

**Образовательная школа для врачей НОАТ и РКО
«Длительная антитромботическая терапия:
что важно знать практическому врачу»**

Современные пероральные антикоагулянты: фармакология, показания к применению

проф. Е.П.Панченко

Институт кардиологии им.А.Л.Мясникова

ФГБУ РКНПК МЗ РФ

2014 год

Информация о потенциальном конфликте интересов

Клинические
исследования:

Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Boehringer
Ingelheim; SANOFI; AstraZeneca; Daiichi Sankyo
Pharma Development; GlaxoSmithKline DMPK

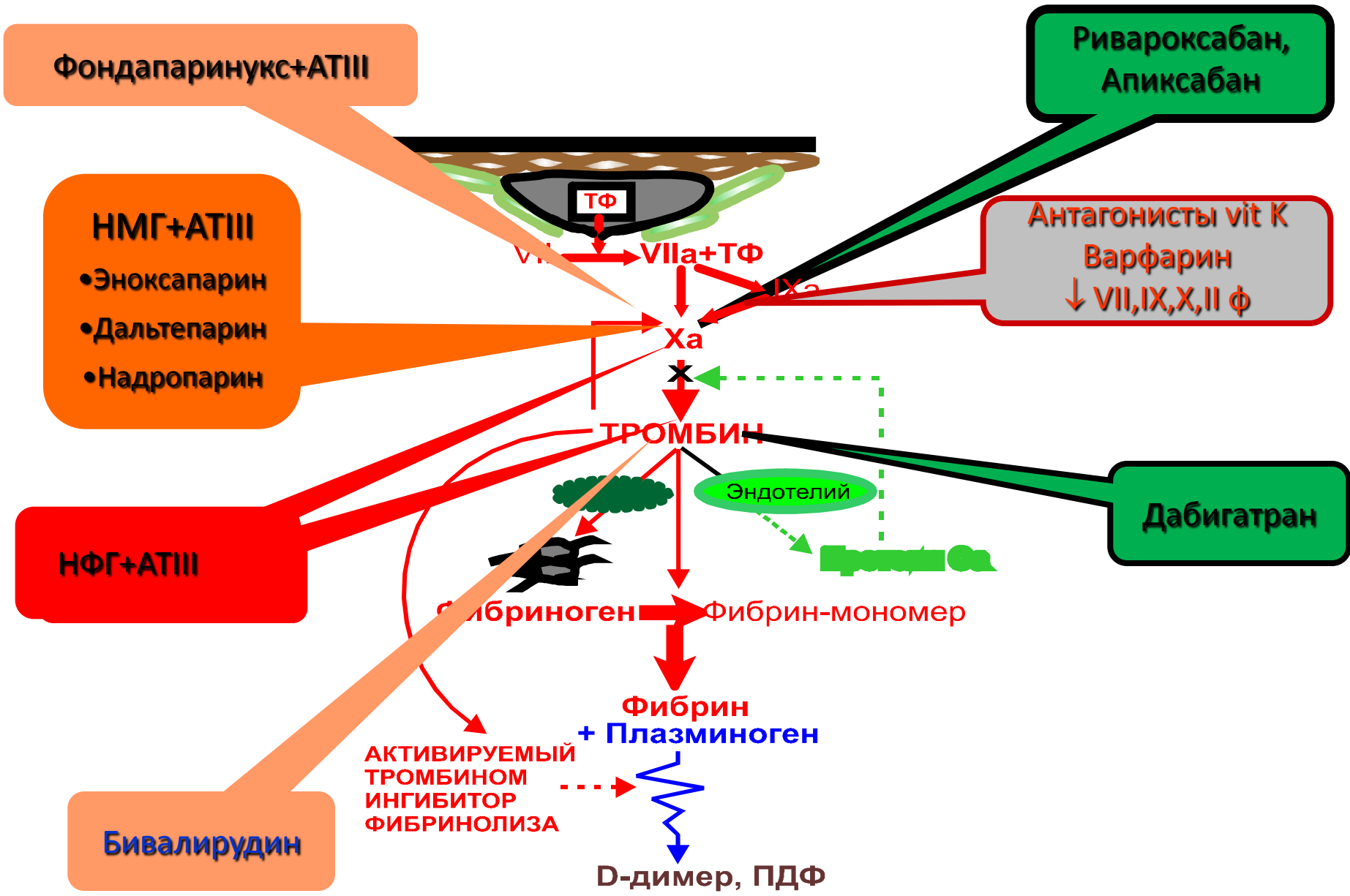
Лектор:

SANOFI, Takeda-NYCOMED, Boehringer Ingelheim,
Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Lilly,
AstraZeneca, GlaxoSmithKline, MEDICINES

Член научного
(консультативного) совета:

SANOFI, Bayer, Lilly, AstraZeneca; Boehringer
Ingelheim, Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Lilly;
MEDICINES

АНТИКОАГУЛЯНТЫ=АНТИТРОМБИНЫ

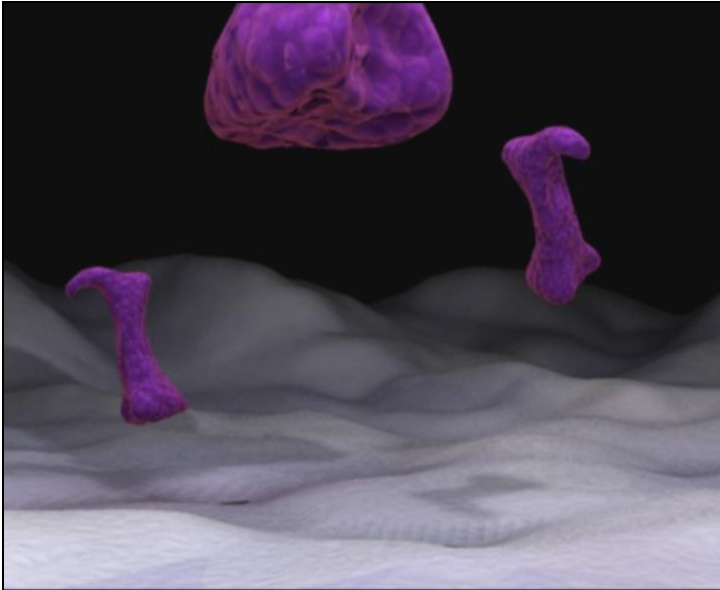


Показания к назначению антагонистов витамина К

1. Профилактика инсульта у больных с фибрилляцией предсердий
2. Длительное лечение венозных тромбоэмболических осложнений
3. Профилактика тромбозов искусственных клапанов сердца
4. Вторичная профилактика ССЗ (инфаркта миокарда и инсульта) при непереносимости антиагрегантов и в особых* случаях

**- Профилактика тромбозов у больных АФС и врождёнными тромбофилиями*

Антагонисты витамина К



$T_{1/2}$ vit К зависимых ФСК

- Фактор VII – 4- 6 часов
- Фактор IX - 24 часа
- Фактор X - 48 - 72 часов
- Фактор II - 60 часов
- **Протеин С - 8 часов**
- **Протеин S - 30 часов**

- Антагонисты витамина К «мешают» факторам прикрепиться к фосфолипидной мембране
- **Не влияют на продолжительность жизни факторов**
- **Начало действия зависит от периода полужизни ФСК**
- Сначала снижается VII → протеин С → IX → протеин S → X и только потом протромбин)

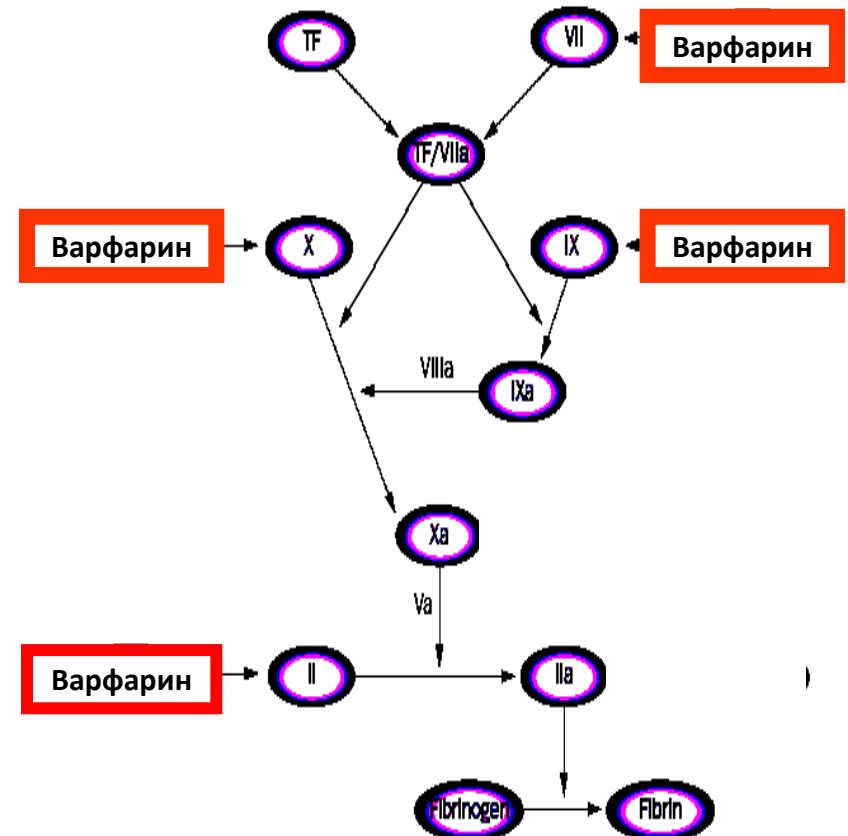
Непрямые антикоагулянты = антагонисты витамина К = оральные антикоагулянты

Производные кумарина
(варфарин, аценокумарол)
– лучше фармакокинетика
и более предсказуемый эффект

Производные индандиона
(фенилин) – хуже
фармакокинетика

1) В чём преимущества Варфарина?

1. Лучше фармакокинетика
2. При узком терапевтическом окне - более предсказуемый ответ
3. Стабильнее антикоагуляция
4. Приём удобнее (1 раз в день)
5. В основе доказательной базы – в основном исследования с варфарином



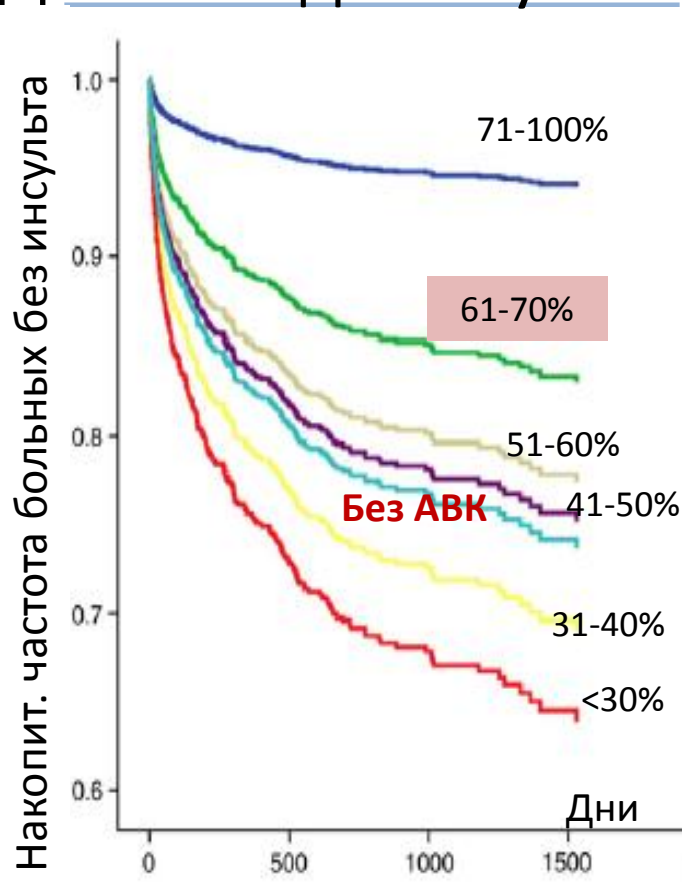
2) Почему у больных с высоким риском тромботических осложнений АВК лучше назначить одновременно с гепарином ?

1. Антитромботический эффект АВК наступает не скоро
2. АВК угнетают образование в печени компонентов ПСС (протеины С и S) быстрее, чем витамин К - зависимых факторов свёртывания → возможность тромботических осложнений
3. До момента снижения витамин К - зависимых факторов свёртывания гепарин (НМГ) создаст необходимую антикоагуляцию

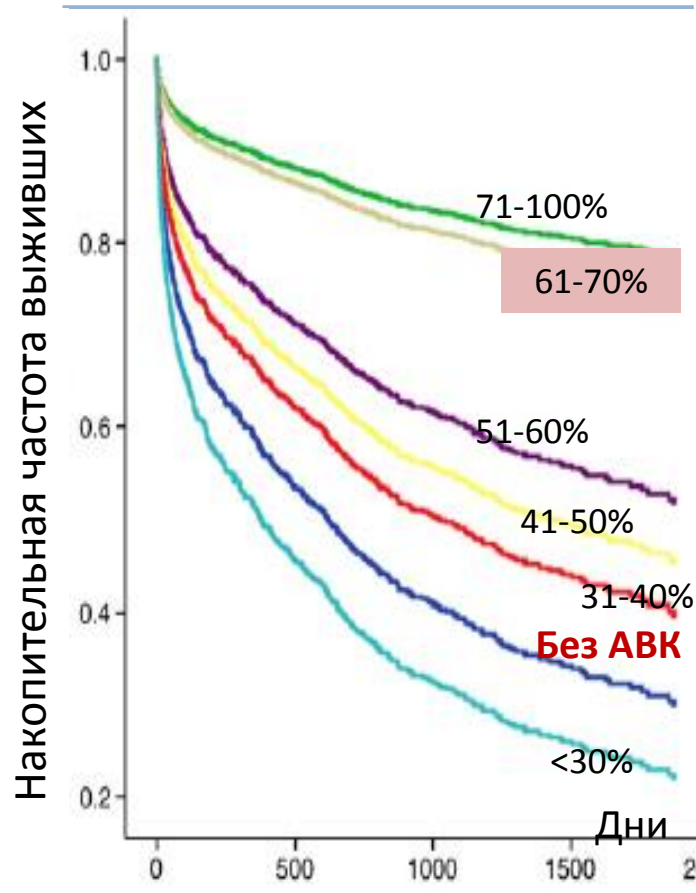
3) Почему необходимо не только назначить варфарин, но добиться целевого (терапевтического) значения МНО?

АДЕКВАТНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯЦИИ (ТТТ) И ИСХОДЫ БОЛЬНЫХ ФП С ВЫСОКИМ РИСКом ИНСУЛЬТА (CHADS₂≥2)

Дожитие до инсульта



Выживаемость



РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ БОЛЬНЫХ

- Не менять диету
- Не увеличивать ежедневное потребление свежих овощей (вит К >250 мкг)
- Помнить, что поливитамины содержат 100 мкг витамина К
- Ежедневное потребление с пищей 100 мкг вит К улучшает стабильность МНО
- Ежедневно 25 грамм алкоголя (в пересчёте на спирт) безопасно для стабильности МНО

СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА К В ПРОДУКТАХ

1. как правило, не упоминается на этикетках
2. широко варьирует
3. меняется после кулинарной обработки

Продукт	Витамин К мкг/100г продукта
Яйцо варёное	0,3
Яйцо жареное	7
Яблоко с кожей	4
Яблоко без кожи	0,7
Киви без кожи	25
Слива красная	8
Слива зелёная	15
Фасоль зелёная сырая	50
Фасоль зелёная замороженная	30
Фасоль зелёная замороженная отварная	16

Что оказывает влияние на метаболизм АВК?

	Усиливают действие АВК	Ослабляют действие АВК
Лекарства	<ul style="list-style-type: none"> ■ Пенициллины ■ Цефалоспорины (2 и 3-го поколения) ■ Монолактамы ■ Эритромицин ■ Тетрациклины ■ Метронидазол ■ Амиодарон ■ Пропафенон ■ Хинидин ■ Дизопирамид ■ Аспирин ■ НПВС ■ Анаболические стероиды ■ H₂-блокаторы ■ Ингибиторы протонной помпы ■ Циметидин ■ Омепразол ■ Изоннозид ■ Ловастатин ■ Аллопуринол 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Барбитураты ■ Карбамазепин ■ Азатиоприн ■ Циклоспорин ■ Сукральфат ■ Антациды ■ Рифампицин
Пищевые продукты	Гинго-билоба, чеснок, дягиль, БАД (шалфей краснокорневищный, дяволов коготь), болюсы Хуато	■ Продукты, содержащие большое количество витамина К (салат, шпинат, бобы, авокадо, женьшень)
Состояния	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1-кратное употребление алкоголя ■ печёночная недостаточность ■ усиленная потеря белка ■ плохая усвояемость белка ■ гипертиреоз ■ лихорадка ■ почечная недостаточность* 	<ul style="list-style-type: none"> ■ почечная недостаточность** ■ хроническое употребление алкоголя

* - снижение уровня альбумина плазмы приводит к тому, что бо́льшее число молекул кумарина находится в свободном состоянии, что повышает чувствительность к НАКГ

** - за счет снижения скорости связывания кумаринов с альбумином из-за качественных изменений в последнем

Варфарин-Никомед или Синкумар

АЦЕНОКУМАРОЛ (n=100)

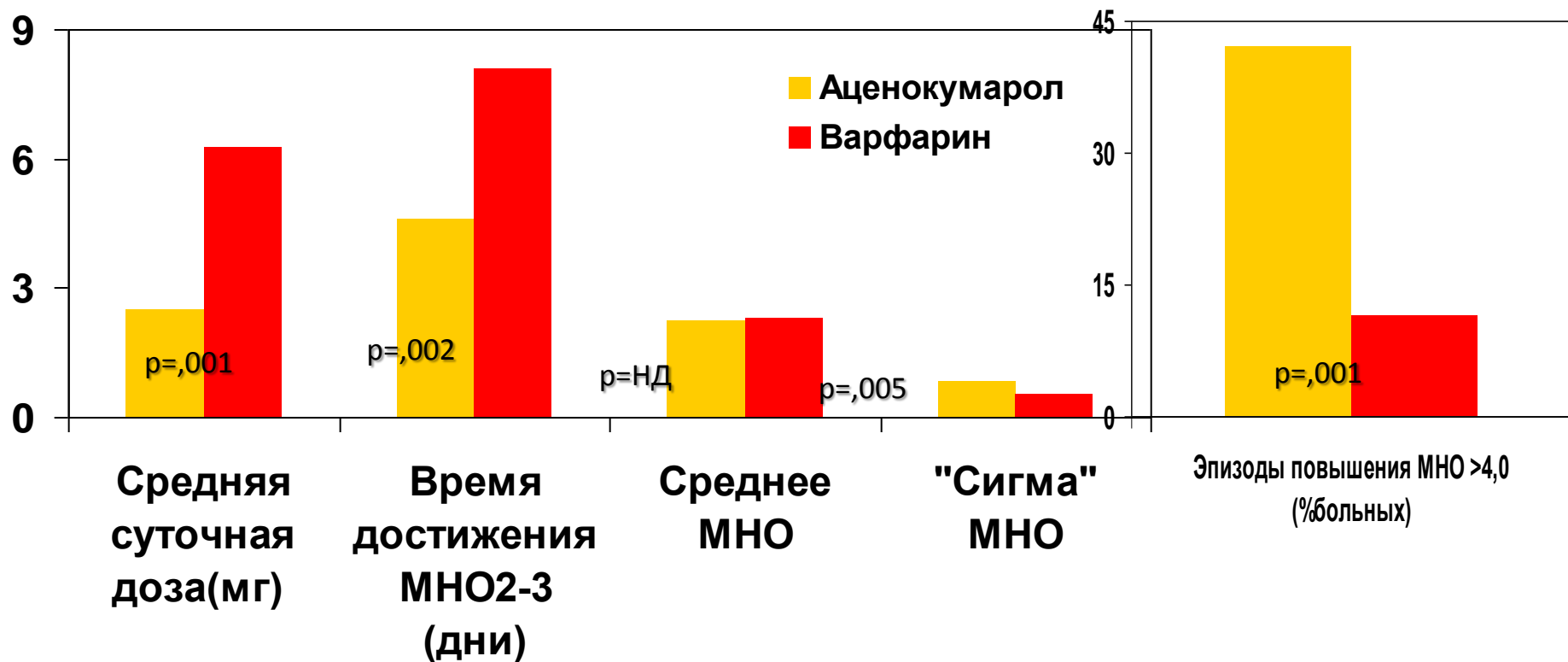
меньше суточная доза

- быстрее достигается МНО=2-3

ВАРФАРИН-Никомед (n=35)

меньше разброс значений МНО

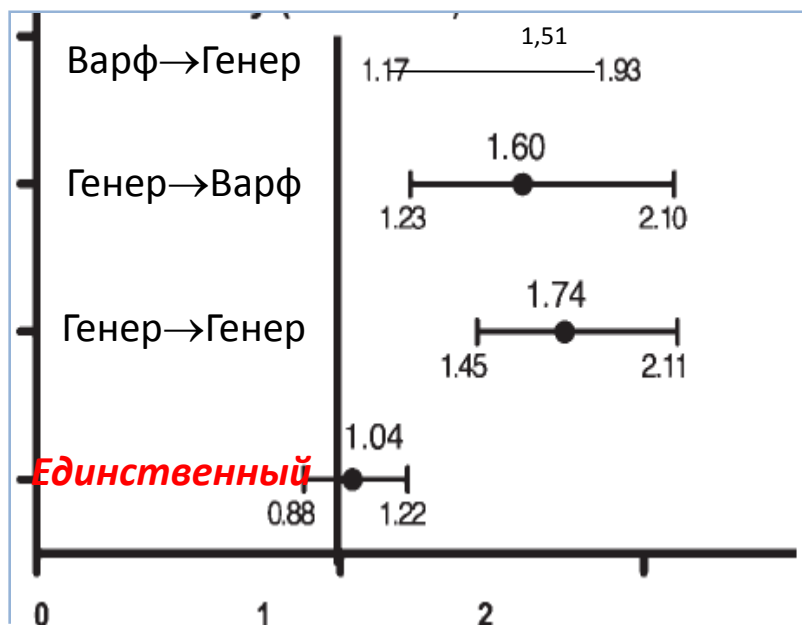
- меньше эпизодов \uparrow МНО>4,0
- стабильнее уровень антикоагуляции



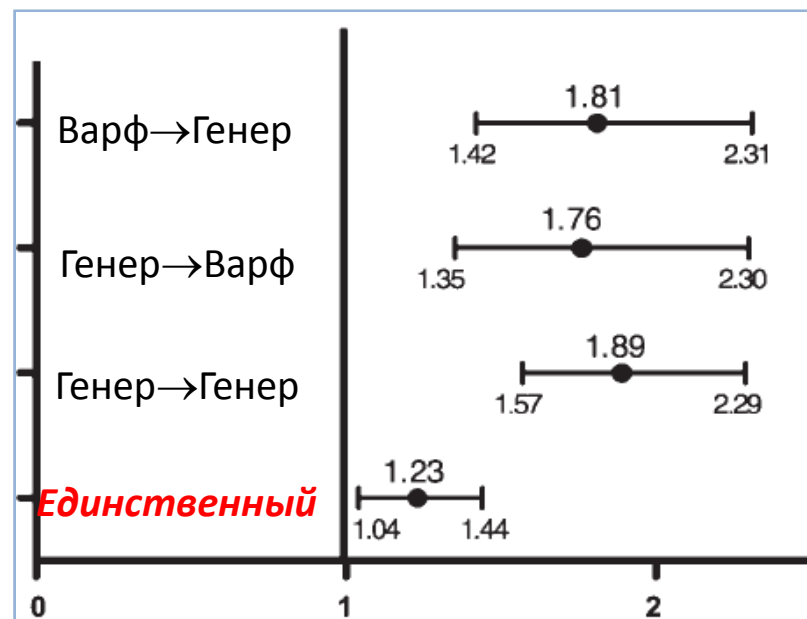
**4) Стоит ли менять варфарин
на другие АВК?**

Замена подобранной дозы Варфарина на другие АВК опасна повышением риска кровотечений и тромбозов

- Анализ 17756 больных ФП, возраст-71 год, 42,3% женщин
- 12 996 меняли препарат варфарина
- 4468 принимали единственный препарат



ОР кровотечений



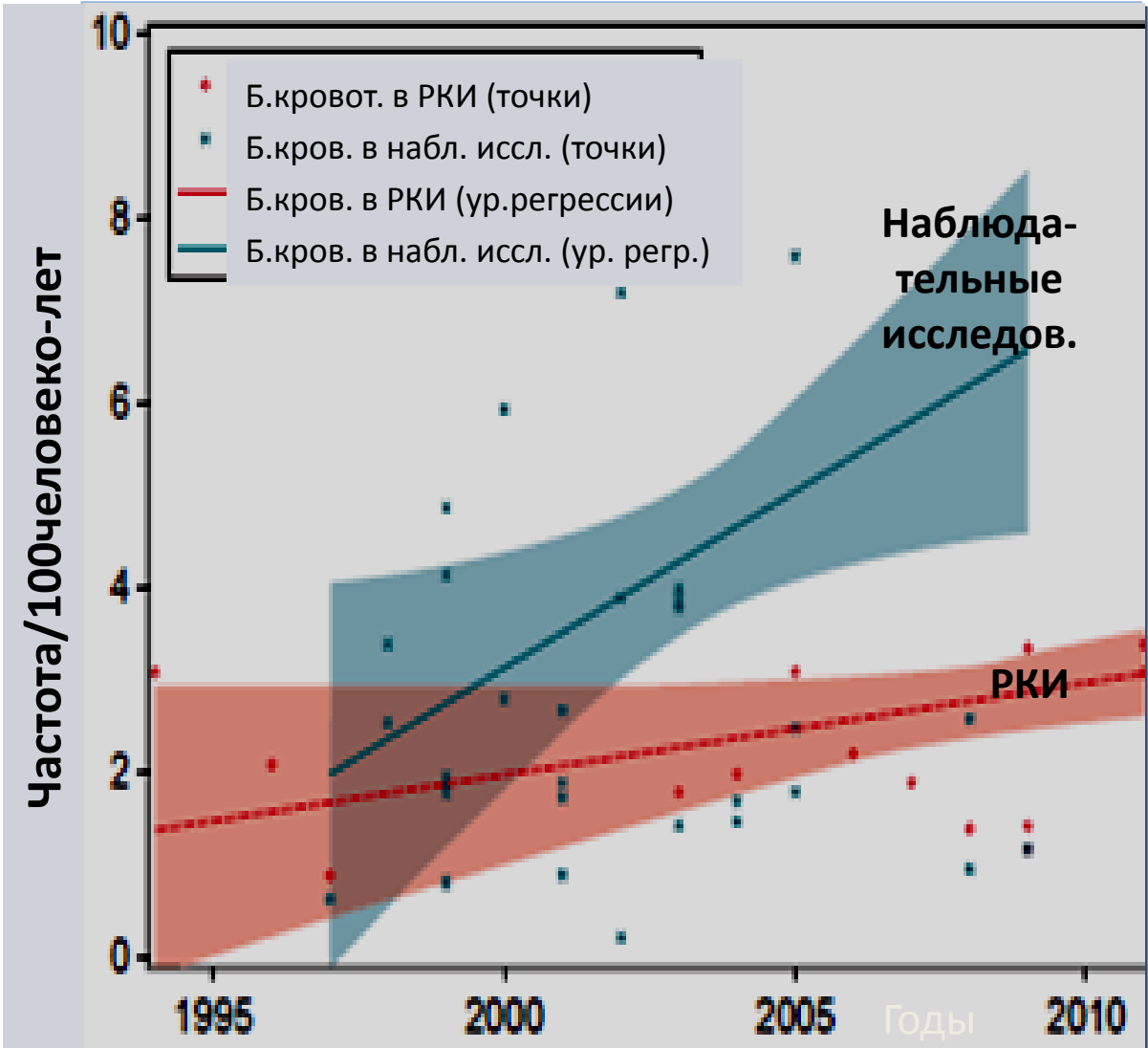
ОР тромбозов



Кровотечения –
краеугольный камень
антикоагулянтной
терапии



Большие кровотечения у больных ФП, получающих АВК



КАК УМЕНЬШИТЬ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ?

- Оценить потенциальные источники кровотечений (активный поиск при наличии малейших подозрений)

ПЛАН ОБЯЗАТЕЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНОГО ДО НАЗНАЧЕНИЯ ВАРФАРИНА

- Общий анализ крови (НВ, тромбоциты)
- Биохимический анализ крови (гепатоспецифичные ферменты, общий белок, билирубин, креатинин)
- Коагулограмма (МНО и протромбин)
- Анализ кала на скрытую кровь
- Общий анализ мочи/ анализ мочи по Нечипоренко
- УЗИ почек
- Осмотр гинеколога

ПЛАН ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНОГО ДО НАЗНАЧЕНИЯ ВАРФАРИНА (при наличии показаний)

1. **ЭФГДС** для больных
 - с анамнезом язвенной болезни
 - с (+) результатом анализа кала на скрытую кровь
 - с болевым синдромом в животе
2. **Осмотр окулиста**
 - для больных с высокой АГ для исключения кровоизлияний на глазном дне
3. **КТ и/или МРТ головы** у больных, перенесших инсульт для исключения геморрагического инсульта

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ВАРФАРИНА

1. Непереносимость или аллергия на препарат
2. Наличие заболеваний и состояний, потенциально опасных развитием кровотечений:
 - *внутри мозговые аневризмы и сосудистые мальформации*
 - *геморрагический инсульт в анамнезе*
 - *активное кровотечение любой локализации*
 - *недавняя травма или операция*
 - *язвенная болезнь желудка или 12 п.к. в стадии обострения*
 - *гиповитаминоз витамина К*
 - *злоупотребление алкоголем*
 - *портальная гипертензия с варикозным расширением вен пищевода,*
 - *нарушение функции почек (креатинина крови > 200 мкмоль/л)*
 - *нарушение функции печени с более чем 3-х кратным повышением уровня гепатоспецифичных ферментов*
 - *высокая АГ, устойчивая к медикаментозному лечению (уровень АД $\geq 160/100$ мм рт. ст.)*
 - *тромбоцитопения*
 - *необходимость постоянного приема НПВС*
 - *злокачественные новообразования*
 - *тяжелые нарушения ЦНС в анамнезе*
 - *деменция*
 - *отсутствие возможности лабораторного контроля за уровнем антикоагуляции*

Риск кровотечений возрастает при проведении инвазивных вмешательств:

- Стоматологические *
- Офтальмологические*
- урологические
- фиброскопия + биопсия
- любые операции
- Ангиография*

Вопрос об отмене АВК перед инвазивной процедурой в каждом случае решается индивидуально на основе оценки риска ТЭ и риска кровотечений, при многих вмешательствах* достаточно пропуска приёма АВК в течение 1- 2-х дней или вообще не отменять АВК

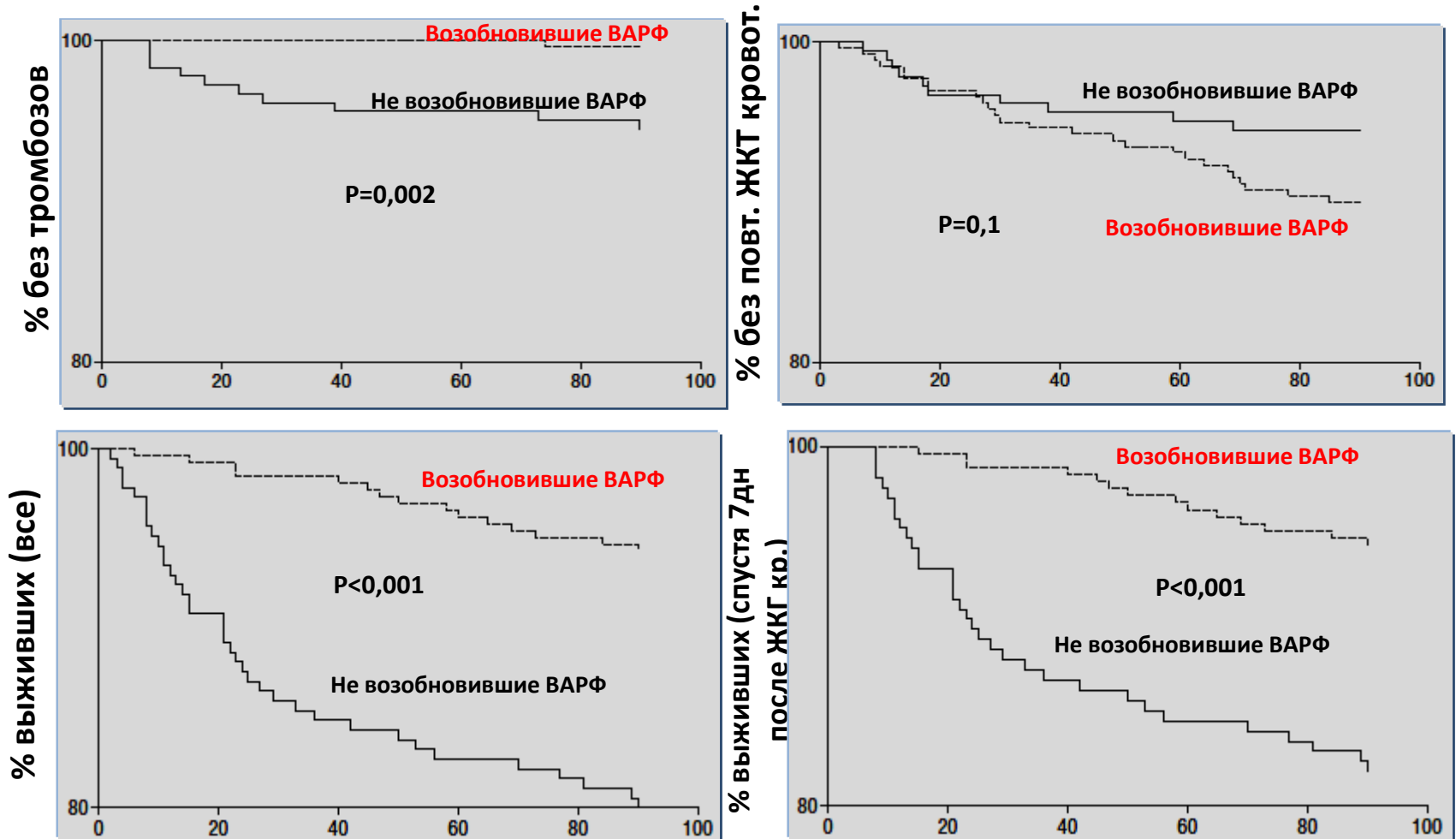
Как быстро прекратить действие АВК? Особенности РФ

- Пероральная форма витамина К1 (в дозе 1-2 мг), назначение которых позволяет в течение суток снизить МНО, не зарегистрированы в РФ и отсутствуют на отечественном фармацевтическом рынке.
- Имеющийся в России препарат Викасол не является аналогом пероральной формы витамина К1.
- Викасол способствует синтезу витамин К-зависимых факторов свертывания de novo за счет влияния на процессы карбоксилирования, поэтому его эффект наступает медленно и он бесполезен для быстрого восстановления витамин К зависимых ФСК
- Отечественный вит. препарат Фитоменадион в капсулах по 0,1г, содержит 10% масляный раствор витамина К1, не может использоваться для снижения уровня МНО, так как доза витамина К, равная 10мг, вызывает резистентность к действию АВК на 7-10 дней.
- Что делать?
- Отменить АВК
- Протромплекс-600 - концентрат протромбинового комплекса
- (1-2 упаковки должны быть в любом многопрофильном стационаре для быстрого повышения витамин-К зависимых факторов свёртывания крови, например, при кровотечении на терапии АВК, необходимости срочной операции и т.п.)
- Свежезамороженная плазма

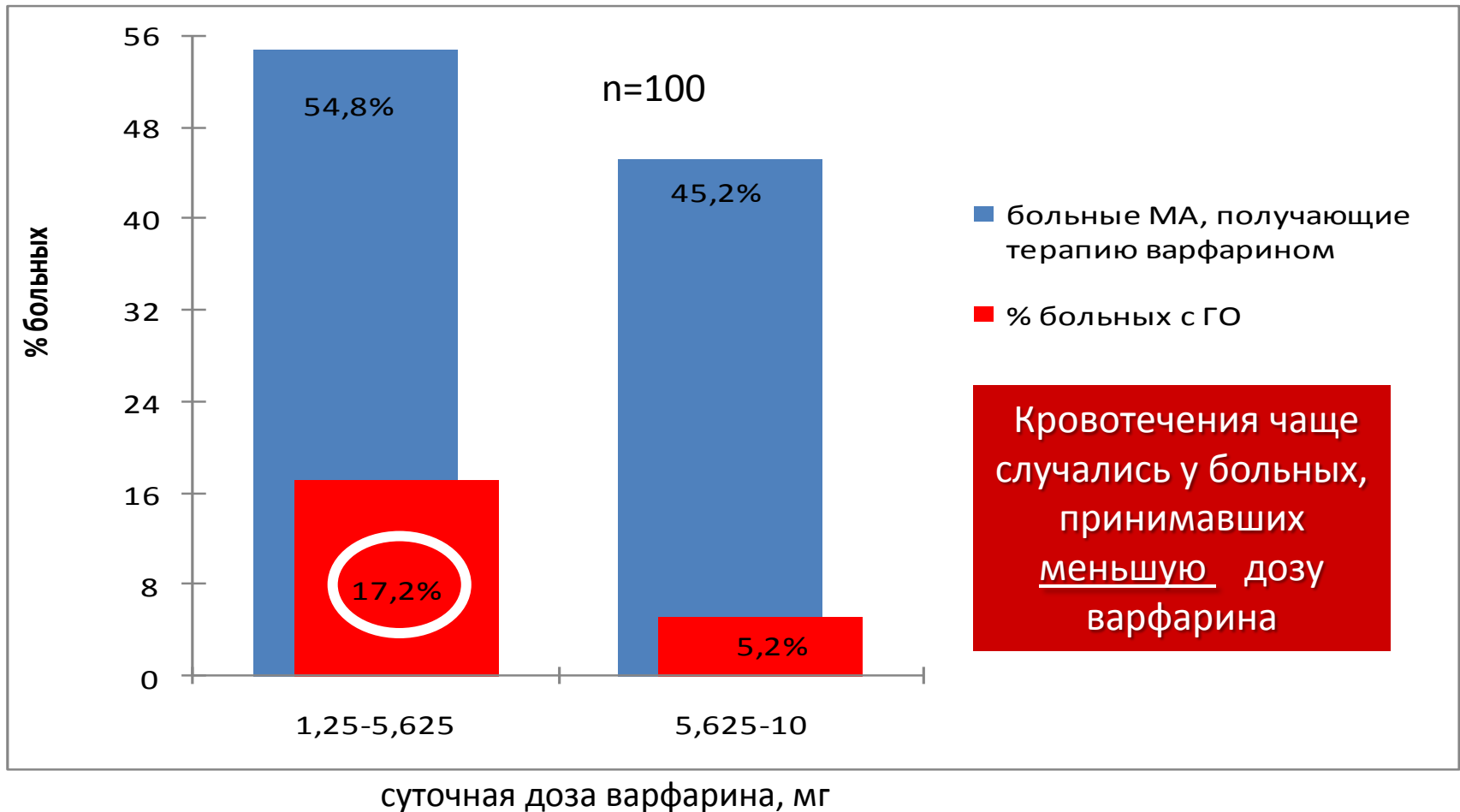
**5) Можно ли возобновить
варфарин после кровотечения?**

Для многих больных, получающих варфарин и переживших во время лечения ЖКТкровотечение, польза от возобновления терапии варфарином перевешивает риск

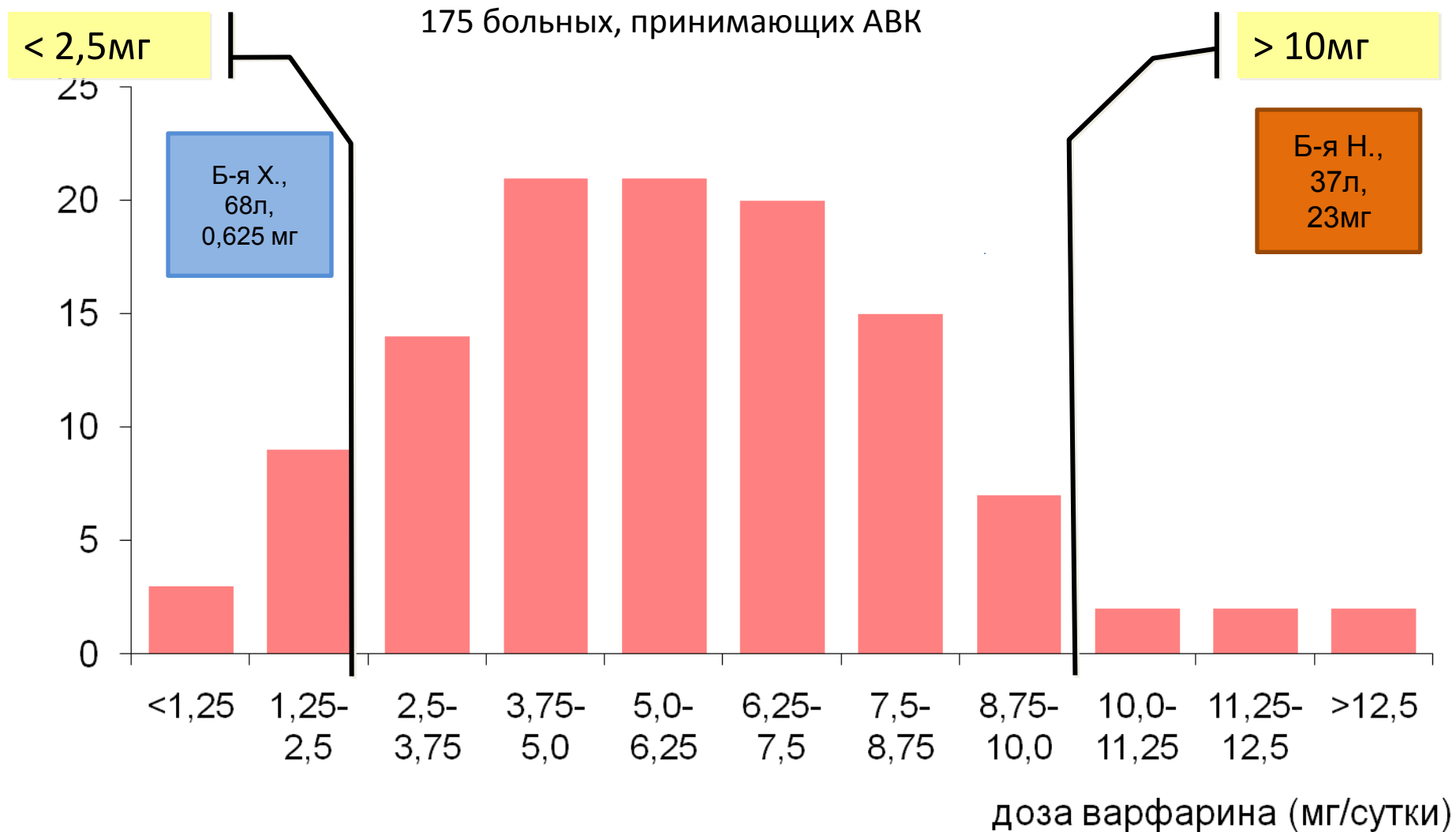
Оптимальные сроки возобновления ???



ЧАСТОТА КРОВОТЕЧЕНИЙ И ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ДОЗА ВАРФАРИНА



ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ДОЗЫ ВАРФАРИНА



Полученные результаты свидетельствуют
о том, что существуют индивидуальные
(генетические) особенности,
определяющие чувствительность
пациента к варфарину

Фармакокинетика

Цитохром P4502C9 (CYP2C9)
окисляет и метаболизирует
варфарин

**Ген CYP2C9 кодирует цитохром
P450 2C9**

Носительство *2 и *3
полиморфизмов CYP2C9
снижает метаболизм варфарина

- *1/*1 - быстрый метаболизм (доза ВАРФ выше средней)
- *1/*2 - быстрый метаболизм (доза ВАРФ средняя)
- *1/*3 - сниженный метаболизм (доза ВАРФ ниже средней)
- *2/*2 - плохой метаболизм (доза ВАРФ ниже средней)
- *2/*3 – очень плохой метаболизм (доза ВАРФ намного ниже средней)

Фармакодинамика

Витамин К эпоксид редуктаза (VKORC1)

Молекула-мишень для варфарина
Ингибирование VKORC приводит к
усилению антикоагулянтного
эффекта варфарина

**Ген VKORC1 кодирует субъединицу 1
комплекса Витамин К эпоксид
редуктазы**

Различная чувствительность к
варфарину связана с носительством
полиморфизма VKORC1-1639 G>A

- GG – больше VKORC1 - доза Варф больше средней
- GA - нормальное содержание VKORC1- доза Варф средняя
- AA - меньше VKORC1 – доза Варф меньше средней

Доступный сайт www.warfarindosing.org (алгоритм Gage)

Required Patient Information

Age: 72 Sex: Male Ethnicity: Non-Hispanic
 Race: White, Caucasian, or Middle Eastern
 Weight: 194 lbs or 88 kgs BSA 2.05
 Height: (5 feet and 10 inches) or (177 cms)
 Smokes: No Liver Disease: No
 Indication: Atrial fibrillation
 Baseline INR: 1.0 Target INR: 2.5 Randomize & Blind
 Amiodarone/Cordarone® Dose: 0 mg/day
 Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor: Atorvastatin/Initor®/Caduet®
 Any azole (eg. Fluconazole): No
 Sulfamethoxazole/Septre/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim: No

Genetic Information

VKORC1-1639/3673: GG (warfarin insensitive) ←
 CYP4F2 V433M: Not available/pending
 GGCX rs11676382: Not available/pending
 CYP2C9*2: CC (wildtype) ←
 CYP2C9*3: AA (wildtype) ←
 CYP2C9*5: Not available/pending
 CYP2C9*6: Not available/pending

генотип GG
генотип 1*1

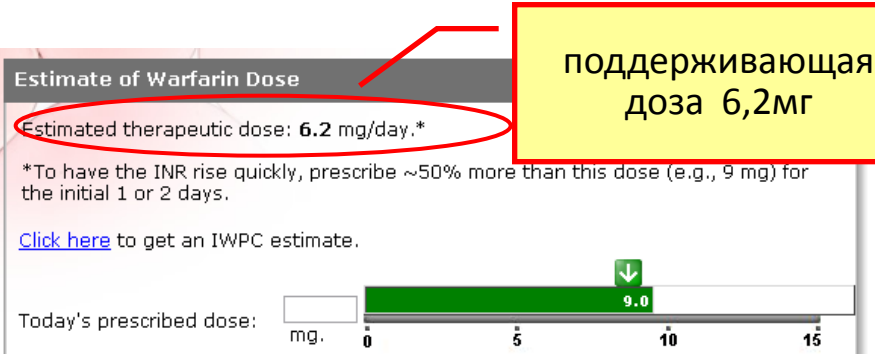
Required Patient Information

Age: 71 Sex: Male Ethnicity: Non-Hispanic
 Race: White, Caucasian, or Middle Eastern
 Weight: 180 lbs or 82 kgs BSA 1.95
 Height: (5 feet and 8 inches) or (172 cms)
 Smokes: No Liver Disease: No
 Indication: Atrial fibrillation
 Baseline INR: 1.0 Target INR: 2.5 Randomize & Blind
 Amiodarone/Cordarone® Dose: 0 mg/day
 Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor: Atorvastatin/Initor®/Caduet®
 Any azole (eg. Fluconazole): No
 Sulfamethoxazole/Septre/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim: No

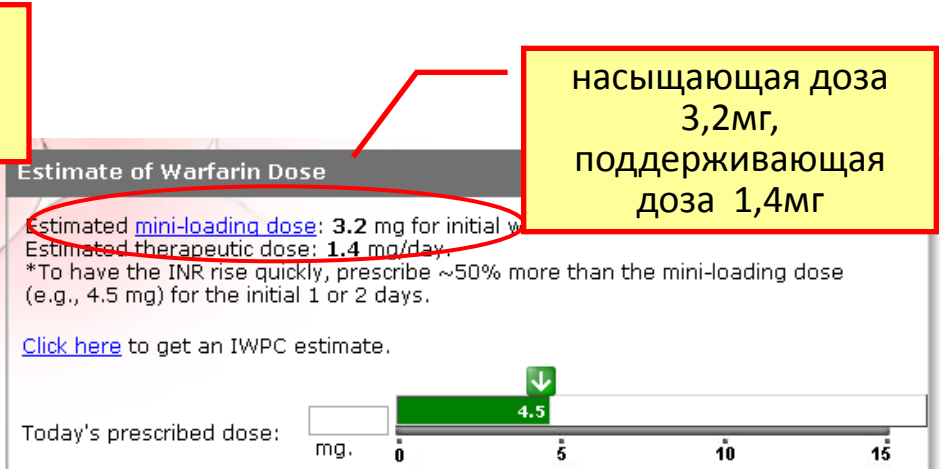
Genetic Information

VKORC1-1639/3673: AA (warfarin sensitive) ←
 CYP4F2 V433M: Not available/pending
 GGCX rs11676382: Not available/pending
 CYP2C9*2: CC (wildtype) ←
 CYP2C9*3: CC (homozygous mutant) ←
 CYP2C9*5: Not available/pending
 CYP2C9*6: Not available/pending

генотип AA
аллельный вариант CYP2C9*3 *3



поддерживающая доза 6,2мг



насыщающая доза 3,2мг, поддерживающая доза 1,4мг

Распределение генотипов больных (%)

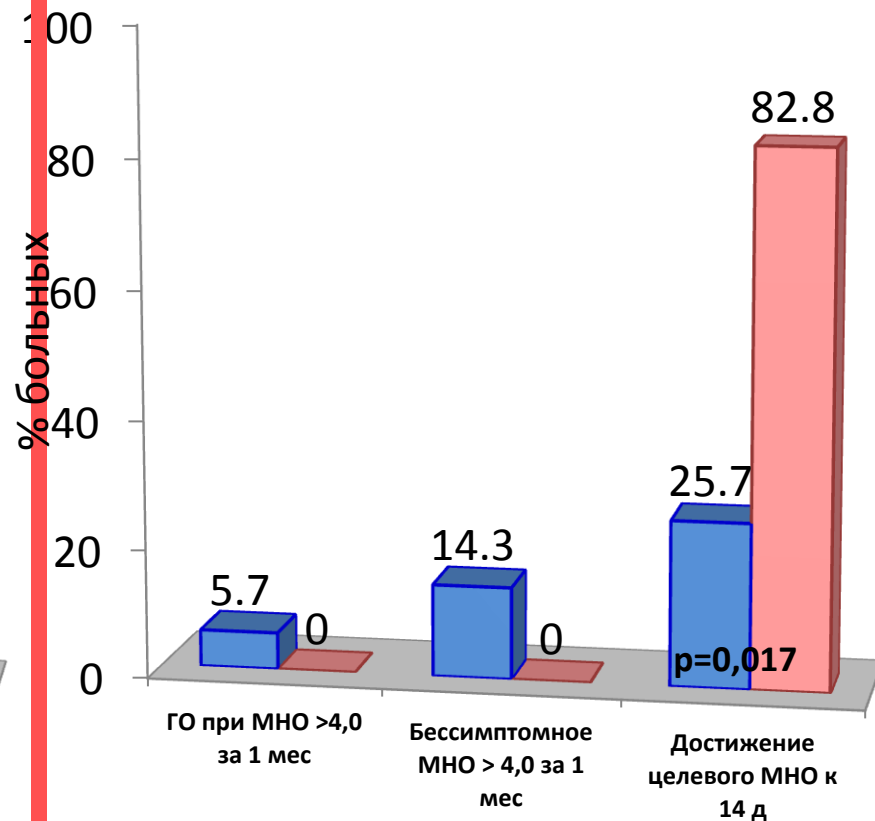
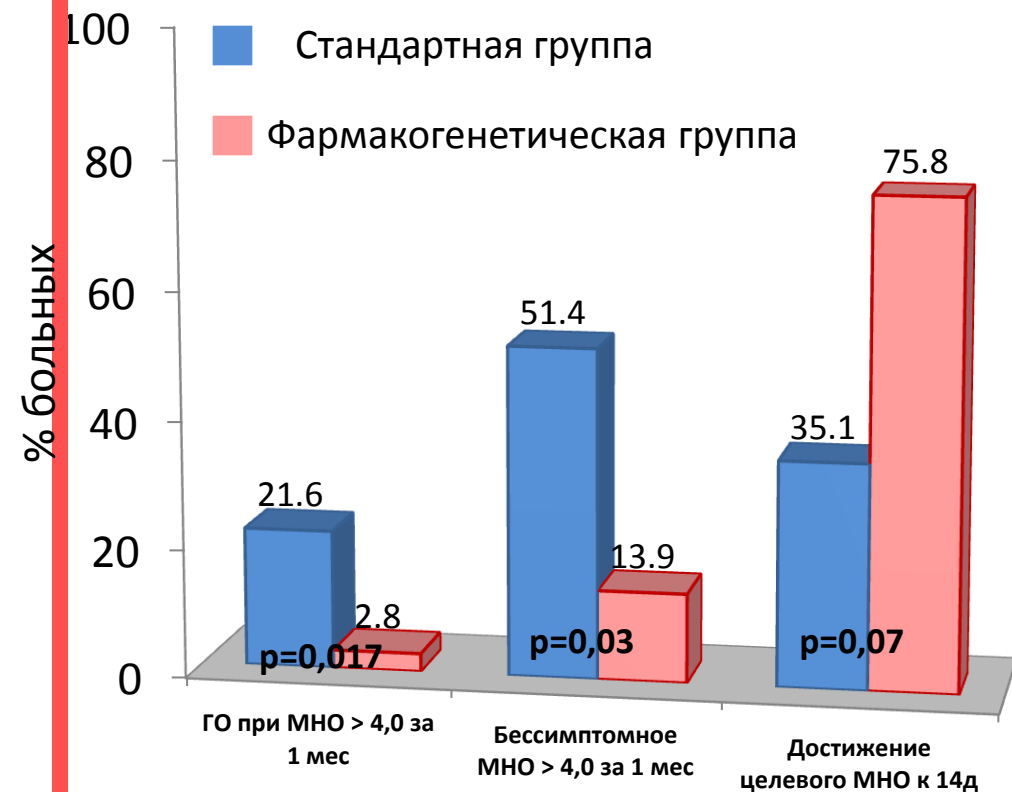
N=236	CYP2C9						Total VKORC1
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3	
G/G	26,87	7,93	2,64	0,44	0,88	0	38,76
A/G	29,99	5,29	8,81	0,44	2,2	0	46,7
A/A	11,45	0,44	1,76	0	0,44	0,44	14,53
Total CYP2C9	68,28	13,66	13,21	0,88	3,52	0,44	100

☐ Частота комбинаций с наибольшей чувствительностью к варфарину
(AA VKORC1 +CYP2C9*2/*2 +CYP2C9*3/*3 + CYP2C9*2/*3 **-19,37%**)

Кому фармакогенетический подход принесёт очевидную пользу ?

Носители: $*2/*2 + *3/*3 + *2/*3 + AA VKORC1 +$
 одновременное носительство как минимум двух
 гетерозигот *CYP2C9* и *VKORC1* (33,47%)

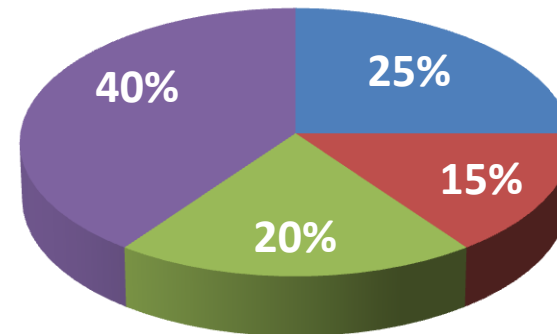
Носители «дикого генотипа» генов *VKORC1*
 и *CYP2C9* (26,9%)



Факторы, оказывающие влияние на поддерживающую дозу варфарина

- Возраст
- Пол
- Вес
- Амиодарон
- Другие лекарства (ацетаминофен)
- Раса
- Содержание витамина К
- Декомпенсированная ХСН
- Активный рак
- Фармакогенетика варфарина

■ VKCORC1 ■ CYP2C9 ■ Возраст, пол, вес ■ Другие

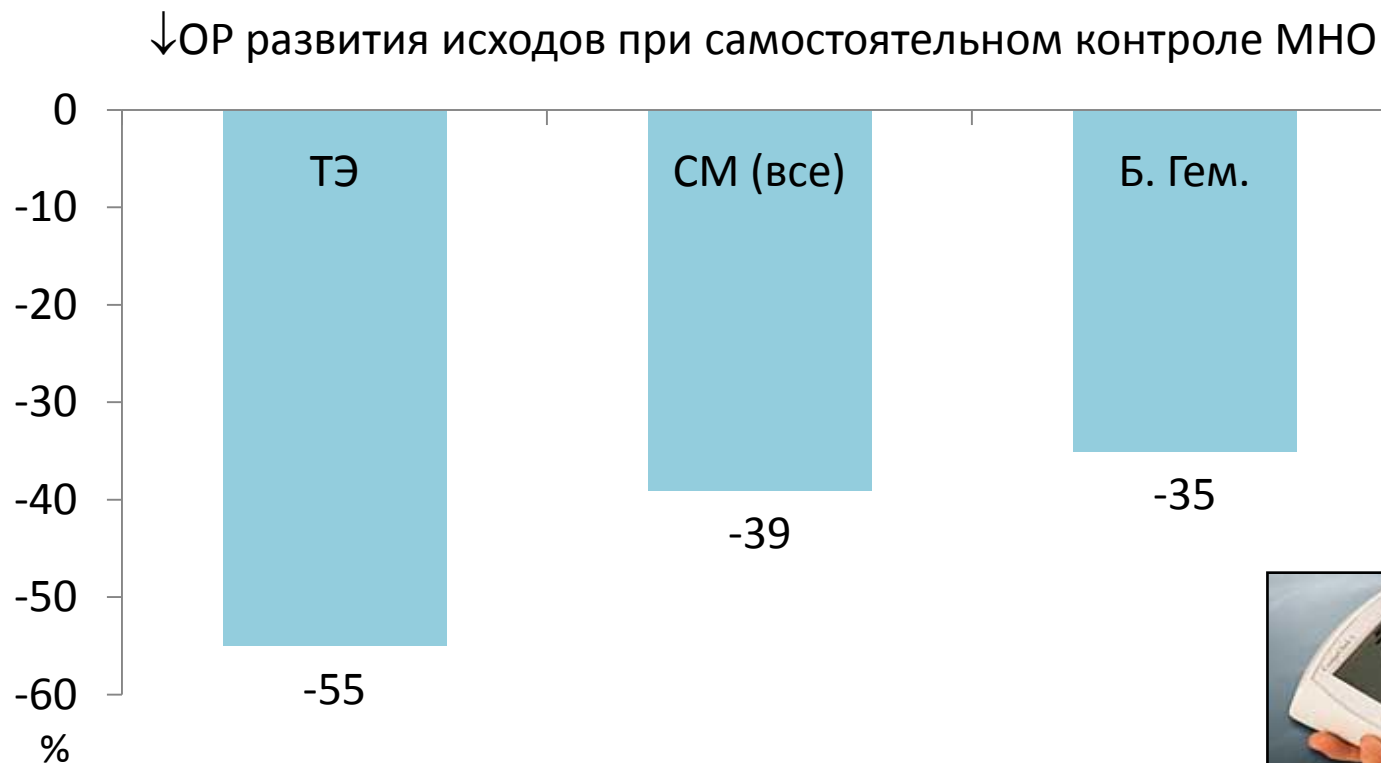


Резистентность к варфарину

- Недостаточно обычных доз для достижения терапевтических значений МНО
- Когда для достижения стабильных значений МНО < 4,0 требуется более 20 мг варфарина
- По данным специализированных клиник таких больных не более 1%

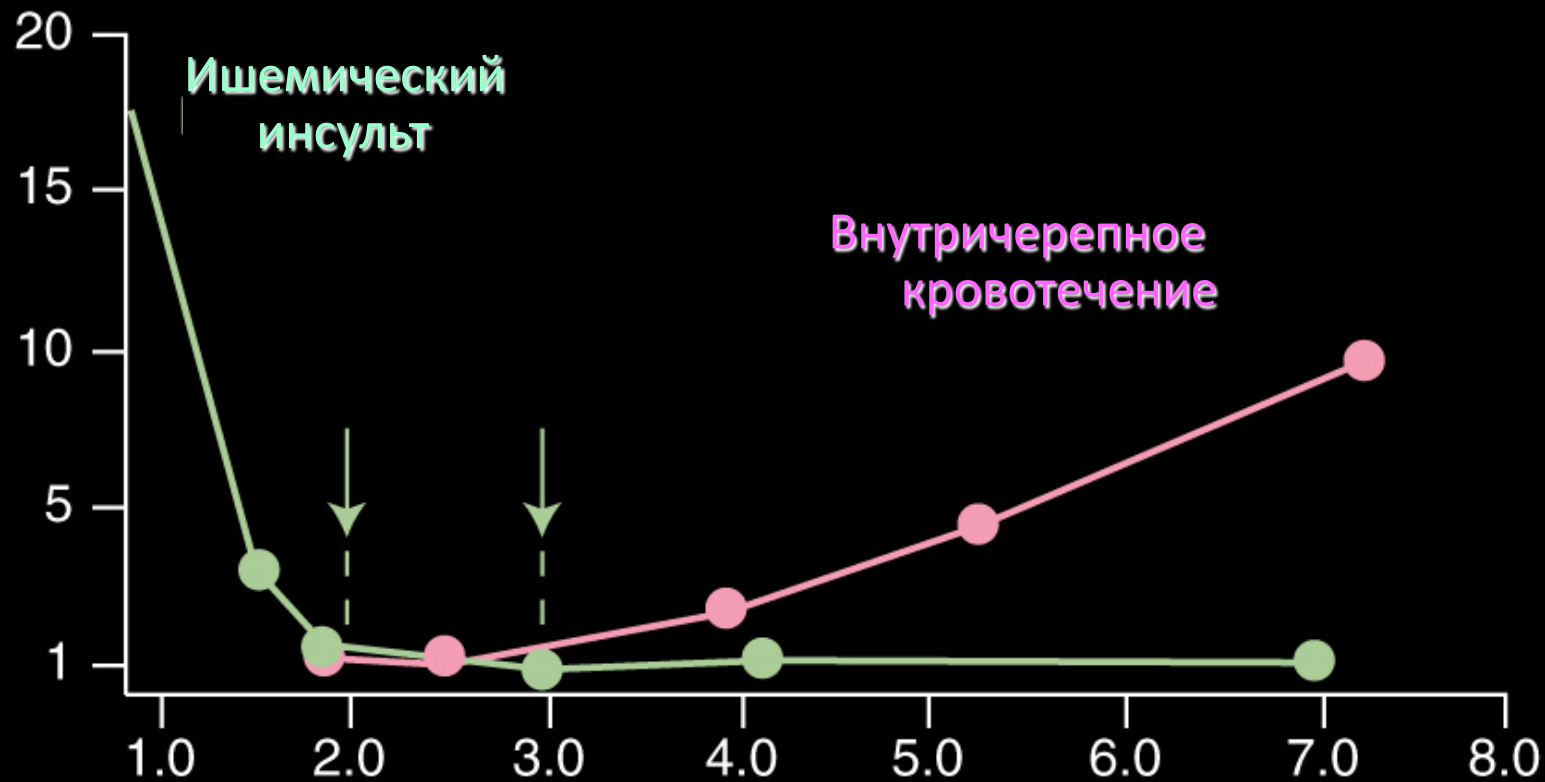
САМОКОНТРОЛЬ МНО УЛУЧШАЕТ ИСХОДЫ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ АВК

- Мета-анализ 14 исследований
- 3049 больных, получающих НАКГ
- Сравнение самостоятельного и амбулаторного контроля МНО

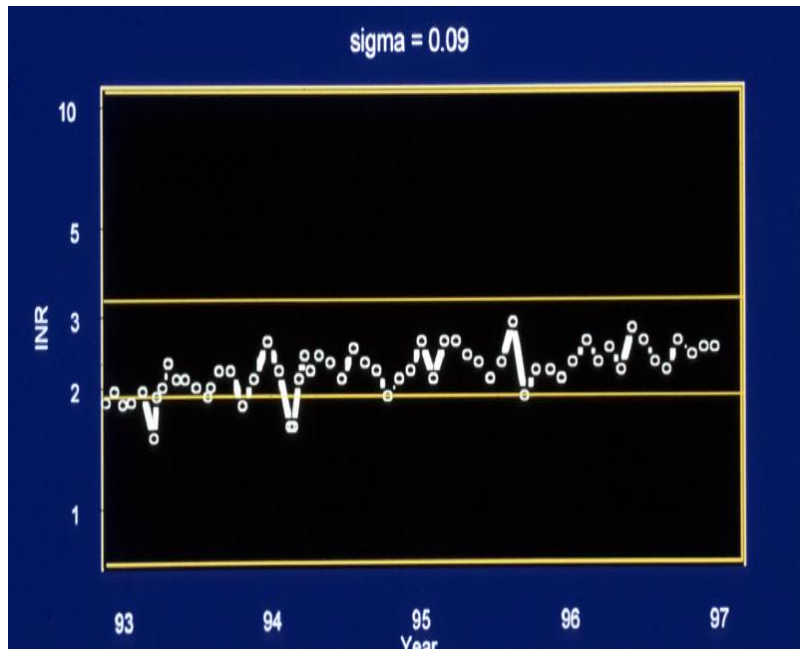


ПРОБЛЕМЫ АВК

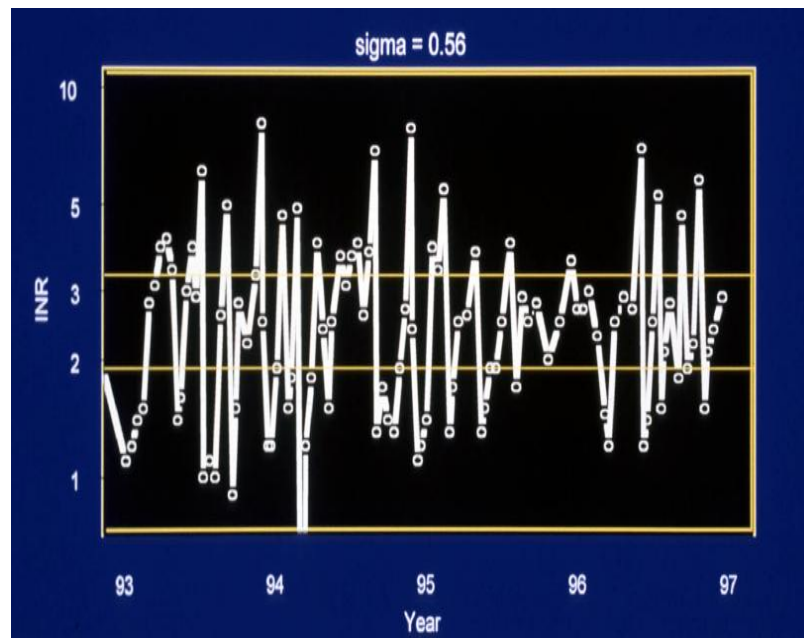
Узкое терапевтическое окно варфарина



Больной с низкой вариабельностью
МНО



Больной с высокой вариабельностью
МНО



Процент измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон (ТТР) среди больных с ФП в США

Коагуляционные клиники

Samsa, 2000 (n = 43)
 Menzin, 2005 (n = 600)
 Hylek, 2007 (n = 306)
 Nichol, 2008 (n = 351)

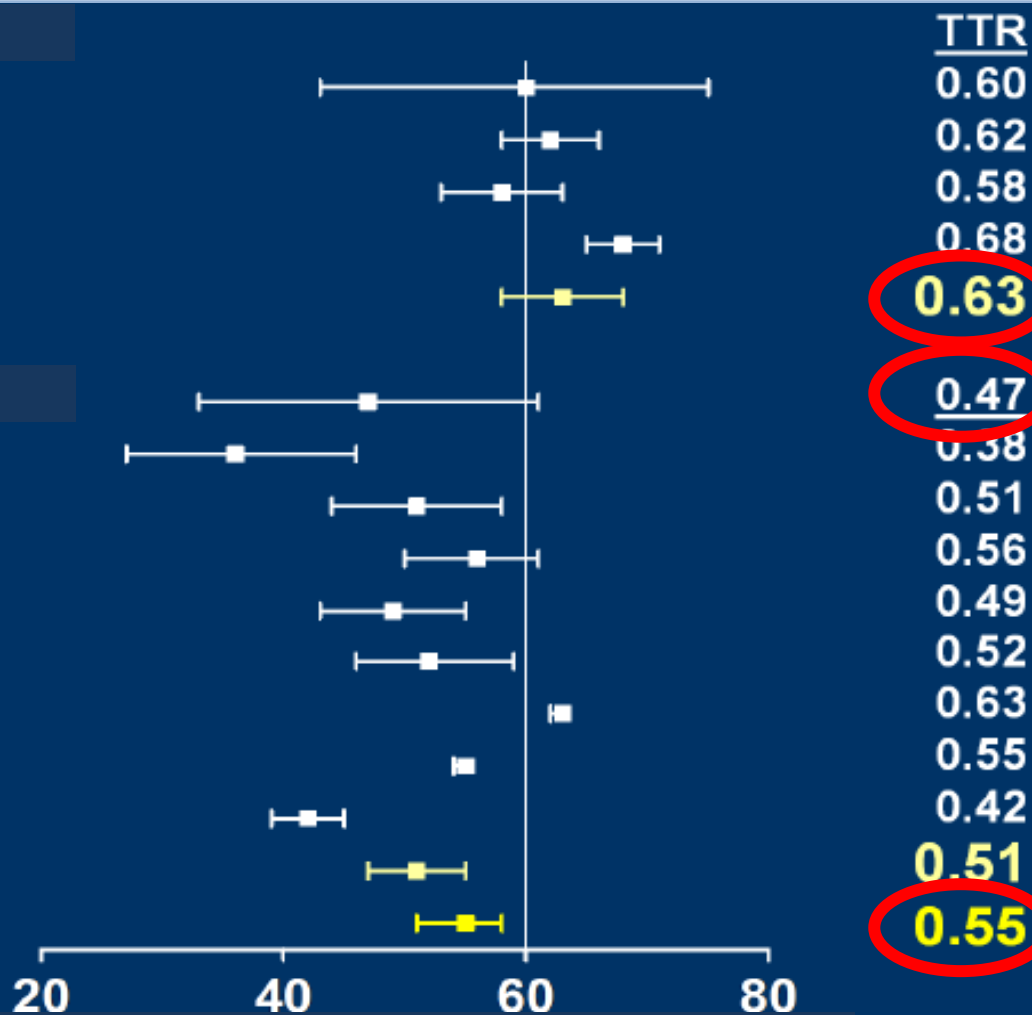
Все

Общая практика

Samsa, 2000 (n = 61)
 Samsa, 2000 (n = 125)
 McCormick, 2001 (n = 174)
 Matchar, 2003 (n = 317)
 Matchar, 2003 (n = 317)
 Go, 2003 (n = 7445)
 Shen, 2007 (n = 11016)
 Nichol, 2008 (n = 756)

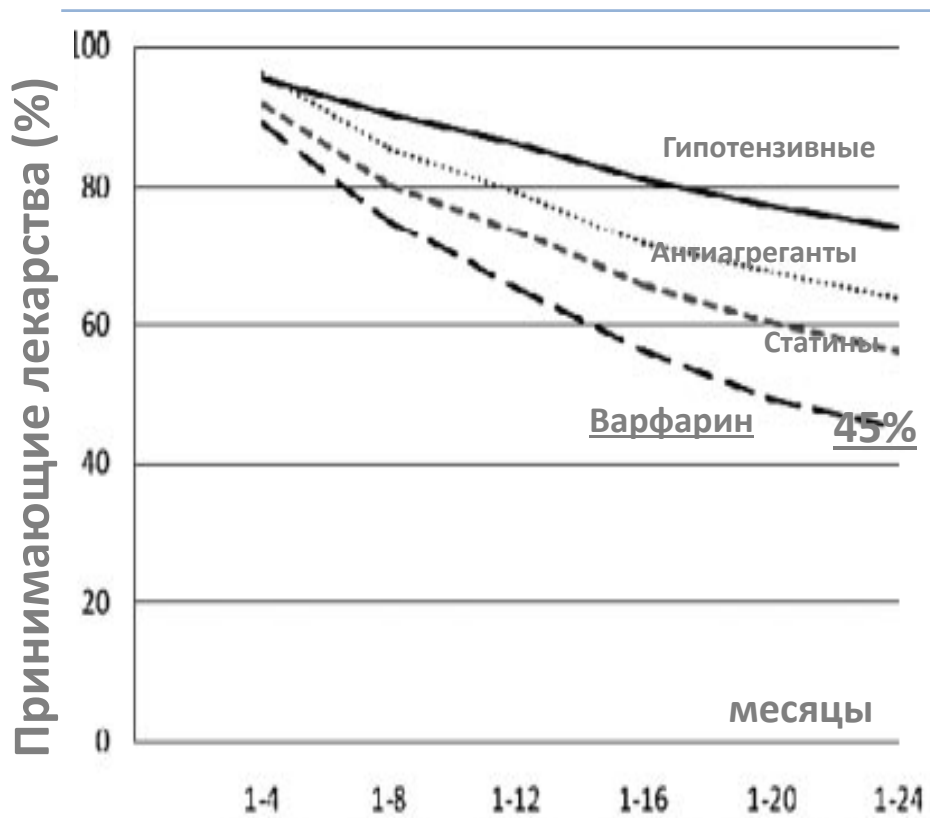
Все

Все



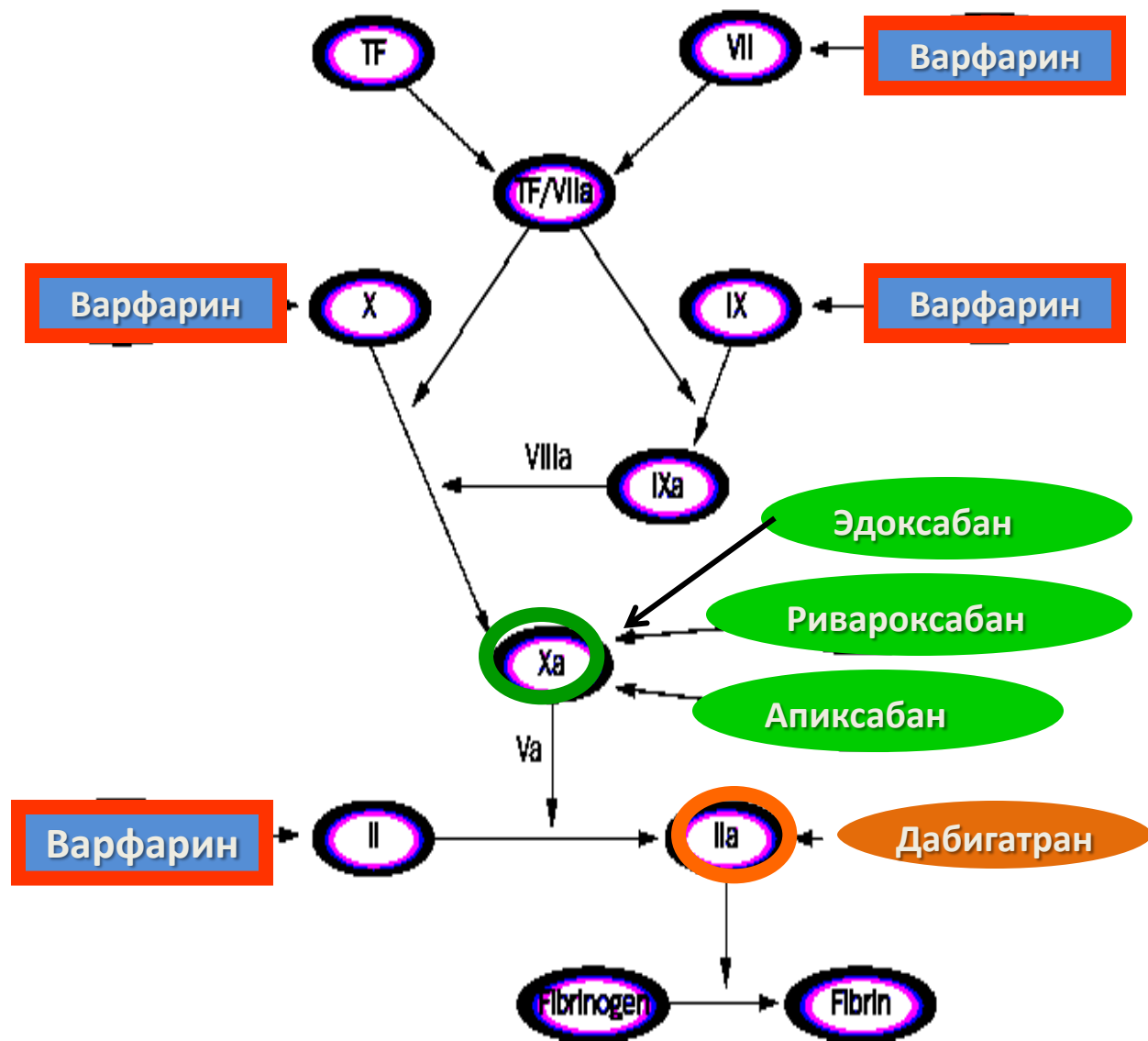
ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К НАЗНАЧЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ СРЕДИ ПЕРЕЖИВШИХ ИНСУЛЬТ

- Когорта больных из Шведского регистра по инсульту
- 21077 больных, переживших инсульт



4 новых пероральных
антикоагулянта

1. Прямой ингибитор
тромбина
- дабигатран
2. Прямой ингибитор Xa
фактора –
ривароксабан
3. Прямой ингибитор Xa
фактора –
апиксабан
4. Прямой ингибитор Xa
фактора –
эдоксабан



ФАРМАКОЛОГИЯ ВАРФАРИНА И НОВЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

	Варфарин	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан
Кратность приёма	1 раз в день	2 раза в день	1 раз в день	2 раза в день	1 раз в день
Мишень	II, VII, IX, X (vit . К зависимые)	IIa	Xa	Xa	Xa
Макс.эффект	3-5 дней	1 час	2,5-4 часа	3 часа	1-2 часа
Доза	индивидуальная	150 мг х2 р в день 110 мг х2 р в день	20 мг х1 р в день 15мг х1 р в день при ХПН	5 мг х2 р в день 2,5мг х1 р в день для ВР	30 мг х1 р в день 60мг х1 р в день (станд.)
T1/2	40 часов	12-14 часов	7-11 часов	12 часов	9-11 часов
Взаимодействие	Со многими лекарствами и пищ. продуктами	Инг. P-гликопротеина (амиодарон, верапамил)	Инг.СУР3А4 и P-гликопротеина (антигрибковые, ингибиторы протеаз)	Инг.СУР3А4 и P-гликопротеина (антигрибковые, ингибиторы протеаз)	Инг.СУР3А4 и транспортёров простагландинов
Выведение почками (%)	0	80	35	25	40
Необходимость лабор.контроля	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Антидот	Витамин К1 (нет в РФ)	Нет	Нет	Нет	Нет

Проблемы новых антикоагулянтов

Свойство

Чем опасно при сравнении с варфарином

Короткий период T1/2

Пропуск препарата более опасен рикошетными ТЭ

Нет возможности контролировать степень создаваемой антикоагуляции

1. Всем одинаковую дозу???
2. Невозможно отследить приверженность к лечению
3. Невозможно отследить степень антикоагуляции в urgentных ситуациях (Кровотечение? Срочная операция? Инсульт ?)

Нет антидота

Невозможно быстро ингибировать созданную антикоагуляцию

Взаимодействие с лекарствами (P-гликопротеин, CYP3A4)

Изучено мало

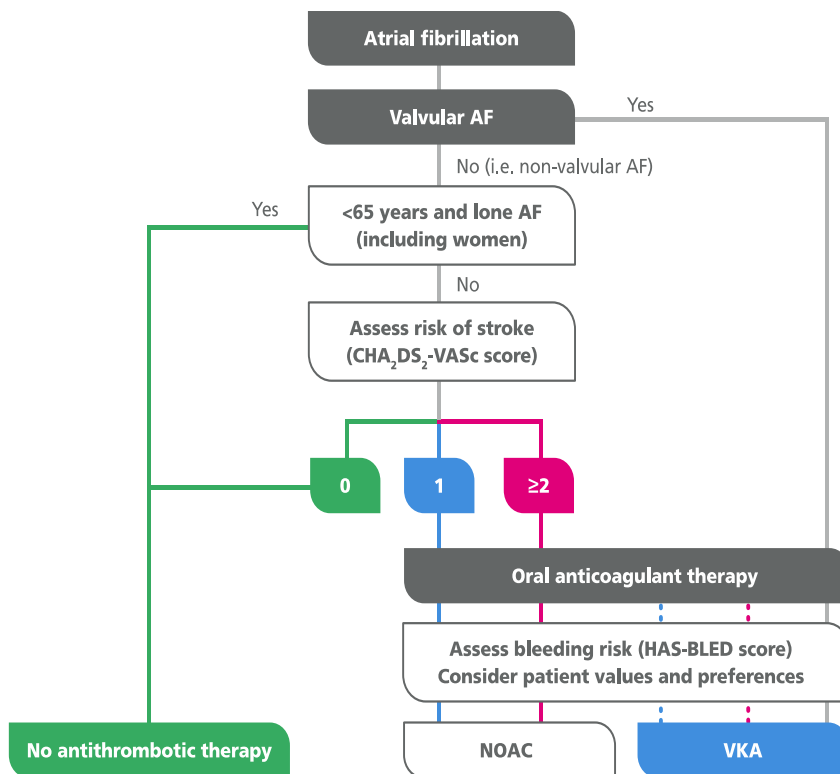
Стоимость

Стоимость 1 дня лечения (цены Московских аптек в октябре 2014 года)

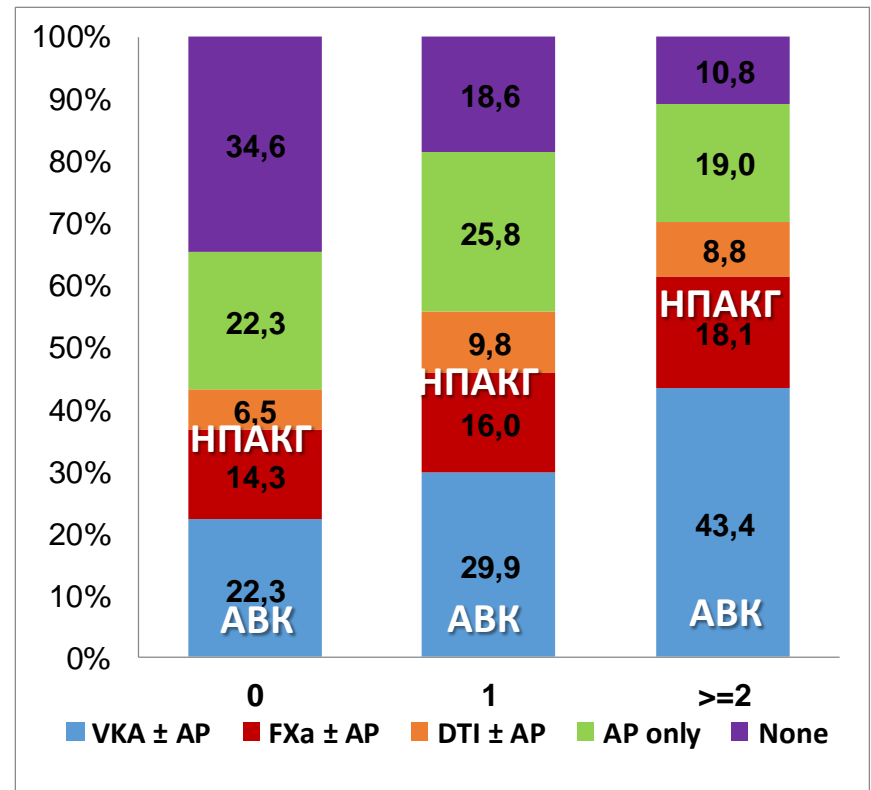
- Дабигатран -90руб.
- Ривароксабан – 84руб.
- Апиксабан -82 руб
- Варфарин - 3,5 -4,0 руб.
- 30 руб. (Коагучек и 5 лет жизни)

Реальная анти тромботическая терапия у больных фибрилляцией предсердий

Рекомендации ESC по лечению больных ФП¹



3-я когорта регистра GARFIELD-AF (N=9938) Назначаемая АТТ и риск ИИ/ТЭ (CHA₂DS₂-VASc)



Показания к назначению пероральных антикоагулянтов

ПОКАЗАНИЕ	АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К	НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ
Профилактика инсульта у больных с ФП	+	+
Лечение ВТЭО	+	+
Профилактика тромбозов искусственных клапанов сердца	+	-
Вторичная профилактика ССЗ (инфаркта миокарда и инсульта)	+	Только Ривароксабан у больных после ОКС+ЧКВ
Альтернатива аспирину при непереносимости антиагрегантов	+	-
Профилактика тромбозов в особых* случаях	+	-

*- АФС, тромбофилии