

**ВАРФАРИН: ПРИЕМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ**

На сегодняшний день особое место в решении вопросов профилактики тромбозов принадлежит антикоагулянтам непрямого действия (АНД). Показания к применению антикоагулянтов: профилактика системной эмболии у больных с фибрилляцией предсердий, профилактика инсульта, профилактика одного и более из следующих факторов риска: транзиторная ишемическая атака, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензии, хроническая сердечная недостаточность. В течение длительного времени основным АНД был синтетический антагонист витамина К, препарат Варфарин. Нужно отметить, что и по настоящее время он остается наиболее часто назначаемым лекарственным средством этой группы.

Доказательные исследования показали высокую эффективность Варфарина. Он является наиболее часто применяемым антикоагулянтом данной группы, включая 2 млн назначений в год в России. Количество его назначений за последние 6 лет увеличилось на 45 %. В России 85 % пациентов, нуждающихся в терапии АНД, принимают именно Варфарин.

Однако прогресс не стоит на месте и были разработаны новые препараты. Такими препаратами стали новые оральные антикоагулянты (НОАК). В настоящее время в России зарегистрированы 3 препарата — Дабигатран, Ривароксабан, Апиксабан.

**Цель исследования:** провести сравнительный анализ препарата Варфарин с зарегистрированными в Российской Федерации новыми оральными антикоагулянтами (НОАК) по наиболее значимым показателям.

**Материалы и методы:** проведен анализ более 30 литературных источников, в число которых вошли научные статьи и монографии. Также было проанализировано более 15 результатов клинических испытаний Варфарина и препаратов группы НОАК. Для сравнительного анализа выбраны следующие препараты: Варфарин, Дабигатран, Ривароксабан, Апиксабан.

**Результаты:** фармакодинамика: варфарин блокирует в печени синтез витамин К–зависимых факторов свёртывания крови, а именно, фактора II (протромбин), VII (проконвертин), IX (антигемофильный фактор В) и X (фактор Стюарта-Прауэра). Концентрация этих компонентов в крови снижается, процесс свёртываемости замедляется.

Фармакокинетика: АНД при приеме внутрь абсорбируются на 90-95% и связываются с альбуминами плазмы крови на 90% и более. Метаболизируются микросомальными ферментами печени. Метаболиты экскретируются с желчью в кишечник, повторно всасываются в кровь и снова выделяются с мочой, а также частично с калом. Максимальные концентрации препарата в плазме крови у здоровых лиц обнаруживаются через 60–90 мин. Терапевтическая концентрация Варфарина в плазме составляет 1–5 мкг/мл (0,003–0,015 ммоль/л). Оптимальное противосвёртывающее действие наблюдается на 3-5 день после начала приема препарата. Действие варфарина прекращается через 3-5 дней после приема последней дозы.

Показания к применению: Варфарина является профилактика системной эмболии у больных с фибрилляцией предсердий. Показаниями к применению препаратов НОАК являются профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним и более из следующих факторов риска: предыдущий инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная эмболия; возраст старше 65 лет, ассоциированный с одним из следующих заболеваний: сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия.

Побочное действие: со стороны свертывающей системы крови: кровотечения, гематомы, анемия; редко — некрозы кожи и других тканей. Дерматологические реакции:

дерматит, буллезная сыпь, алопеция. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боли в животе, гепатит, холестаза. Со стороны сердечно-сосудистой системы: пурпурное окрашивание пальцев стопы, васкулиты, ощущение холода, озноб, парестезии. Основным побочный эффект — кровотечения, которые ежегодно возникают, по некоторым данным, у 20% пациентов. Со стороны ЦНС: усталость, головная боль. По риску инсульта все препараты НОАК, за исключением Дабигатрана в дозировке 150 мг, не превосходят Варфарин. Варфарин имеет более высокий риск угрожающих жизни кровотечений, в том числе внутримозговых (ВЧК), по сравнению с Дабигатраном, Аписабаном и Ривароксабаном, однако риск серьезных гастроинтестинальных кровотечений имеет более низкий, чем Дабигатран в дозировке 150 мг и Ривароксабан. Нет существенных различий между Дабигатраном в дозировке 110 мг и Аписабаном.

По показателю смертности нет различий между Варфарином, Дабигатраном и Ривароксабаном. Аписабан на 11 % снижает смертность от всех причин по сравнению с Варфарином ( $p=0,047$ ).

По фармакоэкономическому показателю Варфарин приблизительно в 15 раз дешевле, чем препараты группы НОАК. Стоимость препарата Варфарина курсом на 1 месяц составила 188 руб, Дабигатрана — 2859 руб., Ривароксабана — 2830 руб. и Аписабана — 2610 руб.

Возрастные и иные ограничения: все представленные препараты могут быть использованы у пожилых людей, за исключением Дабигатрана в дозировке 150 мг. При хронической почечной недостаточности (ХПН) 3 стадии использование Варфарина безопасно, препараты Дабигатран и Ривароксабан требуют коррекции дозы. Препарат Аписабан коррекции дозы не требует. При ХПН 4 и 5 степени можно использовать Варфарин при тщательном наблюдении и консультации специалистов. Использование Дабигатрана и Ривароксабана противопоказано. Использование Аписабана не рекомендуется, так как повышается риск развития кровотечений.

При печеночной недостаточности препараты Ривароксабан и Аписабан противопоказаны. Дабигатран использовать не рекомендуется, в связи с отсутствием данных о применении его у лиц с данной патологией. Варфарин использовать можно, но необходимо чаще мониторировать МНО.

Лечение в случае передозировки: одним из важных показателей является наличие антидота. У Варфарина это витамин К, простой и удобный в использовании. У препаратов НОАК антидоты отсутствуют, их действие не обратимо.

#### **Выводы**

1. Риск серьезных гастроинтестинальных кровотечений при применении Варфарина ниже, чем при использовании Дабигатрана и Ривароксабана.
2. Варфарин может быть использован у пожилых людей в отличие от Дабигатрана.
3. В отличие от НОАК Варфарин может быть использован при ХПН и ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.
4. При передозировке Варфарина антидотом является витамин К, простой и удобный в применении, тогда как действие препаратов НОАК необратимо.
5. Варфарин превосходит препараты группы НОАК по фармакоэкономическим показателям.

#### **Литература**

1. Клиническая фармакология: учебник; под ред. Д. А. Сычева. — 5-е изд., испр. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 1024 с.: ил.
2. Клиническая фармакология: учебник / Под ред. В. Г. Кукеса. — 4-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 1056 с.
3. Клиническая фармакология. Общие вопросы клинической фармакологии. Практикум: учебное пособие. Сычев Д.А., Долженкова Л.С., Прозорова В.К. и др. / Под ред. В.Г. Кукеса. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 224 с.: ил.

4. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Клиническое применение антитромботических препаратов. — М., 1998.
5. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XIII. — М: "ЭХО", 2012. — 277 с.
6. Клиническая фармакогенетика: учебное пособие / Под ред. В.Г. Кукеса., Н.П. Бочкова. 2007. — 248 с.