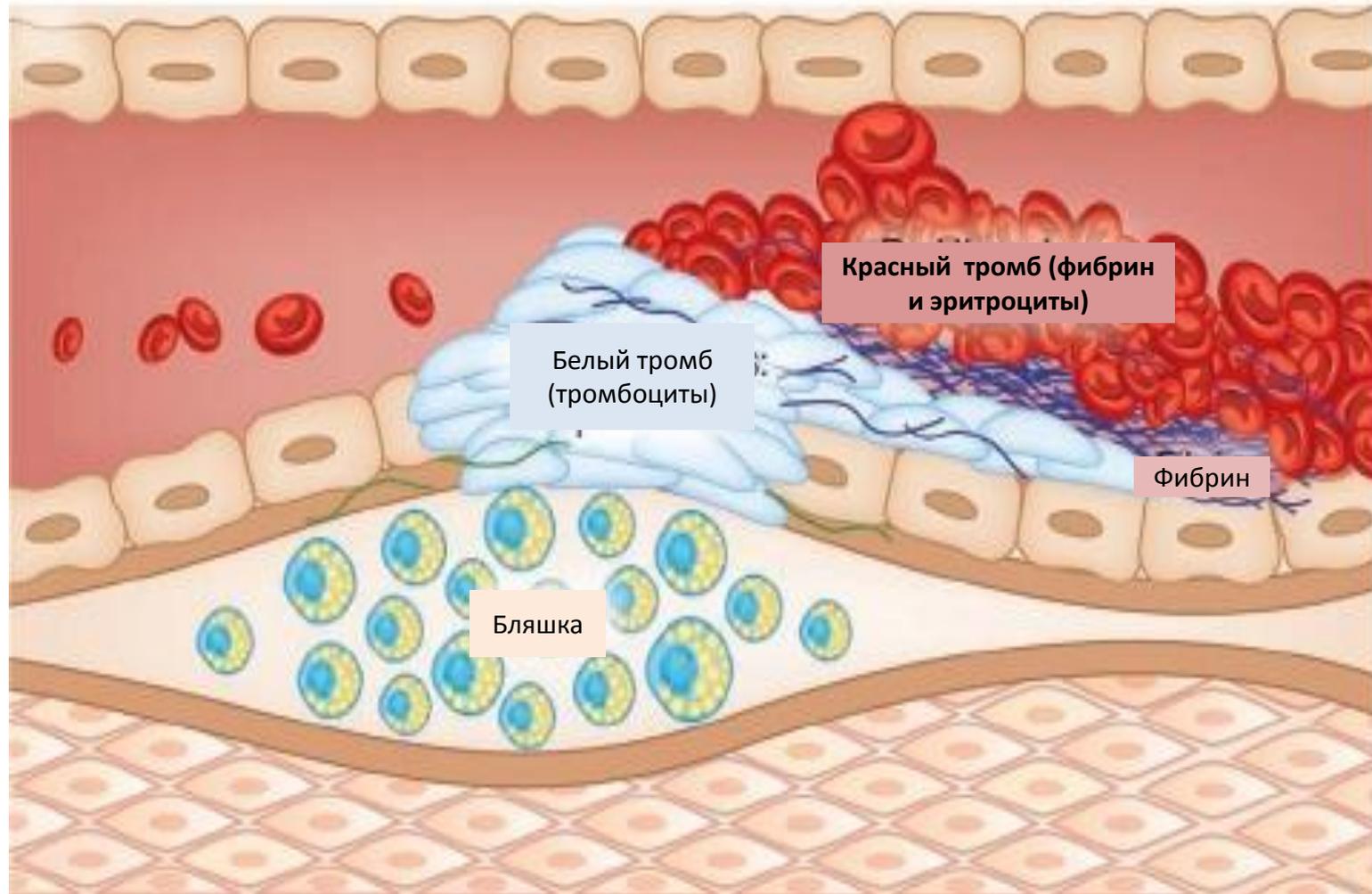


Патогенез артериальных и венозных  
тромбозов. Классификация  
антитромботических препаратов.  
Современные пероральные  
антикоагулянты.

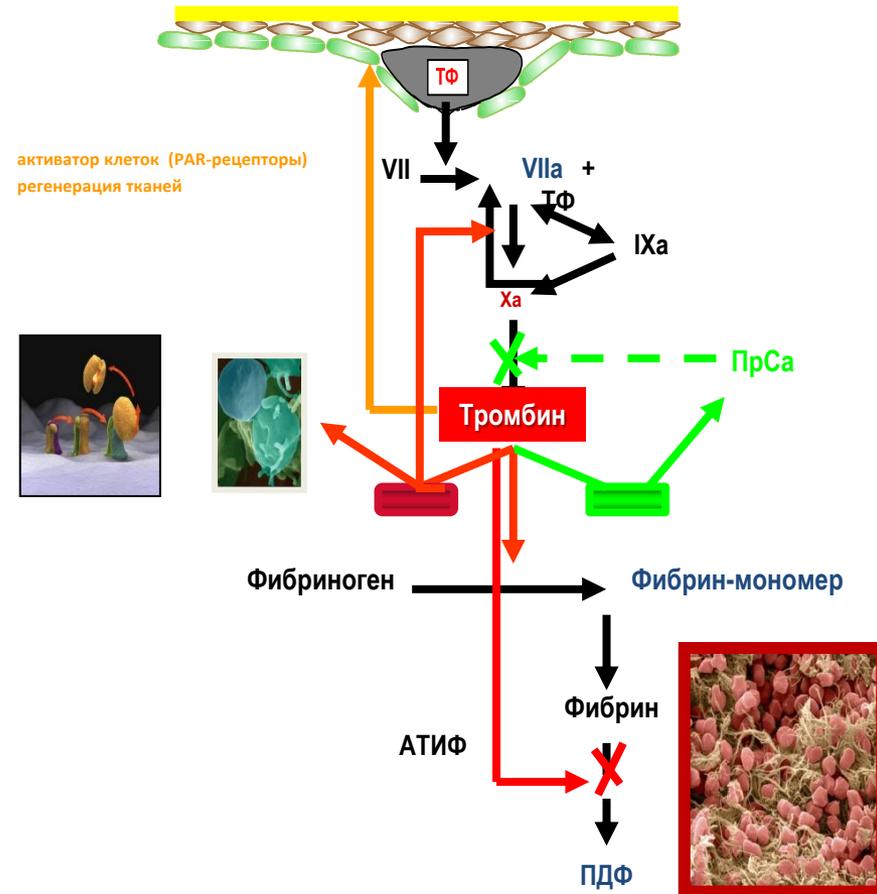
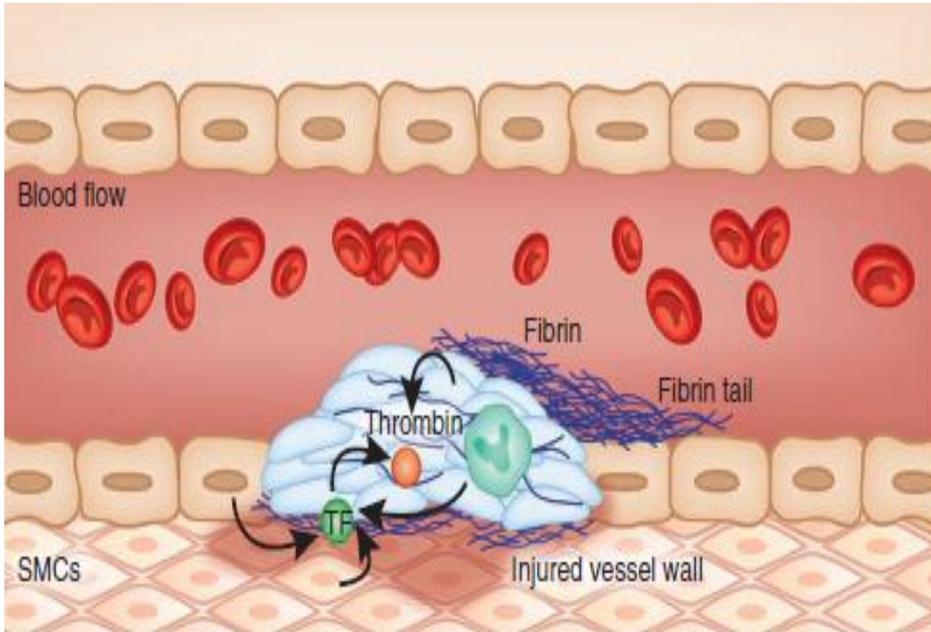
Проф. Е.П.Панченко  
Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова  
ФГБУ РКНПК МЗ РФ

2014год

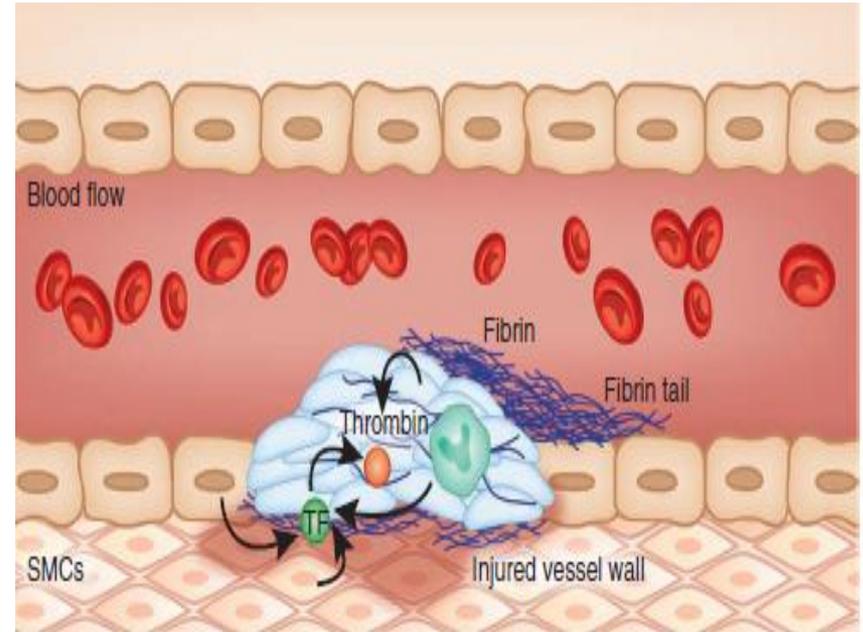
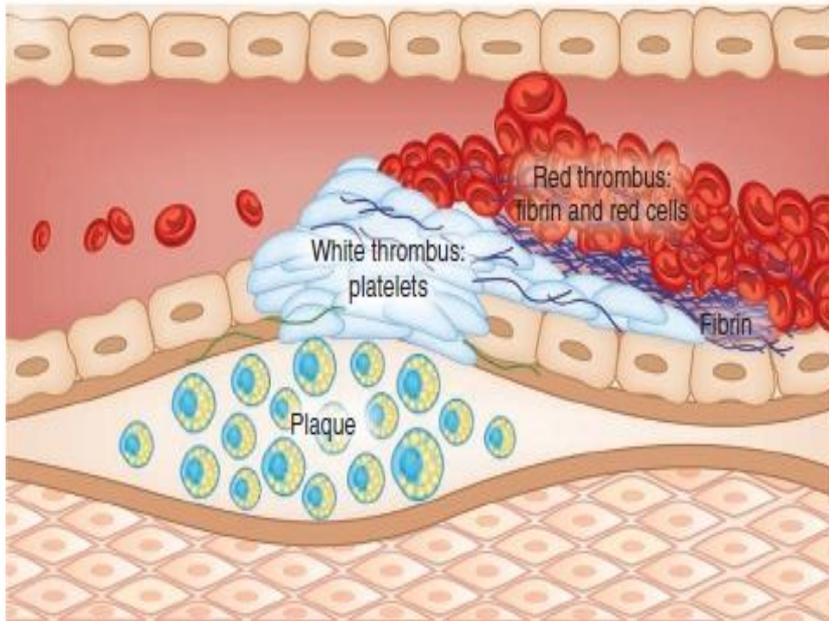
# ПАТОГЕНЕЗ АРТЕРИАЛЬНОГО ТРОМБОЗА



# ПАТОГЕНЕЗ АРТЕРИАЛЬНОГО ТРОМБОЗА



# ПАТОГЕНЕЗ АРТЕРИАЛЬНОГО ТРОМБОЗА



Два одновременно протекающих процесса:

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

# Венозный тромбоз

возникает в силу сочетанного влияния  
целого ряда общих расстройств и местных  
факторов, которые определяют  
локализацию поражения, его  
распространённость и возможные  
осложнения.

# Что способствует возникновению 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/м<sup>2</sup>)
- 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%
<b>Фактор V-Лейден</b>	3 – 5	0.49	2 г. – 7%
<b>Протромбин G20210A</b>		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)

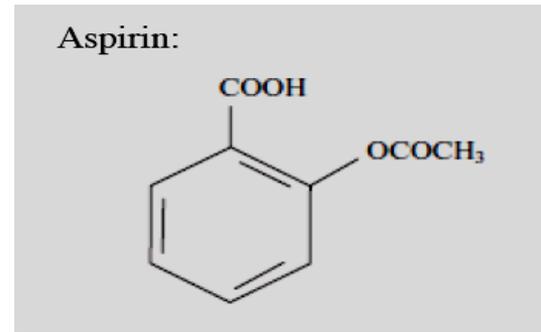
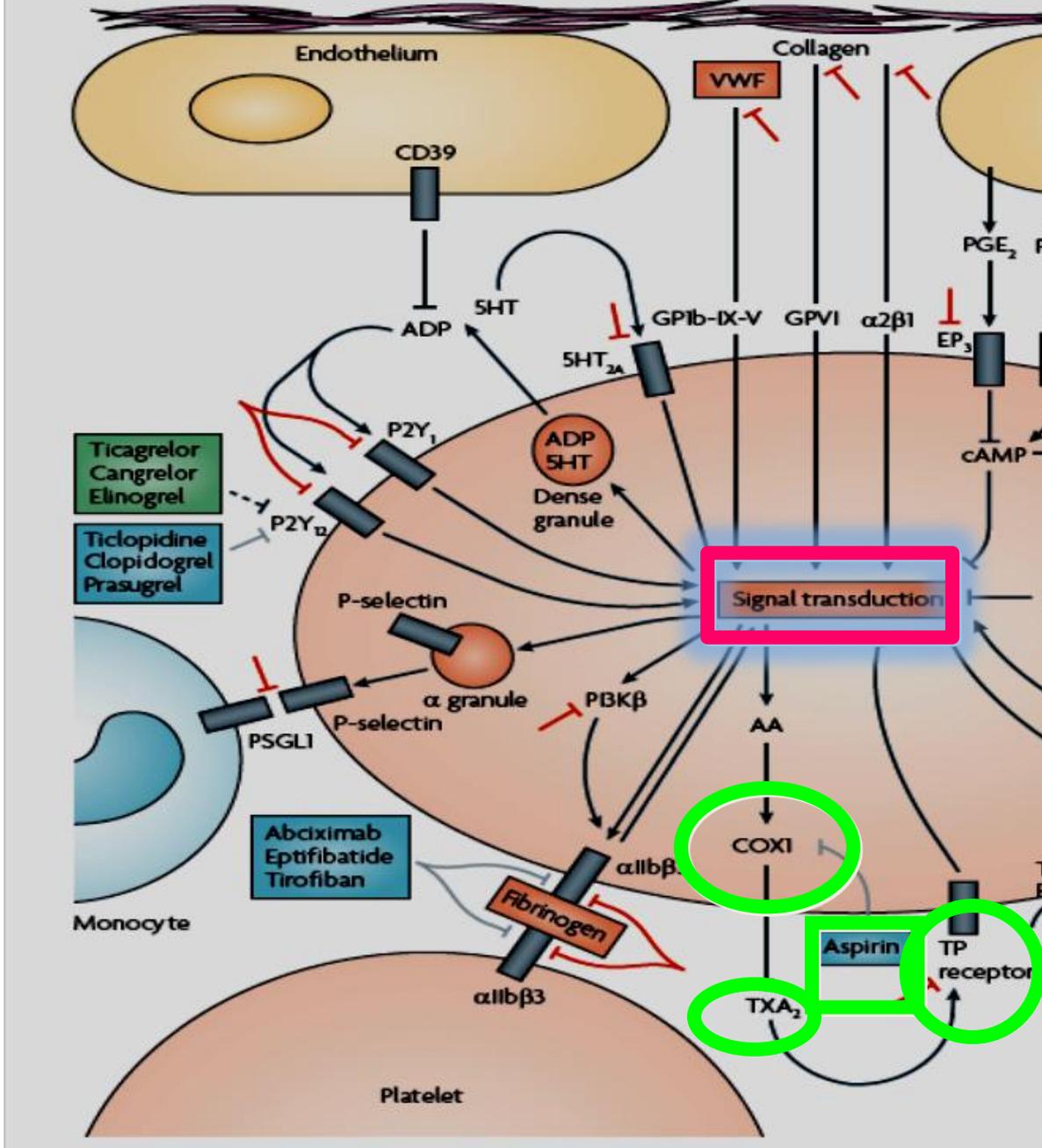
## II. РАЗРУШЕНИЕ ТРОМБОВ

тромболитики

# Антитромбоцитарные препараты, доказавшие свою эффективность при ССЗ

1. Ацетилсалициловая кислота (Аспирин)
  2. Ингибитор фосфодиэстеразы (Дипиридамол)
  3. Ингибиторы P<sub>2</sub>U<sub>12</sub> 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)

1. Тромбоцит не имеет ядра и поэтому в нём не происходит ресинтеза белка
2. Тромбоцит живёт в кровотоке 7 дней
3. Поэтому тромбоциты, подвергнутые воздействию антиагреганта с необратимым действием не могут восстановить свою функцию



1. необратимо ингибирует ЦОГ-1 → снижается образование TXA<sub>2</sub>
2. быстро всасывается в желудке и тонком к-ке
3. пиковая конц-я в плазме через 30-40 минут
4. у киш.-раств. форм пик в плазме через 3-4 часа
5. подавляет функцию тромбоцитов через 60 минут
6. период полужизни всего 15-20 минут
7. из-за необратимости действия на тромбоциты эффект длится весь период жизни тромбоцита (7 дней)

## Дозы аспирина и ↓ риска ССЭ у больных высокого риска

Aspirin Dose, mg/d	No. Trials	No. Patients	↓ OP (%)	6
500-1,500	34	22,451	19 ± 3	
160-325	19	26,513	26 ± 3	
75-150	12	6,776	32 ± 6	
< 75	3	3,655	13 ± 8	

## Заболевания, при которых показана эффективность аспирина и минимальные эффективные дозы

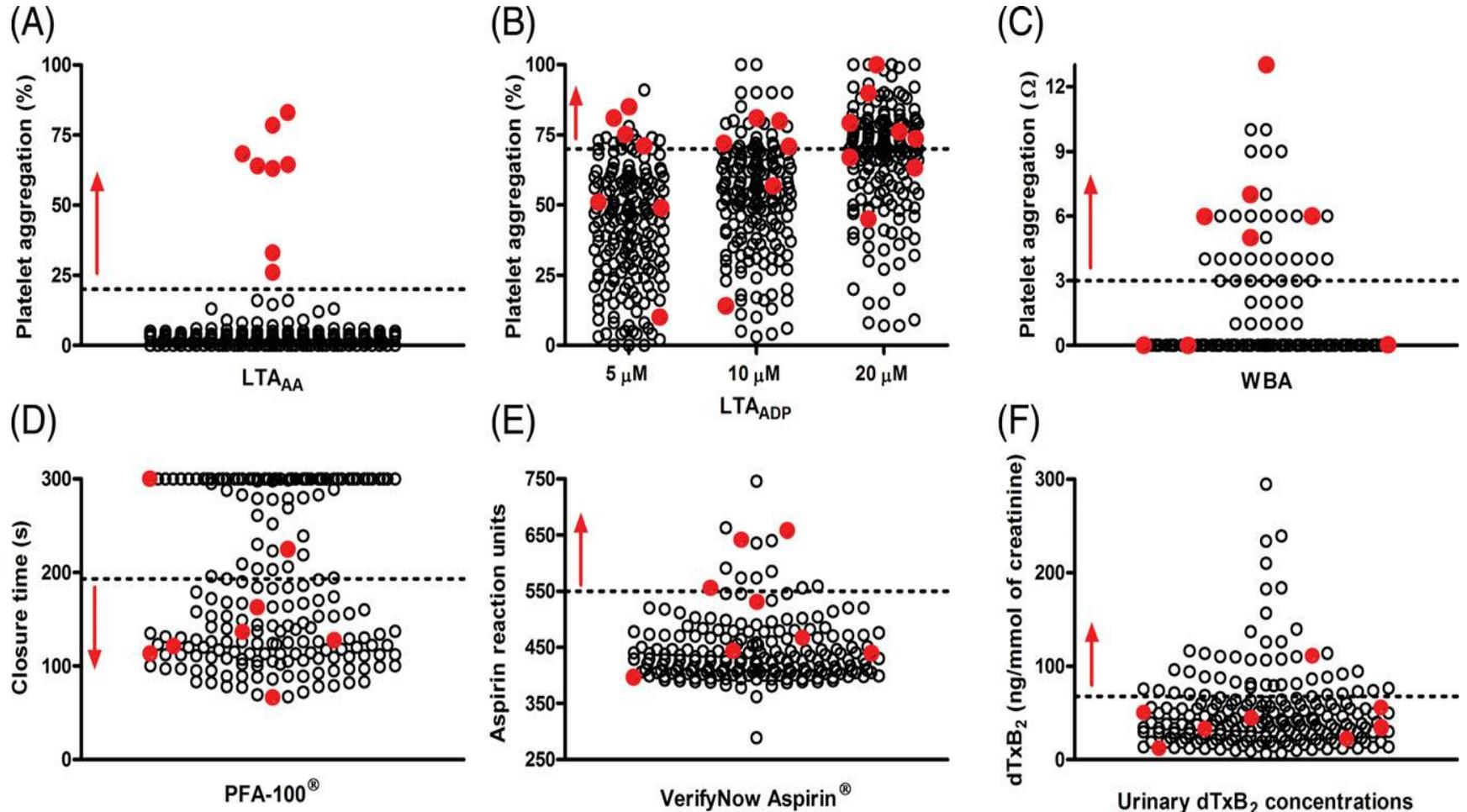
Заболевания	Минимальная эффективная доза (мг)
ТИА/ИИ	50
Мужчины высокого риска (первичная профилактика)	75
АГ	75
Стабильная стенокардия	75
Нестабильная стенокардия	75
Значимые стенозы в сонных артериях	75
Полицитемия	100
Острый инфаркт миокарда	160
Острый ишемический инсульт	160

# ПОЛЬЗА И ВРЕД ПРОФИЛАКТИКИ АСПИРИНОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ССЗ

	<b>Польза аспирина</b> Кол-во больных, у которых аспирин предотвратит ССЭ (на 1000 пролеченных в год)	<b>Вред аспирина</b> Кол-во больных, у которых аспирин вызовет Б. ЖКТ кров. (на 1000 пролеченных в год)
Наличие риска ССЗ (низкий-высокий)	1-2	1-2
АГ	1-2	1-2
<b>ХИБС (стабильная стенокардия)</b>	<b>10</b>	1-2
<b>Перенесенный ИМ</b>	<b>20</b>	1-2
<b>Нестабильная стенокардия</b>	<b>50</b>	1-2

# Резистентность к аспирину: сравнение 6-и методов оценки функции тромбоцитов

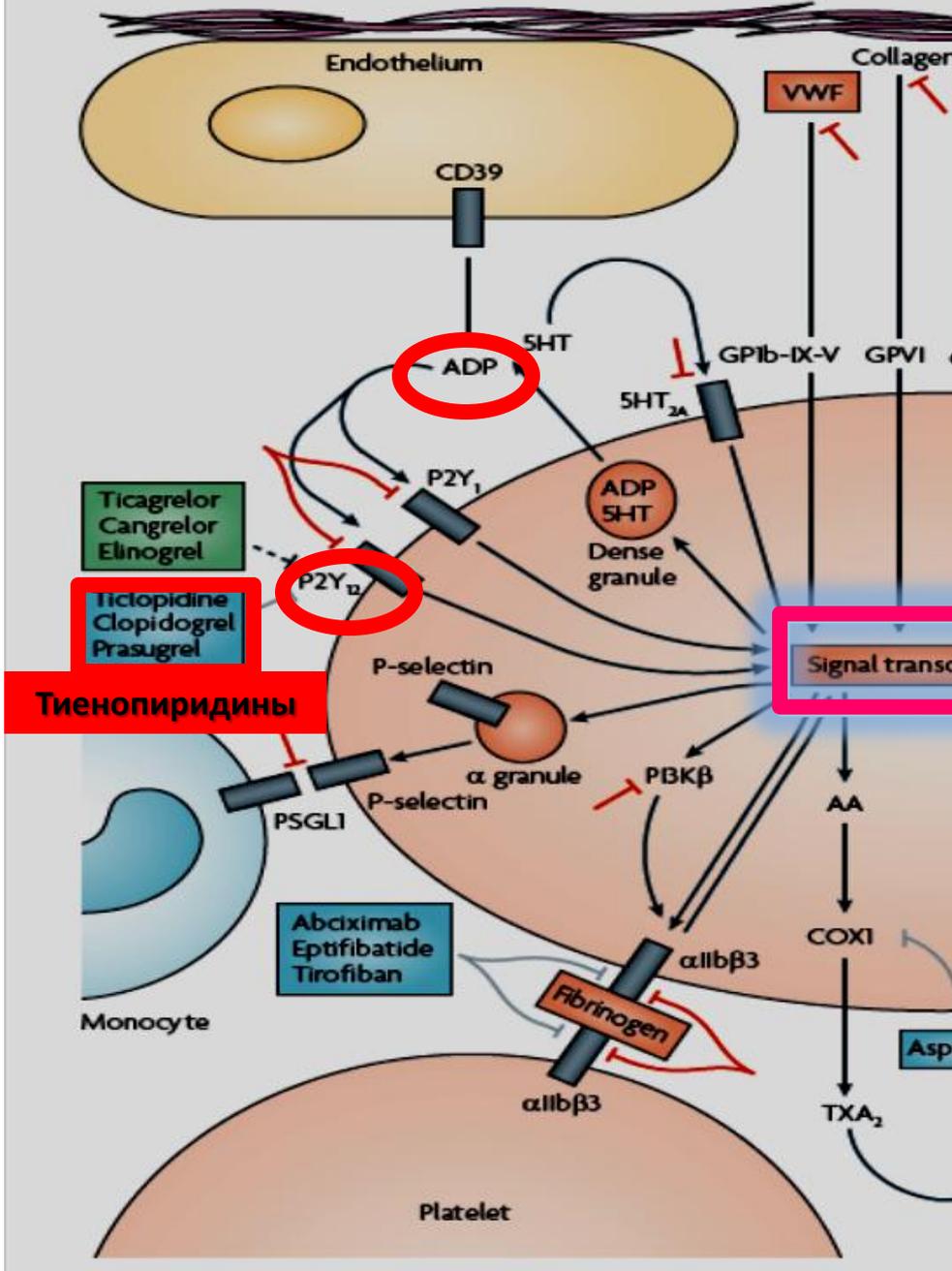
201 б-ной стаб. ИБС, получавших аспирин  $\geq 80$  мг/сутки,  $\geq 1$  месяца



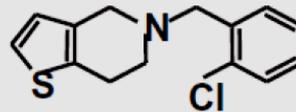
# ***Кому и как назначить аспирин?***

***(Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agent)***

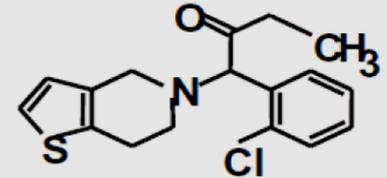
- **Аспирин** в суточной дозе 75-100 мг рекомендован для длительной профилактики сердечно-сосудистых эпизодов у больных высокого риска (**>3% С-С эпизодов в год**)
- Использовать нагрузочную дозу 160-325 мг при необходимости быстрого эффекта
- *Нет необходимости изучать функцию тромбоцитов для оценки антитромбоцитарного эффекта аспирина у больного*
- Рутинное назначение ингибиторов протонной помпы или цитопротекторов у больных, принимающих аспирин не показано



Ticlopidine:



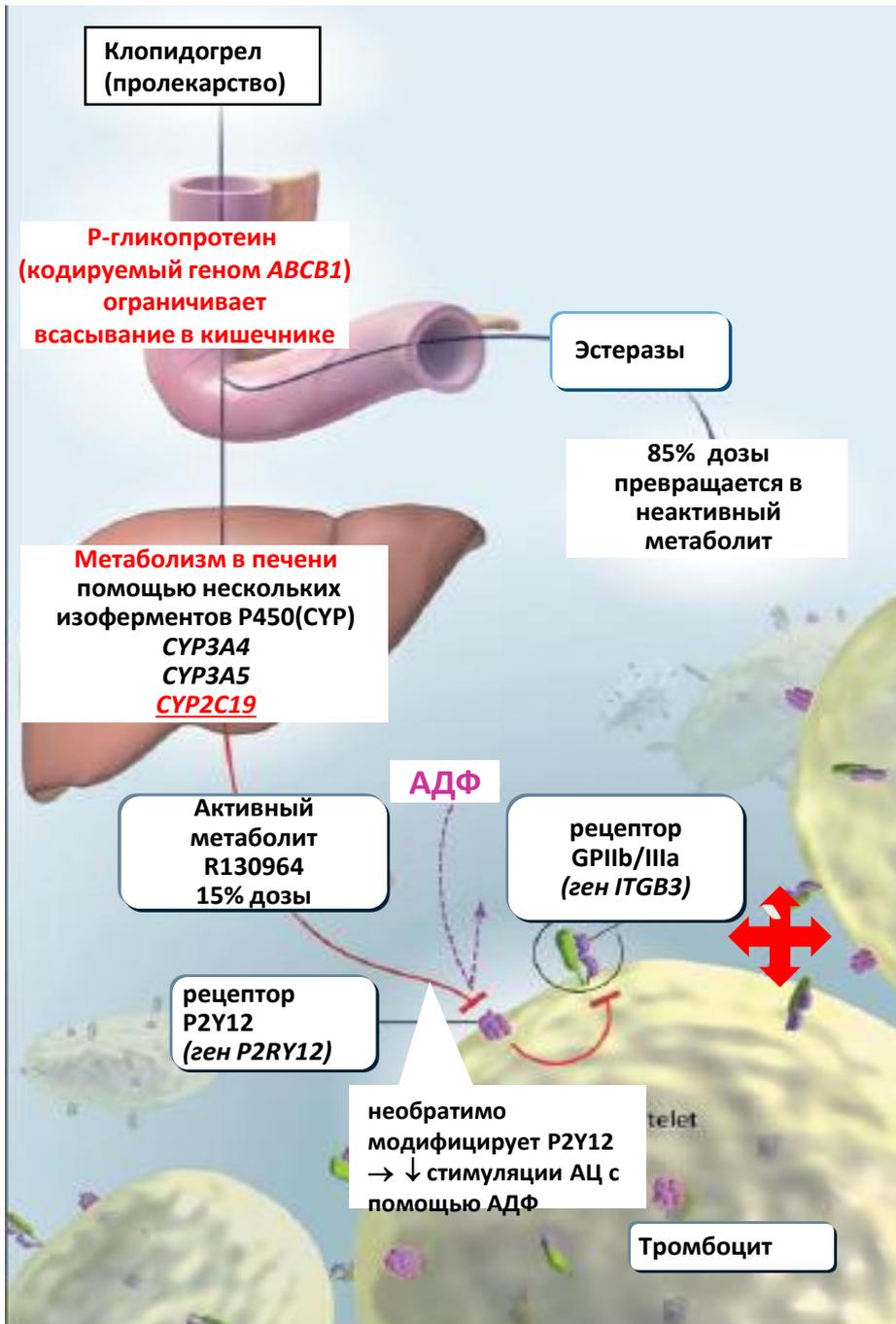
Clopidogrel:



### КЛОПИДОГРЕЛ

- селективная блокада АДФ-вызванной агрегации тромбоцитов
- пролекарство - действует превращаясь в печени в активный метаболит(ы)
- нет эффекта in vitro
- необратимо модифицирует рецептор P2Y<sub>12</sub> → ↓ стимуляции аденилатциклазы с помощью АДФ
- ↓ АДФ-связывающих мест без изменения афинности
- устойчивая модификация P2Y<sub>12</sub> рецептора, зависит от длительности приёма, дозы
- макс эффект в дозе 400 мг → 2 часа;
- в дозе 75 мг/день → 4-7 дней (T1/2 = 8ч.)
- функция тромбоцитов восстанавливается через 7 дней после отмены

# БЕЛКИ С ИЗВЕСТНЫМИ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ПОЛИМОРФИЗМАМИ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СОДЕРЖАНИЕ АКТИВНОГО МЕТАБОЛИТА КЛОПИДОГРЕЛА



## Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events

Tabassome Simon, M.D., Ph.D., Céline Verstuyft, Pharm.D., Ph.D., Murielle Mary-Krause, Ph.D., Lina Quteineh, M.D., Elodie Drouet, M.Sc., Nicolas Méneveau, M.D., P. Gabriel Steg, M.D., Ph.D., Jean Ferrières, M.D., Nicolas Danchin, M.D., Ph.D., and Laurent Becquemont, M.D., Ph.D., for the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators

This article (10.1056/NEJMoa0808227) was published at NEJM.org on December 22, 2008.

N Engl J Med 2009;360:363-75.

# Полиморфизмы гена P4502C19, контролирующего метаболизм клопидогрела

«Дикий (нормальный) генотип»  
*CYP2C19\*1/\*1*  
(у 74% европейцев)  
Нормально функционирующие аллели

Полиморфизмы  
*CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*3*  
(~25%)

т.н.основные аллели со сниженной функциональной активностью

Ассоциируются:

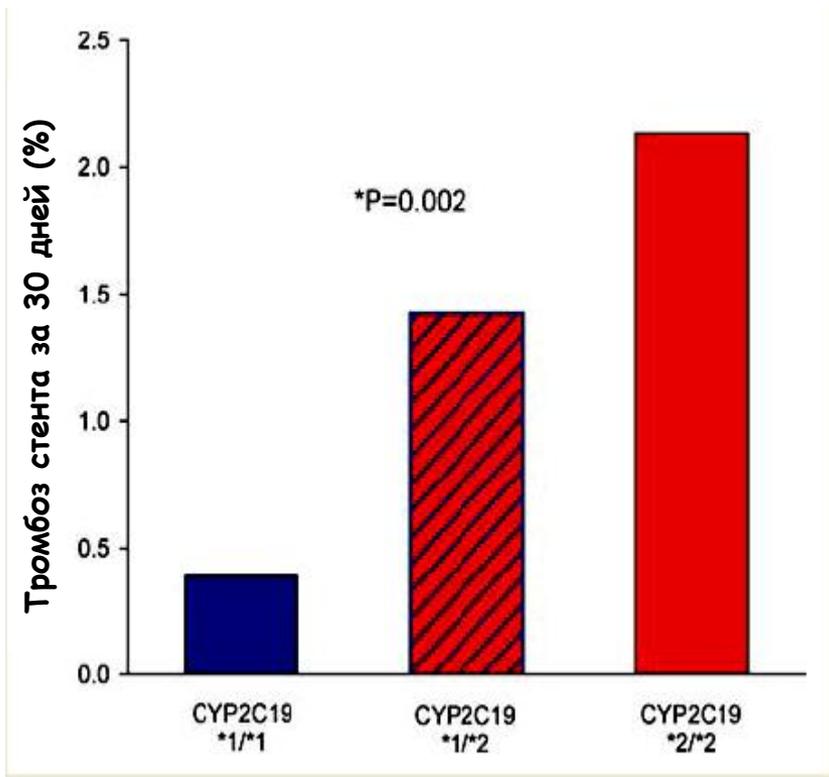
- со снижением активного метаболита клопидогрела
- меньшим подавлением функции тромбоцитов
- большей частотой тромботических исходов

Редко встречающиеся аллели со сниженным метаболизмом:

- *CYP2C19\*4*
- *CYP2C19\*5*
- *CYP2C19\*6*
- *CYP2C19\*7*
- *CYP2C19\*8*

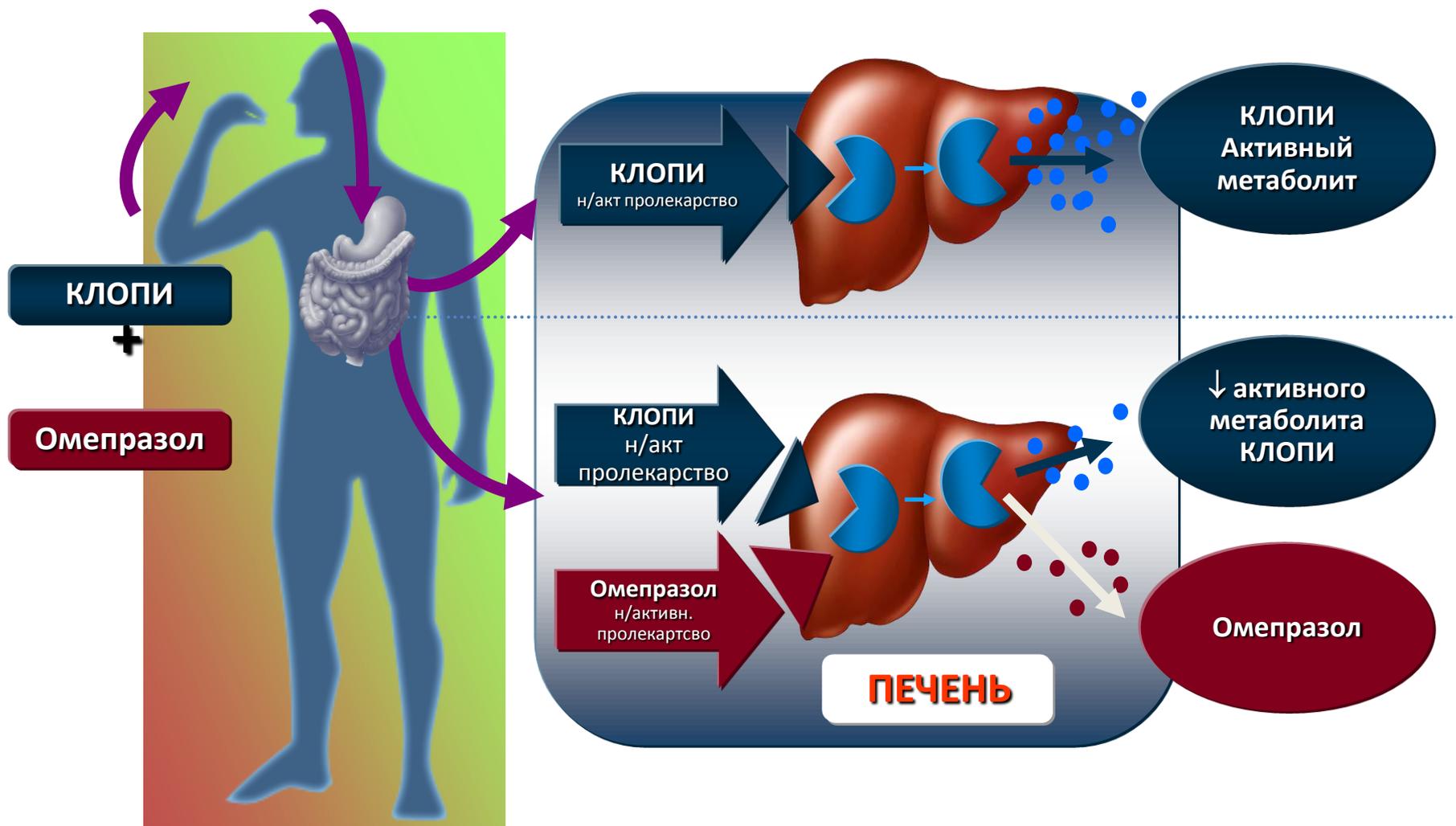
Не имеют большого практического значения

# Тромбозы стентов и варианты носительства CYP2C19 у больных ОКС, получающих клопидогрел



Вариант CYP2C19	ОР (95%ДИ)	%
*1/*1 (дикий тип)	1	0,87%
*1/*2 (гетерозигота)	3,34 (1,84=5,93)	2,94%
*2/*2 (гомозигота)	4,68 (1,55-14,11)	4,87%

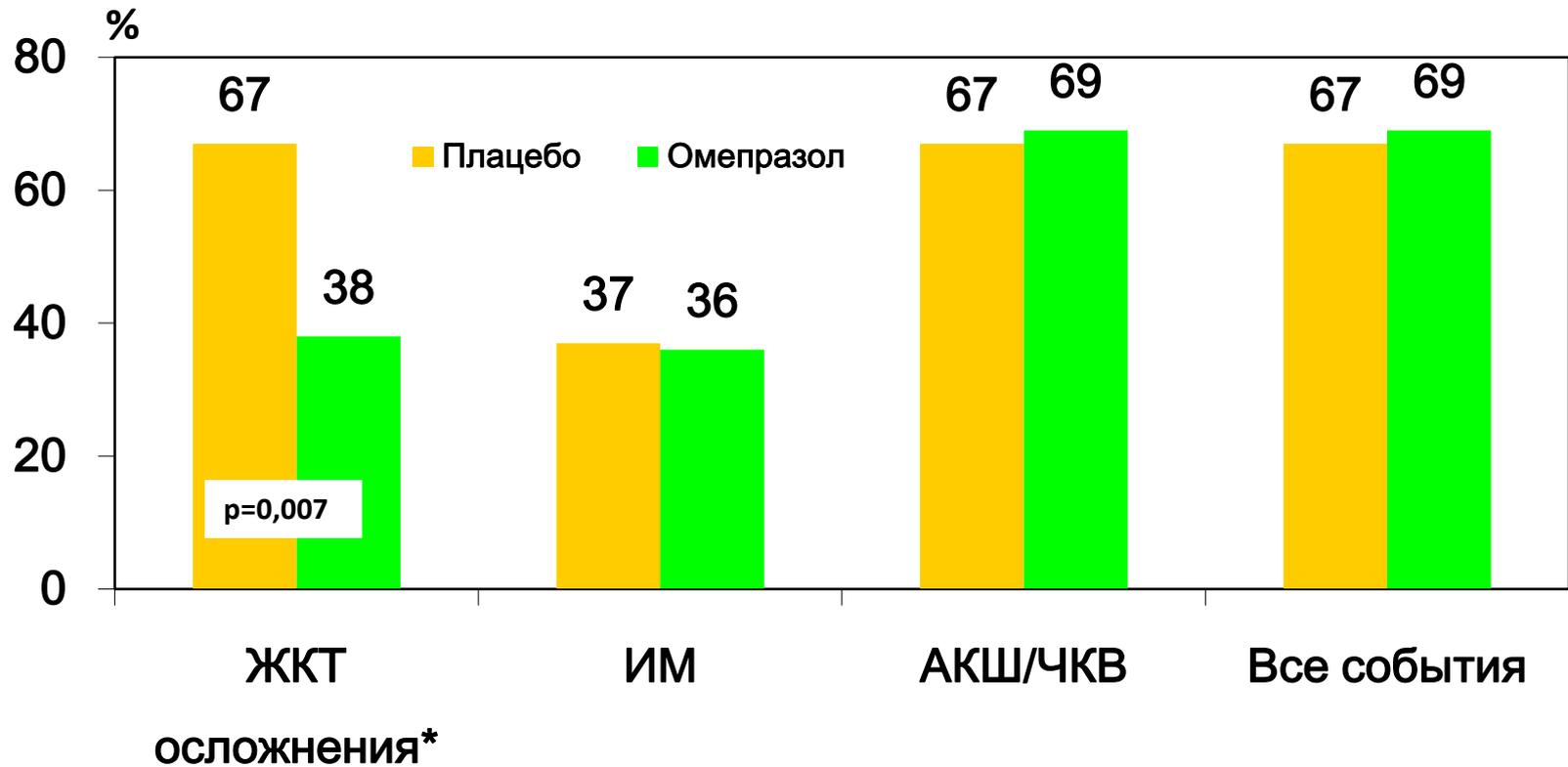
# Метаболизм клопидогрела и омепразола



# COGENT- 3 фаза

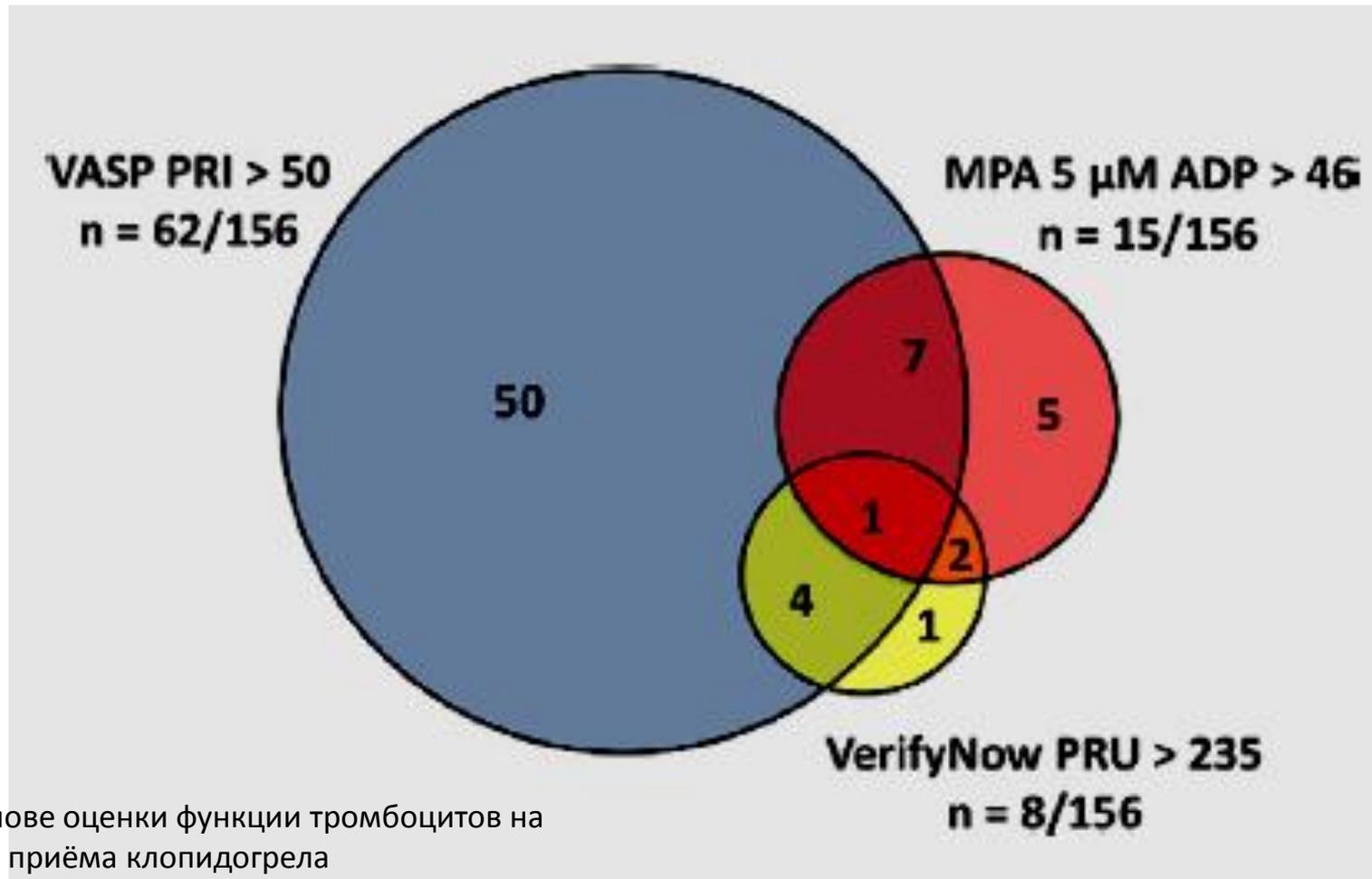
□ CGT-2168 (75 мг клопидогреля+ 20 мг омепразола) у больных с ОКС или ЧКВ

- 3627 больных из 5000 запланированных
- Средний период наблюдения 133 дня, макс.362 дня
- Ограничения: прекращено досрочно из-за банкротства спонсора



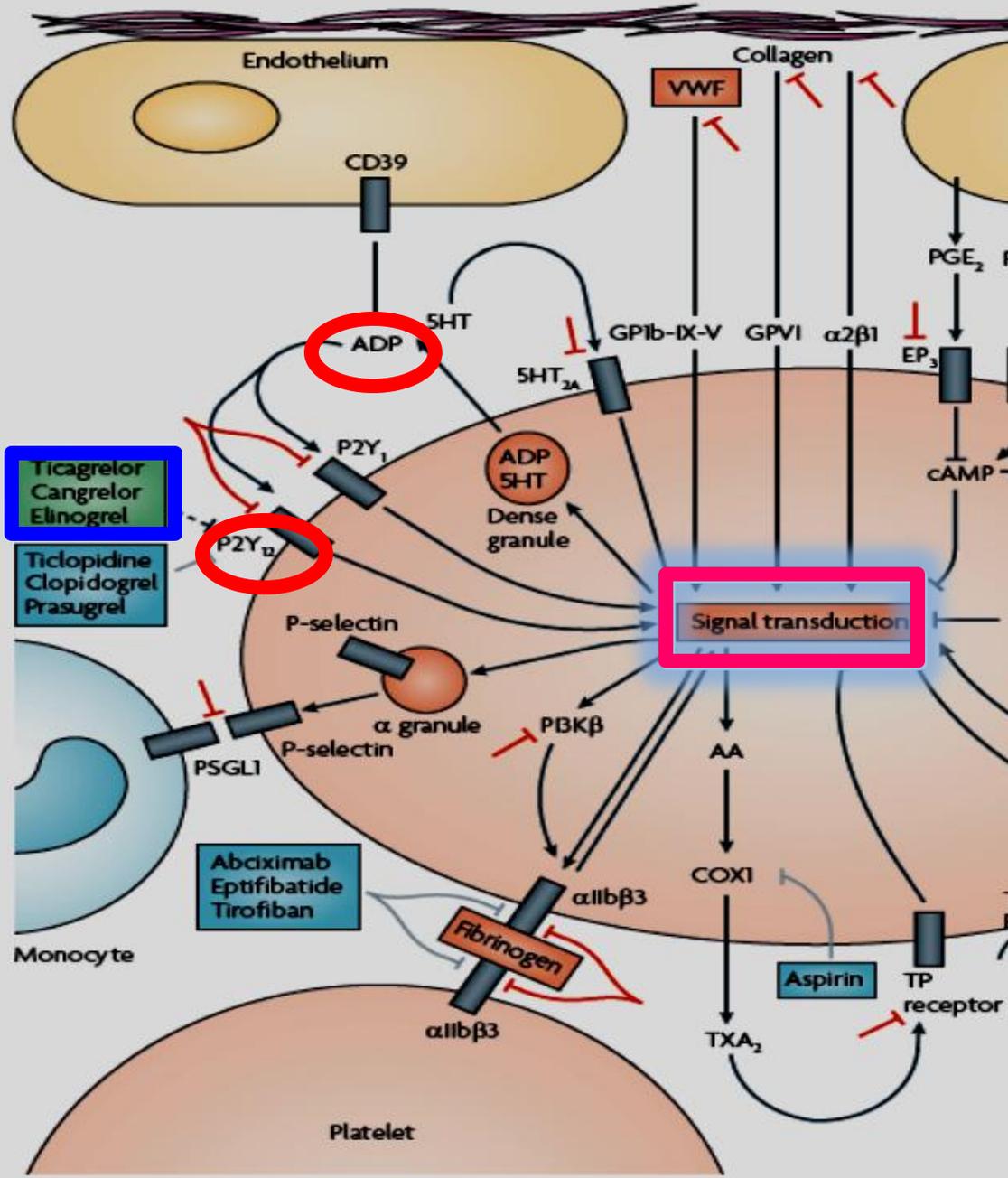
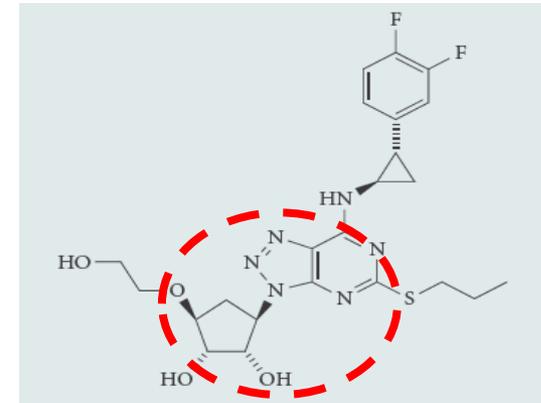
\*-кровотечения, боли, эррозии

# Доля лиц\* с высокой ОРТ по данным различных методов оценки функции тромбоцитов



\*- на основе оценки функции тромбоцитов на 9-й день приёма клопидогрела

# Тикагрелор



- Новый химический класс P2Y<sub>12</sub> ингибиторов -Цикло-пентил-триазоло-пиримидин (структура молекулы похожа на аденозин)
- Не пролекарство, не активируется в печени
- Начало действия в течение 2-х часов; пик в плазме через 2–3 часа
- Сильнее и быстрее, чем клопидогрел ингибирует тромбоциты
- Обратимое связывание
- Степень ингибирования зависит от концентрации в плазме
- Действие прекращается через 36–48 часов<sup>6</sup>
- Функция восстанавливается у всех живущих тромбоцитов

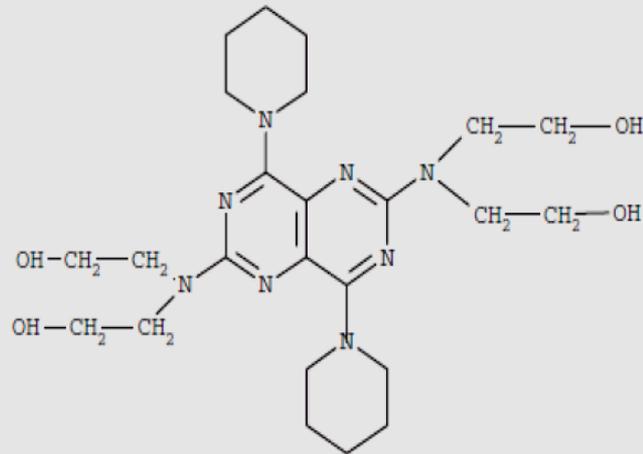
# Ингибиторы P<sub>2</sub>U<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов

	Клопидогрел	Празугрел	Тикагрелор
Класс	Тиенопиридин	Тиенопиридин	Триазолопиримидин
Обратимость действия на тромбоциты	Необратимо	Необратимо	Обратимо
Метаболизм в печени	Пролекарство 2 превращения в печени	Пролекарство 1 превращение в печени	Активное лекарство
Начало действия (подавление АТ на 50%)	2-4 часа	30 минут	30 минут
Длительность эффекта	3-10 дней	5-10 дней	3-4 дня
Прекращение действия	медленно	медленно	быстрее
Прекращение приёма перед операцией	5 дней	7 дней	5 дней
Лекарственная форма, кратность приёма	Таблетки, 1 раз в день	Таблетки, 1 раз в день	Таблетки, 2 раза в день
Клинический эффект vs клопидогрел		Эффективнее, но не у всех	Эффективнее

# Частота побочных действий тикагрелора (по результатам PLATO)

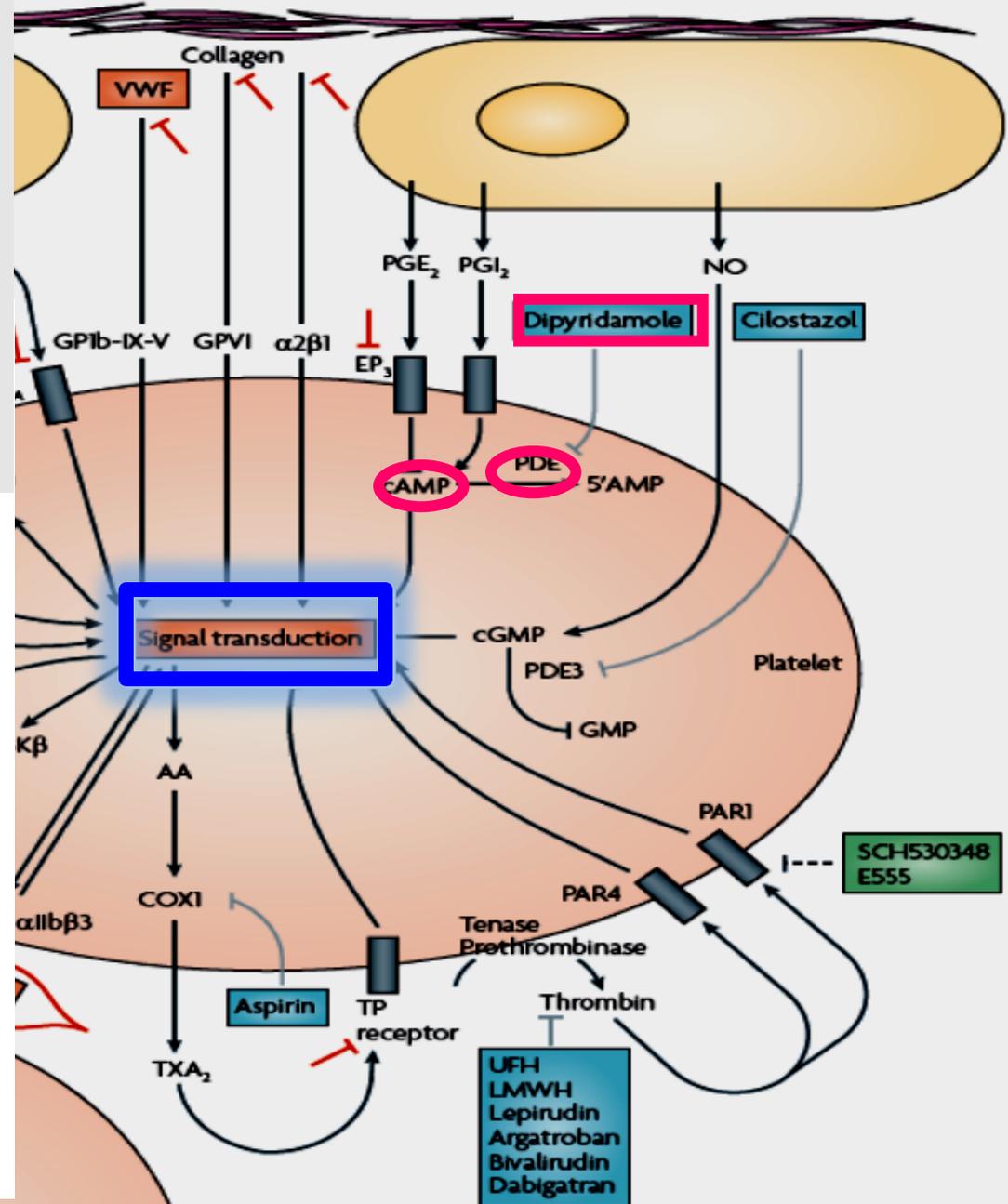
Побочное действие	Тика	Клопи	р	Комментарий и рекомендации производителя
Одышка (%)	13,8	7,8	<0,001	Слабая и умеренная, у 30% исчезла через 7 дней/ Чаще у пожилых, у пациентов с ХСН, ХОБЛ, бр.астмой <b>Тика не принимать при наличии связи одышки с тикагрелором</b>
Прекратившие лечение из-за одышки (%)	0,9	0,1	<0,001	
Синкопальные эпизоды, n (%)	100 (1,1)	76 (0,8)	0,08	<b>Мало опыта</b> Тикагрелор использовать с осторожностью: • у пациентов с риском брадикардии (СССУ без ЭКС, с А-В блокада II-III, бради-синкопами) • одновременно с препаратами ↓ ЧСС.
Брадикардия, n (%)	409 (4,4)	372 (4,0)	0,21	
Δ% ↑ Креатинина через 1 месяц (M±SD)	10 ± 22	8 ± 21	<0,001	У 25,5% больных Креатинин ↑ >30% ↑ креатинина >50%, чаще у пациентов > 75 лет, при тяжелой ХПН, при приёме АРА <b>Тикагрелор использовать с осторожностью у пациентов &gt; 75 лет, при тяжелой ХПН, при приёме АРА</b>
Δ% ↑ Креатинина через 12 месяцев (M±SD)	11 ± 22	9 ± 22	<0,001	
Δ% ↑ Креатинина через 1 месяц после прекращ.	10 ± 22	10 ± 22	0,59	
Δ% ↑ МК через 1 месяц (M±SD)	14 ± 46	7 ± 44	<0,001	Мочевая кислота ↑ у 22% пациентов. Побочные явления, связанные с гиперурикемией у 0,5% Подагрический артрит - 0,2% (не связанный с приемом препарата). <b>Тикагрелор использоваться с осторожностью у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. Избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией.</b>
Δ% ↑ МК через 12 месяцев (M±SD)	15 ± 52	7 ± 31	<0,001	
Δ% ↑ МК через 1 месяц после прекращ. (M±SD)	7 ± 43	8 ± 48	0,56	

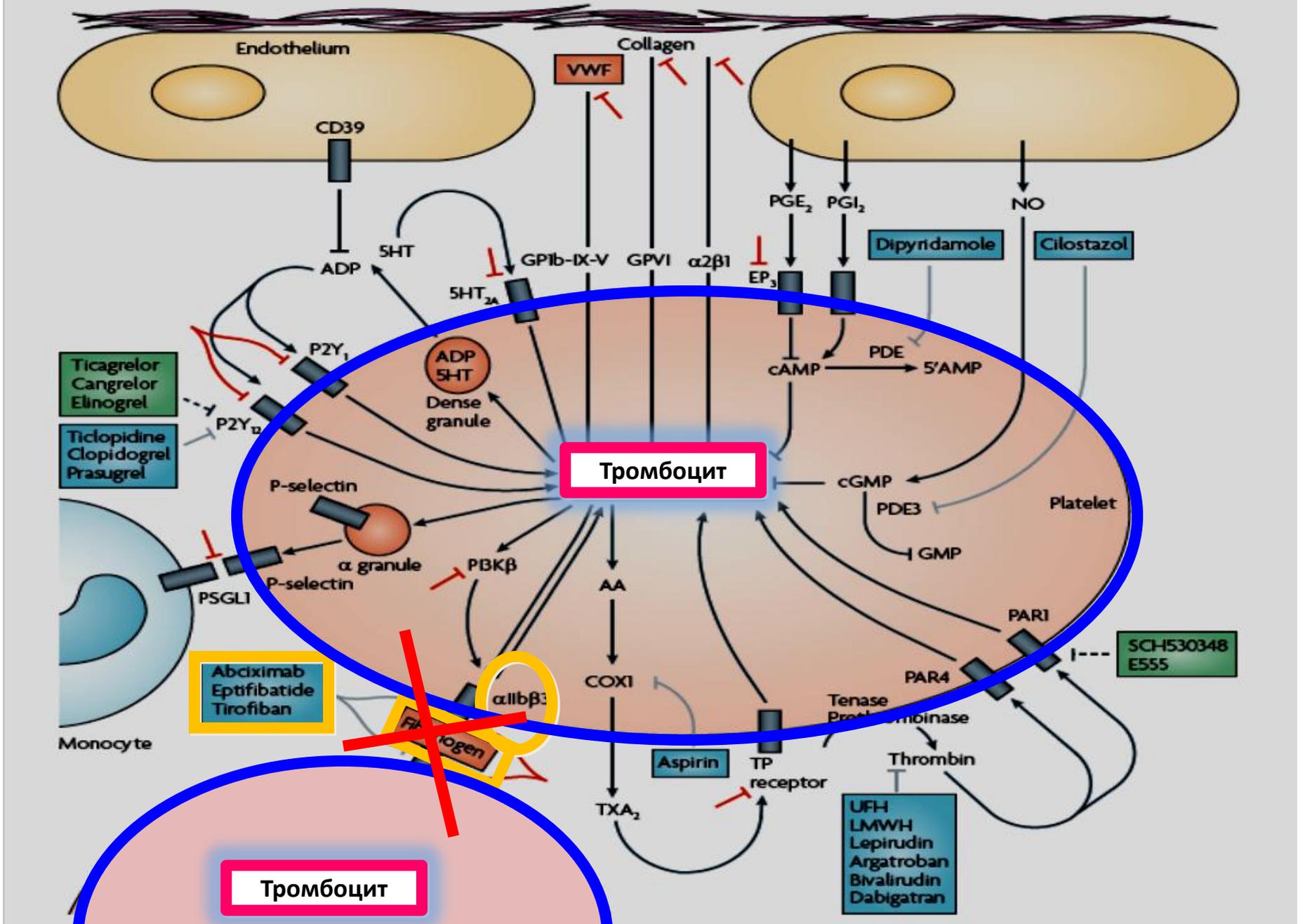
Dipyridamole:



## Дипиридамо́л

- Ингибирует фосфодиэстеразу, что приводит к повышению ц-АМФ и в дальнейшем к ингибированию передачи сигнала в тромбоците и захвата аденозина
- Помимо антитромбоцитарного действия вызывает вазодилатацию
- Много побочных эффектов: головная боль, головокружение, гипотония, тошнота, диарея, боли в животе, сыпь



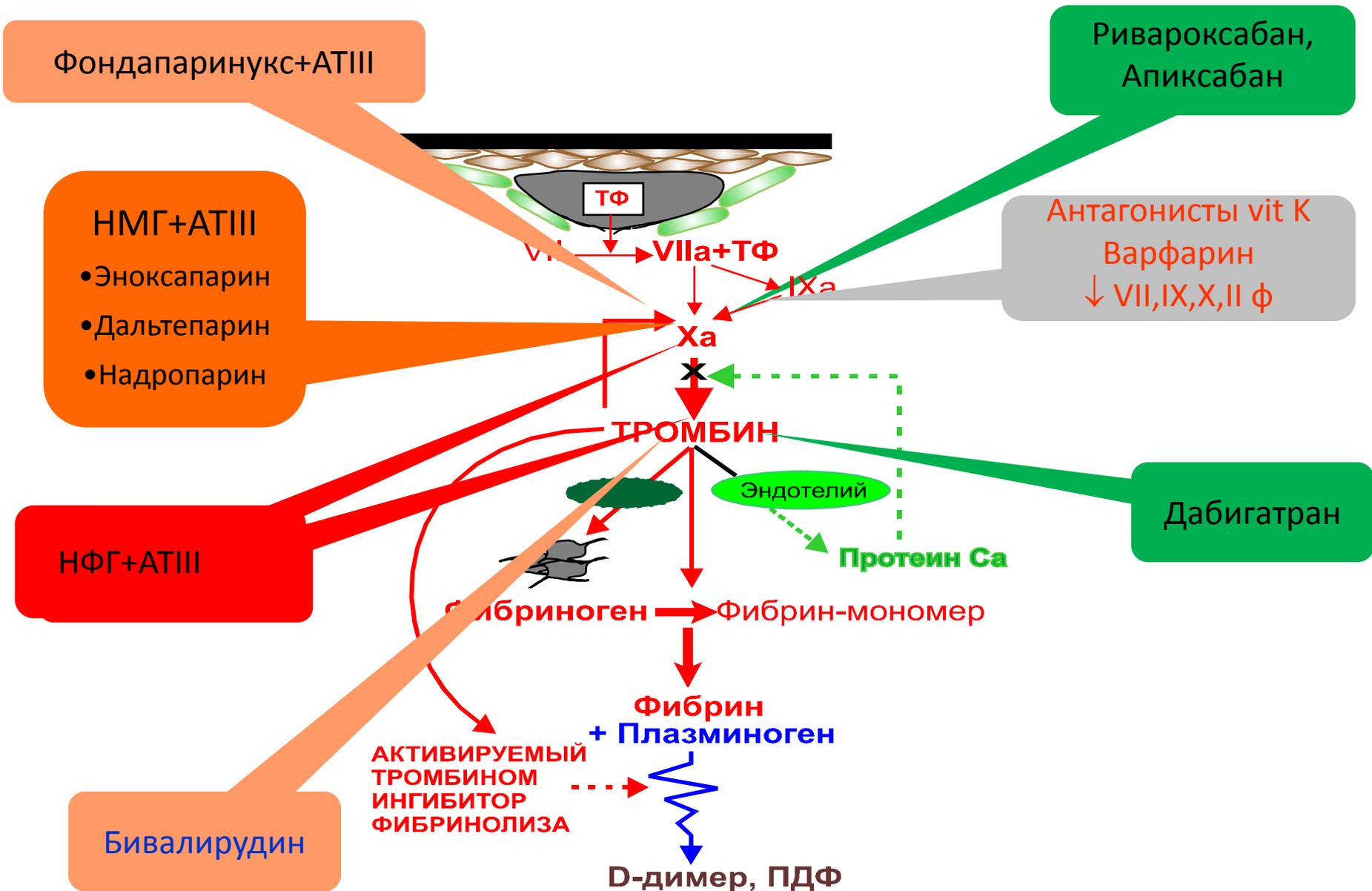


# ИНГИБИТОРЫ IIb/IIIa РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ

	Абциксимаб (РеоПро)	Руциромаб (Монафрам), РФ	Эптифибатид (Интегрилин)	Тирофибан (Агратат)
Тип	Антитело	Антитело	Пептид	Не пептид
Мол. масса (Д)	~50 000	~100 000	~ 800	~500
Связывание с тромбоцитами	часы	часы	секунды	секунды
T1/2 в плазме крови	минуты	<3 часов	2,5 часа	2 часа
Время восстановления функции тромбоцитов на 50%	12 часов	>24 часов	2-4 часа	~ 4 часа
Связь с другими интегринами	$\alpha 5\beta 3$ Mac-1	-	-	-

**Для антитромботической поддержки ЧКВ у больных с острыми коронарными синдромами (признаки внутрикоронарного тромбоза, осложнения процедуры)**

# АНТИКОАГУЛЯНТЫ=АНТИТРОМБИНЫ



	<b>Гепарин (НФГ)</b>	<b>НМГ</b>	<b>Фондапаринукс</b>	<b>Бивалирудин</b>
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

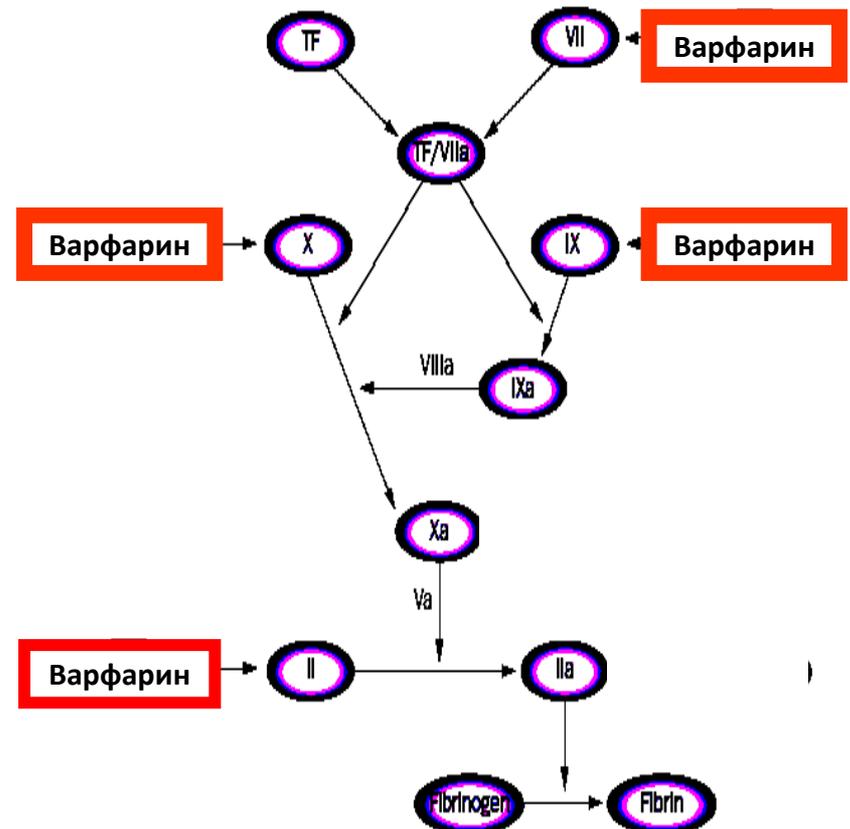
# Непрямые антикоагулянты = антагонисты витамина К = оральные антикоагулянты

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

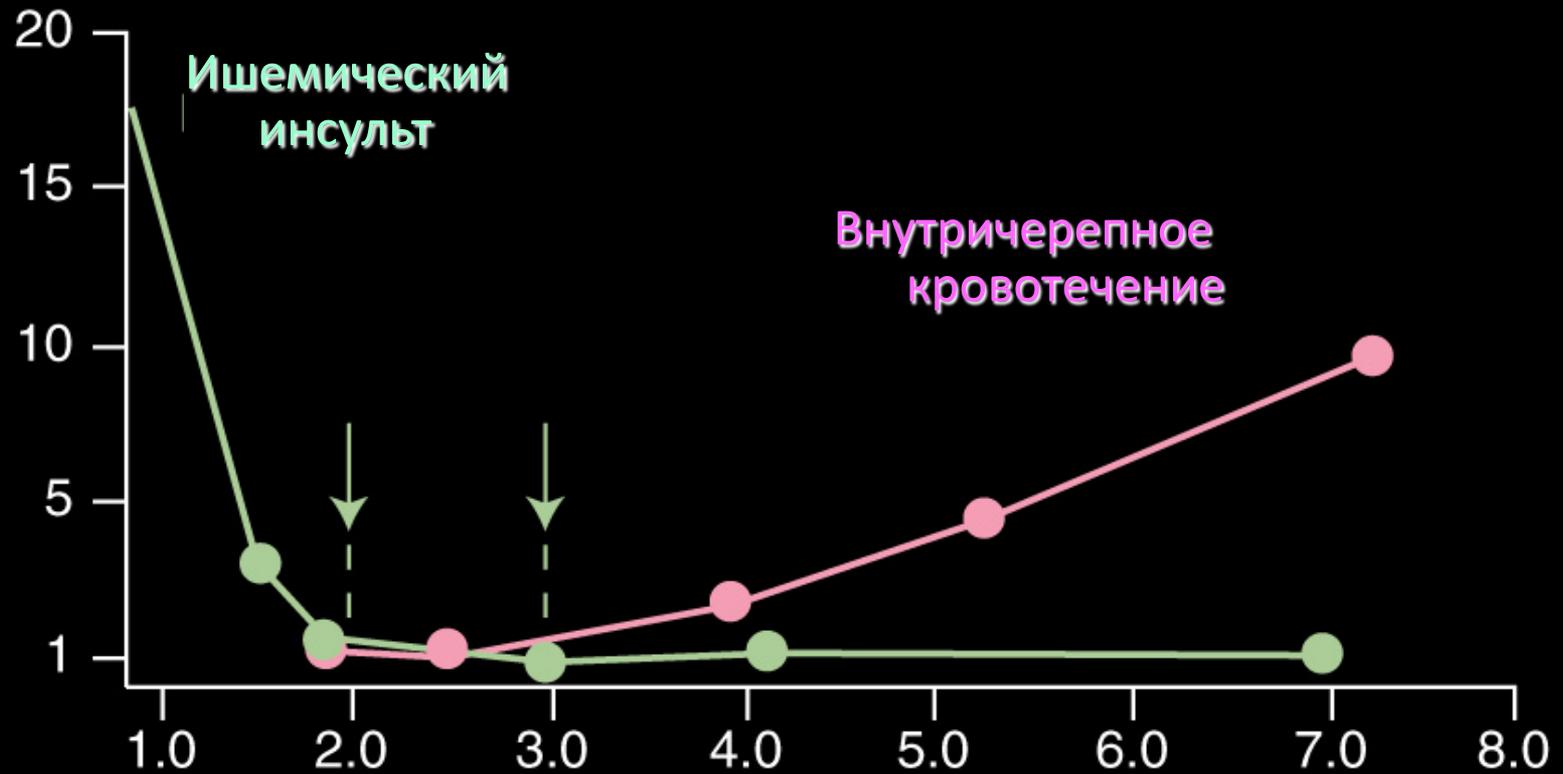
Производные индандиона  
(фенилин) – хуже  
фармакокинетика

В чём преимущества Варфарина?

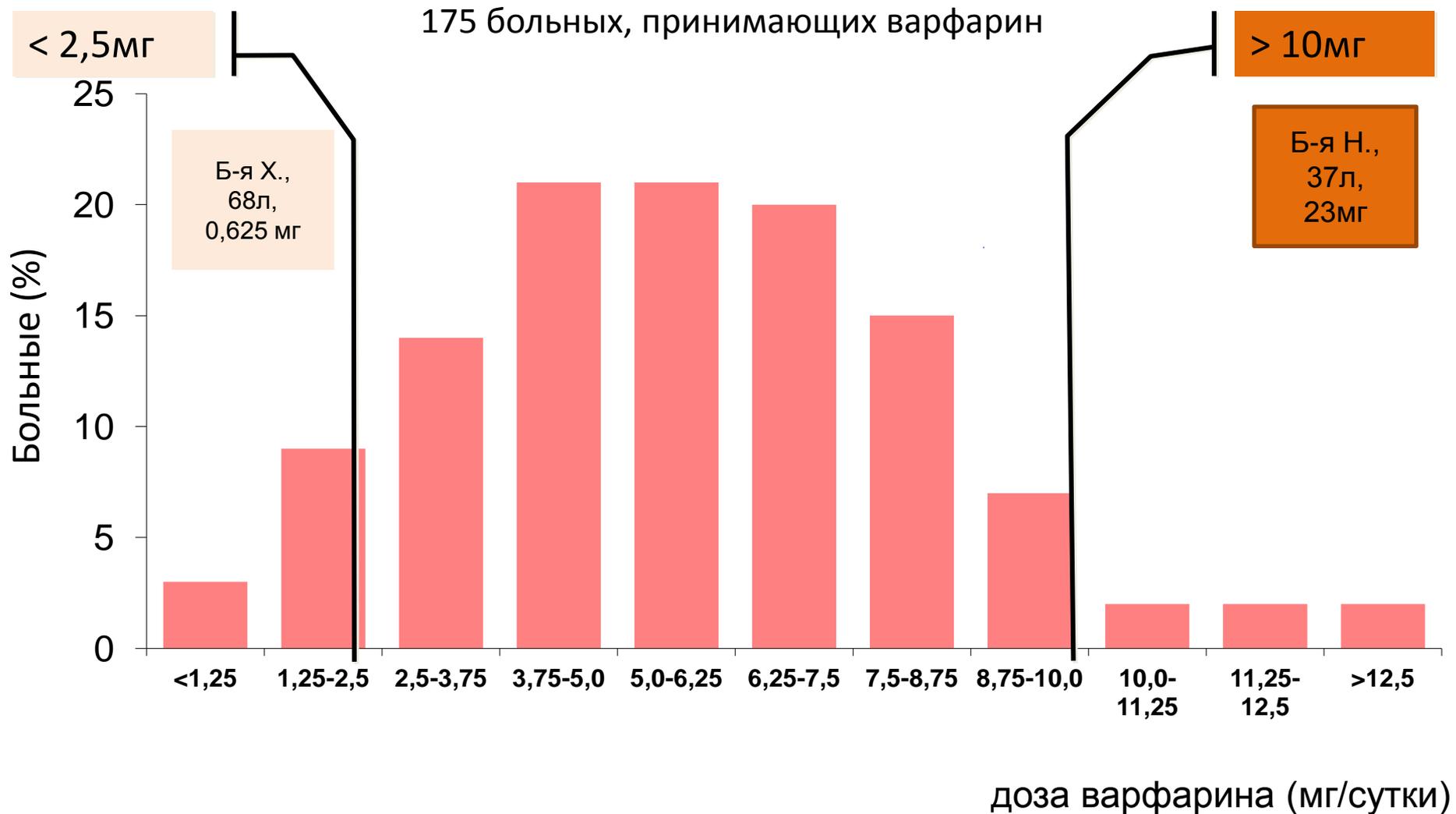
1. Лучше фармакокинетика
2. При узком терапевтическом окне - более предсказуемый ответ
3. Стабильнее антикоагуляция
4. Приём удобнее (1 раз в день)
5. В основе доказательной базы – в основном исследования с варфарином



# Узкое терапевтическое окно варфарина



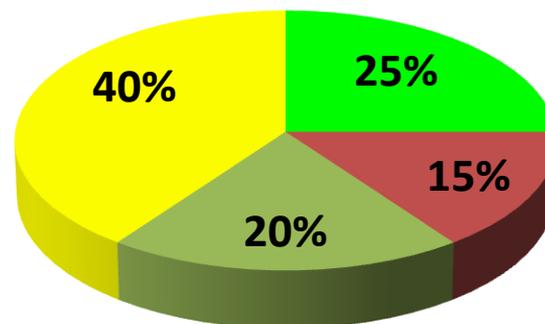
# ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ДОЗЫ ВАРФАРИНА



# 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



## 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)

## Распределение генотипов больных (%)

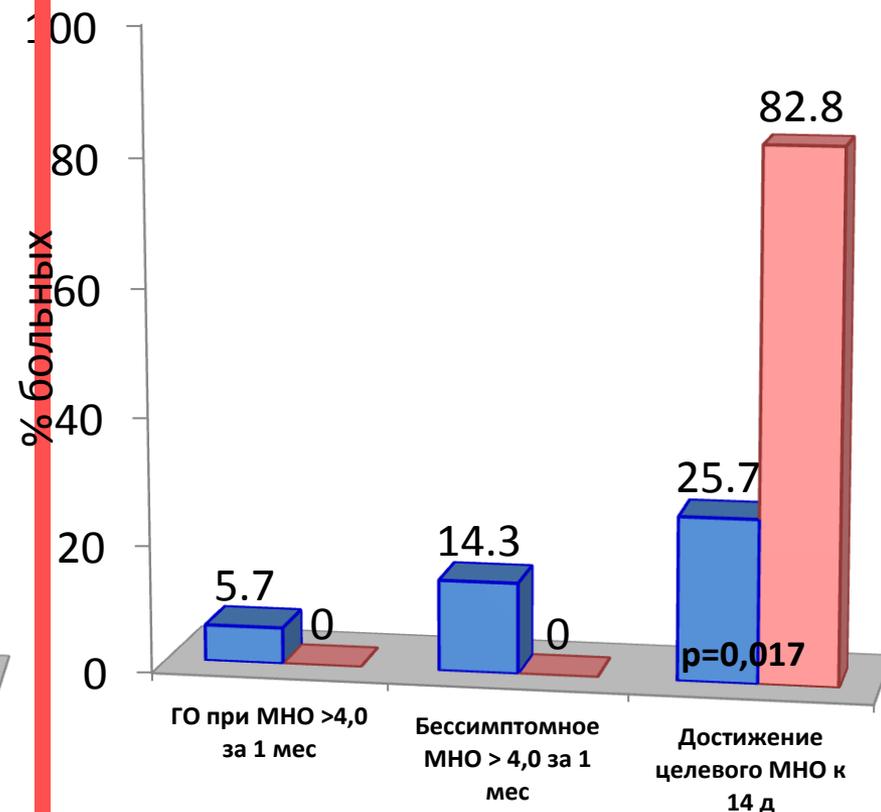
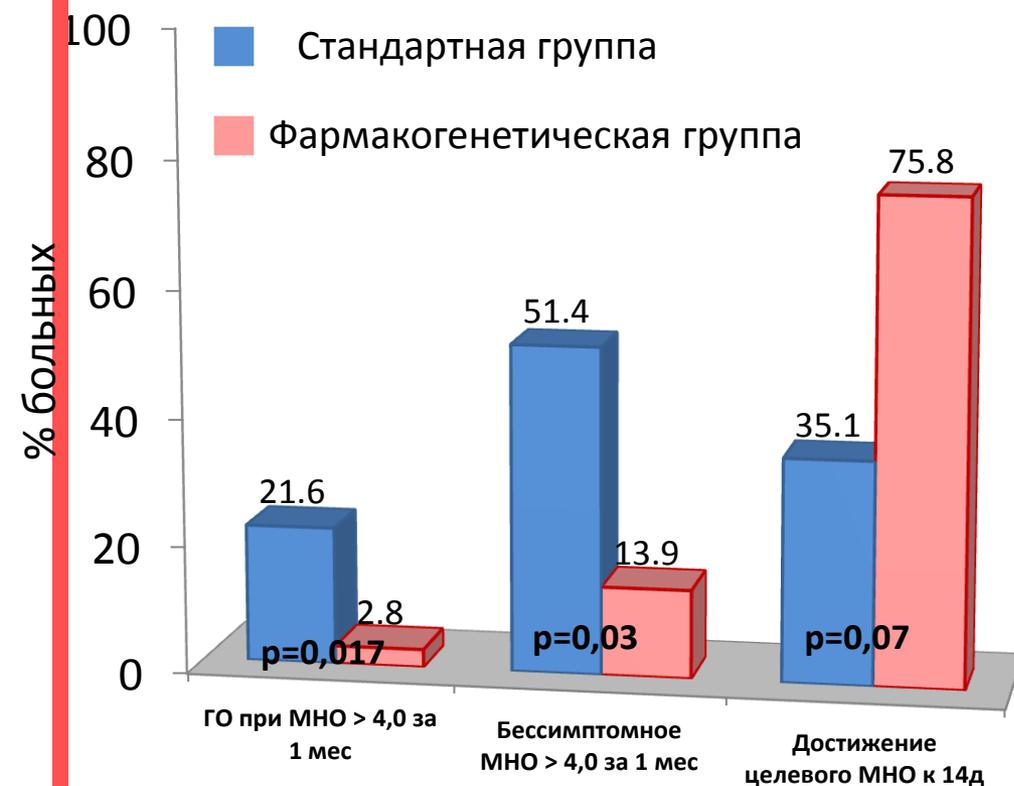
N=236	CYP2C9						Total VKORC1
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3	
G/G	26,87	7,93	2,64	0,44	0,88	0	38,76
A/G	29,99	5,29	8,81	0,44	2,2	0	46,7
A/A	11,45	0,44	1,76	0	0,44	0,44	14,53
Total CYP2C9	68,28	13,66	13,21	0,88	3,52	0,44	100

☐ 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%)

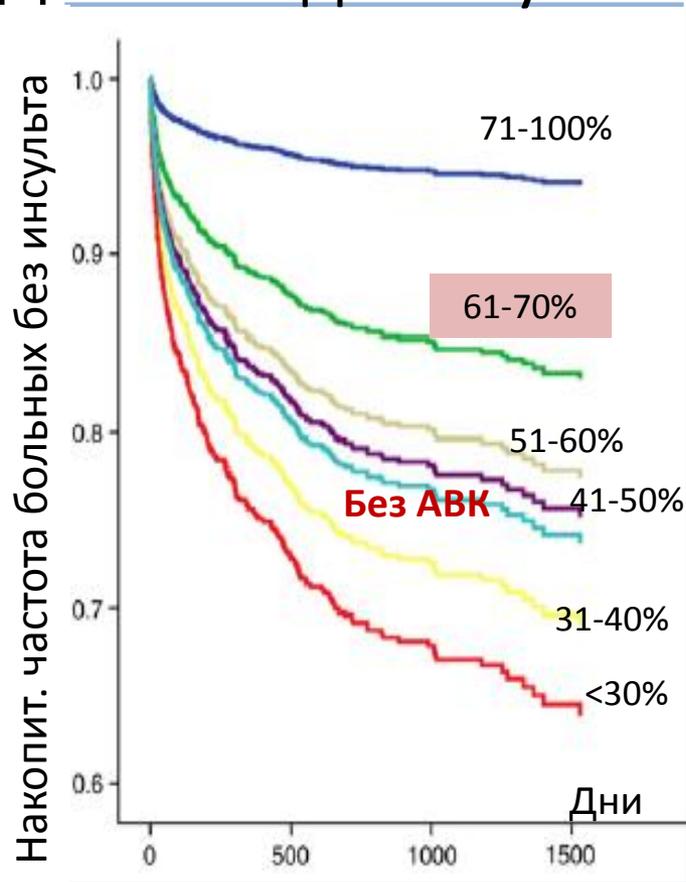
Носители «дикого генотипа» генов *VKORC1*  
 и *CYP2C9* (26,9%)



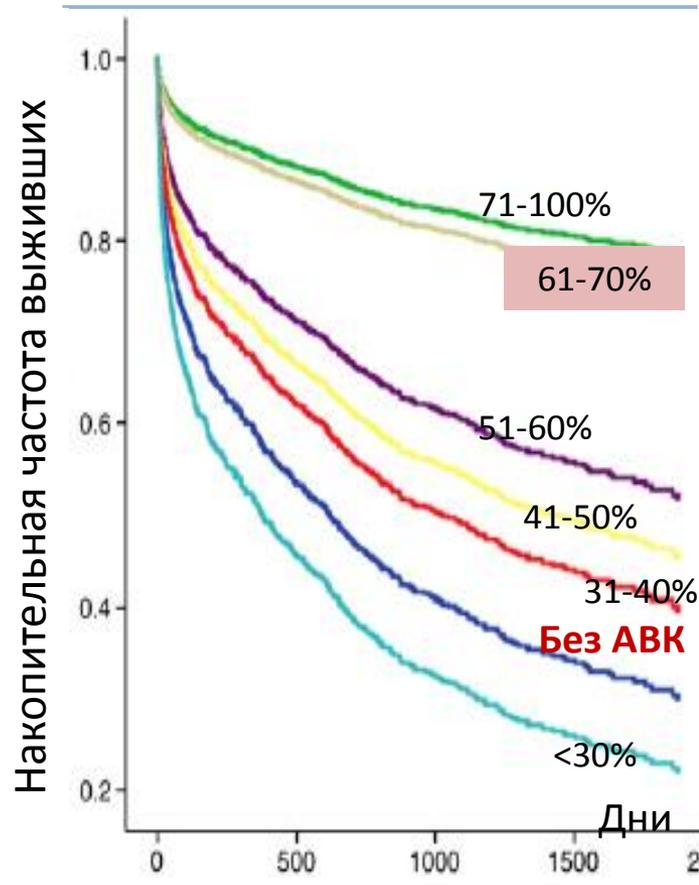
Исследование фармакогенетики  
варфарина повышает  
эффективность и безопасность  
лечения, но только у 20% от всех  
нуждающихся в терапии

# АДЕКВАТНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯЦИИ (ТТТ) И ИСХОДЫ БОЛЬНЫХ ФП С ВЫСОКИМ РИСКом ИНСУЛЬТА (CHADS<sub>2</sub>≥2)

## Дожитие до инсульта



## Выживаемость



# 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)

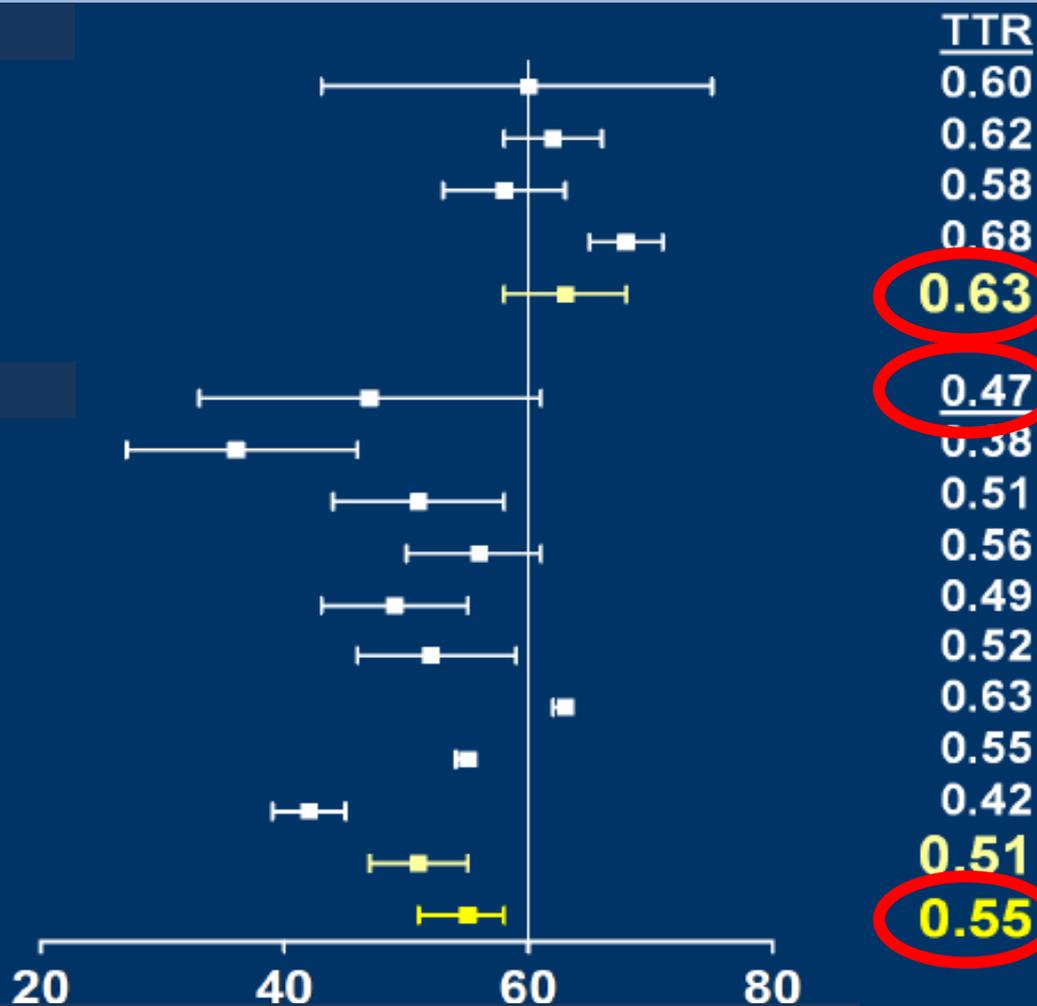
Все

## 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



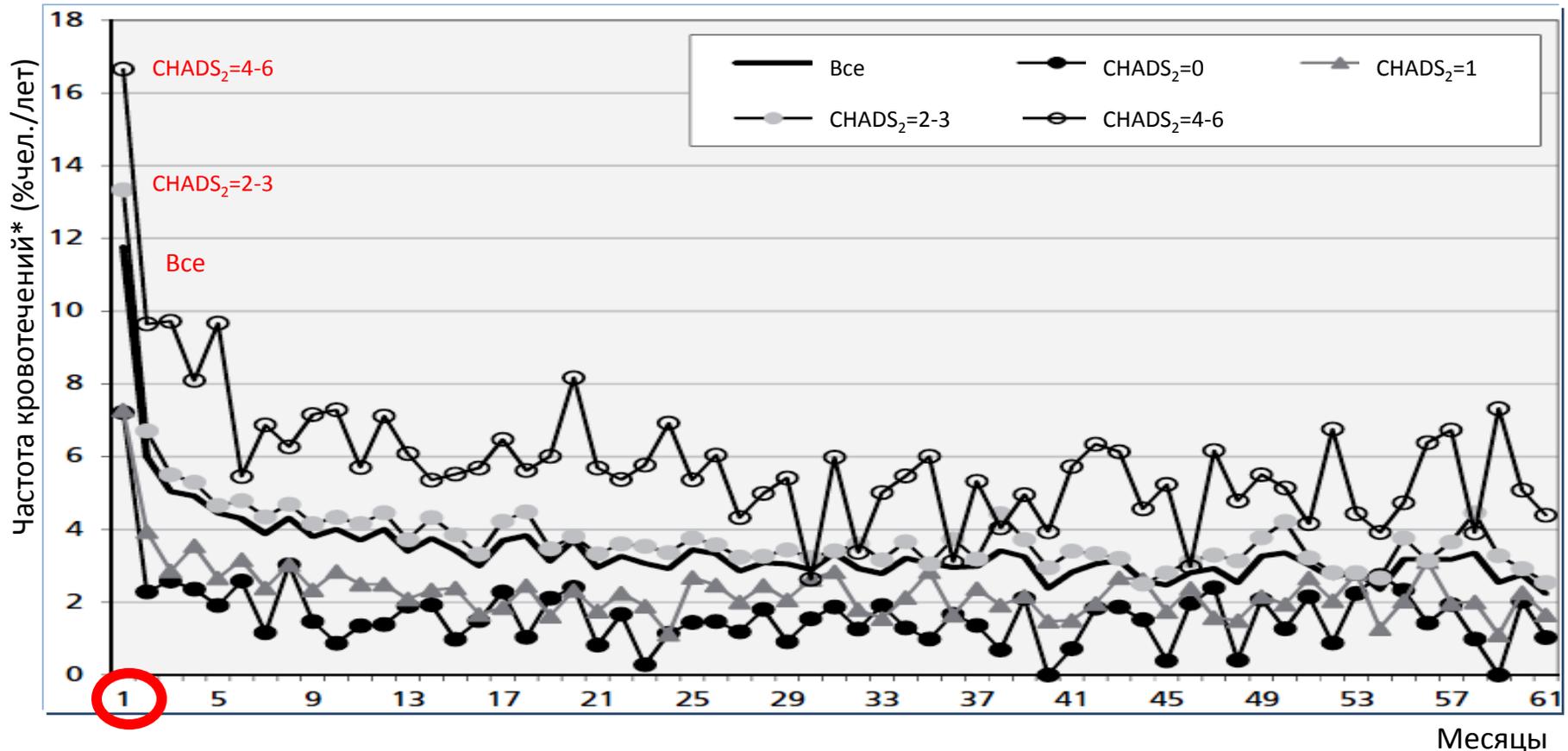
# Частота посещений врача в связи с кровотечениями у больных ФП получающих варфарин

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

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

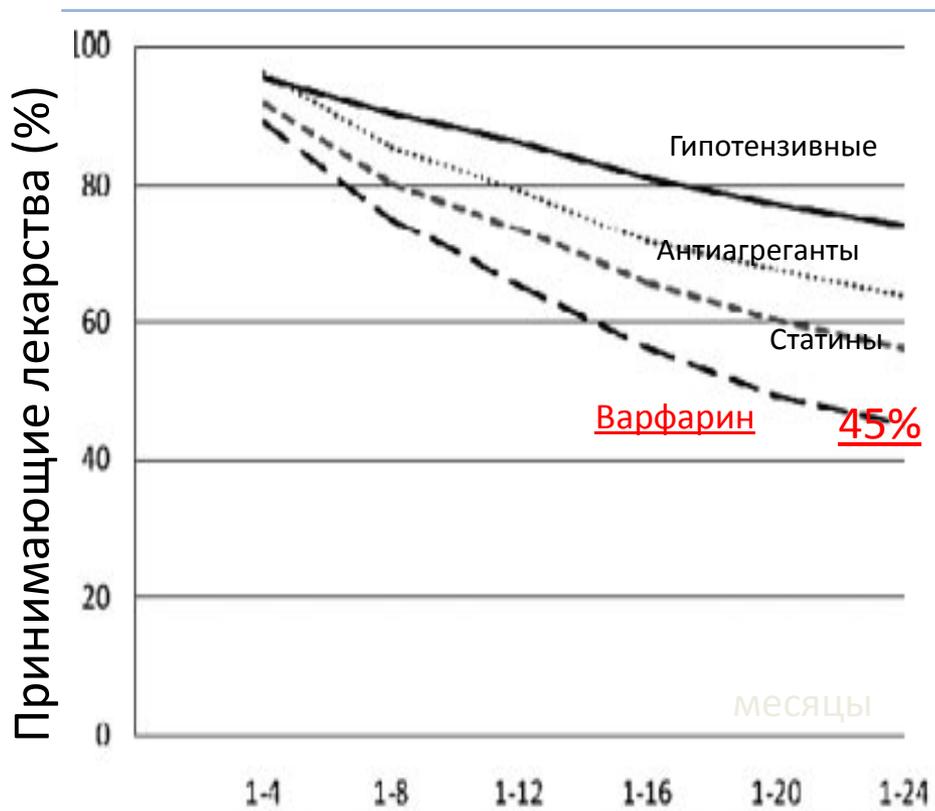
В 1-й месяц: у всех -11,8%; у больных ФП с CHADS<sub>2</sub>>4 -16,7%;

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



# ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К НАЗНАЧЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ СРЕДИ ПЕРЕЖИВШИХ ИНСУЛЬТ

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

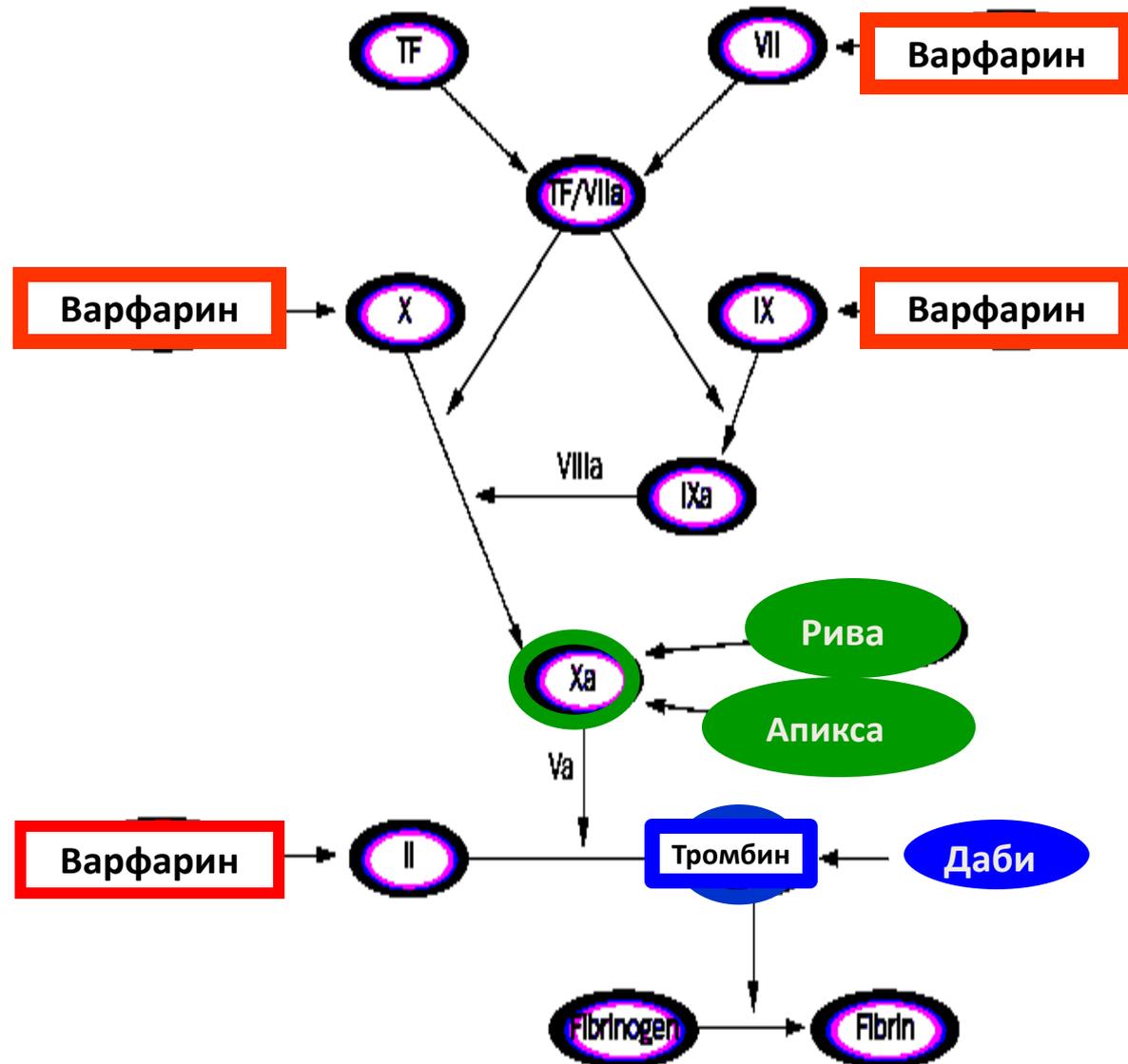


# ОГРАНИЧЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К

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

## Новые пероральные антикоагулянты

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



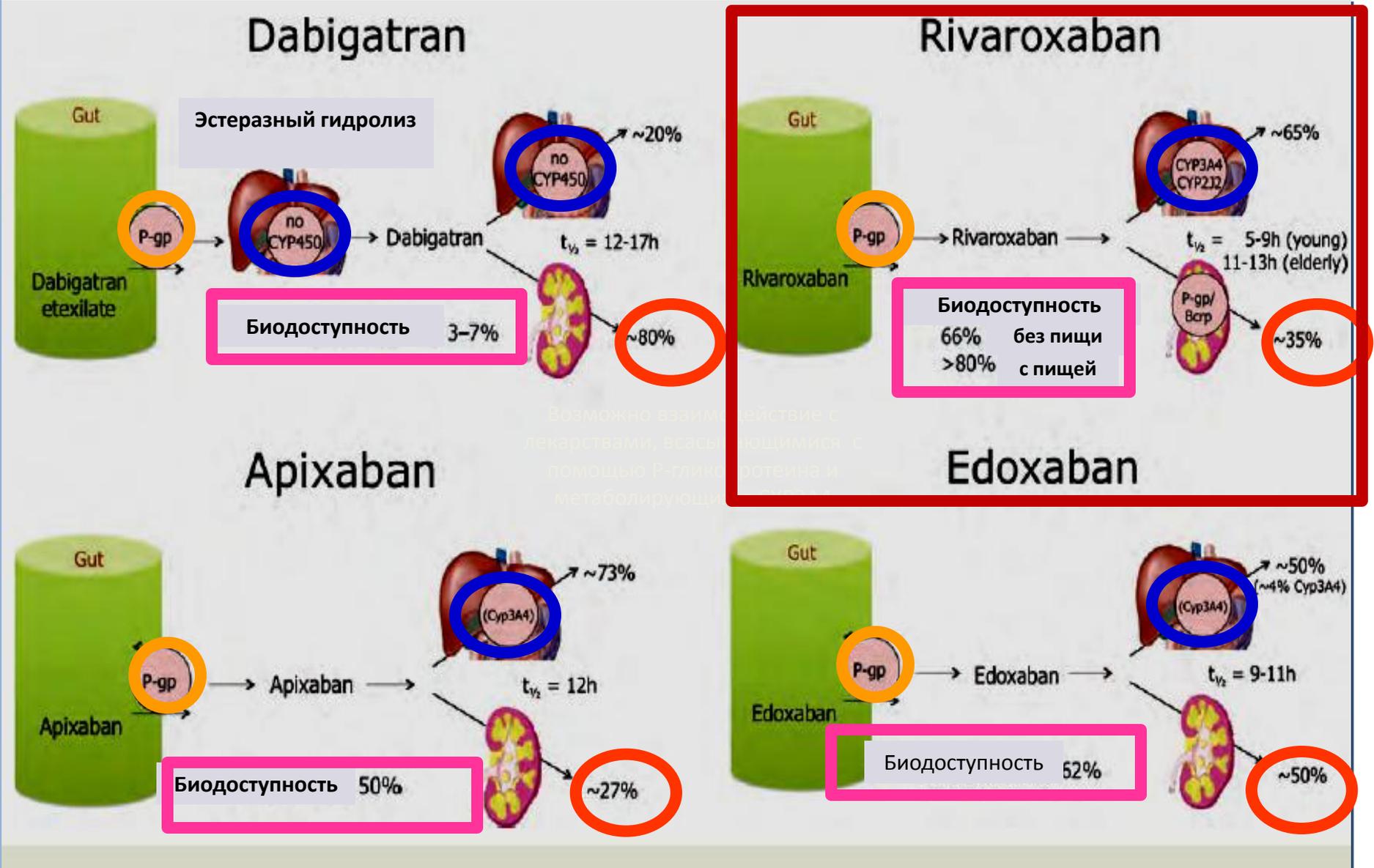
# ФАРМАКОЛОГИЯ ВАРФАРИНА И НОВЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

	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 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)	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

# Всасывание и метаболизм новых пероральных антикоагулянтов



# Дозы НПАКГ и функция почек

(рекомендации производителей)

	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
% выведения почками всосавшейся дозы	80%	27%	35%
Биодоступность	3-7%	50%	66% без пищи ~100% с пищей
% выведения почками от назначенной дозы	4%	14%	33%
Применение разрешено при КлКр	≥30мл/мин	≥15мл/мин	≥15мл/мин
Рекомендации по дозам	Если КлКр≥50мл/мин- без корректировки дозы (150мгх2р)	Креатинин сыв.≥1,5мг/дл – без корректировки дозы (5мгх2р)	Если КлКр>50мл/мин- без корректировки дозы (20мгх1р)
Дозы при ХПН	<p><u>Если КлКр≥30-49мл/мин</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪150мгх2р-возможно, но если + высокий риск кровотечения, то рекомендовано 110 мгх2р (Производитель)</li> <li>▪110х2р, рекомендовано (Эксперты)</li> </ul> <p><u>75 мгх2р только в США</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) если КлКр≥15-30мл/мин</li> <li>2) если КлКр≥30-49мл/мин + др. факторы ↑ риск кровотечения</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>Если КлКр15-29мл/мин- ↓ дозы до 2,5мгх2р</u></li> <li>2. Если Креатинин сыворотки≥1,5мг/дл + возраст&gt;80 лет или вес &lt;60кг* или «жёлтый» фактор то ↓ дозы до 2,5 мгх2р</li> </ol>	<p><u>Если КлКр30-49мл/мин- У б-хФП дозы до 15 мгх1р У б-хВТЭО – дозу не снижать?</u></p> <p>При клиренсе креатинина <u>15-29 мл/мин</u> <u>Мало данных</u></p> <p><u>концентрация препарата возрастает в 1,6 раза</u></p>
Противопоказаны, если	КлКр<30мл/мин	КлКр<15мл/мин	КлКр<15мл/мин