

Семинар Национального общества по атеротромбозу
«Инвазивная стратегия при острых коронарных синдромах.
Как выбрать оптимальную антитромботическую поддержку?»

**Фармакология антитромботических
препаратов, доказавших свою эффективность
при чрескожных коронарных вмешательствах**

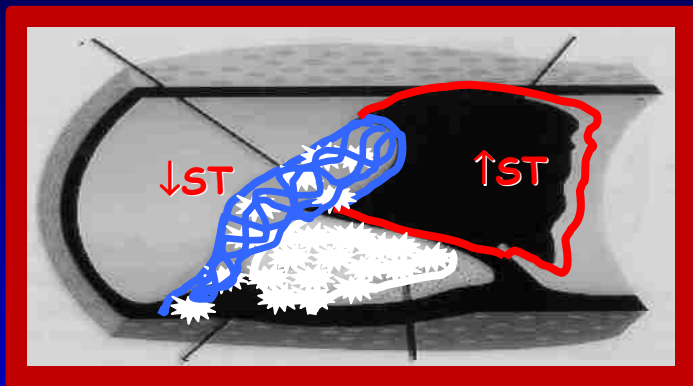
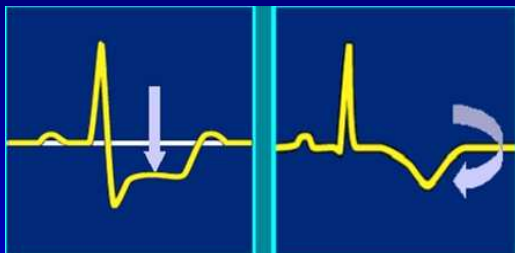
ЧАСТЬ 1. АНТИКОАГУЛЯНТЫ («АНТИТРОМБИНЫ»)

Проф. Е.П.Панченко
Институт кардиологии им. А.Л.Мясникова
ФГУ РКНПК МЗ и СР РФ

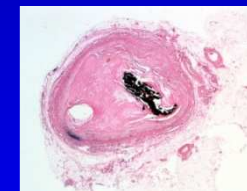
26 сентября 2011 года

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

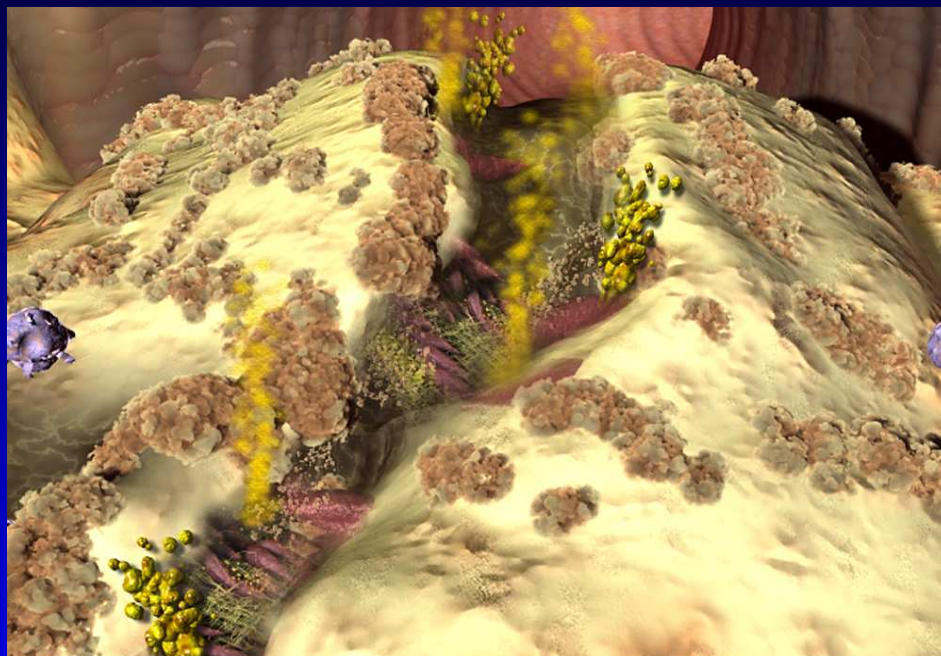
↓ST



↑ST



Тромбообразование при ОКС (1)



Спонтанный или травматический (ЧКВ) разрыв атеросклеротической бляшки:

- Адгезия тромбоцитов к месту повреждения
- Экспозиция тканевого фактора → начало генерации тромбина → инициация каскада свертывания крови

АДГЕЗИЯ ТРОМБОЦИТОВ

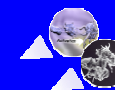
Скопления и адгезия тромбоцитов в месте повреждения



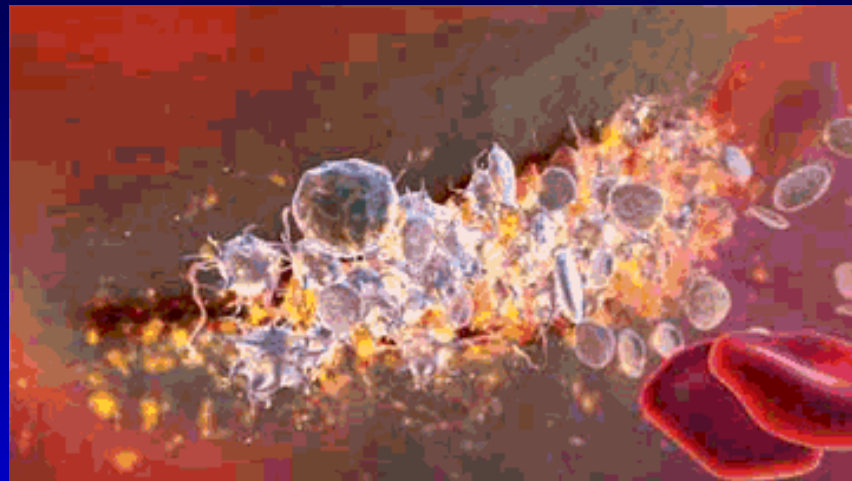
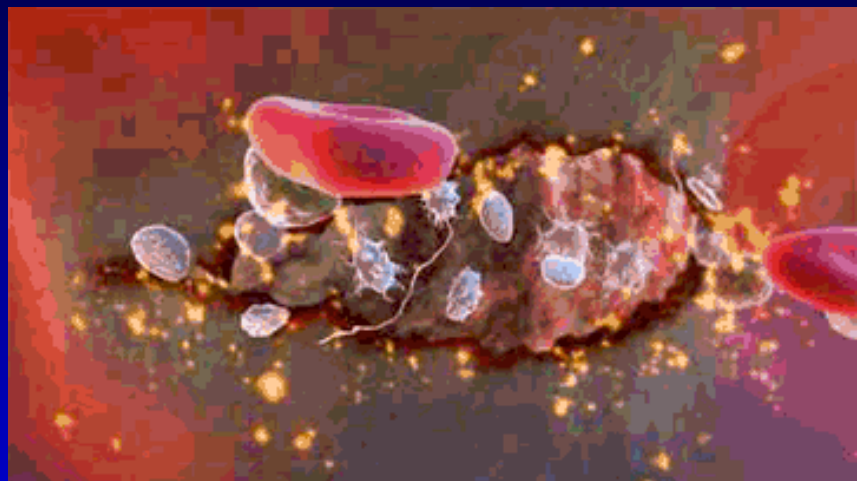
...образование монослоя тромбоцитов

АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ

Адгезия приводит к активации тромбоцитов



Тромбообразование при ОКС (2)



1. Увеличивается образование тромбина (саморегуляция)
2. Усиливается активация факторов СК
3. Тромбин -мощнейший индуктор активации тромбоцитов
4. Вовлечение новых тромбоцитов в адгезию и агрегацию
5. Тромбина уже достаточно для осуществления других функций (фибринообразование, взаимодействие с PAR-рецепторами, воспаление, регенерация, образуются тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты → эмболии микроциркуляторного русла→ диссеминация тромбообразования.)

Тромбообразование при ОКС (3)



1. Тромбин в большом количестве образуется на поверхности активированных тромбоцитов → тромб становится источником тромбина.
2. Тромбин, связанный с фибрином, сохраняет свою активность и способствует увеличению тромба (вовлечение новых тромбоцитов, усиление фибринообразования).
3. Всё больше тромбина участвует в превращении фибриногена в фибрин и его стабилизации

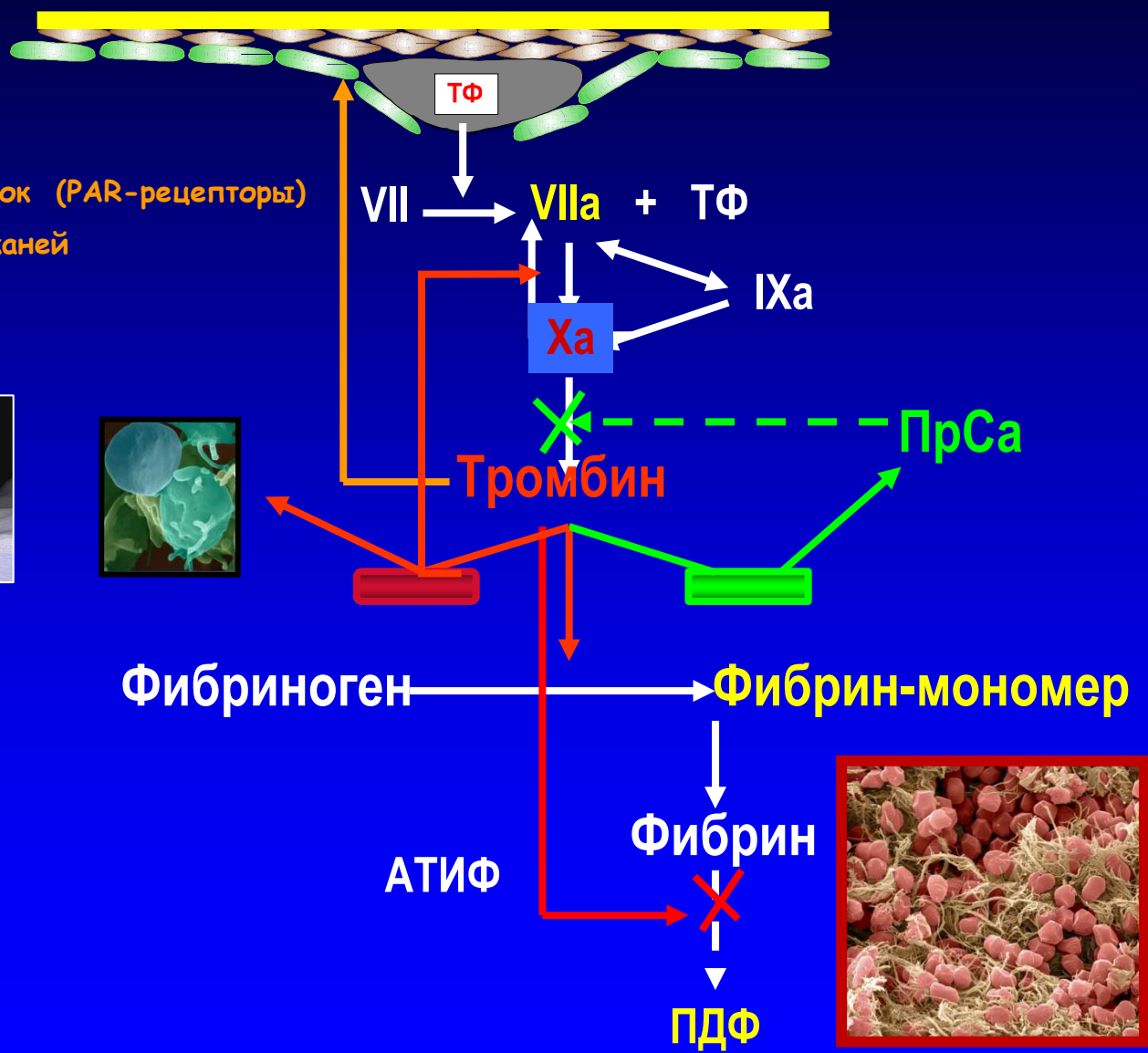
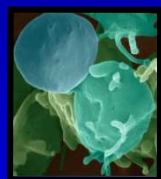
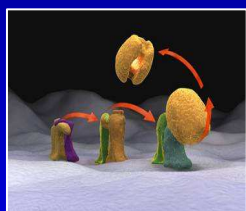
ЧКВ неизбежно сопровождается разрывом эндотелия

Оптимальная АТТ при ЧКВ должна:

- 1. подавлять функцию тромбоцитов*
- 2. инактивировать тромбин в крови или уменьшать его образование*
- 3. инактивировать тромбин на поверхности тромба*
- 4. устранять действие тромбина на тромбоциты и другие клетки*

ТРОМБИН -МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ФЕРМЕНТ

активатор клеток (PAR-рецепторы)
регенерация тканей



АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРИ ОКС И ЧКВ

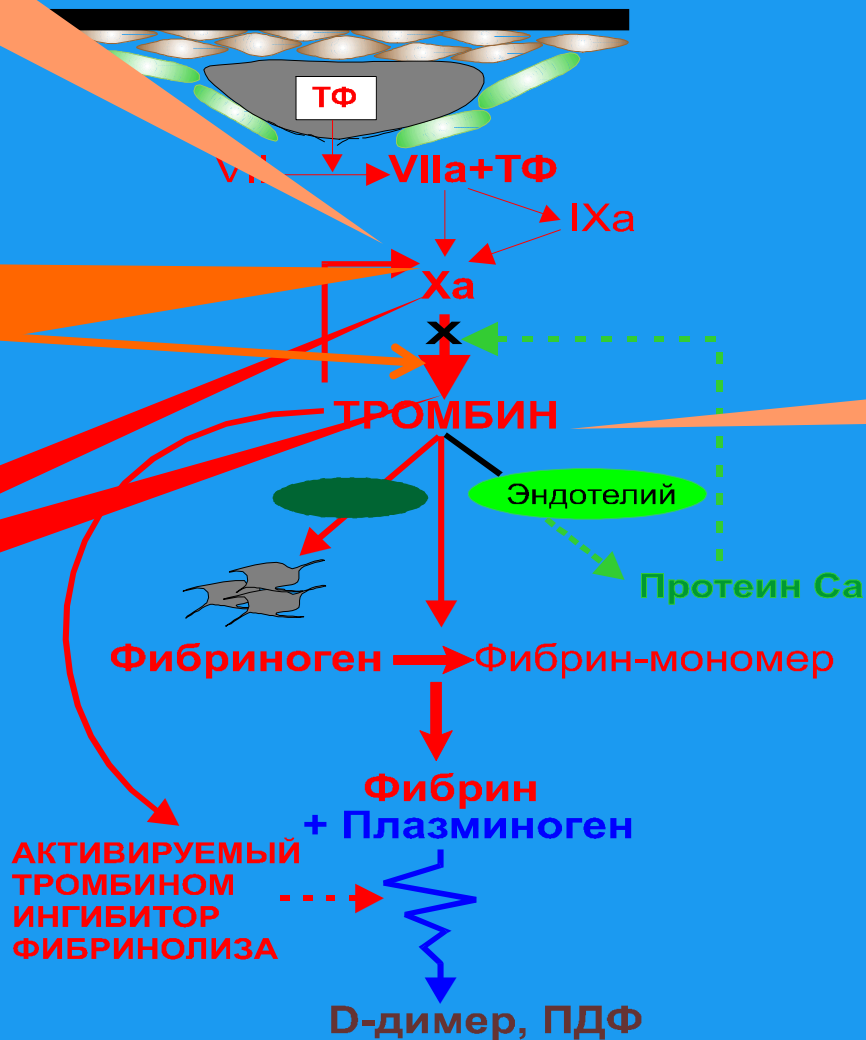
Фондапаринукс+АТIII

НМГ+АТIII

- Эноксапарин
- Дальтепарин
- Надропарин

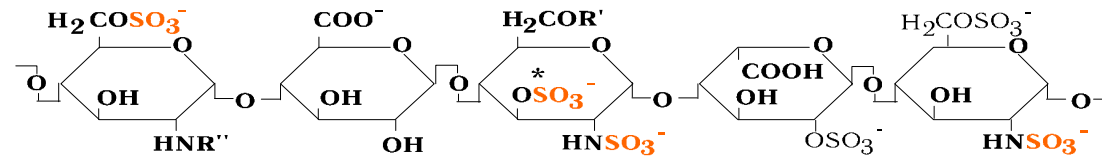
НФГ+АТIII

Бивалирудин





Механизм антикоагулянтного действия гепаринов



▪ **McLean, 1916, США**
Открытие гепарина



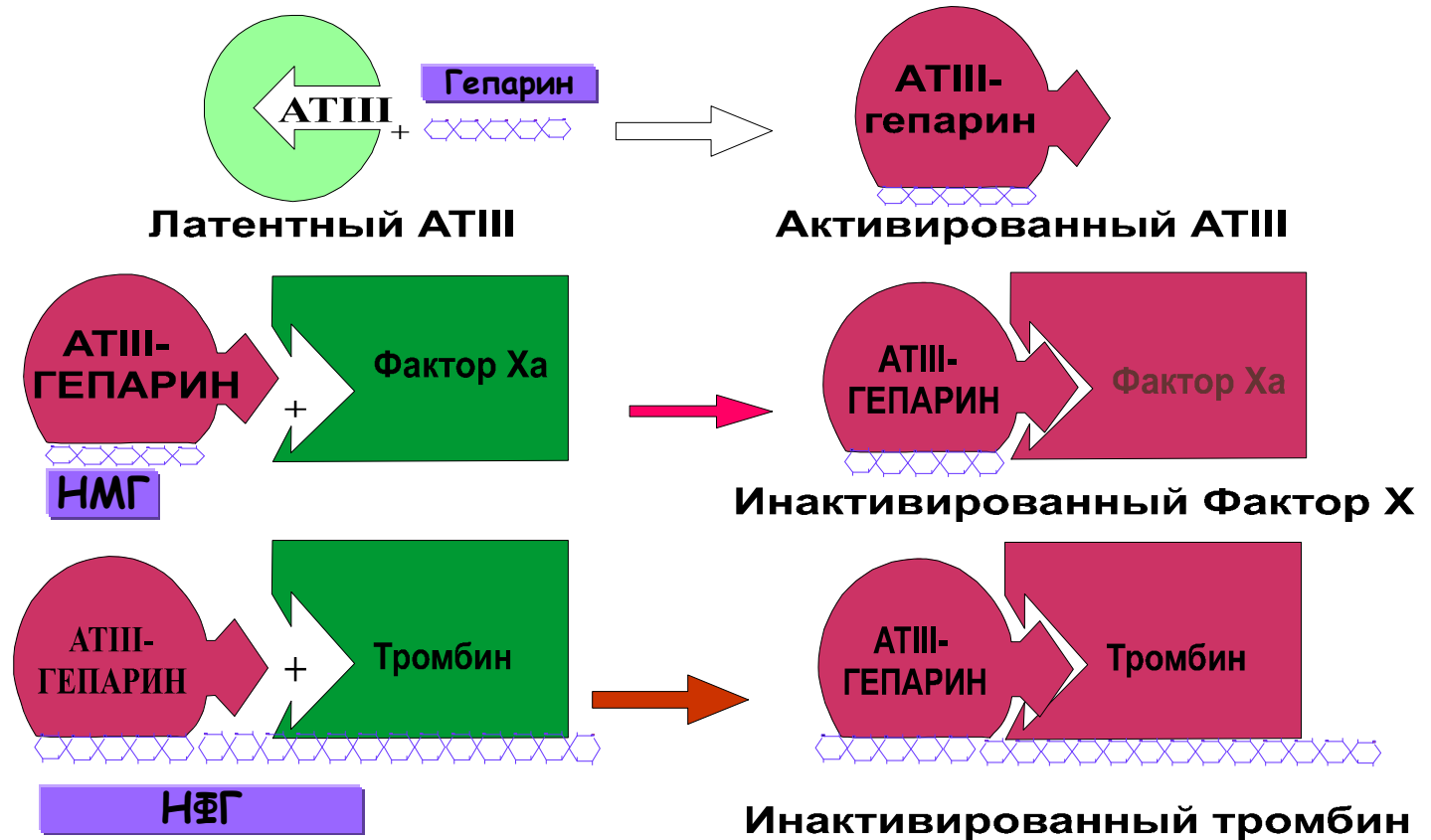
▪ **Brinkhous, 1939,**
Открытие кофактора, необходимого для АКГ эффекта гепарина



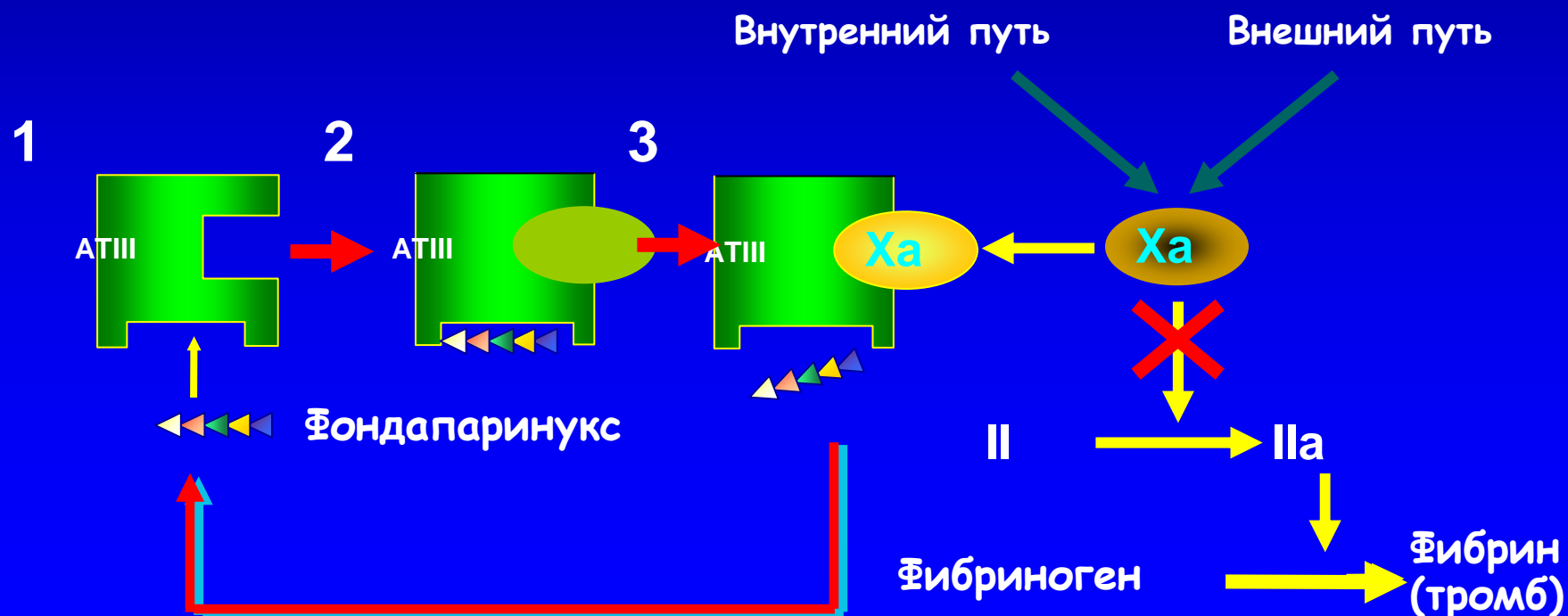
▪ **Abildgaard, 1968,**
Назвал кофактор антитромбином III



▪ **Rosenberg, 1979, 1994 Lindahl, 1979,**
описали механизм взаимодействия гепарина с антитромбином III



- Синтетический пентасахарид и селективный ингибитор Ха фактора
- Структурно похож на фрагменты НФГ и НМГ, связывающие антитромбин
- Селективно связывается с АТ и быстро ингибирует Ха
- 100% биодоступность при п/к инъекции
- C1/2 - 25 минут
- T1/2 - 15 часов
- Линейная фармакокинетика
- Низкая меж- и внутрииндивидуальная вариабельность
- Нет необходимости лабораторного контроля
- Можно вводить один раз в день



	Гепарин (НФГ)	НМГ	Фондапаринукс
Структура, МВ	Пентасахарид , МВ 15 000Д.	Фрагменты НФГ МВ 4000-6500Д.	Синтерический пентасахарид
Связь с кофактором АТ III	Да	Да	Да
Соотношение Антитромбин/антиХа	1:1	1:2 – 1:4	Только анти Ха
Связь с белками плазмы	HRGP,Фибронектин, витронектин, фактор vW	Витронектин	Практически отсутствует
Биодоступность при п/к ин.	30%	>90%	100%
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
Способ введения	в/в – ОКС, ВТ п/к - ВТ	в/в только болюс при ОКС п/к	п/к
Выведение из организма	РЭС	Почки	Почки
Ограничения у больных с ХПН	Нет	Есть	Есть
Необходимость лабораторного контроля	АЧТВ	Нет В особых случаях: беременные, дети, ХПН - антиХа	Нет В особых случаях: беременные, дети, ХПН - антиХа
Подбор дозы	В зависимости от веса и АЧТВ	В зависимости от веса и функции почек	В зависимости от веса и функции почек
Риск ГИТ	Существует	Меньше, чем у НФГ	Практически отсутствует

ЛАБОРАТОРНЫЙ МИНИМУМ БЕЗОПАСНОСТИ ДО НАЧАЛА ТЕРАПИИ НФГ/НМГ/Фондапаринуксом

Показатель	До начала лечения
Гемоглобин	<input type="checkbox"/> НФГ <input type="checkbox"/> НМГ <input type="checkbox"/> Фонда
Гематокрит	<input type="checkbox"/> НФГ <input type="checkbox"/> НМГ <input type="checkbox"/> Фонда
АЧТВ	<input type="checkbox"/> НФГ - обязательно <input type="checkbox"/> НМГ/Фонда - желательно
Количество тромбоцитов	<input type="checkbox"/> НФГ <input type="checkbox"/> НМГ <input type="checkbox"/> Фонда
Креатинин, СКФ	<input type="checkbox"/> НМГ - обязательно <input type="checkbox"/> Фонда - обязательно

Контроль антикоагулянтной активности гепаринов

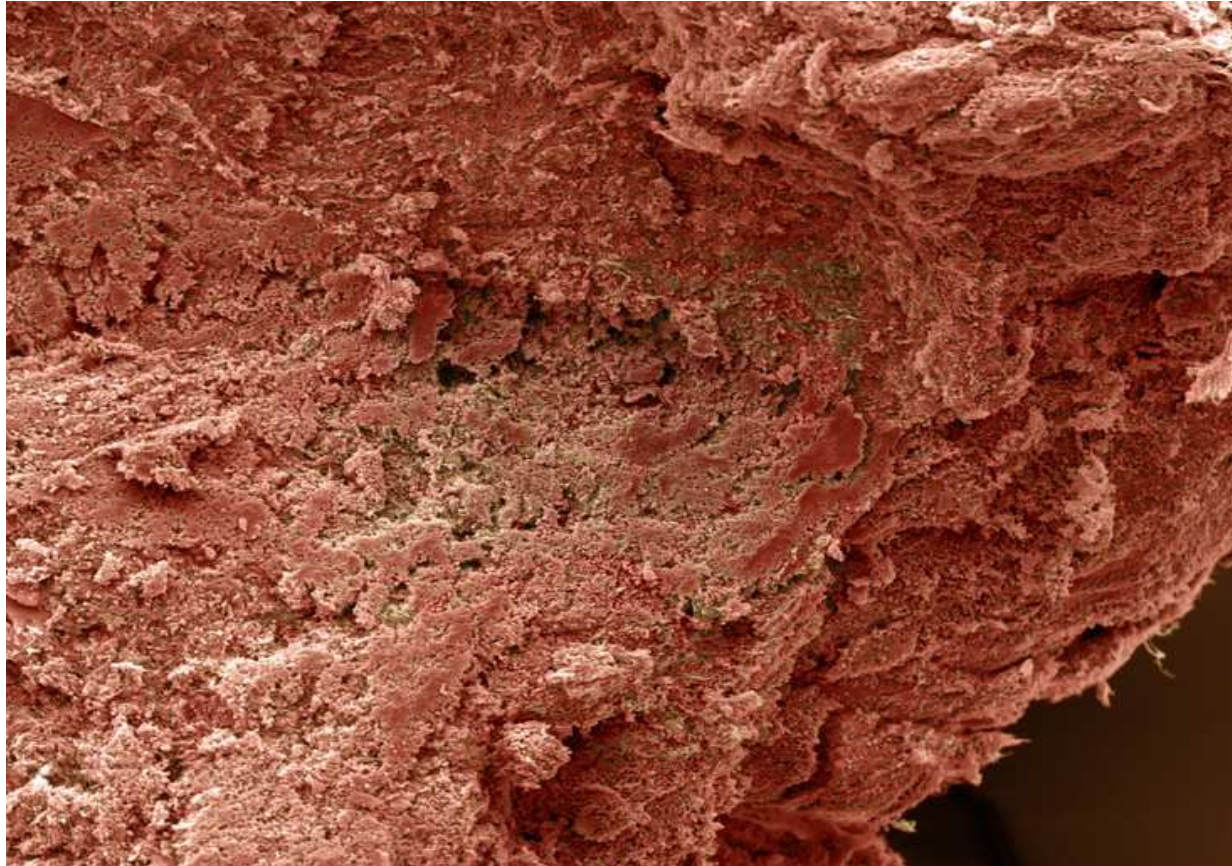
	Нефракционированный гепарин (НФГ)	Низкомолекулярные гепарины (НМГ)
Метод	АЧТВ удлинение в 1.5-2.5 раза, или 50-75 сек; «...лабораториям самостоятельно калибровать реактив, определив диапазон АЧТВ для плазм, содержащих НФГ в концентрации, соответствующей 0.3-0.7 анти Ха МЕ/мл активности...»	Анти-Ха активность Терапевтический диапазон Анти-Ха активности: 1. Двукратное введение ■ Эноксапарин/надропарина 0,6-1,0 ед/мл 2. Однократное введение ■ Эноксапарин - > 1ед./мл ■ Надропарин - > 1,3 ед./мл ■ Дальтепарин - > 1,05 ед./мл Измерять анти Ха через 4 часа после п/к инъекции
Кому	<ul style="list-style-type: none">▪ <u>Контроль АЧТВ обязателен при лечении ОКС</u>▪ Контроль АЧТВ крайне желателен при лечении ТГВ/ТЭЛА (В/В, П/К)▪ Лечение ТГВ/ТЭЛА фиксированными дозами НФГ менее эффективно	<p>Рутинно не рекомендуется</p> <p>Рекомендуется измерять только:</p> <ul style="list-style-type: none">■ у беременных при лечебных дозах■ у младенцев■ больных весом > 150 кг■ если клиренс креатинина ≤ 30мл/мин (лучше использовать НФГ)

ОГРАНИЧЕНИЯ ГЕПТАРИНА

- Необходимость лабораторного контроля
- Нейтрализация активированными тромбоцитами (4ТФ)
- Риск ГИТ
- Дозозависимый риск кровотечений
- Феномен отмены (ишемия)
- Гетерогенная структура
- Плохая биодоступность при п/к введении

ОГРАНИЧЕНИЯ НМГ/ФОНДАТАРИНУКСА

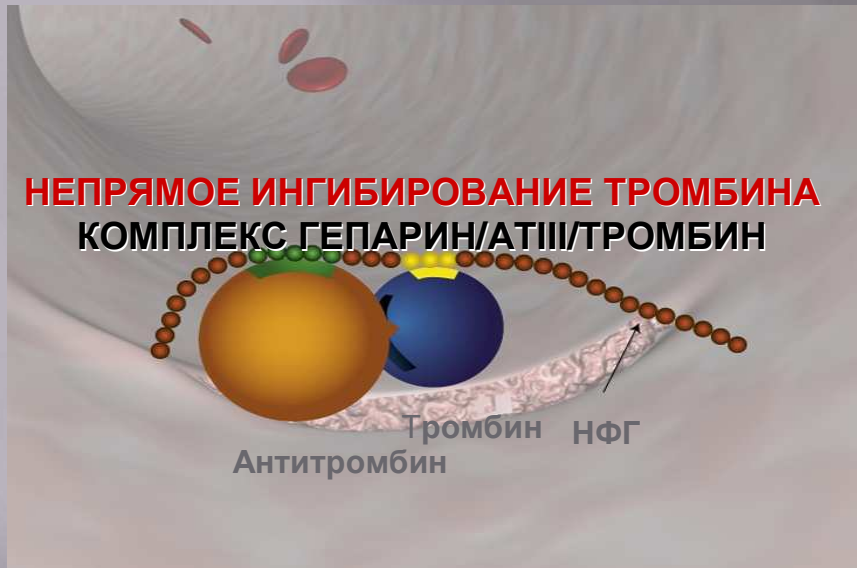
- Почечная недостаточность
- Избегать назначения при КлКр < 30 мл/мин
- Пожилые (снижение клиренса)
- Ожирение



**Микрофотография тромба, оставшегося после
тромболизиса у больного ОИМ**

*(*многочисленные зелёные точки на поверхности тромба - покрашенные антитела к тромбину)*

Преимущества прямого ингибирования тромбина



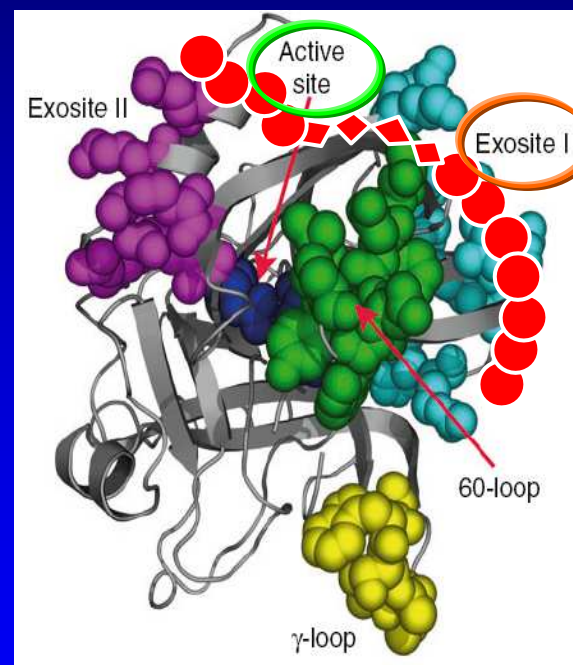
- «Мелкая» молекула способна связать не только циркулирующий в крови тромбин, но и экспонированный на поверхности тромба и тем самым ограничивать его рост
- Не связываются с 4ТФ и не являются антигенами, нет риска ГИТ

Бивалирудин

- Полусинтетический полипептид, состоящий из 20 аминокислот, производное гирудина
- Связывает тромбин в соотношении 1:1
- Одинаково связывает свободный тромбин и связанный с тромбом
- Не инактивируется 4 ТФ
- Для антикоагуляции не нужен кофактор (АТІІІ)

Механизм действия бивалирудина (1)

- Тромбин взаимодействует с субстратами (фибриноген, PAR-рецепторы, тромбоциты и др.) за счёт эксосайта 1
- Бивалирудин непосредственно связывается с тромбином в двух местах: с активным центром и эксосайтом 1
- Блокада эксосайта 1 бивалирудином приводит к ингибированию большинства реакций тромбина



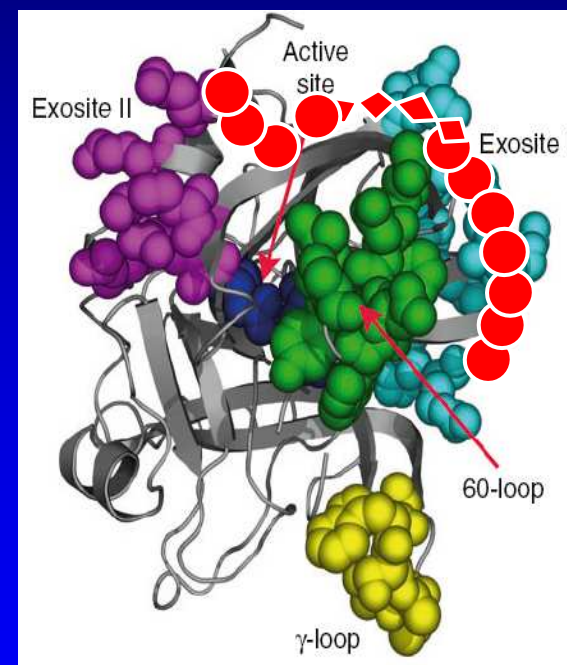
Тромбин

Механизм действия бивалирудина (2)

- Активный центр тромбина медленно расщепляет бивалирудин
- В результате чего С—концевой пептид бивалирудина диссоциирует
- Связь N-концевого фрагмента бивалирудина с тромбином становится менее прочной

✓ *Связывание тромбина с бивалирудином ослабевает и гемостатическая функция тромбина восстанавливается.*

✓ *Обратимость действия бивалирудина обеспечивает его безопасность.*



Тромбин

ФАРМАКОКИНЕТИКА БИВАЛИРУДИНА

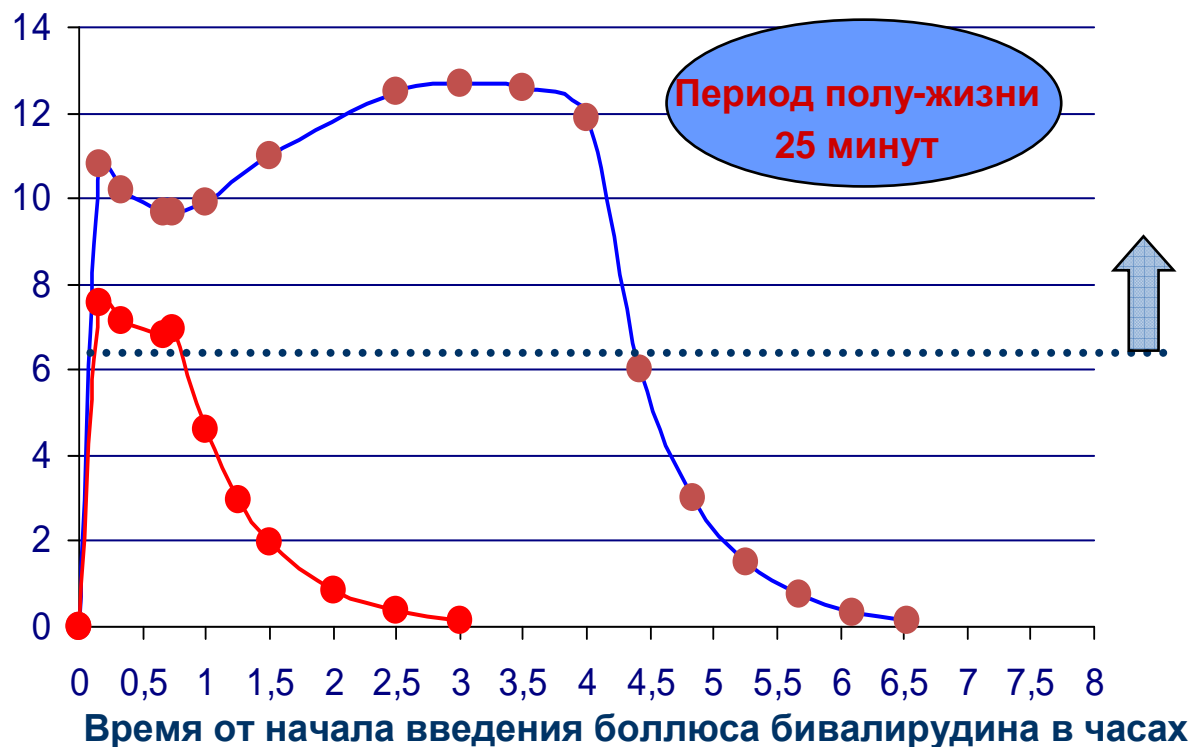
Концентрация в плазме зависит от дозы

Период полужизни - 25 минут

После прекращения инфузии в течение 1 часа концентрация становится <2 мкг/мл

Болюс 1 мг/кг Инфузия 2.5 мг/кг/час в течение 4 час.

Болюс 0.75 мг/кг Инфузия 1.75 мг/кг/час в течение 1 часа



ФАРМАКОКИНЕТИКА БИВАЛИРУДИНА

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФУНКЦИЯ ПОЧЕК

Функция почек (СКФ, мл/мин.)	Клиренс (мл/мин/кг)	T _{1/2} (минуты)
Нормальная (≥ 90 мл/мин)	3.4	25
Лёгкое нарушение (60 - 89 мл/мин)	3.4	22
Умеренное нарушение (30 - 59 мл/мин)	2.7	34
Тяжёлое нарушение (10 - 29 мл/мин)	2.8	57
Больные на диализе	1.0	210

Дозировка бивалирудина в зависимости от функции почек

Функция почек	Болюс (мг/кг)	Инфузия во время ЧКВ (мг/кг/час)
Норма (КлКр > 90 мл/мин)	0,75	1,75
КлКр - 60-89 мл/мин	0,75	1,75
Кл Кр 30-59 мл/мин	0,75	1,75
Кл Кр 10-29 мл/мин	0,75	1,00
Больные на диализе	0,75	0,25
ЧКВ на фоне ГИТ	0,75	1,75

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА БИВАЛИРУДИНА

- Предсказуемая линейная фармакокинетика
- Пик концентрации после в/в болюса достигается через 5 минут
- Во время инфузии создаётся устойчивая концентрация, напрямую зависящая от дозы
- Быстрый клиренс из плазмы 3 мл/мин/кг
- Небольшая вариабельность ответа на дозу у индивидуумов
- Антикоагулянтный эффект зависит от дозы
- АЧТВ, ТВ, АВС – линейно нарастают с увеличением дозы, эффект проявляется через минуты после в/в болюса и у здоровых прекращается примерно через 1 час после прекращения инфузии
- Не связывается с другими (кроме тромбина) белками плазмы
- Выводится преимущественно почками, может разрушаться другими протеазами крови

	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

ПРОБЛЕМЫ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

ГЕПТАРИН-ИНДУЦИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

- Может возникнуть через 5-10 дней лечения гепарином
- Чаще при использовании НФГ
- Причина - образование антител, вызывающих активацию тромбоцитов
- Критерии ГИТ снижение тромбоцитов на 50% от исходного уровня через 5-10 дней терапии гепарином
- Могут быть тромботические осложнения или некрозы кожи (на уровне микроциркуляции)
- Тромбозы связаны с активацией тромбоцитов циркулирующими АТ, бывают артериальными и венозными
- В 25-30% случаев тромбоциты могут ↓ в начале лечения гепарином (недавно получавшие гепарин и имеющие антитела)
- Диагноз ГИТ подтверждается обнаружением АТ

КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА ГИТ

ОБНАРУЖЕНИЕ АНТИТЕЛ + НАЛИЧИЕ ХОТЯ БЫ
ОДНОГО ИЗ СИМПТОМОВ:

1. Снижение количества тромбоцитов на 50% от исходного на фоне гепаринотерапии
2. Возникший **артериальный или венозный тромбоз**, даже при отсутствии ↓ тромбоцитов на 50%
3. Повреждение (**некрозы**) **кожи в местах инъекций гепарина**, даже при отсутствии ↓ тромбоцитов на 50%
4. Острая анафилактоидная реакция после в/в болюса гепарина

Как лечить ГИТ?

1. Прекратить терапию гепарином
2. При необходимости использовать «антитромбины», не дающие перекрёстных реакций с АТ, вызвавшими ГИТ: **прямые ингибиторы тромбина**:
 - **Аргатробан** (преимущество при ХТН)
 - **Лепирудин** (гирудин) преимущество при заболев. печени,
 - **Бивалирудин** (только для больных с ЧКВ).
3. **Варфарин не назначают** из-за риска развития венозной гангрены, но можно после восстановления количества тромбоцитов
4. Лечение ГИТ без тромбозов (много неясного)???
(много «немых» ВТ и ↑ риск ВТ в ближайшие дни)
5. Кровотечения крайне редки
6. **Переливание тромбомассы не показано**, так как риск тромботических осложнений превышает риск кровотечений



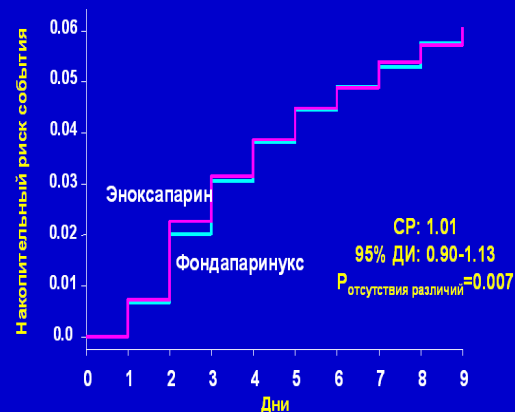
Геморрагические осложнения – ахиллесова пята антикоагулянтной терапии



Кровотечения, возникающие на фоне антитромботической терапии влияют на исходы ОКС

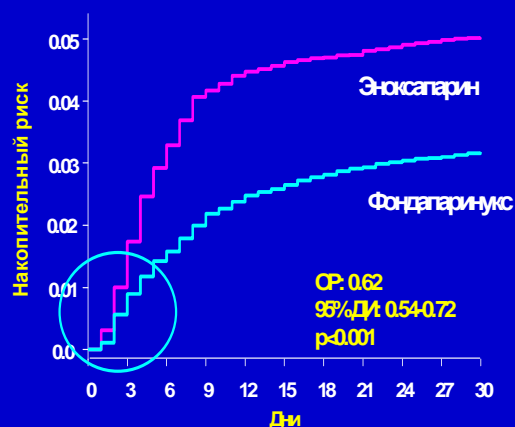
Частота кровотечений определяет исходы у больных ОКС без подъёма ST (результаты OASIS 5)

СМЕРТЬ, ИМ, РЕФРАКТЕРНАЯ ИШЕМИЯ ЗА 9 ДНЕЙ



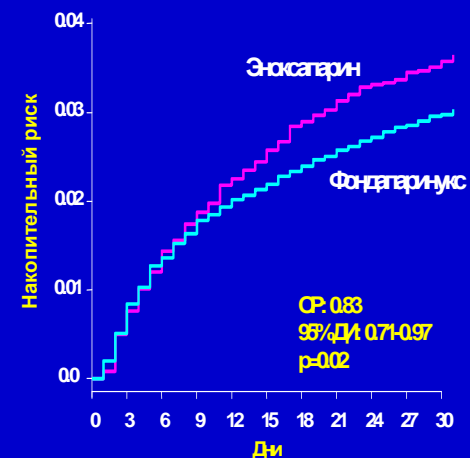
Фондапаринукс: 5.8% (n=579)
Эноксапарин: 5.7% (n=573)

Большие кровотечения за 30 дней OASIS-5



Фондапаринукс: 3.1% (n=313)
Эноксапарин: 5.0% (n=494)

Смертность за 30 дней OASIS5



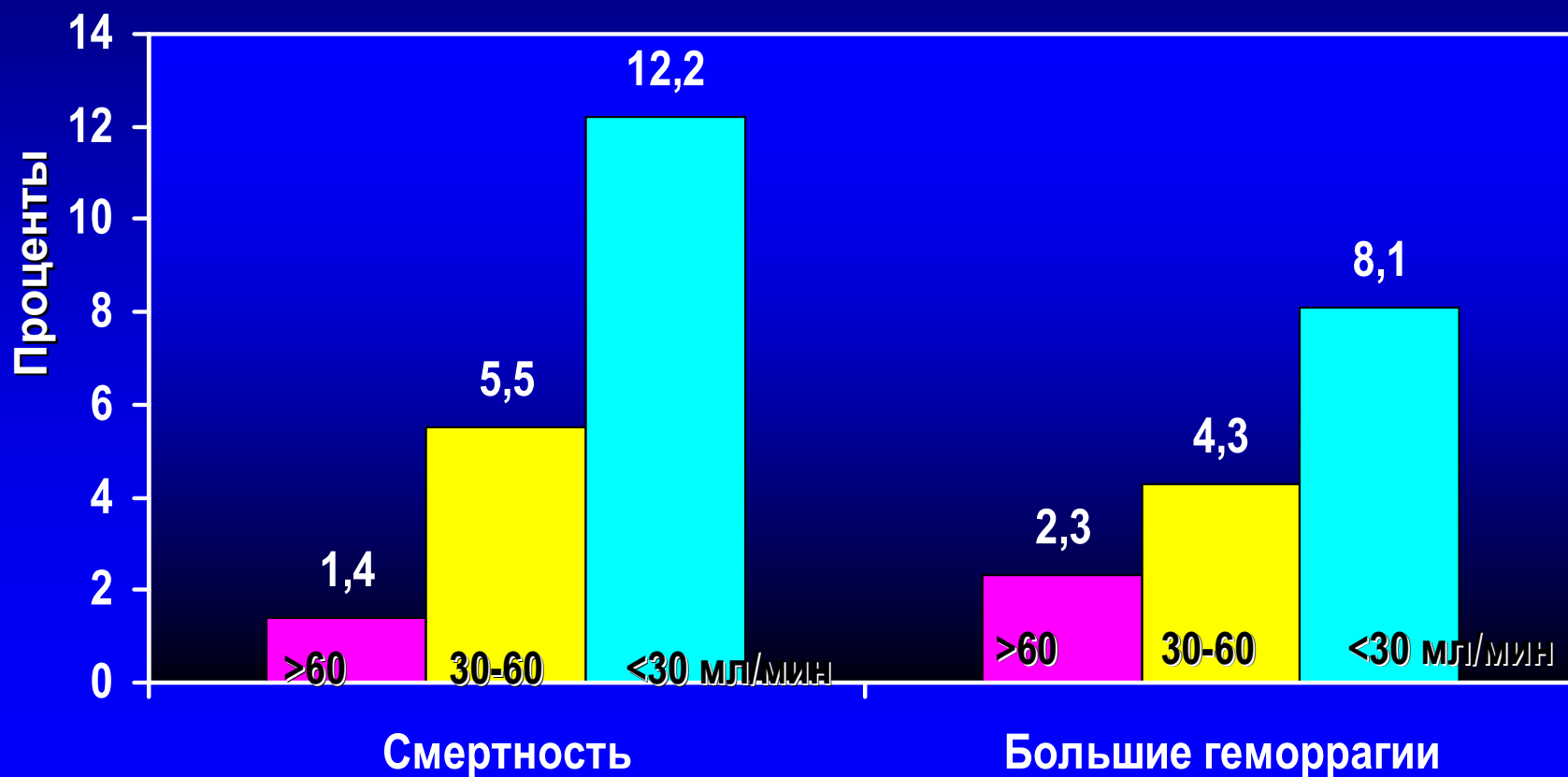
Фондапаринукс: 2.9% (n=295)
Эноксапарин: 3.5% (n=352)

**МОЖНО ЛИ ПРЕДСКАЗАТЬ
ВЕРОЯТНОСТЬ КРОВОТЕЧЕНИЯ?
(Факторы риска)**

Клиренс креатинина и исходы ОКС

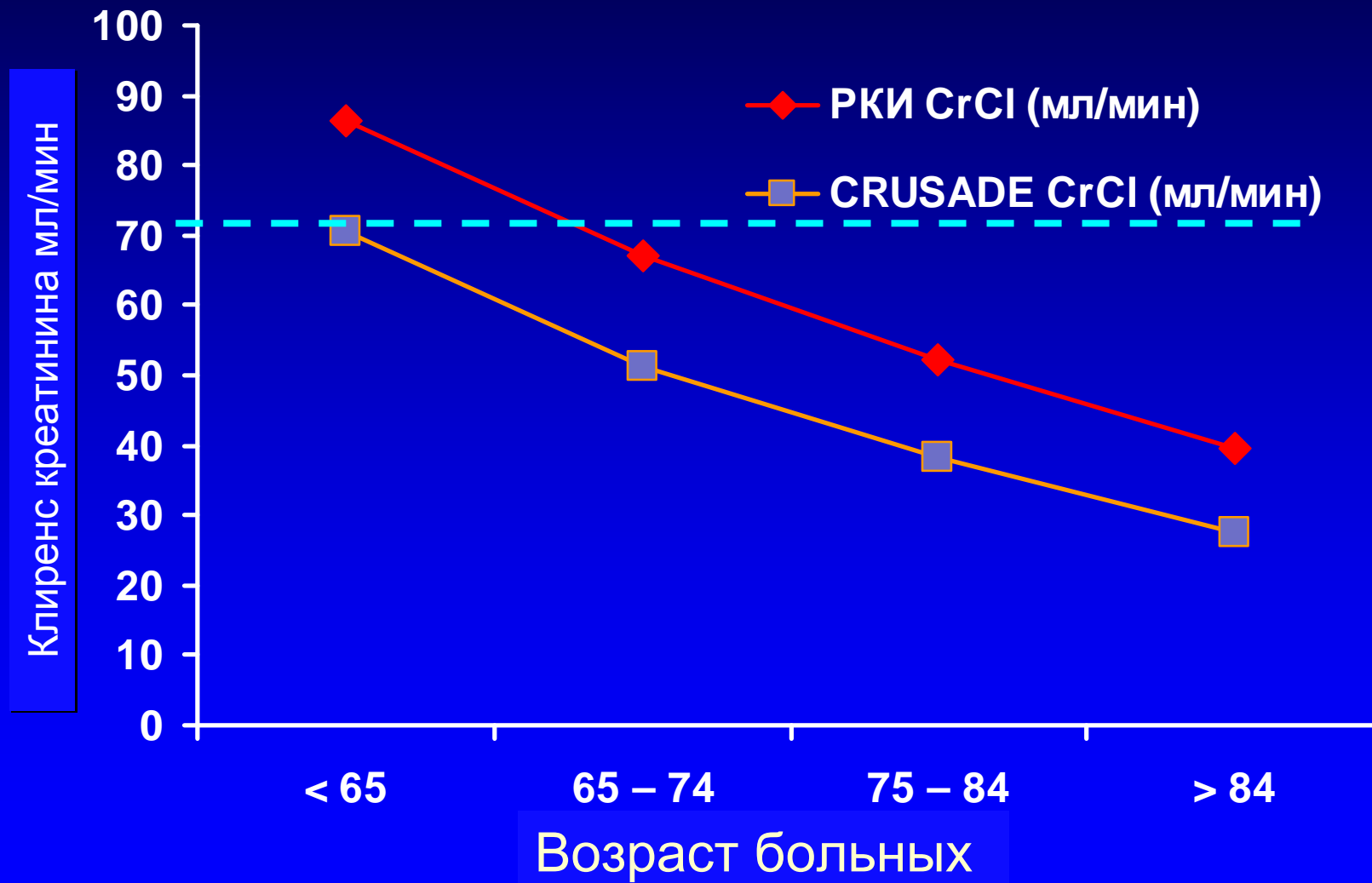
Регистр GRACE (n = 11,774)

- Нормальный (кл. креат. > 60 мл/мин)
- Умер. снижение (кл. креат. 30 – 60 мл/мин)
- Серьезное сниж. (кл. креат. < 30 мл/мин)



Santopinto JJ, et al. *Heart*. 2003;89:1003-8.

Клиренс креатинина и возраст больных ОКС без \uparrow ST (РКИ и регистр CRUSADE)



Факторы риска больших кровотечений (на основе многофакторной модели)

Переменная	ОР	95% ДИ	p
Возраст (↑ на 10 лет)	1,22	1,10-1,35	0,0002
Женский пол	1,36	1,07-1,75	0,0116
ХТН в анамнезе	1,53	1,13-2,08	0,0062
Кровотечения в анамнезе	2,18	1,14-4,08	0,014
Среднее АД (↓ на 20 мм Hg)	1,14	1,02-1,27	0,019
Мочегонные	1,91	1,46-2,49	<0,0001
Только НМГ	0,68	0,50-0,92	0,012
Только ингибиторы GР IIb/IIIa	1,86	1,43-2,43	<0,0001
Инотропные препараты в/в	1,88	1,35-2,62	0,0002
Катетеризация правых отделов	2,01	1,38-2,91	0,0003

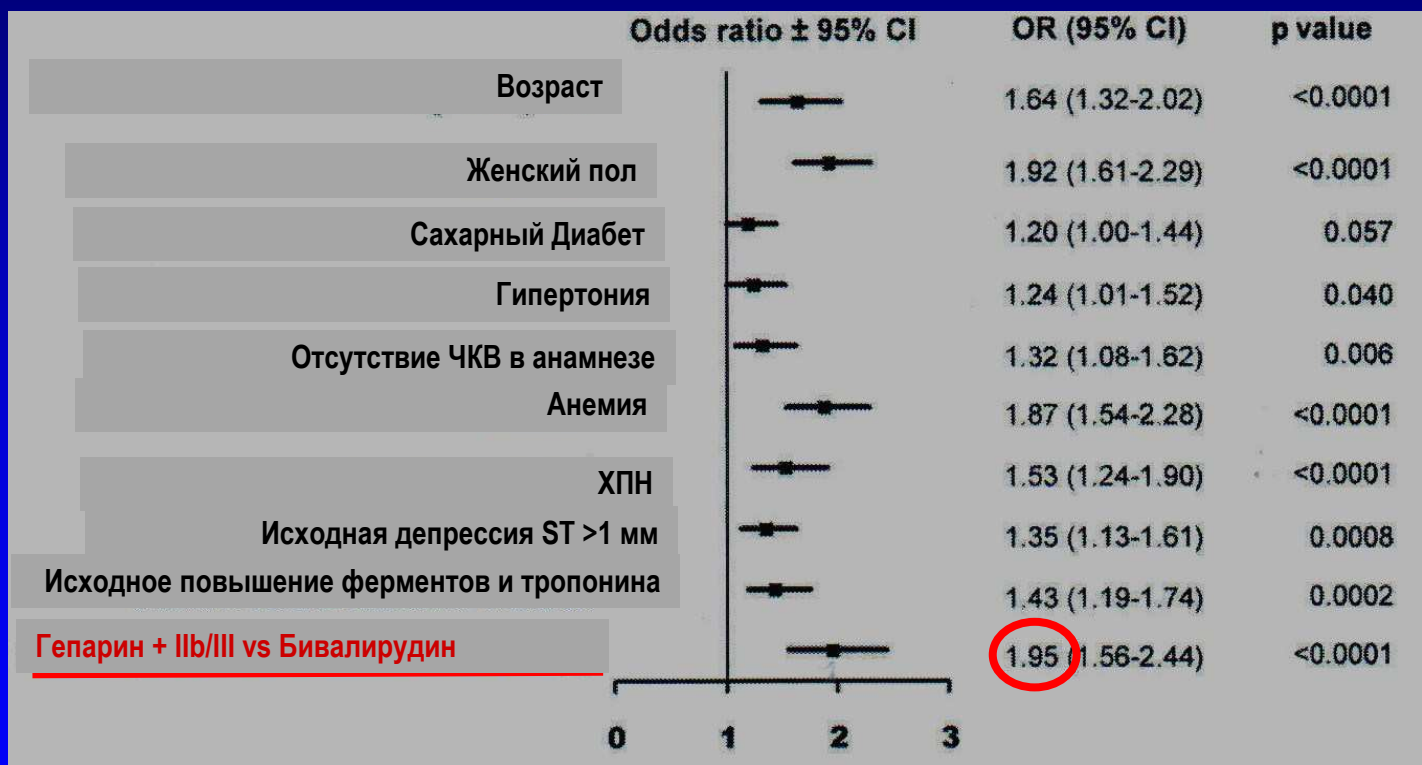
БОЛЬНЫЕ ХТН (1)

1. Клиренс креатинина /СКФ должен быть определён у каждого больного (I-B). У пожилых, женщин и имеющих ↓ массу тела обращать особое внимание на пограничные значения креатинина, т.к. они часто ассоциируются со значимыми снижениями клиренса и СКФ. (I-B).
2. Больные с хроническими заболеваниями почек, при отсутствии противопоказаний, должны лечиться аналогично остальным (I-B)
3. Дозировка антикоагулянтов должна тщательно контролироваться. У больных с клиренсом креатинина < 30 мл/мин/ или СКФ < 30 мл/мин/1,73м² рекомендован тщательный подбор дозы вплоть до назначения. (I-C)
4. У больных с клиренсом креатинина < 30 мл/мин/ или СКФ < 30 мл/мин/1,73м² рекомендована инфузия НЭГ под контролем АЧТВ. (I-C)

Кровотечения и смертность у больных ОКС.

Независимые предикторы больших кровотечений

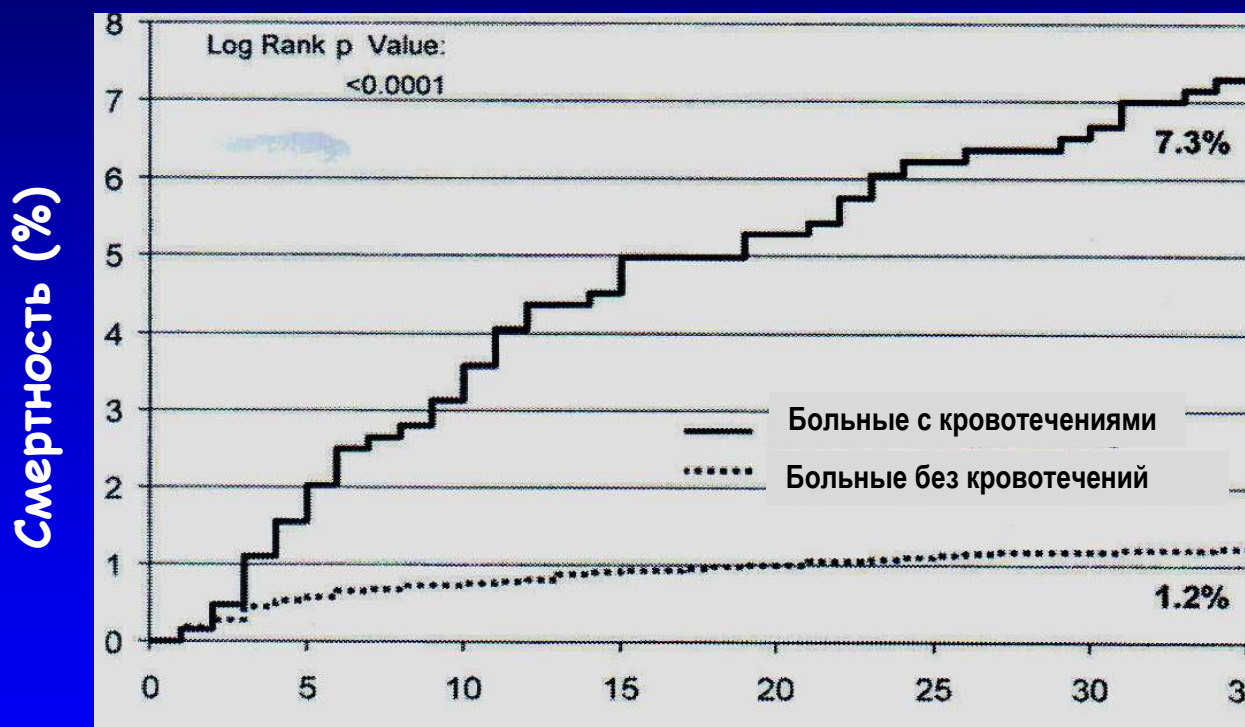
(Анализ данных исследования ACUTY)



ПОКАЗАТЕЛИ СМЕРТНОСТИ БОЛЬНЫХ ОКС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КРОВОТЕЧЕНИЙ

(кривые Каплана-Мейера)

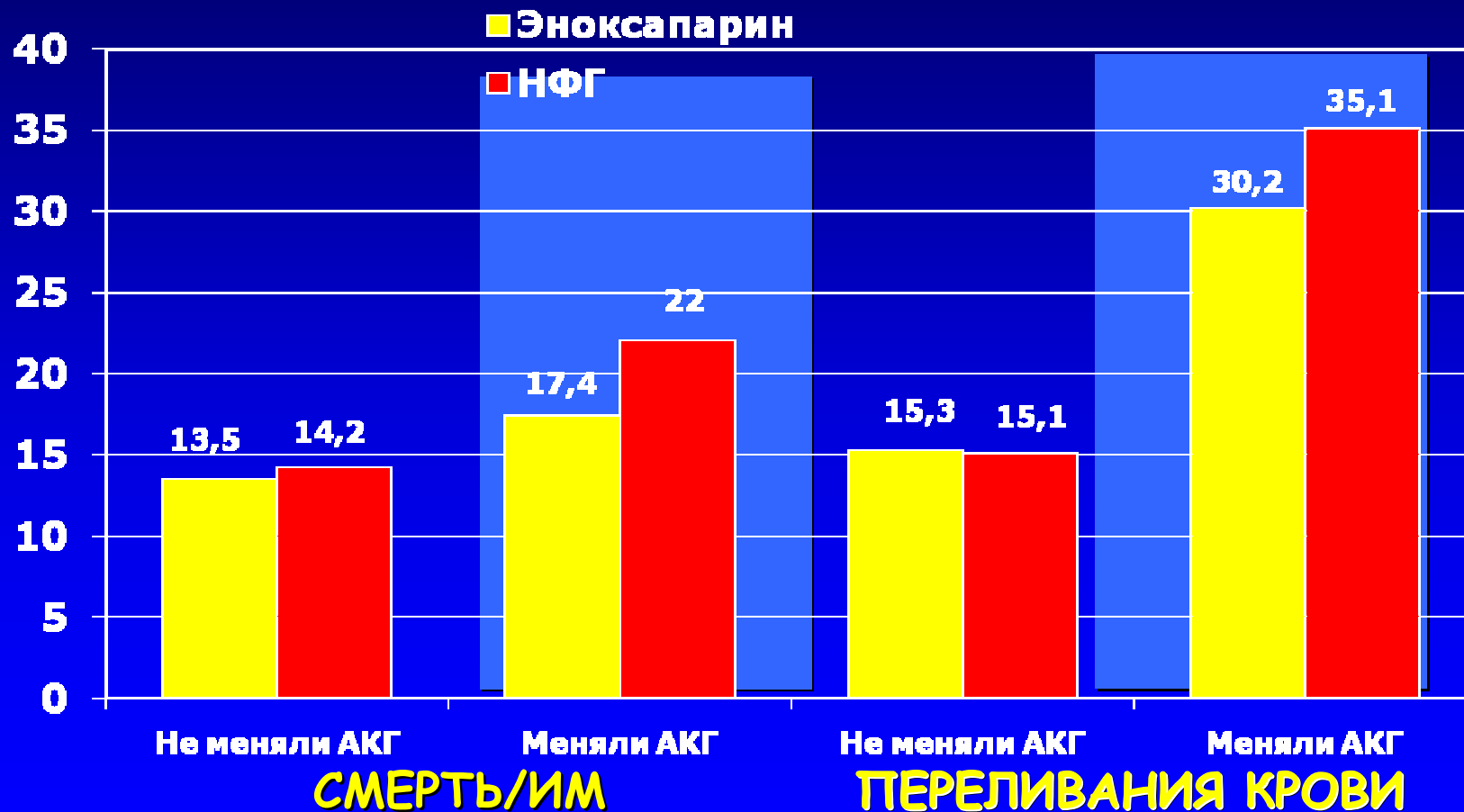
(Анализ данных исследования ACUTY)



Дни после рандомизации

**Можно ли менять
антикоагулянт во время
КАГ/ЧКВ?**

- ... смена антикоагулянта после рандомизации у больных ОКС высокого риска, подвергнутых агрессивному лечению (ЧКВ), не принесла пользы, а увеличила риск кровотечений...



ПЕРЕХОД С ГЕПТАРИНА НА БИВАЛИРУДИН

(анализ больных со сменой НФГ/ЭНОКСА на Бивалирудин после рандомизации)

	Замена НФГ/Энокса на бивалирудин	Без замены НФГ/Энокс а + ИНГ IIb/IIIa	p
Ишемические исходы (смерть+ИМ+срочное АКШ/ЧКВ)	6,9%	7,4%	0,52
Большие кровотечения	2,8%	5,8%	<0,01
Исходы в целом (Ишемические исходы и большие кровотечения)	9,2%	11,9%	<0,001

White HD, Chew DP, Hoekstra JW, et al. Safety and efficacy of switching from either unfractionated heparin or enoxaparin to bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an invasive strategy: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(18):1734–1741.

Антикоагулянты при ОКС без подъёма ST на ЭКГ

1. Не менять антикоагулянт (НФГ↔НМГ)
2. Прекращать введение антикоагулянта после успешного ЧКВ
3. Выбор антикоагулянта на основе стратификации риска больного и с учётом риска кровотечений



ОКС БЕЗ ↑ ST. АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Антикоагулянты <u>рекомендованы всем</u> в добавление к антитромбоцитарному препарату	I A
<u>Выбор антикоагулянта осуществляется на основе оценки риска ишемии и кровотечения у пациента и профиля эффективности и безопасности антикоагулянта</u>	I C
В качестве антикоагулянта <u>рекомендуется Фондапаринукс 2,5 мг в сутки п/к</u> , так как у него <u>наиболее благоприятный профиль эффективности и безопасности</u>	I A
<u>Если выбран Фондапаринукс, то во время ЧКВ дополнительно однократно ввести болюс НФГ (85 МЕ/кг под контролем АВС или 60 МЕ/кг в случае одновременного введения ингибиторов IIb/IIIa)</u>	I B
<u>Если недоступен Фондапаринукс, то в качестве антикоагулянта рекомендован Эноксапарин 1 мг/кг п/к каждые 12 часов</u>	I B
<u>Если недоступны Фондапаринукс и Эноксапарин, то в качестве антикоагулянта рекомендован НФГ (целевое АЧТВ 50-70 сек.) или другие НМГ (в дозах с доказанной эффективностью)</u>	I C
<u>У больных, подвергаемых срочной или ранней инвазивной стратегии Бивалирудин с временным введением IIb/ IIIa ингибиторов может быть альтернативой комбинации НФГ+IIb/ IIIa ингибиторы, особенно у больных с высоким риском кровотечения</u>	I B
<u>При консервативной стратегии антикоагулянты следует продолжать до выписки из стационара</u>	I A
<u>Антикоагулянты следует прекратить после ЧКВ, если у больного нет других показаний</u>	IIa C
<u>Переход с НМГ на НФГ и наоборот не рекомендуется</u>	III B

КАК УМЕНЬШИТЬ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ?

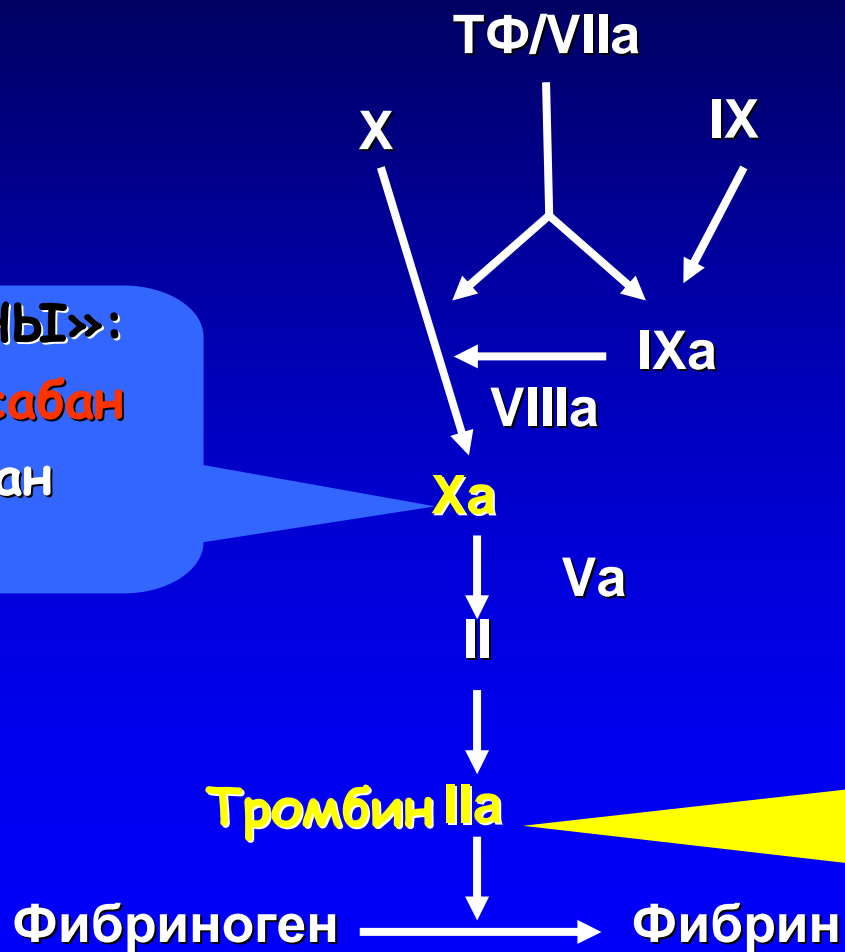
1. Оценить потенциальные источники кровотечений и ФР
2. Не забыть про лабораторный минимум безопасности: исходно Нв, тромбоциты (>100 тыс.), АЧТВ
3. На фоне терапии НФГ/НМГ контролировать количество тромбоцитов
4. Помнить о возможности гепарин-индуцированной тромбоцитопении, при ГИТ использовать бивалирудин
5. Знать уровень креатинина и СКФ перед назначением НМГ/фондапаринукса/бивалирудина
6. Учитывать возраст пациента
7. Помнить, что аспирин, плавикс, ингибиторы II/IIIa, дипиридамол, НТВС, назначенные одновременно с антикоагулянтами повышают риск кровотечений

НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Каскад коагуляции

«КСАБАНЫ»:

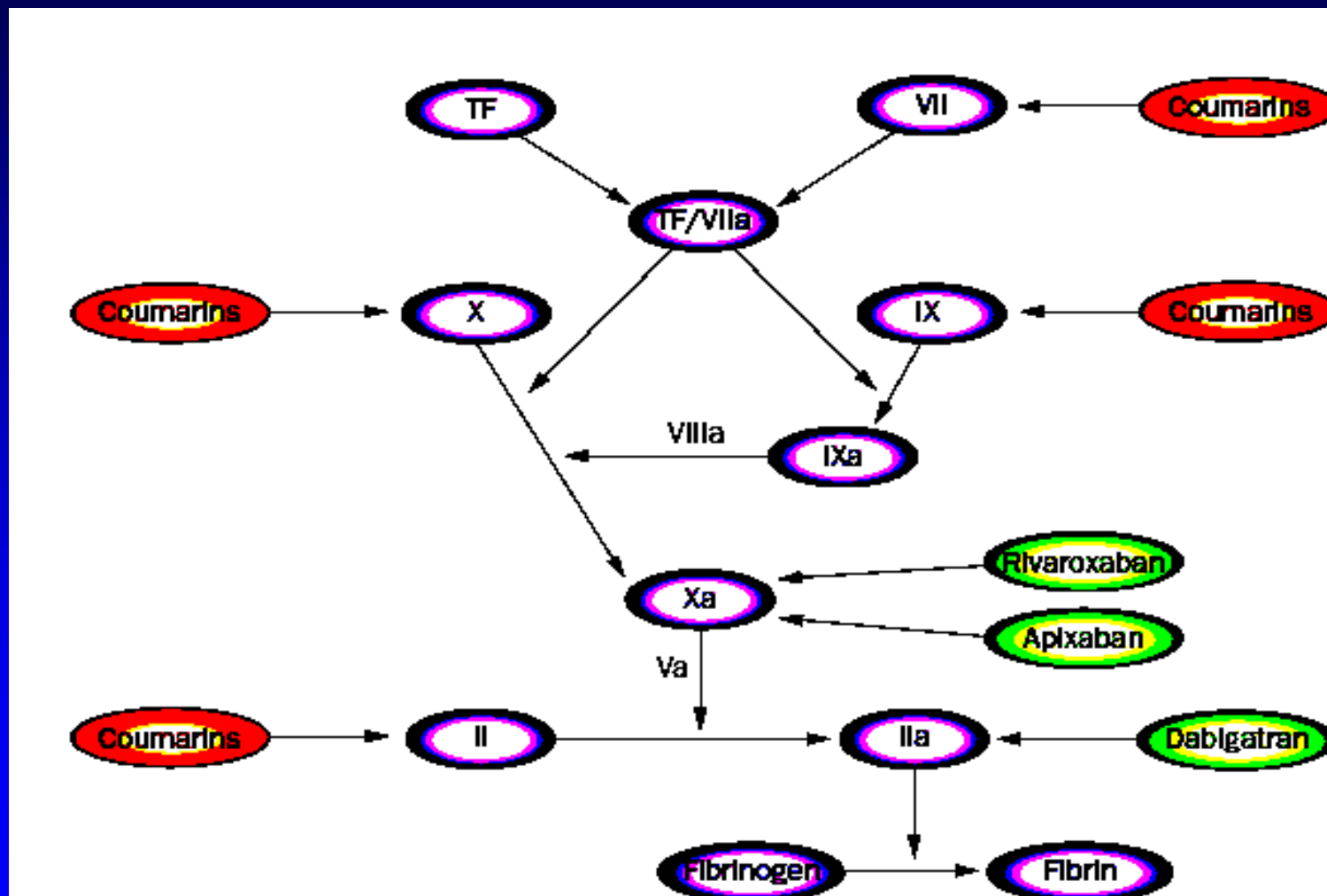
- Ривароксабан
- Аликсабан



«ГАТРАНЫ»

- Дабигатран

Старые и новые пероральные антикоагулянты. Действие на каскад коагуляции



НОВЫЕ ТАБЛЕТИРОВАННЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Название препарата	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
Мишень	ф II (тромбин)	ф Ха	ф Ха
Дозировка	1-2 р в день	2 р в день	1 р в день
Биодоступность (%)	6	60	80
Период полужизни (часы)	15-17	12	7-11
Выведение почками (%)	80	25	66
Взаимодействие с др. лекарствами	Потенциально-ингибитор Р-гликопротеина	Потенциально-ингибитор СУР3А4	Потенциально-ингибитор Р-гликопротеина И СУР3А4
Необходимость рутинного лаб. контроля	нет	нет	нет
Антидот	нет	нет	нет
Разрешение к клиническому применению	<ul style="list-style-type: none"> Проф.ВТ в Б. ортопедии (Канада, Европа) FDA- проф ИИ/СЭ при ФТ (20 сентября 2010), ЕМЕА в июле 2011 		<ul style="list-style-type: none"> Проф.ВТ в Б. ортопедии (Канада, Европа)