

Парентеральные антикоагулянты и фибринолитики. Фармакология и основные показания.

д.м.н. И.С. Явелов

Лаборатория клинической кардиологии
ФГБУН НИИ физико-химической медицины ФМБА России

Апрель 2015

Процесс свертывания крови (очень упрощенно)



Тканевой фактор/VIIa



Антикоагулянты для парентерального введения

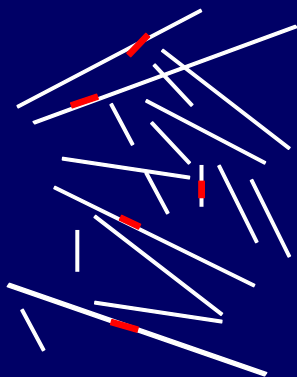
Современные парентеральные антикоагулянты



Антикоагулянты для парентерального введения: гепарин и его производные

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

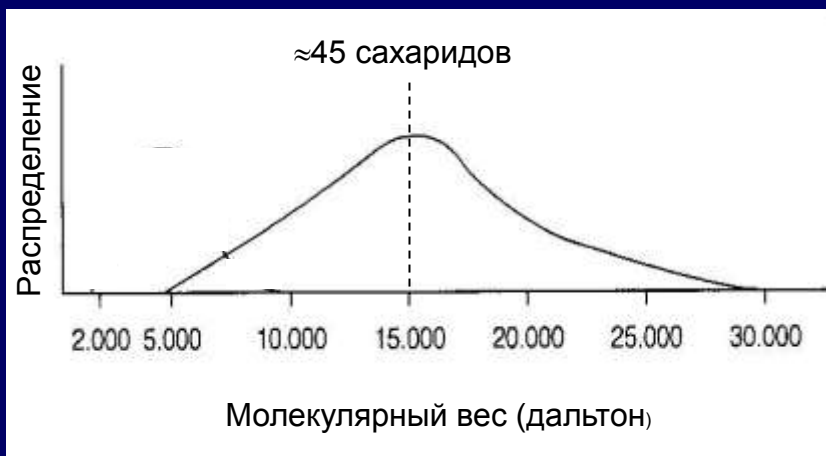
Нефракционированный гепарин



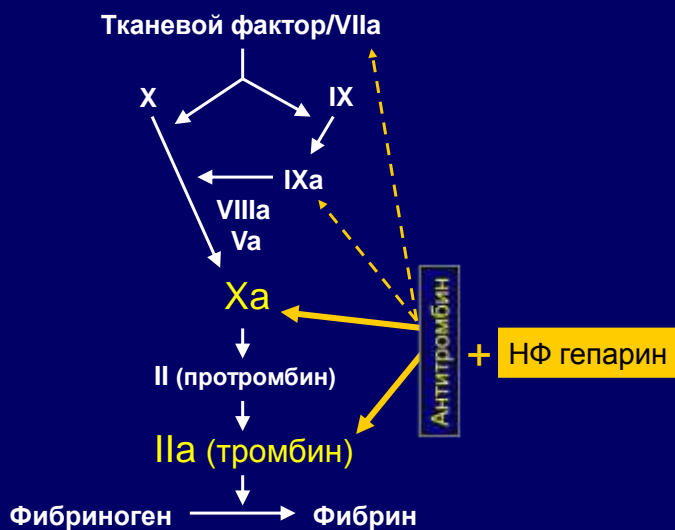
 участок, связывающий антитромбин



Гепарины. Сравнение свойств



Нефракционированный гепарин



Сравнение свойств гепаринов и фондапаринукса

	НФ гепарин
Действие 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	+
Иммунная тромбоцитопения	возможна

Способы контроля антикоагулянтного действия НФГ

- Анти-Ха активность в крови
- Активированное время свертывания крови (АВС, сек)
- Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)



Степень увеличения по отношению
к контрольной величине*
для данной лаборатории

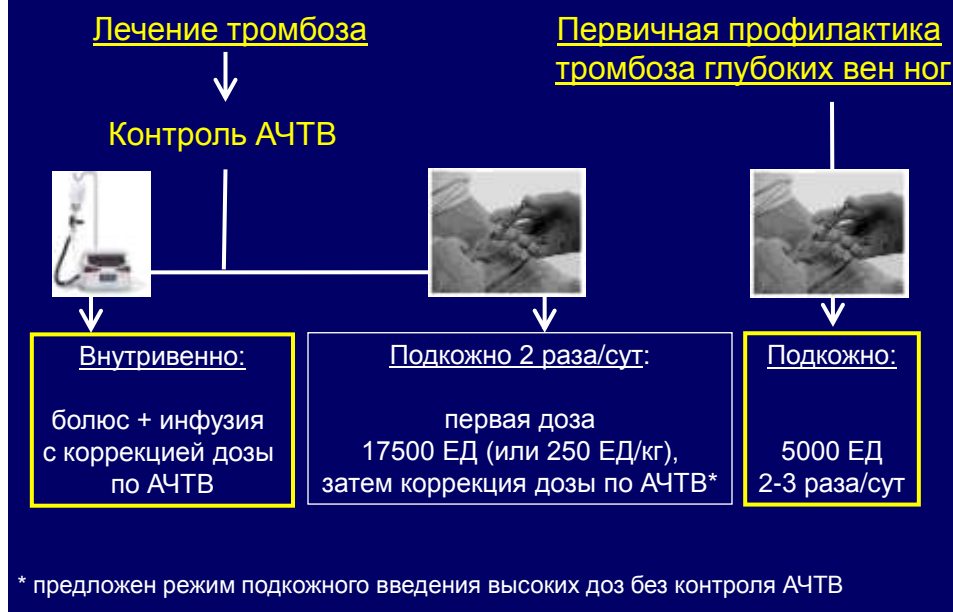


* верхняя граница нормы
или среднее значение у здоровых лиц

ОКС с \uparrow ST	1,5-2
ОКС без \uparrow ST	1,5-2,5
Лечение ТГВ и ТЭЛА	1,5-2,5 (2-3)**
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



Подбор лечебной дозы нефракционированного гепарина при внутривенной инфузии



- Первое введение внутривенно болюсом с учетом веса
- Одновременно начало внутривенной инфузии с учетом веса
- Определение **АЧТВ** через 3-6 ч после начала введения
- Изменение дозы в зависимости от достигнутого **АЧТВ**
- Измерение **АЧТВ** через 6 ч после каждого изменения дозы
- Измерение **АЧТВ** 1 раз в сутки, когда при 2-х последовательных определениях оно находится в терапевтическом диапазоне

Лечение нефракционированным гепарином

Лечебная доза внутривенно

Непрерывная внутривенная инфузия

- наличие катетера в вене
- инфузомат или шприц-перфузор
- постельный режим на время инфузии

Контроль АЧТВ каждые 6/ 24 ч

- наличие аппаратуры
- наличие реактивов
- обученный персонал
- круглосуточная служба
- быстрый ответ

Изменение дозы в зависимости от АЧТВ

- минимальная задержка
- номограмма, адаптированная для конкретного учреждения



Регулирование (подбор) дозы при в/в инфузии НФГ

Концентрация 40 ЕД/мл

Нормальное АЧТВ 27-35 сек (стандартные реагенты Dade Actin FS)

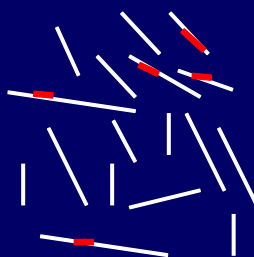
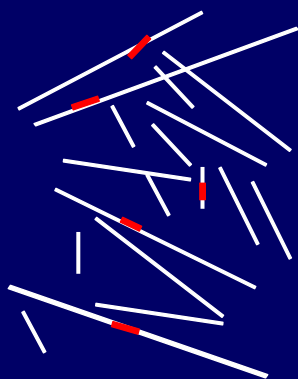
АЧТВ(сек)	Повторить болюс (ЕД)	Прекратить инфузию (мин)	Изменить скорость инфузии мл/час (ЕД/час)	Время следующего измерения АЧТВ
<50	5000	0	+3 (+120)	6 час
50-59	0	0	+3 (+120)	6 час
60-85	0	0	0 (0)	Следующее утро
86-95	0	0	-2 (-80)	Следующее утро
96-120	0	30	-2 (-80)	6 час
>120	0	60	- 4 (-160)	6 час


Регулирование (подбор) дозы при в/в инфузии НФГ

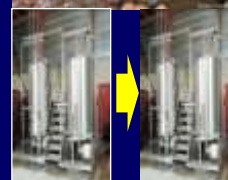
Начальная доза	80 ЕД/кг болюс, затем 18 ЕД/кг/ч
АЧТВ <1,2 контрольной величины	80 ЕД/кг болюс и увеличить скорость инфузии на 4 ЕД/кг/ч
АЧТВ 1,2–1,5 контрольной величины	40 ЕД/кг болюс и увеличить скорость инфузии на 2 ЕД/кг/ч
АЧТВ 1,5–2,3 контрольной величины	Без изменений
АЧТВ 2,3–3 контрольной величины	Уменьшить скорость инфузии на 2 ЕД/кг/час
АЧТВ >3 контрольных величин	Остановить введение на 1 ч, затем продолжить ее, уменьшив скорость введения на 3 ЕД/кг/ч

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

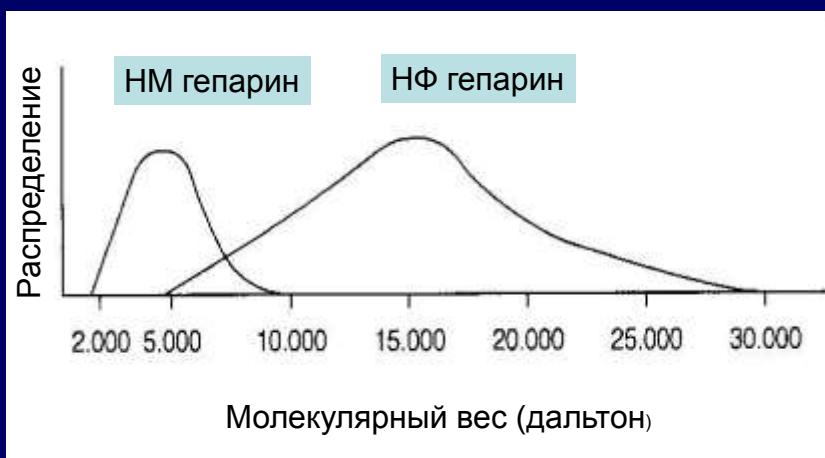
Нефракционированный Низкомолекулярный гепарин



 участок, связывающий антитромбин



Гепарины. Сравнение свойств



Препараты низкомолекулярного гепарина: сравнение свойств

Препарат	Молекулярный вес (дальтон)*		Соотношение анти-Ха/ анти-IIa активности*	$T_{1/2}$	Способ деполимеризации
	средний	разброс			
Далтепарин	6000	5600-6400	1,9-3,2	2,8 ч	Деполимеризация азотистой кислотой
Надропарин	4300	3600-5000	2,5-4,0	3,7 ч	Деполимеризация азотистой кислотой
Эноксапарин	4300	3800-5000	3,3-5,3	4,1 ч	Бензилирование с последующей щелочной деполимеризацией

* по данным Европейской Фармакопеи

Национальные и интернациональные регулирующие организации и клинические руководства* рассматривают низкомолекулярные гепарины как отдельные, не взаимозаменяемые лекарственные средства.

Выбор и способы дозирования низкомолекулярного гепарина должен основываться на имеющихся клинических доказательствах и одобрении регулирующих ведомств по данному показанию для каждого конкретного препарата.

* Всемирная организация здравоохранения (WHO)
Американская администрация по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA)
Американская коллегия врачей по заболеваниям грудной клетки (ACCP)
Американская коллегия кардиологов и Американская ассоциация сердца (ACC/AHA)
Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA)

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

Особенности структуры низкомолекулярного гепарина

- сложность структуры (у эноксапарина не охарактеризовано до 30% действующего вещества)
- распределение структуры и длины молекул в препарате случайное



Создание точной копии невозможно; можно создать похожие по ряду свойств, но не абсолютно идентичные лекарственные средства



Аналоги “традиционных” и биологических лекарственных средств

Идентичные	Аналогичные (похожие)
Свойства нового продукта <u>такие же</u> , как у препарата сравнения	Свойства нового продукта <u>похожи</u> в такой степени, чтобы констатировать одинаковую эффективность и безопасность с препаратом сравнения



- Генерики (generics)



- Биогенерики (biogenerics)
- Биологические аналоги (biosimilars)
 - Follow-on biologics
 - Subsequententry biologics

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

Изучение биологической активности низкомолекулярного гепарина

- **Общепринятые фармакокинетические исследования невозможны**
- **Абсорбцию и элиминацию изучают с помощью суррогатных фармакодинамических показателей:**
 - анти-Ха активность в крови
 - анти-IIa активность в крови
 - соотношение анти-Ха к анти-IIa
 - уровень ингибитора пути тканевого фактора в крови



Некоторые биологические эффекты низкомолекулярных гепаринов

- **Антикоагулянтные:**
 - взаимодействие с антитромбином (анти-Ха, анти-IIa активность)
 - взаимодействие с кофактором гепарина II
 - взаимодействие с тромбоцитарным фактором 4
 - угнетение образования ФСК VIIa
 - высвобождение медиаторов с клеток эндотелия (ингибитор пути тканевого фактора, tPA, PAI, фактор Виллебранда)
 - модуляция активированного протеина C
- **Антитромботические:**
 - взаимодействие с клетками (тромбоциты, клетки эндотелия)
 - down-регуляция и высвобождение клеточных адгезивных молекул
- **Противовоспалительные**
- **Антипролиферативные**
- **Иммунологические**

Рекомендации Европейского Медицинского агентства по неклинической и клинической разработке аналогичных биологических лекарственных продуктов, содержащих низкомолекулярные гепарины (2009)

Гетерогенность низкомолекулярных гепаринов
очень высока,
их механизм действия полностью не понят
и не ясно, ответственны ли фармакодинамические маркеры*
за клинические исходы.

Поэтому основное бремя при доказательстве того,
что два низкомолекулярных гепарина
являются аналогичными лекарственными продуктами,
приходится на клинические исследования.

* как минимум анти-Ха и анта-IIa активность, их соотношение,
высвобождение ингибитора пути тканевого фактора

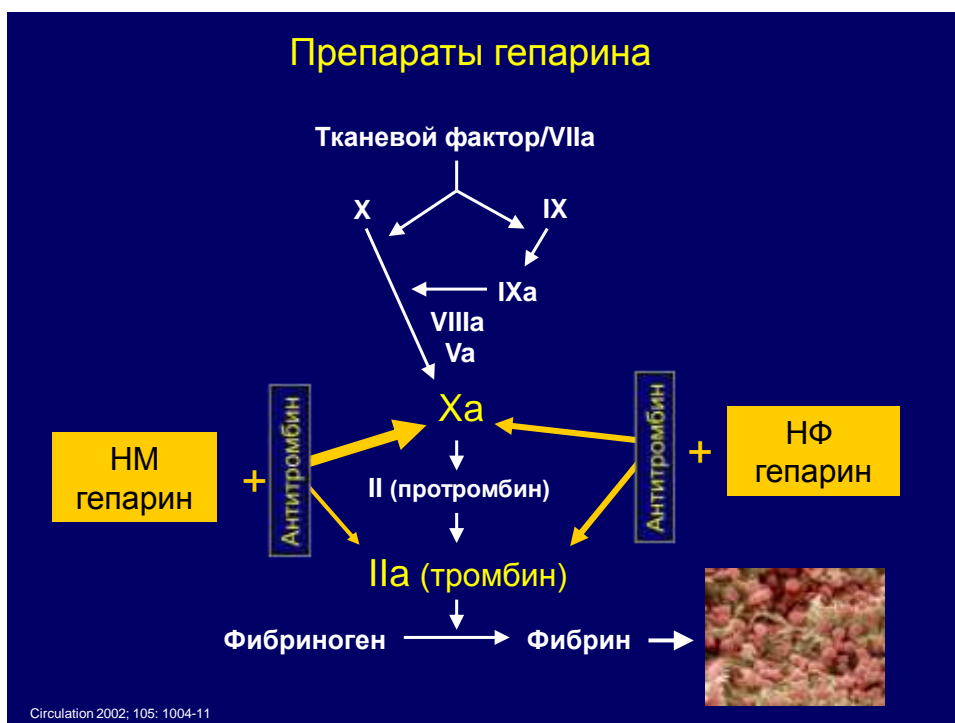
Применение биоаналогов на практике: основные правила

- Каждый препарат чем-то отличается
- Если больной хорошо себя чувствует, не надо менять препарат
- Если произошла смена биоаналога,
тщательно мониторировать состояние больного
- Не допускать замену на уровне аптеки
без информирования лечащего врача
- Документировать все, что применяет больной,
по возможности с указанием партии препарата
- Обеспечить безопасное использование биоаналога
может только лечащий врач



Врачи должны иметь возможность
мониторировать неблагоприятные реакции
у своих больных, поэтому важнейшее значение
имеет сохранение ими контроля над лечением

Препараты гепарина



Сравнение свойств гепаринов и фондапаринукса

	НФ гепарин	НМ гепарины
Действие 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	+	±
Иммунная тромбоцитопения	возможна	реже

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 ↓ дозу эноксапарина на 50%
при клиренсе креатинина 30-60 предлагают ↓ дозу эноксапарина на 25%*

Chest 2008; 133 (suppl.). * Eur Heart J 2010; doi:10.1093/eurheartj/ehq277

Низкомолекулярные гепарины: метод контроля

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

- **Анти-Ха активность в крови**

Дозирование низкомолекулярных гепаринов

Лечение тромбоза



Доза зависит от препарата

... анти-Ха ЕД/кг
п/к 1-2 раза в сутки

Первичная профилактика тромбоза глубоких вен ног



... анти-Ха ЕД*
п/к 1 раз в сутки

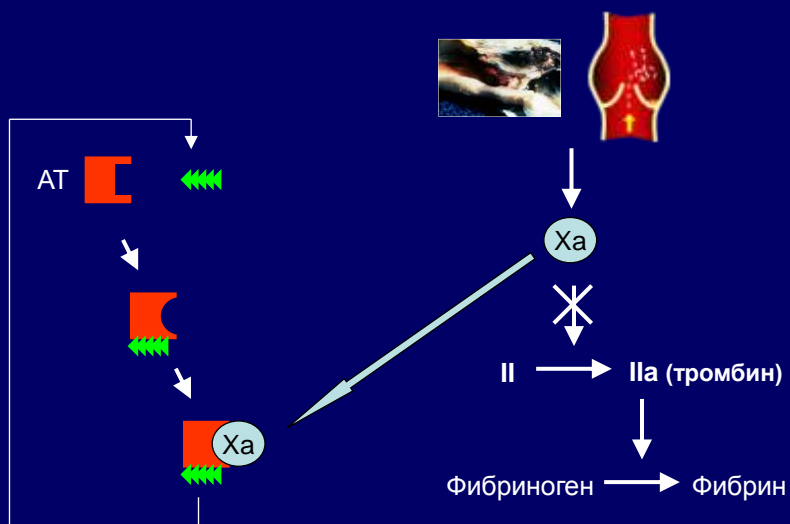
* для надропарина у больных высокого риска выбор дозы с учетом массы тела

Нефракционированный гепарин и его производные

Нефракционированный гепарин Низкомолекулярные гепарины Синтетический пентасахарид



Механизм действия фондапаринукса



Сравнение свойств гепаринов и фондапаринукса

	НФ гепарин	НМ гепарины	Фондапаринукс
Действие 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	+	±	-
Иммунная тромбоцитопения	возможна	реже	маловероятна

Фондапаринукс: метод контроля

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

- **Анти-Ха активность в крови**

Дозирование фондапаринукса

Лечение тромбоза глубоких вен, ТЭЛА



Доза зависит от массы тела

5, 7,5 или 10 мг
п/к 1 раз в сутки

Лечение ОКС, тромбоза подкожных вен ног

Первичная профилактика тромбоза глубоких вен ног



2,5 мг
п/к 1 раз в сутки

Особенности низкомолекулярных гепаринов и фондапаринукса

- долго действуют
- нет полноценного антидота (НМГ), нет антидота (фондапаринукс)
- нет доступного способа контроля

В/в нефракционированный гепарин предпочтителен:

- нужен краткосрочный легко устранимый эффект (за 24 ч до крупной операции, родов)
- высокий риск кровотечений*
- нужен коагулологический контроль и нет возможности определить анти-Ха активность в крови

* включая выраженную почечную недостаточность

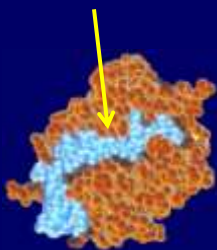
Антикоагулянты для парентерального введения:

прямые избирательные ингибиторы тромбина

Механизм действия бивалирудина –

бивалентный прямой ингибитор тромбина,
специфичный, с высоким сродством

Каталитический
центр
молекулы
тромбина



Участок
соединения
с фибрином
(экзосайт 1)

Механизм действия бивалирудина –

бивалентный прямой ингибитор тромбина,
специфичный, с высоким сродством

Каталитический
центр
молекулы
тромбина

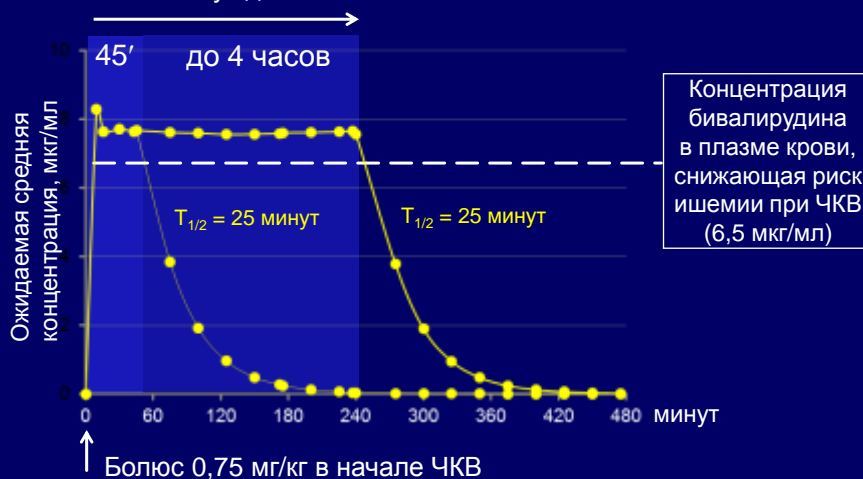


Свойства бивалирудина

Действие через антитромбин	- (прямой ингибитор тромбина)
Анти-Xa/ 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 (эффект предсказуем)
Выведение	почки
Антидот	-
Иммунная тромбоцитопения	не бывает, применяют для лечения

Фармакокинетика продленной инфузии бивалирудина

Средняя продолжительность адекватного уровня в плазме крови при инфузии 1,75 мг/кг/ч от 45 минут до 4 часов



Angiomax Prescribing Information, June 2010. Circulation 1993; 87: 1622. JAMA 2003; 289: 853-863. J Invasive Cardiol. 2000; 12 (suppl F): 33F-36F
Data on file, The Medicines Company

Современные парентеральные антикоагулянты в кардиологии

	Надропарин (Фраксипарин)	Далтепарин (Фрагмин)	Эноксапарин (Клексан)	Фондапаринукс (Арикстра)	Бивалирудин (Ангиокс)
Профилактика ВТЭО	+	+	+	+	-
Лечение ВТЭО	+	+	+	+	-
ОКС без \uparrow ST: неинвазивный подход	+	+	+	+	-
ОКС без \uparrow ST: инвазивный подход	-	-	+	+	+
ОКС с \uparrow ST: первичное ЧКВ	-	-	\pm	-	+
ОКС с \uparrow ST: стрептокиназа	-	-	+	+	-
ОКС с \uparrow ST: алтеплаза, тенектеплаза, ретеплаза	-	-	+	-	-
ОКС с \uparrow ST: без реперфузии	-	-	\pm	+	-

* только у больных высокого риска в дозе 0,4-0,6 мг

** эноксапарин и фондапаринукс предпочтительнее

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

Chest 2008; 133 (suppl.): 340S-380S

Иммунная тромбоцитопения, вызванная гепарином

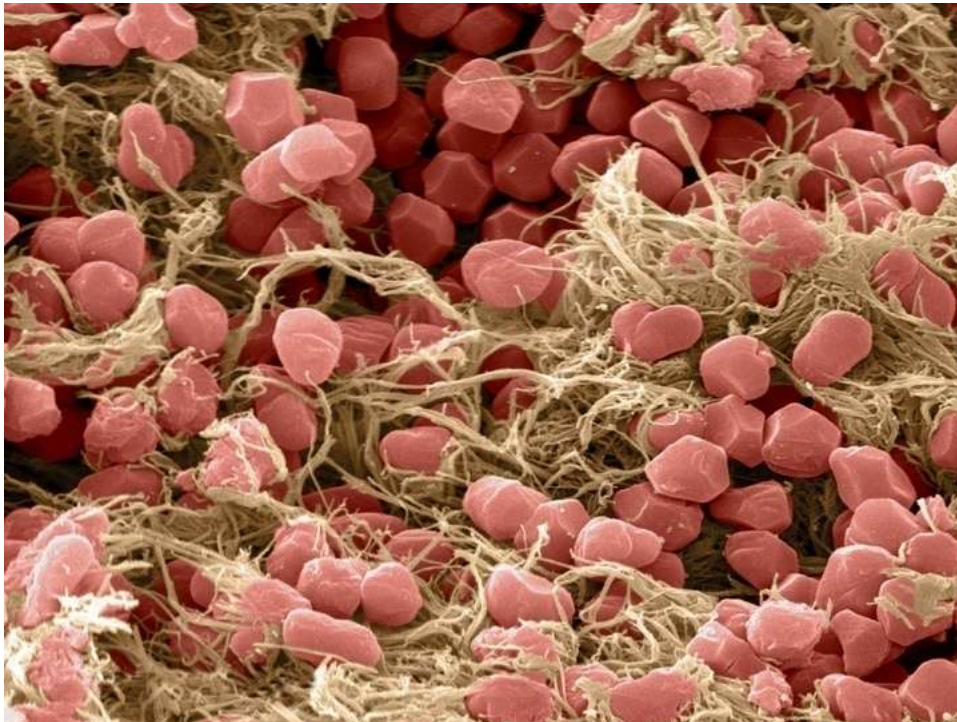
Клиническое подозрение	<ul style="list-style-type: none"> • снижение тромбоцитов $\geq 50\%$ и/или появление тромбозов • почти всегда на 5-14 сутки лечения, даже если в это время уже не получает гепарин (возможно раньше, если за 3,5 месяца был контакт с гепарином) • некрозы кожи в местах инъекций гепарина
Лабораторная диагностика	<ul style="list-style-type: none"> • выявление антител к комплексу тромбоцитарного фактора 4 и гепарина
Принципы лечения	<ul style="list-style-type: none"> • при сильном подозрении исключить любое введение гепарина • заменить гепарин на прямой ингибитор тромбина (рекомбинантный гирудин, аргатробан, бивалирудин) или фондапаринукс • ультрасонография вен нижних конечностей • не переливать тромбоцитарную массу, если нет кровотечения • не использовать антагонисты витамина К изолированно • начинать антагонисты витамина К с низкой дозы только совместно с прямым ингибитором тромбина, когда содержание тромбоцитов станет $>150\ 000/\text{мм}^3$

Chest 2008; 133 (suppl.): 340S-380S

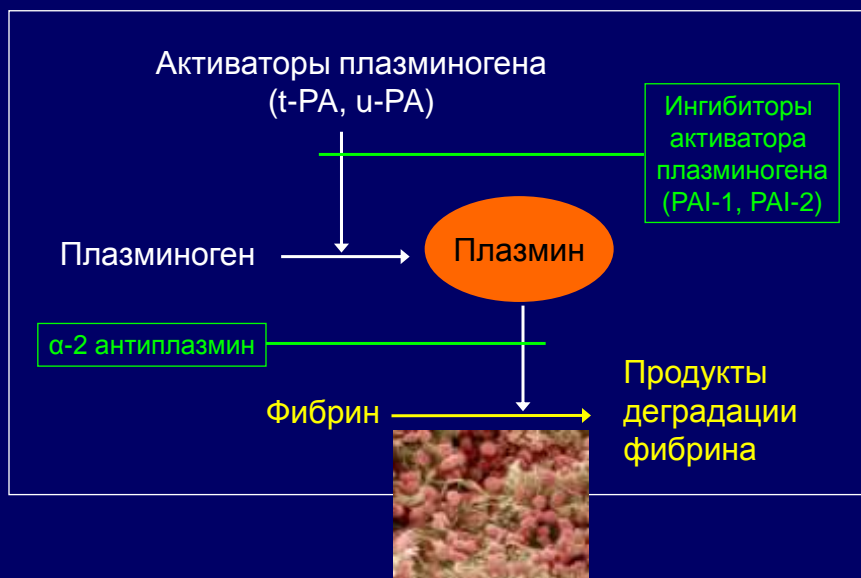
Противопоказания к гепарину

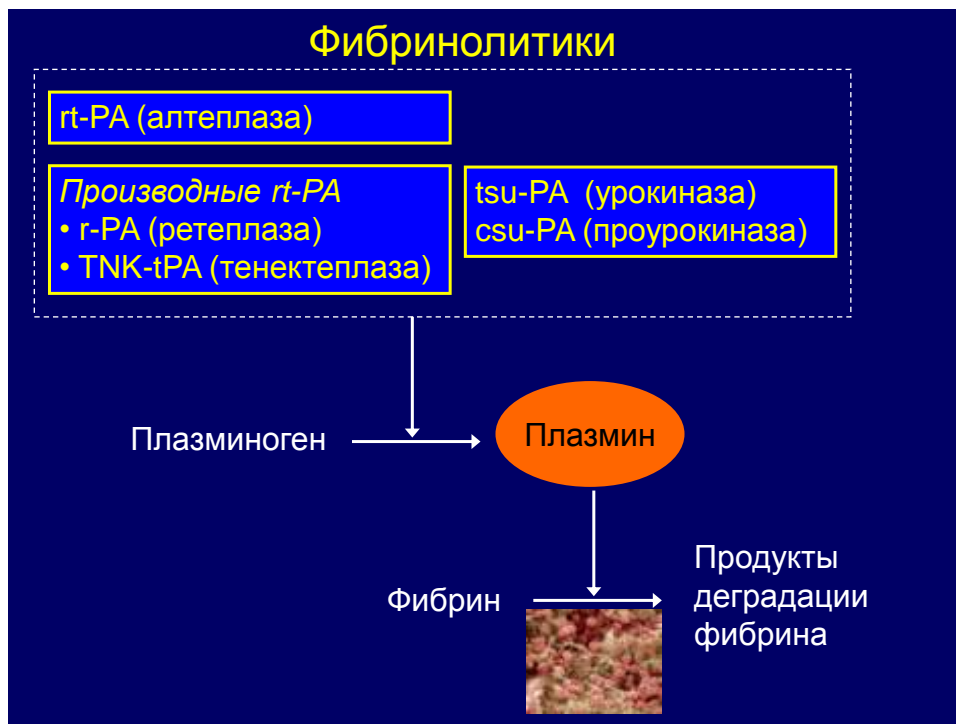
- тяжелая тромбоцитопения ($<100\ 000$ в мм^3)
 - иммунная тромбоцитопения, вызванная гепарином, в анамнезе
 - продолжающееся кровотечение
 - НФГ: невозможность определения АЧТВ при применении лечебных доз
-
- гиперчувствительность
 - геморрагический диатез
 - **тяжелая** неконтролируемая артериальная гипертензия
 - предполагаемое внутримозговое кровотечение
 - сразу после крупной операции на глазах или нервной системе
 - сразу после спинномозговой пункции
 - **активная** язва желудка, кишечника

Фибринолитики



Система фибринолиза





Фармакологические свойства фибринолитических препаратов

	Стрептокиназа	Алтеплаза	Тенектеплаза	Проурокиназа рекомбинантная
Влияние на плазминоген	Непрямое	Прямое	Прямое	Прямое
Фибрин-специфичность	-	++	+++	++
T _{1/2}	23 мин	<5 мин	20-24 мин	30 мин
Иммунногенность	+	-	-	-

Применение фибринолитических препаратов

Неселективные

Стрептокиназа

- в/в за 30-60 мин (ИМ)
- в/в за 2 часа (ТЭЛА)
- в/в за 12-24 часа (ТЭЛА)

Урокиназа

- в/в за 2 часа (ТЭЛА)
- в/в за 12-24 часа (ТЭЛА)

Относительно фибрин-специфичные

rt-PA (алтеплаза)

- в/в за 90 мин с учетом веса (ИМ)
- в/в за 2 часа с учетом веса (ТЭЛА)
- в/в за 15 мин с учетом веса (ТЭЛА)
- в/в за 60 мин (ИИ)

r-PA (ретеплаза)

- два в/в болюса (ИМ)

TNK-tPA (тенектеплаза)

- один в/в болюс с учетом веса (ИМ, ТЭЛА)

Проурокиназа рекомбинантная (пууролаза)

- в/в за 30-60 мин (ИМ)



Обновляется
ежегодно

www.medlife.ru