

ПАТОГЕНЕЗ ТРОМБОЗОВ И АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Антиагреганты и пероральные антикоагулянты Фармакология и основные показания

Проф. Е.П.Панченко
Институт кардиологии им. А.Л.Мясникова
ФГБУ РКНПК МЗ РФ
Москва
2015г.

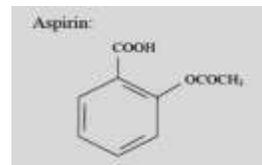
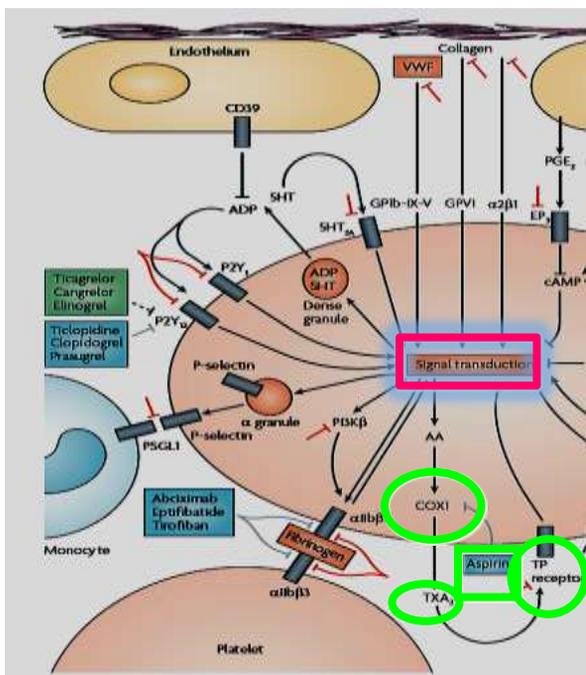
Антитромботические препараты

Антитромбоцитарные (антиагреганты)	Антикоагулянты
1. Ацетил салициловая кислота (аспирин) 2. Ингибиторы P2Y ₁₂ рецепторов тромбоцитов <ul style="list-style-type: none">▪ Тиенопиридины✓ 1-е поколение - тиклопидин✓ 2-е поколение – клопидогрел✓ 3-е поколение – празугрел*▪ Тикагрелор (тиклопентилтриазолопиримидин) 3. Ингибитор PAR-рецепторов - воралаксар*	<u>Для парентерального введения:</u> <ul style="list-style-type: none">▪ НФГ▪ НМГ▪ Фондапаринукс▪ Бивалирудин
Для в/в введения: 4. Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов <ul style="list-style-type: none">▪ Абсиксимаб▪ Руциромаб▪ Тирофибан▪ Эптифибатид	<u>Пероральные:</u> <ul style="list-style-type: none">▪ АВК (варфарин)▪ Дабигатрана этаксилат▪ Ривароксабан▪ Апиксабан▪ Эдоксабан*

Тромболитики

* - не зарегистрированы или отсутствуют в РФ

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 TXA₂
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)

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
Фибрилляция предсердий	100 мг
Длительное лечение ВТЭО	100 мг

ПОЛЬЗА И ВРЕД ПРОФИЛАКТИКИ АСПИРИНОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ССЗ

	Польза аспирина Кол-во больных, у которых аспирин предотвратит ССЭ (на 1000 пролеченных в год)	Вред аспирина 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
ХИБС (стабильная стенокардия)	10	1-2
Перенесенный ИМ	20	1-2
Нестабильная стенокардия	50	1-2

«Резистентность» к аспирину

«КЛИНИЧЕСКАЯ»

- ... неспособность предотвратить тромботический эпизод у конкретного больного...

«БИОХИМИЧЕСКАЯ»

... недостаточное подавление функции тромбоцитов по данным различных лабораторных тестов...

- Агрегация тромбоцитов (AT, Verify Now, PF-100)
- 11-дегидро ТХВ₂ в моче
- Маркёры активности тромбоцитов
- 976 больных, включённых в HOPE
- Содержание ТХВ₂ – предиктор риска ИМ и сос.смерти. (Eikelboom et al.; 2002)
- У больных с АР (метод RPFA) в три раза выше риск развития ИМ/ИИ/СМ (Gum et al, 2003)

КАК ЧАСТО ОБНАРУЖИВАЮТ «РЕЗИСТЕНТНОСТЬ» К АСПИРИНУ?

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ЗАВИСИТ ОТ СПОСОБОВ ДИАГНОСТИКИ

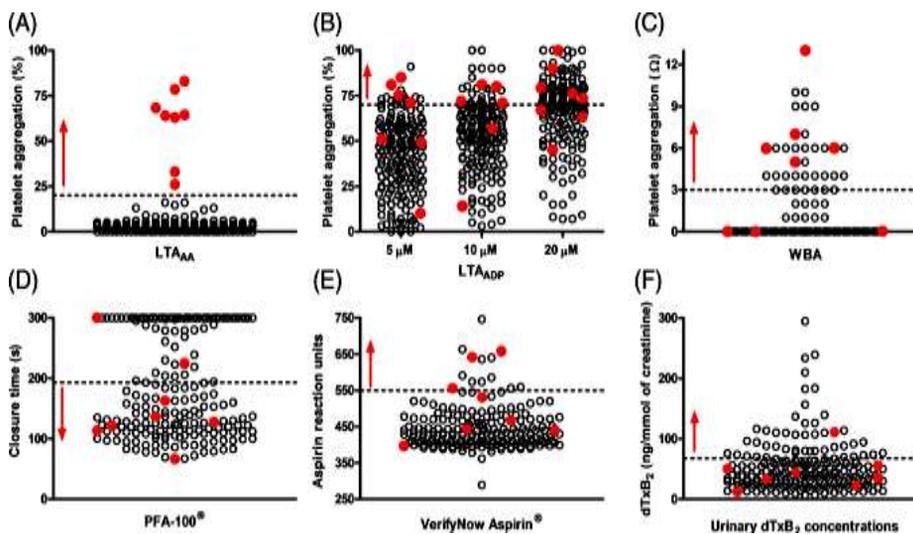
(GUM ET AL,1988)

- АКШ (325 мг) - **43%**
- ОИМ (75-160 мг) - **9%**
- острый инсульт (500мг) – **36%**
- АПАНК (100 мг) – **60%**
- стабильная стенокардия (325 мг) - **5,5-9,5%**

(McKee et al., *Thromb Haemost* 2002;88:711-5)

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

201 б-ной стаб. ИБС, получавший аспирин ≥ 80 мг/сутки, ≥ 1 месяца

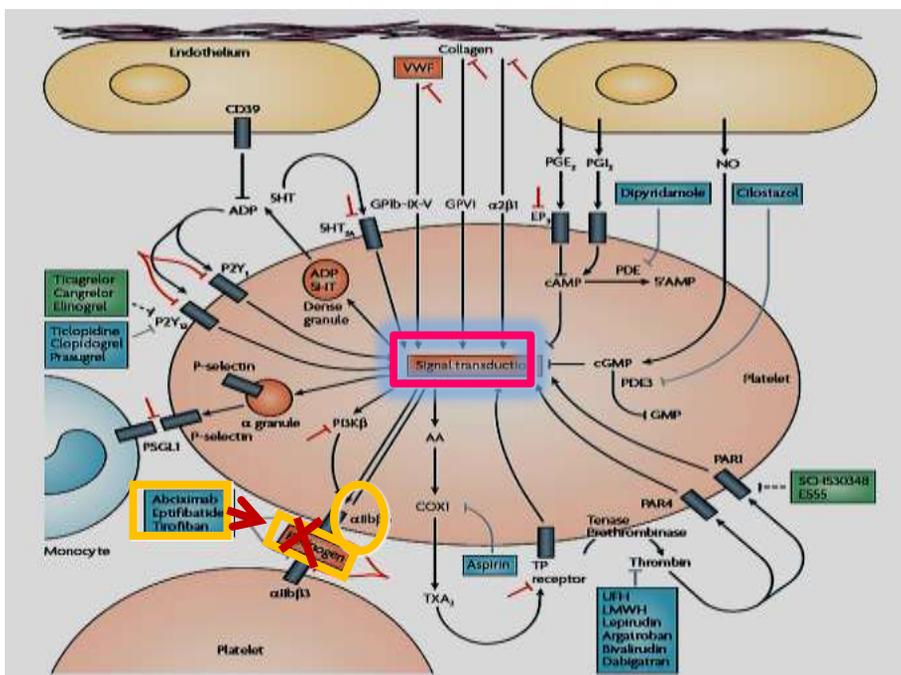


M.Lordkipanidzé et al. Eur Heart J, 2007,28, 1702-8

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

Eur. Heart J.2004,25:166-181.



Alan D. Michelson

NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY

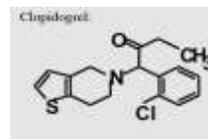
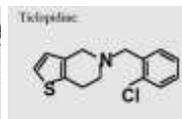
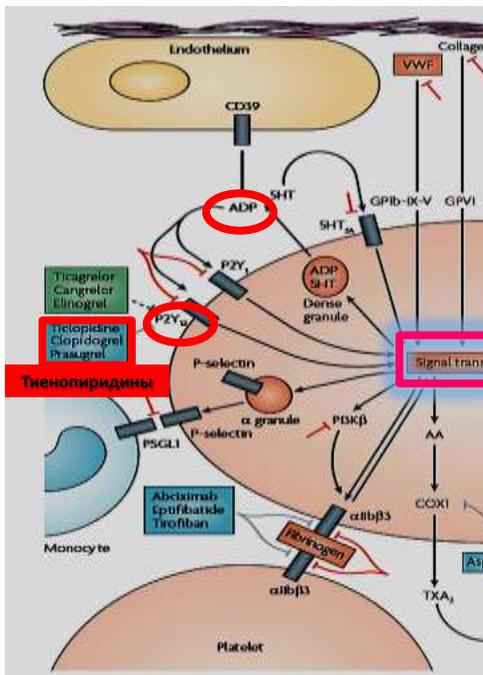
VOLUME 9 | FEBRUARY 2010

ИНГИБИТОРЫ IIb/IIIa РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ

	Абцксимаб (РеоПро)	Руциромаб (Монафрам), РФ	Эптифибатид (Интегрилин)	Тирофибан (Агростат)
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	12 часов	>24 часов	2-4 часа	~ 4 часа

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ИНГИБИТОРОВ IIb/IIIa РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ

- Антитромботическая поддержка ЧКВ в дополнении к ДАТТ в случаях тромботических осложнений



КЛОПИДОГРЕЛ

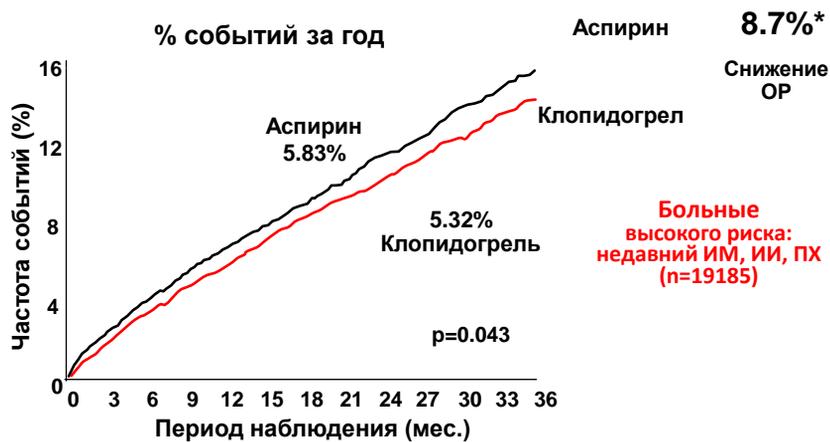
- селективная блокада АДФ-вызванной агрегации тромбоцитов
- пролекарство - действует превращаясь в печени в активный метаболит(ы)
- нет эффекта in vitro
- необратимо модифицирует рецептор P2Y₁₂ → ↓ стимуляции аденилатциклазы с помощью АДФ
- ↓ АДФ-связывающих мест без изменения афинности
- устойчивая модификация P2Y₁₂ рецептора, зависит от длительности приёма, дозы
- макс эффект в дозе 400 мг → 2 часа;
- в дозе 75 мг/день → 4-7 дней (T_{1/2} = 8ч.)
- функция тромбоцитов восстанавливается через 7 дней после отмены

Alan D. Michelson

NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY

VOLUME 9 | FEBRUARY 2010

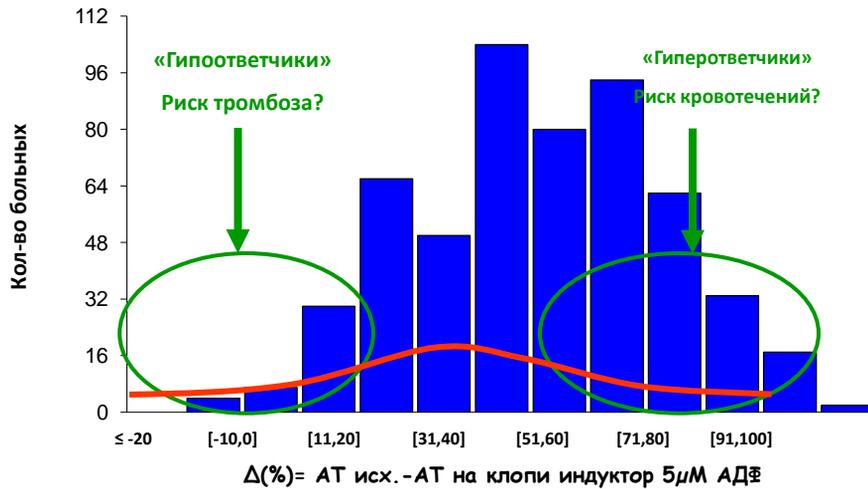
СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТОВ КЛОПИДОГРЕЛА И АСПИРИНА В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ ИМ, ИИ, СЕРД.-СОС. СМЕРТИ



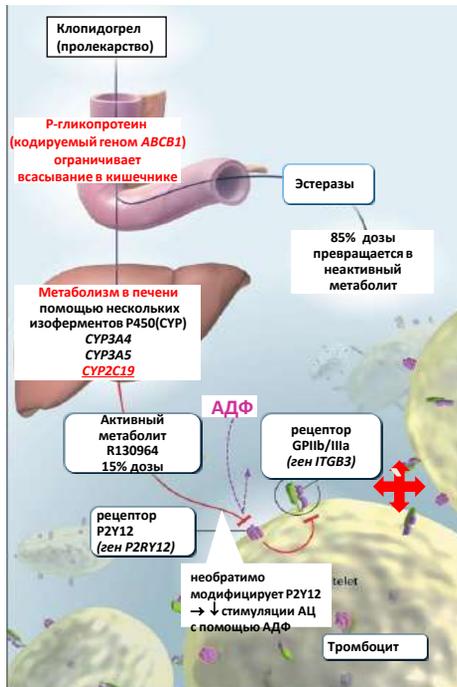
*ITT анализ

CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996;348:1329-1339.

Больные различаются по степени снижения АТ после назначения клопидогрела



Adapted from: Serebruany V et al. J Am Coll Cardiol. 2005;45:246-51



БЕЛКИ С ИЗВЕСТНЫМИ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ПОЛИМОРФИЗМАМИ, ВЛИЯЮЩИЕ НА АКТИВНОСТЬ КЛОПИДОГРЕЛА

Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events

Takazawa-Simon, M.D., Ph.D., Céline Verstraël, Pharm.D., Ph.D., Marie-Françoise Riquet, Ph.D., Lisa Gueniche, M.D., Emelie Drouot, M.Sc., Nicolas Mounayrac, M.D., R. Khatami-Sing, M.D., Ph.D., Jean-François, M.D., Nicolas Danchin, M.D., Ph.D., and Laurent Baquegnant, 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.

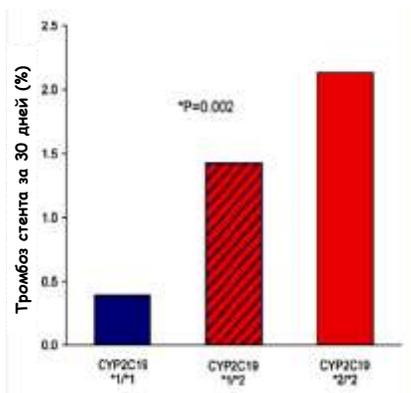
Полиморфизмы гена P450C19, контролирующего метаболизм клопидогрела

«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

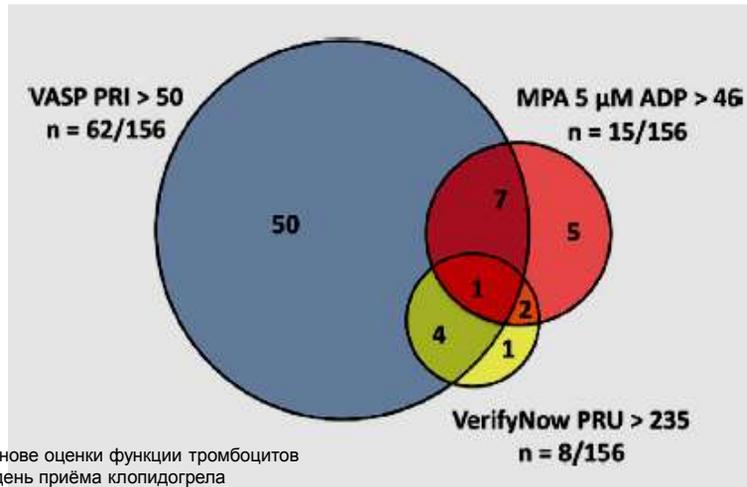


Вариант CYP2C19	ОР (95%ДИ)	%
*1/*1 (дикий тип)	1	0,87%
*1/*2 (гетерозигота)	3,34 (1,84=5,93)	2,94%
*2/*2 (гомозигота)	4,68 (1,55=14,11)	4,87%

D.Sibbing et al., EHJ 2009;30, 916-922.

Hulot JS, et al JACC 2010;56,134-43

Доля лиц* с высокой ОПТ по данным различных методов оценки функции тромбоцитов



A.L.Frelinger et al., JACC 2013; 61:872-9

2014 АНА/ACC Рекомендации по лечению ОКБ без↑ST (Circulation Sep 23, 2014)

«Не смотря на то, что более высокая ОПТ ассоциируется с большей частотой негативных событий у больных после ЧКВ, стратегия подбора антитромбоцитарной терапии на основе измерения ОПТ не снижает ишемические исходы...»

2014, ESC/EACTS Рекомендации по реваскуляризации миокарда (EHJ, doi:10, 1093/eurheartj/ehu2780)

«Исследование ОПТ или генетическое тестирование может быть рассмотрено (may be considered) в особых ситуациях высокого риска (тромбоз стента в анамнезе, сомнения в приверженности к лечению, подозрение на резистентность, высокий риск кровотечения (IIb,C)»

«Рутинное исследование ОПТ или генетическое тестирование клопидогрела и аспирина для подбора препарата до и после плановых ЧКВ не рекомендован (III, C)»

Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease

Sharma S, Bhatt DL, Braunholtz H, et al. *N Engl J Med*. 2011;365:1199-1207. doi:10.1056/NEJMoa1100001

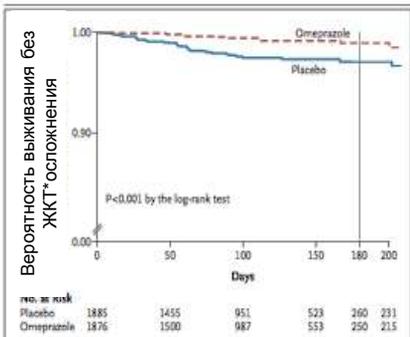


Figure 1. Kaplan-Meier Estimates of the Probability of Remaining Free of Primary Gastrointestinal Events, According to Study Group.

- 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

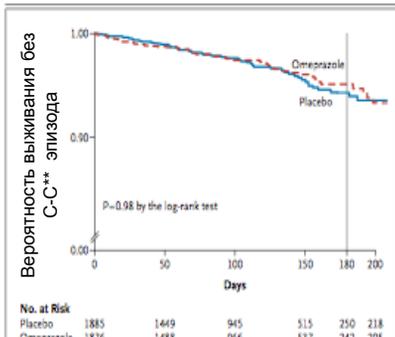
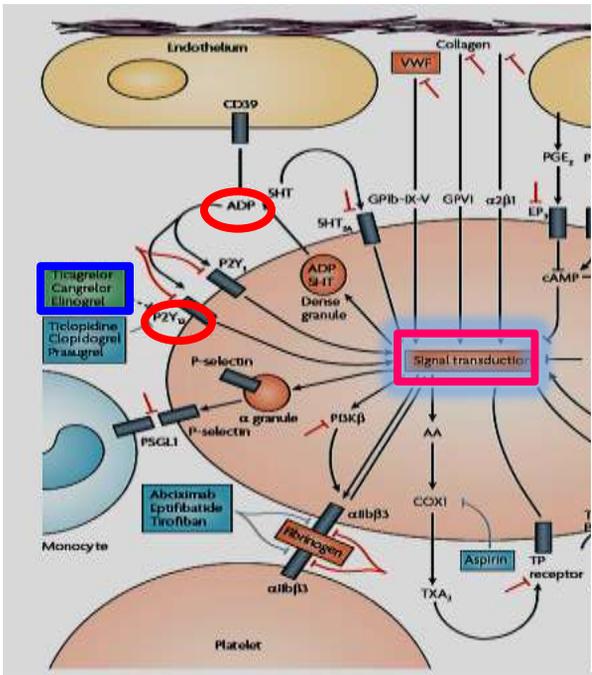
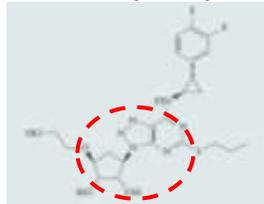


Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of the Probability of Remaining Free of Primary Cardiovascular Events, According to Study Group.

*- ЖКТ осложнения: кровотечения, боли, эрозии
 **-С-С эпизод: ИМ, потребность в АКШ и ЧКВ

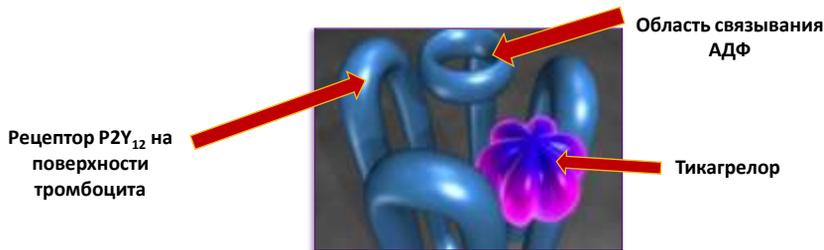


Тикагрелор

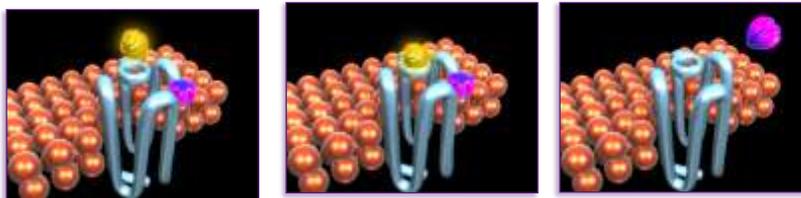


- Новый химический класс P2Y₁₂ ингибиторов -Цикло-пентил-триазоло-пиримидин (структура молекулы похожа на аденозин)
- Не пролекарство, не активируется в печени
- Начало действия в течение 2-х часов; пик в плазме через 2-3 часа
- Сильнее и быстрее, чем клопидогрел ингибирует тромбоциты
- Обратимое связывание
- Степень ингибирования зависит от концентрации в плазме
- Действие прекращается через 36-48 часов⁶
- Функция восстанавливается у всех живущих тромбоцитов

Механизм действия тикагрелора



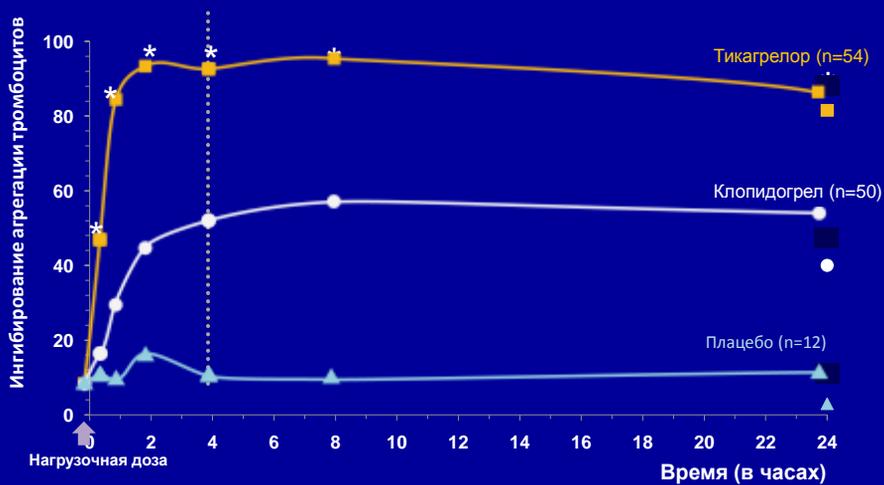
Тикагрелор не взаимодействует с областью связывания АДФ на рецепторе



Тикагрелор связывается непосредственно с рецептором P2Y₁₂, приводя к обратимому ингибированию активации и агрегации тромбоцитов

Husted S, et al. *Euro Heart J*. 2006;27:1038-1047.
 Gurbel PA, et al. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009;5(8):989-1004.
 Van Giezen JJ, et al. *J Thromb Haemost*. 2009;7:1556-1565.

Ингибирование агрегации тромбоцитов: начало эффекта



Тикагрелор, нагрузочная доза в 180 мг у пациентов со стабильным течением ИБС
 Клопидогрел, нагрузочная доза в 600 мг у пациентов со стабильным течением ИБС

*P<0,0001 тикагрелор vs клопидогрел

Адаптировано на основании: Gurbel PA, et al. *Circulation*. 2009;120:2577-2585.

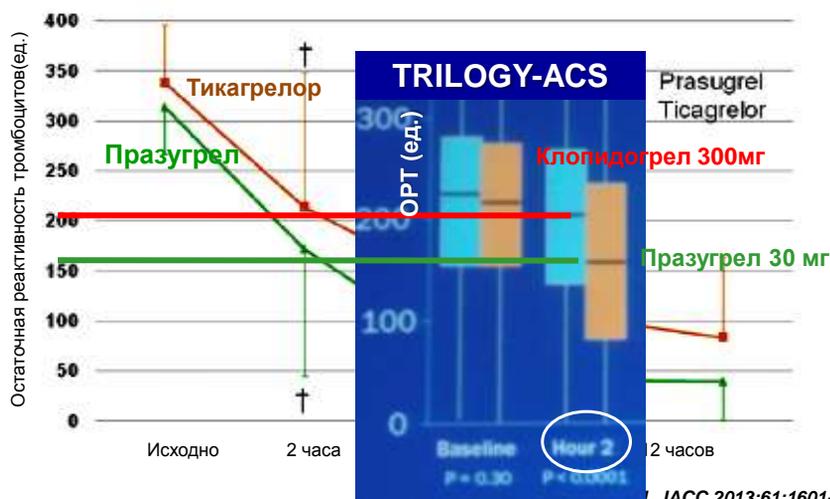
ПРАЗУГРЕЛ, ТИКАГРЕЛОР И ОРТ У БОЛЬНЫХ ИМ ↑ ST

Две группы больных ИМ↑ST в первые 12 часов

Рандомизация: 1) 60 мг празугрела до перв. ЧКВ затем 5-10 мг (n=25)

2) 180 мг тикагрелора до перв. ЧКВ затем 90X2p (n=25)

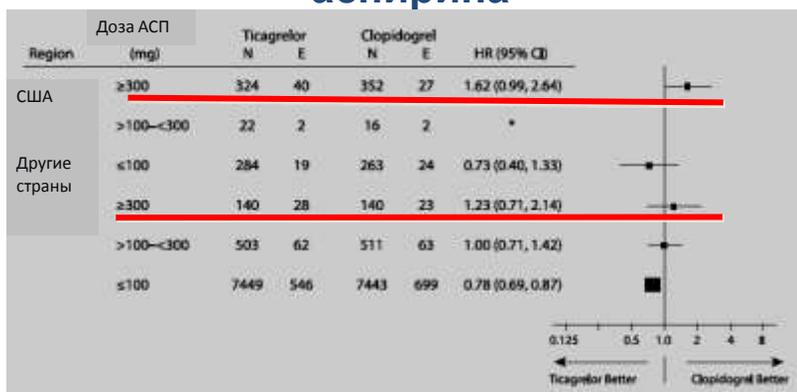
Все получали АСП-100мг



Ингибиторы P₂U₁₂ 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 операций	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

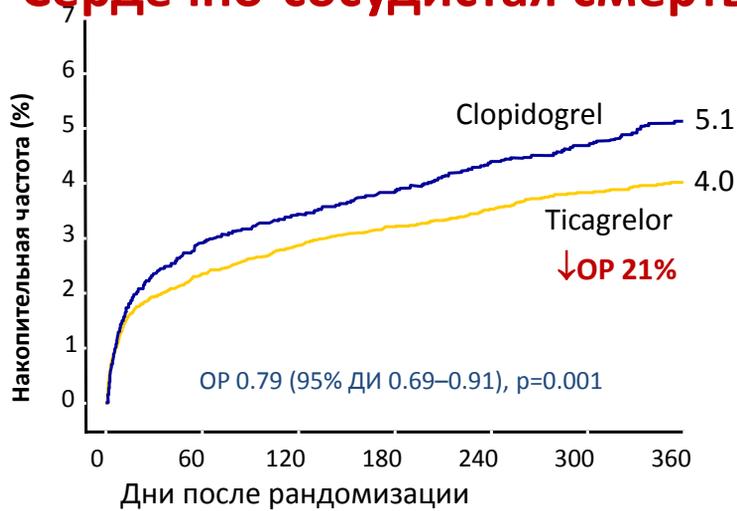
Эффективность тикагрелора и доза аспирина



Ticagrelor Compared With Clopidogrel by Geographic Region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial
 Kenneth W. Mahaffey, Daniel M. Wojdyla, Kevin Carroll, Richard C. Becker, Robert F. Storey, Dominick J. Angiolillo, Claes Held, Christopher P. Cannon, Stefan James, Karen S. Pieper, Jay Horrow, Robert A. Harrington, Lars Wallentin and on behalf of the PLATO Investigators
Circulation published online Jun 27, 2011;
 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047498

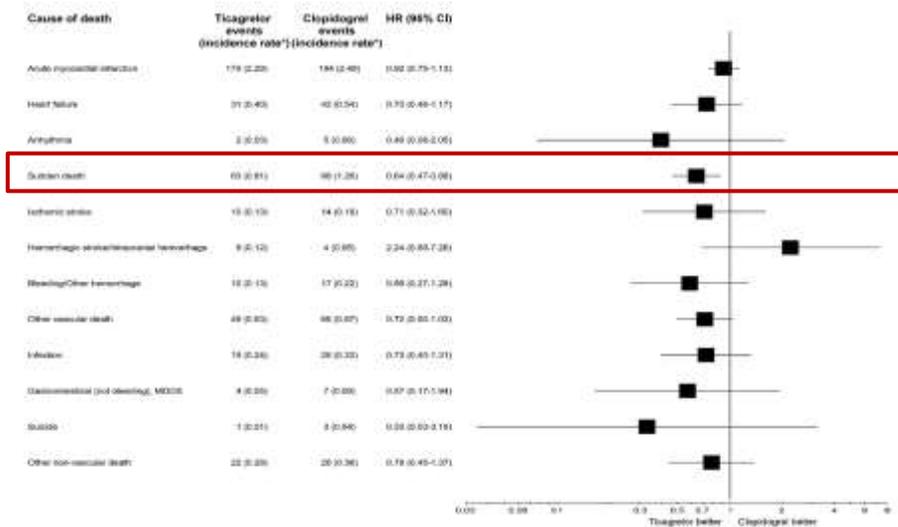
Основания для поиска иного механизма действия тикагрелора

Сердечно-сосудистая смерть



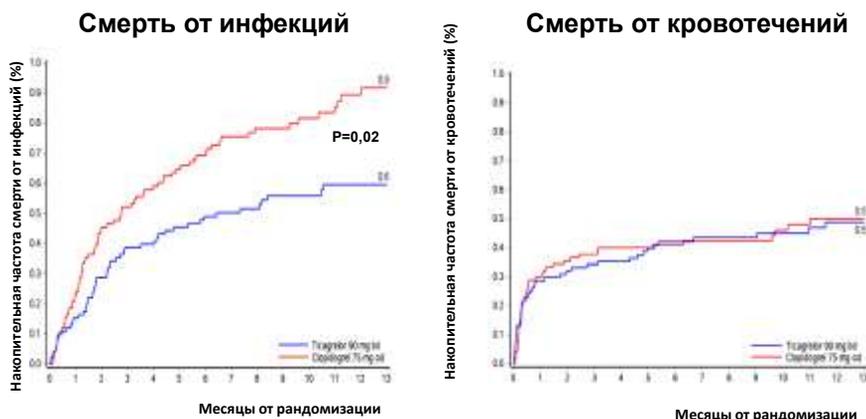
9,333	8,294	8,822	8,626	7119	5,482	4,419
9,291	8,865	8,780	8,589	7079	5,441	4,364

Анализ причин смерти у больных ОКС в исследовании PLATO



Varenhost et al., Heart 2014; 0:1-8 Doi:10.1136/heartjnl-2014-305619

Анализ причин смерти у больных ОКС в исследовании PLATO



Varenhost et al., Heart 2014; 0:1-8 Doi:10.1136/heartjnl-2014-305619

Тикагрелор усиливает физиологический ответ организма человека на введение аденозина

у 40 добровольцев измеряли V коронарного кровотока после в/в возрастающих доз аденозина

	После приёма 180 мг тикагрелора	После приёма плацебо
Скорость коронарного кровотока после в/в аденозина	↑↑↑	↑
	Чем больше концентрация тикагрелора, тем больше ↑ коронарный кровоток	
Подавление действия аденозина теofilлином	+	+

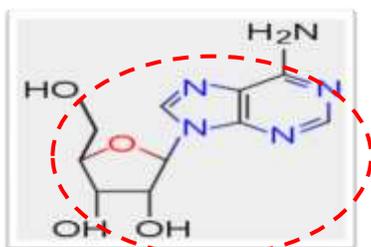
✓ **Эффекты аденозина, усиливаются тикагрелором, а нивелируются теofilлином, т.е. тикагрелор действует и на аденозиновый рецептор**

A. Wittfeld et al., JACC 2013 <http://content.onlinejacc.org/101/17/2013>

Частота побочных действий тикагелора (по результатам PLATO)

Побочное действие	Тика	Клопи	p	Комментарий и рекомендации производителя
Одышка (%)	13,8	7,8	<0,001	Слабая и умеренная, у 30% исчезла через 7 дней/ Чаше у пожилых, у пациентов с ХСН, ХОБЛ, бр.астмой
Прекратившие лечение из-за одышки (%)	0,9	0,1	<0,001	Тика не принимать при наличии связи одышки с тикагелором
Синкопальные эпизоды, n (%)	100 (1,1)	76 (0,8)	0,08	Мало опыта Тикагелор использовать с осторожностью:
Брадикардия, n (%)	409 (4,4)	372 (4,0)	0,21	* у пациентов с риском брадикардии (СССУ без ЭКС, с А-В блокада II-III, бради-синкопами) * одновременно с препаратами ↓ ЧСС.
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 приеме АРА Тикагелор использовать с осторожностью у пациентов > 75 лет, при тяжелой ХПН, при приеме АРА
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). Тикагелор использоваться с осторожностью у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. Избегать применения тикагелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией.
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	

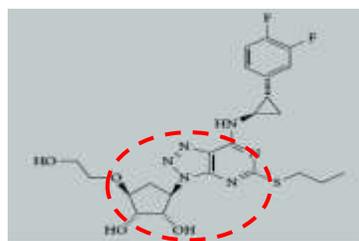
Сходство молекул аденозина и тикагелора



Аденозин

Длительная модуляция пуринорецепторов аденозином потенциально может

- улучшать сократимость,
- улучшать сосудистый тонус,
- защищать кардиомиоциты
- обладать антиаритмическим действием
- обладать противовоспалительным действием

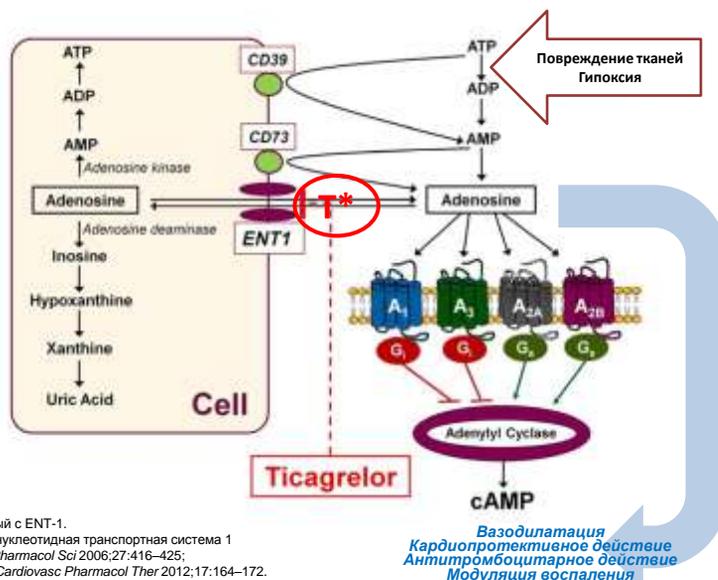


Тикагелор

Признаки перегрузки аденозином

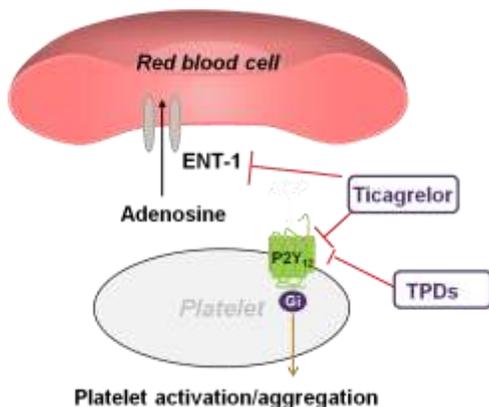
- бронхоконстрикция →одышка
- асистолия, паузы
- тревога, панические атаки
- нарушение пуринового обмена → повышение креатинина, мочевой кислоты

Тикагрелор ингибирует захват аденозина, воздействуя на ENT-1 (Na-независимый транспортёр аденозина)



* Тикагрелор, связанный с ENT-1.
 ENT-1 = равновесная нуклеотидная транспортная система 1
 King AE, et al. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27:416–425;
 Van Giezen JJ, et al. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2012;17:164–172.

Двойной механизм действия тикагрелора обуславливает антитромбоцитарный эффект и усиленный аденозиновый ответ



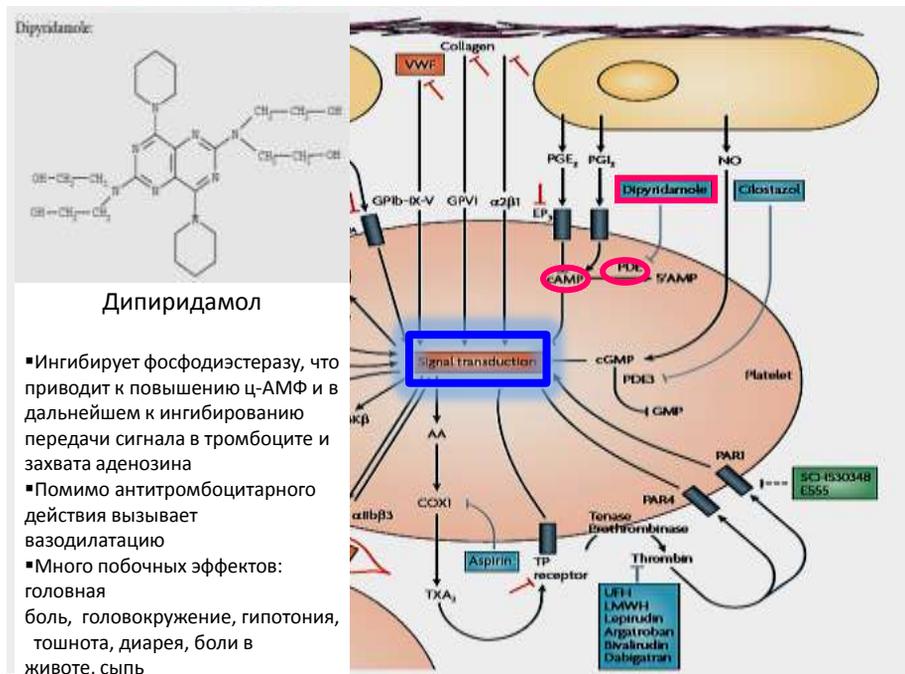
- Ингибирование ENT-1 транспортера^{3,4}
 - Усиленный эндогенный аденозиновый ответ
- Ингибирование рецептора P2Y₁₂¹
 - Антитромбоцитарный эффект

In vitro и в доклинических исследованиях Тикагрелора были продемонстрированы свойства, связанные с аденозином, что может повлечь за собой дальнейшее изучение более широкого спектра эффектов Тикагрелора. Вместе с тем корреляция данных свойств с клиническим эффектом или преимуществом доказана не была.

ENT - равновесный нуклеотидный транспортер
 1. Список литературы
 1. van Giezen JJ, et al. *J Thromb Haemost* 2009;7:1556–1565.
 2. Nylander S, et al. *J Thromb Haemost* 2013;11:1867–1876.
 3. van Giezen JJ, et al. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2012;17:164–172.

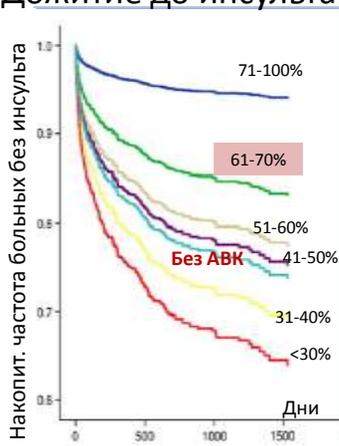
ИНГИБИТОРЫ P₂Y₁₂ РЕЦЕПТОРОВ В КАРДИОЛОГИИ

Показание к применению	Клопидогрел	Празугрел	Тикагрелор
Альтернатива аспирину при его непереносимости у больных ИБС	+		
ОКС в составе ДАТТ	+	+	+
Плановое ЧКВ у больных стабильной стенокардией	+		

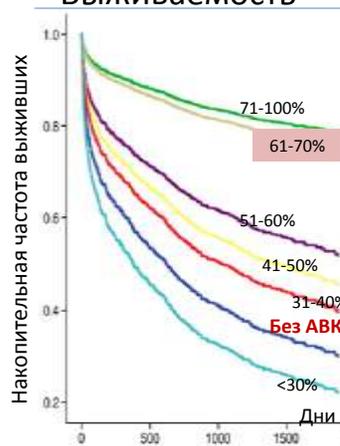


АДЕКВАТНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯЦИИ (TTR) И ИСХОДЫ БОЛЬНЫХ ФП С ВЫСОКИМ РИСКОМ ИНСУЛЬТА (CHADS₂≥2)

Дожитие до инсульта

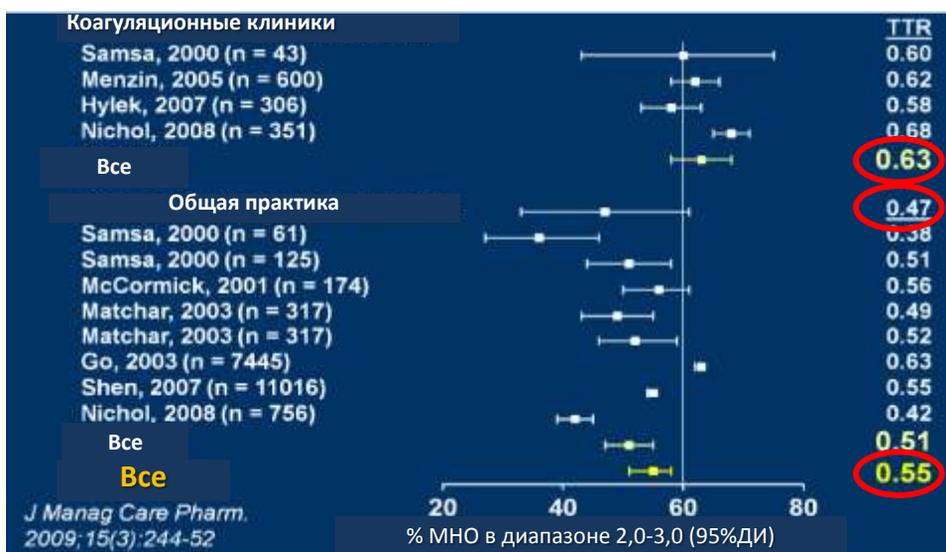


Выживаемость



Chr.Morgan et al. Thr.Research 2009,124;37-41.

Процент измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон (TTR) среди больных с ФП в США



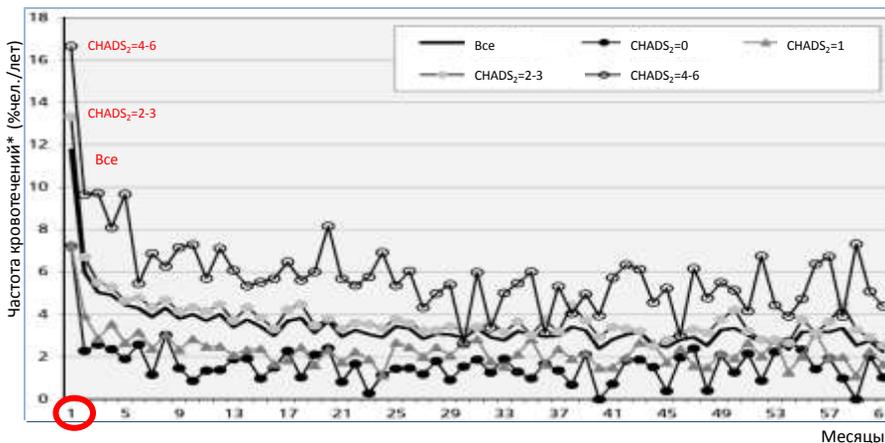
Частота посещений врача в связи с кровотечениями у больных ФП получающих варфарин

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 CHADS₂>4 -16,7%;

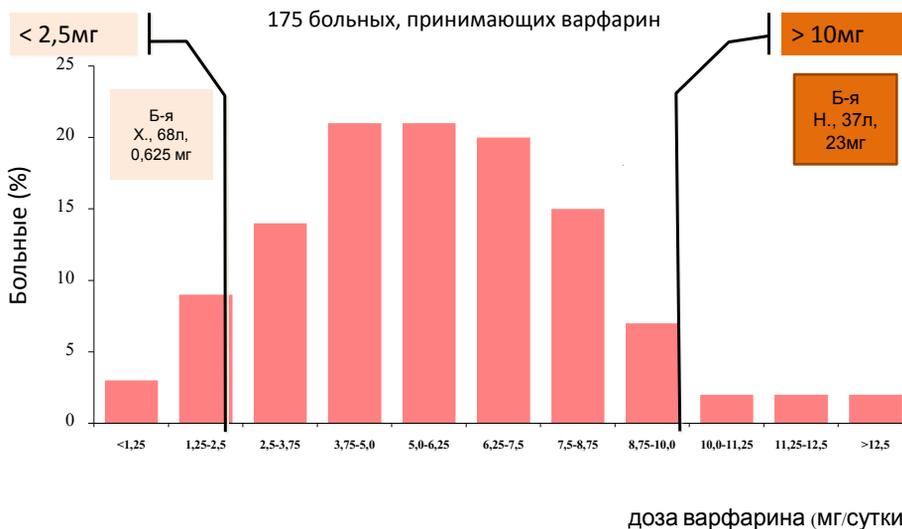
За 5 лет - 8,7% обратились в стационар в связи с кровотечением, 18,1% умерли в стационаре или в течение 7 дней после выписки



Tara Gomez MPH, Muhammad M. Mandani PharmD MPH, Anne M. Hutbrook MD PharmD, J. Michael Paterson MSc, Chelsea Inlings MSc, David N. Juurlink MD PhD

www.cma.ca on November 26, 2012

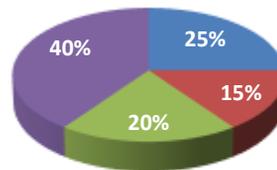
ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ДОЗЫ ВАРФАРИНА



Факторы, оказывающие влияние на поддерживающую дозу варфарина

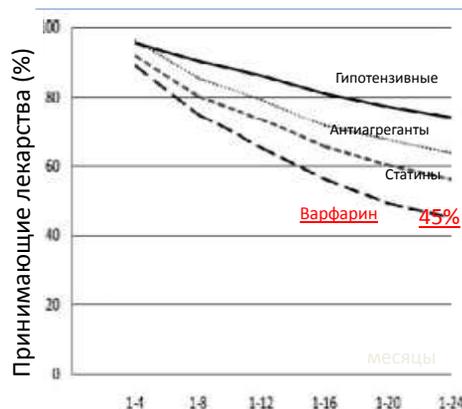
- Возраст
- Пол
- Вес
- Амиодарон
- Другие лекарства (ацетаминофен)
- Раса
- Содержание витамина К
- Декомпенсированная ХСН
- Активный рак
- Фармакогенетика варфарина

■ VKCORC1 ■ CYP2C9 ■ Возраст, пол, вес ■ Другие



ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К НАЗНАЧЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ СРЕДИ ПЕРЕЖИВШИХ ИНСУЛЬТ

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



E-L Glader et al. Stroke.2010;41,397-401.

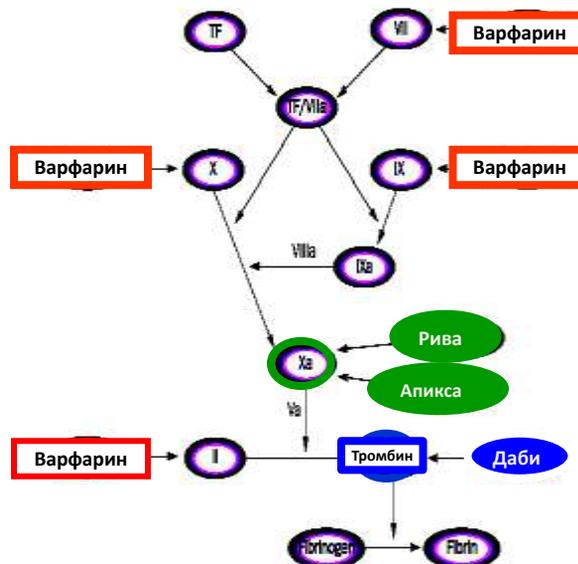
Трудности при лечении варфарином

Варфарин –эффективнее аспирина и двойной антитромбоцитарной терапии в профилактике и лечении ТЭ и в ряде случаев (пороки сердца, искусственные клапаны сердца, АФС) ему пока нет альтернативы, но...

1. Узкое терапевтическое окно
2. Трудности с поддержанием достаточного TTR, даже в коагуляционных клиниках США TTR 58-68% (по современным требованиям TTR должен быть $\geq 70\%$)
3. Кровотечения, особенно в первый месяц лечения
4. Не быстрое наступление клинического эффекта
5. Необходимость частого посещения врача для контроля
6. Есть врождённые особенности не позволяющие добиться стабильного МНО

Новые пероральные антикоагулянты

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



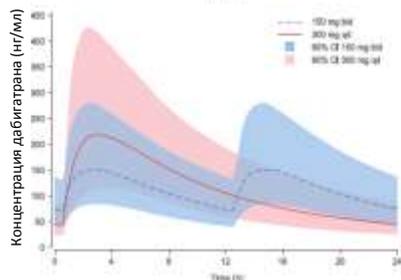
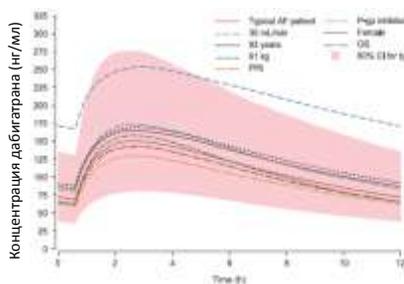
ФАРМАКОЛОГИЯ ВАРФАРИНА И НОВЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

	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. К зависимые)	IIa	Ха	Ха	Ха
Макс.эффект	3-5 дней	1 час	2,5-4 часа	3 часа	1-2 часа
Доза	индивидуальная	150 мг x2 р в день 110 мг x2 р в день	20 мг x1 р в день 15мг x1 р в день при ХПН	5 мг x2 р в день 2,5мг x1 р в день для ВР	30 мг x1 р в день 60мг x1 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.

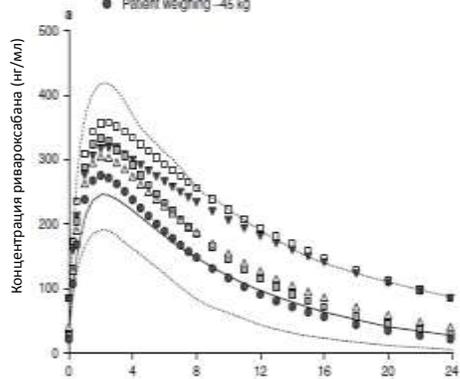
#- Nature Medicine, 2013, 19: 402-404

СОДЕРЖАНИЕ НПАКГ В КРОВИ ПОСЛЕ ПРИЁМА



Дабигатран

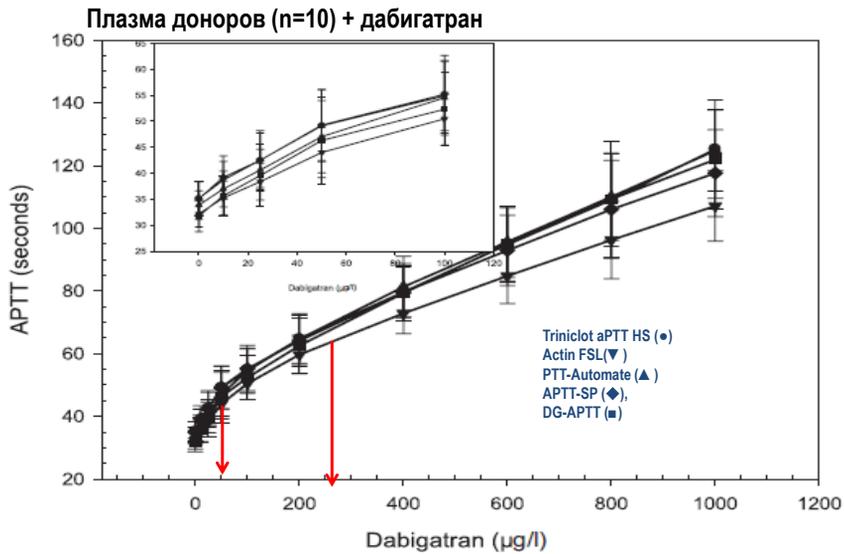
Dansirikul et al. Thromb Haemost 2012; 107: 775-785.



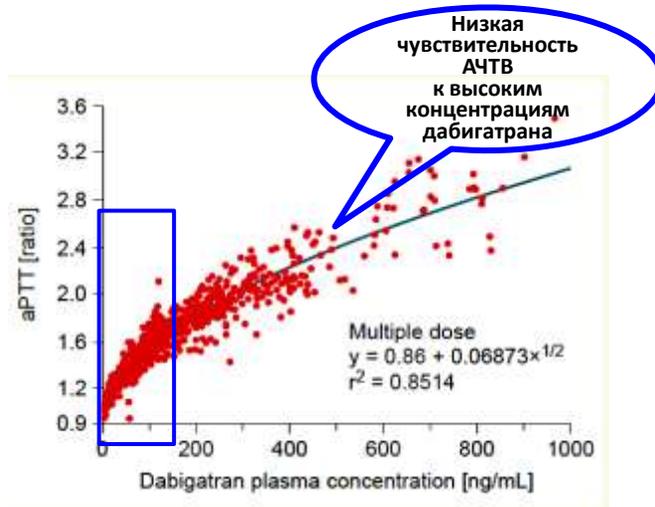
Ривароксабан

Mueck W et al. Clin Pharmacokinet 2011; 50 (10): 675-686.

Концентрация Дабигатрана в плазме и АЧТВ



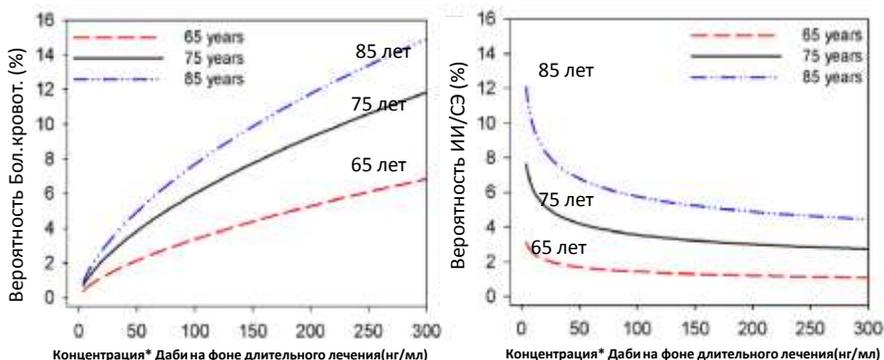
Lindahl et al. *Thromb Haemost* 2011; 105: 371–378



van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; **103**:1116–27.

КОНЦЕНТРАЦИЯ ДАБИГАТРАНА В ПЛАЗМЕ И ЧАСТОТА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И КРУПНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

- Влияние концентрации дабигатрана в плазме на исходы больных ФП определялось возрастом и функцией почек
- Функция почек – является определяющим фактором в содержании дабигатрана в плазме



*- т.н. «trough» минимальная концентрация (перед приёмом очередной капсулы)

P.A.Reilly et al. JACC 2014;63:321-8

Факторы риска кровотечений на фоне анти тромботической терапии

- Доза препарата (для АВК – значение МНО).**
- Сопутствующие медикаменты** (АТТ; воздействующие на фармакокинетику противосвертывающих препаратов; НПВС; глюкокортикостероиды)
- Возраст пациента.** Вероятность геморрагических осложнений значимо повышается у пациентов старше 65 лет.
- Генетическая предрасположенность** (носительство полиморфных аллелей генов, приводящее к усилению действия препарата или его избыточному накоплению в организме). **Варфарин** (CYP2C9*2, CYP2C9*3, генотип AA по G3673A гена VKORC1). **Клопидогрел** (CYP2C19*17)
- Кровотечения в анамнезе**
- Анемия**
- Тромбоцитопения (менее 100 тыс/мкл), тромбоцитопатии, коагулопатии.**
- Почечная недостаточность.** Риск кровотечения возрастает при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин. Имеет особое значения для препаратов, элиминирующихся почками – НМГ, ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa, **новых пероральных АКГ.**
- Печеночная недостаточность**
- ОКС**(особенно – с подъемом сегмента ST
- Перенесенный ранее ишемический инсульт/ТИА**
- Инвазивные процедуры**
- Неконтролируемая АГ**
- Злокачественные новообразования**
- Злоупотребление алкоголем**
- Риск падений???**
- Анамнез эрозивно-язвенного поражения ЖКТ**, наличие другой патологии, потенциально предрасполагающей к кровотечениям (камни в почках, воспалительные процессы мочеполового тракта, геморрой, и т.п.).
- Аневризмы аорты, интракраниальных артерий.**
- Нестабильные значения МНО (для АВК).**

Можно ли возобновить АКГ после кровотечения?

Малые кровотечения

не являются основанием для прекращения антитромботической терапии

Большие кровотечения:

1. Причина устранена – можно возобновлять

В/черепное посттравматическое кровотечение не является противопоказанием для возобновления АКГ

2. Оценить риск повторного кровотечения и риск ИИ/ТЭ

Возобновление антитромботической терапии после эпизода кровотечения

- Последствия ТЭ осложнений чаще гораздо серьезнее, чем большинство кровотечений
- Абсолютное противопоказание к возобновлению АКГ - спонтанное внутричерепное кровоизлияние
- Исключение - пациенты с механическими клапанами сердца. Риск формирования тромбоза на протезе старых конструкций так высок, что лечение варфарином возобновляют через 7-14 дней после внутричерепного кровоизлияния под тщательным контролем за пациентом и МНО.

Что делать при высоких значениях МНО?(1)

МНО	Кровотечение	Тактика
<5,0	Нет большого	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ очередную дозу или пропустить ▪ дополнительно МНО ▪ при небольшом ↑МНО, особенно при наличии причины, ничего не менять, дополнительно МНО
>5,0 но <9,0	Нет большого	<ul style="list-style-type: none"> ▪ пропустить 1-2 приёма ▪ участить МНО ▪ продолжить терапию при терапевтическом МНО в откорректированной дозе (1C)
>5,0 но <9,0	Нет большого	<p>Если высокий риск кровотечения</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ пропустить очередной приём ▪ витамин K₁ (1-2,5 мг per os) ▪ участить МНО ▪ продолжить терапию при терапевтическом МНО в откорректированной дозе (2A)
>5,0 но <9,0	Нет большого	<p>Если нужно о. быстро ↓ МНО (экстр.хирург.вмеш.)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ витамин K₁ до 5 мг per os ▪ МНО должно нормализовать в течение 24 часов ▪ если МНО не снизилось то 1-2мг витамина K₁ per os (2C)

Что делать при высоких значениях МНО?(2)

МНО	Кровотечение	Тактика
>9,0	Нет большого	<ul style="list-style-type: none"> ▪ приостановить терапию варфарином ▪ витамин K₁ (2,5 -5,0 мг per os) ▪ МНО должно снизиться в течение 24-48 часов (1B) ▪ участить МНО, при необх. Вит.K₁, возобновить терапию в откорректированной дозе при достижении терапевтических значений МНО
>5,0	Да большое	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Прервать лечение варфарином ▪ витамин K₁ 10 мг в/в медленно + в зависимости от экстренности ситуации: СЗП, концентрат ПК, рекомб. ф.VIIa. Повторить вит. K₁ каждые 12 часов для стабильности МНО (1C)
> терапевтического уровня	Да жизнеугрожающее	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Прервать лечение варфарином ▪ витамин K₁ 10 мг в/в медленно+ СЗП, концентрат ПК, рекомб. ф.VIIa, в зависимости от экстренности ситуации. Повторять при необходимости (1C)
>5,0 но <9,0	Нет большого	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Если принято решение дать витамин K₁, то лучше per os чем п/к (1A)

Как быстро прекратить действие АВК? Особенности РФ

- Пероральная форма витамина К1 (в дозе 1-2 мг), назначение которых позволяет в течение суток снизить МНО, не зарегистрирована в РФ и отсутствуют на отечественном фармацевтическом рынке.
- Имеющийся в России препарат Викасол не является аналогом пероральной формы витамина К1.
- Викасол способствует синтезу витамин К-зависимых факторов свертывания de novo за счет влияния на процессы карбоксилирования, поэтому его эффект наступает медленно и он бесполезен для быстрого восстановления витамин К зависимых ФСК
- Отечественный вит. препарат Фитоменадион в капсулах по 0,1г, содержит 10% масляный раствор витамина К1, не может использоваться для снижения уровня МНО, так как доза витамина К, равная 10мг, вызывает резистентность к действию АВК на 7-10 дней.
- Что делать?
- Отменить АВК
- Протромплекс-600 - концентрат протромбинового комплекса
- (1-2 упаковки должны быть в любом многопрофильном стационаре для быстрого повышения витамин-К зависимых факторов свёртывания крови, например, при кровотечении на терапии АВК, необходимости срочной операции и т.п.)
- Свежезамороженная плазма

Тактика врача при развитии кровотечений, возникающих на фоне новых пероральных антикоагулянтов

- АКГ эффект прекращается через 12-24 часа после последнего приёма
- Антидотов для практики пока нет (но есть надежда!!! АТ для ДАБИ, Andexanet alfa (PRT 4445)# - для ингибиторов Ха ф)
- Переливание СЗП не эффективно (избыток препарата свяжет поступающие ФСК)
- При снижении тромбоцитов менее 60 тыс в 1 мкл → тромбомасса
- При коагулопатии → десмопрессин
- Транэксамовая кислота
- При продолжающемся крупном кровотечении – КПК (Протромплекс 600), активированный концентрат комплекса протромбина (Feiba), Novoseven (рекомбинантный активированный ф.VII) ?

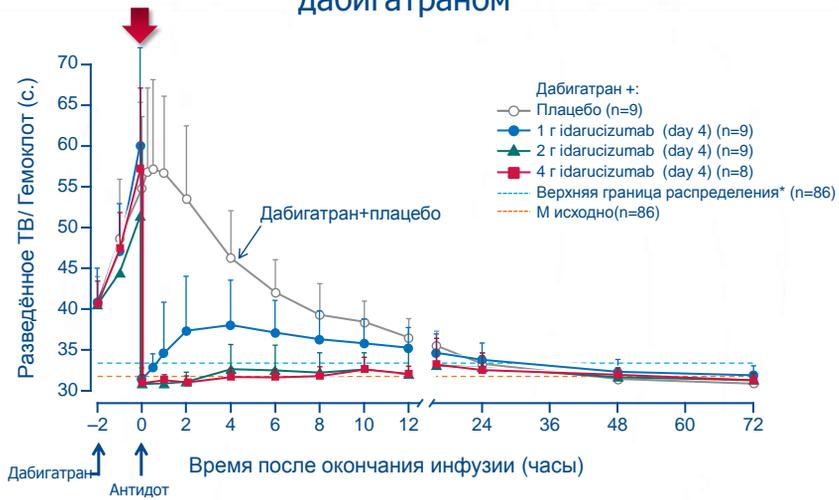
Дабигатран

- Обеспечить диурез
- Активированный уголь
- Гемодиализ в тяжёлых случаях

Пероральные прямые ингибиторы Ха фактора (ривароксабан, аписабан)

- связываются с белками плазмы, поэтому не могут быть удалены с помощью диализа
- **мониторировать эффективность ингибирования ривароксабана можно с помощью ПВ**

Idarucizumab быстро, полноценно и стабильно подавляет антикоагуляцию, вызванную дабигатраном

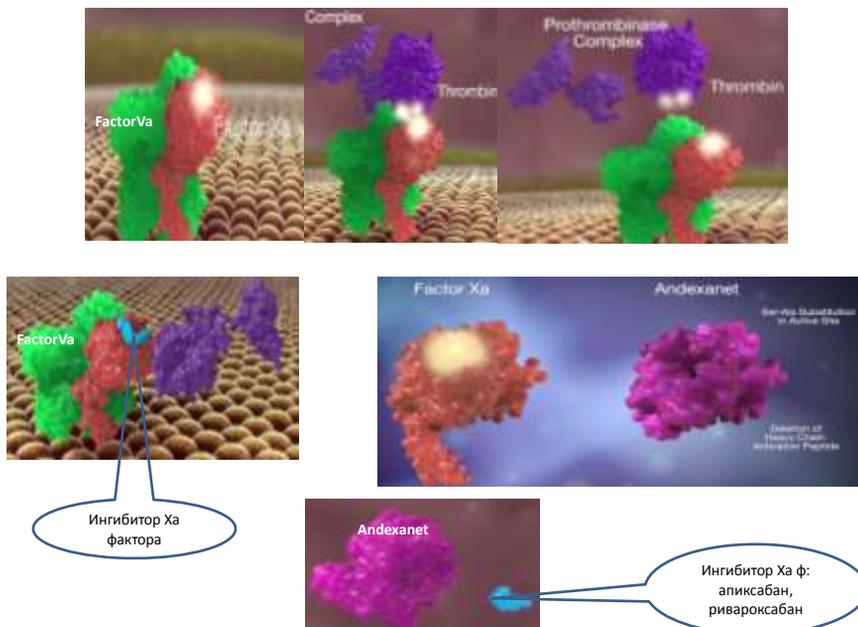


* (M+2SD) из 86 измерений у 51 добровольца

Glund S et al. AHA 2013; abstr 17765

65

Андексанет– «ловушка» для ингибиторов Ха фактора



ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Показание к применению	АВК	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Профилактика ВТЭО при протезировании т/бедр и коленного суставов	+	+	+	+
Лечение ВТЭО	+	+	+	+
Профилактика инсульта/ТЭ при ФП	+	+	+	+
Вторичная профилактика ИБС	+		+	
Первичная профилактика ИБС	+			
Профилактика тромбоза искусственных клапанов сердца	+			
Профилактика ИИ/ТЭ у больных ФП и пороками сердца	+			
АФС	+			