

Новые пероральные антикоагулянты

An anatomical illustration of the human heart and major blood vessels, showing the pulmonary and systemic circulation. The heart is centrally located, with red arteries and blue veins branching out. The background is a dark red color with several large, semi-transparent red blood cells scattered throughout.

Выполнила:
студентка 5 курса 6 группы
лечебного факультета
Рыщук Анастасия Андреевна

Новые
пероральные
антикоагулянты
(НОАК)

Прямой ингибитор
IIa фактора
ДАБИГАТРАН

Прямые ингибиторы
фактора Ха:
РИВАРОКСАБАН
АПИКСАБАН
ЭДОКСАБАН

Дабигатран

Дабигатран – непептидный прямой обратимый ингибитор тромбина. Он предотвращает образование фибрина, тромбин-опосредованную активацию факторов V, VIII, XI и XIII и тромбин-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

СВОЙСТВА:

- действует на фибрин-связанный тромбин, вызывая более эффективное торможение коагуляции (увеличение риска кровотечения).
- препятствует действию тромбина на тромбоциты, эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки сосудов и тем самым уменьшает эндотелиальную дисфункцию, в которой не последнюю роль играет тромбин.



Выпускается препарат в таблетках по 110 и 150 мг в виде пролекарства – дабигатрана этексилат, который преобразуется сывороточными эстеразами в активную форму. Его период полувыведения около 8 часов при однократном приеме, от 12 до 17 часов - при регулярном приеме, что позволяет принимать данный препарат 1-2 раза в день. Выводится дабигатран преимущественно почками (80% препарата), а оставшая часть 20% - желчью. Пик антикоагулянтного действия наступает через 30 – 120 минут.

Взаимодействие с другими препаратами

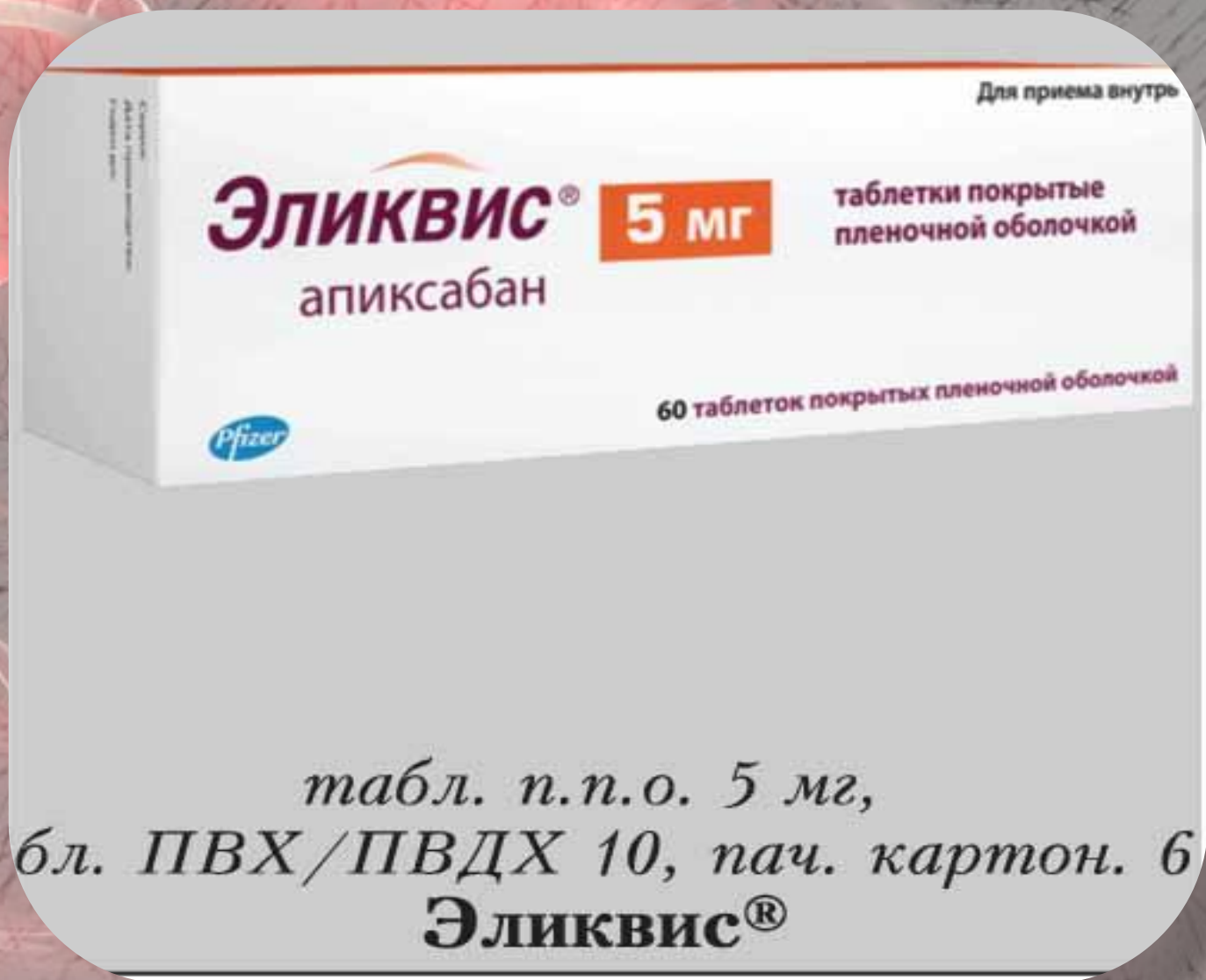
- Всасывание препарата может уменьшиться после приема пищи и под действием ингибиторов протонной помпы.
- Совместный прием с АТОРВАСТАТИНОМ несколько снижает концентрацию дабигатрана в плазме, но не влияет на его антикоагуляционные свойства.
- Не рекомендуется вместе с дабигатраном назначать другие антитромботические средства. При переходе на ГЕПАРИН следует выждать 24 часа после последнего приема.

- Дабигатран не метаболизируется изоферментами цитохрома P450 и не изменяет их активность, поэтому основное лекарственное взаимодействие наблюдается на уровне транспортных систем. Так, прием АМИОДАРОНА, который является ингибитором P-гликопротеида, увеличивает концентрацию дабигатрана в плазме примерно на 50%, которая может быть повышена в течение недели после отмены амиодарона. Из других ингибиторов P-гликопротеида следует учитывать возможность взаимодействия с верапамилом и кларитромицином.
- Индуктор P-гликопротеида РИМФАПИЦИН может снижать концентрацию дабигатрана в плазме при совместном приеме, а значит, может снижаться его эффективность.

Ривароксабан и апиксабан – прямые ингибиторы фактора свертывания X

	Ривароксабан	Апиксабан
Биодоступность	80-100%	66%
Период полувыведения	6-9 часов (у молодых) До 16 часов (у пожилых)	
Доля выведения почками	67%	33%
Доля выведения с желчью	33%	67%

Оказывают дозозависимое влияние на протромбиновое время, антикоагуляционный эффект хорошо коррелирует с концентрацией в плазме крови.



Взаимодействие с другими препаратами

Ривароксабан и апиксабан являются субстратами для CYP3A4 и гликопротеина P (P-gp) в печени, поэтому ингибиторы этих ферментов например:

- РИТОНАВИР и КЕТОКОНАЗОЛ могут замедлять кинетику препаратов и повышать их концентрации в плазме.
- РИФАМПИЦИН, ФЕНИТОИН, КАРБАМАЗЕПИН могут ускорять метаболизм ривароксабана и апиксабана.

Профилактика риска инсульта у больных с фибрилляцией предсердий



Вопросы безопасности терапии больных, принимающих дабигатран.

Предпочтительная доза дабигатрана для больных с фибрилляцией предсердий

По данным исследования RE-LY, дабигатран в дозе 150 мг х 2 р/сут продемонстрировал преимущество перед варфарином в отношении снижения как комбинированной первичной точки (ишемические и геморрагические инсульты и артериальные тромбоэмболии), так и отдельной частоты ишемического инсульта при сопоставимой частоте больших кровотечений. Субанализ исследования RE-LY показал, что у пациентов моложе 75 лет риск развития как внутричерепных, так и внечерепных кровотечений при приеме дабигатрана 150 мг х 2 р/сут был ниже, чем при приеме варфарина. Поэтому **доза дабигатрана 150 мг дважды в сутки** является предпочтительной для большинства пациентов с фибрилляцией предсердий. Эффективность дабигатрана в дозе 110 мг х 2 р/сут была сопоставима с эффективностью варфарина при достоверно меньшей частоте больших кровотечений.

Доза 110 мг дважды в сутки рекомендуется в следующих клинических ситуациях:

- возраст пациента ≥ 80 лет
- одновременный прием препаратов, вступающих в лекарственные взаимодействия (например верапамил);
- высокий риск кровотечений (количество баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3);
- умеренная почечная недостаточность (клиренс креатинина 30—49 мл/мин).

Контроль клиренса креатинина у больного, принимающего дабигатран.

- Для больных с нормальной функцией почек (уровень КК ≥ 80 мл/мин) или легкой почечной недостаточностью (КК 50—79 мл/мин) КК следует определять один раз в год.
- У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК 30—49 мл/мин) КК следует определять 2—3 раза в год.
- Если у больного, который принимал дабигатран в дозе 150 мг 2 р./сут, при очередном измерении определяется снижение уровня КК до 30—49 мл/мин, его доза должна быть уменьшена до 110 мг 2 р./сут.
- Значение КК < 30 мл/мин является противопоказанием для терапии дабигатраном.

ТАБЛИЦА. Прекращение приема дабигатрана перед хирургическим или инвазивным вмешательством

Клиренс креатинина	Низкий/стандартный риск	Высокий риск кровотечения / большая хирургия
≥80 мл/мин	≥ 24 ч	≥ 48 ч
50—80 мл/мин	≥ 36 ч	≥ 72 ч
30—50 мл/мин	≥ 48 ч	≥ 96 ч

Специфические антидоты к новым пероральным антикоагулянтам

Профиль безопасности у новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, дабигатран) лучше, чем у варфарина. Однако риск больших (в т. ч. жизнеугрожающих) кровотечений составляет не менее 2,3—3,1% в год. В настоящее время на разных этапах изучения и клинического внедрения находятся три специфических антидота к НОАК:

- **Идаруцизумаб** представляет собой моноклональное антитело, немедленно и необратимо связывающее дабигатран.
- **Андексанет альфа** представляет собой рекомбинантную модифицированную молекулу Ха-фактора, который связывает и блокирует действие пероральных и парентеральных ингибиторов Ха-фактора (ривароксабана, апиксабана, эдоксабана, фондапаринукса, гепаринов).

В конце 2016 г. — начале 2017 г. ожидается разрешение применения андексанета в клинической практике.

- **Цирапарантаг** представляет собой малую молекулу, нековалентно связывающуюся как с ингибиторами Ха-фактора, так и с дабигатраном т. е. являющуюся универсальным антидотом.