.

Установлено, что в печени витамин К, присутствует по меньшей мере в трех различных формах. Сам по себе витамин К1 (хинон) не обладает биологической активностью. Активным он становится лишь после восстановления в форму гидрохинона, которое происходит в микросомах печени под действием хинонредуктазы. В процессе карбоксилирования зависимых от витамина К белков витамин K-гидрохинон превращается в витамин K-эпоксид, который под действием эпоксидредуктазы вновь превращается в витамин - К-хинон. Таким образом, три известные формы витамина К1 последовательно превращаются одна в другую, образуя цикл витамина К.

Непрямые антикоагулянты нарушают функционирование цикла витамина К, подавляя активность витамина К-эпоксидредуктазы и, возможно, хинонредуктазы. При этом не происходит образования активной формы витамина К1 и в итоге уменьшается синтез всех четырех зависимых от витамина К факторов свертывания [2,5].

Скорость, с которой снижаются в плазме концентрации зависимых от витамина К факторов свертывания после начала антикоагулянтной терапии, зависит от их Т 1/2 который для протромбина (т.е. фактора II) составляет от 80 до 120 ч, для факторов IX и Х - 20-30 ч и для фактора VII - 3-7 ч.

После латентного периода, разного для каждого из непрямых антикоагулянтов, протромбиновое время, которое обычно используют для контроля за антикоагулянтной терапией, начинает увеличиваться. Это увеличение происходит главным образом за счет снижения концентрации фактора VII, имеющего наименьший Т1/2 Концентрация других зависимых от витамина К факторов свертывания в плазме крови снижается медленнее, так как их Т1/2 продолжительнее. Через 3-7 дней снижение концентрации всех четырех зависимых от витамина К факторов свертывания достигает практически одинакового уровня, что имеет важное значение для эффективной антикоагулянтной терапии тромбозов (белоусов).

Обобщенно механизм действия непрямых антикоагулянтов можно представить рисунком 1.



Рисунок 1. Механизм действия антикоагулянтов

Применение АНД показано при необходимости длительной и непрерывной антикоагулянтной терапии или профилактики при наличии или угрозе рецедивирующих венозных тромбозов различной локализации, в особенности при высоких илеофеморальных тромбозах и тромбозах вен малого таза, которые определяют высокий риск.

Беспрерывное длительное применение АНД показано при пароксизмальных или постоянных формах мерцания предсердий (особенно атеросклеротического генеза) и в случаях наличия внутрипредсердного тромба, что является высоким фактором риска развития мозговых инсультов.

Многолетний прием АНД показан при протезировании клапанов сердца, когда вероятность тромбоэмболических осложнений очень высока, особенно в первые несколько лет после протезирования. Пожизненная антитромботическая терапия показана при ряде наследственных или приобретенных тромбофилий: дефицит антитромбина III, антифосфолипидный синдром.

Длительное применение АНД показано в сочетании с кардиоселективными b-блокаторами при лечении дилатационной и гипертрофической кардиопатий, так как параллельно с прогрессированием сердечной недостаточности имеет высокий риск развития внутрисердечных тромбов и, как следствие, ишемических инсультов различных внутренних органов. Аналогичное пролонгированное (не менее 3 месяцев) применение АНД показано вслед за использованием гепаринов у ортопедических больных после пластики суставов конечностей, при лечении переломов костей (особенно нижних конечностей) и обездвиженных больных с целью профилактики [1,8].

антикоагулянтный кумарин тромбообразование витамин

**2. Клиническая фармакология основных представителей группы непрямых антикоагулянтов**

В мировой клинической практике наибольшую популярность приобрел Варфарин, который входит в десятку самых часто назначаемых сердечно-сосудистых препаратов и традиционно рассматривается в качестве «золотого стандарта» при испытаниях новых пероральных антикоагулянтов.

Варфарин представляет собой рацемическую смесь, содержащую примерно равные количества двух оптически активных изомеров - R- и.S - формы. Эти изомеры варфарина различаются по активности, путям элиминации и величине Т1/2. Так, S-варфарин в 4-5 раз активнее его Дизомера. Оказывает непрямое антикоагуляционное действие: угнетая в печени синтез ряда факторов, участвующих в регуляции процесса свертывания крови. Предупреждает образование новых тромбов и препятствует увеличению уже сформировавшихся[3].

Фармакокинетика: Полностью всасывается из ЖКТ. Cmax в крови достигается через 4 ч после приема внутрь. Связывается с белками крови на 97-99%. Терапевтическая концентрация в плазме крови составляет 1-5 мкг/мл. Метаболизируется в печени при участии микросомальных ферментов, содержащих цитохром P450, с образованием малоактивных и неактивных метаболитов. Выводится, в основном, с мочой (92% - в виде метаболитов) и в небольшом количестве - с желчью. T1/2 составляет 20-60 (в среднем 40) ч. При нарушении функции печени синтез факторов свертывания снижается, а метаболизм варфарекса замедляется, что приводит к усилению его антикоагуляционного эффекта.

Показания: Профилактика и лечение заболеваний, обусловленных тромбообразованием: (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легких, мерцание предсердий, инфаркт миокарда); протезирование сердечных клапанов.

Противопоказания: Гиперчувствительность, острое кровотечение (или угроза его развития), бактериальный эндокардит, выраженная недостаточность печени и почек, острый ДВС-синдром, дефицит белков C и S, тяжелые заболевания печени и почек, обтурационная желтуха, сахарный диабет, тяжелая артериальная гипертензия, геморрагический диатез, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, кровоизлияние в головной мозг, алкоголизм, недавно перенесенные или предполагаемые сложные операции и диагностические процедуры, беременность.

Побочные действия: со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): наиболее часто - кровотечения или кровоизлияния в различные органы и ткани. Редко - нарушение кровообращения в конечностях (темно-красный цвет кожи пальцев на ногах) или внутренних органах, изменение картины крови.

Со стороны органов ЖКТ: редко - тошнота, рвота, понос, боли в животе, нарушение функции печени.

Со стороны кожных покровов: редко - аллергические реакции (зуд, крапивница, воспаление), выпадение волос (обратимое). Прочие: редко - слабость, лихорадка.

Передозировка: О хронической передозировке свидетельствуют кровотечение из десен, носовое кровотечение, чрезмерное менструальное кровотечение, сильные и длительные кровотечения из мелких поверхностных ран и порезов, кровоизлияния в кожу, наличие крови в моче и кале и др.

Способ применения и дозы: внутрь, в один прием, в одно и то же время суток. Начальная доза (первые 2-4 дня) 10-15 мг, затем ее постепенно регулируют, в соответствии с показателем свертываемости крови - международным нормализованным отношением (МНО). После достижения желаемого уровня МНО (2,0-3,0, а в отдельных случаях 3,0-4,5) назначают поддерживающую дозу, обычно составляющую 2-10 мг в день.

Меры предосторожности: в ходе лечения следует тщательно следить за состоянием свертывающей системы крови, женщинам репродуктивного возраста необходимо пользоваться противозачаточными средствами. В начале лечения лабораторный контроль за МНО осуществляют каждый день, в течение последующих 3-4 нед - 1-2 раза/нед, позже - каждые 1-4 нед. Более частый дополнительный контроль необходим при совместном применении варфарекса с какими-либо препаратами или перед плановой операцией. Пожилым, ослабленным больным обычно назначают более низкие дозы [9,10].

**Аценокумарол (синкумар**) Антикоагулянт непрямого действия, антагонист витамина К, нарушает синтез протромбина (фактора свертывания крови II), проконвертина (фактора свертывания крови VII), факторов IX и X. Максимум действия - через 24-48 ч после перорального приема. После отмены содержание протромбина восстанавливается на 2-4 день.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается в ЖКТ, Cmax в крови - через 1-8 ч после приема. Связь с альбуминами плазмы крови свыше 90%.

Фармакодинамика. Нарушает синтез протромбина и других витамин K-зависимых факторов свертывания крови (VII, IX, X).

Показания. тромбоз, тромбофлебит, тромбоэмболические осложнения при инфаркте миокарда, эмболический инсульт, тромбоэмболии различных органов (профилактика и лечение). В хирургической практике - для предупреждения тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде.

Противопоказания. Гиперчувствительность, геморрагический диатез; гипокоагуляция; почечная недостаточность; печеночная недостаточность; артериальная гипертензия; злокачественные новообразования; диабетическая ретинопатия; физическое истощение, гипопротромбинемия (меньше 70%); гиповитаминоз К и С, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, перикардит; беременность, период лактации.

Побочные действия. Тошнота, диарея, алопеция, головная боль, кровоточивость, геморрагии на коже и слизистых оболочках (по степени уменьшения вероятности): гематурия, кровотечения из десен, петехии, посттравматическая гематома, мелена, метроррагия, гемартроз, геморрагический инсульт; некрозы кожи, аллергические реакции: лихорадка, кожные высыпания; синдром «отмены» - повышение риска тромбообразования.

Способ применения и дозы: Внутрь. В первый день - однократно 8-16 мг; на второй день - 4-12 мг; на третий день - 6 мг; принимают в одно и то же время. Поддерживающая доза (после снижения величины протромбинового индекса до 50%) - 1-6 мг.

Особые указания: Во время лечения необходим контроль за общим состоянием пациента и изменениями в свертывающей системе крови [9,10].

**Фениндион (фенилин)**. Антикоагулянт непрямого действия; обладает K-антивитаминной активностью, тормозит образование протромбина, вызывает гипопротромбинемию, уменьшает образование VII, IX, X факторов свертывания крови, снижает толерантность плазмы к гепарину. Действие наступает через 8-10 ч и достигает максимума через 24-30 ч.

Фармакокинетика. После приема внутрь быстро и практически полностью всасывается. Проходит гистогематические барьеры и накапливается в тканях. Метаболизируется в печени с участием цитохрома Р450. Выделяется почками в неизмененном виде и в виде метаболитов.

Показания. Профилактика тромбоэмболии (в т.ч. при инфаркте миокарда, после хирургических вмешательств); тромбоз коронарных сосудов, тромбофлебит и тромбоз глубоких вен нижних конечностей; профилактика тромбоза после операции по поводу протезирования клапанов сердца (постоянный прием).

Противопоказания. Гиперчувствительность, гемофилия, гипокоагуляция, беременность (I триместр). С осторожностью. Пожилой возраст, печеночная и / или почечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии (в т.ч. в онкологии), эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, перикардит, послеродовой период.

Дозирование. Внутрь, в первый день - в суточной дозе 0.12-0.18 г. в 3-4 приема, во второй день - 0.09-0.15 г./сут, затем - по 0.03-0.06 г. в день в 1-2 приема, под контролем протромбинового времени.

Высшая разовая доза для взрослых - 0.05 г., суточная - 0.2 г. Прекращение лечения следует проводить постепенно.

Побочное действие. Головная боль, тошнота, диарея, токсический гепатит, лихорадка, угнетение костномозгового кроветворения, окрашивание ладоней в оранжевый цвет, мочи - в розовый, аллергические реакции (лихорадка, дерматит).

При длительном применении - микро- и макрогематурия, кровотечения из полости рта и носоглотки, из ЖКТ, кровоизлияние в мышцы.

Особые указания. Необходим систематический контроль протромбинового соотношения (нормальные показатели - 2.0-4.0), анализов мочи для раннего выявления гематурии. Не следует назначать во время менструации (прекращают за 2 дня до начала) и в первые дни после родов [9,10].

Факторы влияющие на терапию антикоагулянтами. При длительной терапии антикоагулянтами 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., табл. 1 [5].

Таблица 1. Факторы, влияющие на чувствительность больных к непрямым антикоагулянтам

|  |
| --- |
| I. Факторы, усиливающие антикоагудянтное действие антивитаминов К |
| А. Эндогенные факторы | Гипертермия (лихорадка). Диффузные болезни соединительной ткани (коллагенозы). Гипертиреоз (тиреотоксикоз). Заболевания печени (гепатит, цирроз печени). Дефицит витамина К в организме. Злокачественные опухоли. Диарея/стеаторея (синдром нарушенного всасывания). Хроническая сердечная недостаточность |
| Б. Экзогенные факторы. | Аллопуринол (зилорик, милурит). Амиодарон (кордарон, седакорон) Анаболические стероиды (нерабол, нераболил, ретаболил) Антибиотики Аминогликозиды (гентамицин, стрептомицин, тобрамицин и др.) Пенициллины (ампициллин, пенициллин в высоких дозах) Тетрациклины (тетрациклин, хлортетрациклин и др.) Фторхинолоны (офлоксацин, ципрофлоксацин и др.) Цефалоспорины (цефалоридин, цефамандол, цефотаксим и др.) Эритромицин Аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, индометацин, диклофенак и Др.) Вакцина вируса гриппа Витамин Е (токоферол) в больших дозах Гепарины и гепариноиды Гиполипидемические препараты Вастатины (ловастатин, симвастатин; правастатин, флювастатин и др.) Фибраты (клофибрат, гемфиброзил, безафибрат, фенофибрат, ципрофибрат и др.) Декстраны (реомакродекс, макродекс) Диазоксид (гиперстат) Дипиридамол (персантил, курантил) Ингибиторы моноаминооксидазы (ниаламид, трансамин) Метилдопа (альдомет, допегит) Метронидазол (трихопол) Омепразол (лосек, омезол) Пентоксифиллин (трентал, агапурин, пентилин, пентомер) Пероральные сахароснижающие препараты Производные сульфанилмочевины: толбутамид (бутамид), хлорпропамид (диабенезе) и др. Бигуаниды: буформин (силубин), фенформин (диботин) и др. Пропафенон (ритмонорм, ритмол) Сульфаметоксамин-триметоприм (септрин, бактрим) Сульфаниламиды длительного действия (сульфамонометоксин, сульфадиметоксин и др.) Тиклопидин (тиклид) Тиреоидные гормоны (тиреоидин, тироксин, декстротироксин) Трициклические антидепрессанты (амитриптилин, нортриптилин, мелипрамин и др.) Хинидин (кинилентин, хинидин-дурулес и др.) Хинин Циклофосфамид (пиклофосфан) Циметидин (тагамет, гистодил) Эстрогены Этакриновая кислота (урегит, эдекрин |
| II. Факторы, ослабляющие антикоагулянтное действие антивитаминов К |
| А. Эндогенные факторы | Наследственная резистентность Синдром нарушенного всасывания (нарушение Гипотиреоз (микседема) всасывания непрямых антикоагулянтов) Гиперлипидемия Отечный синдром |
| Б. Экзогенные факторы | Антациды (при одновременном приеме) Колестипол (колестид) Витамин С Кортикостероиды (глюкокортикоиды) Витамины К1 и К2 (пищевые продукты и парентеральные лекарственные препараты) Пероральные противозачаточные средства (контрацептивы) Рифампицин (рифадин, римактан) Барбитураты Сукральфат (вентер, сукрафил) Гризеофульвин Хлордиазепоксид (либриум) Карбамазепин (финлепсин, тегретол) Холестирамин (квестран, кванталан |
| III. Факторы, способные повышать как чувствительность, так и резистентность к действию антивитаминов К |
| Экзогенные факторы | Алкоголь (этиловый спирт) Ранитидин (зантаг, ранисан) Диуретики (кроме этакриновой кислоты) Фенитоин (дифенин, дифенилгидантоин) Морицизин (этмозин) Хлоралгидрат |

**. Лабораторный контроль при терапии непрямыми антикоагулянтами**

Методом контроля свёртывания крови при терапии НАКГ является протромбиновый тест. Для стандартизации результатов определения протромбинового времени, получаемых в разных лабораториях и с применением различных видов тромбопластина, ВОЗ (1983 г.) рекомендовала использовать международный нормализационный индекс (МНИ; International Normalized Ratio), который учитывает влияние используемого тромбопластина на величину протромбинового времени, определяемого в данной лаборатории.

Для характеристики активности различных тромбопластинов применяется международный индекс чувствительности (МИЧ; International Sensitivity Index), значение которого предприятиям-изготовителям рекомендуется указывать на образцах выпускаемого тромбопластина. За МИЧ, равный 1,0, была принята активность предоставляемого ВОЗ референтного (стандартного) препарата тромбопластина, полученного из мозга человека. Большая часть тромбопластинов, получаемых из мозга кролика, имеет более низкую активность и поэтому более высокие значения МИЧ (обычно от 1,8 до 2,3).

В начале терапии непрямыми антикоагулянтами протромбиновое время рекомендуется определять ежедневно до увеличения его до терапевтического уровня, затем 3 раза в неделю в течение 1-2 нед. или даже реже (в зависимости от T1/2 применяемого препарата и стабильности получаемых результатов определения протромбинового времени). Если протромбиновое время более или менее стабильно остается в терапевтических пределах, в дальнейшем достаточно определять его 1-2 раза в месяц. Результаты определения протромбинового времени обычно выражают в виде протромбинового индекса (коэффициента), т.е. отношения протромбинового времени больного к среднему протромбиновому времени нормальной плазмы, приблизительно равному 11-14 с. Принято считать, что для предупреждения венозного тромбоза протромбиновое время необходимо увеличить в 1,5-2,5 раза, а для профилактики артериального тромбоза - в 2,5-4,5 раза [1.5].

По современным представлениям, протромбиновое время не может считаться достаточно надежным показателем эффективности терапии непрямыми антикоагулянтами. Как известно, при определении протромбинового времени в качестве одного из основных реагентов используется тромбопластин, биологическая активность которого в значительной мере зависит от того, из какой ткани и по какой технологии его получили. Так, в странах Северной Америки до 90% всех тромбопластинов получают из мозга кролика, тогда как в Великобритании и некоторых других странах Европы тромбопластин обычно получают из мозга человека. Различия в биологической активности используемых тромбопластинов затрудняют стандартизацию определения протрембинового времени, что особенно важно для больных, которые наблюдаются в разных медицинских учреждениях или выезжают за границу.

Так же установлено, что различие между концентрациями фактора VII и других зависимых от витамина К факторов свертывания не отражается на результатах определения протромбинового времени, поэтому при переходе, например, от гепаринотерапии к лечению непрямыми антикоагулянтами антагонисты К всегда необходимо назначать за несколько дней от отмены гепарина, чтобы концентрации всех четырех зависимых от витамина К факторов свертывания достигли примерно одинакового уровня. Считается, что гепарин можно отменять только тогда, когда непрямые антикоагулянты обеспечивают увеличение протромбинового времени до терапевтических пределов в течение не менее 2 дней подряд, чтобы исключить риск развития тромбоэмболических осложнений [3,8].

**4. Сравнительная оценка антикоагулянтов непрямого действия**

Начиная с 50-х годов непрямые антикоагулянты широко используются для лечения и профилактики тромбозов. За это время обнаружены несомненные преимущества кумаринов перед производными индандиона: они реже вызывают аллергические реакции и дают более стабильный антикоагулянтный эффект. По этой причине производные индандиона практически перестали применяться в клинической практике. В последние годы в США и многих других странах препаратом выбора для пероральной антикоагулянтной терапии стал варфарин (кумадин, мареван). Из производных индандиона в Великобритании, например, в настоящее время выпускается лишь фениндион (фенилин, диндеван).

Внутри группы можно отметить, что насыщение аценокумаролом происходит быстрее, чем варфарином (на 2-4-й день), пик действия которого приходится на 3-8-е сутки (таб. 2.). Варфарин обладает большей тропностью к альбумину, медленнее метаболизируется в печени и для него характерна энтеропеченочная рециркуляция. Все это обеспечивает более длинный период полувыведения у варфарина, составляющий 40-50 ч против 9 ч у аценокумарола. После отмены варфарина действие его максимально продолжается до 5 сут. для аценокумарола этот срок меньше, и составляет в среднем 2-3 дня [5].

Таблица 2. Сравнительная характеристика некоторых непрямых антикоагулянтов

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Патентное название | Т 1/2 | Доза, мг/сут |
|  |  |  | начальная | поддерживающая |
| Аценокумарол | Синкумар Аценокумарин Никумалон Нитрофарин Синтром Тромбостоп | 9 | 12-20 | 2-8 |
| Бисгидрокси кумарол | Дикумаирин Дикумарол | 80 | 200-300 | 50-100 |
| Варфарин | Кумадин Мареван | 42 | 10-30 | 2-10 |
| Фениндион | Фенилин Диндиван Атромбон Данилон | 10 | 100-250 | 50-10 |
| Фенпрокумон |  | 160 | 12-18 | 12-18 |
| Этилбискумацетат | Пелентан Неодикумарин Тромексан | 2 | 900-1200 | 300-900 |

**5. Новые перспективные антикоагулянты**

Дабигатран и ривароксабан - новые пероральные антикоагулянты, зарегистрированные в РФ для использования с целью профилактики ВТЭ после эндопротезирования тазобедренного и коленного сустава.

Дабигатрана этексилат (ПРАДАКСА®) является низкомолекулярным пролекарством, не обладающим фармакологической активностью.

После приема внутрь быстро всасывается и путем гидролиза, катализируемого эстеразами, превращается в дабигатран. Дабигатран является активным, конкурентным, обратимым прямым ингибитором тромбина и оказывает действие в основном в плазме. Так как тромбин (сериновая протеаза) превращает в процессе каскада коагуляции фибриноген в фибрин, то угнетение его активности препятствует образованию тромба.

Дабигатран ингибирует свободный тромбин, фибрин-связывающий тромбин и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов. В 2010 году M. Huisman с соавторами представили результаты двух независимых мета-анализов, которых обобщены сведения по эффективности и безопасности данных антикоагулянтов, полученные в ходе шести рандомизированных исследований III фазы, включивших 18450 пациентов после эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава [0000]. Сравнивались эквивалентные сроки лечения эноксапарином (40 мг 1 раз в сутки или 30 мг 2 раза в сутки) в сравнении с терапией дабигатраном (220 мг 1 раз в сутки), либо ривароксабаном (10 мг 1 раз в сутки).

В группах сравнения оценивали эффективность антикоагулянтов по частоте развития симптоматических ТЭО и общей смертности, а также их безопасность - по частоте развития кровотечений. В результате, у пациентов после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава дабигатран продемонстрировал сходный с эноксапарином уровень эффективности и безопасности в аспекте развития тяжелых кровотечений; ривароксабан показал большую эффективность, чем эноксапарин, но при этом был установлен и несколько больший риск развития кровотечений.

Дабигатрана этексилат не метаболизируется с участием системы цитохрома, в связи с чем не отмечается значимого межлекарственного взаимодействия при совместном приеме с другими препаратами. Дабигатрана этексилат и ривароксабан по эффективности сопоставимы с низкомолекулярными гепаринами, по удобству применения превосходят все парентеральные антикоагулянты, а по безопасности - варфарин, особенно при лечении пациентов на амбулаторном этапе, то новые антикоагулянты представляют собой заманчивую альтернативу для использования у пациентов, перенесших эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава.

Дополнительный довод в пользу более широкого применения дабигатрана - отсутствие необходимости рутинного лабораторного контроля системы гемостаза. Во всех исследованиях дабигатран характеризовался хорошей переносимостью и высокой безопасностью. В настоящее время продолжается изучение эффективности дабигатрана при остром коронарном синдроме, острых тромбозах и при вторичной профилактике тромбоэмболических осложнений.

Таким образом современные антикоагулянты позиционируются как эффективные, удобные в применении и безопасные препараты. Они не требуют титрования дозы и лабораторного контроля, как варфарин, и подкожных инъекций, как низкомолекулярные гепарины, фондапаринукс. При длительном применении они не вызывают развитие тромбоцитопении, как у гепаринов. Однако до настоящего времени продолжаются исследования по их эффективности и безопасности [4.8].

**Заключение**

Непрямые антикоагулянты относятся к наиболее эффективным антитромботическим препаратам, которые на протяжении нескольких десятилетий с успехом применялись как Для лечения, так и для профилактики тромботических состояний. Тем не менее в последние годы область их клинического применения сокращается, что объясняется несколькими причинами. Во-первых, довольно трудно поддерживать оптимальные значения протромбинового индекса 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. В-третьих, появились новые антитромботические препараты, столь же эффективные, как непрямые антикоагулянты, но гораздо более безопасные при длительном применении [5.8].

Из этого следует, что непрямые антикоагулянты - эффективный, но отнюдь не безопасный способ вторичной профилактики. Использование этих препаратов, по мнению большинства исследователей, оправдано лишь у больных с высоким риском развития системных тромбоэмболий.

**Список литературы**

1. Антикоагулянты непрямого действия в кардиологии: показания и

2. противопоказания, дозирование и осложнения / Г.В. Дзяк, Л.И. Васильева, Л.В. Сапожниченко [и др.] // Ліки України. - 2009. - №7. - С. 115-121.

. Биохимия: Учеб. для вузов, Под ред. Е.С. Северина., 2003. 779 с.

. Богачев В.Ю. /Варфарин …Смерть откладывается/ Российский медицинский журнал - №15 - 2013 С

. Божкова С.А. /Oсобенности выбора антикоагулянтов lля профилактики венозных тромбозов и эмболий после крупных ортопедических операций: Взгляд клинического фармаколога/ Травматология и ортопедия Росси - 2009. - №1. - С 138-143.

. Клиническая фармакология и фармакотерапия (руководство для врачей) / Ю.Б. Белоусов, В.С. Моисеев, В.К. Лепахин/ М. «Универсум», 2006, 920 с.

. Клиническая фармакология. Учебник /под ред. В.Г. Кукеса/ «Гэотар - Медицина», 2004, 917 с.

. Латфуллин И.А., Подольская А.А. /Применение антикоагулянтов при остром коронарном синдроме/ - Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии - 2009 - №3 - С. 71-75

. Стуров С.В. /Клиническая фармакология и терапии - 2009.-№5.-С. 32-37