

---

**Лекция 5.2 СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА НА ФОНЕ  
ПРИМЕНЕНИЯ  
АНТИКОАГУЛЯНТАМИ НЕПРЯМОГО  
ДЕЙСТВИЯ (АНД)**

# План к лекции

---

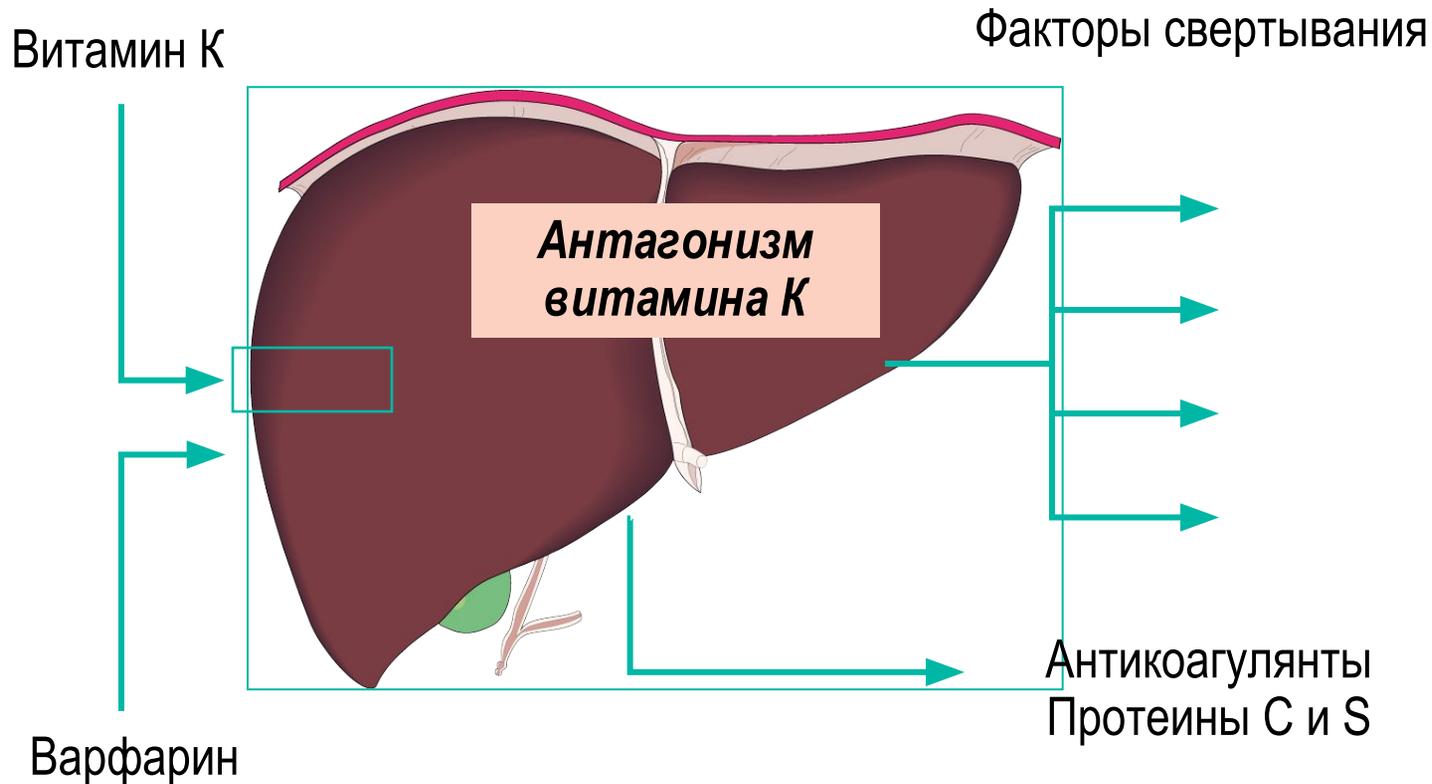
- 1.Цель и механизм действия АНД
- 2.Строение витамин-К-зависимых белков
- 3.Характеристика АНД
- 4.Осложнения от действия АНД
- 5.Основные представители АНД
- 6.Показания и противопоказания АНД
- 7.Факторы, влияющие на активность АНД
- 8.Методы мониторинга АНД
- 9.Рекомендуемое оборудование

# Цель антикоагулянтной терапии

---

Растворить имеющиеся тромбы и предупредить их дальнейшее формирование путем искусственного ограничения процессов свертывания.

# Механизм действия варфарина и других антикоагулянтов непрямого действия (АНД)



## Антагонисты витамина К (АНД), их действие

Отравление антагонистами вит.К приводят к состоянию гипокоагуляции.

Антагонисты вит.К используются в качестве ядов для борьбы с грызунами (кумарины).

Лечение отравлений требует введения препаратов витамина К.

**Клиника:** геморрагический синдром, кровотечения со слизистых, в т.ч. ЖКТ, носовые кровотечения.

Лабораторная диагностика аналогична диагностике дефицита вит.К-зависимых факторов.

# Строение витамин-К-зависимых белков

Характерная особенность-наличие аминокислоты

*– $\gamma$ -карбоксиглутамина.*

Эта аминокислота образуется во время синтеза витамин-К-зависимых белков в печени путем  $\gamma$ -карбоксилирования глутамина ферментом  $\gamma$ -карбоксиглутаминпептидазой.

$\gamma$ -карбоксиглутамин дает возможность витамин-К-зависимым белкам с помощью ионов  $\text{Ca}^{2+}$  образовывать комплексы с кислыми фосфолипидами. Под влияние АНД образуются неактивные белковые молекулы факторов II, VII, IX, X, которые уже не участвуют в процессе свертывания.

# Механизм действия АНД

## кумарины – варфарин и индандионы

---

АНД блокируют в клетках печени конечный этап синтеза (γ-карбоксилирование) витамин-К-зависимых факторов II, VII, IX, X, а также протеина С. Эти препараты действуют, как конкурентные ингибиторы витамин **К-редуктазы (1)** и витамин – **К-эпоксидредуктазы (2)**



Витамин К  $\xrightarrow{1}$  витамин К восстановленный  $\longrightarrow$  витамин К-эпоксид  $\xrightarrow{2}$  витамин К

1,2- действие АНД

# Характеристика непрямых антикоагулянтов

---

1. Под влиянием АНД образуются неактивные белковые молекулы факторов II, VII, IX, X (PIVKA-proteins induced by Vitamin K Absence or Antagonists) –протеины, индуцированные отсутствием витамина К или наличием его антагонистов (акарбоксибелки).

2. При терапии АНД использование МНО позволяет оценить степень гипокоагуляции независимо от использованного тромбопластина.

# Характеристика непрямых антикоагулянтов

---

3. РIVKA обладают теми же иммунологическими свойствами и аминокислотным составом, что и активные факторы, но не способны участвовать в процессе свертывания.

4. При приеме АНД меняются и внешний и внутренний путь активации. Однако, влияние АНД в большей степени сказывается на изменении ПВ, чем АЧТВ.

# Характеристика непрямых антикоагулянтов

---

5. В результате формирования акарбоксібелков снижается интенсивность активации протромбина и соответственно риск образования тромбов.

6. Гипокоагуляция развивается медленно, эти препараты отличаются продолжительностью действия и обладают кумулятивным эффектом. Сначала уменьшается содержание фактора VII, затем IX, X.

# Осложнения от АНД делят на 2 группы:

---

1 группа:

Наиболее тяжелым осложнением является

- развитие тромбоза (рикошетные тромбозы)
- возникновение тромбоза подкожных сосудов
- развитием некроза тканей- «кумудинового некроза».
- Возникают у лиц с низкой активностью протеинов С и S (смотреть перед назначением). Поскольку эти белки витамин-К-зависимые, их активность снижается после начала приема больших доз препаратов, тогда как их субстрат –факторы V и VIII не меняют своей активности и свертывание продолжается. Нарушение соотношения фактор-ингибитор может приводить к усилению тромбозов и развитию «кумудинового некроза».
- Лечение: назначение прямых антикоагулянтов и СЖП.

**Риск варфаринового некроза** не зависит от характера основного заболевания и дозы непрямого коагулянта

Это осложнение чаще всего обусловлено дефицитом протеина С - витамин-К-зависимого противосвертывающего белка.

**Поскольку T1/2 протеина С значительно короче по сравнению с T1/2 факторов свертывания**, а варфарин подавляет синтез всех витамин-К-зависимых факторов, то у лиц с наследственным дефицитом протеина С варфарин вызывает прежде всего резкое снижение концентрации протеина С.

Это приводит к временному повышению свертываемости крови и тромбозу сосудов кожи с последующим инфарктом кожи.



# Осложнения

---

**2 группа:**

- Геморрагические проявления при передозировке АНД:**
- **носовые кровотечения**
  - **гематомы**
  - **кровотечения ЖКТ**
  - **черепные кровоизлияния**
- **Лечение: снижение дозы или отмена препарата, СЖП.**

# Основные представители класса непрямых антикоагулянтов

---

	Время полужизни		Время полужизни
<b>Кумарины</b>		<b>Индандионы</b>	
- варфарин (мареван, кумадин)	40-70 ч	- фенилин (фениндион, диндеван, фенилининдандион)	4-9 ч
- пелентан (диндерал, неодикумарин, дикумарил)	2-5 ч	- омефин	
- синкумар (аценокумарин, аценокумарол)	3-10 ч		

Мак антикоагулянтный эффект развивается на 3-5 день от начала приема препарата.

# **Преимущества применения антикоагулянтов непрямого действия**

---

- 1. Стало очевидным, что при многих видах патологии необходима пролонгированная (в течение 3-12 мес и более) или многолетняя антикоагулянтная терапия, и что в этих случаях вслед за начальным (в течение 7-10 дней) периодом применения гепаринов целесообразно переходить на длительный прием внутрь АНД.
- 2. Доступность для отечественных лабораторий современных методов контроля и мониторинга приема АНД, в т.ч. при исследовании капиллярной крови
- 3. Пересмотр и снижение терапевтических концентраций АНД с 3,5-4,5 по МНО до 2,0-3,5, потенциально менее опасных по угрозе осложнений и, вместе с тем, достаточных для эффективного снижения тромбогенной опасности .
- 4. Низкая стоимость препаратов в сравнении с гепаринами, особенно НМГ.
- 5. Появление на отечественном рынке одного из наиболее оптимальных АНД – варфарина

# Химелагатран (ксимелагатран) «Astra Zeneca»

## Прямой оральный ингибитор тромбина

• <https://goo.gl/images/WDYmD8>



принимается подкожно (мелагатран) в дозе 3 мг два раза в день или per os (ксимелагатран), в дозе 24-36 мг два раза в день.

В последнем случае быстро абсорбируется и биотрансформируется в активную форму – мелагатран

- адсорбируется в тонком кишечнике
- выводится с мочой
- клинические наблюдения демонстрируют эффективность применения
- не требуется коагуляционный мониторинг

# Химелагатран (ксимелагатран) «Astra Zeneca» Прямой оральный ингибитор тромбина

---



В начале 2006 г. компания «АстраЗенека» известила о решении отозвать препарат «Эксанта» (мелагатран/ксимелагатран), зарегистрированный как в США и странах Западной Европы, так и в России.

*Причины:* Новое сообщение о выявленном побочном гепатотоксичном эффекте Эксанты, возникшем в международном исследовании EXTEND, где изучалось применение препарата для продленной (до 35 дней) профилактики ВТО при ортопедических операциях.

# Уровни интенсивности достигаемой гипокоагуляции при приеме варфарина

---

В зависимости со значениями МНО (международного нормализованного отношения) при назначении оральных антикоагулянтов различают:

- три уровня интенсивности гипокоагуляции:

Высокий	МНО от 2,5 до 3,5
Средний	МНО от 2,0 до 3,0
Низкий	МНО от 1,6 до 2,0

- два периода индуцированной гипокоагуляции при подобранной (фиксированной) дозировке варфарина:

нестабильный период (до 6 недель от начала приема варфарина)

стабильный период (после 6 недель).

# Показания для приема непрямых антикоагулянтов

## Клинические ситуации

## Значения МНО

*Лечение венозных тромбозов и ТЭЛА*

*Профилактика венозных тромбозов  
Профилактика системных тромбозов при мерцательной аритмии, пороках сердца*

2,0-3,0

*Профилактика системных тромбозов при механических протезах клапанов сердца:*

2,0-3,0

*- двустворчатые клапаны в аортальной позиции*

2,5-3,5

*- двустворчатые или одностворчатые клапаны в митральной позиции*

2,0-3,0

2,5-3,5

*- с мерцательной аритмией*

+ аспирин

*Профилактика сист. тромбозов при биопротезах клапанов сердца, остром переднем Q-инфаркте миокарда  
Вторичная профилактика инфаркта миокарда  
Критическая ишемия нижних конечностей*

2,0-3,0

*Профилактика тромбозов при антифосфолипидном синдроме*

2,5-3,5

*Профилактика тромбозов на фоне химиотерапии IV стадии рака молочной железы*

*Первичная профилактика инфаркта миокарда у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений при наличии противопоказаний к аспирину*

1,3-1,8

# Противопоказания к терапии варфарином

---

1. Беременность (в I триместре из-за токсического действия на костную и нервную систему ребенка) и лактация, период новорожденности
2. Ситуации, когда риск кровотечения выше, чем потенциальная клиническая выгода от терапии антикоагулянтами
  - приём алкоголя и наркотиков
  - пациенты с деменцией и психотическим состоянием не находящиеся под наблюдением
3. кровотечения при язвах желудочно-кишечного тракта (язвы желудка и 12-типерстной и подвздошной кишки, неспецифический язвенный колит) и злокачественных новообразованиях;
4. геморрагические диатезы;
5. дефицит протеинов С и S;
6. выраженные нарушения функции печени и почек;
7. тяжелая артериальная гипертензия.

# Факторы, влияющие на гипокоагуляционный эффект от приема варфарина

I. Регулярность приема препарата

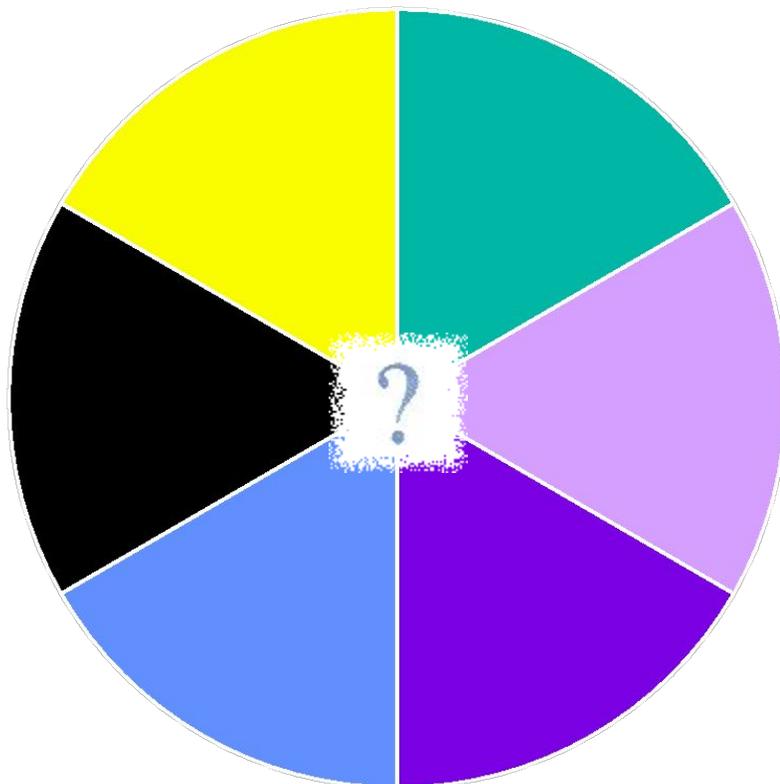
IV. Влияние особенностей питания и диеты

II. Влияние других лекарственных средств

V. Генетически обусловленная чувствительность к варфарину

III. Особенности соматической патологии

VI. Адекватность лабораторного контроля



# I. Регулярность приема варфарина

---

- Влияние забывчивости или психических расстройств приводит к пропуску или, наоборот, получению завышенной суточной дозы
- Необходимость регулярного приема препарата 1 раз в сутки и в одно и то же время суток (вечером)
- Короткий курс терапии



<https://goo.gl/images/xwm7Bq>

## II. Влияние приема других лекарственных средств на гипокоагуляционный эффект варфарина

---

### Ослабляющие действие АНД

- Барбитураты
- Антибиотики и антимикотические средства (рифампицин, нафциллин, дихлоксациллин, циклоспорины)
- Противосудорожные препараты (карбамазепин, хлордиазепоксид)
- Иммунодепрессанты (азатиоприн)
- Холестирамин, гризеофульвин
- Поливитамины, содержащие витамин К

# Потенцирующие действие АНД

---

- Снижающие функцию тромбоцитов (аспирин, плавикс, нестероидные противовоспалительные препараты – кетопрофен, парацетамол, фенилбутазон)
- Прямые антикоагулянты (гепарин и НМГ)
- Анаболические стероиды, амидарон, цитомедин, клофибрат
- Антибиотики, в т.ч. угнетающие кишечную микрофлору (эритромицин, тетрациклин, метронидазол, цефазолин, флуконазол, миконазол, ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, изониазид)
- Препараты, конкурирующие с варфарином за цитохром CYP2C9 (в т.ч. ингибиторы рецепторов к ангиотензину)
- Другие: омепразол, пропранолол, хлорал гидрат, дисульфирам, фенитон, тамоксифен, ифосфамид, ловастатин, метозалон, пропоксифен, толметин, сульфисоксазол

### III. Влияние соматической патологии и ассоциированных факторов на антикоагулянтный эффект варфарина

*Повышают чувствительность к варфарину / повышают риск кровотечений*



<https://goo.gl/images/cqyfHy>

1. Нарушение образования и эвакуации желчи при обтурации желчевыводящих путей, синдроме малобсорбции (после резекции тонкого кишечника, панкреатитах)
2. Заболевания со значительным повреждением паренхимы печени, приводящие к увеличению доступности варфарина гепатоцитам
3. Почечная недостаточность
4. Острая алкогольная интоксикация
5. Заболевания, сопровождающиеся усилением катаболизма белка (тиреотоксикоз, лихорадочные состояния)
6. Онкологические заболевания
7. Возраст старше 80 лет

### III. Влияние соматической патологии и ассоциированных факторов на антикоагулянтный эффект варфарина

---

*Снижают чувствительность к варфарину /искажают данные лабораторного контроля*

- Заболевания, сопровождающиеся уменьшением катаболизма белка (микседема)
- Хронический алкоголизм
- Антифосфолипидный синдром

## IV. Влияние особенностей питания и диеты

Продукты	Содержание витамина К /100 г
Петрушка сырая	1640
Шпинат	483
Лук зеленый	207
Чеснок	206
Маргарин	93
Капуста белокочанная сырая	60
Чернослив	60
Салат из капусты, моркови, лука	56
Масло оливковое	48
Тыквенные семечки	47
Яйцо жаренное	5,2
Печень говяжья, жаренная	3,9



**Витамин К  
накапливается  
в печени и  
может стать  
причиной  
варфариноре-  
зистентности**

**Суточная потребность – 0,03-1,5 мкг/кг/сут (до 105 мкг/сут)**

## **V. Влияние мутаций, обуславливающих сниженную Или повышенную чувствительность к варфарину**

---



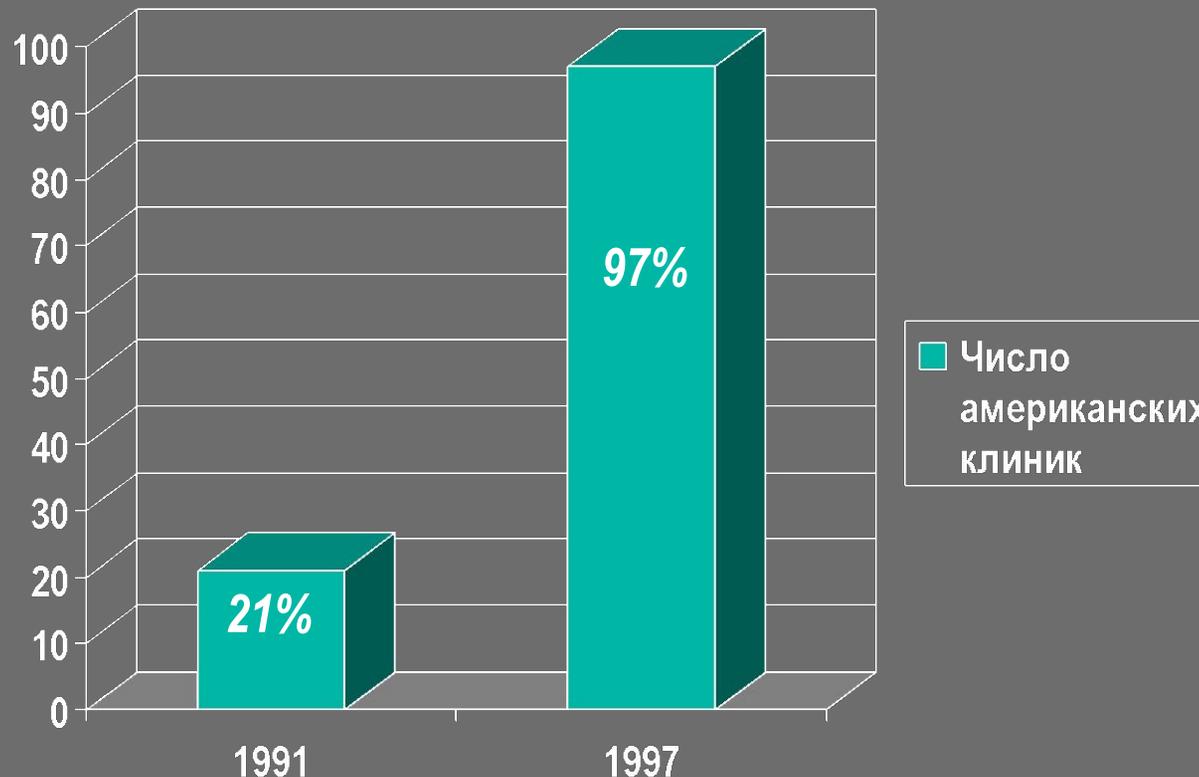
- Резистентность (снижение чувствительности) к варфарину обусловлена аномалией рецептора гепатоцита к этому препарату и требует для достижения терапевтического эффекта 5-20-кратного увеличения привычной дозы (приблизительно с 5 мг до 25-100 мг).
- С другой стороны - резкое повышение чувствительности к варфарину может проявиться при двух вариантах мутации фактора IX, когда кровотечение может возникнуть без существенного удлинения свертывания в протромбиновом тесте (уровень фактора IX снижается до 1-3%, в то время как факторы протромбинового комплекса – до 30-40% от нормы).

**Эти аномалии и мутации редки и наблюдаются в популяции менее, чем в 1,5%**

*Вместе с тем, рядом исследователей, в том числе отечественных [Вавилова Т.А. и соавт., 2003, 2004] сообщается о высокой частоте встречаемости (около 27%) полиморфизма гена цитохрома 2C9 семейства P-450, метаболизирующего варфарин. Данные пациенты быстрее достигают терапевтического уровня гипокоагуляции и нуждаются в значительно меньшей дозе препарата.*

# VI. Адекватность лабораторного мониторинга за гипокоагуляционным эффектом варфарина

## Реализация стандарта INR (МНО) в США



College of American Pathologists Coagulation Survey Set. (1997)

## VI. Адекватность лабораторного мониторинга за гипокоагуляционным эффектом варфарина

---

*Расчет результатов протромбинового теста:*

$$\text{МНО} = \left( \frac{\text{ПВ больного в секундах}}{\text{нормальное ПВ в секундах}} \right)^{\text{МИЧ}}$$

МНО = Международное нормализованное отношение  
МИЧ = Международный индекс чувствительности тромбопластина

Устаревший вариант

$$\text{ПТИ} = \frac{\text{Нормальное ПВ в секундах}}{\text{ПВ больного в секундах}} \times 100 (\%)$$

# Антикоагулянты непрямого действия (АНД)

---

Поскольку АНД блокируют конечный этап синтеза в клетках печени витамин-К-зависимых факторов крови VII, X, IX, II и частично протеины C, S. И под влиянием АНД образуются неактивные белковые молекулы, не способные участвовать в свертывании, для них характерно не однозначное действие: скорость снижения активности всех 4 факторов не одинакова.

Чувствительным лабораторным тестом по контролю за АНД является протромбиновое время и международное нормализованное отношение (МНО).

Подбор доз АНД проводят с учетом следующих рекомендаций:

1. Антикоагулянтный эффект развивается к 3-5 сут. От начала приема.
2. МНО определяется 1 раз в 2-3 дня., затем 1 раз в нед., затем 1 раз в 2-3 нед. Лабораторный контроль –основа предотвращения геморрагических осложнений.
3. Уровень МНО должен обычно находиться в пределах 2,0-3,0

# ***VI. Адекватность лабораторного мониторинга за гипокоагуляционным эффектом варфарина***

---

## **1. Необходимая частота контрольных измерений МНО**

Время наблюдений	Определение МНО
При подборе дозы, в первую неделю	Ежедневно или через день
При стабилизации МНО, в первый месяц	1 раз в неделю
дальнейшем, со второго месяца приема	1 раз в месяц

2. Определение динамики гипокоагуляции по АПТВ в первый месяц приема препарата для исключения кровотечений в связи с аномалией фактора IX.

## ***Варфарин: основной побочный эффект - кровотечение***

---

- **Клинические проявления:**
  - Кровь в моче и стуле
  - Чрезмерное менструальное кровотечение
  - Образование синяков
  - Носовые кровотечения / кровоточивость дёсен
  - Кровоточивость при поверхностных поражениях
  - Кровотечения из патологических образований (опухоль, язва и других)

# Алгоритм стартового лечения варфарином

Сроки <u>после</u> начала терапии варфарином	Степень гипокоагуляции, чувствительность к препарату и дозирование варфарина											
	МНО (в 9-11 часов)			Дозы варфарина (17-19 часов)			МНО (в 9-11 часов)			Дозы варфарина (17-19 часов)		
<b>Первая доза препарата</b>			5,0 мг			5,0 мг			5,0 мг			5,0 мг
<b>День 1</b>	Исследование не проводится			5,0 мг	Исследование не проводится			5,0 мг	Исследование не проводится			5,0 мг
	<b>Высокая чувствительность к варфарину</b>			<b>Обычная чувствительность к варфарину</b>			<b>Низкая чувствительность к варфарину</b>					
<b>День 2</b>	2,0-2,5 >2,5	→ →	2,5 мг отменить на 1 день, продолжить с дозы 2,5 мг	1,5-2,0	→	5,0-7,5 мг	< 1,5	→	7,5 мг			
<b>День 3-4</b>	2,0-3,0 >3,0	→ →	1,25-2,5 мг отменить на 1 день, продолжить с дозы 1,25 мг	1,5-2,0 2,0-3,0	→ →	7,5-10,0 мг 5,0-7,5 мг	< 1,5 1,5-2,0	→ →	10,0 мг 7,5 мг			
<b>День 5-6</b>	2,0-3,0 >3,0	→ →	Сохранить дозу Отменить на 1 день, продолжить с дозы 1,25 мг через день	1,5-2,0 2,0-3,0 3,0-4,0 >4,0	→ → → →	10,0 мг Сохранить дозу Уменьшить дозу на 30% Отменить на 1 день, продолжить с дозы на 30% меньше	< 1,5 1,5-2,0 2,0-3,0 3,0-4,0 >4,0	→ → → → →	12,5-15,0 мг 10,0-12,5 мг Сохранить дозу Уменьшить дозу на 30% Отменить на 1 день, продолжить с дозы на 30% меньше			

# Алгоритм дозирования варфарина

Показатель	Действие	Суточная доза (мг)				
		2,0	5,0	7,5	10,0	12,5
МНО	Корректировка дозы варфарина <sup>3</sup>	Откорректированная суточная доза (мг)				
1,0-2,0	Увеличить x 2 дня	5,0	7,5	10,0	12,5	15,0
2,0-3,0	Не изменять	-	-	-	-	-
3,0-6,0	Снизить x 2 дня	1,25	2,5	5,0	7,5	10,0
6,0-10,0 <sup>1</sup>	Снизить x 2 дня	0	1,25	2,5	5,0	7,5
10,0-18,0 <sup>2</sup>	Снизить x 2 дня	0	0	0	0	2,5
Более 18,0	Прекращение приема	Варфарина и госпитализация				

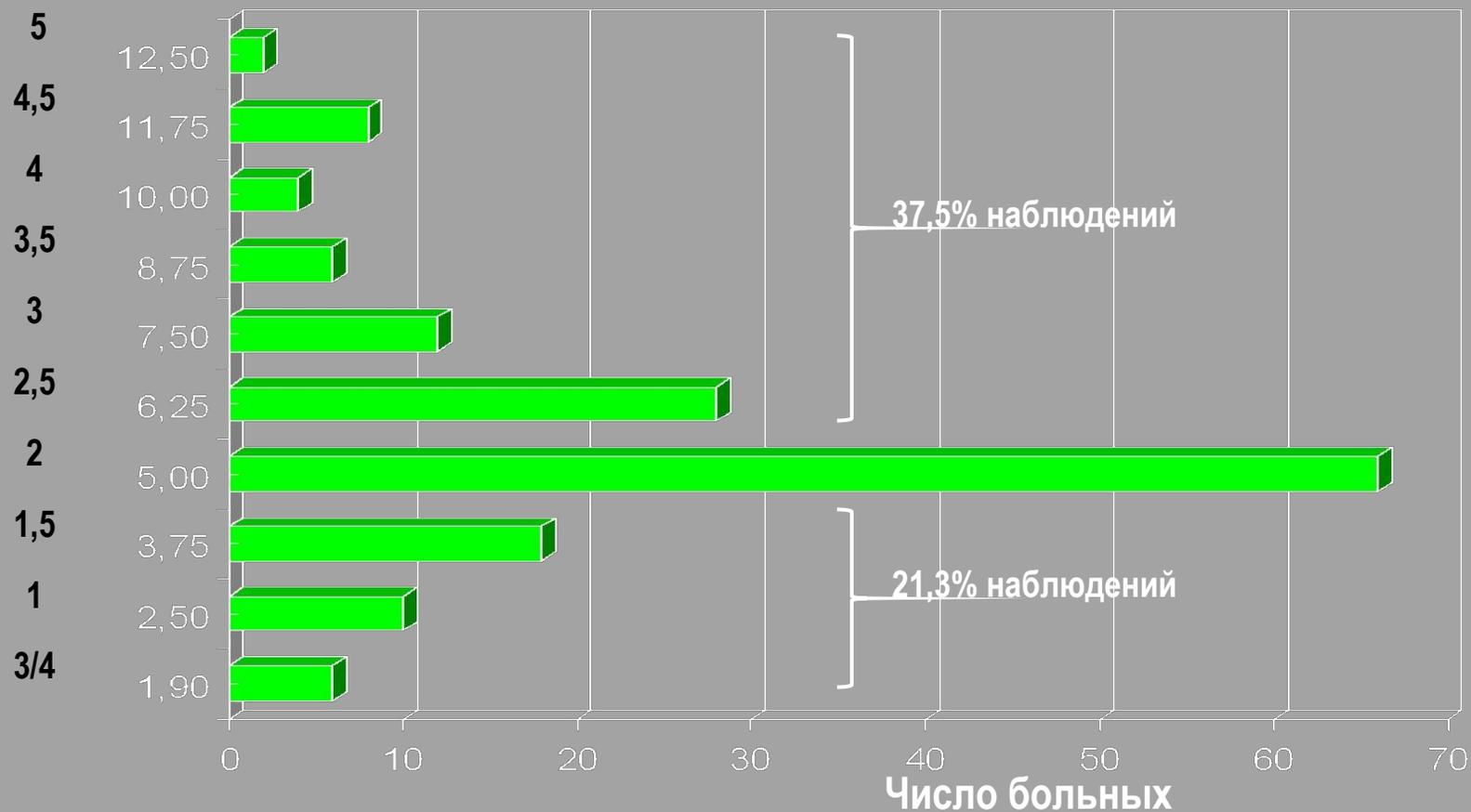
**1 – Назначить витамин К<sub>1</sub>, 2,5-5 мг**

**2 – Витамин К<sub>1</sub>, 2,5-5 мг**

**3 – Повторять протромбиновый тест 2 дня после увеличения или снижения дозы варфарина**

# Вариація суточних доз варфарина в стабільній фазі антикоагулянтної терапії (МНО 2,0-3,0; 160 больних)

Табл. Доза, мг



# МЕТОДЫ МОНИТОРИНГА ЭФФЕКТОВ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

## СИСТЕМЫ КОНТРОЛЯ (ПРОТРОМБИНОВЫЙ ТЕСТ)

- А) На плазме крови, полученной из вены
- Б) На капиллярной крови, полученной из прокола  
кожи на пальце



**Проблема малотравматичного и доступного лабораторного  
контроля за приемом ~~непрямых~~ антикоагулянтов**



**Исследование «капиллярной» крови**

# Методика выполнения исследований “капиллярной” крови по протромбиновому тесту при контроле за приемом варфарина

Разработана сотрудниками ЦНИЛ Алтайского медицинского университета

## Ход определения:

1. Исследуемый образец крови в объеме 0,1 мл инкубируют в кювете коагулометра при +37°C;
2. Затем в кювету вносят 0,1 мл тромбопластин-кальциевой смеси (+37°C), включают таймер и определяют время свертывания.
3. Аналогично исследуют капиллярную кровь, стабилизированную цитратом натрия, взятую от практически здорового человека.

## Оценка результатов:

Результаты в МНО определяют по формуле:

$$\text{МНО} = \left( \frac{\text{ПВ пациента в секундах}}{\text{нормальное ПВ в секундах}} \right) \text{МИЧ}$$



Техпластин-тест (К) фирмы «Технология-Стандарт»

# Рекомендуемое оборудование для контроля за приемом непрямых антикоагулянтов в капиллярной крови

---

Коагулометр «Минилаб 701», имеет оптический и механический варианты измерения результатов

2-х канальный

Россия, А/О «ЮНИМЕД» т. (095) 935-86-50.

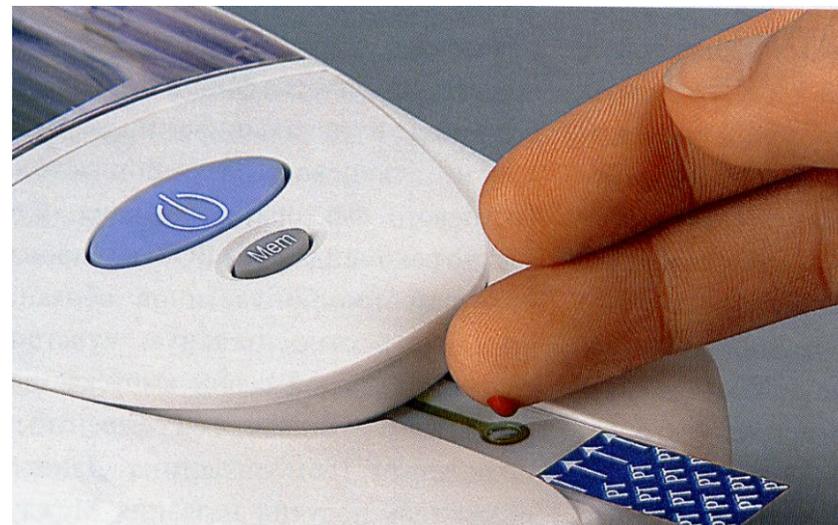


# **Зарубежные варианты методов контроля за приемом АНД по протромбиновому тесту в «капиллярной» крови**

Тест-система «CoaguChek» для анализа нестабилизированной цельной «капиллярной» крови на портативном анализаторе фирмы «Roche Diagnostics». Аналог: TAS/Rapidpoint Coag «Bayer Diagnostics»<sup>1</sup>.

## **Особенности:**

- использование стрипов с тромбопластин-кальциевым реагентом, куда наносится кровь, автоматизированная оценка результатов.
- возможность контроля за приемом АНД в домашних условиях пациентом.



<sup>1</sup> – рекомендованы Комитетом по стандартизации Международного общества тромбозов и гемостаза (2001)

# Переход с прямых антикоагулянтов на непрямые при пролонгированной профилактике тромбозов

Лечение варфарином можно начинать параллельно с гепаринотерапией

Гепаринотерапию необходимо продолжать в течении минимум 4 дней

*(пик антитромботического эффекта варфарина – через 96 часов или 4 суток)*

дни лечения



Совместное  
применение



4-5 дней (МНО 2,0-3,0)

Варфарин

---

**Спасибо за внимание!**