

Фармакология “старых” и “новых” антикоагулянтов

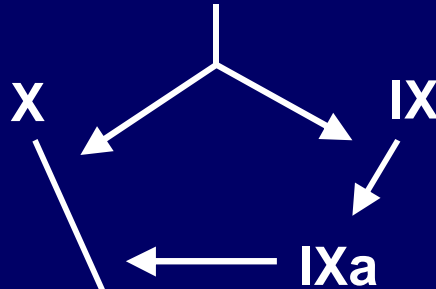
д.м.н. И.С. Явелов

Лаборатория клинической кардиологии
ФГУ НИИ физико-химической медицины ФМБА России

Апрель 2010

Современные антикоагулянты

Тканевой фактор/VIIa



Подкожно:
• фондапаринукс

Антитромбин

Антитромбин

Внутривенно:
• НФ гепарин

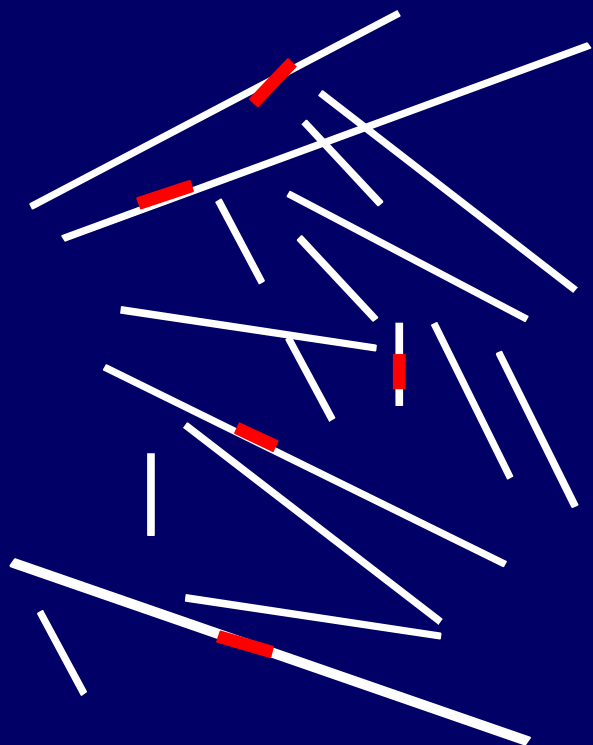
Подкожно:
• НМ гепарин
• НФ гепарин

Внутривенно:
• рекомбинантный гирудин
• лепирудин
• аргатробан
• бивалирудин

Фибриноген → Фибрин → 

Гепарин = лекарственное средство биологического происхождения, содержащее в качестве активной субстанции химические соединения, извлеченные из живых организмов с помощью биотехнологии

Нефракционированный гепарин



 участок, связывающий антитромбин



Свойства нефракционированного гепарина

	НФ гепарин
Действие опосредуется через антитромбин	+
Анти-Ха/ анти-IIa активность	1:1
Всасывание при п/к введении	<40%
Среднее $t_{1/2}$	~1-1,5 ч (в/венно) 8-12 ч (п/кожно)
Связывание с белками и клетками	+++
Взаимодействие с ТФ 4	+++
Коагулологический контроль	необходим
Выведение	в основном РЭС, немного почки
Антидот	+

Нефракционированный гепарин: методы контроля

- Активированное время свертывания крови
- Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)
- Тромбиновое время



чувствительность

- Анти-Ха активность в крови

С целью контроля гепаринотерапии
не рекомендуется использовать
определение времени свертывания крови

Активированное частичное тромбопластиновое время – способ контроля при использовании НФГ

Абсолютные значения (сек)



Не рекомендуется

Относительные значения



Степень \uparrow АЧТВ по отношению к верхней границе нормы (или среднему значению у здоровых лиц) для данной лаборатории



ОКС с \uparrow ST	1,5-2
ОКС без \uparrow ST	1,5-2,5
Лечение ТГВ и ТЭЛА	1,5-2,5 (2,0-3,0) *
Подготовка к кардиоверсии при мерцании или трепетании предсердий	1,5-2

* должно соответствовать 0,3-0,7 ЕД/мл анти-Ха активности в крови

Дозирование нефракционированного гепарина

Лечение тромбоза



Контроль АЧТВ



Внутривенно:

болюс + инфузия
с коррекцией дозы
по АЧТВ

Подкожно 2 раза/сут:

первая доза
17500 ЕД (или 250 ЕД/кг),
затем коррекция дозы по АЧТВ*

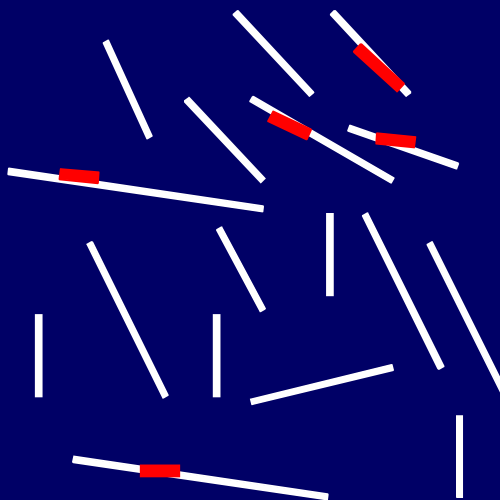
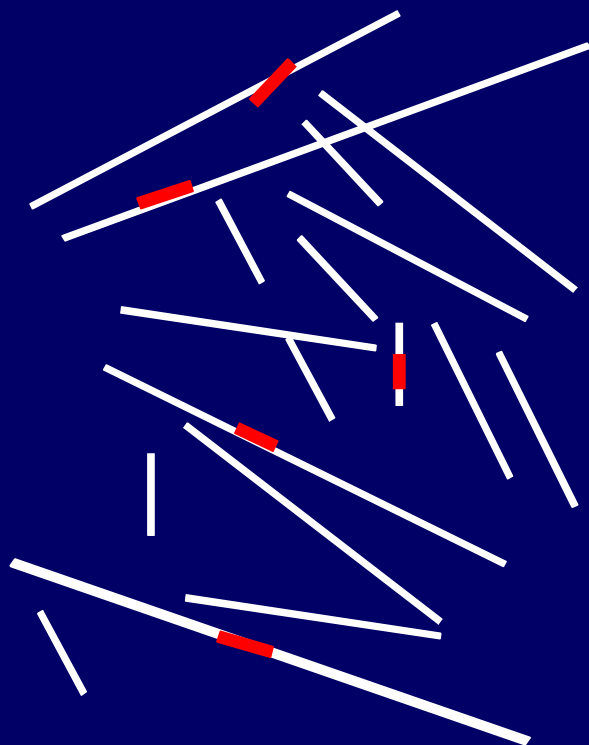
Подкожно:

5000 ЕД
2-3 раза/сут

* предложен режим подкожного введения высоких доз без контроля АЧТВ

Гепарин = лекарственное средство биологического происхождения, содержащее в качестве активной субстанции химические соединения, извлеченные из живых организмов с помощью биотехнологии

Нефракционированный Низкомолекулярный гепарин



 участок, связывающий антитромбин

Сравнение свойств препаратов гепарина

	НФ гепарин	НМ гепарины
Действие опосредуется через антитромбин	+	+
Анти-Ха/ анти-IIa активность	1:1	2-4:1
Всасывание при п/к введении	<40%	>90%
Среднее $t_{1/2}$	~1-1,5 ч (в/венно) 8-12 ч (п/кожно)	3-6 ч
Связывание с белками и клетками	+++	+
Взаимодействие с ТФ 4	+++	+
Коагулологический контроль	необходим	чаще не нужен
Выведение	в основном РЭС, немного почки	почки
Антидот	+	±

Контроль эффекта низкомолекулярных гепаринов 8th ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Рутинное мониторирование
антикоагулянтного действия
низкомолекулярных гепаринов
не рекомендуется



Возможные исключения:

- клиренс креатинина <30 мл/мин [повторно - кумуляция]*
- патологическое ожирение (вес >150 кг, ИМТ >50 кг/м²) [однократно]
- беременность (для лечебных доз) [1 раз в 1-3 месяца (?)]

* при клиренсе креатинина <30 рекомендуют \downarrow дозу эноксапарина на 50%
при клиренсе креатинина 30-60 предлагают \downarrow дозу эноксапарина на 25%*

Низкомолекулярные гепарины: метод контроля

- 
- ~~Активированное время свертывания крови (АСТ)~~
 - ~~Активированное частичное тромбопластиновое время (АРТТ)~~
 - ~~Тромбиновое время (ТТ)~~

- **Анти-Ха активность в крови**

Сравнение свойств гепаринов и фондапаринукса

	НФ гепарин	НМ гепарины	Фондапаринукс
Действие опосредуется через антитромбин	+	+	+
Анти-Ха/ анти-IIa активность	1:1	2-4:1	анти-Ха
Всасывание при п/к введении	<40%	>90%	100%
Среднее $t_{1/2}$	~1-1,5 ч (в/венно) 8-12 ч (п/кожно)	3-6 ч	~15-17 ч
Связывание с белками и клетками	+++	+	-
Взаимодействие с ТФ 4	+++	+	±
Коагулологический контроль	необходим	чаще не нужен	обычно не нужен
Выведение	в основном РЭС, немного почки	почки	почки
Антидот	+	±	-

Фондапаринукс: метод контроля

- ~~Активированное время свертывания крови (АСТ)~~
- ~~Активированное частичное тромбопластиновое время (АРТТ)~~
- ~~Тромбиновое время (ТТ)~~

- **Анти-Ха активность в крови**

Свойства бивалирудина

Действие опосредуется через антитромбин	- (прямой ингибитор)
Анти-Ха/ анти-IIa активность	только анти-IIa, обратимо
Биодоступность	100% (только в/в введение)
Среднее $t_{1/2}$	25 минут
Связывание с белками и клетками	-
Взаимодействие с ТФ 4	-
Коагулологический контроль	возможен (АВС, АЧТВ), но не требуется
Выведение	почки , протеолиз
Антидот	-

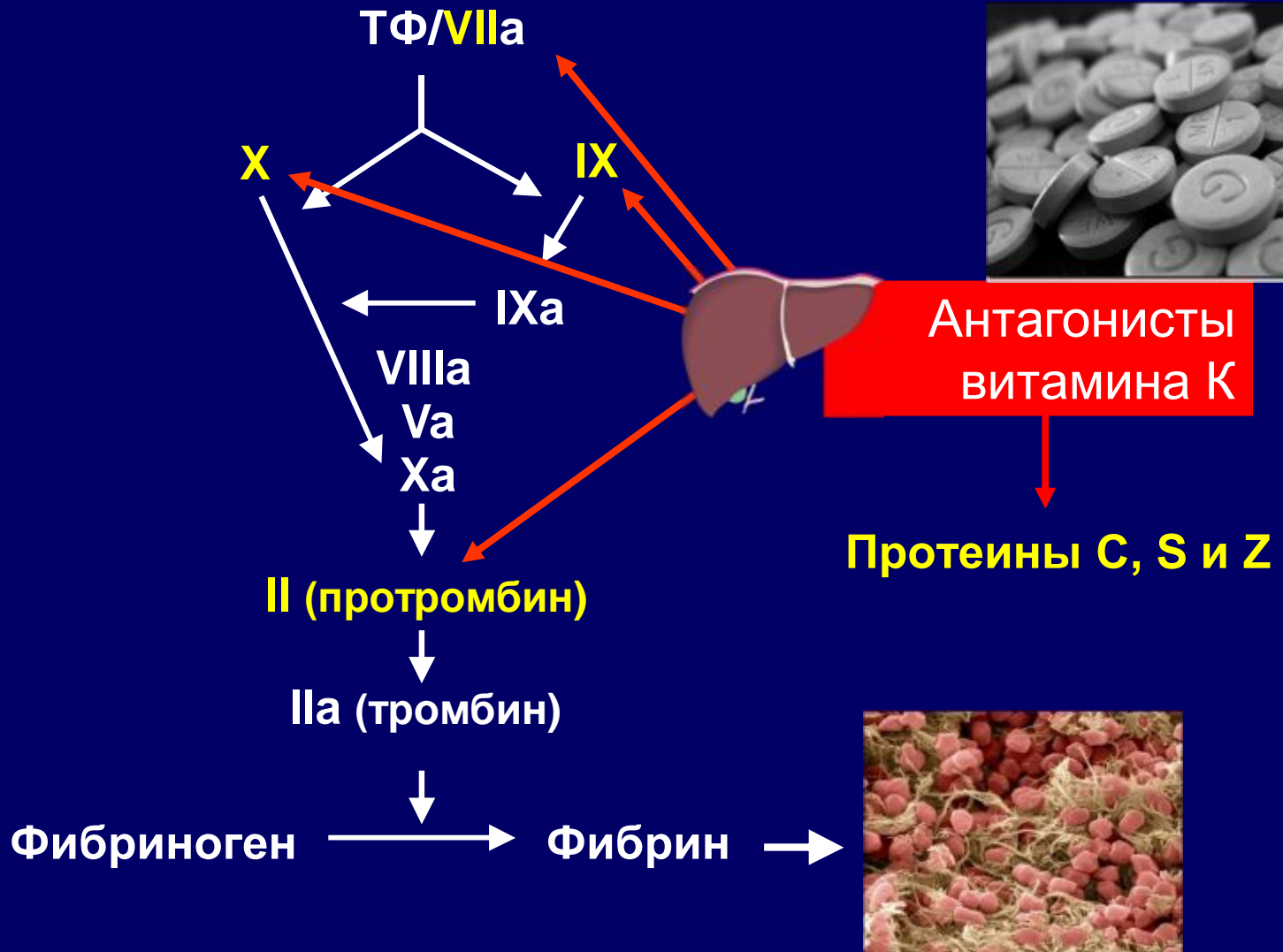
Лабораторные показатели, необходимые при парентеральном введении антикоагулянтов

	Исходно	Ежедневно во время лечения	При ухудшении состояния (↓ АД, кровотечение)
Гемоглобин	+	+	+
Гематокрит	+	+	+
Число тромбоцитов	+	+ (гепарин)*	-
Креатинин + клиренс креатинина/СКФ	+	±	-

* или хотя бы каждые 2-3 дня с 4 до 14-х суток или более ранней отмены

- для профилактических доз – 1 раз в 2-3 дня
- при контакте с гепарином в ближайшие 3,5 месяца – в первые 24 часа
- при любом ухудшении в пределах 30 мин после в/в – немедленно

Современные антикоагулянты



Антагонисты витамина К – препараты

Антагонисты витамина К

Производные монокумарина

Производные индандиона

— Варфарин (*Варфарин никомед, Варфарекс, Мареван*)

$T_{1/2} \approx 40$ час

— Аценокумарол (*Синкумар*) $\rightarrow T_{1/2}$ 8-11 час

— Фенкрокумон (*Маркумар*) [не в РФ] $\rightarrow T_{1/2}$ 3-5 суток

Флуиндион (*Превискан*) [не в РФ] $\rightarrow T_{1/2}$ 30 час

Фениндион (*Фенилин*)

$T_{1/2} \approx 5$ час

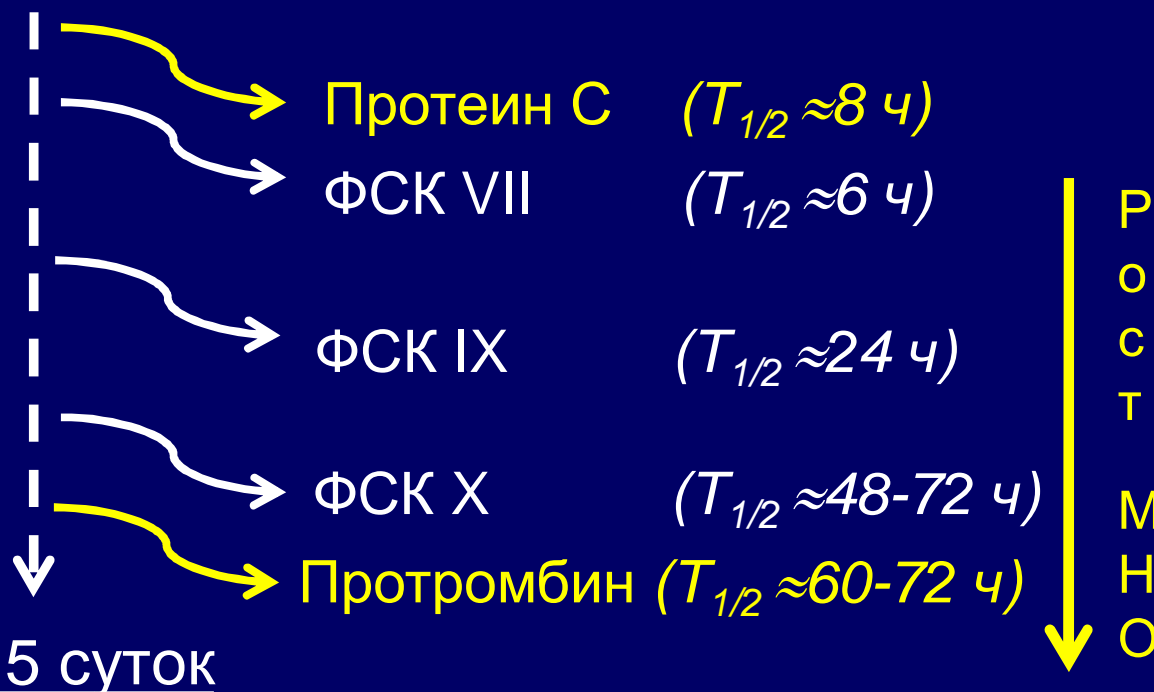
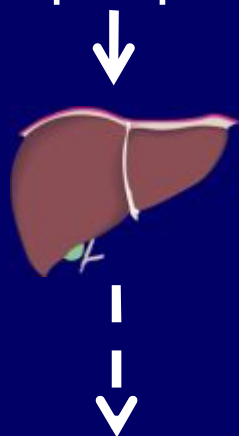
Начало антитромботического действия антагонистов витамина К

Прекращение синтеза в печени полноценных ФСК

+

Исчезновение из крови полноценных ФСК, синтезированных до начала приема препарата

Варварин



Подбор стабильной терапевтической дозы антагонистов витамина К

2 обязательных условия:

(1) как минимум через 5 суток

И

(2) в 2-х последовательных анализах
с интервалом примерно сутки
(два последовательных дня)
будет получены два близких значения МНО
в пределах целевого диапазона

Тактика быстрого достижения и длительного поддержания оптимального уровня антикоагуляции

Раннее лечение

Лечебная доза гепарина или фондапаринукса

Длительное (хроническое) лечение

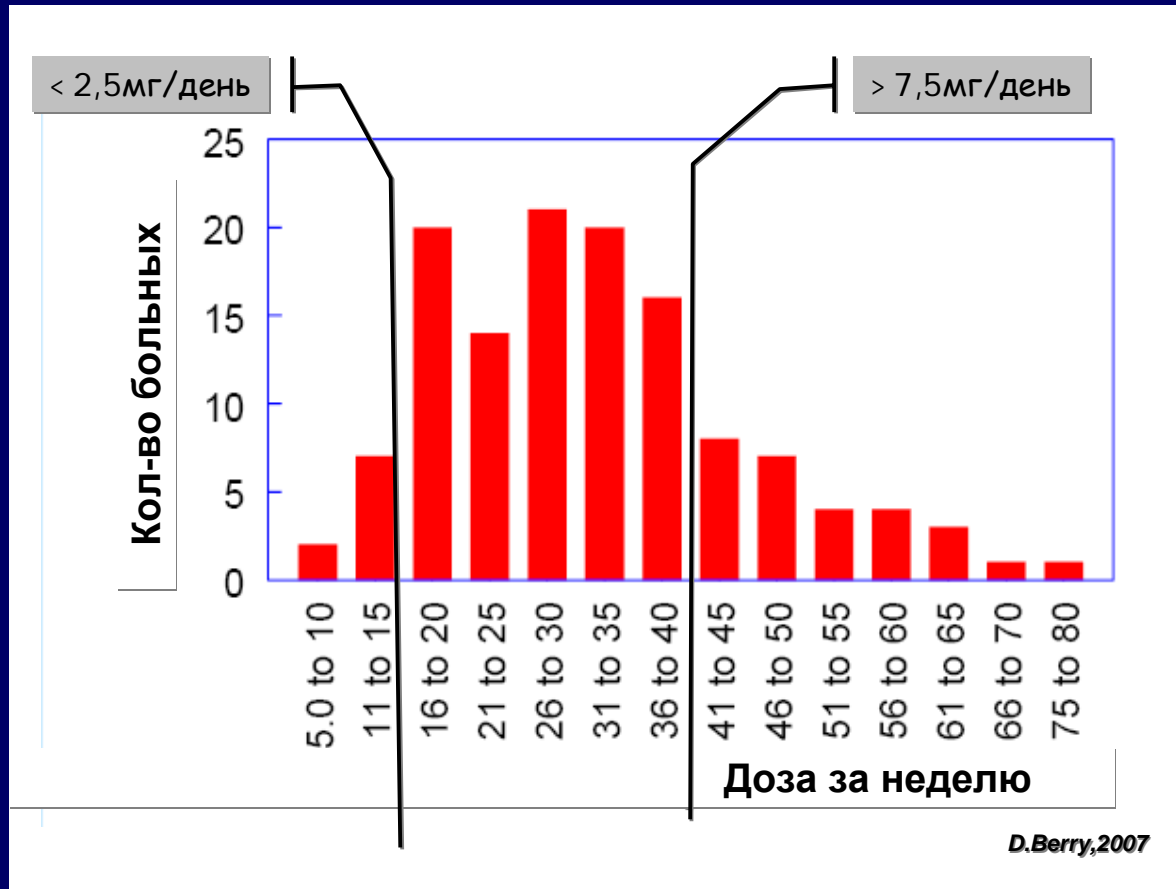
Поддержание целевого МНО

Подбор дозы антагонистов витамина К (варфарина)

Отмена парентерального антикоагулянта:


- как минимум через 5 суток **И**
- не ранее, чем в 2-х последовательных анализах с интервалом примерно 24 ч (два последовательных дня)
МНО будет на нижней границе целевого диапазона (для большинства показаний 2)

Поддерживающая доза варфарина



- Возраст, пол, раса, масса тела
- Сопутствующие заболевания
- Пища (содержание витамина К)
- Лекарства
- Полиморфизм генов P450 2C9 и VCORK1

Ожидаемые поддерживающие дозы варфарина (инструкция FDA, 2010)

VCORC1	CYP 2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
			 <p>До максимального МНО иногда >2-4 недель</p>			
GG	5-7 мг	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2 мг
AG	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг
AA	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг

При неизвестном генотипе начинать с 2-5 мг

Алгоритм расчета насыщающей и поддерживающей доз варфарина

www.warfarindosing.org

Required Patient Information

Age: Sex: Ethnicity:

Race:

Weight: lbs or kgs

Height: (feet and inches) or (cms)

Smokes: [Liver Disease:](#)

[Indication:](#)

[Baseline INR:](#) [Target INR:](#) Randomize & Blind

[Amiodarone/Cordarone® Dose:](#) mg/day

[Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor:](#)

[Any azole](#) (eg. Fluconazole):

[Sulfamethoxazole/Septra/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim:](#)

Genetic Information

VKORC1-1639/3673:	<input type="text" value="Not available/pending"/>
CYP4F2 V433M:	<input type="text" value="Not available/pending"/>
GGCX rs11676382:	<input type="text" value="Not available/pending"/>
CYP2C9*2:	<input type="text" value="Not available/pending"/>
CYP2C9*3:	<input type="text" value="Not available/pending"/>
CYP2C9*5:	<input type="text" value="Not available/pending"/>
CYP2C9*6:	<input type="text" value="Not available/pending"/>

[Accept Terms of Use](#)

> ESTIMATE WARFARIN DOSE

Рекомендации Европейского кардиологического общества по лечению фибрилляции предсердий (2010)

“У типичных больных ... систематическое генотипирование обычно не требуется и вряд ли является оправданным с точки зрения соотношения затрат и эффективности,

но эффективность может превысить затраты у больных с высоким риском кровотечений в начале использования антагонистов витамина К”

Подбор дозы варфарина

- обычная доза варфарина в первые 1-2 дня 5-7,5 -(10) мг
- начальная доза варфарина ≤ 5 мг при высоком риске кровотечений, у стариков, лиц с мнестическими расстройствами, при ХСН, болезнях печени, недавней крупной операции, приеме препаратов, повышающих чувствительность к варфарину (амиодарон), **неизвестная генетическая чувствительность**

- Ежедневно или раз в несколько дней, начиная со 2-й или 3-й доз
- При терапевтические значениях МНО 2–3 раза в неделю 1–2 недели
- При сохраняющемся стабильном МНО **не реже 1 раза в 4 недели**

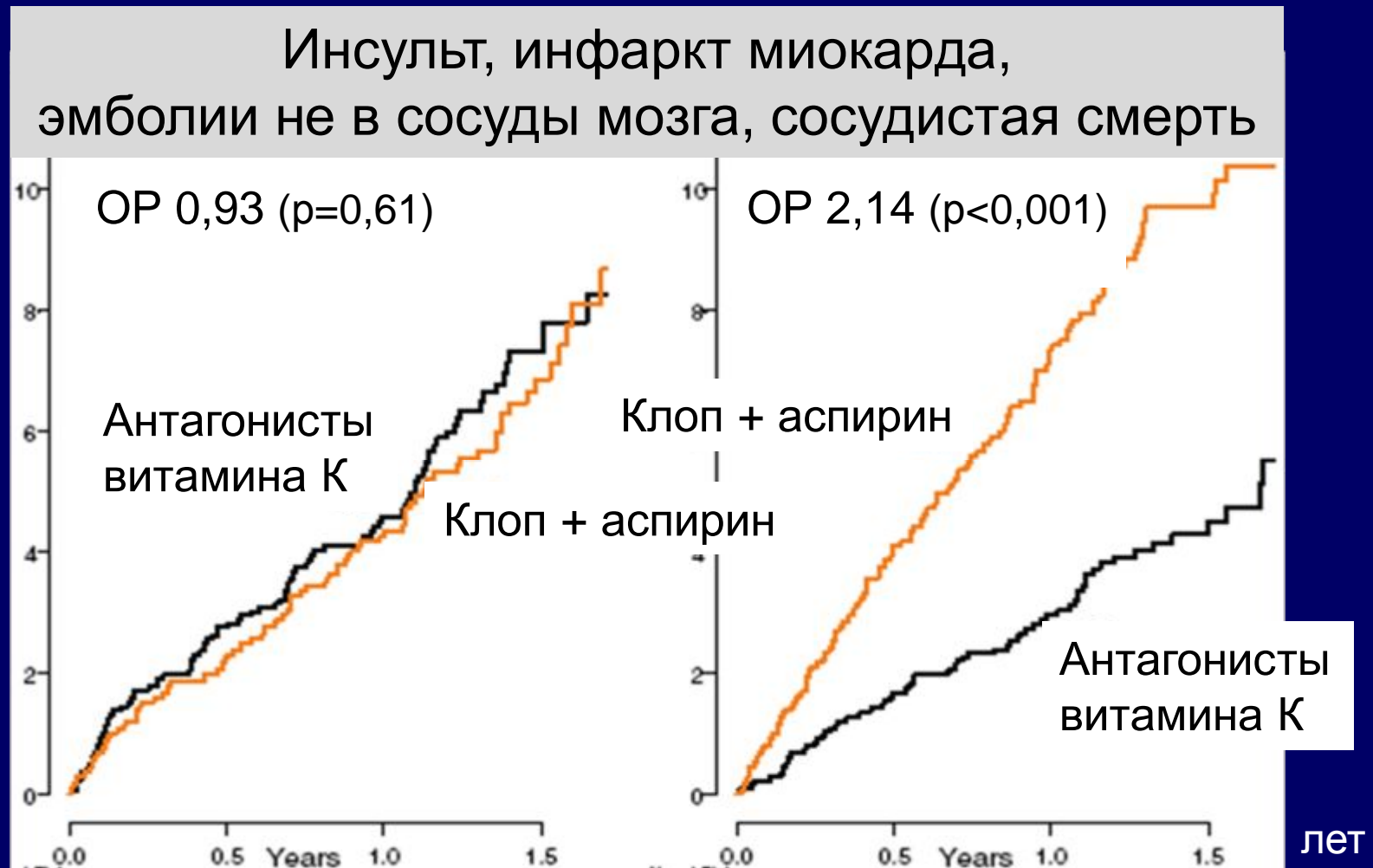
Более частая оценка МНО:

- нестабильном МНО
- появлении кровоточивости
- болезни печени
- интеркуррентные заболевания
- начало применения лекарственных средств, взаимодействующих с антикоагулянтами непрямого действия
- крупные изменения в диете и характере употребления алкоголя
- недостаточная приверженность к лечению

Антагонисты витамина К и сочетание аспирина с клопидогрелом при неклапанной ФП

Исследование ACTIVE W (n=6 706)

МНО 2-3 <65% измерений МНО 2-3 ≥65% измерений



Самостоятельное мониторирование МНО: мета-анализ 14 рандомизированных исследований

Самостоятельное мониторирование МНО способствует достоверному снижению:

- риска смерти на 39%
- риска тромбоэмболий на 55%
- риска крупных кровотечений на 35%

Самостоятельное мониторирование МНО и коррекция дозы антагониста витамина К способствует достоверному снижению:

- риска смерти на 63%
- риска тромбоэмболий на 75%

В обоих случаях
Увеличивается время нахождения МНО
в терапевтическом диапазоне

Прекращение антитромботического действия антагонистов витамина К

- Отмена препарата

Варварин



Около 5 суток

МНО <1,5

- Нейтрализация эффекта

витамин К₁ 1-2,5 (-5-10) мг внутрь или в/в

- эффект через 24-48 ч

- длительное устранение действия АВК

- В/венное введение полноценных ФСК

свежезамороженная плазма

- нужны большие объемы

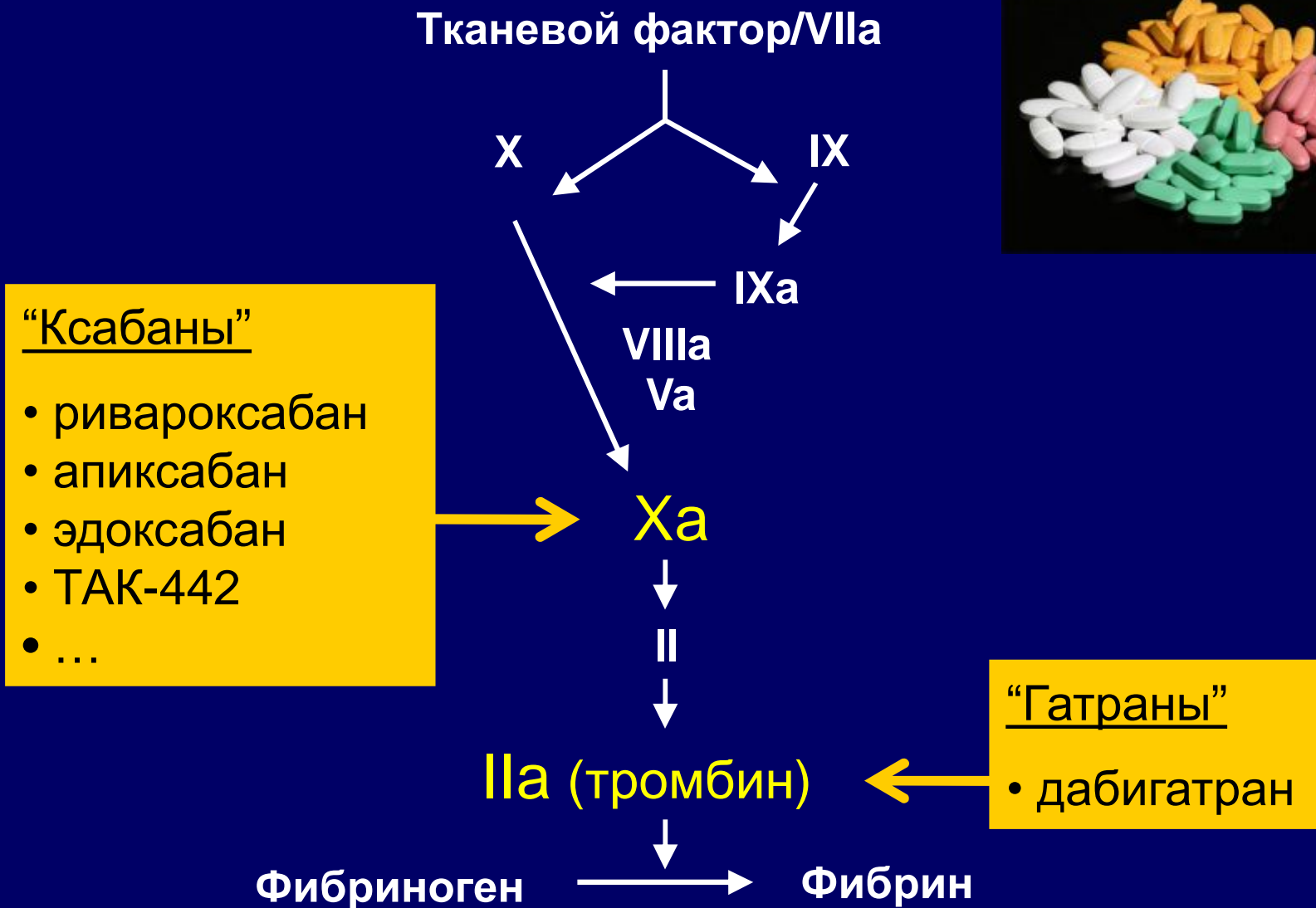
протромбиновый комплекс

- быстрый способ

- Введение прокоагулянтов

рекомбинантный ФСК VIIa

Новые избирательные пероральные антикоагулянты



Новые пероральные избирательные антикоагулянты

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none">• прием внутрь	<ul style="list-style-type: none">• у некоторых прием 2 раза в сутки
<ul style="list-style-type: none">• фиксированная доза	<ul style="list-style-type: none">• некоторые выводятся почками
<ul style="list-style-type: none">• предсказуемый ответ	<ul style="list-style-type: none">• стоимость
<ul style="list-style-type: none">• нет необходимости в обязательном мониторинговании эффекта	<ul style="list-style-type: none">• нет возможности монитировать эффект
<ul style="list-style-type: none">• нет иммунной тромбоцитопении	<ul style="list-style-type: none">• изучены на ограниченном контингенте больных
<ul style="list-style-type: none">• нет некрозов кожи	<ul style="list-style-type: none">• нет антидота
<ul style="list-style-type: none">• мало лекарственных взаимодействий	
<ul style="list-style-type: none">• в профилактике ВТЭО в ортопедии первая доза <u>после</u> операции	

Новые пероральные избирательные антикоагулянты

	Апи- ксабан	Рива- роксабан	Даби- гатрана этексилат
Нейтрализация ФСК	Ха	Ха	IIa
Кратность приема	2 р/сут	1 р/сут	1-2 р/сут
Биодоступность	60%	80%	6%
$T_{1/2}$	12 час	7-11 час	15-17 час
Выведение почками	25%	66%	80%
Взаимодействия	Сильные ингибиторы CYP3A4	Сильные ингибиторы gp P или CYP3A4	Сильные ингибиторы gp P