

Новые пероральные антикоагулянты



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

Новые
пероральные
антикоагулянты
(НОАК)

Прямой ингибитор
IIa фактора
ДАБИГАТРАН

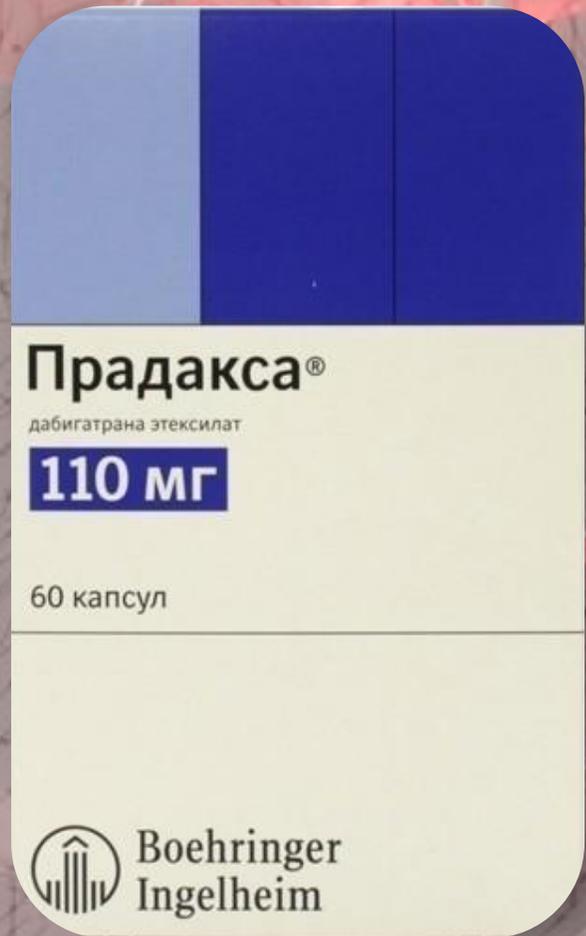
Прямые ингибиторы
фактора Ха:
РИВАРОКСАБАН
АПИКСАБАН
ЭДОКСАБАН

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

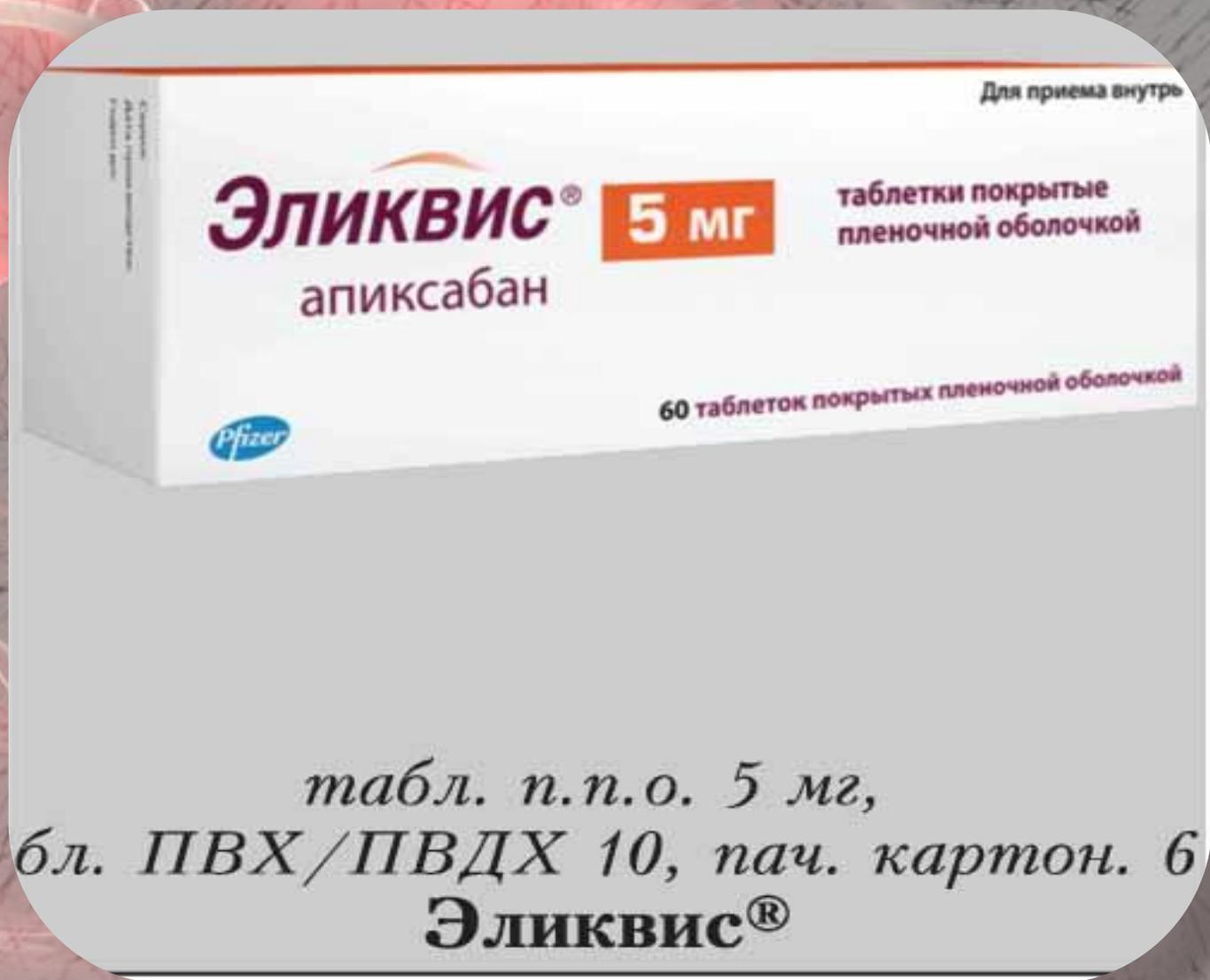
- Всасывание препарата может уменьшиться после приема пищи и под действием ингибиторов протонной помпы.
- Совместный прием с АТОРВАСТАТИНОМ несколько снижает концентрацию дабигатрана в плазме, но не влияет на его антикоагуляционные свойства.
- Не рекомендуется вместе с дабигатраном назначать другие антитромботические 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 аписабан 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 аписабана.

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 x 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 x 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 x 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.