

Школа Национального общества по атеротромбозу
«Современная антитромботическая терапия для практического врача.
Как сделать лечение эффективным и безопасным?»

Фармакология «старых» и «новых» антикоагулянтов

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

5 апреля 2011 года
Екатеринбург

Показания к назначению антикоагулянтов

(с точки зрения медицины доказательств)

НФГ, НМГ, Фонда.

- Острый коронарный синдром без $\uparrow$ ST
- Острый коронарный синдром с $\uparrow$ ST
- ТГВ/ТЭЛА
- Кардиоверсия у больных с фибрилляцией предсердий

Бивалирудин

- ЧКВ у больных ОКС без $\uparrow$ ST и с $\uparrow$ ST (с высоким риском)

АВК (Варфарин)

- Фибрилляция предсердий
- ТГВ/ТЭЛА
- Искусственные клапаны сердца
- Пороки сердца
- Профилактика ССЗ (при непереносимости антиагрегантов и в особых случаях)

Дабигатран, ривароксабан

- Профилактика ТГВ/ТЭЛА в ортопедии
- Фибрилляция предсердий*

*только дабигатран в США, Канаде, Японии (04.2011)

«Старые» антикоагулянты

Фондапаринукс+АТIII

НМГ+АТIII

Эноксапарин

Дальтепарин

Надропарин

НФГ+АТIII

Бивалирудин

АВК

↓ образование
VII, IX, X, II ф

ТФ

VIIa+ТФ

Xa

ТРОМБИН

Эндотелий

Протеин Ca

Фибриноген → Фибрин-мономер

Фибрин

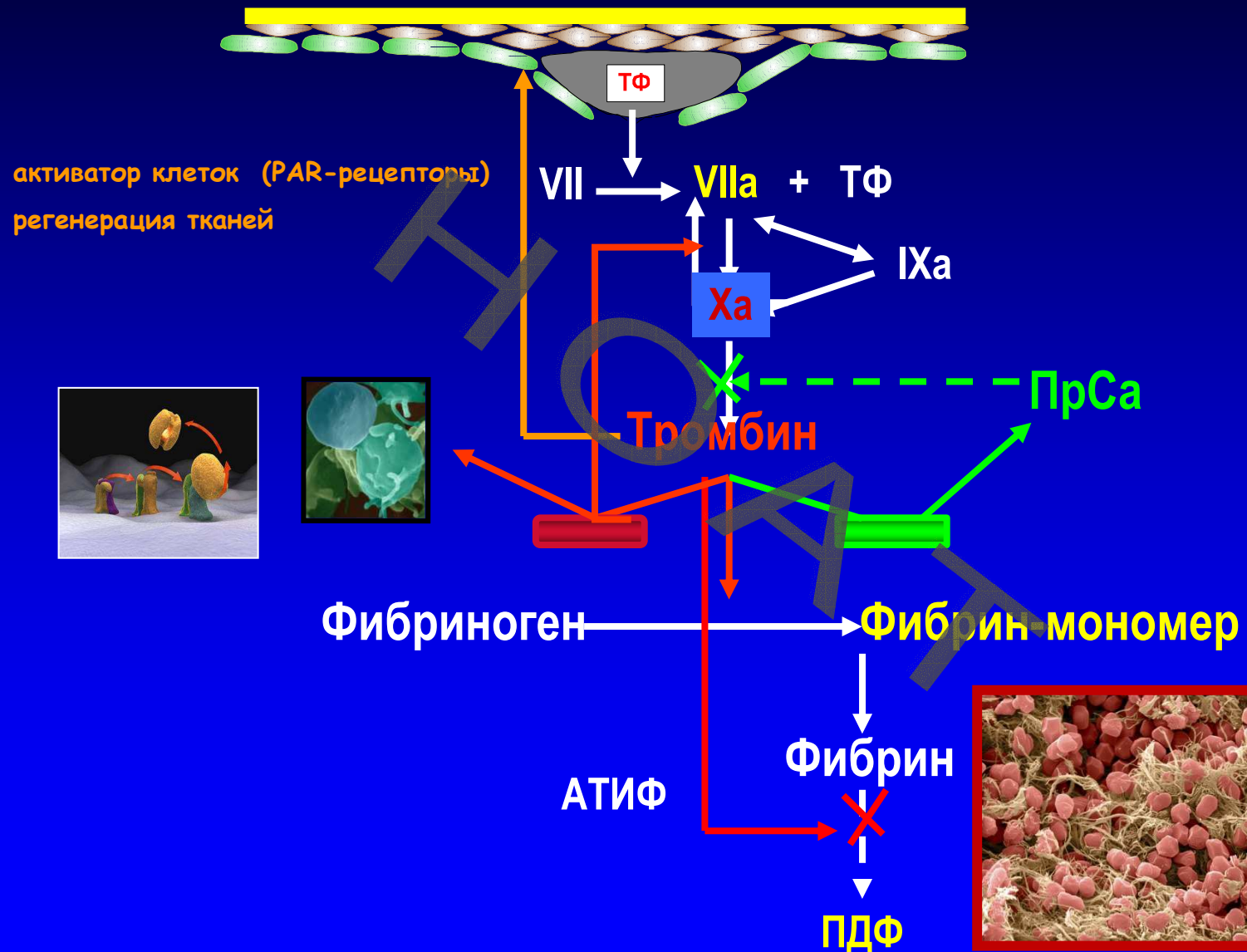
АКТИВИРУЕМЫЙ
ТРОМБИНОМ
ИНГИБИТОР
ФИБРИНОЛИЗА

ИНЪЕКЦИИ

D-димер, ПДФ

ТАБЛЕТКИ

ТРОМБИН -МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ФЕРМЕНТ



ИНЪЕКЦИОННЫЕ ФОРМЫ



Механизм антикоагулянтного действия гепаринов

▪McLean, 1916, США
Открытие
гепарина



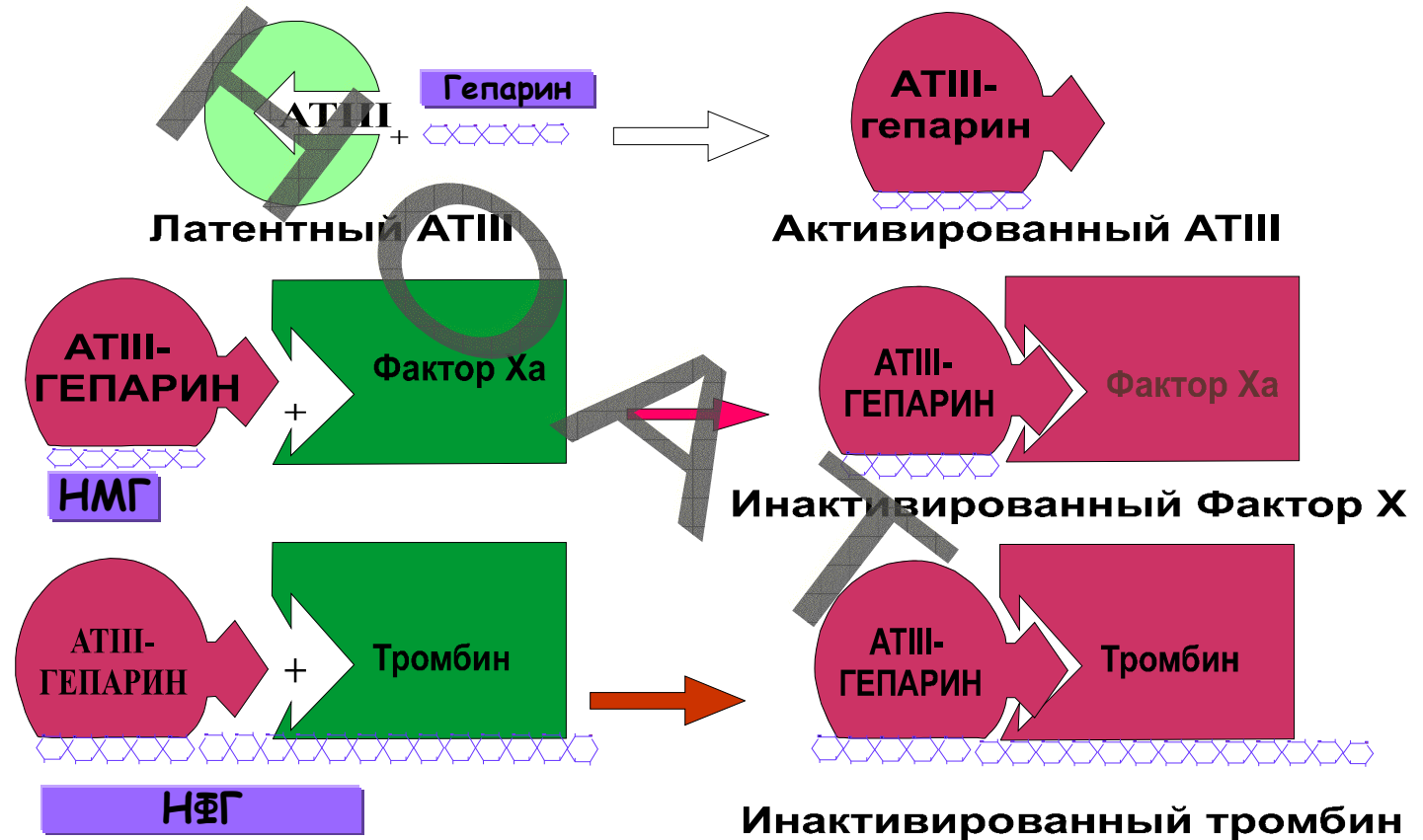
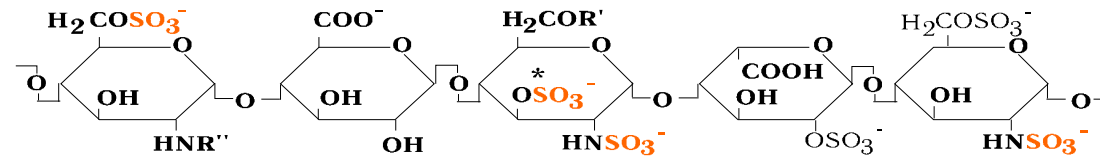
▪Brinkhous, 1939,
Открытие
кофактора,
необходимого для
АКГ эффекта
гепарина



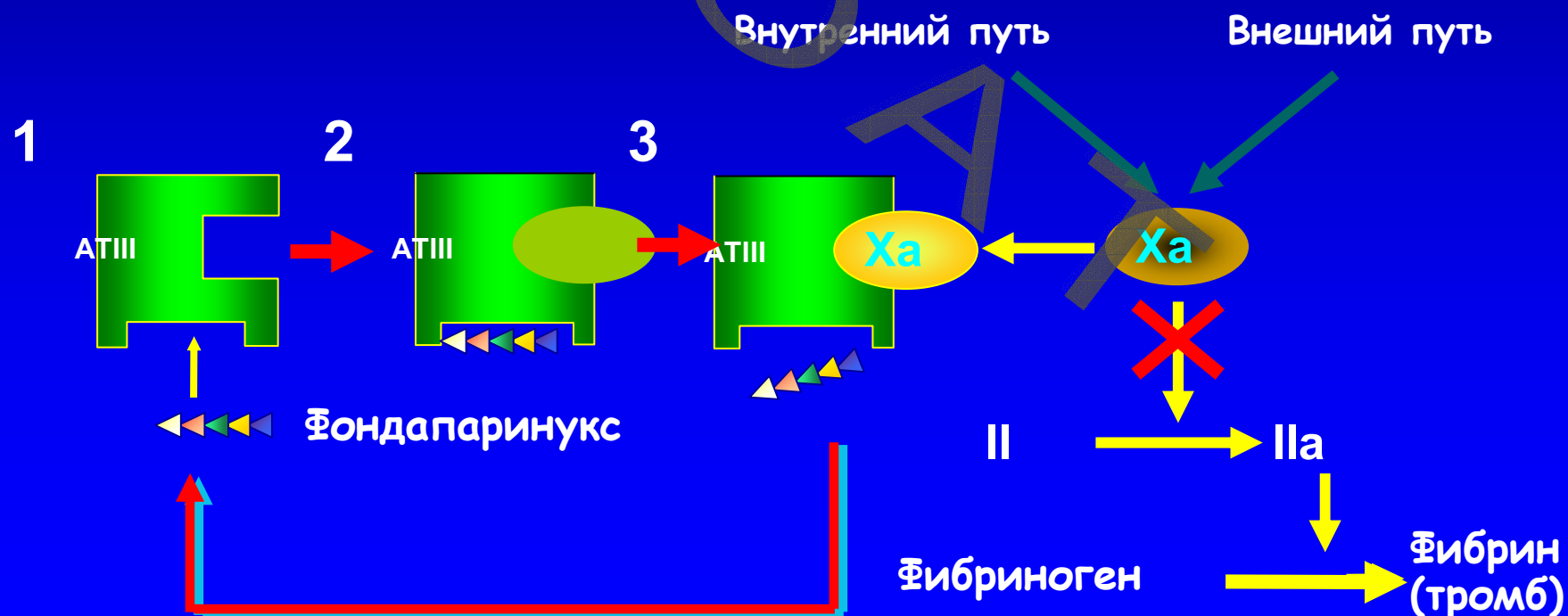
▪Abildgaard, 1968,
Назвал кофактор
антитромбином III



▪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
- $C_{1/2}$ - 25 минут
- $T_{1/2}$ - 15 часов
- Линейная фармакокинетика
- Низкая меж- и внутрииндивидуальная вариабельность
- Нет необходимости лабораторного контроля
- Можно вводить один раз в день



ЛАБОРАТОРНЫЙ МИНИМУМ ДО НАЧАЛА ГЕПАРИНОТЕРАПИИ

Показатель	Исходно до начала лечения
Гемоглобин	+
Гематокрит	+
АЧТВ	+ Для НМГ/фондапаринукса - желательно
Количество тромбоцитов	+
Креатинин	+ Для НМГ и фондапаринукса 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 - > 1 ед./мл ■ Надропарин - > 1,3 ед./мл ■ Дальтепарин - > 1,05 ед./мл Измерять анти Ха через 4 часа после п/к инъекции
Кому	• Контроль АЧТВ обязателен при лечении ОКС • Контроль АЧТВ крайне желателен при лечении ТГВ/ТЭЛА (В/В, П/К) • Лечение ТГВ/ТЭЛА фиксированными дозами НФГ менее эффективно	Рутинно не рекомендуется Рекомендуется измерять только: ■ у беременных при лечебных дозах ■ у младенцев ■ больных весом > 150 кг ■ если клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин (лучше использовать НФГ)

	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 30 мин до 150 мин при 25-400 ед/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

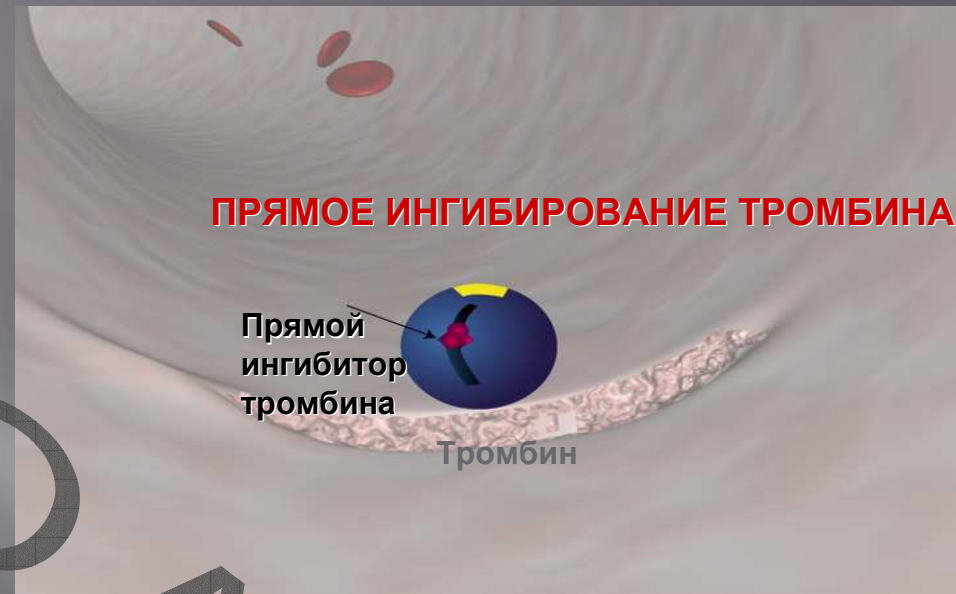
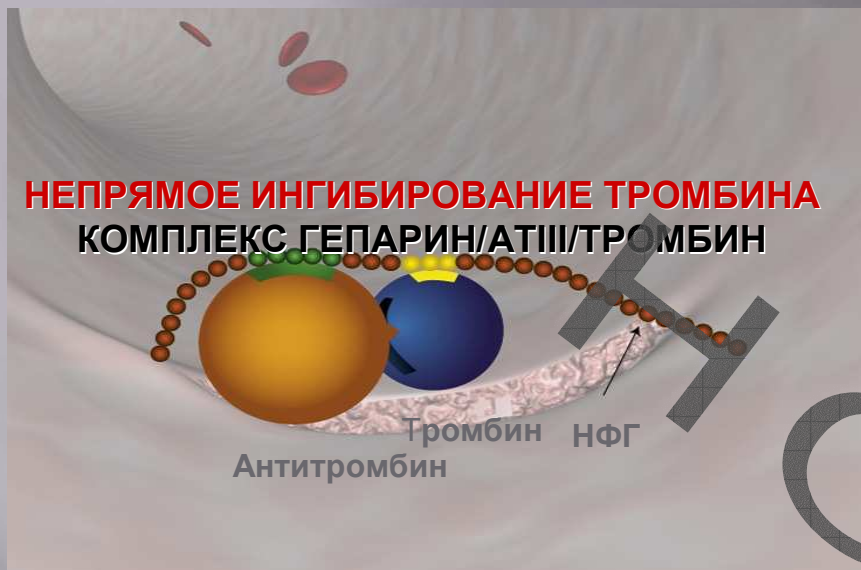
Тромбин, связанный с фибрином, сохраняет свою активность и способствует увеличению тромба (вовлечение новых тромбоцитов, усиление фибринообразования).



Микрофотография тромба, оставшегося после тромболизиса у больного ОИМ

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

Преимущества прямого ингибирования тромбина



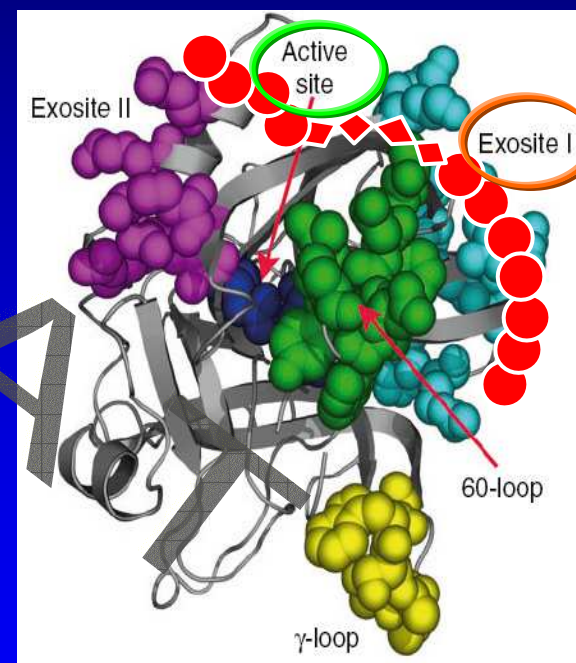
- «Мелкая» молекула способна связать не только циркулирующий в крови тромбин, но и экспонированный на поверхности тромба и тем самым ограничивать его рост
- Не связываются с 4ТФ и не являются антигенами, нет риска ГИТ

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 экзосайта 1
- Бивалирудин непосредственно связывается с тромбином в двух местах: с активным центром и экзосайтом 1
- Блокада экзосайта 1 бивалирудином приводит к ингибированию большинства реакций тромбина

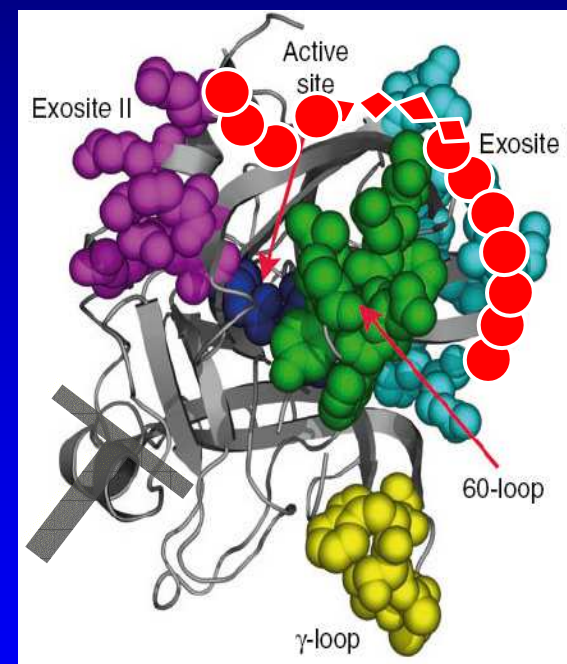


Тромбин

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

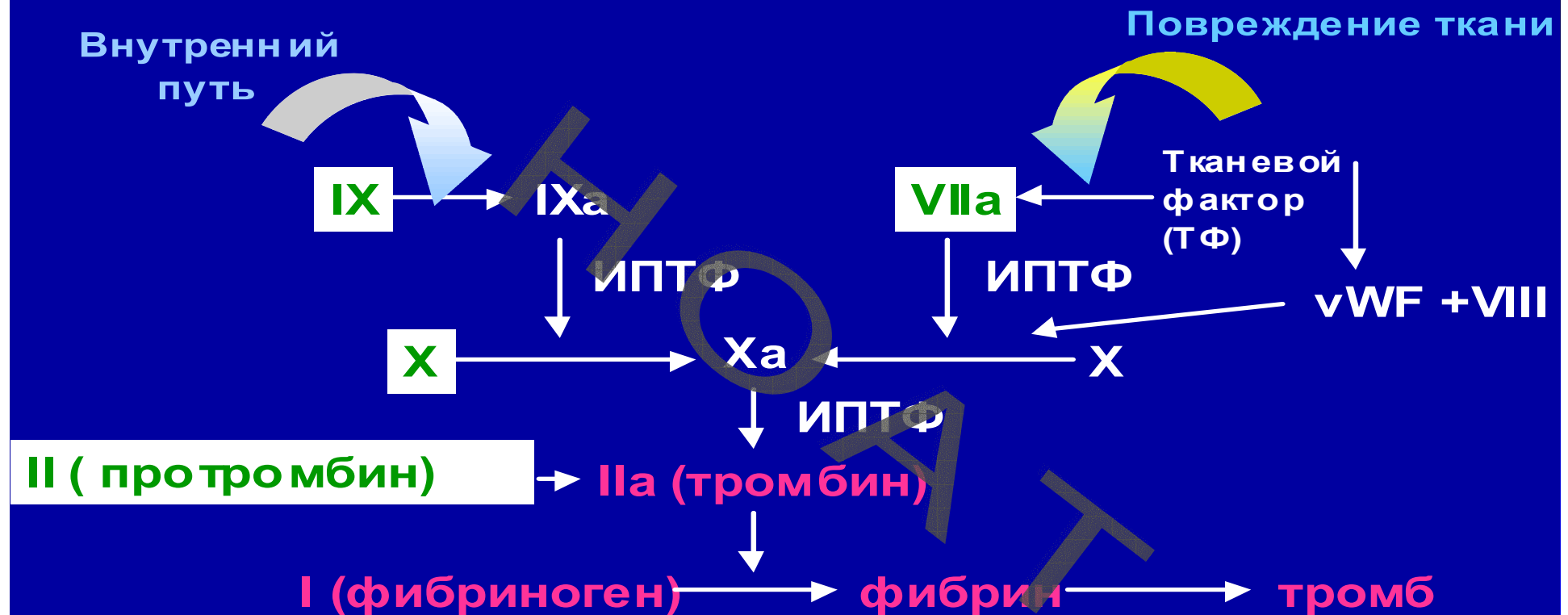
ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА БИВАЛИРУДИНА

- 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 аминепептид, 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

ТАБЛЕТИРОВАННЫЕ ФОРМЫ

Непрямые антикоагулянты = антагонисты vit K = оральные антикоагулянты



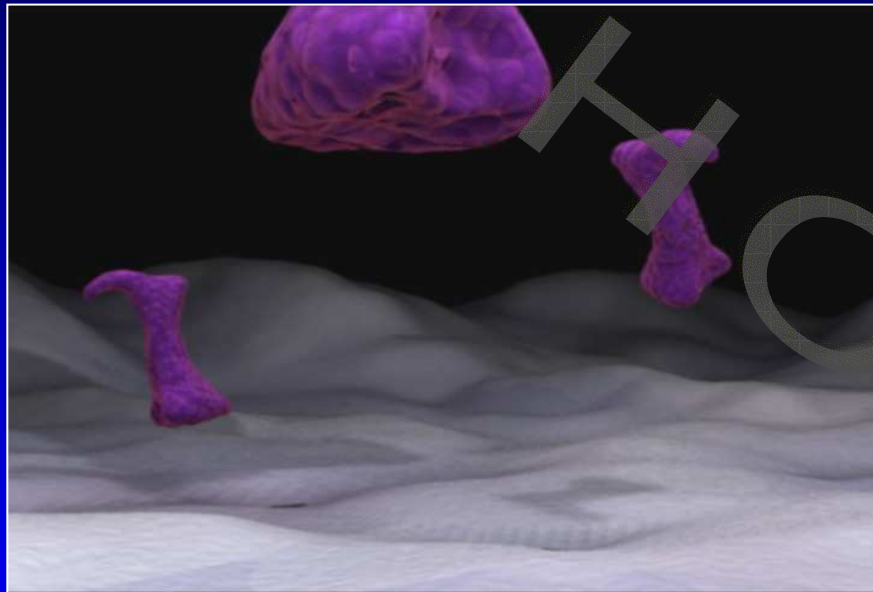
Производные кумарина
(варфарин, аценокумарол)
- лучше фармакокинетика
и более предсказуемый эффект

Производные индандиона
(фенилин) - хуже
фармакокинетика

• Почему лучше назначать производные кумарина?

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

АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К



$T_{1/2}$ ВИТАМИН К ЗАВИСИМЫХ ФАКТОРОВ СВЁРТЫВАНИЯ КРОВИ

- 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 определяется периодом полу-жизни факторов**

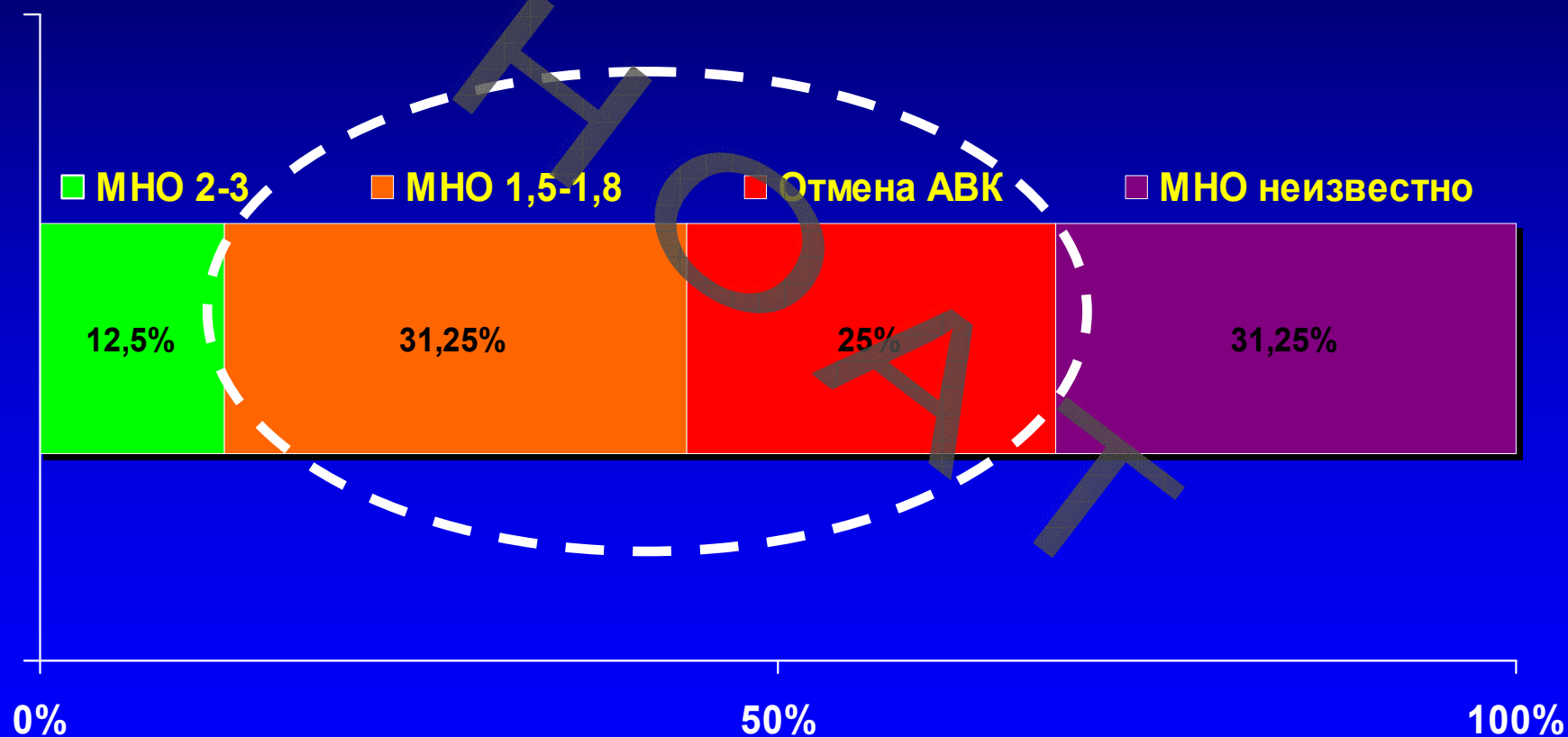
Почему у больных с высоким риском тромботических осложнений АВК лучше назначить одновременно с гепарином ?

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

- Важно не только назначить варфарин, но назначить его в адекватной дозе (МНО 2,0-3,0)

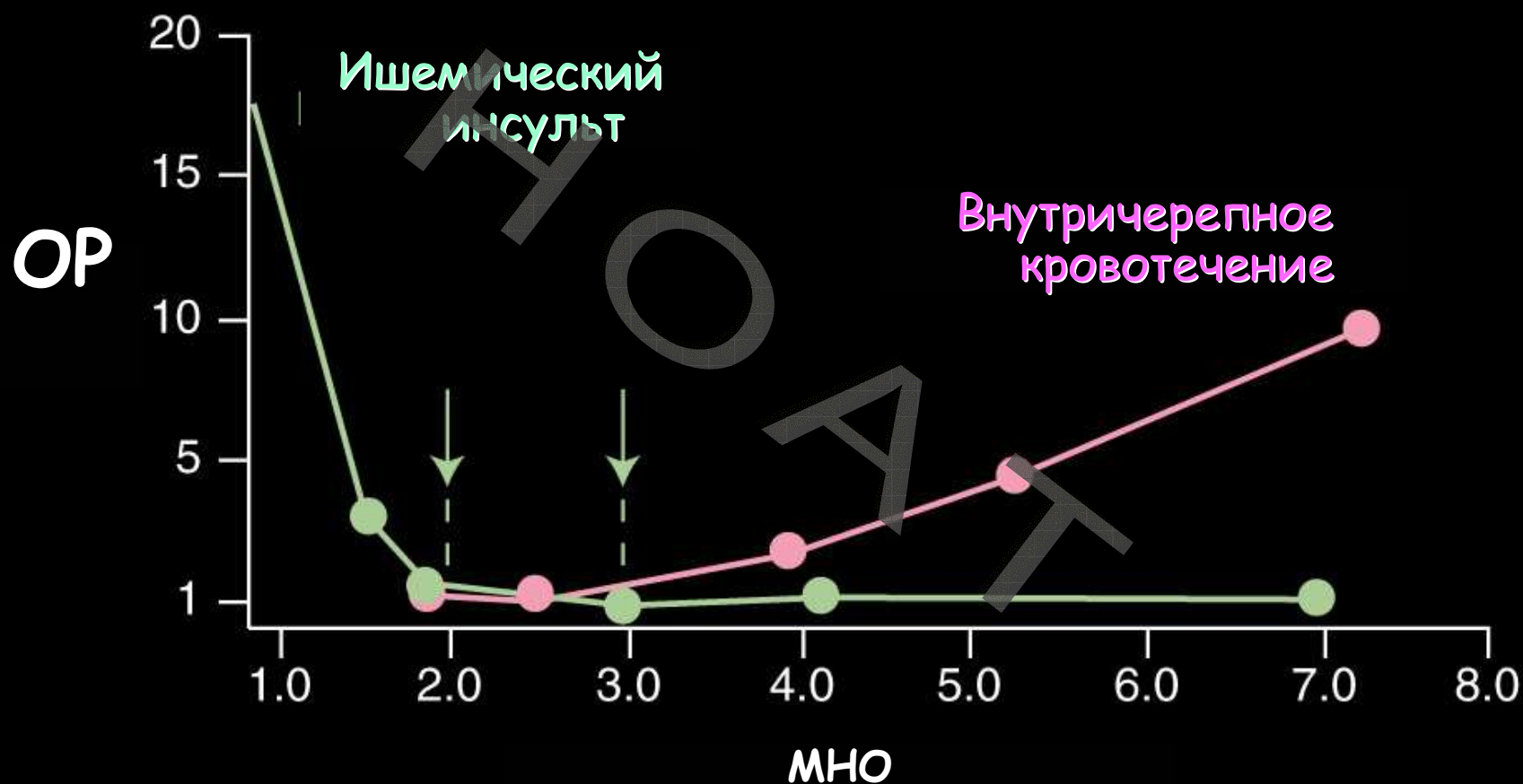
• 126 больных МА

- за 5 лет терапии АВК частота ИИ - 2,6% в год
- более 50% ИИ произошло во время отмены АВК или при субтерапевтическом уровне антикоагуляции



МНО перед развитием ИИ/ТНМК

Узкое терапевтическое окно варфарина

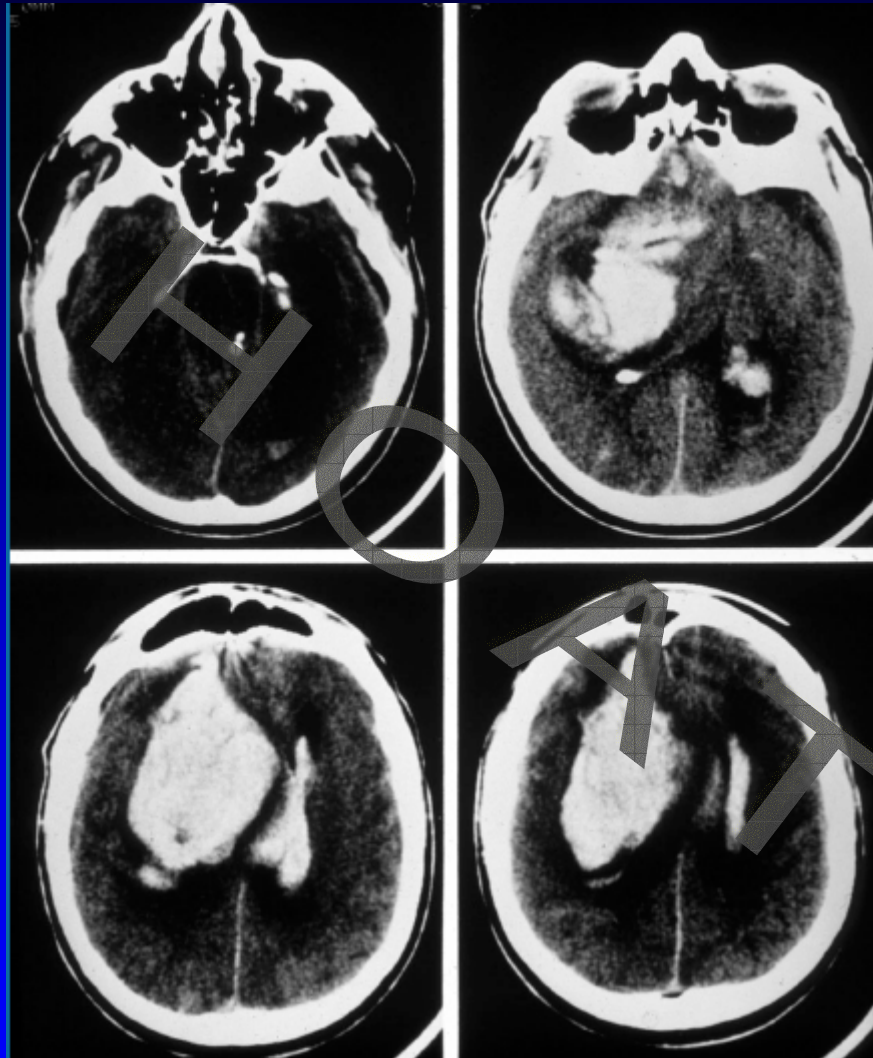


Fuster V, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1231-1265.



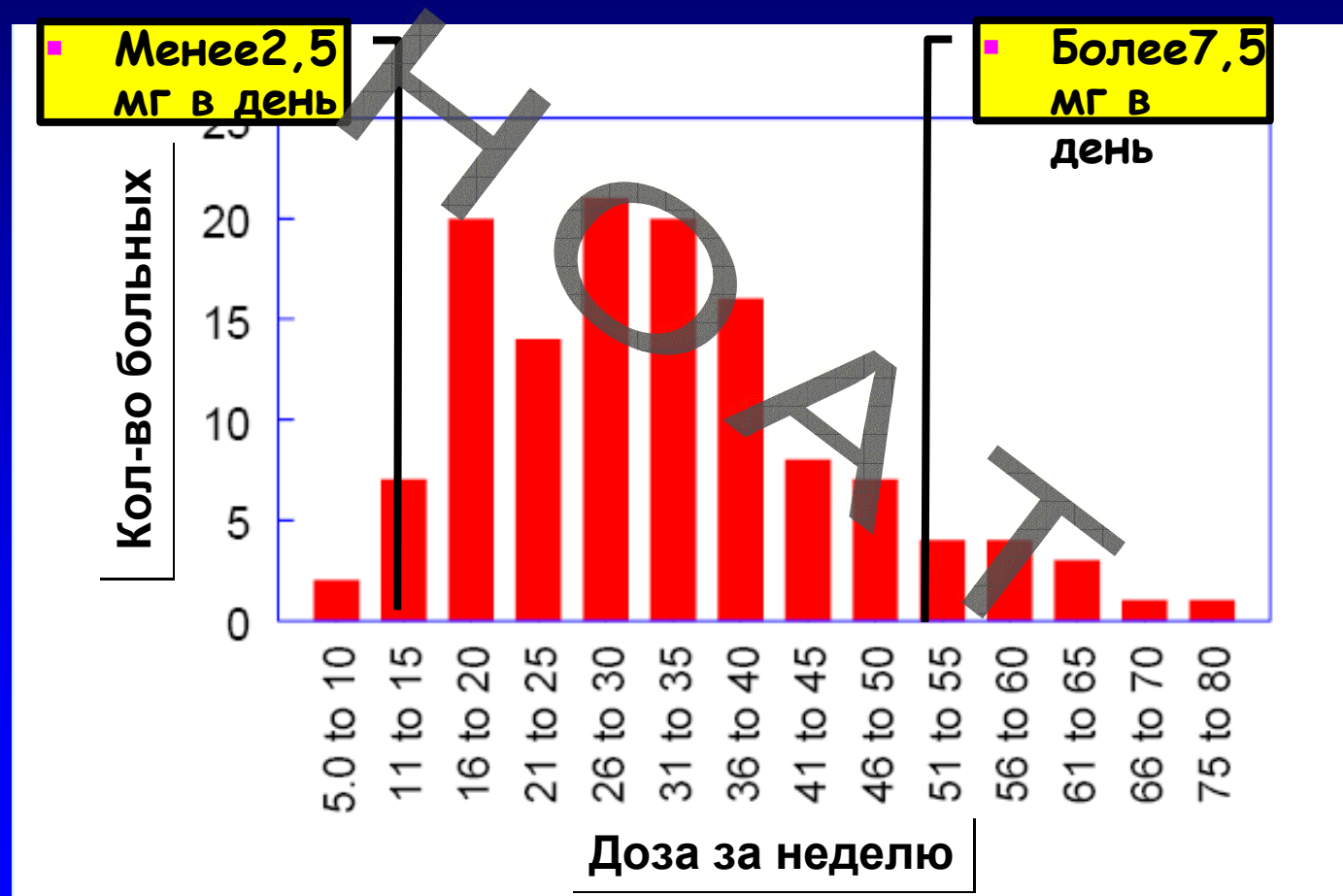
Геморрагические осложнения – ахиллесова пята антикоагулянтной терапии



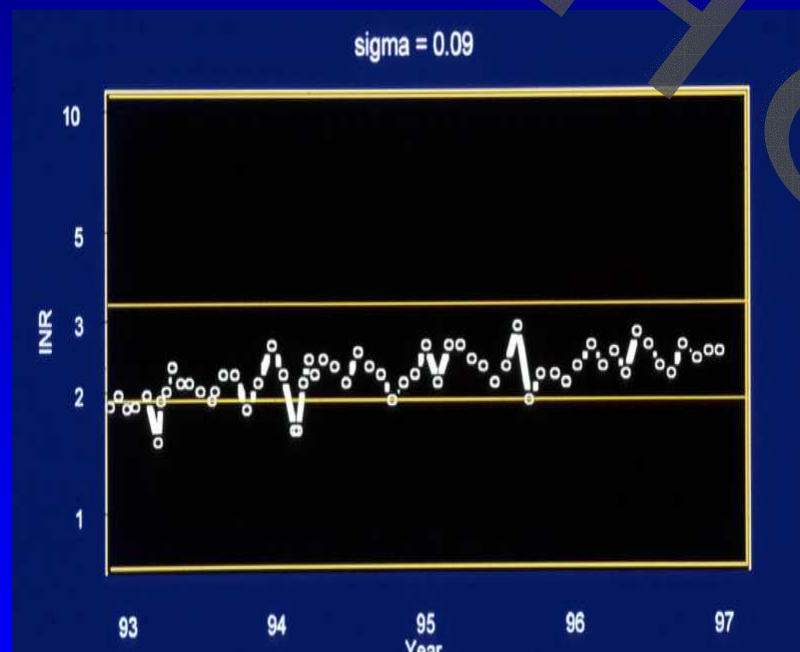


Новое в терапии варфарином

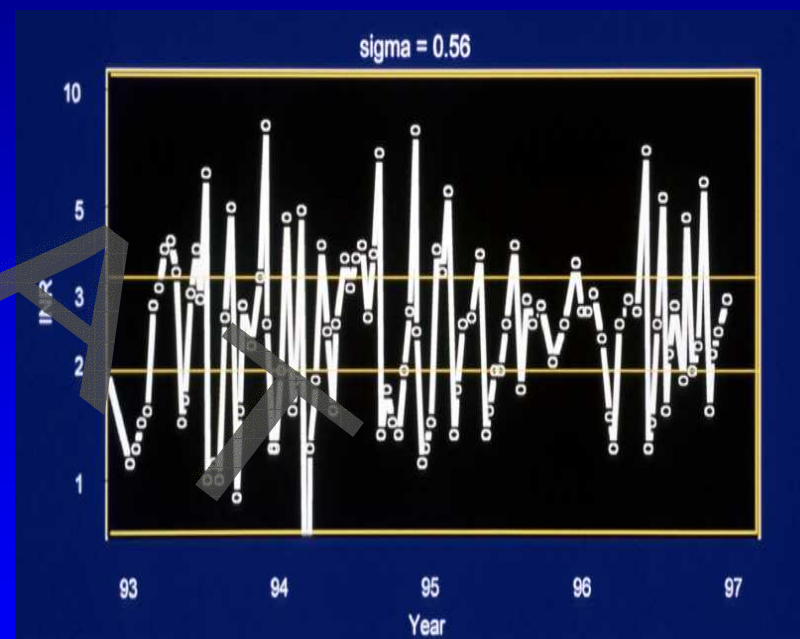
Пациенты различаются по величине поддерживающей дозы варфарина



Больной с низкой вариабельностью МНО



Больной с высокой вариабельностью МНО

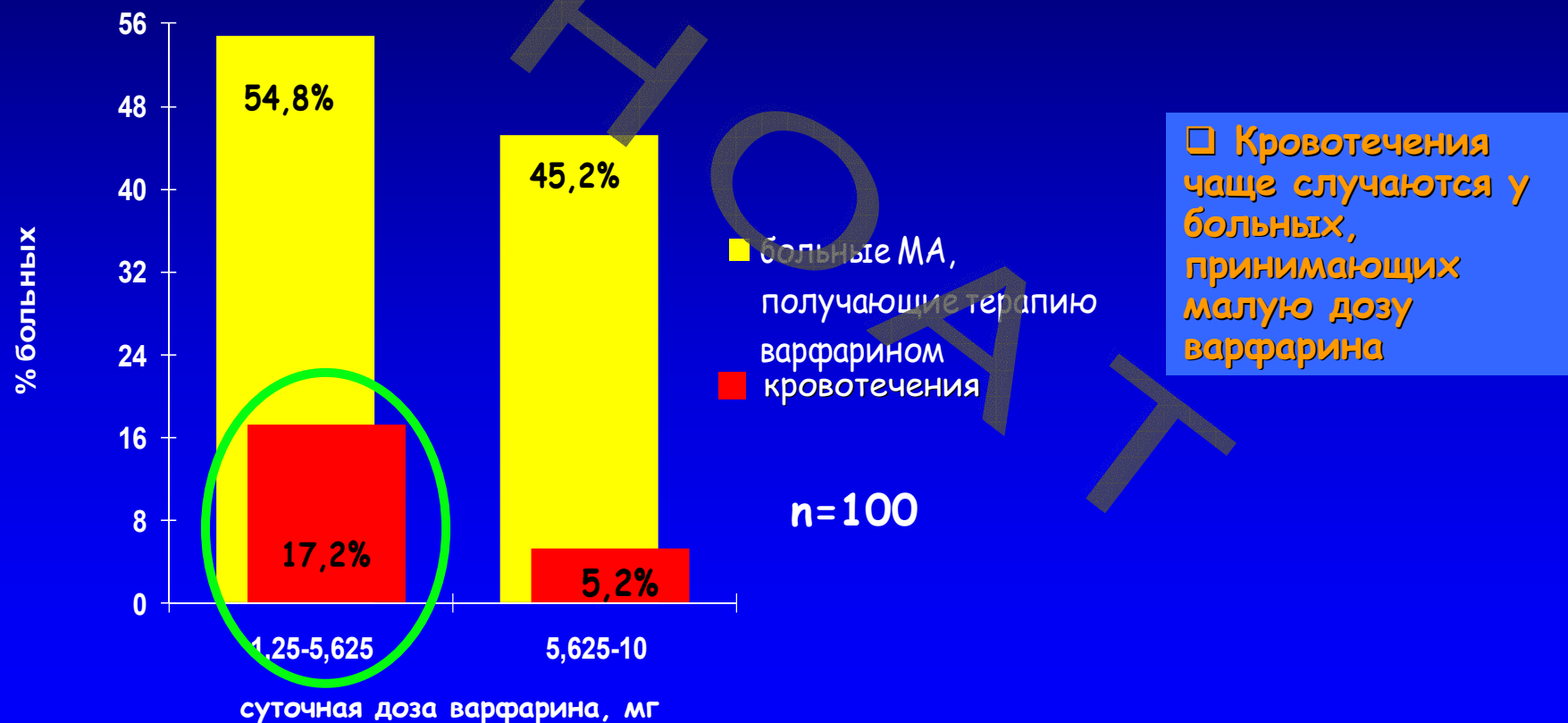


Частота всех кровотечений на терапии варфарином



Е.С.Кропачёва и соав. Кардиология 2004, N7, стр. 10-16

ЧАСТОТА КРОВОТЕЧЕНИЙ И ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ДОЗА ВАРФАРИНА



Е.С.Кропачёва, и соав.2009

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

ВАРФАРИН

CYP 2C9

CYP1A1, CYP1A2,
CYP2C19

S-энантиомер

R-энантиомер

CYP 2C9

КЛЮЧЕВОЙ ФЕРМЕНТ
БИОТРАНСФОРМАЦИИ
ВАРФАРИНА

**vit-K-эпоксидредуктаза-
молекула-мишень для АВК**

Восстановленный vit- K

Эпоксид vit K

γ-глутаматкарбоксилаза

Актив. II, VII, IX, X ф-ры



Фармакокинетика

Цитохром P4502C9 (CYP2C9)

- Метаболизм варфарина

Носительство 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)

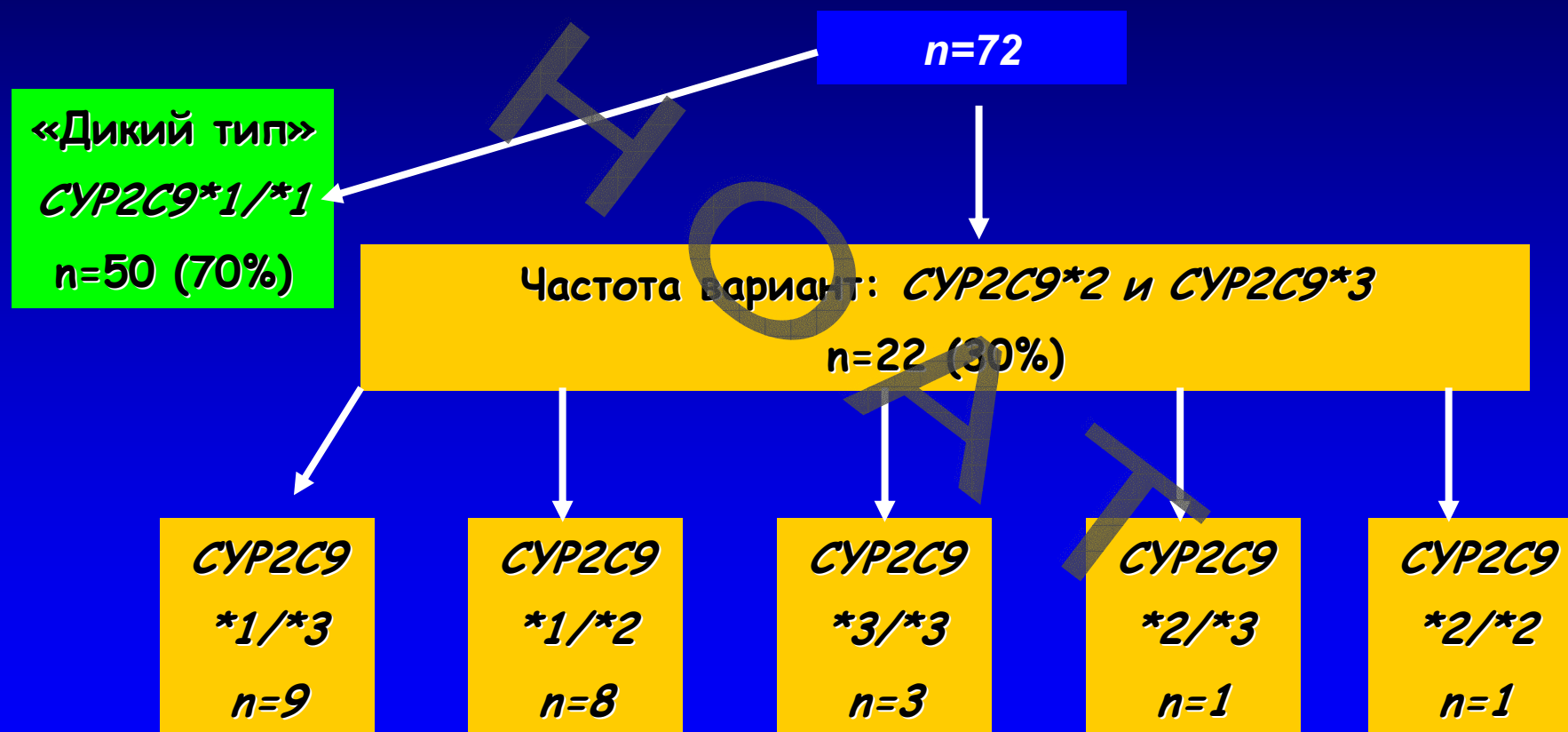
- Молекула-мишень
- Кодирует регенерацию вит. К

Носительство полиморфизмов генов промоторной зоны снижает синтез витамин К эпоксид редуктазы

VKORC1

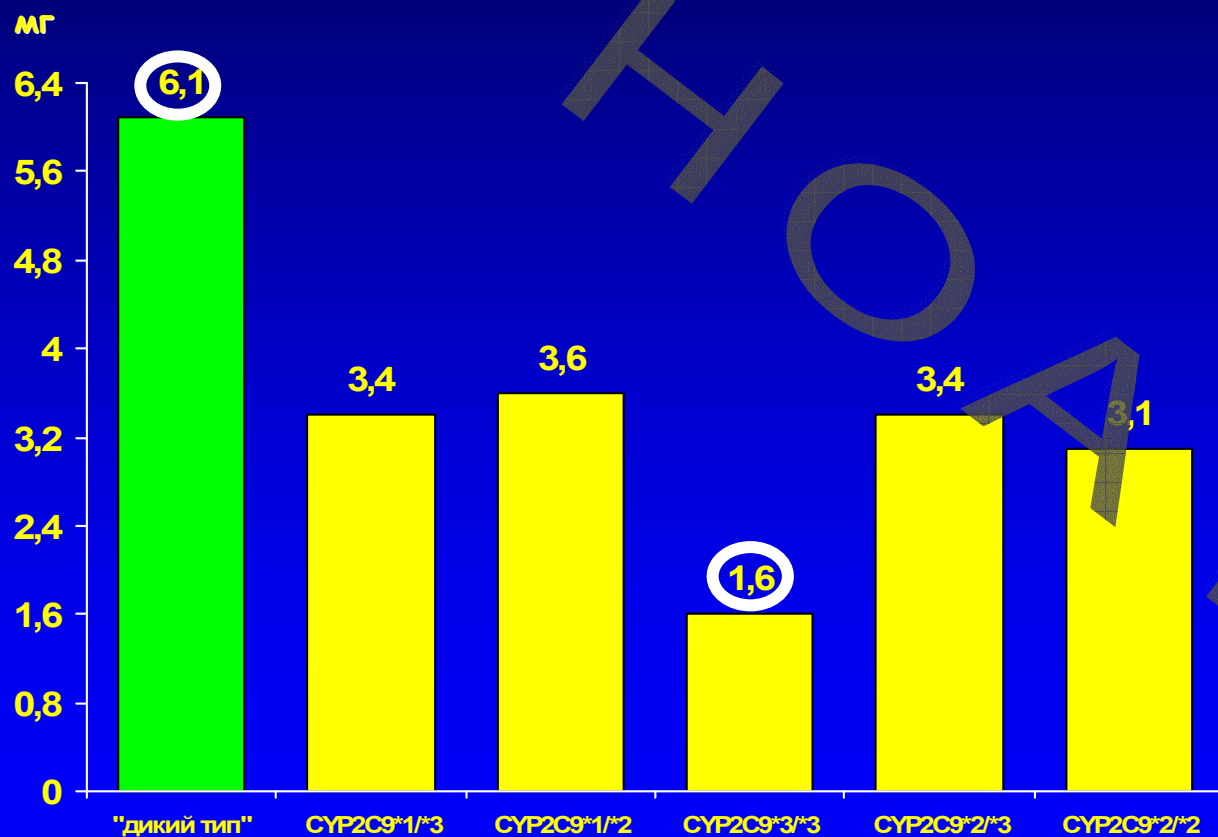
- GG - больше белка (доза ВАРФ выше средней)
- GA - меньше белка (доза ВАРФ средняя)
- AA - ещё меньше белка (доза ВАРФ ниже средней)

Полиморфизм гена цитохрома P450CYP2C9 у больных МА

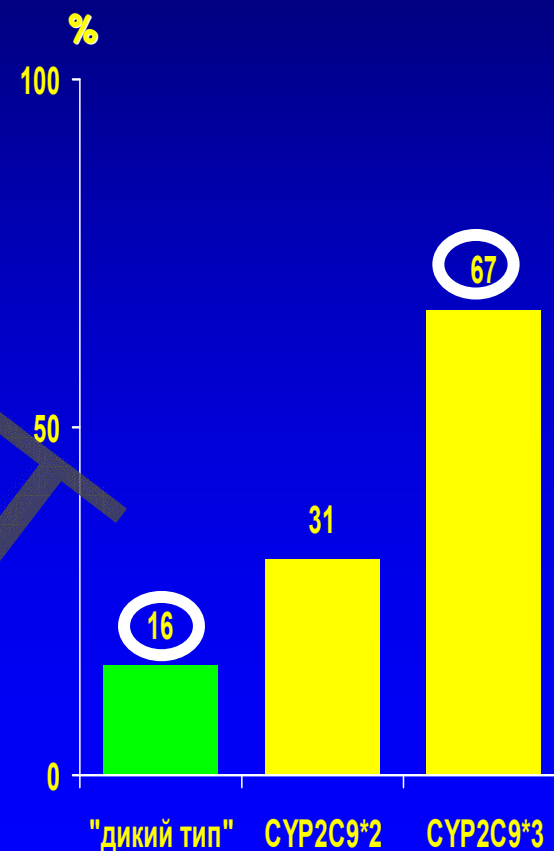


ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ДОЗА ВАРФАРИНА, ЧАСТОТА ГЕМОРРАГИЙ И ПОЛИМОРФИЗМ CYP2C9

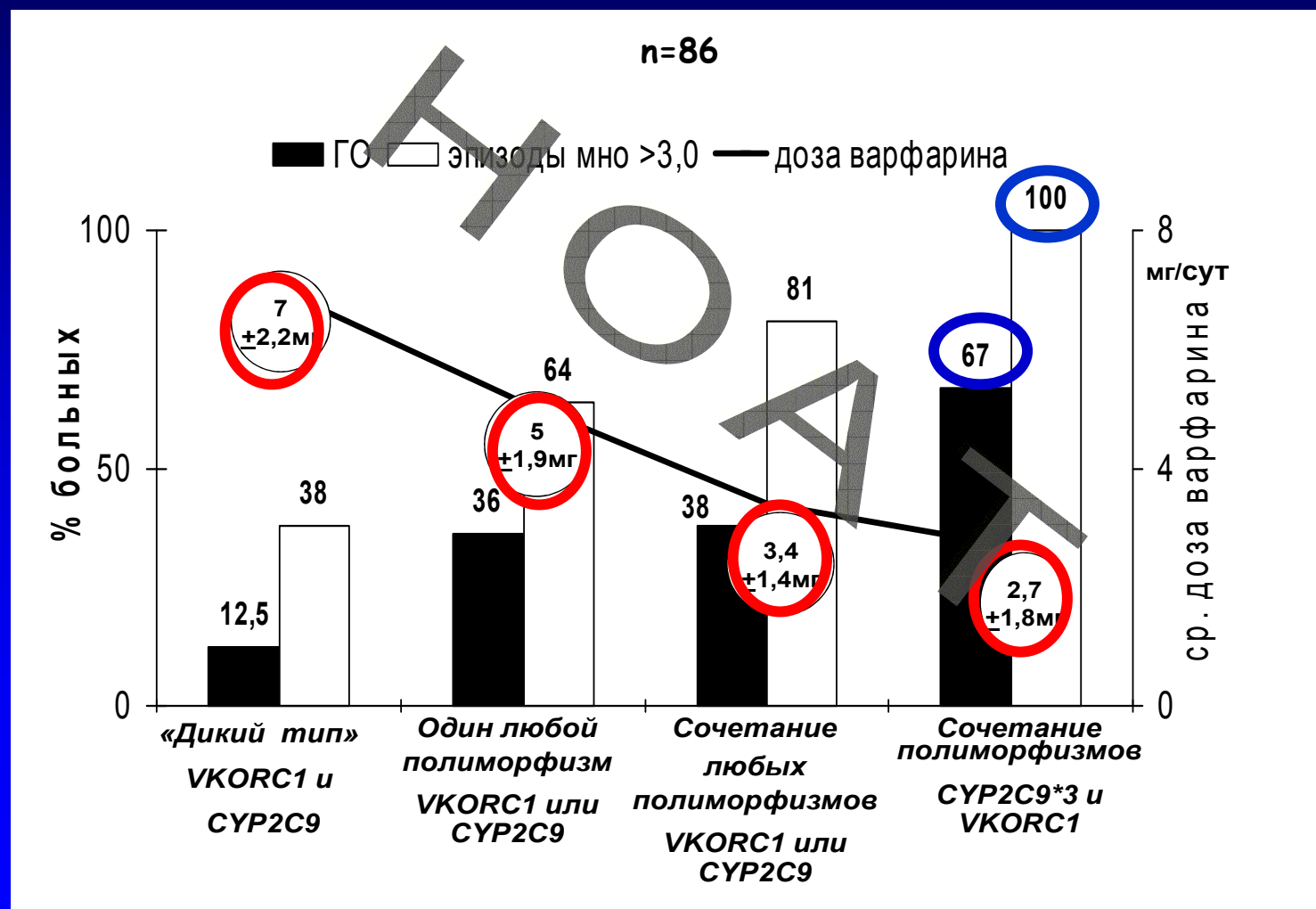
ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ДОЗА ВАРФАРИНА



ГЕМОРРАГИИ В 1-Й МЕСЯЦ ТЕРАПИИ

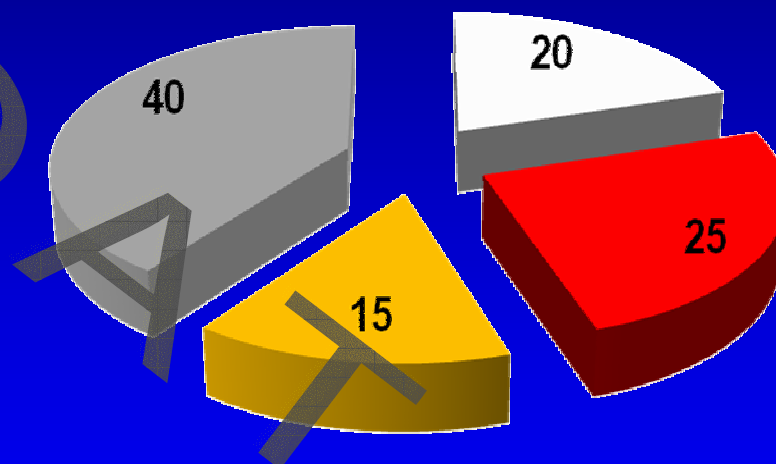


ЧЕМ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ НОСИТЕЛЬСТВО ПОЛИМОРФИЗМОВ *VKORC1* И *CYP2C9*



Доза варфарина определяется комплексом показателей

- *Возраст*
- *Вес*
- *Амиодарон*
- *Др. лекарства*
- *Целевое МНО*
- *Раса*
- *Пол*
- *Содержание вит. К*
- *Декомпенсация ХСН*
- *Активный рак*
- *Генетические особенности*



■ Возраст, пол, вес

■ VKORC1

■ CYP2C9

■ Другие

Brian Gage из Вашингтонского университета предложил алгоритм подбора дозы варфарина с учётом результатов фармакогенетического тестирования, возраста, расы, сопутствующей терапии.

WARFARINDOSING

www.WarfarinDosing.org

> [Warfarin Dosing](#)
> [Outcomes](#)
> [Hemorrhage Risk](#)
> [Patient Education](#)
> [Contact Us](#)
> [References](#)
> [Glossary](#)
> [About Us](#)

User:
Patient:
Version 17.4
Build : June 29, 2009

Required Patient Information

Age: 69 Sex: Female Ethnicity: Non-Hispanic
Race: White, Caucasian, or Middle Eastern
Weight: 185 lbs or 84 kgs BSA 1.92
Height: (5 feet and 5 inches) or (166 cms)
Smokes: No Liver Disease: No
Indication: Atrial fibrillation
Baseline INR: 1.1 Target INR: 2.5 ☐ Randomize & Blind
Amiodarone/Cordarone® Dose: mg/day
Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor: No statin
Any azole (eg. Fluconazole): No
Sulfamethoxazole/Septa/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim: No

Genetic Information

VKORC1-1639/3673: AA (warfarin sensitive)
CYP4F2 V433M: Not available/pending
GGCX rs11676382: Not available/pending
CYP2C9*2: CT (heterozygous)
CYP2C9*3: AC (heterozygous)
CYP2C9*5: Not available/pending
CYP2C9*6: Not available/pending

☒ [Accept Terms of Use](#)

> ESTIMATE WARFARIN DOSE

VKORC1
генотип AA

2 аллельных
варианта
CYP2C9*2,*3

3
полимор-
физма
генов,
опреде-
ляющих
чувстви-
тельность

WARFARINDOSING

www.WarfarinDosing.org

> [Warfarin Dosing](#)

> [Outcomes](#)

> [Hemorrhage Risk](#)

> [Patient Education](#)

> [Contact Us](#)

> [References](#)

> [Glossary](#)

> [About Us](#)

User:

Patient: 0

Version 17.4

Build : June 29, 2009

Estimate of Warfarin Dose

Estimated [mini-loading dose](#): 3.2 mg for in
Estimated therapeutic dose: 1.7 mg/day.
*To have the INR rise quickly, prescribe ~5
(e.g., 4.5 mg) for the initial 1 or 2 days.

[Click here](#) to get an IWPC estimate.

Today's prescribed dose:



(Slide the Pointer to the dose you would like to prescribe today.)

Patient Code (e.g. TestABC or 007):

0

Email address to save patient under :

When would you like an email to remind you to check the INR: In 70 hours.

All information entered into this site is kept confidential. Your e-mail address will not be shared, sold, or rented. It is required to save and to access this record.

❑ Нагрузочная доза - 3,2 мг

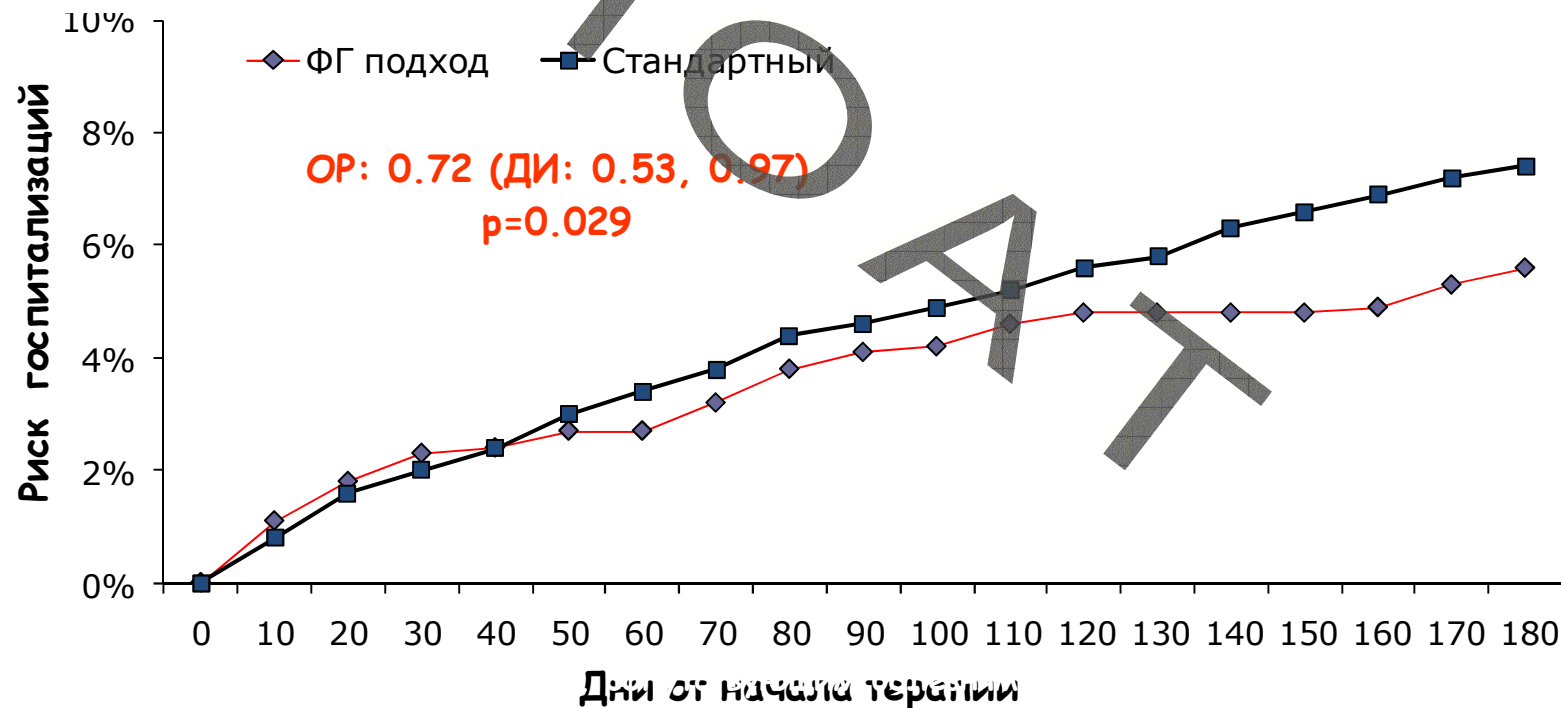
❑ Поддерживающая доза - 1,7 мг

Recommendations

Проспективное наблюдательное когортное исследование

- Цель – поможет ли генотипирование по CYP2C9 и VKORC1 в первые 6 месяцев лечения варфарином снизить риск госпитализаций
- Включали : «наивных» с наличием показаний к варфарину, возраст 45-75 лет, всего 3584 больных

- 1) Генотипирование чувствительности к варфарину
у пациентов, нуждающихся в его приёме, на 30% снижает
потребность во всех госпитализациях и госпитализациях
в связи с кровотечениями и тромбозами
- 2) Большинство врачей (75%) учитывали результаты
генотипирования при дозировании варфарина



Пероральные антикоагулянты (антагонисты витамина К)

1. **Стартовая и поддерживающая дозы**
 - **стартовая доза 5-10 мг на 1-2 дня, далее в зависимости от МНО (1B)**
 - **до окончания результатов РКИ фармакогенетическое исследование перед началом терапии варфарином не рекомендуется (2C)**
2. **Стартовая доза у пожилых и особых случаях**
 - у пожилых, ослабленных, при ХСН, печёночной недостаточности, недавно оперированных или принимающих препараты ↑ чувствительность к варфарину (амиодарон) стартовая доза варфарина ≤5мг, далее в зависимости от МНО (12C)

Пероральные антикоагулянты (антагонисты витамина К)

3. Частота мониторингования МНО

- при старте МНО исследовать после приёма 2-3-х доз АВК (2С)
- при регулярном приёме стабильной дозе один раз в 4 недели (2С)

Рекомендации FDA по дозам варфарина в США, февраль 2010

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7 мг	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2,0 мг
GA	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг
AA	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг

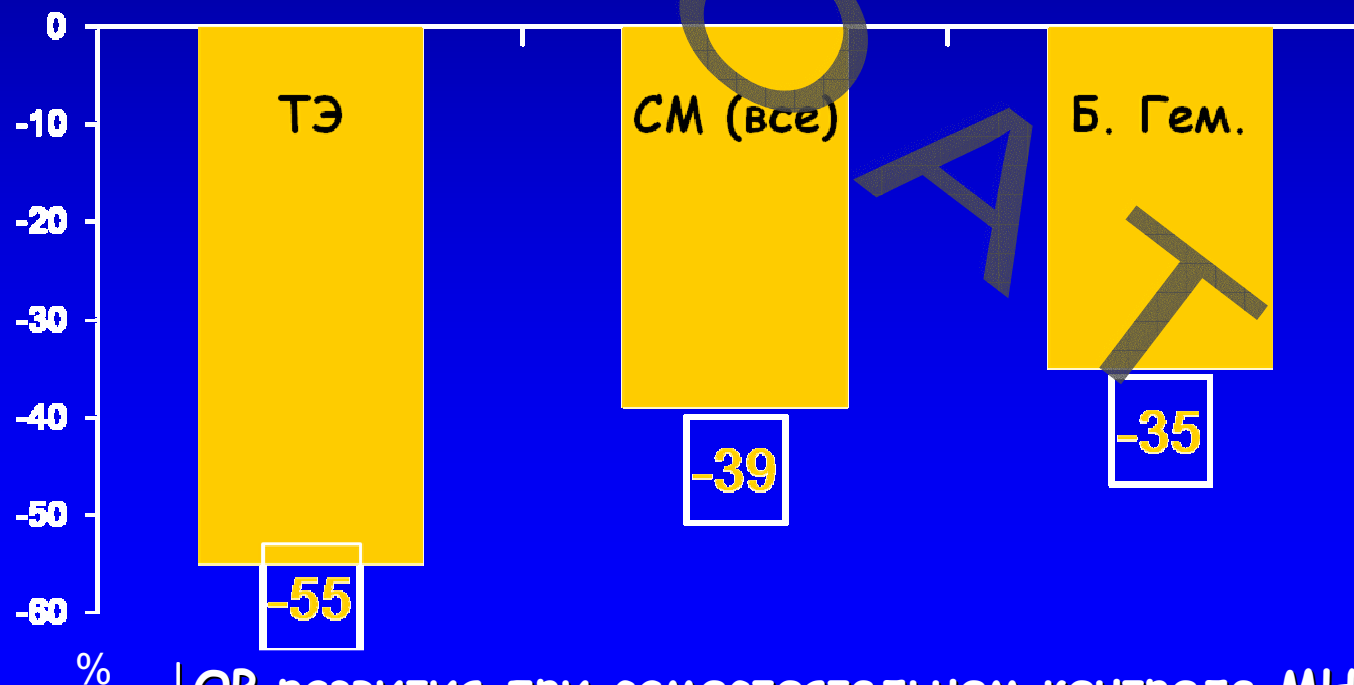
✓ Кроме этого, необходимо учитывать возраст, пол и сопутствующую терапию

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 НАКГ

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



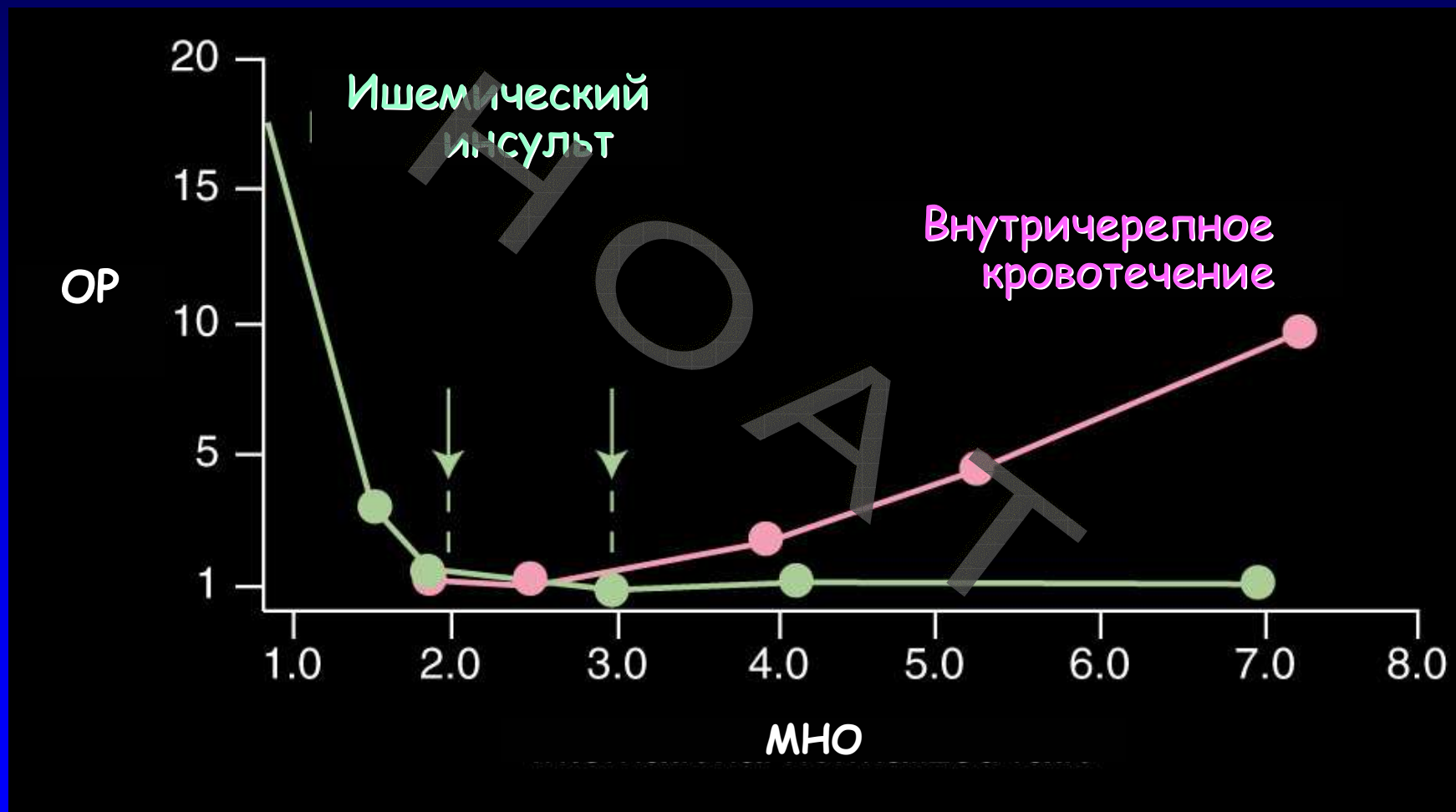
КАК УМЕНЬШИТЬ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ?

- ❑ Оценить потенциальные источники кровотечений и ФР
- ❑ Лабораторный минимум: исходно Нв, тромбоциты (>100 тыс.), АЧТВ
- ❑ На фоне терапии НФГ/НМГ контролировать количество тромбоцитов
- ❑ Помнить о возможности гепарин-индуцированной тромбоцитопении, при ГИТ использовать бивалирудин
- ❑ Знать уровень креатинина и СКФ перед назначением НМГ/фондапаринукса/бивалирудина
- ❑ Учитывать возраст пациента
- ❑ Помнить, что аспирин, плавикс, ингибиторы II/IIIa, дипиридамол, НПВС, назначенные одновременно с антикоагулянтами повышают риск кровотечений

ОГРАНИЧЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К

Ограничение	Значение для клиники
Медленное начало и прекращение действия	Необходимость терапии «моста» с помощью быстродействующих антикоагулянтов
Межиндивидуальная вариабельность антикоагулянтного ответа	Индивидуальный подбор дозы
Узкое терапевтическое окно	Необходимость рутинного лабораторного контроля
Взаимодействие с пищевыми продуктами и лекарствами	Необходимость соблюдать диету и проводить рутинный лабораторный контроль
Снижение синтеза всех витамин К-зависимых белков	Риск развития некрозов кожи у больных с дефицитами протеинов С и S, возможность остеопороза

Узкое терапевтическое окно варфарина



Fuster V, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1231-1265.

НОВЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Ривараксабан

Апиксабан

LY517717

УМ 150

DU 176 b

Betrixaban

TAK 42

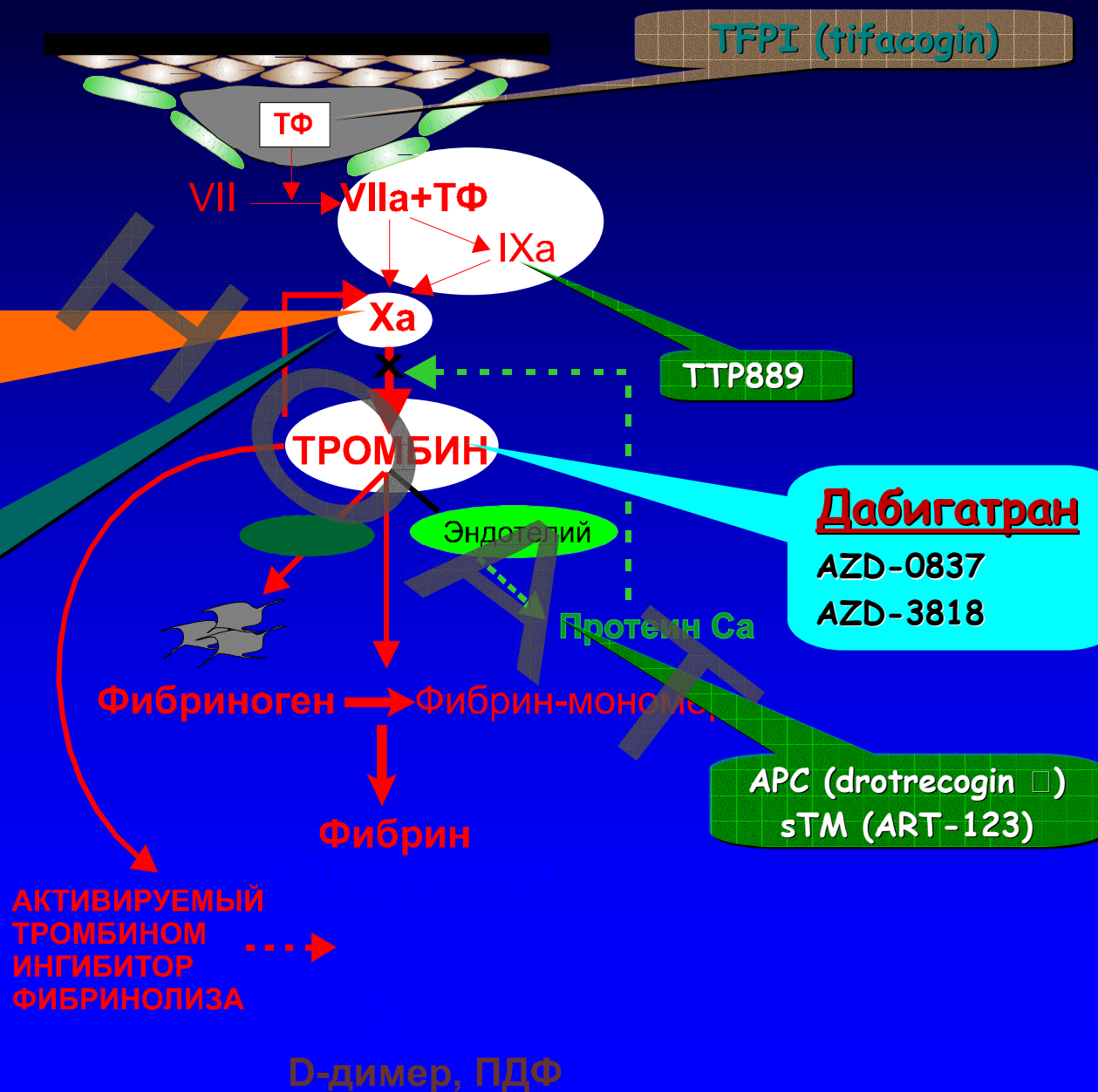
Идрапаринукс-3ф

+АТIII -

(п/к инъекция 1 раз в неделю) 3 фаза

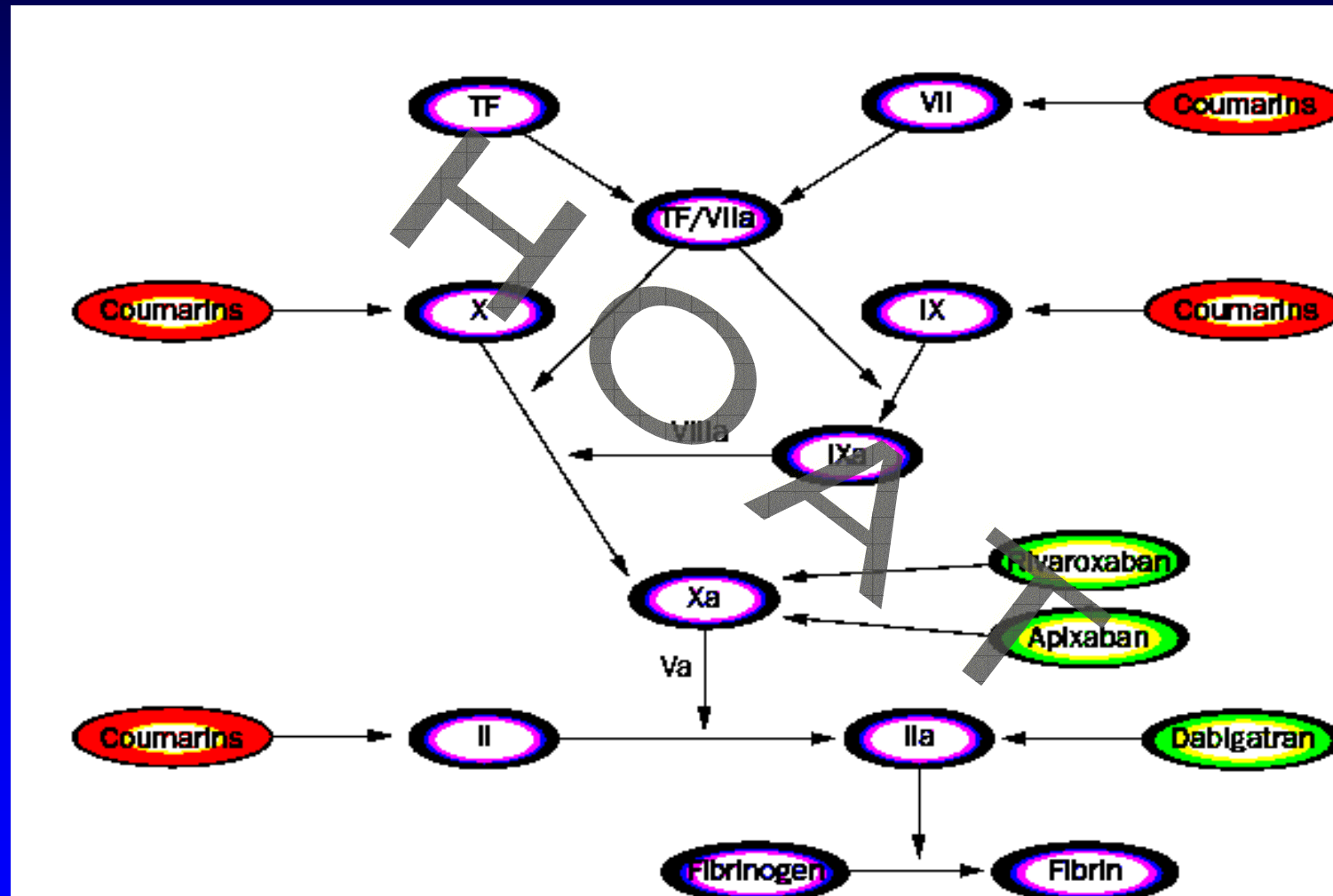
DX-9065a

Otamixaban



D-димер, ПДФ

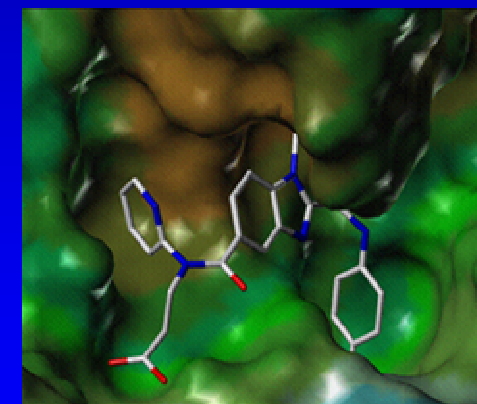
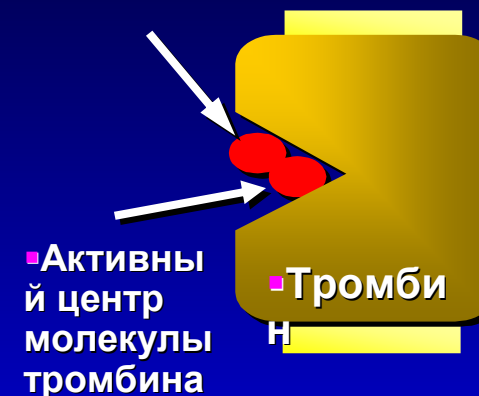
Старые и новые пероральные антикоагулянты. Действие на каскад коагуляции



Дабигатран этексилат- селективный пероральный прямой ингибитор тромбина

■ Дабигатран

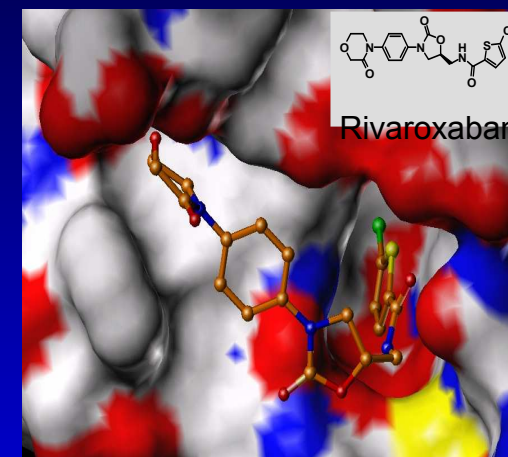
- Пролекарство, быстро всасывается и биотрансформируется в активный компонент дабигатран, который связывается с активным центром тромбина (4-5)
- Обратимый, прямой ингибитор тромбина
- Ингибирует свободный тромбин и связанный с тромбом
- Подавляет агрегацию тромбоцитов
- Дозозависимо подавляет, вызванное ТФ образование тромбина и уменьшает эндогенное образование тромбина
- Удлиняет ТВ, ЕСТ, АЧТВ, и ПТВ (МНО)
- Не метаболизируется изоферментами CYP450
- Слабо взаимодействует с пищей и лекарствами
- 80% выводится почками в неизменённом виде
- T_{1/2} 14-17 часов
- Быстрое начало действия
- Предсказуемый, стабильный антикоагулянтный эффект (1-3)
- Фиксированные дозы
- Рутинно не нужен лабораторный контроль (1-3)



- 1. Eriksson BI, et al. J Thromb Haemost. 2004;2:1573–1580.
- 2. Eriksson BI, et al; for BISTRO II Study Group. J Thromb Haemost. 2005;3:103–111.
- 3. Wallentin L, et al; PETRO Investigators. Eur Heart J. 2005;26(Suppl):482.
- 4. Stassen JM, et al. 28th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; July 6-12, 2001; Paris, France.
- 5. Huel NH, et al. J Med Chem. 2002;45:1757-1766.

Ривароксабан – селективный, пероральный, прямой ингибитор Ха фактора свёртывания крови

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



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

НОВЫЕ ТАБЛЕТИРОВАННЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Название препарата	Дабигатран	Апикса-бан	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 CYP3A4	Потенциально-ингибитор Р-гликопротеина и CYP3A4
Необходимость рутинного лаб. контроля	нет	нет	нет
Антидот	нет	нет	нет
Разрешение к клиническому применению	- Проф.ВТ в Б. ортопедии (Канада, Европа) FDA- проф ИИ/СЭ при ЭТ (20 сентября 2010)		Проф.ВТ в Б. ортопедии (Канада, Европа)



Всероссийское научное общество кардиологов
Национальное общество по атеротромбозу

ISSN 1728-8800



Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза

Российские рекомендации

*Разработаны Комитетом экспертов
Всероссийского научного общества кардиологов
и Национального общества по атеротромбозу*

«Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 2009; 8(6)

Приложение 6

Москва 2009

noat.ru

