

# Клінічна медичина

---

---

УДК 615.273+616-08+616-084+616-005.6

## АНТИКОАГУЛЯНТИ В ЛІКУВАННІ І ПРОФІЛАКТИЦІ ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ХВОРИХ ХІРУРГІЧНОГО ПРОФІЛЮ

**С. М. Генік, А. В. Симчич, Ю. М. Фреїшин**

*Івано-Франківський національний медичний університет;  
кафедра загальної хірургії; ОКЛ м. Івано-Франківськ, відділення  
судинної хірургії; 76008, м. Івано-Франківськ, вул. Федьковича, 91,  
тел. +380987764522; e-mail: www.simantvol@ukr.net*

*Тромбози і тромбоемболічні ускладнення залишаються основною причиною захворюваності і смертності в усіх розвинених країнах. Венозні тромбоемболії відносяться до найпоширеніших захворювань системи кровообігу. Для профілактики і лікування тромбозів і тромбоемболічних ускладнень широко використовують антикоагулянтні препарати прямої дії. Усі вони мають позитивні якості та недоліки при використанні для тієї чи іншої групи пацієнтів.*

*Труднощі, що виникають при використанні нефракціонованого гепарину, стимулювали пошук нових антикоагулянтів, які не призводили б до високої частоти геморагічних ускладнень, не активували б тромбоцити та розвиток тромбоцитопеній і були б зручні для використання. За останні роки синтезовано нове покоління антикоагулянтних препаратів – інгібіторів фактору Ха і тромбіну, які часто застосовують у клінічній практиці.*

**Ключові слова:** *антикоагулянти, гепарин, тромбоемболії, геморагія, інгібітори фактору Ха, тромбін, вітамін К.*

Венозний тромбоемболізм (ВТ) є важливою проблемою охорони здоров'я, оскільки він є причиною серйозних захворювань, інвалідності та смертності. Факторами ризику ВТ є хірургічні втручання, обширні травми і пошкодження нижніх кінцівок, тривалий ліжковий режим, нерухомість, парез нижніх кінцівок, злоякісні новоутвори, похилий вік, прийом естрогенвмісних гормональних препаратів, гострі запальні за-

хворювання, катетеризація центральних вен, тривала іммобілізація тощо.

Практично всі госпіталізовані хворі мають мінімум один, а приблизно 40% – три і більше факторів ризику. Без тромбoproфілактики ризик виникнення внутрішньо-лікарняного тромбозу глибоких вен складає від 10 до 40% серед хворих загальнохірургічного профілю. Одним із шляхів вирішення цієї проблеми є антитромботична профілактика і терапія, зокрема з використанням антикоагулянтів [4, 20, 24].

Антикоагулянти – це група лікарських препаратів, механізм дії яких спрямований на запобігання згортанню крові. Вони поділяються на дві основні групи: прямої і непрямой дії. До антикоагулянтів прямої дії (ПА) відноситься нефракціонований гепарин (НФГ) і низькомолекулярні гепарини (НМГ) з молекулярною масою від 4000 до 6000 дальтон (дальтепарин, еноксипарин, надропарин), що представляють собою фрагментований стандартний гепарин. До антикоагулянтів непрямой дії або пероральних антикоагулянтів відносяться похідні кумарину – фраксипарин, синкумар, дикумарин, неодикумарин, фенілін та інші [1, 16, 26].

Початок пошуку шляхів попередження тромбозів здійснив студент-медик Джей Мак Лін, який у 1916 році проходив стажування у видатного спеціаліста з коагуляції, професора Хоувела при університеті Джона Гопкінса. Займаючись пошуком способу виділення прокоагулюючих субстанцій, Д. Ліну вдалося відкрити сильний антикоагулянт. Ця субстанція одержала назву «Гепарин» (від грецького «hepar» – печінка, оскільки екстракт гепарину з 1922 року одержували, в основному, з печінки). З того часу цей біологічний екстракт став простим лабораторним реактивом і його використовували щоб уникнути згортання при процедурах забору крові [6, 13, 17].

У 1935 році Канадський хірург Марей (із колективу, очолюваного Бестом) і його Шведський колега Крафоорд, незалежно один від одного, почали перші медичні клінічні випробування препарату як засобу для лікування післяопераційних тромбозів.

НФГ складається із суміші молекул різної величини. Молекулярна маса в середньому дорівнює 15000 дальтон. Різні фракції мають неоднакову біологічну активність. Великі молекули гепарину можуть притягувати і зв'язувати на своїй поверхні одночасно молекули антитромбіну і тромбіну, значно полегшуючи їх взаємодію. У присутності гепарину інактивація тромбіну прискорюється в 1000 разів. Антикоагулянтний ефект НФГ є важко передбачуваним і залежить від багатьох факторів, таких як вік, стать, маса тіла пацієнта, функціональний стан нирок тощо [3, 14, 27]. Висока частота ускладнень при призначенні НФГ стала причиною пошуку нових засобів із більш сприятливим спектром переносимості.

Гідною альтернативою НФГ стали НМГ. Їх отримують за допомогою хімічної або ферментативної деполімеризації НФГ, який виділяють із

слизової оболонки кишки свиней. НМГ складається із суміші полісахаридів низької молекулярної маси (12-16 тис. дальтон). У практичній медицині використовують, в основному, Дальтепарин натрію, Надропарин кальцію, Еноксипарин натрію із широким спектром показів до застосування [5, 6, 11]. НМГ, оскільки і НФГ є непрямими інгібіторами тромбіну, для здійснення антикоагулянтної функції необхідний кофактор Антитромбін III. НМГ інгібує каскад на етапі, передуючи утворенню тромбіну [10].

Переваги НМГ полягають у тому, що вони зв'язуються з тромбоцитами і тромбоцитарним фактором IV, тому вірогідність розвитку аутоімунної тромбоцитопенії значно нижча. НМГ слабше впливають на проникність судин, з якою пов'язане менше число кровотеч при їх використанні; рідше виникає остеопороз, оскільки препарат менше зв'язується з остеобластами, що має особливе значення при застосуванні його людьми старших вікових груп. При довенному введенні дія НМГ починається негайно. В залежності від препарату і дози активність може зберігатися протягом 5-8 годин. Довенне введення дозволене з метою досягнення негайного антитромботичного ефекту (ТЕЛІА, гострий інфаркт міокарду). Менші розміри молекул сприяють кращій біодоступності НМГ, що складає при підшкірному введенні близько 90% (у НФГ – 30%) [2, 6]. Таким чином, НМГ характеризується більш передбаченою антикоагулянтною відповіддю (порівняно з НФГ) і не вимагає суворого лабораторного моніторингу при призначенні в терапевтичних дозах. Також при використанні НМГ частота виникнення гепарин-індукованої тромбоцитопенії трапляється значно рідше, ніж при застосуванні НФГ.

Серед нових антикоагулянтних препаратів – специфічних антагоністів тромбіну, заслуговують на увагу гірудин і бівалірудин (гірулог), лепірудин та інші. Ці препарати не зв'язуються з білками плазми, не впливають на агрегацію тромбоцитів і не призводять до розвитку гепариніндукованої тромбоцитопенії [15]. Якщо терапевтична концентрація гепарину пригнічує тільки 20-40% зв'язаного у згустку тромбіну, то терапевтична концентрація прямих інгібіторів тромбіну пригнічує 70% тромбіну.

До антикоагулянтів непрямої дії (АНД) (антагоністів вітаміну К) відносяться монокумарини (варфарин, маркумар, синкумар), дикумарини (дикумарин, тромексан) та індандіони (фенілін, дилаксин). Механізм дії АНД полягає у зниженні утворення в печінці чотирьох незалежних від вітаміну К факторів згортання – протромбіну (II), VII, IX і X факторів, що приводять до зниження рівня тромбіну – ключового фермента згортання крові [2]. Найширше клінічне використання НМГ отримав варфарин.

Відкриття НМГ непрямої дії пов'язане з розвитком «незвичного геморагічного діатезу» у великої рогатої худоби в Північній Америці і Канаді на початку XX століття. У 1929 році L.M. Roderick вперше пояс-

нив це захворювання дефіцитом протромбіну в крові [1, 18]. Він виник при вживанні коровами сіна із загнилої конюшини. Цю речовину в чистому вигляді отримав американський біохімік К. Link у 1940 році. Спочатку його застосовували як отруту для щурів під назвою «Варфарин», а в 1947 році вперше використано при лікуванні інфаркту міокарду. З того часу ці препарати стали активно використовувати в клінічній практиці. Непередбачуваність абсорбованої дози НФГ, висока ступінь елімінації ендотеліальними клітинами і зв'язування з білками крові в поєднанні з високим геморагічним потенціалом вимагає дуже обов'язкового моніторингу АЧТЧ. Крім того, введення НФГ сприяє розвитку гепарин-індукованої тромбоцитопенії. При зниженні кількості тромбоцитів (менше 75000) терапію гепарином необхідно припиняти [28].

Варто також враховувати, що в супутній терапії використовують дезагреганти (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, дипіридамо́л і інші). Крім того, антиагрегантний ефект має пеніцилін, індометацин і інші нестероїдні протизапальні препарати, делагіл, деякі діуретики. Це створює додаткові фактори ризику кровотеч [7,10].

Ефективність і безпека лікування варфарином критично залежить від підтримання «Міжнародного нормалізованого співвідношення (МНВ)» у терапевтичному діапазоні. У клінічній практиці його широко використовують для профілактики і лікування рецидивних артеріальних тромбоемболій, гострих венозних тромбозів, тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), інфаркту міокарду, при імплантації механічних клапанів серця тощо. Застосування варфарину дозволило знизити ризик тромбоемболічних ускладнень на 75% [2]. Але основна небезпека призначення варфарину обумовлена виникненням кровотеч, частка яких складає від 9 до 26,5%. Тому при призначенні варфарину необхідно враховувати його взаємодію з одночасним прийомом пацієнтом інших лікарських препаратів, а також з компонентами їжі. Федеральне управління США по контролю за продуктами і лікарствами рекомендує щодня приймати 80 мікрограм вітаміну К, оскільки вітамін К компенсує негативну дію варфарину. Найбільше вітаміну К в мкг/100 г міститься в грибах (419,3), зеленій цибулі (207), спаржі (144), петрушці (10 гілок – 164), салаті листяному (97,2), селері (56,7), сирій капусті (448,2), горосі (48,3), сирі швейцарському (30), зеленій квасолі (20), моркві (21,4), яєчному жовтку (20) тощо.

Якщо виникає необхідність у плановому оперативному втручанні, у день операції МНВ у пацієнта не повинно перевищувати 1,5. При наявності високого ризику післяопераційної кровотечі (операції на паренхіматозних органах, вік після 65 років, маніпуляції на судинах, високій ймовірності неспроможності швів, гіпопротеїнемія, виражена крововтрата в час операції тощо) тривалість терапії НМГ може бути продовжена до 10-20 днів.

Антидотом антикоагулянтів непрямої дії є вітамін К (канавіт, камакїон, вітакон), який циркулює в плазмі 24-36 год. і знижує чутливість організму до антикоагулянтів на 7 і більше днів. Проведені дослідження показали, що повільне довенне введення малих доз вітаміну К (1,0–0,5 мг) швидко і ефективно знижує підвищене МНВ до нормального значення без будь-яких ускладнень [8, 9]. Негайне і надійне зниження МНВ проходить при довенному введенні вітаміну К 1,0 мг у комбінації з фактором згортання крові або свіжозамороженою плазмою.

За останні роки з'явилися і показали свою ефективність для лікування і профілактики венозного тромбоемболізму низка прямих пероральних антагоністів тромбіну і фактора Ха, позбавлених негативних властивостей гепарину і антагоністів вітаміну К.

Серед непрямих або селективних інгібіторів Ха фактора заслуговує на увагу фондопаринукс. Специфічна дія, спрямована проти Ха фактора, в 7 разів перевищує дію НМГ [17, 18]. Внаслідок 100% біодоступності після підшкірного введення і періоду напіврозпаду 17 годин, препарат слід вводити 1 раз на добу підшкірно. Фондопаринукс не створює комплексу з тромбоцитарним фактором 4, і відповідно, при його вживанні не призводить до тромбоцитопенії. Біля 70% його виводиться в незмінному вигляді через нирки. Ризик розвитку кровотечі на фоні використання фондопаринукса підвищується при нирковій недостатності, що є протипоказом до призначення його при швидкості клубочкової фільтрації менше 30 мл/хв, а також при низькій масі тіла (при цьому необхідно знижувати дозу). Фондопаринукс рекомендований Європейською і Американською асоціацією кардіологів для використання при гострому інфаркті міокарду, а також для профілактики ТЕЛА [2, 16]. До прямих інгібіторів Ха фактора, які використовують перорально, відносяться рівароксабан, апіксабан, едоксабан, індапаринукс і інші [2].

Найоптимальнішим інгібітором Ха фактора на сьогодні є рівароксабан. Приймають препарат один раз на добу. Його антикоагулянтний ефект не залежить від рівня АТ. Він характеризується високою біодоступністю (80-100%), швидким початком дії – через 2-4 години 92-95% рівароксабану зв'язується з білками плазми (з альбуміном). Рівароксабан має подвійний шлях виведення: з сечею (50%) і жовчю (50%), період напіввиведення – 7-11 годин [21, 22, 25].

Рівароксабан (Ксарелто) рекомендується для профілактики венозної тромбоемболії у пацієнтів, яким проводяться об'ємні операції на нижніх кінцівках, для профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів з фібриляцією передсердь, а також для лікування тромбозу глибоких вен і профілактики рецидивуючого тромбозу та емболії легеневої артерії (по 15-20 мг один раз на день).

Рівароксабан і апіксабан редукує пік тромбінової генерації, висока концентрація препарату майже повністю пригнічує утворення тромбіну.

Застосування апіксабану в дозі 5 мг 2 рази на день, а у пацієнтів, віком більше 80 років, вагою менше 60 кг, з рівнем сироваткового креатиніну більше 133 мкмоль/л в дозі 2,5 мг 2 рази на день сприяє значному зниженню кількості випадків масивних кровотеч, загальної смертності, ризику виникнення геморагічного інсульту, порівняно з варфарином [23].

Індрапаринукс – синтетичний аналог фондапаринуксу, відрізняється більш сильним зв'язуванням з Ха фактором і більш тривалою дією, завдяки цьому його можна вводити один раз на тиждень. Але відсутність специфічного антидоту і лікувальної тактики, яка залежала б від клінічної ситуації робить використання нових антикоагулянтів для перорального вживання небезпечними для пацієнтів з нирковою і печінковою недостатністю.

Таблиця 1. Характеристика та метаболізм вітамін-К залежних антикоагулянтів

Показник	Дабігартран	Апіксабан	Едоксабан	Рівароксабан
Доза	150 мг двічі на добу 110 г двічі на добу	5 мг двічі на добу 2,5 мг двічі на добу	60 мг один раз на добу 30 мг один раз на добу	20 мг один раз на добу 15 один раз на добу
Піковий рівень у плазмі	2 год після прийому	1-4 год. після прийому	1-2 год. після прийому	2-4 год. після прийому
Залишковий рівень у плазмі	12 год після прийому	12 год після прийому	12 год після прийому	24 год після прийому
Біодоступність	3-7%	50%	62%	66% без їжі; 100% з їжею
Вплив їжі на всмоктування	Не впливає	Не впливає	Мінімально 6-22%	Більше 39%
Вживання з їжею	Ні	Ні	Ні	Обов'язково
Період напів-виведення	12-17 год.	12 год.	10-14 год.	5-9 год. – молоді, 11-13 год. – старшого віку

При профілактичному вживанні НМГ практично відсутні геморагічні ускладнення, однак актуальний контроль ефективності препарату. Використання НМГ при неускладненій терапії вимагає призначення великих доз [19, 27].

Враховуючи механізм дії НМГ і результати їх застосування в клінічній практиці, більшість дослідників вважають, що немає необхідності в частому лабораторному контролі, навіть з лікувальною метою, не кажучи вже про профілактичне використання НМГ.

Визначення анти-Ха-активності в плазмі хворих є практично єдиним способом визначення активності НМГ. Аналіз за допомогою АЧТЧ для НМГ малоінформативний.

Регулярний контроль анти-Ха-активності необхідним у пацієнтів з нирковою недостатністю, ожирінням, низькою масою тіла (менше 50 кг), антифосфоліпідним синдромом, а також при вагітності, особливо у жінок з високим ризиком тромбоемболічних ускладнень.

Велике значення у визначенні показань до антикоагулянтної терапії, контролю її ефективності і корекції дози має визначення маркерів тромбофілії, D-димеру, комплексу тромбін-АТ (ТАТ), фрагментів F1+2 протромбіну [12, 28].

Профілактичною дозою НМГ вважається 0,1-0,3 ОД/мл анти-Ха-активності, терапевтичною – 0,3-0,7 ОД/мл анти-Ха-активності.

### *Література*

1. Антикоагулянти в сосудистой хирургии / А.В. Гавриленко, А.В. Куклин, А.Э. Котов, Е.Ю. Аликин // Ангиол. и сосуд. хир. – 2008. – Т. 14. – №4. – С. 33-40.
2. Антикоагулянти непрямого действия в кардиологии: показания и противопоказания, дозирование и осложнения / Г.В. Дзяк, Л.И. Васильева, Л.В. Сапожниченко и др. // Ліки України. – 2009. – Т.133. – №7. – С. 115-122.
3. Кириченко А.В. Антитромботическая терапия, пособие по гемостазу для практических врачей. Ч. II. / А.В. Кириченко. – М., 2007. – С. 3-19.
4. Мониторинг эффективности применения прямых антикоагулянтов / А.Л. Мелкумян, А.Л. Берковский, Р.С. Кишинец, А.А. Козлов // Гематология и трансфузиология. – 2013. – Т. 58. – №1. – С. 32-38.
5. Павлюк В. Оральні антикоагулянти в пацієнтів з ішемічною хворобою серця / В. Павлюк // Медицина світу. – 2005. – Т. 19. – №4. – С. 261-268.
6. Покровский А.В. Клиническая ангиология, руководство / А.В. Покровский. – М.: Медицина, 2004. – Т. 2. – 696 с.
7. Середюк Л.В. Нові оральні антикоагулянти в лікуванні хворих на фібриляцію передсердь / Л.В. Середюк, Н.М. Середюк // Галиц. лікар. вісник. – 2014. – Т. 21. – №2. – С. 139-143.
8. Стуров Н.В. Клиническая фармакология дабигатрана – представителя нового класса антикоагулянтов – прямых ингибиторов тромбина / Н.В. Стуров, С.В. Мойсеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – № 5. – С. 32-38.
9. Терещенко А. Новые аспекты применения пероральных антикоагулянтов в профилактике инсульта при фибрилляции предсердий / А. Терещенко // Серцева недостатність: укр. наук.-практ. журн. для лікарів з проблем серцевої недостатності. – 2014. – № 1. – С. 51-55.
10. Ткаченко Р.А. Современный взгляд на лабораторный мониторинг применения антикоагулянтов / Р.А. Ткаченко // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2009. – №1. – С. 33-39.

11. Ageno W. *trials*. / Expert Rev Cardiovasc Ther. – 2009. – Vol., 7, №6. – P. 569-576.
12. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease / I. Ahrens, G.Y.Lip, K. Peteret al. // *Jornal of Trombosis and Haemostasis*. – 2010. – Vol. 104. – P. 49-60.
13. Guidelines on the use and monitoring of heparin / T. Baglin, T.W. Barrowlife, A. Cohen et al. // *Br. J. haematol.* – 2006. – Vol. 133, № 1. – P. 19-34.
14. Bounameaux H. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring / H. Bounameaux, G. Reber // *J. Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 8, № 4. – P. 627-630.
15. Brown C.H. A new era of anticoagulation factor Xa and direct thrombin inhibitors / C.H. Brown // *U.S. Pharmacist*. – 2007. – Vol. 32, № 3. – P. 35-48.
16. Butchart E.G. Antithrombotic management in patient with prosthetic valves: a comparison of American and European guidelines / E.G. Butchart // *Hgerat*. – 209. – Vol. 95. – P. 430-436.
17. De Caterina R. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives / R. De Caterina, S. Husted, L. Wallentin et al. // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, № 7. – P. 880-913.
18. Eikelboom J.W. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves / J.W. Eikelboom, S.J. Connally, M. Brueckmann // *N. Engl. G. Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 1206-1214.
19. Haas S. New oral Xa and IIa inhibitors: updates on clinical trial results / S. Haas // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2008. – Vol. 25, № 1. – P. 52-60.
20. Harbrecht U. Old and new anticoagulants / U. Harbecht // *Haemostaseologie* – 2001. – Vol. 31, № 1. – P. 21-27.
21. Lindholm-Last E. Assays for measuring rivaroxaban: their suitability and limitations / E. Lindholm-Last, M. M. Samama, T.L. Ortel // *Ther. Drug. Monit.* – 2010. – Vol. 32, № 6. – P. 673-679.
22. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M.R. Patel, K.W. Mahaffey, J. Garg et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365, № 10. – P. 883-891.
23. Rocket A.F. Investigators Rivaroxaban vs Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation / A.F. Rocket // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – № 11. – P. 980-997.
24. The treatment of venous thromboembolism in special populations / M.T. Rondina, R.C. Pendleton, M. Wheeler, G.M. Rodgers // *Thromb. Res.* – 2007. – Vol. 119. – P. 391-402.
25. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor / M. Samama, J.L. Martinoli, L. Leflem et al. // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 103, № 4. – P. 815-825.
26. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate / J. Stangier // *Clin. Pharmacokinet.* – 2008. – Vol. 47, № 5. – P. 285-295.

27. Turpie A.G. New oral anticoagulants in atrial fibrillation / A.G. Turpie // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 29. – P. 155-165.
28. Verhamme P. Оновлені практичні настанови Європейської асоціації серцевого ритму щодо застосування вітамін К-незалежних антикоагулянтів у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь / P. Verhamme, H. Heidbuchel, M. Alings et al. // Укр. Кард. Журн. – 2016. – № 1. – С. 93-111.

*Стаття надійшла до редакційної колегії 23.12.2016 р.  
Рекомендовано до друку д.м.н., професором Грив В.А.,  
д.м.н., професором Білобрюком Р.І. (м. Київ)*

## ANTICOAGULANTS IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC DISEASES IN SURGICAL PATIENTS

**S.M. Henyk, A.V. Simchich, Y.M. Freyishyn**

*Ivano-Frankivs'k National Medical University; Department of General Surgery; Ivano-Frankivs'k Regional Clinical Hospital, Department of Vascular Surgery; 76008, m. Ivano-Frankivs'k, Fed'kovych str., 91, ph. +38 0987764522; e-mail: www.simantvol@ukr.net*

*Thrombosis and thromboembolic complications are a major cause of morbidity and mortality in all developed countries. Venous thromboembolism belongs to the most common diseases of the circulatory system. For the prevention and treatment of thrombosis and thromboembolic complications direct anticoagulating drugs are widely used. They all have merits and drawbacks when used in some patients.*

*Numerous difficulties, arising from the use of unfractionated heparin stimulated the search for new anticoagulants, which would not lead to a high frequency of bleeding complications, development of thrombocytopenia and they would be convenient to use. Over the last years, a new generation of anticoagulant medications: inhibitors of factor Xa and thrombin, which are widely proven in clinical practice have been synthesized.*

**Key words:** *anticoagulants, heparin, thromboembolism, hemorrhage, inhibitors of factor Xa, thrombin, vitamin K.*