

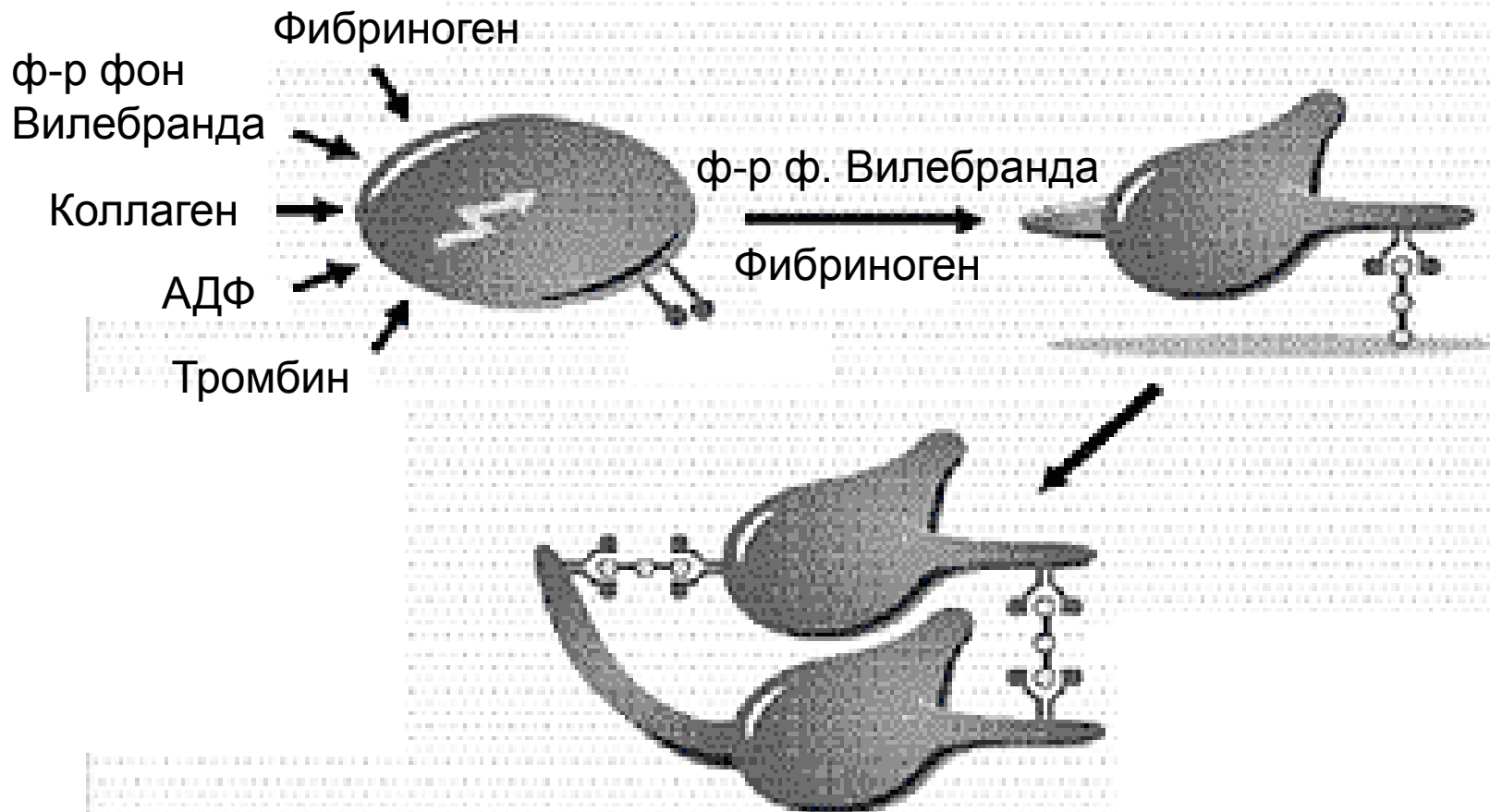
Современные антитромбоцитарные препараты Механизмы действия

И.С. Явелов

Лаборатория клинической кардиологии
ФГУ НИИ физико-химической медицины ФМБА России

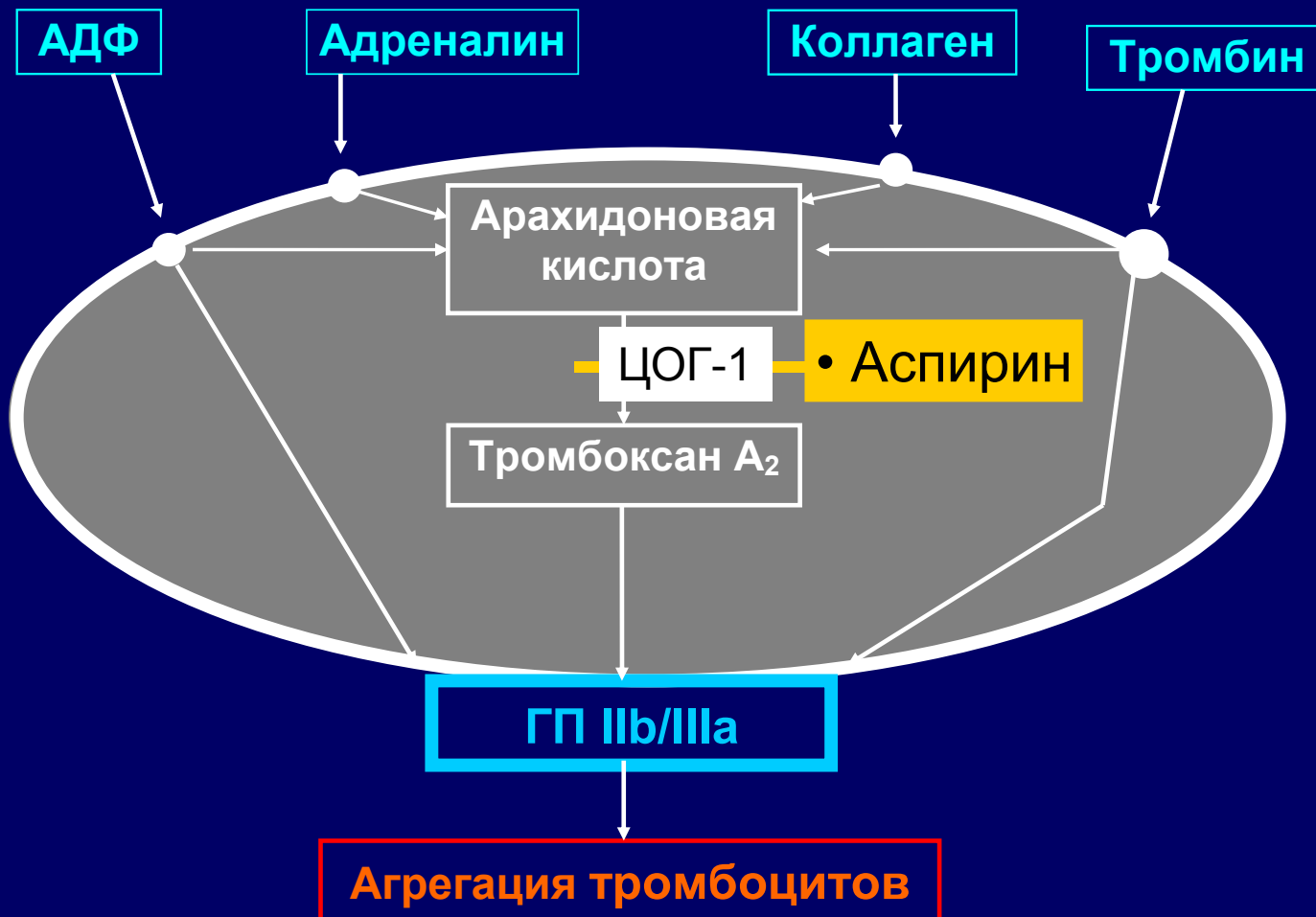
Апрель 2010

Агрегация тромбоцитов

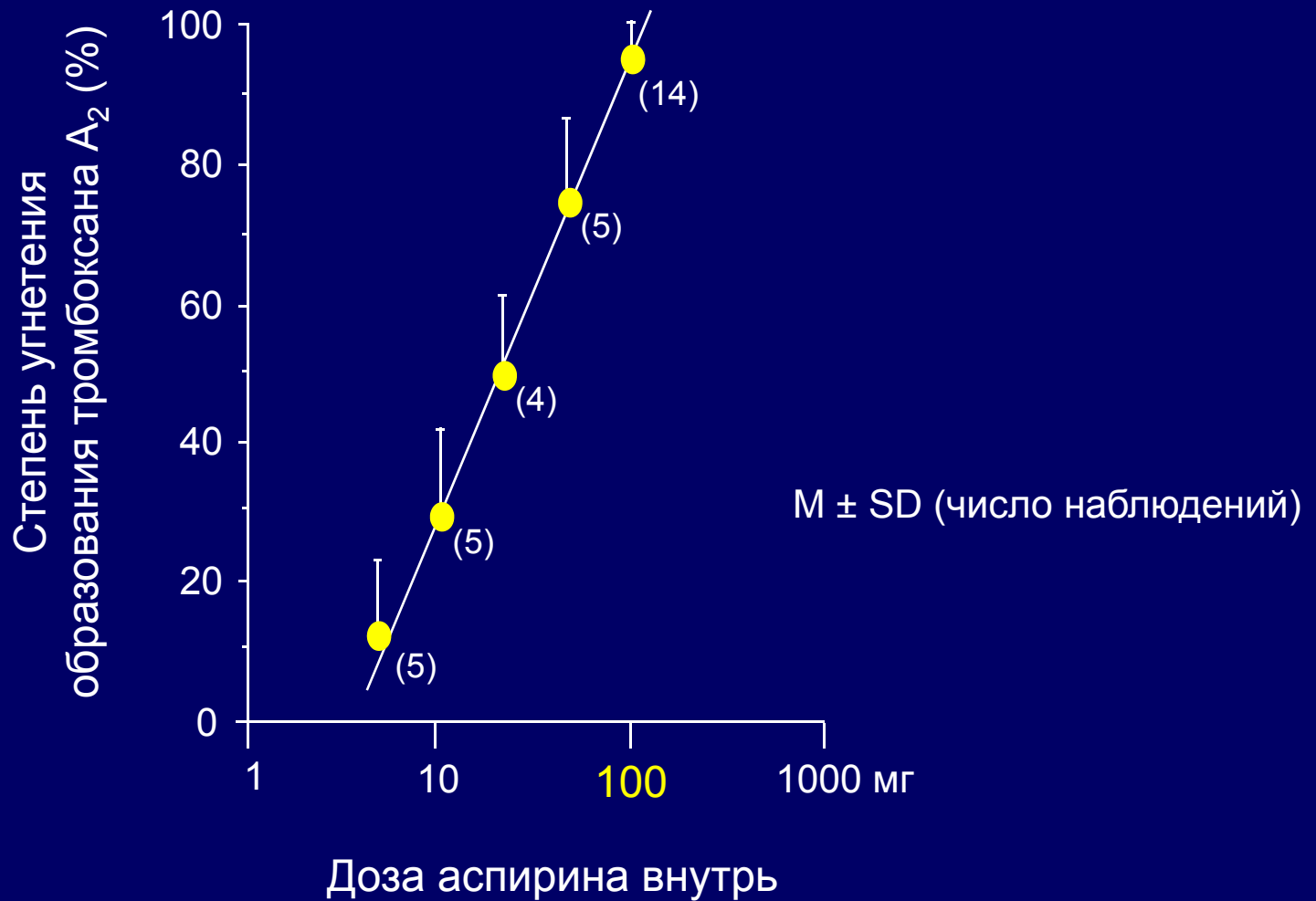


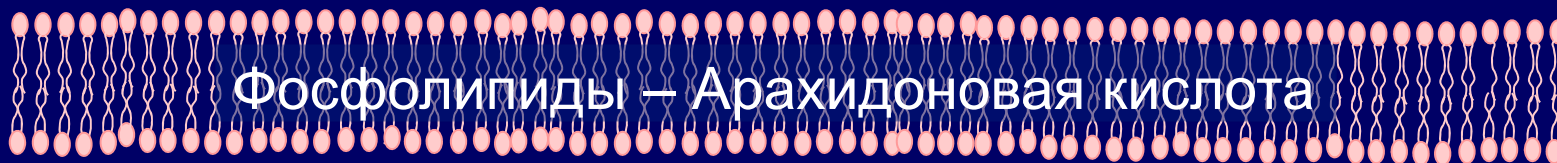
Антиагреганты, одобренные для клинического применения при сердечно-сосудистых заболеваниях

- Ацетилсалициловая кислота = аспирин
 - Производные тиенопиридина:
тиклопидин, клопидогрел, прасугрел (не в РФ)
 - Блокаторы гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов в/венно:
абциксимаб, монафрам (РФ), тирофибан, эптифибатид
 - Дипиридамол SR
-
- Цилостазол (не в РФ)



Доза аспирина и угнетение образования тромбоксана A_2 в тромбоцитах





Арахидоновая кислота

Арахидоновая кислота

ЦОГ-1

Низкая доза
аспирина

Высокая доза
аспирина

ЦОГ-2

Тромбоксан A_2^*

Простагландин H_2

Простагландин I_2
(простациклин)**

Простагландин E_2

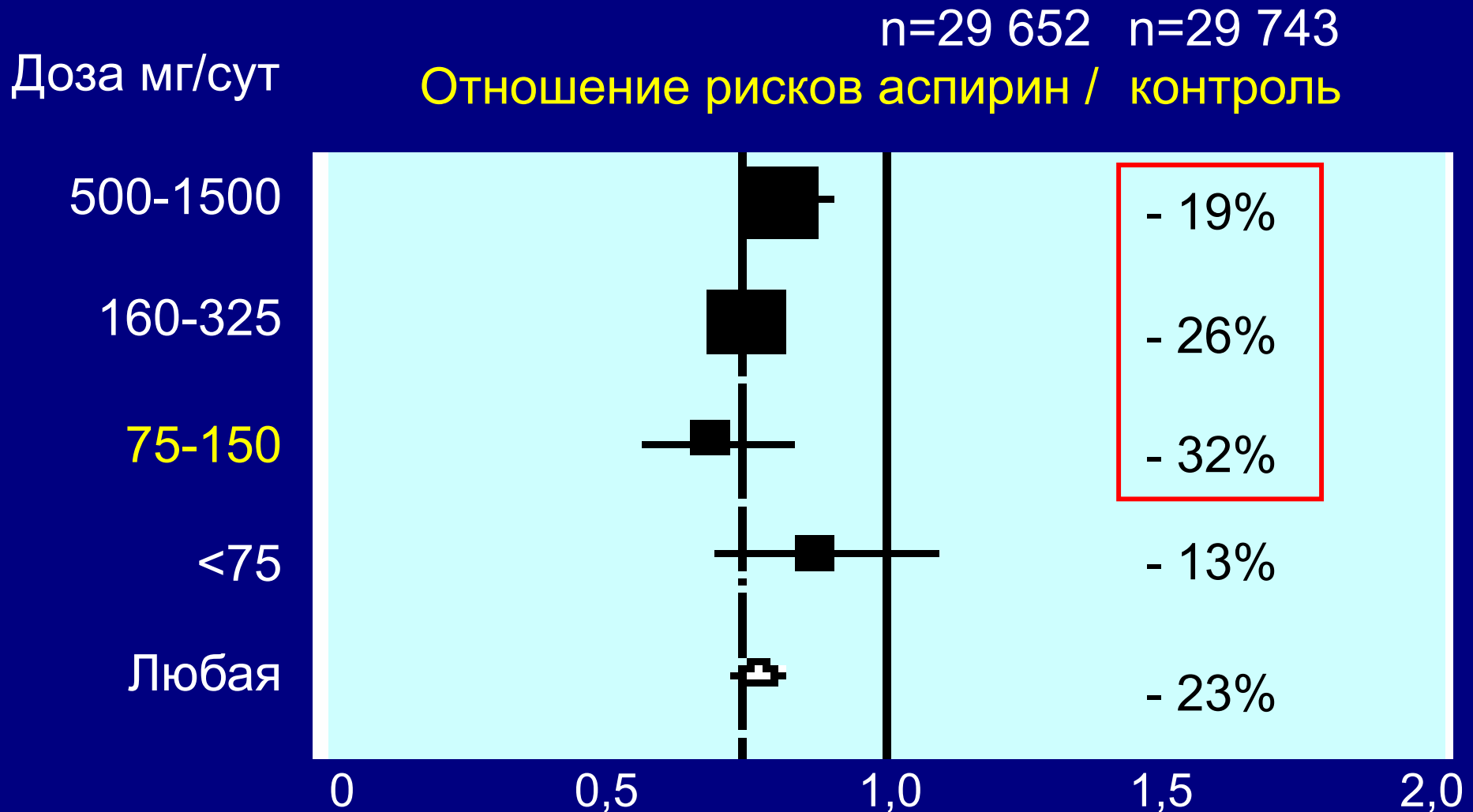
Тромбоксан A_2

Специфические рецепторы для простаноидов

* повышение агрегации тромбоцитов, сужение сосудов

** угнетение агрегации тромбоцитов, расширение сосудов

Доза аспирина и риск сосудистых событий (ИМ, инсульт, сосудистая смерть) у больных с высокой вероятностью осложнений атеросклероза



Механизмы действия аспирина

- Блокада синтеза тромбоксана A_2 за необратимой инактивации ЦОГ-1 в тромбоцитах
- Возможные “не простагландиновые” эффекты:
 - угнетение процессов свертывания крови*
 - противовоспалительное действие*
 - уменьшение дисфункции эндотелия

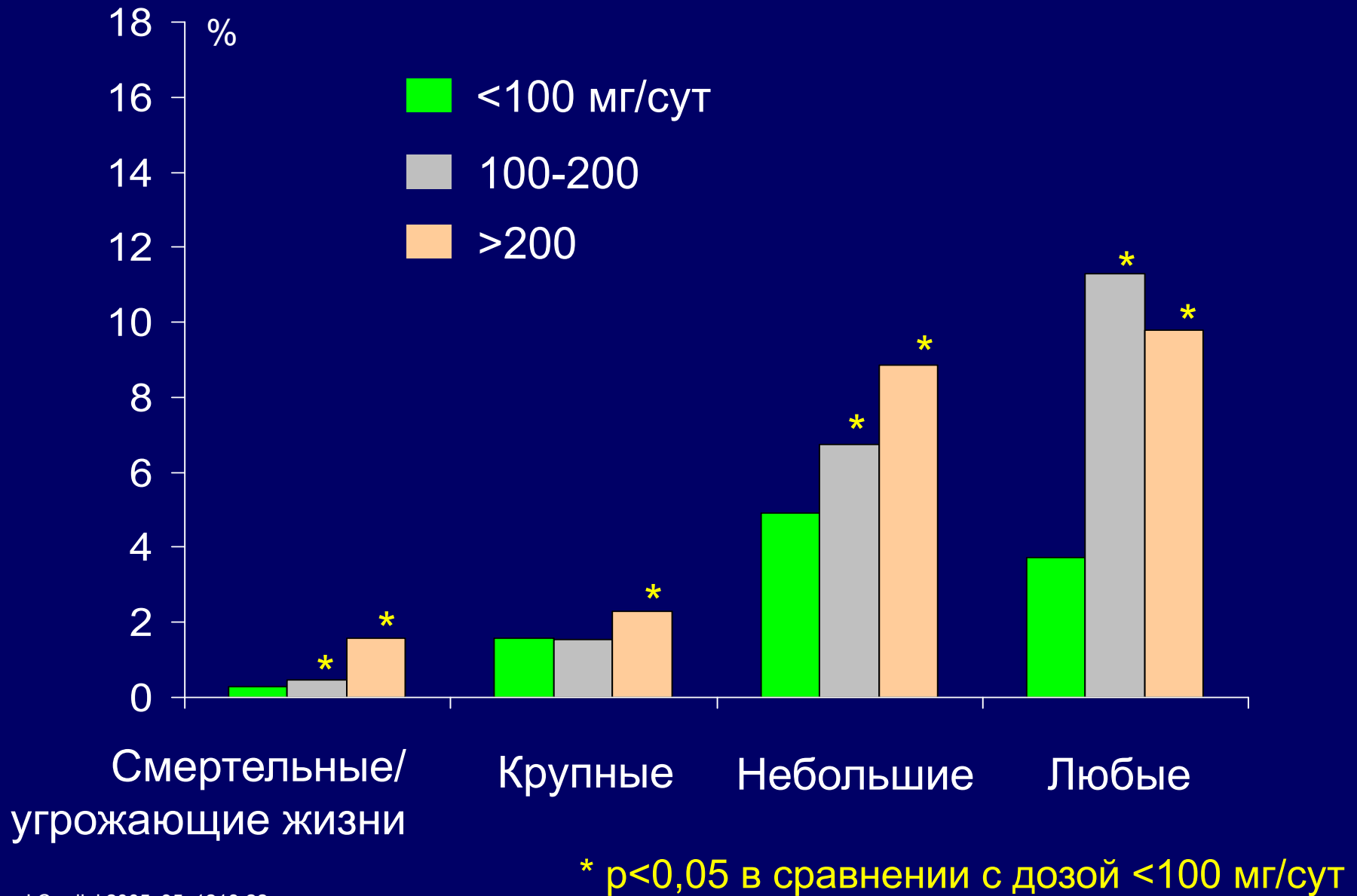
* маловероятны при применении низких доз

Дозы аспирина

Нагрузочная (ударная) доза	Постоянный прием
(150) 160 (162) – 325 мг	50 – 100 – 150 (160)(162) – 325 мг/сут
• внутрь (таблетку, не покрытую кишечнорастворимой оболочкой, разжевать и проглотить) • растворенная в воде • внутривенно • в свечах	• внутрь: - “обычные” таблетки - таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой - комбинированный препараты (аспирин + магния гидроксид)

Доза аспирина и кровотечения

Мета-анализ 31 исследования (n=192 036)



Аспирин во вторичной профилактике ишемического инсульта

Исследование ESPS 2 (n=6 602)

Наблюдение 2 года

	Плацебо	Аспирин 50 мг/сут	p
Желудочно-кишечные расстройства	21,2%	30,4%	0,042
Кровотечение	4,5%	8,2%	<0,001

Механизм язвообразования при использовании антиагрегантов

Местное повреждение
слизистой оболочки

Механизм язвообразования при использовании антиагрегантов

Местное повреждение
слизистой оболочки

Системное действие

Снижение уровня
простагландинов

Необходимо
угнетение
ЦОГ-1 и ЦОГ-2

- Аспирин в дозе ≤ 325 мг/сутки действует в основном на ЦОГ-1
- Ульцерогенный эффект аспирина растет в сочетании с любым НПВС



угнетение заживления

Эрозии и мелкие язвы в желудке



Helicobacter pylori



Соляная кислота

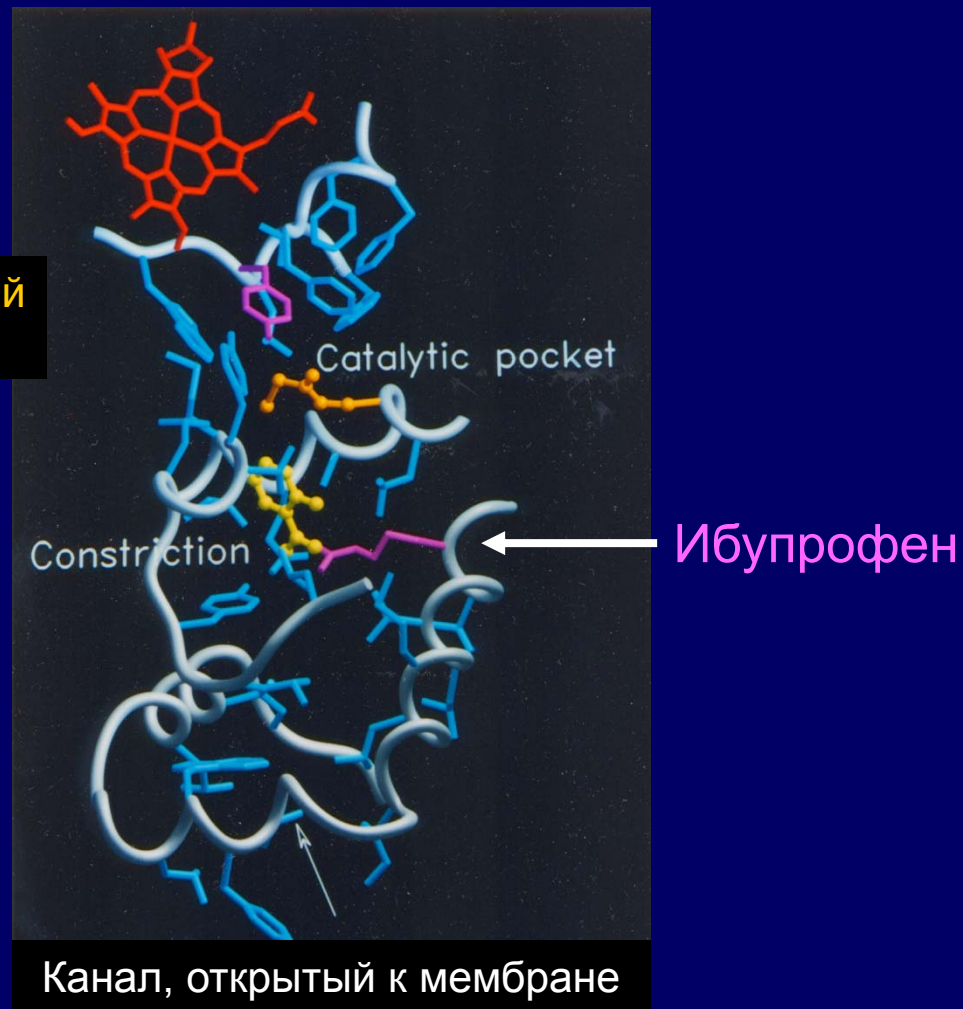
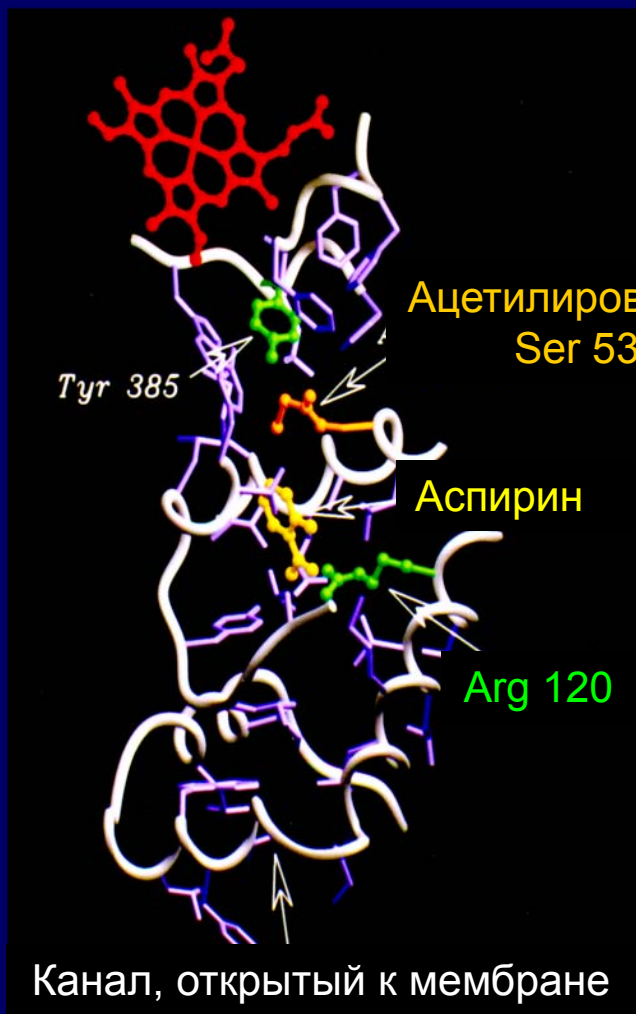


Желчные кислоты



Препараты

Ибупрофен может препятствовать антитромбоцитарному эффекту аспирина за счет конкуренции за участок связывания с Arg 120 в канале ЦОГ

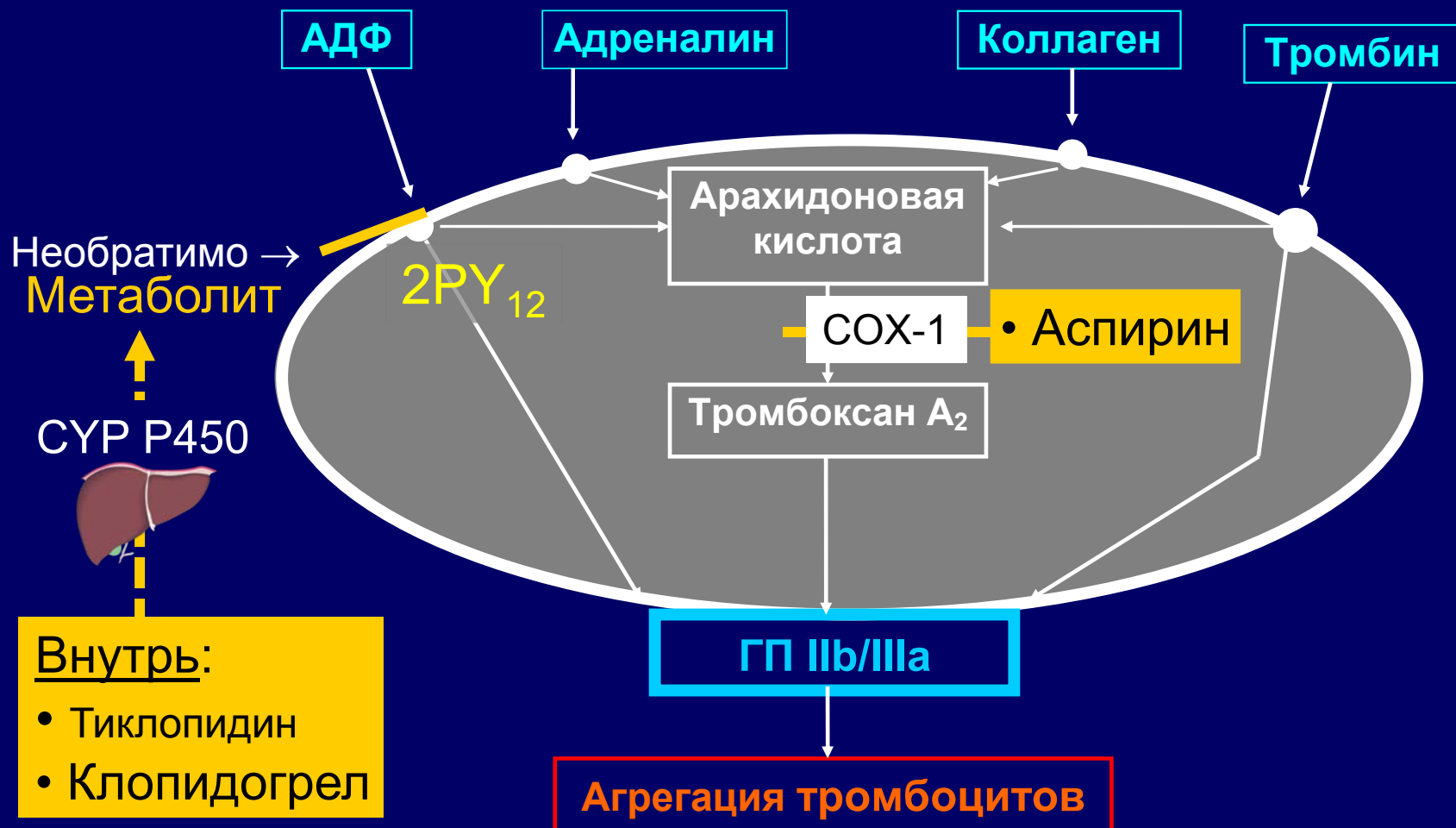


Возможности сочетания аспирина с ибупрофеном

- Избегать применения ибупрофена (и напроксена ?).
- Если ибупрофен необходим, то по крайней мере при использовании аспирина в дозе до 81 мг/сутки:
 - принять ибупрофен как минимум за 8 часов до или через 30 минут после обычной таблетки аспирина
 - при применении таблеток аспирина, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, подход не известен (ибупрофен >12 часов после аспирина ?)

Низкие дозы аспирина. Другие факты

- Не влияют на функцию почек.
- Не влияют на АД, потребность в антигипертензивных препаратах.
- При отсутствии явных противопоказаний у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений следует использовать и аспирин и ингибиторы АПФ.

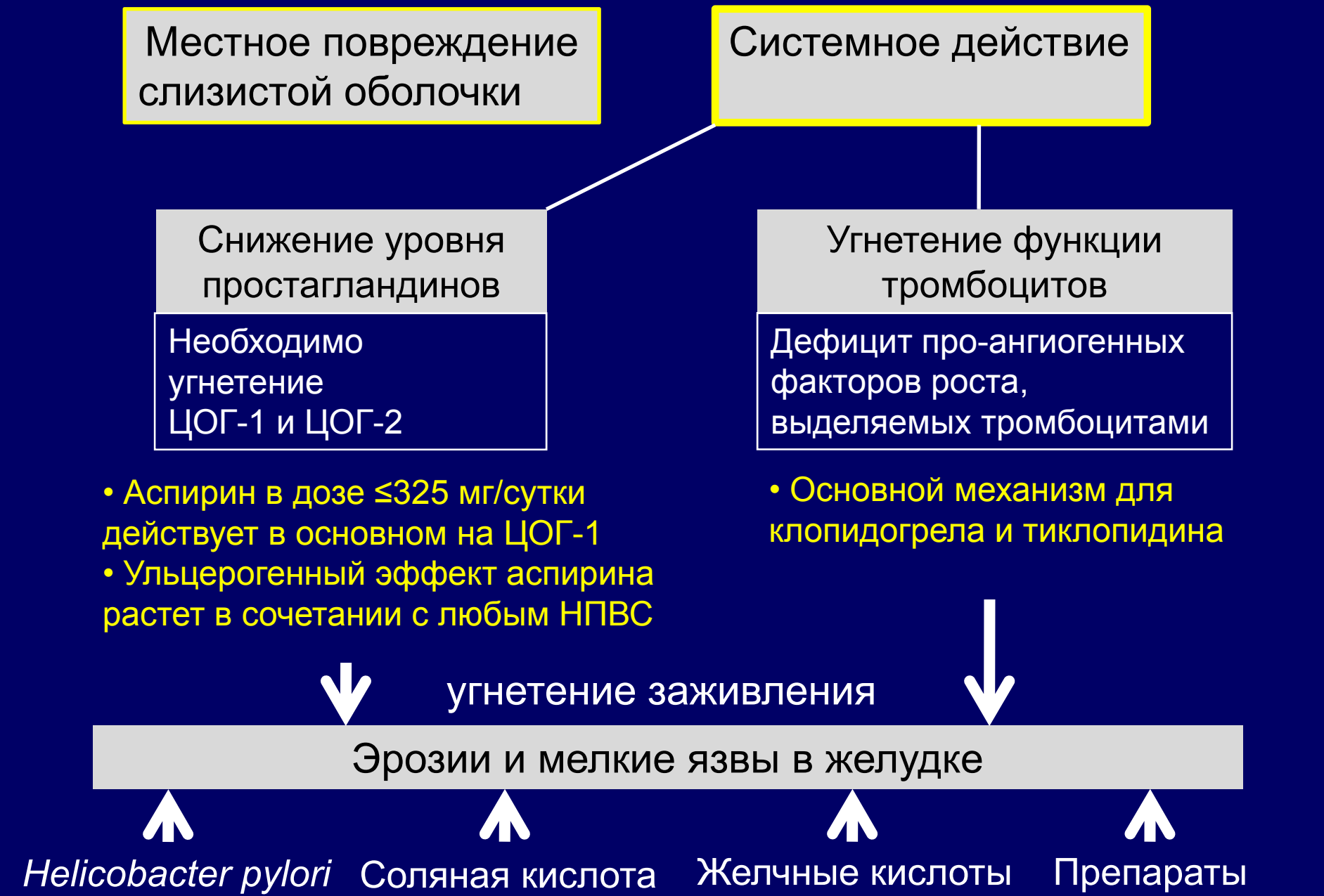


Особенности действия производных тиенопиридина

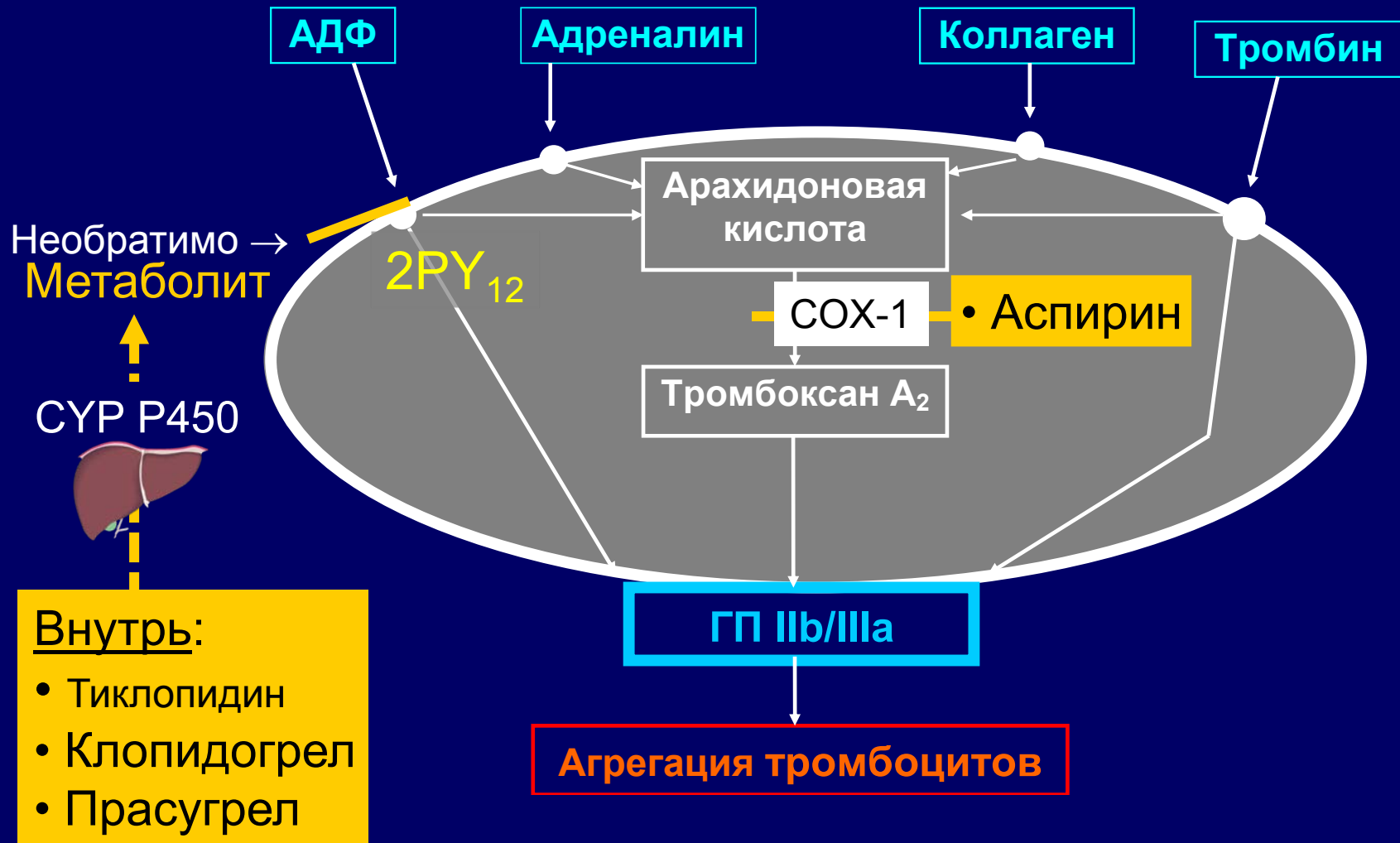
	Тиклопидин	Клопидогрел
Всасывание	• пища ↑ 20% • антациды ↓ 20%	Не зависит от приема пищи
Ощутимое угнетение агрегации тромбоцитов	• 250 мг 2 раза/сут: постепенно нарастает за 4-11 суток • 500 мг: быстрее	• 75 мг 1 раз/сут: постепенно нарастает за 3-7 суток • 300 мг: первые 4-5 часов • 600 мг: первые 2-3 часа
Влияние на кроветворение	• Нейтропения 2,4% * • Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (≈1 случай на 1600 леченных; обычно в первые 3 месяца) *	• Нейтропения <0,1% • Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (≈1 случай на 200 000 леченных; чаще в первые 2 недели)

* развернутый анализ крови каждые 2 недели в первые 3 месяца

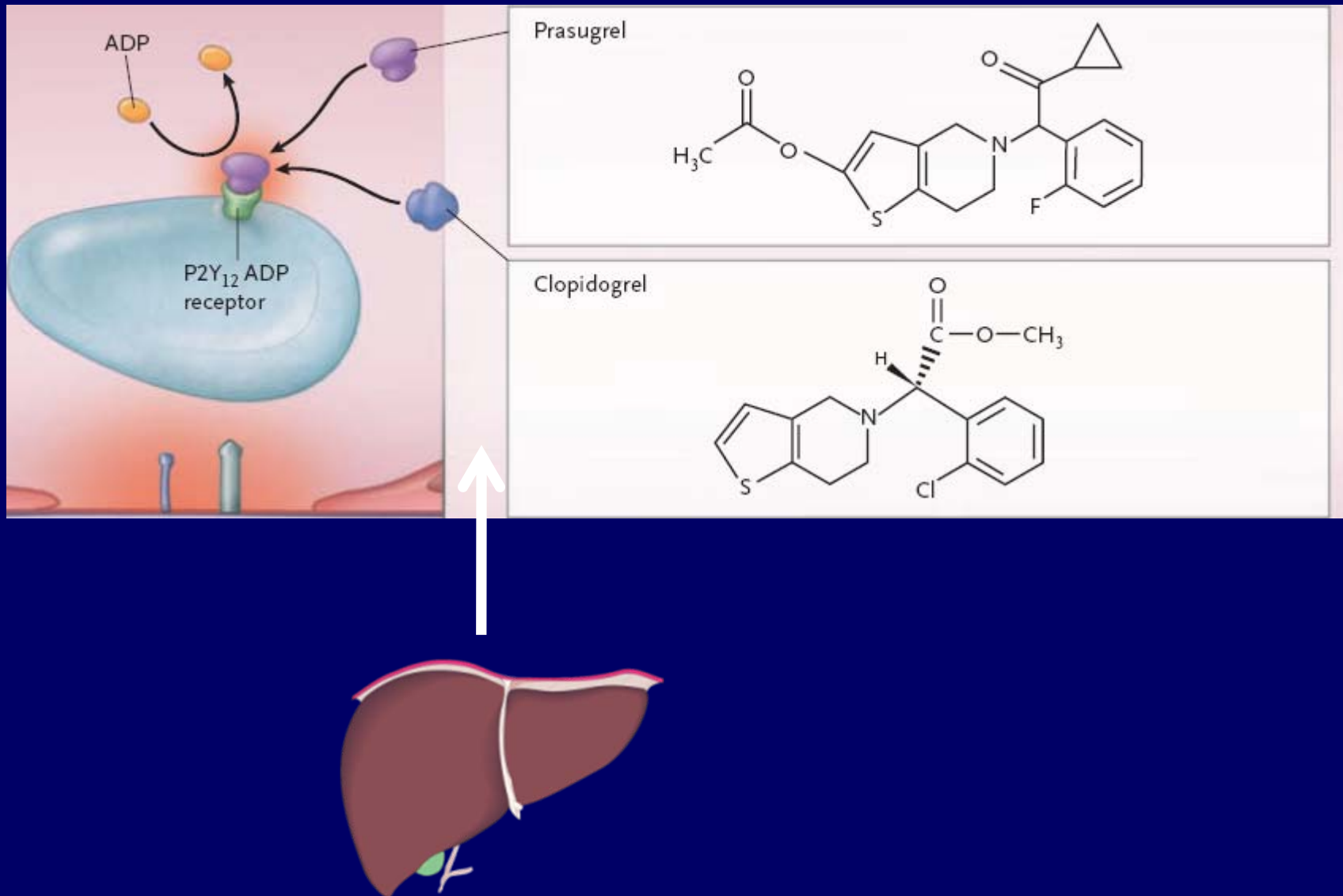
Механизм язвообразования при использовании антиагрегантов



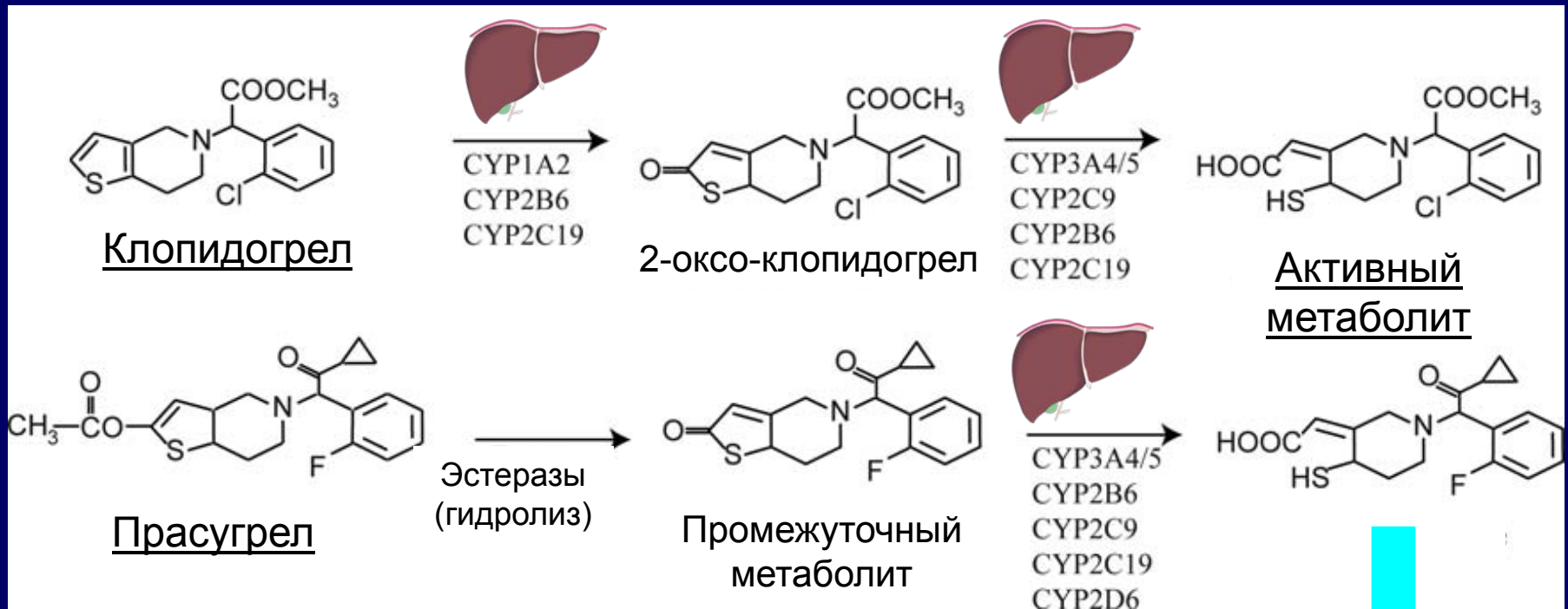
Антиагреганты



Клопидогрел и прасугрел: особенности действия



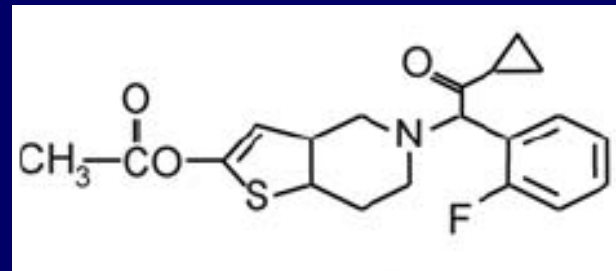
Клопидогрел и прасугрел: особенности метаболизма



Влияние активных метаболитов клопидогрела и прасугрела на агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ в концентрации 10 мкмоль/л →

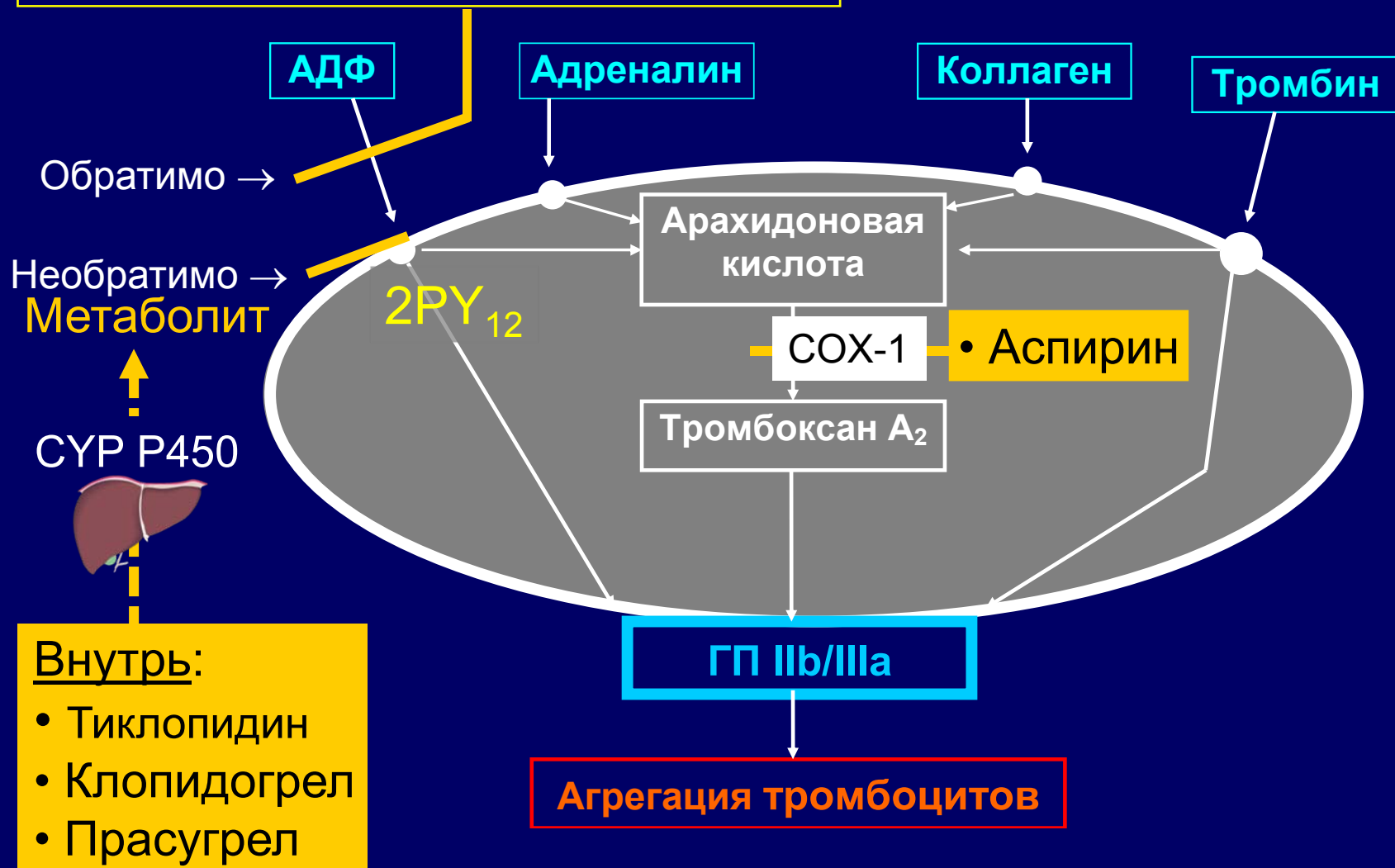


Прасугрел

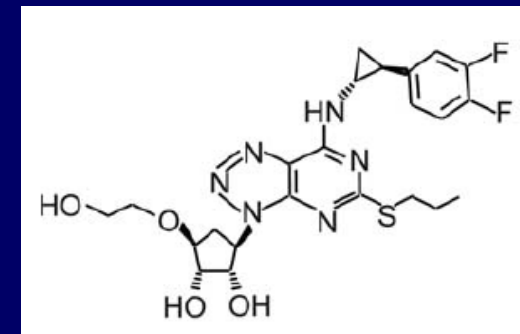


- пероральный
- действует активный метаболит, образующийся в печени
- необратимо модифицирует рецептор тромбоцитов к АДФ 2PΥ₁₂
- максимальная концентрация активного метаболита за 30 минут
- по сравнению с клопидогрелом:
 - более выраженное угнетение агрегации тромбоцитов по сравнению с дозами 300/75 и 600/150 (PRINCIPLE-TIMI 44)
 - более быстрое наступление эффекта
 - меньше различия индивидуального лабораторного ответа
 - более простой (одноступенчатый) метаболизм в печени:
- меньше вероятность зависимости эффекта от полиморфизма CYP 2C19
- меньше вероятность взаимодействия с ингибиторами протонного насоса

- Внутрь: тикагрелор
- Внутривенно: кангрелор
- Внутривенно и внутрь: элиногрел



Тикагрелор (AZD 6140)

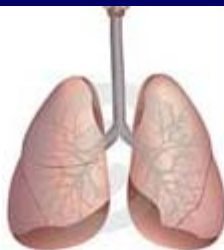


- производное пиримидина
- пероральный
- действует непосредственно (не нуждается в метаболизме)
- обратимо блокирует рецептор тромбоцитов к АДФ $2P\gamma_{12}$
- $T_{1/2}$ 6-13 часов
- максимальная концентрация в крови через 1-3 часа
- по сравнению с клопидогрелом:
 - более выраженное угнетение агрегации тромбоцитов по сравнению с дозами 300/75
 - более быстрое наступление эффекта
 - меньше различия индивидуального лабораторного ответа
 - быстрое прекращение эффекта после отмены

Возможные эффекты тикагрелора



- асистолия
- цитопротекция
- апоптоз
- вазодилатация

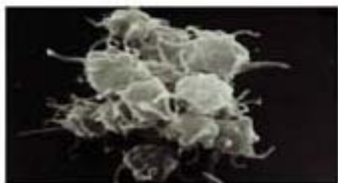
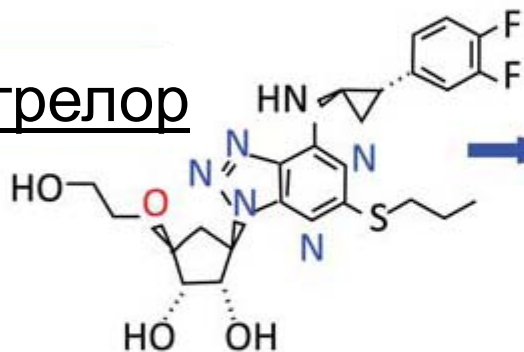


- одышка
- бронхоспазм

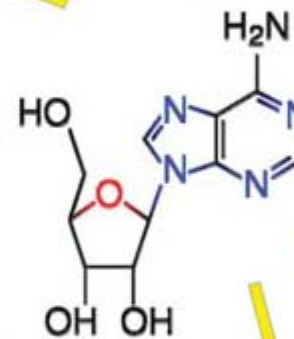


- возбуждение
- тревога

Тикагрелор



Угнетение
рецептора
P2Y₁₂



Аденозин



↑ мочевой
кислоты
↑ креатинина



Рецепторы:

A1

A2A

A2B

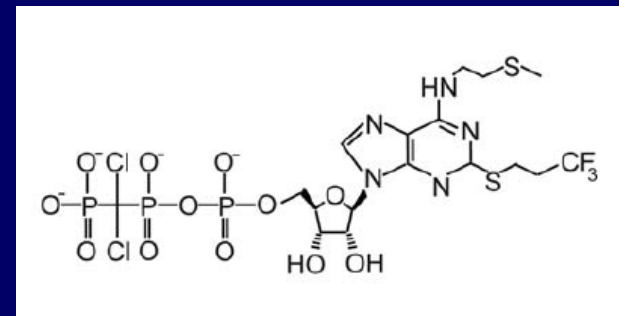
A3

Тикагрелор при остром коронарном синдроме

Исследование PLATO (n=18 624)

Наблюдение 1 год	Аспирин + клопидогрел	Аспирин + тикагрелор	Δ риска	p
Одышка	7,8%	13,8%	+ 84%	<0,001
Желудочковые паузы ≥ 3 сек в первую неделю	3,6%	5,8%	+ 84%	0,01

Кангрелор (ARC 69931 [MX])



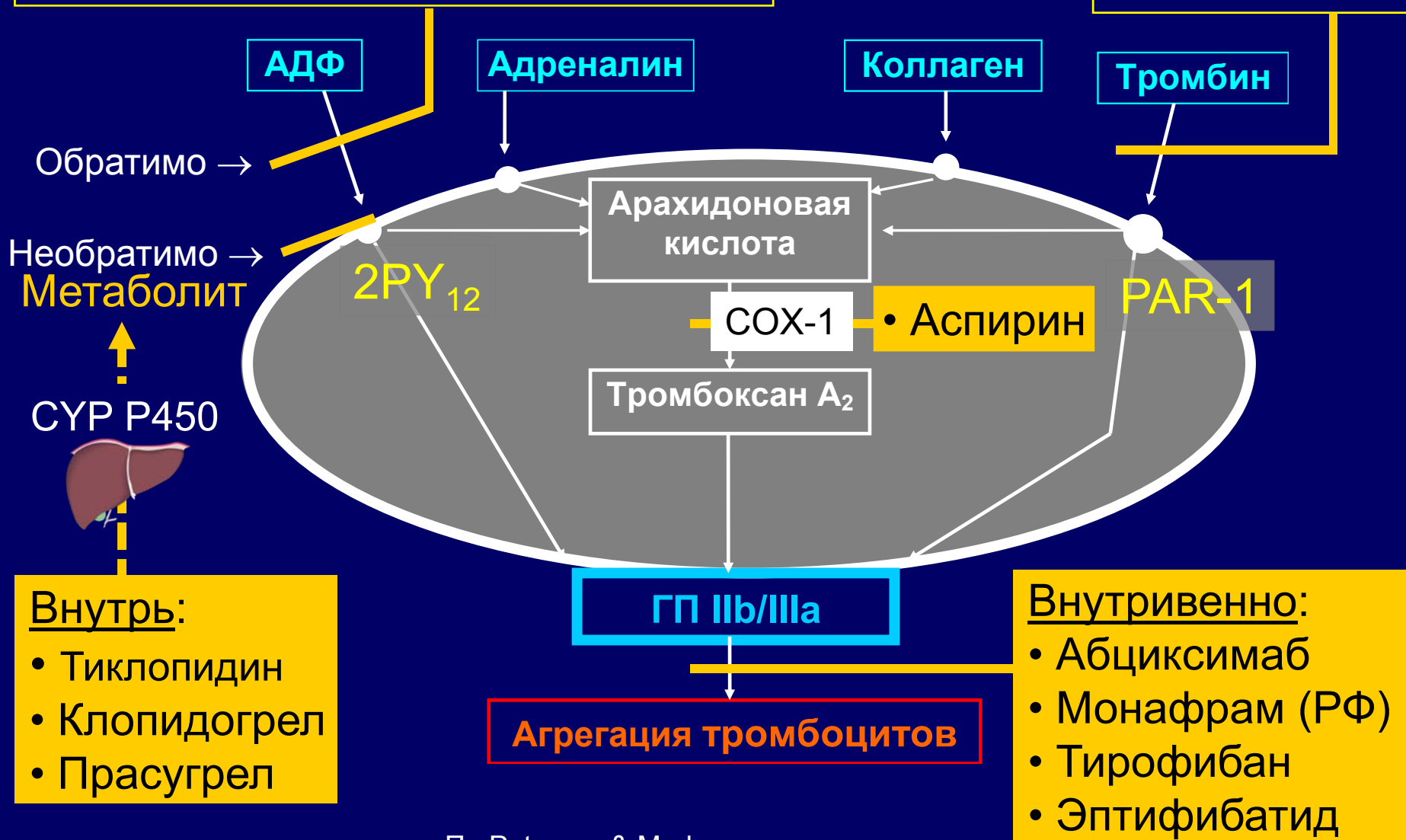
- аналог АТФ
- внутривенный
- действует непосредственно (не нуждается в метаболизме)
- обратимо блокирует рецептор тромбоцитов к АДФ 2PY₁₂
- T_{1/2} 3-6 минут
- по сравнению с клопидогрелом:
 - более выраженное угнетение агрегации тромбоцитов по сравнению с дозой 75
 - более быстрое наступление эффекта
 - быстрое прекращение эффекта после отмены

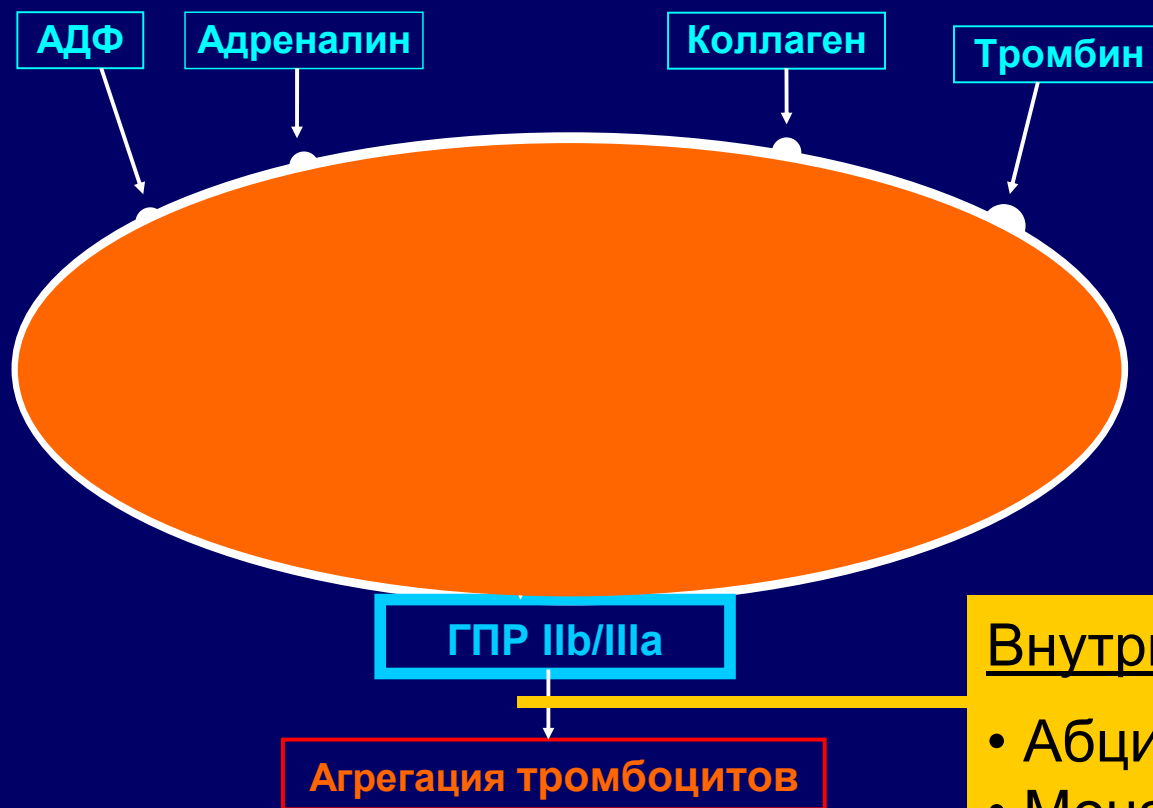
Элиногрел (PRT 060128 или PRT 128)

- внутривенно и внутрь
- действует непосредственно (не нуждается в метаболизме)
- обратимо блокирует рецептор тромбоцитов к АДФ $2P\Upsilon_{12}$
- $T_{1/2} \approx 12$ часов
- по сравнению с клопидогрелом:
 - более выраженное угнетение агрегации тромбоцитов
 - более быстрое наступление эффекта
 - быстрое прекращение эффекта после отмены

- Внутри: тикагрелор
- Внутривенно: кангрелор
- Внутривенно и внутри: элиногрел

- Внутри:
- SCH 530348
 - E 5555





Внутривенно:

- Абциксимаб
- Монафрам (РФ)
- Тирофибан
- Эптифибатид

Свойства блокаторов ГП IIb/IIIa тромбоцитов

	Абциксимаб (РеоПро)	Тирофибан (Аграскат)	Эптифибатид (Интегрилин)
Тип	Антитело	Производное тирозина	Циклический гептапептид
Молекулярный вес	~ 47 600 Да	~ 495 Да	800 Да
T _{1/2} в плазме крови	≈30 мин	1,6 ч	2,5 ч
T _{1/2} связи с тромбоцитами	часы	секунды	секунды
Обратимость действия	48 ч	4-8 ч	4-8 ч
Сродство к другим интегринам	витронектин, Mac-1*	нет	нет

* подавление активации нейтрофилов, связывания тромбоцитов и лейкоцитов, блокирование апоптоза гладкомышечных клеток, вызванного моноцитами

Дипиридамол. Основные факты

- Механизмы действия:
 - угнетение фосфодиэстеразы в тромбоцитах → повышение цАМФ
 - блокада обратного захвата аденозина
 - стимуляция выброса оксида азота и простациклина
 - стимуляция синтеза эндотелиального фактора роста
- Абсорбция обычных таблеток переменна и может стать причиной низкой биодоступности
- Имеются таблетки с модифицированным высвобождением и улучшенной биодоступностью (фиксированное сочетание с аспирином)

Дипиридамо́л во вторичной профилактике ишемического инсульта

Исследование ESPS 2 (n=6 602)

Наблюдение 2 года

	Плацебо	Дипиридамо́л SR 400 мг/сут
Желудочно-кишечные расстройства	21,2%	30,5%
Кровотечение	4,5%	4,6%