



Романова И.С.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Антитромботические препараты: вопросы и ответы. Акцент на антикоагулянты

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 20.05.2025

Принята: 23.06.2025

Контакты: irina.romanova@tut.by

Резюме

В статье представлена информация об антитромботических препаратах с особым вниманием к антикоагулянтам, их классификация, фармакологические свойства и основные рекомендации по использованию.

Ключевые слова: пероральные антикоагулянты, тромбин, фибрин, низкомолекулярные гепарины, нефракционированный гепарин

Ramanava I.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Antithrombotic Drugs: Questions and Answers. Emphasis on Anticoagulants

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 20.05.2025

Accepted: 23.06.2025

Contacts: irina.romanova@tut.by

Abstract

The article provides information about antithrombotic drugs, with special attention to anticoagulants, their classification, pharmacological properties and basic recommendations for use.

Keywords: oral anticoagulants, thrombin, fibrin, low molecular weight heparins, unfractionated heparin

Антикоагулянты – наиболее востребованная группа препаратов в клинической практике для профилактики распространения тромба в острую фазу и предупреждения ранних и поздних рецидивов венозного тромбоза в отдаленном периоде. Антикоагулянты – лекарственные средства, препятствующие тромбообразованию за счет

воздействия на плазменные факторы свертывания крови. Антикоагулянты в основном тормозят появление нитей фибрина и способствуют прекращению роста уже возникших тромбов, противодействуя влиянию тромбина на фибрин [1]. Они также усиливают воздействие на тромбы эндогенных фибринолитических ферментов.

Антикоагулянты делятся на две группы:

1. Препараты прямого действия:

- зависимые от антитромбина III: селективные ингибиторы Ха и IIa факторов: нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (эноксапарин натрия, надропарин кальция, дальтепарин натрия); селективные ингибиторы Ха фактора (фондапаринукс натрия); гепариноиды (сулодексид);
- независимые от антитромбина III (прямые ингибиторы тромбина) – бивалирудин;
- пероральные антикоагулянты: прямые ингибиторы IIa фактора (дабигатрана этексилат), прямые ингибиторы Ха фактора (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан).

2. Препараты непрямого действия:

- производные кумарина (варфарин, аценокумарол, бисгидроксикумарол и др.);
- производные индандиола (фениндион).

Чем отличаются низкомолекулярные гепарины от нефракционированного гепарина?

- Дозонезависимый клиренс и более длительный период полувыведения, что приводит к более предсказуемому антикоагулянтному эффекту при введении препарата 1–2 раза в сутки.
- Высокая биодоступность (более 90%) при подкожном введении (биодоступность для НФГ при подкожном введении составляет не выше 20%).
- Низкая связь с белками плазмы, что позволяет сохранить антикоагулянтную активность при введении небольших доз.
- Почечный клиренс косвенно пропорционален молекулярной массе, поэтому коррекция дозы чаще всего требуется при хронической болезни почек 4–5-й стадии.
- Низкая частота развития тромбоцитопении.
- Отсутствие необходимости в рутинном лабораторном контроле показателей свертывающей системы.

Являются ли НМГ взаимозаменяемыми?

Препараты НМГ не являются взаимозаменяемыми, так как обладают различными фармакокинетическими параметрами вследствие того, что количество фармакологически активного материала в различных препаратах варьирует из-за особенностей производственного процесса. НМГ имеют разный физический и химический состав, что приводит к различиям в биологической активности, и проводимые клинические исследования, согласно специфическим показаниям каждого препарата, учитывают оптимальный дозовый режим.

Какие антикоагулянты можно назначать без решения врачебного консилиума в стационарных условиях (вне отделений анестезиологии и реанимации)?

На основании Республиканского формуляра лекарственных средств (№ 91 от 15 мая 2024 г.) без решения врачебного консилиума в стационарных условиях

Основные свойства пероральных антикоагулянтов прямого действия, включенные в Республиканский формуляр лекарственных средств (№ 91 от 15 мая 2024 г.)
The main properties of direct-acting oral anticoagulants included in the Republican Drug Formulary (No. 91 dated May 15, 2024)

| Свойство | Дабигатрана этексилат | Апиксабан | Ривароксабан |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Форма выпуска | Капсулы 75 мг, 110 мг и 150 мг | Таблетки 2,5 мг и 5 мг | Таблетки 2,5 мг, 10 мг, 15 мг и 20 мг |
| Пролекарство | Да | Нет | Нет |
| Влияние пищи на биодоступность | Не влияет | Не влияет | Увеличивает биодоступность доз 15 и 20 мг |
| Пик концентрации в крови после приема внутрь | Через 1–2 ч. | Через 3–4 ч. | Через 2–4 ч. |
| Выведение почками | 80% | 27% | 35% |
| Противопоказания | Клиренс креатинина менее 30 мл/мин; печеночная недостаточность; активное кровотечение | Клиренс креатинина менее 15 мл/мин; печеночная недостаточность | Клиренс креатинина менее 15 мл/мин; печеночная недостаточность, связанная с коагулопатией; клинически значимый риск кровотечения |
| Взаимодействия | Сильные индукторы и ингибиторы P-гликопротеина | Сильные индукторы и ингибиторы P-гликопротеина и CYP3A4 | Сильные индукторы и ингибиторы P-гликопротеина и CYP3A4 |

(вне отделений анестезиологии и реанимации) можно рекомендовать НФГ и варфарин; другие антикоагулянты – НМГ (эноксапарин натрия, надропарин кальция, дальтепарин натрия), пероральные антикоагулянты прямого действия (дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан) назначаются по решению врачебного консилиума.

Основные свойства пероральных антикоагулянтов прямого действия, включенные в Республиканский формуляр лекарственных средств (№ 91 от 15 мая 2024 г.), представлены в таблице.

Какими являются показания к применению пероральных антикоагулянтов прямого действия?

Показания к применению пероральных антикоагулянтов прямого действия: раннее лечение стабильных пациентов и длительная вторичная профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей и/или тромбоза легочных артерий, профилактика инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий, а также вторичная профилактика сосудистых осложнений после перенесенного инфаркта миокарда (только низкие дозы ривароксабана в дополнение к антиагрегантам) [2, 4].

Какие факторы влияют на выраженность антикоагулянтного эффекта варфарина?

Противосвертывающее действие варфарина наблюдается через 36–72 ч. от начала применения препарата с развитием максимального эффекта на 5–7-й день

от начала применения. После прекращения приема препарата восстановление активности витамин К-зависимых факторов свертывания крови происходит в течение 4–5 дней.

На выраженность антикоагулянтного эффекта варфарина могут влиять различные факторы, в том числе генетические, диетические, а также взаимодействие с другими лекарственными препаратами. В качестве главного лабораторного показателя в оценке антикоагулянтного эффекта варфарина используется международное нормализованное отношение (МНО) [3]. На основе текущего значения МНО имеется возможность индивидуализировать дозу, в том числе при изменении состояния пациента или фармакотерапии.

Коррекция гипокоагуляции на фоне применения антикоагулянтов

К настоящему времени созданы антитоды к антикоагулянтам, позволяющие добиться быстрого восстановления нормальных коагулологических показателей плазмы крови:

- специфический для дабигатрана этексилата препарат идаруцизумаб;
- класс-специфический препарат, прекращающий действие ингибиторов Ха фактора, – андексанет альфа;
- универсальный антитод, связывающий НФГ и НМГ, а также ингибиторы IIa и Ха факторов, – цирапарантаг.

Например, купирование эффекта дабигатрана этексилата проводится с помощью внутривенной инфузии раствора идаруцизумаба в дозе 5 г. Доза является стандартной, не зависит от состояния пациента, дозы и сроков приема дабигатрана. При отсутствии идаруцизумаба показана внутривенная трансфузия свежезамороженной плазмы в дозе 15–20 мл/кг или инфузия коагуляционного фактора (II, VII, IX, X) в комбинации с протромбиновым комплексом (ПК) в дозе 50 МЕ/кг с возможным дополнением инфузии транексамовой кислоты в дозе 15 мг/кг при наличии у пациента выраженного кровотечения.

При отсутствии андексанета альфа эффекты ривароксабана и апиксабана купируются внутривенной трансфузией свежезамороженной плазмы в дозе 15–20 мл/кг или инфузией коагуляционного фактора (II, VII, IX, X) в комбинации с ПК в дозе 50 МЕ/кг с возможной инфузией транексамовой кислоты в дозе 15 мг/кг при наличии у пациента выраженного кровотечения.

При отсутствии цирапарантага купирование эффекта НФГ проводится с использованием раствора протамина сульфата, который вводится в виде медленного внутривенного болюса (в течение 1–3 мин.) в дозе 1 мг на 100 МЕ НФГ, введенного за последние 2–3 ч. При неэффективности (продолжающееся кровотечение, обусловленное доказанной передозировкой гепарина) выполняется инфузия раствора протамина сульфата под контролем АЧТВ. Раствор протамина сульфата ингибирует не более 50% активности НМГ и вводится внутривенно в дозе 1 мг на 100 анти-Ха НМГ с последующим повторным введением в дозе 0,5 мг на 100 анти-Ха НМГ. Рекомендуется также внутривенная инфузия концентрата протромбинового комплекса или трансфузия свежезамороженной плазмы из расчета 15–20 мл/кг. Купирование эффекта фондапаринукса, введенного подкожно, проводится с использованием

внутривенной инфузии активированного VII фактора свертывания, режим дозирования зависит от тяжести и локализации кровотечения, клинического состояния пациента.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ovchinnikov Yu.V., Zelenov M.V., Polovinka V.S., Kryukov E.V. Modern aspects of thrombolytic therapy of pulmonary embolism. *Clinical Medicine*. 2021;99(1):6–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-6-14> (in Russian)
2. Povetkin S.V., Levashova O.V., Luneva Yu.V., et al. Clinical pharmacology of antithrombotic drugs. Primary and secondary prevention of cardiovascular diseases using antithrombotic drugs. Kursk: KSMU, 2019; 193 p. (in Russian)
3. Prasolov N.V., Shulutko E.M., Bulanov A.Yu., et al. Emergency treatment of bleeding in patients taking warfarin. *Anesthesiology and Intensive Care*. 2015;60(2):72–76. (in Russian)
4. Morozov Yu.A., Charnaya M.A., Isaeva A.M. Oral anticoagulants and chronic kidney disease (literature review). *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2014;6:92–95. (in Russian)