

**Патогенез артериальных и венозных
тромбозов
Общие черты и различия
Классификация антитромботических
препаратов
Современные пероральные
антикоагулянты.**

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

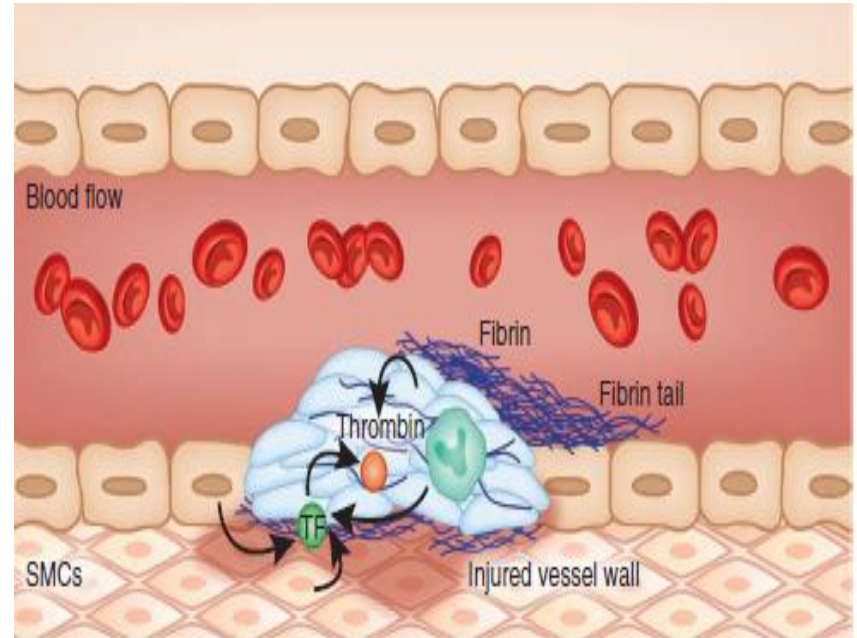
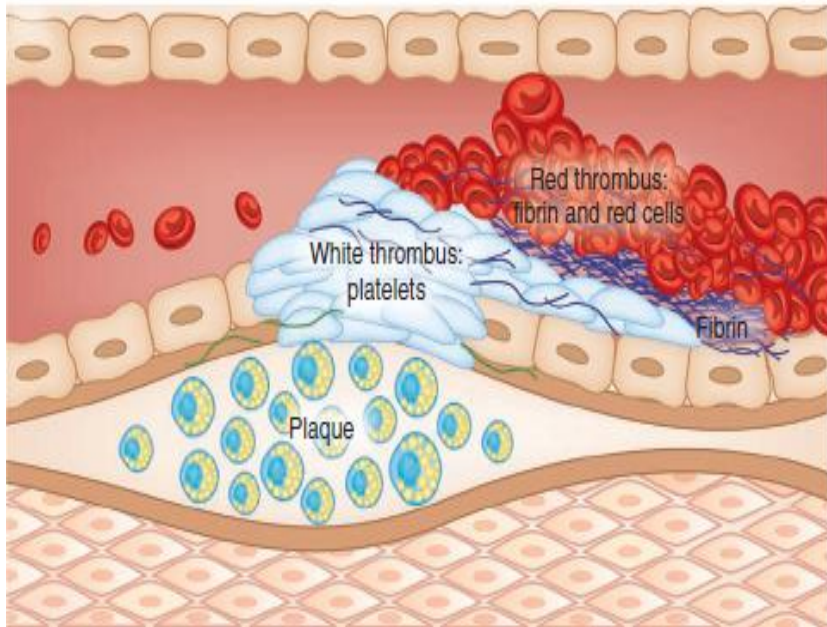
Лектор:

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

ПАТОГЕНЕЗ АРТЕРИАЛЬНОГО ТРОМБОЗА

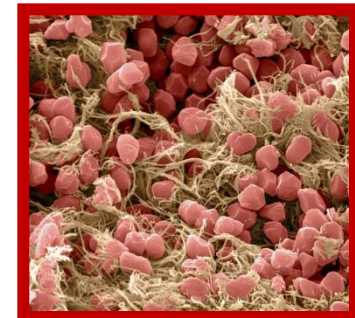
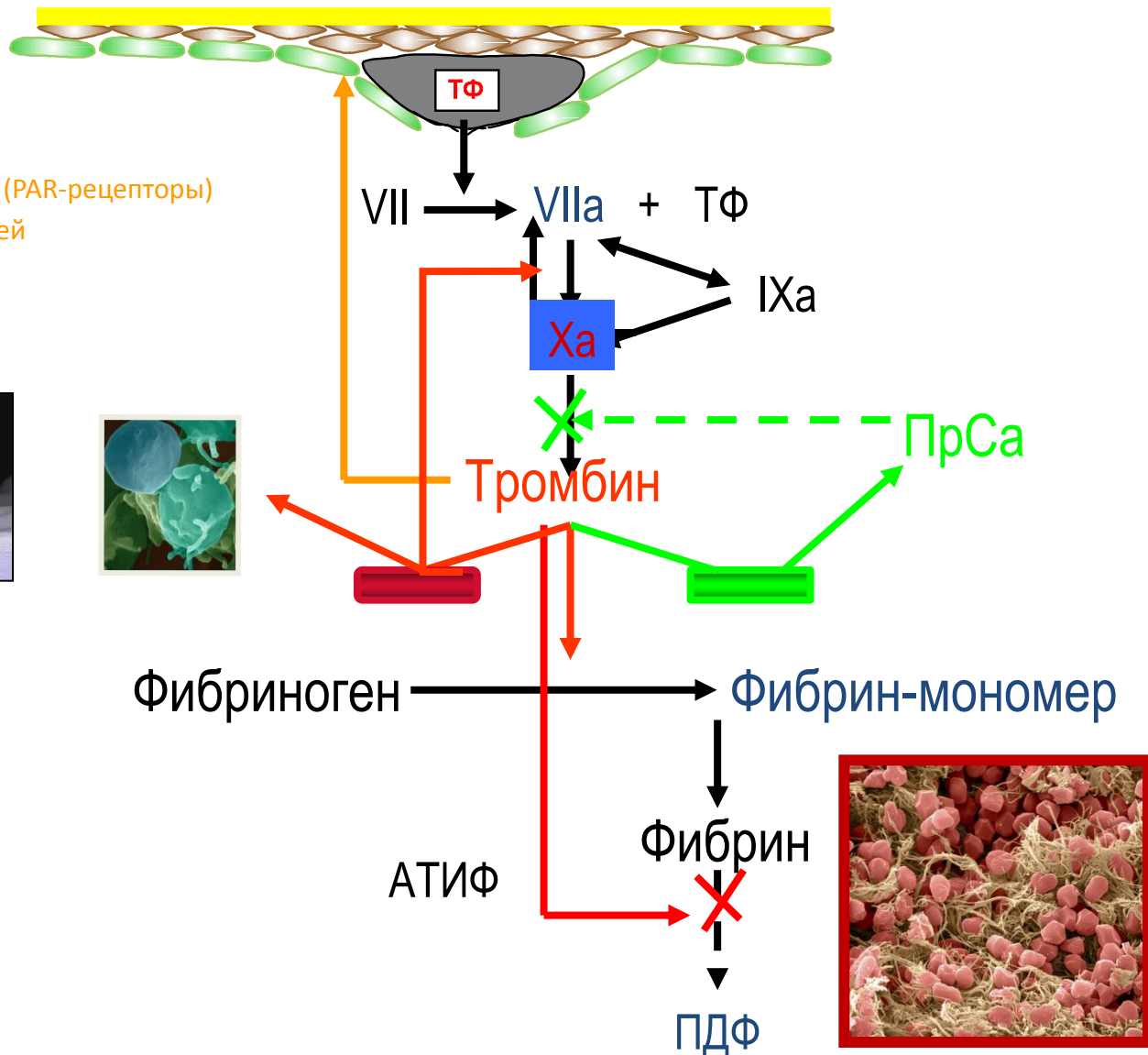
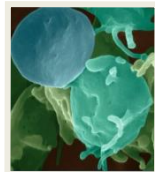
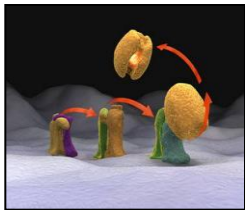


Два одновременно протекающих процесса:

1. Активация тромбоцитов → Тромбоцитарная «пробка»
2. Активация каскада свёртывания → образование фибрина

ТРОМБИН – МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ФЕРМЕНТ

активатор клеток (PAR-рецепторы)
регенерация тканей



Венозный тромбоз

возникает в силу сочетанного
влияния ряда общих расстройств и
локальных причин
(факторов риска)

Факторы риска ВТЭО

- Тромбофилия
- АФС
- ВТ в анамнезе
- Атеротромбоз (ОКС, ИИ и т.п.)
- Возраст
- Онкология
- ХСН + диуретики
- Ожирение



- Экстем. физ.усил.+травма мышц
- Острые инфекции
- ХСН
- Хр. венозная недостаточность
- Хирургические вмешательства
- Травма

- Хр. венозная недостаточность
- Ожирение (ИМТ > 30 кг/м²)
- Беременность
- Длительное стояние (> 6 час./день)

- Иммобилизация
- Длит.перелёты и др. путешествия сидя
- Заблевания, требующие пост. режима

Клиническое значение тромбофилий

2479 родственников больных с ВТЭО+ тромбофилия


Тромбофилия	ОР 1-й ВТЭ vs популяции	Частота перв.ВТЭ (%/год)	Частота повторных ВТЭ (%)
↓ Антитромбин	15 – 19	1.77	2 г. – 19%
↓ Протеин С		1.52	5 л. – 40%
↓ Протеин S		1.9	10 л. – 55%
Фактор V-Лейден	3 – 5	0.49	2 г. – 7%
Протромбин G20210A		0.34	5 л. – 11%
↑ ФVIII		0.49	10 л. – 25%

Высокий риск


Первичная профилактика – сомнительна т.к. частота ВТЭ сравнима с риском Б.геморрагий на терапии АВК (до 2%)
Увеличение стандартных сроков лечения – скорее да, но не доказано


Средний риск

Первичная профилактика – не нужна т.к. частота Б.геморрагий на терапии АВК превышает частоту ВТЭ
Увеличение стандартных сроков лечения – скорее да, но не доказано


Возраст
Общий наркоз
Длительный постельный режим или паралич
Эпизод ВТ в анамнезе

Рак
Длительная операция
Ортопедические операции на н/конечности, прелом бедра, таза


Большая травма
Инсульт
Ожирение


Варикозно изменённые вены
Послеоперационная инфекция
Сердечная недостаточность

Дефициты АТ, протеинов С, S; фактор V Лейден, протромбинG20210A; АФС



**ВЕНОЗНЫЙ
ТРОМБОЗ**

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

I. ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ПРОЦЕСС СВЁРТЫВАНИЯ КРОВИ

1. Подавление функции тромбоцитов
(антитромбоцитарные препараты или дезагреганты)
2. Угнетение каскада коагуляции
(антикоагулянты)

II. РАЗРУШЕНИЕ ТРОМБОВ

тромболитики

Антитромбоцитарные препараты, доказавшие свою эффективность при ССЗ

1. Ацетилсалициловая кислота (Аспирин)
 2. Ингибитор фосфодиэстеразы (Дипиридамол)
 3. Ингибиторы P₂U₁₂ рецепторов:
 - Тиенопиридины
 - 1-е поколение – Тиклопидин
 - 2-е поколение – Клопидогрел (Плавикс)
 - 3-е поколение – Празугрел (Эфиент)
 - Тикагрелор (Брилинта)
-
3. Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов:
 - Абсиксимаб (РеоПро)
 - Руциромаб (Монофрам)
 - Тирофибан (Аграстат)
 - Эптифибатид (Интегрилин)

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

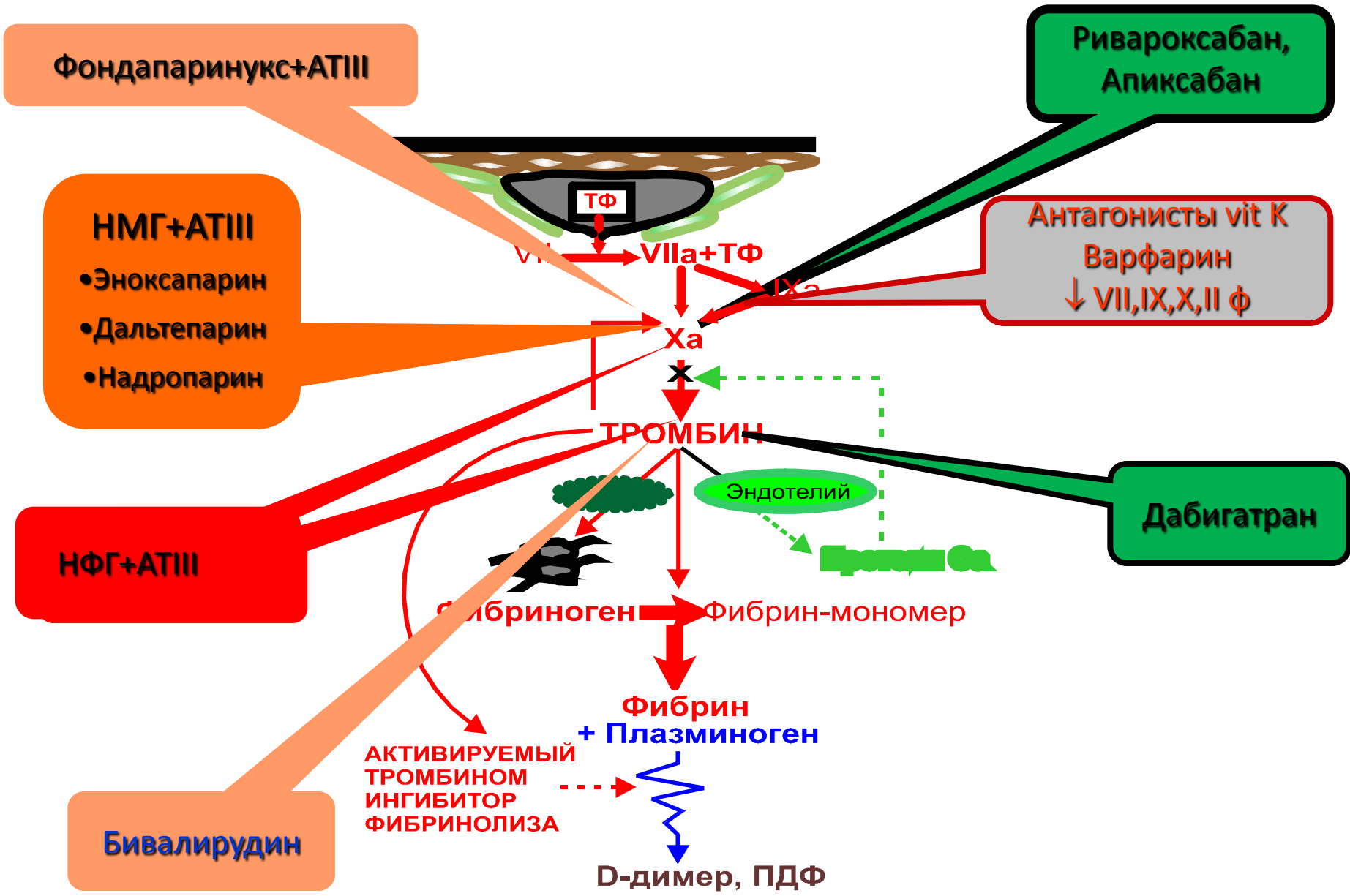
I. ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ПРОЦЕСС СВЁРТЫВАНИЯ КРОВИ

1. Подавление функции тромбоцитов
(антитромбоцитарные препараты или
дезагреганты)
2. Угнетение каскада коагуляции
(антикоагулянты)

II. РАЗРУШЕНИЕ ТРОМБОВ

тромболитики

АНТИКОАГУЛЯНТЫ=АНТИТРОМБИНЫ



	Гепарин (НФГ)	НМГ	Фондапаринукс	Бивалирудин
Структура, МВ	Пентасахарид , МВ 15 000Д.	Фрагменты НФГ МВ 4000-6500Д.	Синтерический пентасахарид	Полусинтетический аминопептид, состоящий из 20 аминокислот
Связь с кофактором АТ III	Да	Да	Да	Не требуется
Соотношение Антитромбин/антиХа	1:1	1:2 – 1:4	Только анти Ха	Только антитромбиновая активность
Связь с белками плазмы	HRGP,Фибронектин, витронектин, фактор vW	Витронектин	Практически отсутствует	Практически отсутствует
Биодоступность при п/к ин.	30%	>90%	100%	Вводится в/в пиковая концентрация в плазме через 5 минут
T 1/2	Зависит от способа введения и дозы в/ в: от 30мин до150 мин при 25-400ед/кг п/к до 24 часов 35 000 ед	8-12 часов	17 часов у молодых 21 час у пожилых	25 минут
Способ введения	в/в – ОКС, ВТ п/к - ВТ	в/в только болюс при ОКС п/к	п/к	в/в
Выведение из организма	РЭС	Почки	Почки	Почки
Ограничения у больных с ХПН	Нет	Есть	Есть	Есть
Необходимость лабораторного контроля	АЧТВ	Нет В особых случаях: беременные, дети, ХПН - антиХа	Нет В особых случаях: беременные, дети, ХПН - антиХа	Нет
Подбор дозы	В зависимости от веса и АЧТВ	В зависимости от веса и функции почек	В зависимости от веса и функции почек	Функция почек
Риск ГИТ	Существует	Меньше, чем у НФГ	Практически отсутствует	Нет

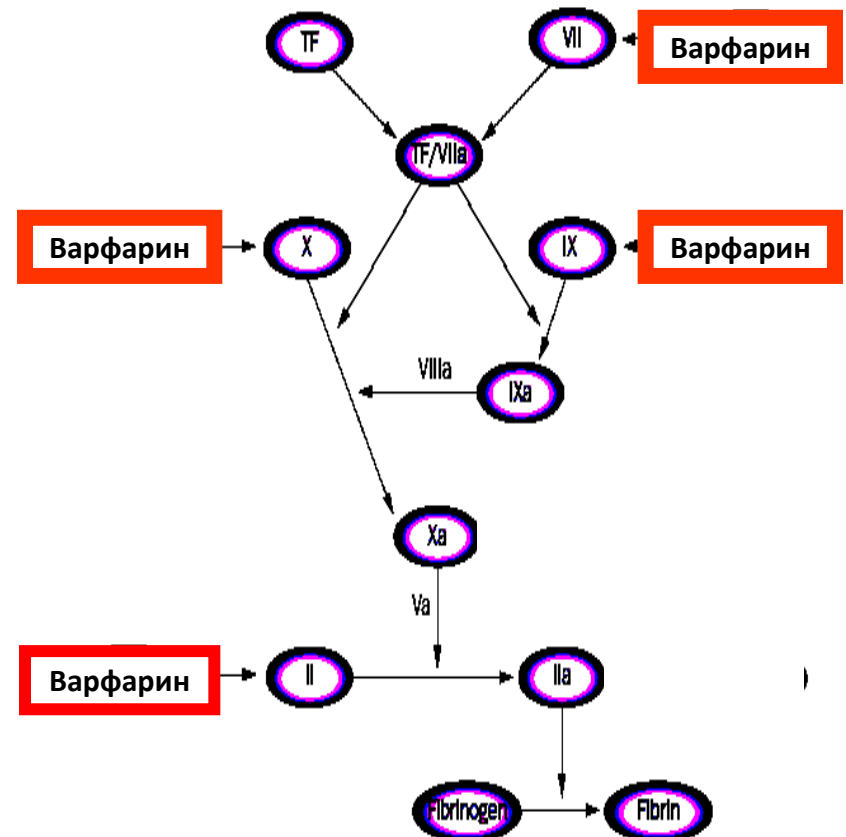
Непрямые антикоагулянты = антагонисты витамина К = оральные антикоагулянты

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

Производные индандиона
(фенилин) – хуже
фармакокинетика

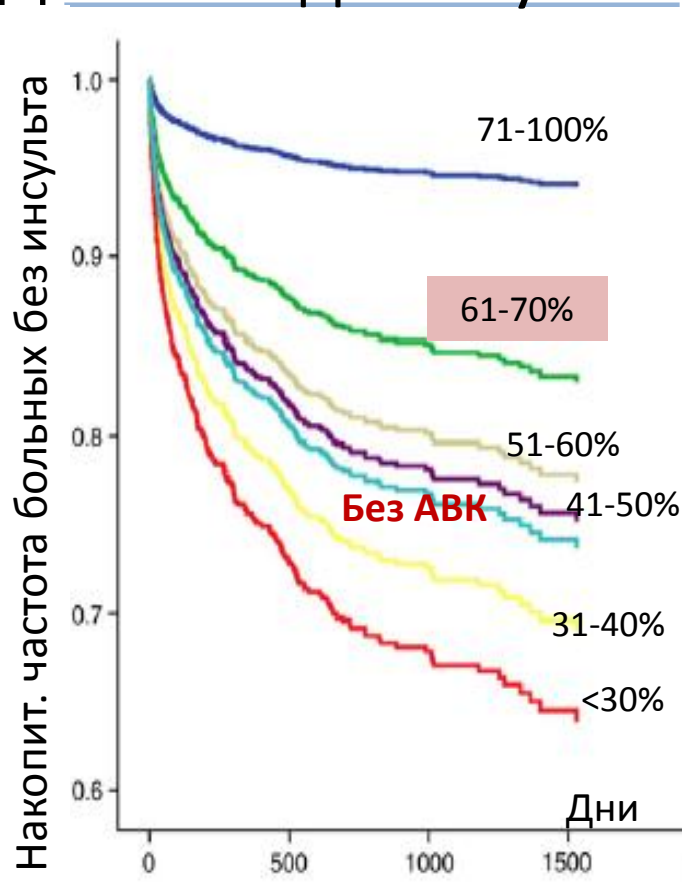
В чём преимущества Варфарина?

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

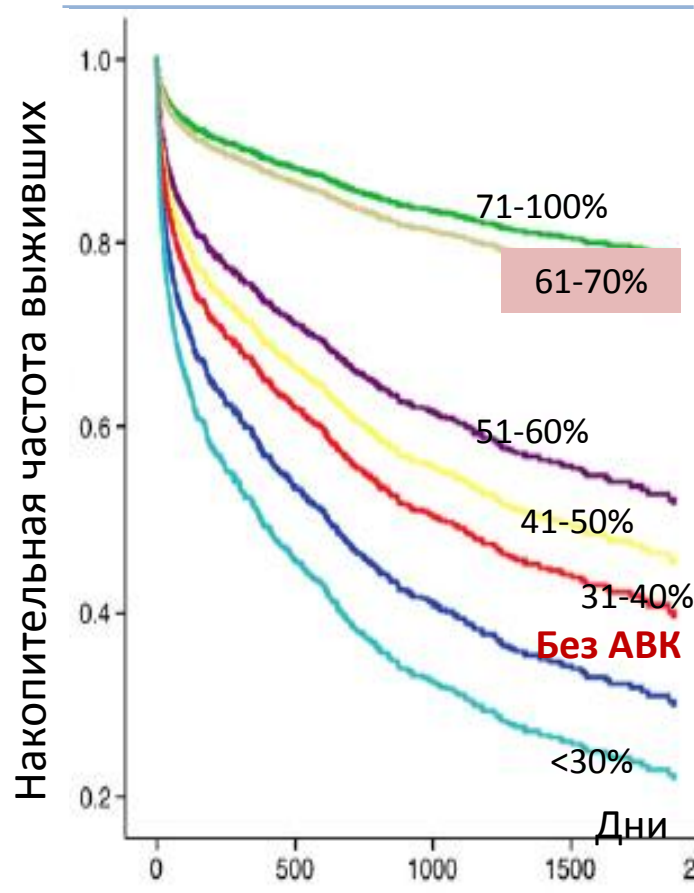


АДЕКВАТНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯЦИИ (ТТТ) И ИСХОДЫ БОЛЬНЫХ ФП С ВЫСОКИМ РИСКом ИНСУЛЬТА (CHADS₂≥2)

Дожитие до инсульта



Выживаемость



Процент измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон (TTR) 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)

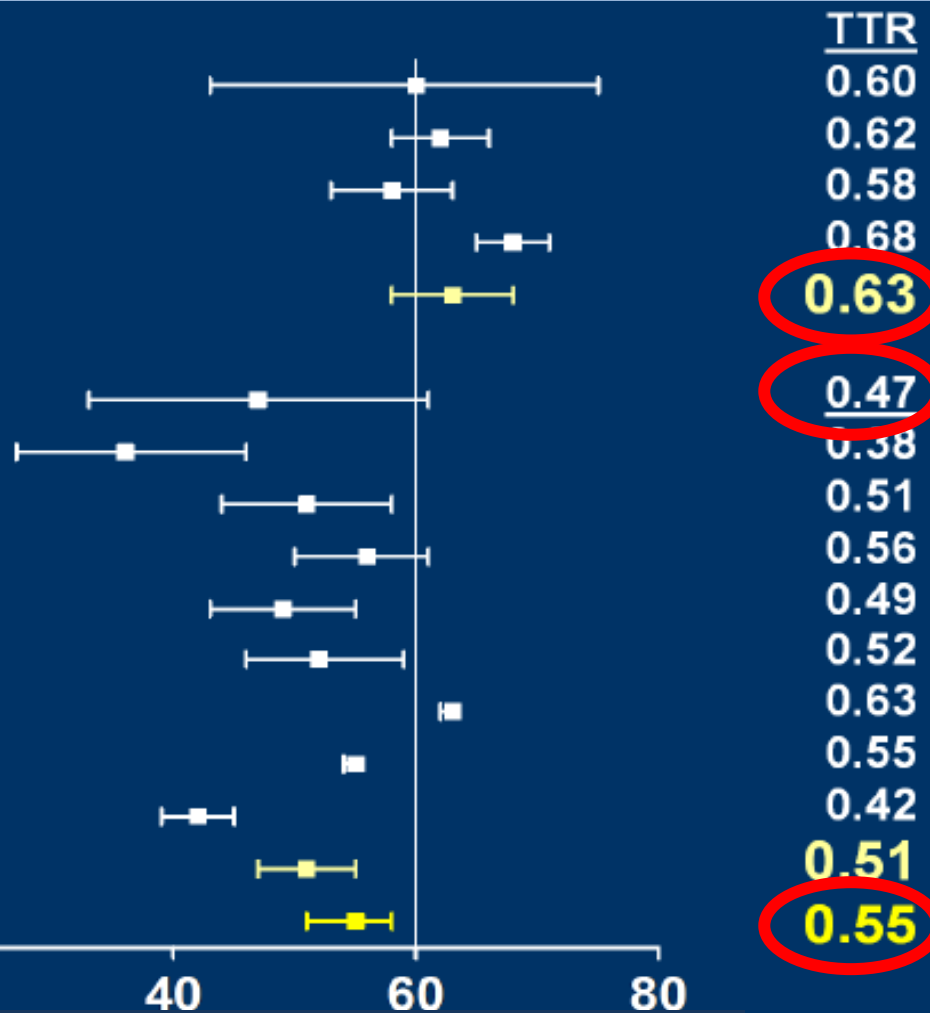
Go, 2003 (n = 7445)

Shen, 2007 (n = 11016)

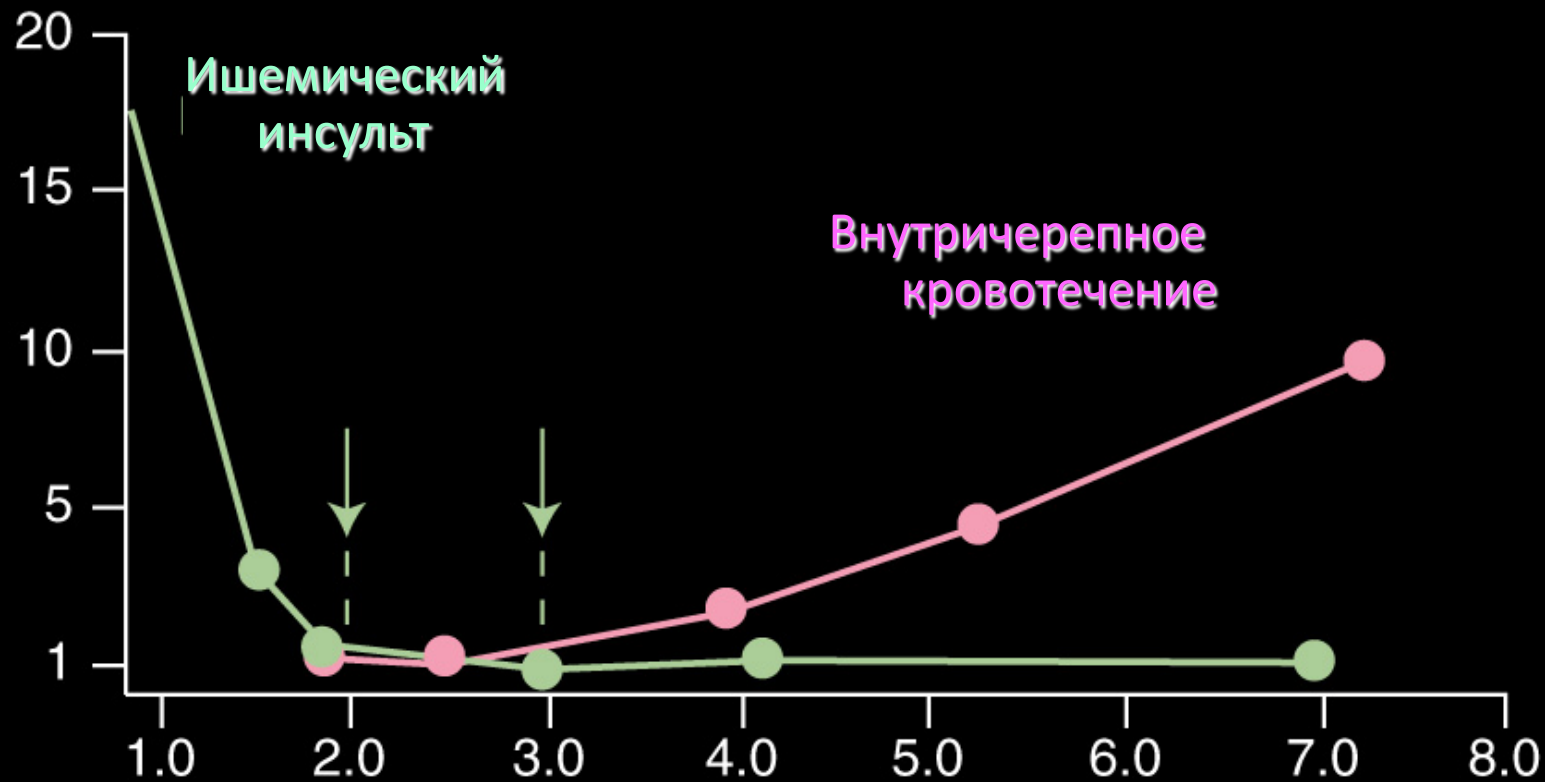
Nichol, 2008 (n = 756)

Все

Все



Узкое терапевтическое окно варфарина



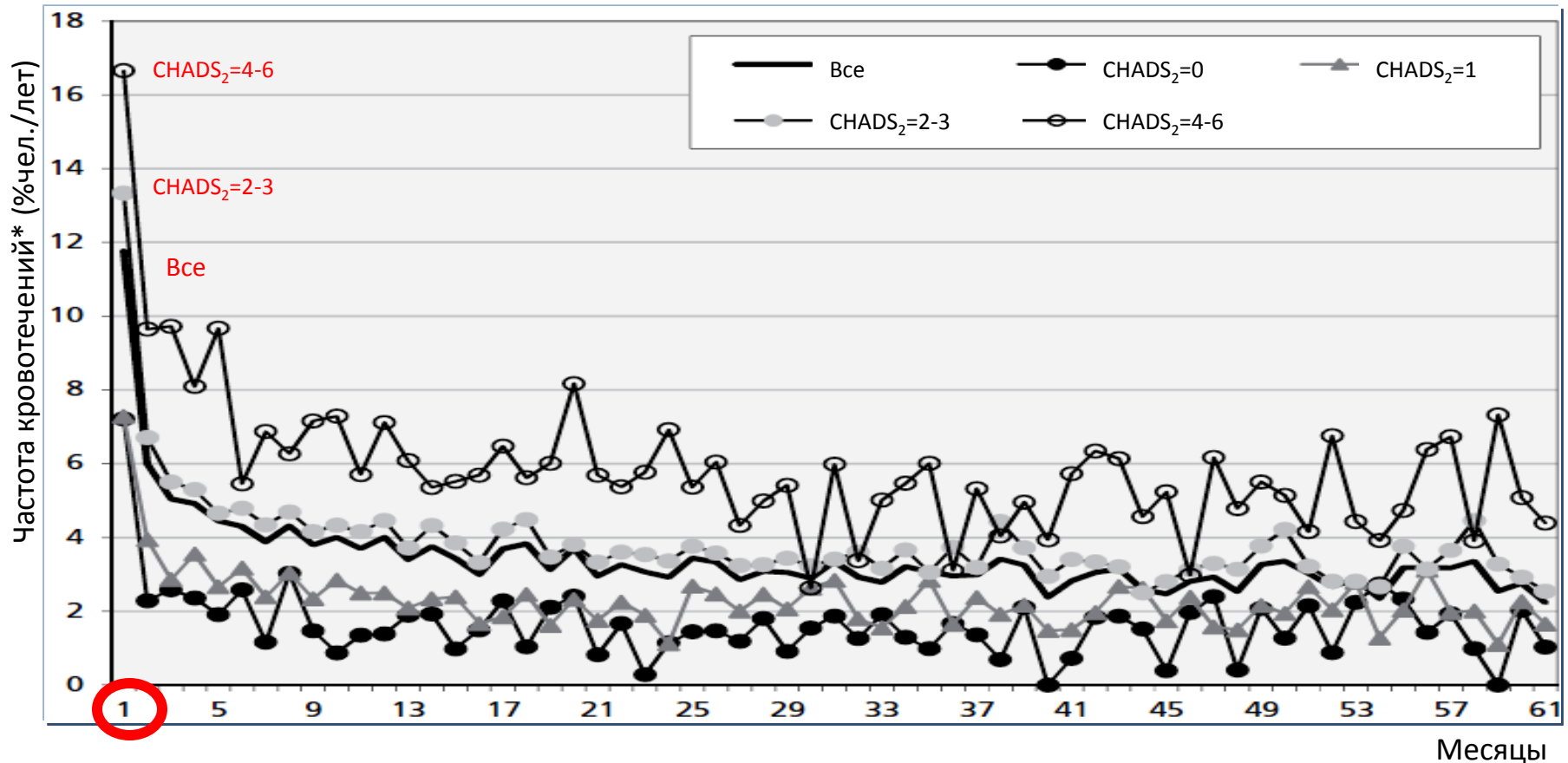
Частота посещений врача в связи с кровотечениями у больных ФП получающих варфарин

125195 больных ФП, начавших лечение варфарином (1997-2008)

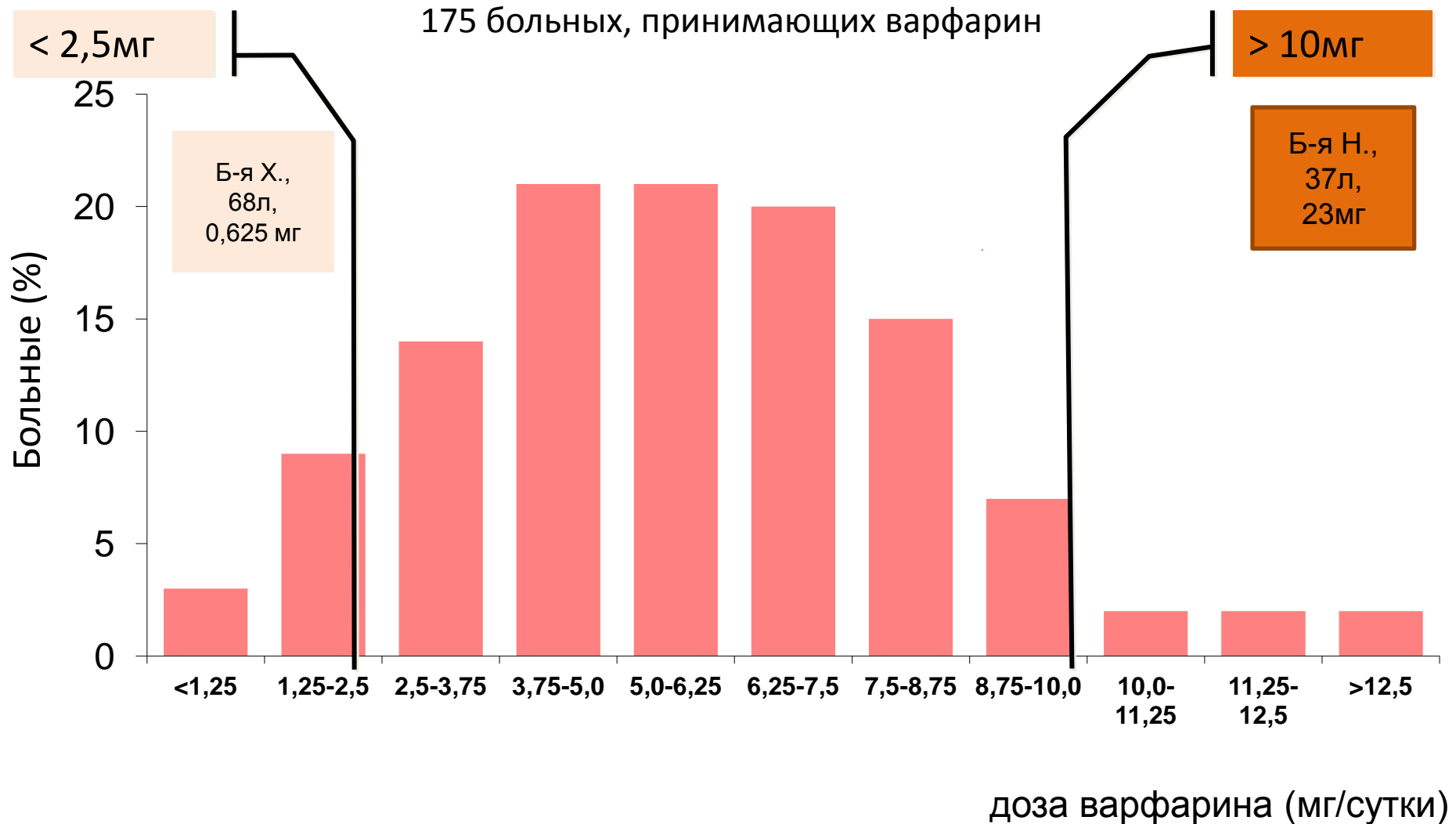
Частота больших кровотечений в целом - 3,8% в год,

В 1-й месяц: у всех -11,8%; у больных ФП с CHADS₂>4 -16,7%;

За 5 лет - 8,7% обратились в стационар в связи с кровотечением, 18,1% умерли в стационаре или в течение 7 дней после выписки



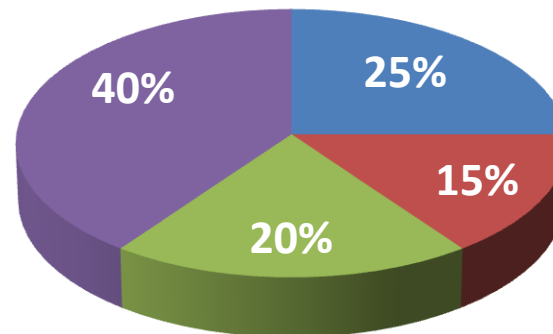
ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ДОЗЫ ВАРФАРИНА



Факторы, оказывающие влияние на поддерживающую дозу варфарина

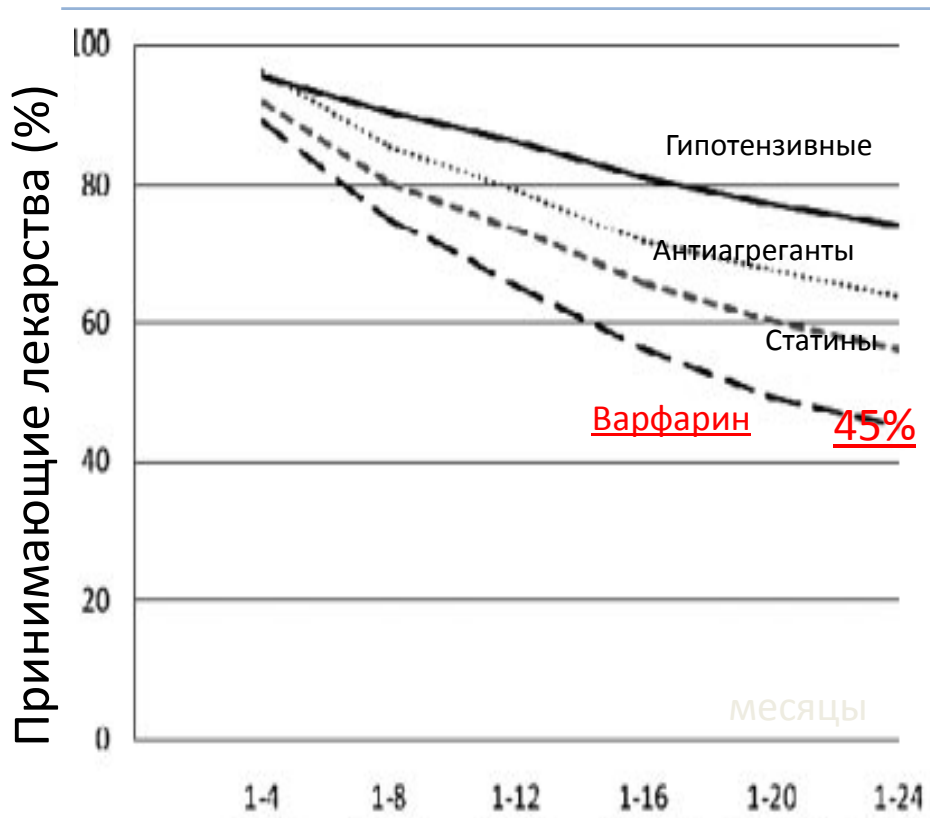
- Возраст
- Пол
- Вес
- Амиодарон
- Другие лекарства (ацетаминофен)
- Раса
- Содержание витамина К
- Декомпенсированная ХСН
- Активный рак
- Фармакогенетика варфарина

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



ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К НАЗНАЧЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ СРЕДИ ПЕРЕЖИВШИХ ИНСУЛЬТ

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



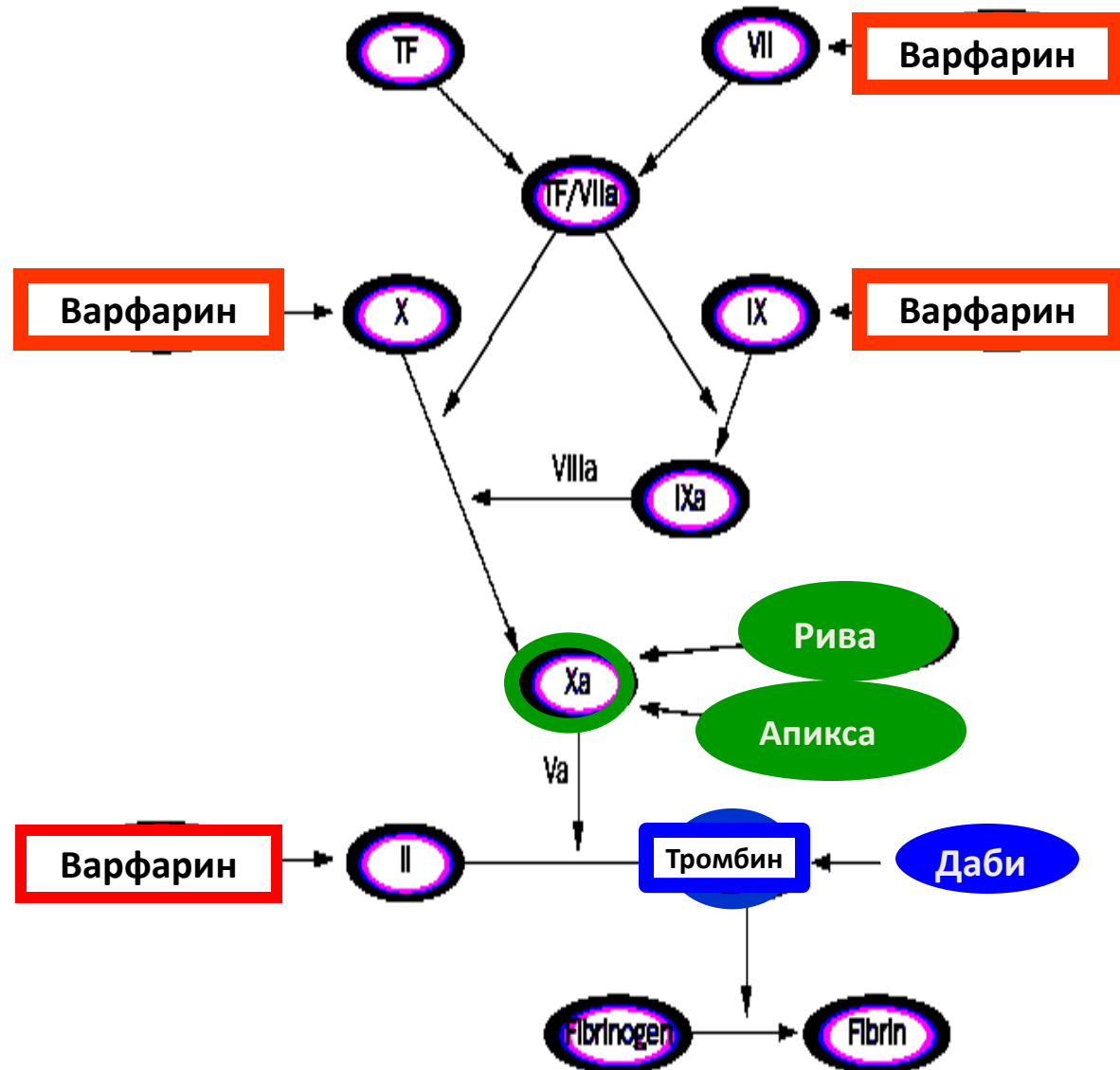
Трудности при лечении варфарином

Варфарин –эффективнее аспирина и двойной антитромбоцитарной терапии в профилактике и лечении ТЭ и в ряде случаев (пороки сердца, искусственные клапаны сердца, АФС) ему пока нет альтернативы, но...

1. Узкое терапевтическое окно
2. Трудности с поддержанием достаточного TTR, даже в коагуляционных клиниках США TTR 58-68% (по современным требованиям TTR должен быть $\geq 70\%$)
3. Кровотечения, особенно в первый месяц лечения
4. Не быстрое наступление клинического эффекта
5. Необходимость частого посещения врача для контроля
6. Есть врождённые особенности не позволяющие добиться стабильного МНО

Новые пероральные антикоагулянты

1. Прямой ингибитор тромбина – **дабигатран**
2. Прямой ингибитор Ха фактора – **ривароксабан**
3. Прямой ингибитор Ха фактора – **апиксабан**



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 . K 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 x2 р в день 110 мг x2 р в день	20 мг x1 р в день 15мг x1 р в день при ХПН	5 мг x2 р в день 2,5мг x1 р в день для ВР	30 мг x1 р в день 60мг x1 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. Р-гликопротеина (амиодарон, верапамил)	Инг.СУР3А4 и Р-гликопротеина (антигрибковые, ингибиторы протеаз)	Инг.СУР3А4 и Р-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)	Dabiga-bind (Fab-fragment)*	Andexanet alfa (PRT 4445)# Антидот к ингибиторам Ха ф		

*- Schiele et al, Blood.2013 May 2;12(18):3554-62.

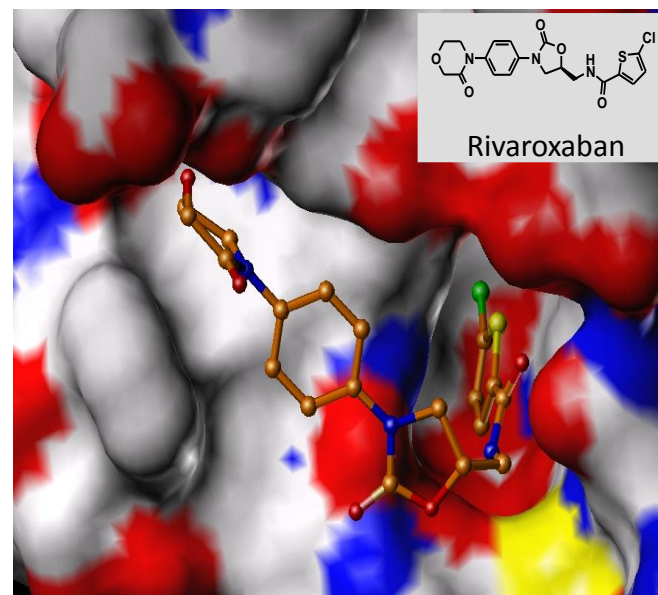
#- Nature Medicine, 2013, 19: 402-404

Ривароксабан – единственный из новых пероральных АКГ в РФ зарегистрирован по 4-м показаниям:

- 1) Профилактика ВТЭО при операциях замены тазобедренного и коленного суставов
- 2) Профилактика инсульта и тромбоемболий у больных с ФП
- 3) Лечение ВТЭО (ТГВ и ТЭЛА)
- 4) Лечение больных, переживших ОКС, (в добавление к Аспирину и Клопидогрелу)

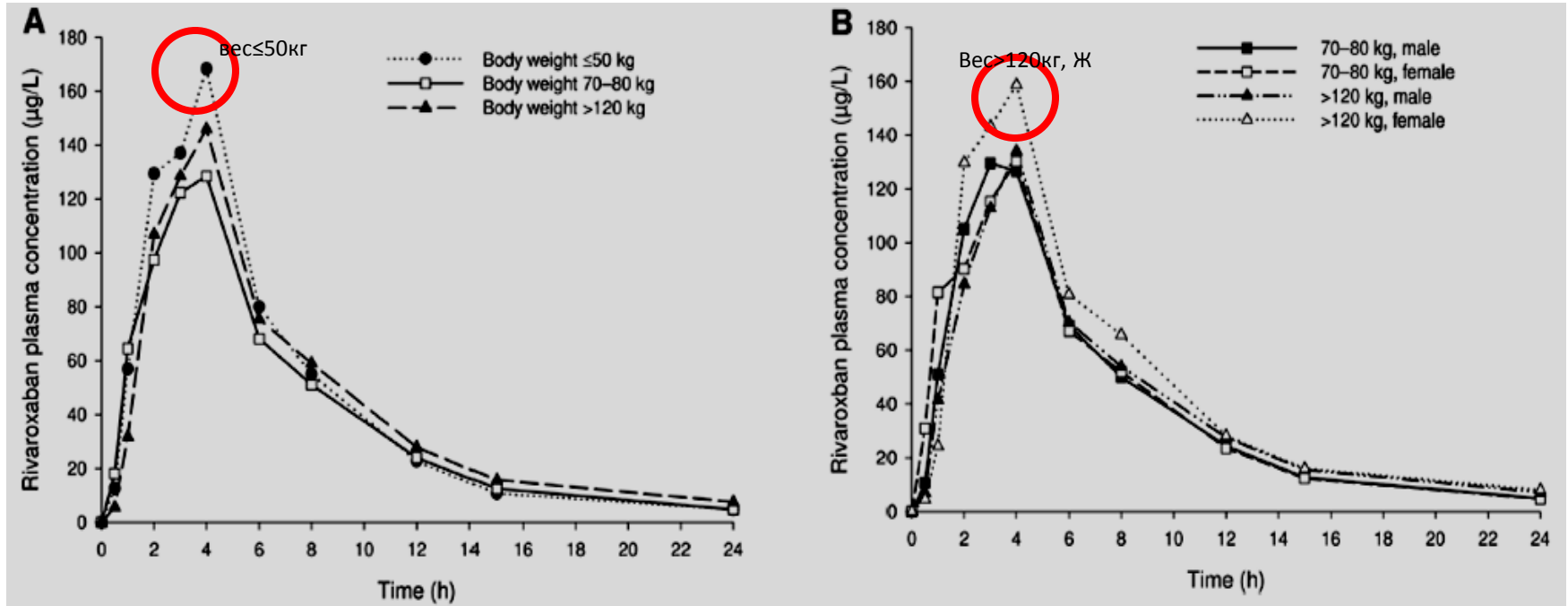
Ривароксабан - селективный, пероральный, прямой ингибитор Ха фактора

- 1) Перорально 1 раз в день
- 2) Высокая биодоступность (>80%)
- 3) Средний T1/2 у молодых 5-9 часов, у лиц старше 75 лет (12-13 часов)
- 4) Быстрое начало действия (Макс. конц в плазме через 1,5-2 ч.)
- 5) Предсказуемая фармакокинетика
- 6) Два пути элиминации:
 - 2/3 метаболизируется в печени (CYP3A4 CYP2J2)
 - 1/3 выводится почками в неизменённом виде
- 7) Дозо-зависимый эффект (предсказуемая эффективность)
- 8) Вес, возраст и пол не оказывает влияния на ФК и ФД → фиксированная доза
- 9) Не требуется рутинного лабораторного контроля
- 10) Слабо взаимодействует с лекарствами и пищей



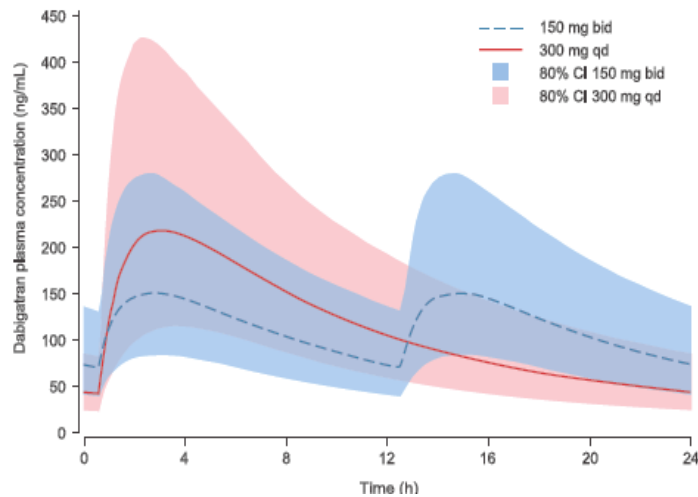
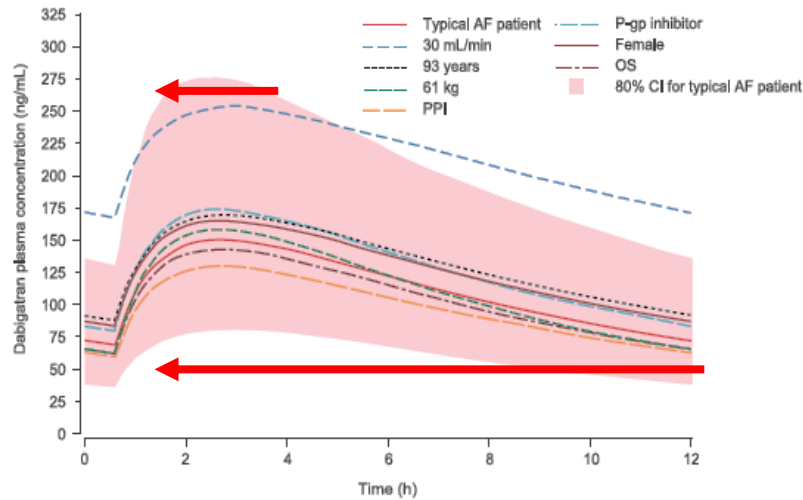
Ривароксабан связывается непосредственно с активным центром Ха (K_i 0.4 nM)
Мол. масса: 435.8

КОНЦЕНТРАЦИЯ РИВАРОКСАБАНА В ПЛАЗМЕ ПОСЛЕ ПРИЁМА 10 МГ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕСА И ПОЛА

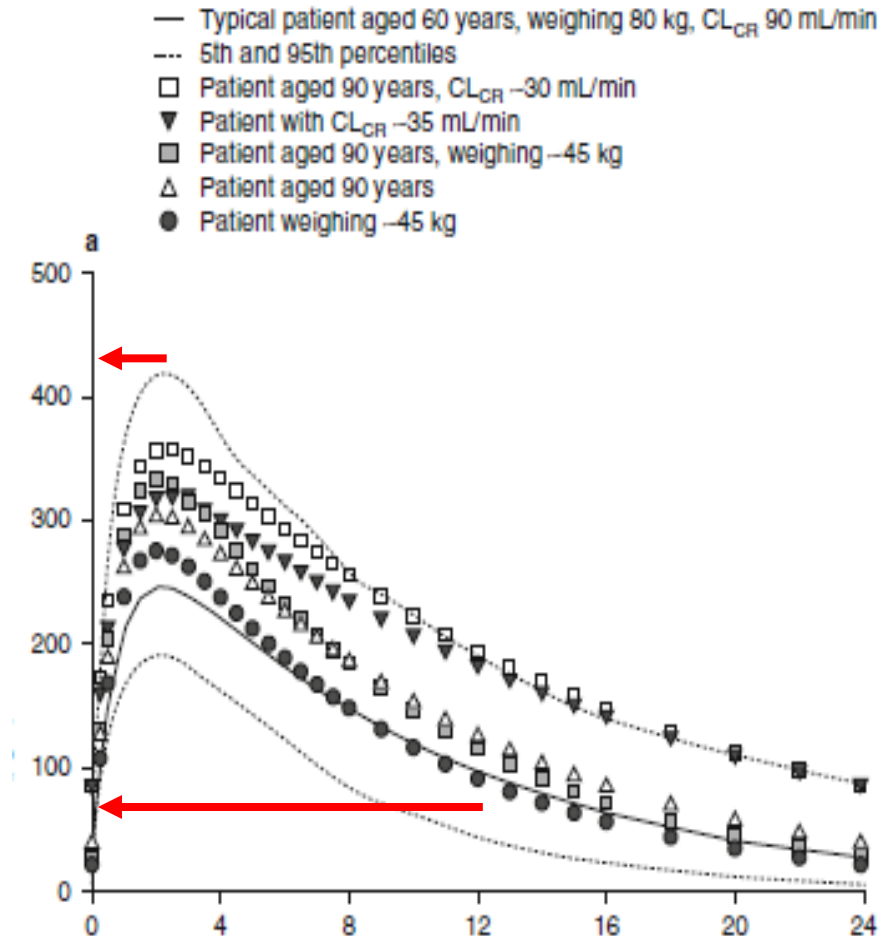


Dagmar Kubitza, Michael Becka, Michael Zuehlendorf and Wolfgang Mueck
J. Clin. Pharmacol. 2007; 47: 218

«Терапевтические» уровни дабигатрана и ривароксабана



Дабигатран



Ривароксабан

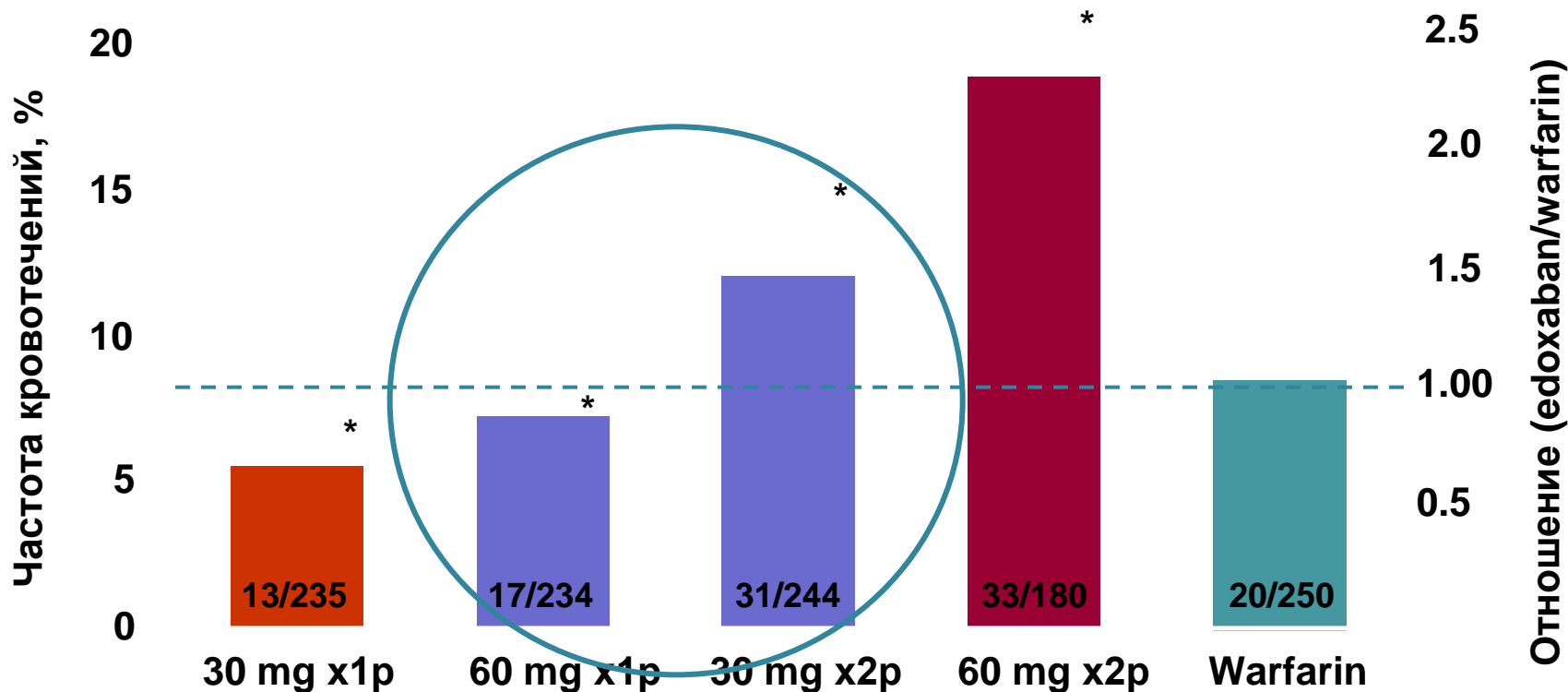
Фармакокинетика ривароксабана при длительном одно- и двухкратном приёме

(на основе результатов исследований по лечению ВТЭО)

Показатель	2 раза в день, медиана (5/95 перцентили)		
	10 мг x 2 p (n=117)	20 мг x 2 p (n=114)	30 мг x 2 p (n=119)
C _{max} (µg/l) на пике	210 (130–361)	316 (210–518)	394 (244–750)
C _{trough} (µg/l)	66.1 (17.2–194)	112 (31.3–278)	156 (46.6–348)
AUC (µg·h/l)	1,522 (798–3,184)	2,567 (1,193–4,818)	3,259 (1,474–6,684)
	1 раз в день, медиана (5/95 перцентили)		
	20 мг x 1раз(n=134)	30 мг x1 раз(n=134)	40 мгx1раз (n=252)
C _{max} (µg/l)	264 (189–419)	314 (234–491)	408 (268–600)
C _{trough} (µg/l)	26.6 (5.93–86.9)	34.2 (8.42–133)	42.5 (9.73–162)
AUC (µg·h/l)	2,814 (1,702–4,773)	3,383 (2,176–6,656)	4,482 (2,335–7,985)

Edoxaban у больных ФП (Phase II)

All Bleeds for Edoxaban Relative to Warfarin

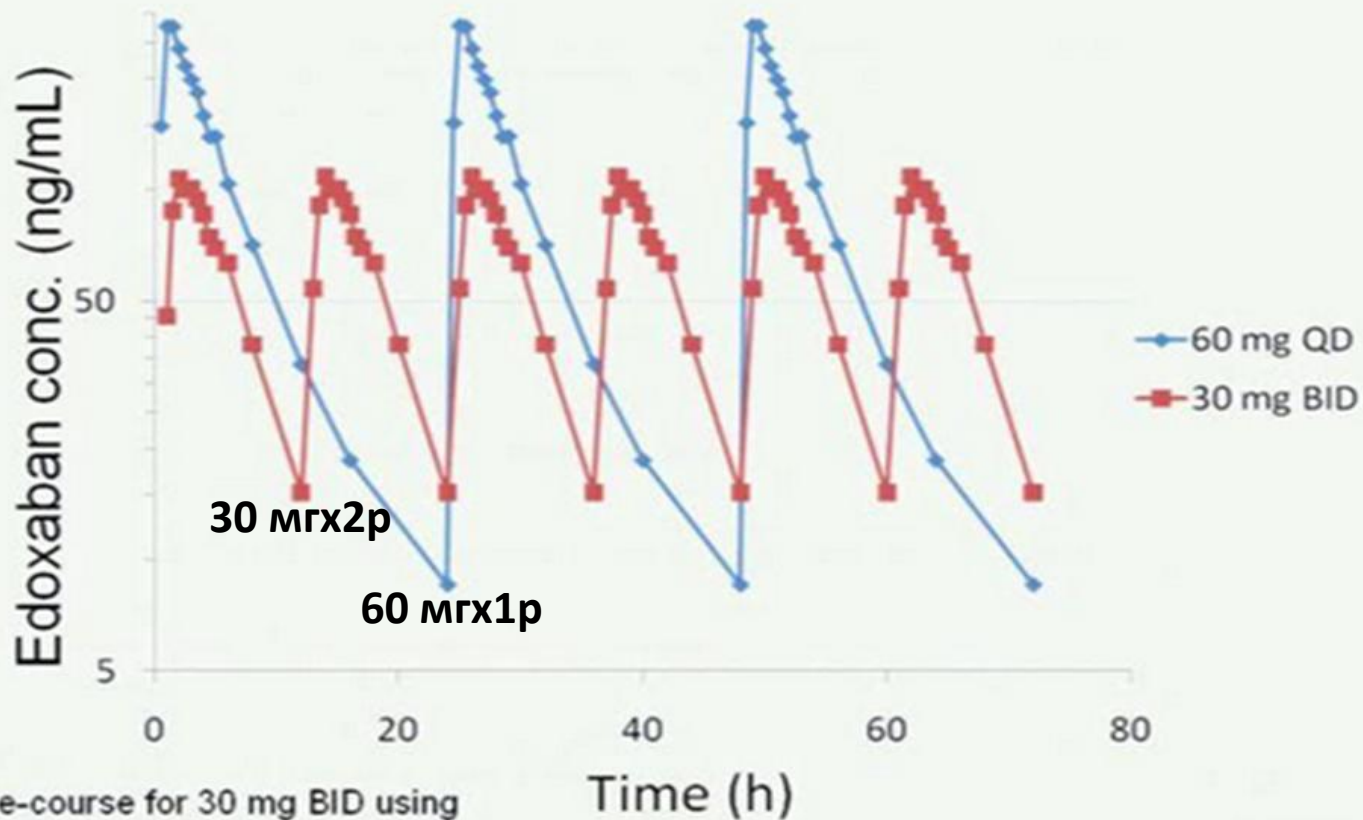


Кровотечений было больше, если суточная доза эдоксабана в 60 мг разбивалась на 2 приёма

*Upper bound for one-sided 67% CI for ratio of incidence rates (edoxaban/warfarin): 0.80, 1.04, 1.79 and 2.58

Концентрация эдоксабана перед очередным приёмом (trough) выше при двухразовом приёме

BID vs. QD – Trough concentration critical



Projected time-course for 30 mg BID using superposition

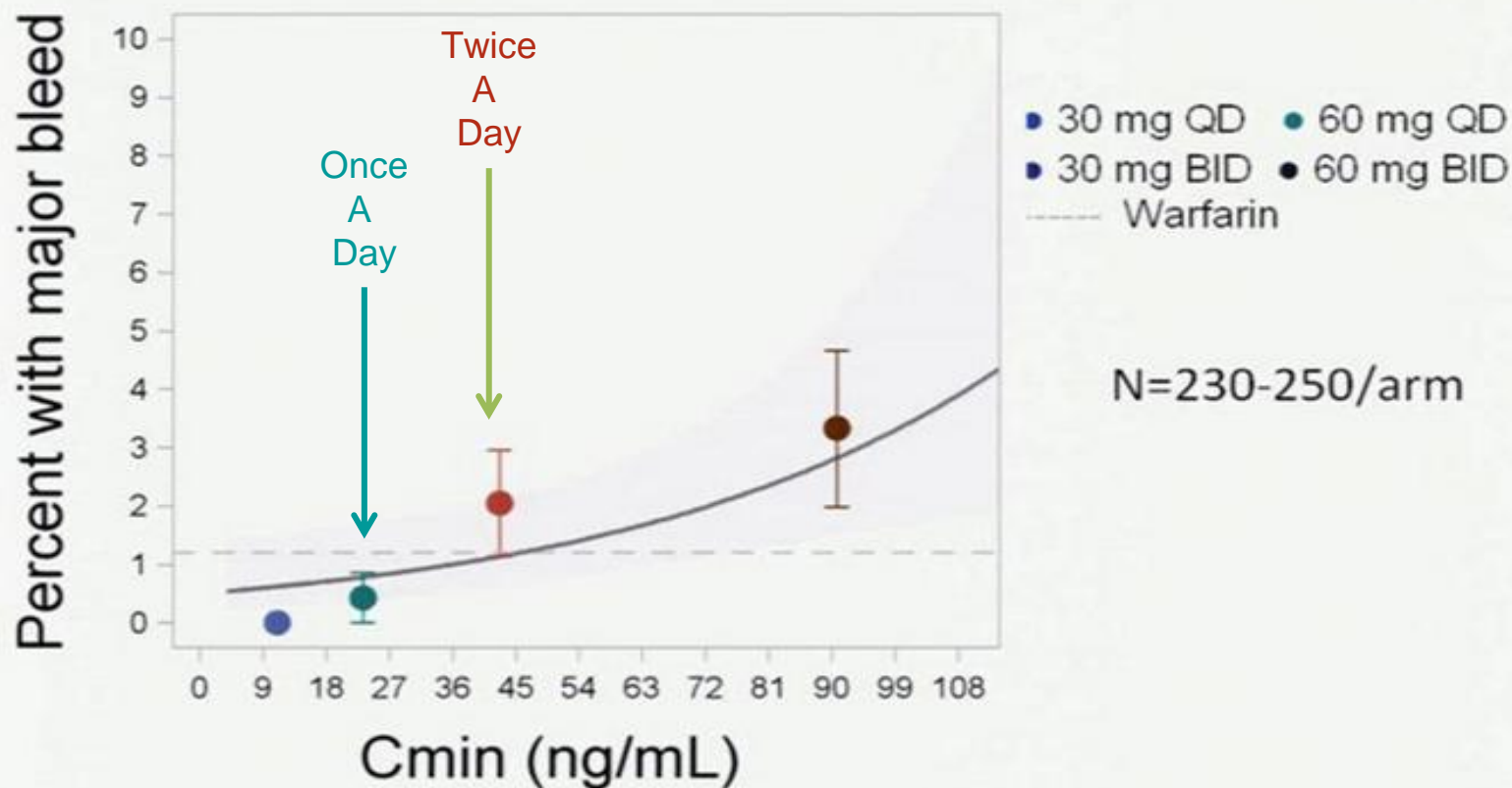
Концентрация Эдоксабана перед очередным приёмом (Trough) определяет риск кровотечений



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Public Health

www.fda.gov

Trough EDX concentration is a Predictor of Bleeds



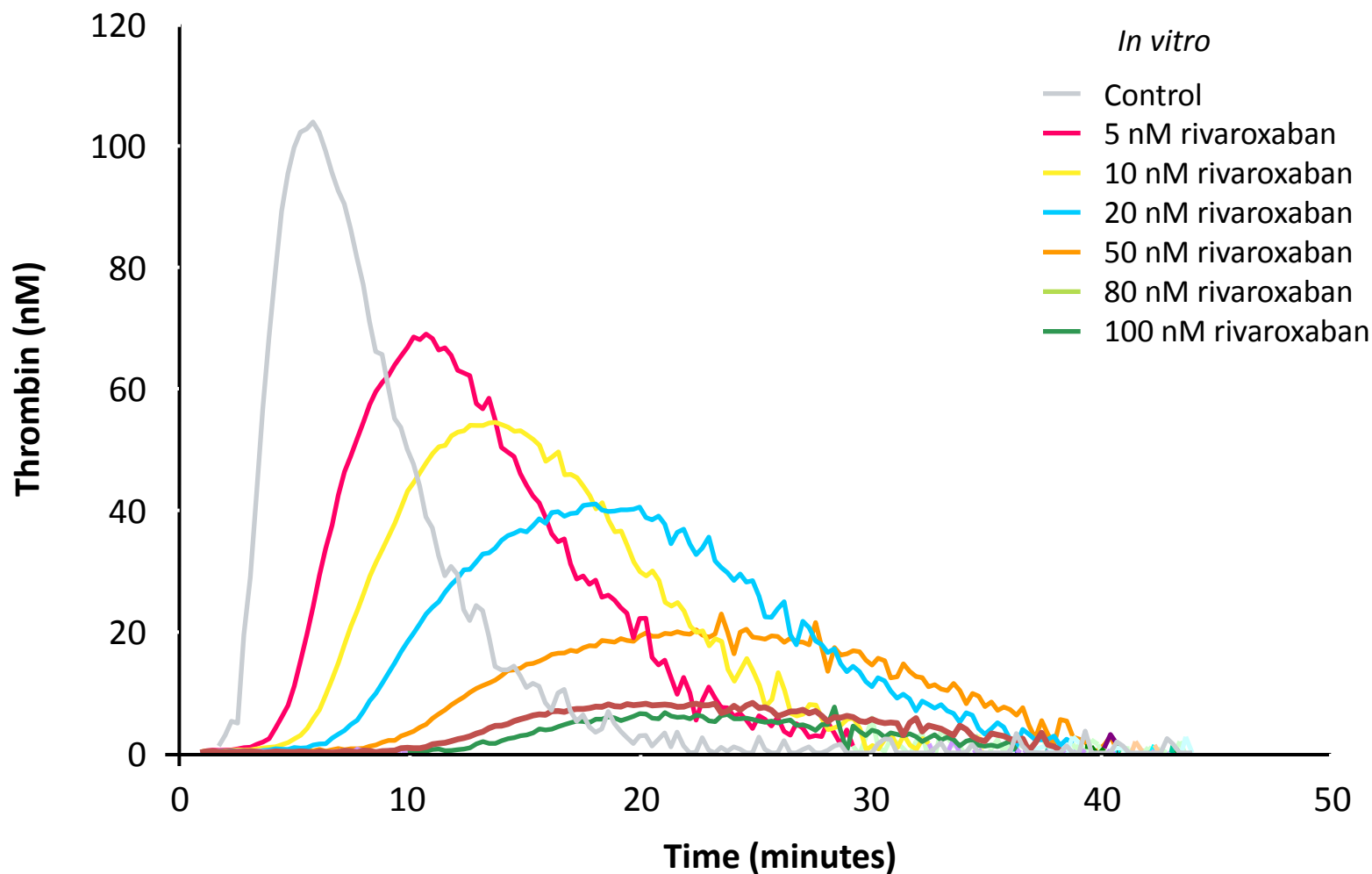
Source: Study PRT018 datasets PKPD2, SUPPAB, DM

68

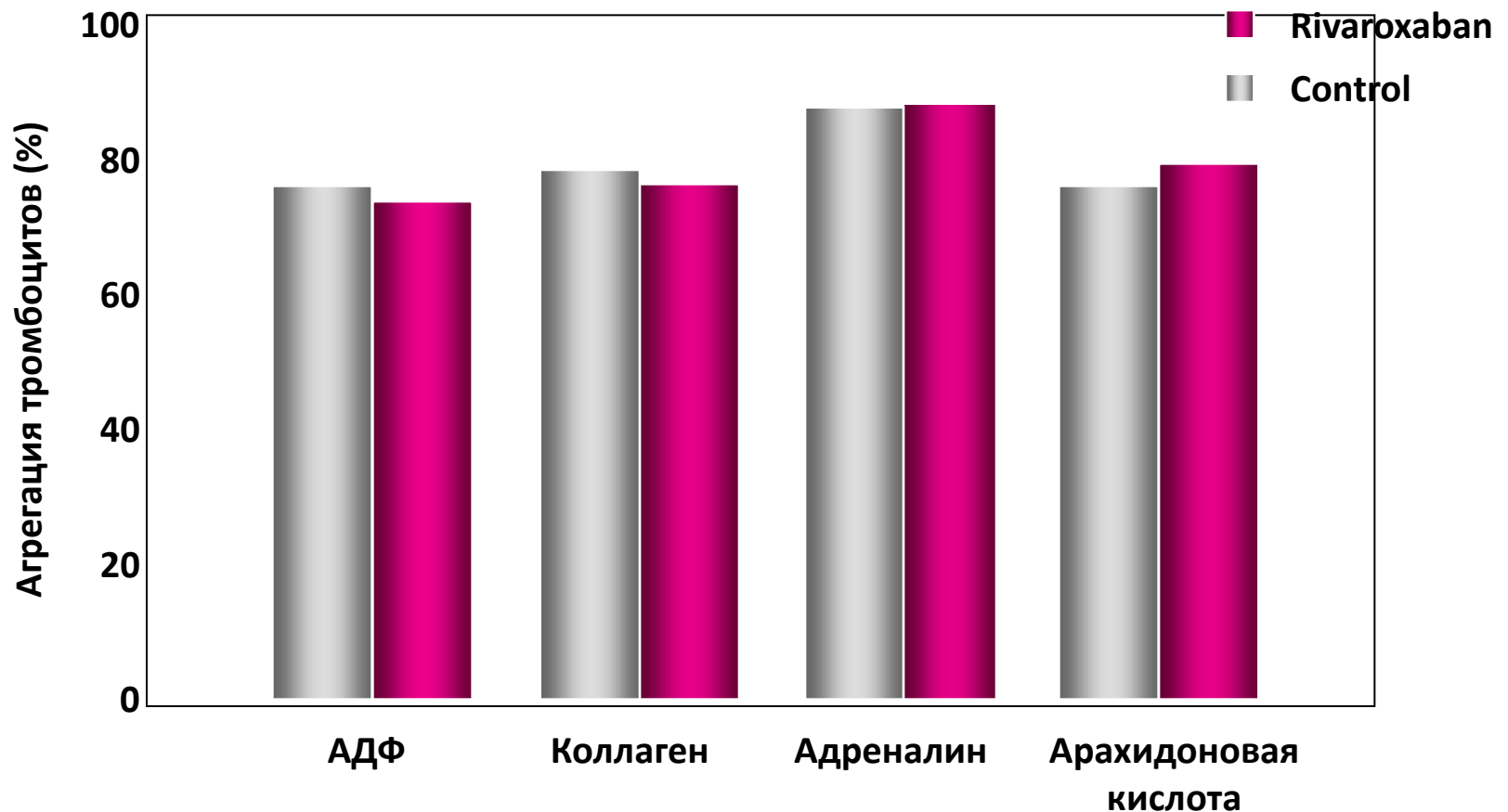
68



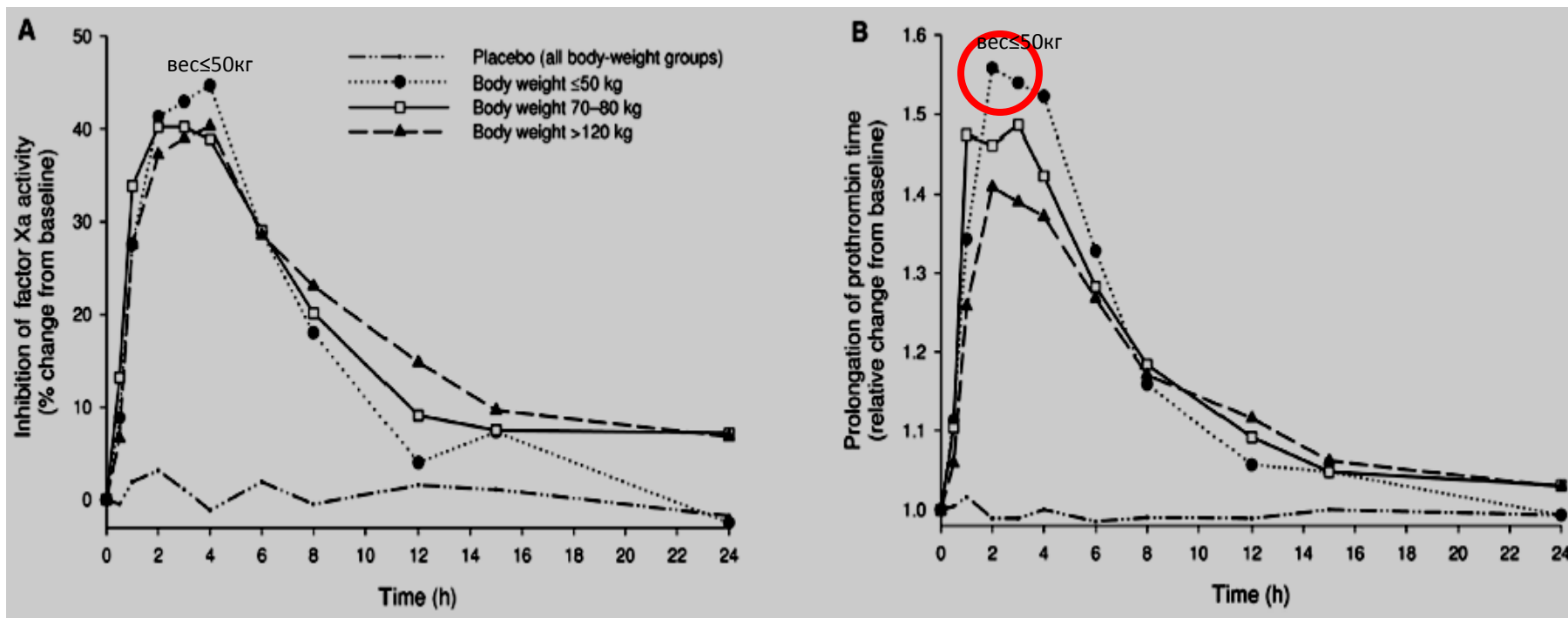
Ривароксабан угнетает образование тромбина в плазме



Ривароксабан не оказывает влияния на агрегацию тромбоцитов



ИНГИБИРОВАНИЕ АНТИ Ха И УДЛИНЕНИЕ ПРОТРОМБИНОВОГО ВРЕМЕНИ ПОСЛЕ ПРИЁМА 10 МГ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕСА

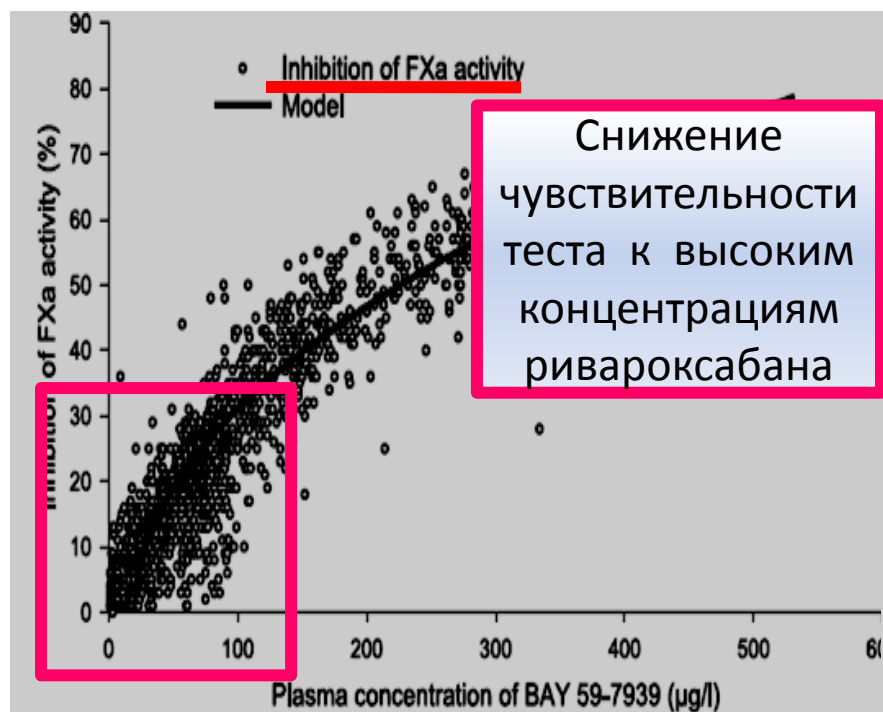


Анти-Ха активность (% от исходного)

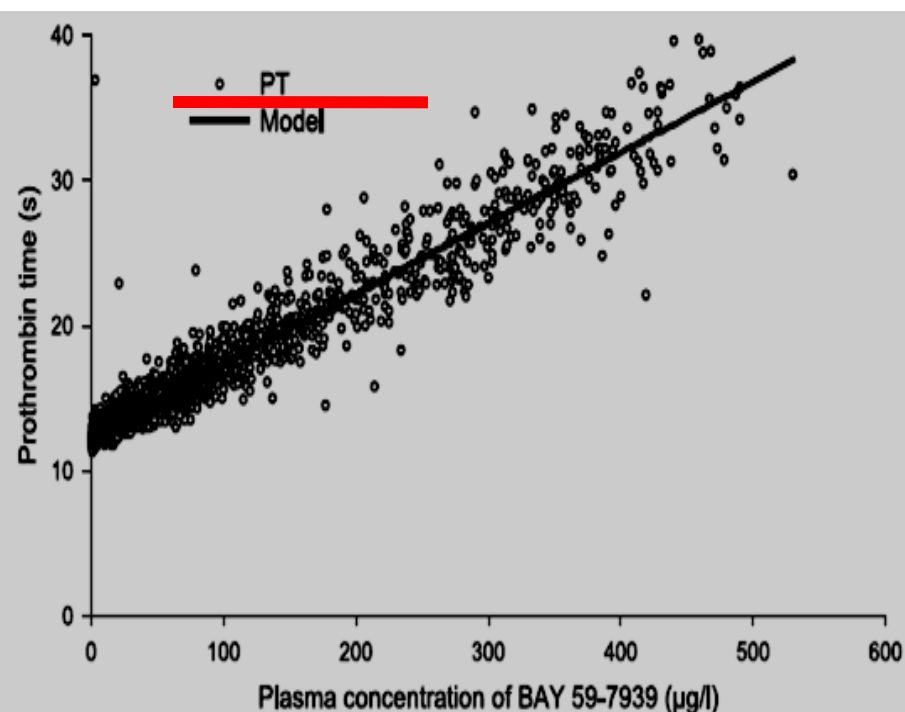
Протромбиновое время (отн.к исх.)

Зависимость ингибирования Ха фактора и величины протромбинового времени от концентрации ривароксабана в плазме крови

Ингибирование Ха фактора



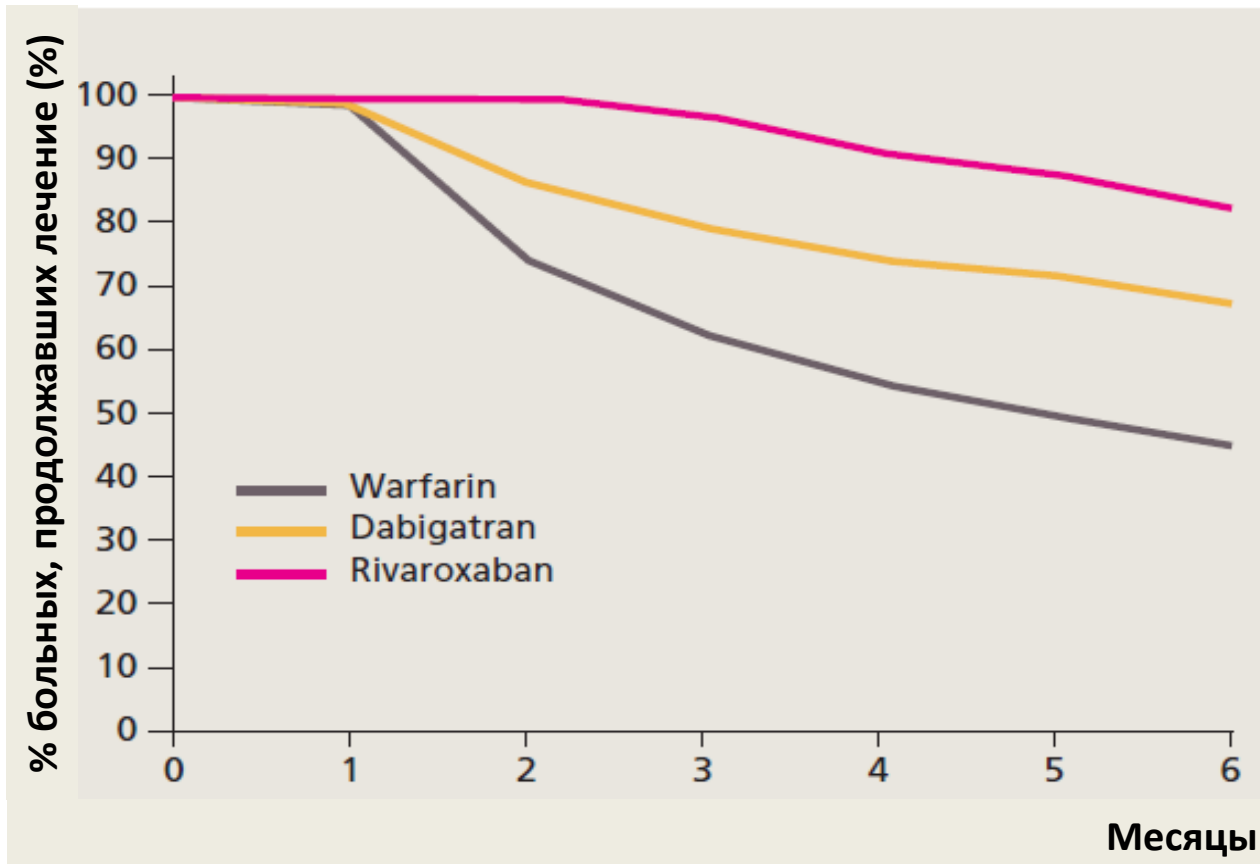
Протромбиновое время



Dagmar Kubitzka · Michael Becka · Georg Wensing ·
Barbara Voith · Michael Zuehlsdorf

Приверженность к лечению антикоагулянтами у больных ФП в реальной жизни

Анализ и моделирование приверженности к лечению АКГ у больных ФП на протяжении 6 месяцев лечения на основе доступных баз данных США и регистров Германии



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	<ol style="list-style-type: none">1. Всем одинаковую дозу???2. Невозможно отследить приверженность к лечению3. 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 сентябре 2012 года) <input type="checkbox"/> Дабигатран -106руб. <input type="checkbox"/> Варфарин - 3,5 -4,0 руб. - 30 руб. (Коагучек и 5 лет жизни)
ХПН	в Европе противопоказаны при клиренсе креатинина <30 мл/мин, в США <15 мл/мин
ФП + пороки сердца/иск. клапаны	Не изучено. У дабигатрана – отрицательный опыт

noat.ru