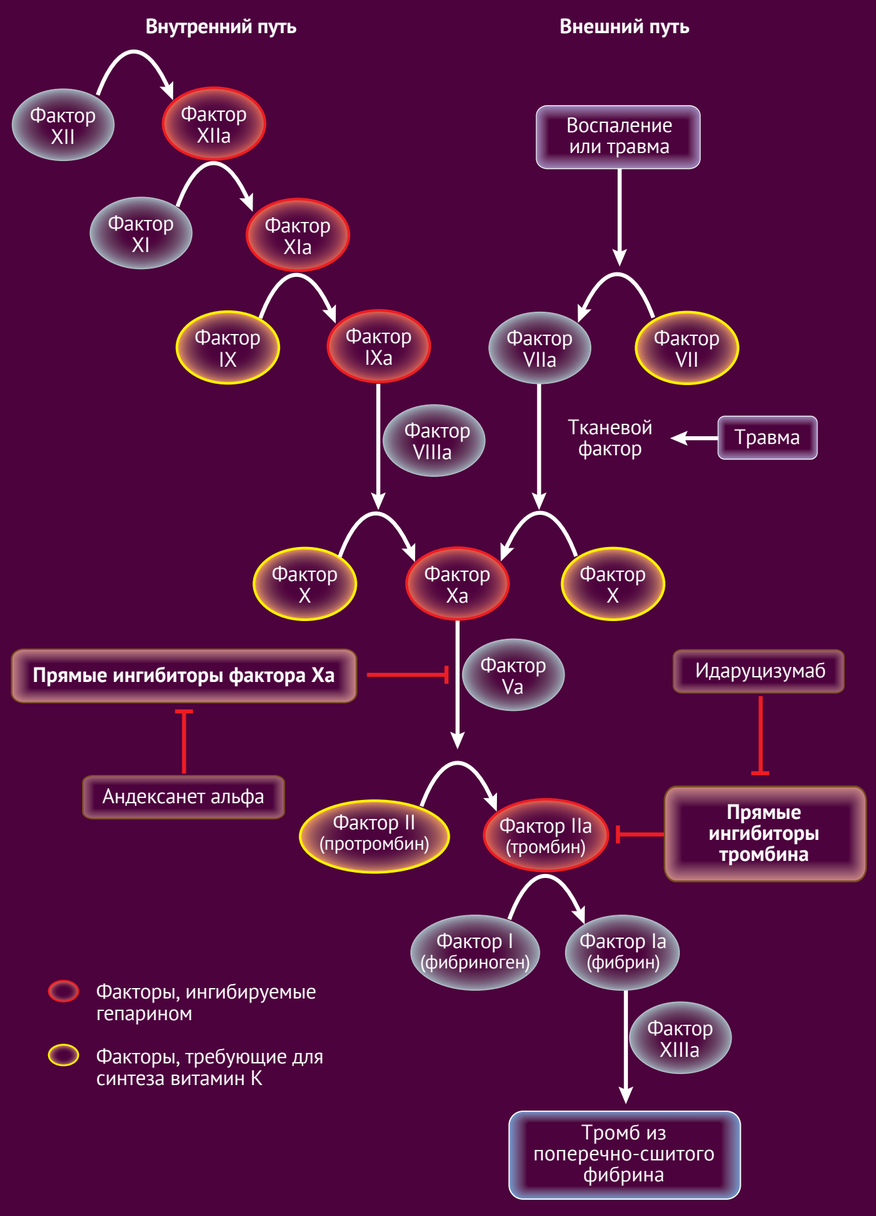
nature REVIEWS
CARDIOLOGY

Антикоагулянты

Eduardo Ramacciotti and Jawed Fareed

Антикоагулянты используются для лечения и профилактики тромбозов вен и артерий — сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся ведущей причиной смерти в мире. Первым антикоагулянтом, который начал применяться в клинике, был гепарин. По счастливой случайности он был открыт студентом-медиком 100 лет назад и до сих пор применяется в клинике. Также, важными препаратами для лечения тромбозов являются и другие антикоагулянты, разработанные после открытия гепарина, такие как НМГ и синтетические пентасахариды. Первым оральным антикоагулянтом является варфарин – антагонист витамина К, который в 1950-х первоначально разрабатывался в качестве крысиного яда. Из-за серьезных недостатков варфарина (риск кровотечений, взаимодействие с другими лекарствами, потребность в регулярном мониторинге свертываемости крови и медленное развитие эффекта) были изобретены НПАК, которые в настоящее время используются все чаще. В 2010-м в США для клинического использования был одобрен прямой ингибитор тромбина – дабигатран. Также были широко изучены и одобрены для применения по различным показаниям прямые ингибиторы фактора Xa – апиксабан, эдоксабан и ривароксабан. Однако НПАК также имеют свои недостатки, такие как необходимость мониторинга, особенности фармакодинамики, стоимость, риск кровотечений и взаимодействие с другими препаратами. Сейчас ведется разработка и испытания антидотов (идаруцизумаб для дабигатрана и андексанет альфа для ингибиторов фактора Xa), которые, скорее всего, произведут революцию в клиническом применении оральных антикоагулянтов.

Коагуляционный каскад



Нефракционированный гепарин

Джей Мак Лин в 1916-м году, будучи студентом в лаборатории физиологии Уильяма Генри Хауэлла в госпитале при университете Джона Хопкинса (Балтимор, штат Мэриленд, США), по счастливой случайности открыл гепарин. Мак Лин работал с печенью собаки в поисках вещества-прокоагулянта, а не антикоагулянта. Хауэлл продолжил исследование и назвал этот природный сложный полисахарид "гепарином". Терапевтический (нефракционированный) гепарин является биологическим соединением, получаемым из тканей млекопитающих – в основном из слизистой кишечника свиней или легких крупного рогатого скота. В этих тканях гепарин синтезируется тучными клетками как часть высокомолекулярного протеогликана. Антикоагулянтный эффект гепарина в основном связывают с ингибированием факторов коагуляции (сериновых протеаз), которое опосредуется связыванием с плазменными белками, известными как ингибиторы сериновых протеаз (серпины). Наиболее важной антикоагулянтной активностью является ингибирование фактора Xa и тромбина комплексом "гепарин + антитромбин".

Низкомолекулярные гепарины

НМГ (масса около 5кДа) получают путем контролируемой деполимеризации гепарина. Кроме снижения молекулярной массы, деполимеризация уменьшает число сайтов связывания антитромбина на цепях гепарина и изменяет биологическую активность препарата. В то время как нефракционированный гепарин одинаково активен относительно тромбина и фактора Xa, НМГ гораздо более активны в отношении фактора Xa. Благодаря их высокой биодоступности, длительности действия и низкой потребности в контроле свертываемости крови НМГ являются препаратом выбора для профилактики и лечения тромбозов.

Пентасахариды

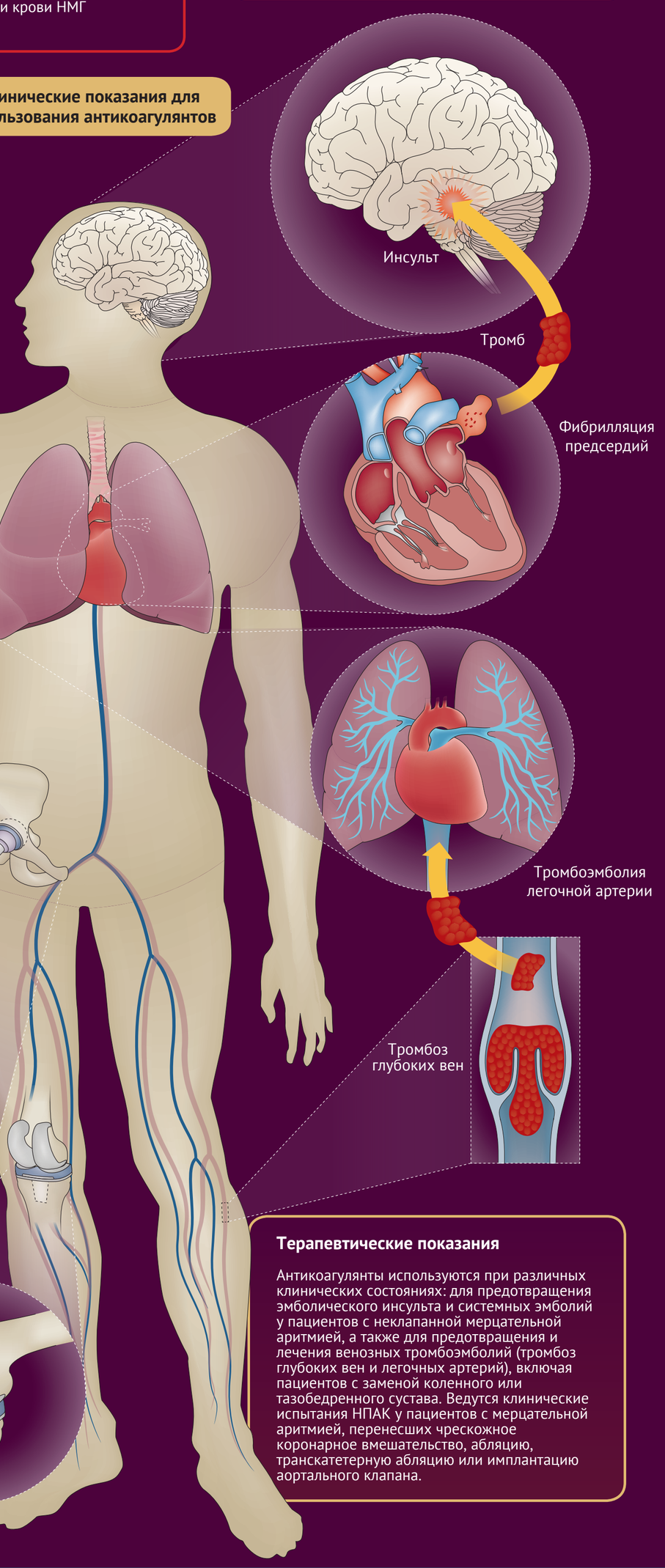
Фондапаринукс был первым препаратом нового класса антикоагулянтов, отличных от гепарина и НМГ. Препарат представляет собой структурно схожий с активным центром гепарина синтетический пентасахарид, который связывается с антитромбином. Фондапаринукс активно ингибирует только фактор Xa, что приводит к торможению образования тромбина. Фондапаринукс действует опосредованно, связываясь сначала с существующим в организме кофактором антитромбина, а затем получившийся комплекс взаимодействует с активным центром фактора Xa. В отличие от гепарина и НМГ, активность плазменного антагониста фактора Xa напрямую зависит от концентрации фондапаринукса. При этом не высвобождается ингибитор пути тканевого фактора. Препарат характеризуется почти 100%-й биодоступностью при подкожном введении, быстрым наступлением эффекта, длительным периодом полувыведения при внутривенном и подкожном введении (10-20 ч), не подвергается биотрансформации до того момента, пока не будет выведен почками.

Новые мишени антикоагулянтов

Ингибиторы фактора XI
Торможение внутреннего пути коагуляции путем селективного ингибирования фактора XI не затрагивает внешний и общий пути коагуляционного каскада, что делает фактор XI привлекательной фармакологической мишенью. Более того, дефицит фактора XI, в отличие от дефицита других факторов свертывания, приводит к более мягким формам кровотечений, а повышенный уровень XI фактора увеличивает риск тромбоэмболий. Антисмысловой (природный) олигонуклеотид (ISIS-FXI$_{Rx}$), ингибирующий фактор XI, а также другие синтетические ингибиторы фактора XIa находятся на 2 фазе клинических испытаний.[5]

Ингибиторы фактора XII
Ингибирование активности фактора XII также рассматривается как эффективный подход к предотвращению и лечению тромбозов. Однако существующие ингибиторы этого фактора имеют низкую селективность, а новые ингибиторы фактора XIIa находятся на ранних этапах разработки.

Клинические показания для использования антикоагулянтов



Новые пероральные антикоагулянты

Прямые ингибиторы тромбина
Дабигатран, прямой ингибитор тромбина (фактор IIa), был первым НПАК, одобренным для клинического использования в США[1]. Дабигатрана этексилат является низкомолекулярным пролекарством без фармакологической активности. После орального приема дабигатрана этексилат превращается в активную форму – дабигатран, сильный, конкурентный и обратимый ингибитор сайта связывания тромбина – финального фермента коагуляционного каскада. Ингибируя тромбин, дабигатран предотвращает превращение фибриногена в фибрин, активацию положительной обратной связи в коагуляционном каскаде, сшивку фибриновых мономеров, активацию тромбоцитов и ингибирование фибринолиза.

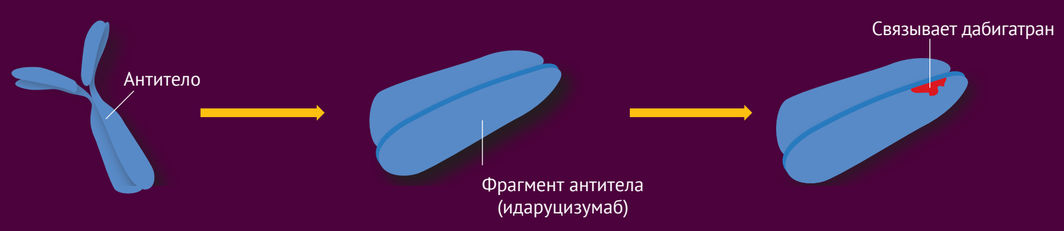
Прямые ингибиторы фактора Xa
Апиксабан, эдоксабан и ривароксабан селективно ингибируют фактор коагуляции Xa и активны при пероральном приеме. Эти препараты обратимо связываются с активным центром фактора Xa и оказывают антикоагулянтный и антитромботический эффекты путем торможения превращения протромбина в тромбин. Они прямо ингибируют свободный и связанный с тромбом фактор Xa. Как общий посредник внешнего и внутреннего путей коагуляции, этот фактор является единственным физиологическим медиатором образования тромбина. Благодаря своему действию на синтез фибрина и активацию тромбоцитов, тромбин является важным посредником образования тромбов в венах и артериях. Поэтому снижение образования тромбина вызывает антитромботический эффект при различных патологических состояниях.

Антагонисты витамина К

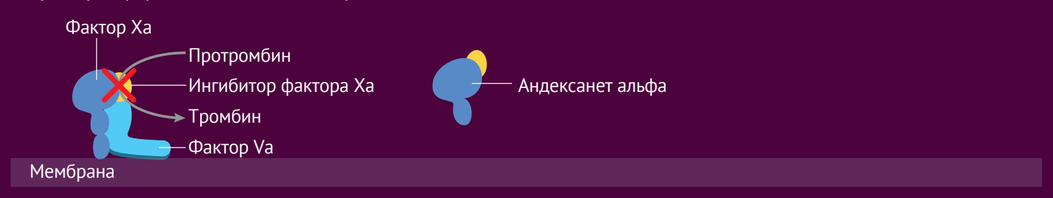
Варфарин и другие антагонисты витамина К блокируют циклические взаимопревращения витамина К и его эпоксида. Витамин К является кофактором карбоксилирования различных "витамин К-зависимых" протеинов, включая факторы свертывания II, VII, IX и X. Ингибируя цикл превращения витамина К, варфарин приводит к образованию в печени частично декарбоксилированных белков с уменьшенной активностью в коагуляционном каскаде. Пища, генетические полиморфизмы, медикаменты и различные клинические состояния, которые изменяют уровни витамина К в крови или влияют на активность и метаболизм варфарина, могут изменять его антикоагулянтные свойства. Варфарин продолжает широко применяться благодаря его низкой стоимости, но постепенно заменяется НПАК.

Антидоты для НПАК

Антидоты для отмены эффектов НПАК уже проходят клинические испытания. Фрагмент гуманизированного моноклонального антитела (идаруцизумаб) против дабигатрана был одобрен FDA для применения у людей.[2,3]



Ингибиторы фактора Xa блокируют превращение протромбина в тромбин. Андексанет альфа является рекомбинантным производным фактора Xa и, таким образом, связывает его ингибиторы, однако у него отсутствует ферментативная и мембранно-связывающая активность.[4]



Низкомолекулярный антидот для эдоксабана, PER977, пока проходит клинические испытания.

Терапевтические показания

Антикоагулянты используются при различных клинических состояниях: для предотвращения эмболического инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной мерцательной аритмией, а также для предотвращения и лечения венозных тромбоэмболий (тромбоз глубоких вен и легочных артерий), включая пациентов с заменой коленного или тазобедренного сустава. Ведутся клинические испытания НПАК у пациентов с мерцательной аритмией, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, абляцию, транскатетерную абляцию или имплантацию аортального клапана.

References
1. Connolly, S. J. *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **361**, 1139–1151 (2009).
2. Pollack, C. V. Jr *et al.* Idarucizumab for dabigatran reversal. *N. Engl. J. Med.* **373**, 511–520 (2015).
3. U.S. Food and Drug Administration. *FDA approves Praxbind, the first reversal agent for the anticoagulant Pradaxa* [online], http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm467300.htm (2015).
4. Siegal, D. M. *et al.* Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N. Engl. J. Med.* http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1510991.
5. Büller, H. R. *et al.* Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* **372**, 232–240 (2015).

Сокращения
НМГ низкомолекулярный гепарин
НПАК новые пероральные антикоагулянты

Further reading
Baber, U., Mastoris, I. & Mehran, R. Balancing ischaemia and bleeding risks with novel oral anticoagulants. *Nat. Rev. Cardiol.* **11**, 693–703 (2014).

Affiliations and competing interests
Department of Vascular Surgery, Albert Einstein Israeli Hospital, Rua das Palmeiras 32, Santo Andre-SP, 09080-160, Brazil (E.R.). The Hemostasis and Thrombosis Research Laboratories, Loyola University Medical Center, 2160 South First Avenue, Maywood, IL 60153, USA (E.R., J.F.).

The authors declare no competing interests.

Edited by Gregory B. S. Lim; designed by Tom Wilson.
The poster content is peer-reviewed and editorially independent.
© 2015 Nature Publishing Group. http://www.nature.com/nrcardio/posters/anticoagulation

MEDACH.PRO