

Антиагреганты

Пырочкин В.М.

Антиагреганты —ЛС, препятствующие тромбообразованию за счет уменьшения функциональной активности тромбоцитов.



Классификация

- **СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ и гемопоэза**
- **V01A Антитромботические средства**
- **V01AC Антиагреганты**
- V01AC04 Клопидогрель
- V01AC05 Тиклопидин
- V01AC06 Кислота ацетилсалициловая
- V01AC07 Дипиридамол
- V01AC56 Кислота ацетилсалициловая, комбинации

- **Классификация антиагрегантов в зависимости от мишени**
- – Эритроцитарные и тромбоцитарные антиагреганты: пентоксифиллин, алпростадил, клопидогрель.
- – Тромбоцитарные антиагреганты: ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, тиклопидин, ксантинола никотинат.

• Классификация антиагрегантов зависимости от механизма действия

- — Ингибиторы метаболизма арахидоновой кислоты:
 - ингибиторы циклооксигеназы: АСК, индobufен, трифлузал;
 - блокаторы тромбоксана: пикотамид, ридогрел, вапипрост;
- — Препараты, увеличивающие содержание цАМФ в тромбоцитах: ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) тромбоцитов: дипиридамо́л, трифлузал;
- стимуляторы аденилатциклазы: илопрост.
- — Блокаторы АДФ-рецепторов (тиенопиридины):
 - тиклопидин; клопидогрель.
- — Антагонисты IIв/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов: абциксимаб; эптифибатид, тирофибан, ламифибан.

Антиагреганты представлены следующими группами ЛС.

- • Ингибиторы фосфодиэстеразы (например, пентоксифиллин).
- • Ингибиторы циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота).
- • Ингибиторы аденозиндезаминазы (дипиридамол).
- • Блокаторы рецепторов АДФ (тиклопидин, клопидогрел).
- • Ингибиторы рецепторов гликопротеинов IIb/IIIa (абциксимаб, тирофибан, эптифибатид).

- Наиболее широкое распространение получили:

- АСК (аспирин) и

производные тиенопиридина:

- Клопидогрель и

- Тиклопидин,

а также Дипиридамол,

- Они имеют различный механизм действия, поэтому их можно применять в комбинации друг с другом.

- В отдельных случаях используют **антиагреганты для в/в введения**,
- способные блокировать конечный путь агрегации тромбоцитов (препятствующие взаимодействию гликопротеинов IIa/IIIb, расположенных на поверхности тромбоцитов, с фибриногеном):
- **абциксимаб,**
- **тирофибан и**
- **эптифибатид.**

Показания. Режим дозирования.

- Антиагреганты применяют при функциональных и органических ишемических нарушениях кровообращения в конечностях (болезнь Рейно, Бюргера, облитерирующий эндартериит, атеросклероз, диабетическая ангиопатия, эритремия).
- Препараты эффективны при трофических язвах, на поздних стадиях периферического атеросклероза, посттромбофлебитическом синдроме, лечении и профилактике некоторых форм тромбозов и эмболии (в сочетании с другими ЛС).

- **Контроль безопасности**

- В начале применения антиагрегантов следует провести клинический анализ крови с подсчётом тромбоцитов и других элементов крови, затем повторять его каждые 2 нед. в течение первых 3 мес. терапии и через 15 дней после её прекращения, если лечение прекращено в первые 3 мес. При развитии нейтропении (менее 1500 в мм³) или тромбоцитопении (менее 100000 в мм³) препарат отменяют и контролируют показатели крови до их нормализации.

АСК



Фармакокинетика

- Ацетилсалициловая кислота быстро (за 5—16 мин) и полностью всасывается из желудка и верхних отделов кишечника. Прием пищи замедляет всасывание, но не влияет на его выраженность.

Аспирин (*acetylsalicylic acid*)

- Антиагрегантное действие (АнтД) связано с быстрым (в течение 15-20 мин), необратимым ингибированием в тромбоцитах ЦОГ и уменьшением образования тромбоксана А₂ — мощного вазоконстриктора и индуктора внутрисосудистой агрегации тромбоцитов.

- **Формы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, после приема *внутри* (без разжевывания) действуют медленнее;**
- **при длительном использовании их эффективность не отличается от форм, не покрытых оболочкой.**

Ацетилсалициловая кислота

- в дозе 300—400 мг блокирует агрегацию в течение 96 ч, необратимое действие на циклооксигеназу может возникнуть уже при дозе 180 мг/сут.
- В дозе 1000-1500 мг/сут значительно ингибирует функции тромбоцитов, усиливает венозный кровоток через 1—3 ч на 3—7 дней, что соответствует продолжительности жизни тромбоцита.
- В суточной дозе 2—3 г ацетилсалициловая кислота незначительно усиливает фибринолитическую активность и снижает синтез фибриногена.
- В больших дозах ацетилсалициловая кислота уменьшает синтез витамин К-зависимых факторов свёртывания в печени, снижает уровень липидов плазмы, в малых дозах уменьшает содержание глюкокортикоидов и увеличивает уровень инсулина плазмы.
- В качестве антиагрегантного средства ацетилсалициловую кислоту применяют следующим образом: в первые сутки по 0,5 г 2 раза, в последующем по 0,25 г ежедневно.
- Приём ацетилсалициловой кислоты в качестве профилактического антиагрегантного средства продолжают несколько месяцев, а иногда и лет.

Показания к применению

Первичная профилактика ИМ у больных из группы высокого риска.

Лечение и вторичная профилактика тромботических осложнений у больных с клиническими проявлениями атеросклероза:

- — ИМ;— нестабильная и стабильная стенокардия;— чрескожная реваскуляризация миокарда;— шунтирование коронарных артерий;— ишемический инсульт и преходящие нарушения мозгового кровообращения;
- — периферический атеросклероз (перемежающаяся хромота и др.).

- **При большинстве перечисленных заболеваний аспирин применяется пожизненно.**
- **При этом доказано увеличение продолжительности жизни.**

Особенности дозирования

- Диапазон доз ацетилсалициловой кислоты, применяемых для предотвращения и лечения тромботических осложнений, составляет 75—325 мг/сут.

Противопоказания и предостережения

- Аллергия к салицилатам.

Геморрагический диатез.

Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ в
фазе обострения.

Продолжающееся кровотечение.

Тяжелая печеночная недостаточность.

Побочные эффекты

- **Нарушения работы желудка и кишечника:**
 - *Часто:* симптомы диспепсии (изжога, тошнота, рвота), боль в животе;
 - *Редко:* воспаление желудка и кишечника, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки;
 - *Очень редко:* приводящие к кровотечению и прободению, характеризующиеся соответствующими клиническими симптомами и результатами лабораторных анализов.
- **Нарушение работы печени и желчных путей:**
 - *Нечасто:* преходящие нарушения функции печени с повышением активности «печеночных» трансаминаз;
- **Нарушение работы нервной системы:**
 - *Редко:* головокружение и шум в ушах, обычно являются симптомами передозировки;
- **Нарушение работы кровеносной и лимфатической систем:**
 - *Редко/очень редко:* повышенный риск кровотечения, увеличение продолжительности кровотечения, серьезные кровотечения из желудочно-кишечного тракта, мозговое кровотечение (особенно у больных с неконтролируемой гипертензией и/или при одновременном применении гемостатических препаратов), которые в единичных случаях могут угрожать жизни больного;
- **Нарушение иммунной системы:** аллергические реакции, включая кожные реакции, сыпь, крапивницу, зуд, ринит, отек слизистой оболочки носа, ангионевротический отек (чаще развивается у больных, страдающих аллергией), бронхоспастический эффект у пациентов с астмой, нарушения работы сердца и дыхательной системы.

- Даже невысокие дозы ацетилсалициловой кислоты приводят к увеличению риска возникновения кровотечений в послеоперационном периоде, а также увеличивают объём кровопотери при небольших операциях (экстракция зуба, тонзиллэктомия).
- Это особенно опасно при наличии скрытых дефектов тромбоцитарного гемостаза.
- Ацетилсалициловая кислота приводит к снижению продукции слизи, синтеза гликопротеидов, что считают основой механизма её повреждающего действия на слизистую оболочку желудка (диспептические расстройства и желудочно-кишечные кровотечения).
- Повреждения последней и кровотечения возникают чаще при дефиците витамина С, высокой кислотности, забросе жёлчи в желудок, хронических поражениях ЖКТ, нарушениях режима питания и дозирования ацетилсалициловой кислоты, приёме алкоголя.

- Длительный приём ацетилсалициловой кислоты в дозе 2—3 г/сут вызывает потерю через ЖКТ до 10 мл/сут крови у 10% пациентов, а в дозе до 3-6 г/сут — у 70%.
- Всё это может привести к железодефицитной анемии (чаще у женщин).
- Препарат может вызвать острый внутрисосудистый гемолиз у больных с дефицитом глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы в эритроцитах, а длительный приём больших его доз способствует развитию дефицита фолиевой кислоты и может привести к макроцитарной анемии.
- При приёме ацетилсалициловой кислоты возможно возникновение тромбозов, тромбоцитопении, агранулоцитоза, апластических анемий, ДВС.

- Ацетилсалициловая кислота может вызвать различные аллергические реакции и обусловить аспириновую бронхиальную астму. Возможен тератогенный эффект ацетилсалициловой кислоты.
- На фоне приёма средних терапевтических доз дипиридамола иногда может развиваться потеря слуха, обычно проходящая после отмены препарата и связанная с его влиянием на слуховой нерв.
- Пентоксифиллин не следует применять при остром инфаркте миокарда, стенокардии напряжения IV функционального класса, массивных кровотечениях, некомпенсированных пороках сердца, выраженной застойной сердечной недостаточности без предварительной адекватной дигитализации.

- **Взаимодействие.**
- АнтД усиливается при совместном применении с гепарином, НА и другими антиагрегантами, однако при этом увеличивается риск побочных явлений.
- НПВС, ГК, алкоголь усиливают ульцерогенное действие АСК.
- Уменьшает действие спиронолактона и урикозурических средств.

- **Дозировка:**

- *внутрь* 75— 160 мг 1 раз в сут (иногда применяются более высокие или низкие дозы) после еды.
- Для получения более быстрого эффекта таблетку, содержащую 160-325-500 мг не покрытую оболочкой, разжевать до рассасывания во рту.

Аспирин в первичной профилактике ССЗ

- Опубликованы данные нового метаанализа оценки «Аспирина» как средства первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Исследования проводили британские врачи под руководством доктора Шон Чжэна из больницы королевского колледжа (Лондон). [Обзор](#), опубликованный 22 января в журнале американской медицинской ассоциации JAMA, не выявил итоговой пользы от применения «Аспирина». Он снижает риск сердечно-сосудистых нарушений, но при этом повышает вероятность кровотечений и никак не влияет на развитие злокачественных новообразований.

- в 2018 году появились результаты трех новых исследований:
- ARRIVE — для пациентов с повышенным риском кардиоваскулярных расстройств,
- ASCEND — для больных с диабетическими изменениями метаболизма,
- ASPREE — для людей пожилого возраста.
- Группа исследователей выявила, что «Аспирин» действительно снижал риск кардиоваскулярных изменений на 11%. Но также его применение повысило на 43% риск обильных кровотечений в желудке, кишечнике, на околomозговых оболочках, требующих госпитализации или трансфузии.

- **В метаанализ было включено 13 рандомизированных исследований с 164 225 участниками.** Число наблюдений с учетом повторов — 1 050 511. Средний возраст изучаемых — 62 года (от 53 до 74). Из них 47% мужчин, у 19% диабет. Средний базовый риск первичного сердечно-сосудистого исхода, включающий кардиоваскулярную летальность, нефатальные инсульт и инфаркт миокарда — 9,2% (2,6–15,9).
- При использовании «Аспирина» СС-исход наблюдался у 57,1 участника из 10000 в год, а без применения препарата — у 61,4. Что касается кровотечений, то они наблюдались у 23,1 из 10000 на фоне приема «Аспирина», а без него — у 16,4. Польза проявляется в группе пациентов, начиная с 265 человек, а вред — в выборке от 210.

- Чжэн отмечает, что в пособиях по профилактике ССЗ европейских медицинских ассоциаций «Аспирин» не предлагается в роли средства изначальной кардиозащиты. Но отдельные издания в США советуют использовать это лекарство. Многие американские больные регулярно пьют «Аспирин» для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений.
- Отношение американских врачей к результатам исследования нельзя считать однозначным. Доктор медицинских наук М. Газиано из Бригамской больницы в Бостоне думает, что этот вопрос требует дальнейших исследований. В частности, нет точных данных об эффективности «Аспирина» в профилактике онкозаболеваний.

- Чжэн и его коллеги считают, что у пациентов с установленными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми изменениями положительный эффект применения «Аспирин» более очевиден, чем у тех, кто использует препарат для предупредительной терапии. У этой категории обследованных преимущества, которые дает «Аспирин», оказались очень скромными по сравнению с вероятностью кровотечений.
- Но при назначении препарата вместе с ИПП (ингибиторами протонной помпы) вероятность опасных желудочных и кишечных кровотечений снижается. В этом случае соотношение риска и пользы «Аспирин» для упреждающей терапии сдвигается в положительную сторону. В работах, которые включили в метаанализ, не исследовалось систематическое применение ИПП. Стратегия совместного приема препаратов не была протестирована в рандомизированных исследованиях, включенных в этот обзор. Ее экономическая целесообразность также не определена.

- Газиано считает, что роль «Аспирина» остается важной для тех стран, где растет риск сердечно-сосудистых заболеваний, но менее доступны другие профилактические стратегии, такие как прием статинов.
- Он утверждает, что препарат остается важным лекарственным средством для:
 - лечения острых кардиоваскулярных нарушений,
 - использования в случае определенных процедур,
 - вторичной профилактики,
 - первичной профилактики отдельных категорий пациентов после тщательного отбора.
- Стоит учесть, что при резкой отмене приема «Аспирина» срабатывает эффект «рикошета», то есть возрастает вероятность образования тромбов. Поэтому отмена препарата при необходимости должна происходить по отдельной схеме, расписанной лечащим кардиологом.

- «Аспирин» и риск онкологии
- Еще одним неожиданным выводом метаанализа лондонских медиков было нейтральное влияние препарата на развитие злокачественных опухолей — как на летальные исходы, так и на количество новых диагнозов. Чжэн отметил, что, по данным работы группы, «Аспирин» не влияет на развитие онкологических заболеваний.

Дипиридамо́л (*dipyridamole*) – *курантил*

- Действие связано с угнетением фосфодиэстеразы в тромбоцитах,
- блокадой обратного захвата аденозина, стимуляцией синтеза эндотелиального фактора роста, NO и простаглицина в эндотелии сосудов.

Дипиридамо́л

- Конкурентный ингибитор фосфодиэстеразы и аденозиндезаминазы; повышает концентрацию аденозина и цАМФ в тканях, умеренно потенцирует активность простаглицлина.
- Препарат увеличивает срок жизни тромбоцитов (при их ускоренном разрушении), незначительно уменьшает их агрегацию.
- Обладает умеренным сосудорасширяющим действием, несколько снижает АД.
- Незначительно увеличивает ЧСС, не влияя на сердечный выброс и сократительную способность миокарда.
- Оказывает влияние на скорость выхода из костного мозга и продолжительность жизни тромбоцитов при приеме в дозах не менее 400 мг/сут. Не изменяет венозный кровоток и ПИ.

- Дипиридамо́л эффективен в качестве средства, предотвращающего тромбообразование, у больных с протезами клапанов сердца, при гемодиализе и (частично) при тромбозах мелких сосудов.
- Эффективность препарата для первичной и вторичной профилактики ИБС сомнительна. Комбинация дипиридамо́ла и ацетилсалициловой кислоты потенцирует антиагрегантный эффект.
- Препарат неэффективен для профилактики венозных тромбозов, а также при тромбоцитозе.

- Уменьшает агрегацию и адгезию тромбоцитов,
- улучшает деформируемость эритроцитов,
- приводит к вазодилатации,
- стимулирует рост коллатералей,
- улучшает переносимость ишемии миокардом.

- **Показания:**

- вторичная профилактика ишемических инсультов и преходящих НМК, изолированно или в сочетании с АСК (форма с замедленным высвобождением);

• Противопоказания:

- гиперчувствительность,
- острый ИМ,
- нестабильная СТ,
- распространенный стенозирующий атеросклероз КА,
- субаортальный стеноз,
- декомпенсированная СН,
- выраженная артериальная гипотензия,
- геморрагический диатез,
- повышенный риск кровотечения.

- **Побочные явления:**

- тошнота, головокружение,
- головная боль, миалгия,
- артериальная гипотензия,
- прилив крови к лицу с тахикардией;
- в редких случаях утяжеление симптомов ИБС,
- аллергические реакции в виде сыпи или крапивницы;
- возможно утяжеление мигрени.

- **Осложнения обычно возникают при разовых дозах >100 мг.**

- **Дозировка:**
- *внутри* 75—400 мг в сут в 3-4 приема до еды;
- форма с замедленным высвобождением — в 2 приема, предпочтительно во время еды;
- таблетки не ломать и не раскусывать, запивать небольшим количеством жидкости.
- **В/в применяется только в диагностических целях.**

Комбинированные препараты

- Большинство современных препаратов являются комбинированными. Они содержат в своем составе сразу несколько антиагрегантов, которые поддерживают и усиливают эффекты друг друга. Наиболее распространенными среди них являются:
- **«Агренокс»** — комплексный препарат, содержащий «Дипиридамол» и «Аспирин».
- **«Аспигрель»** включает в себя «Клопидогрель» и «Аспирин».
- **«Коплавикс»** имеет такой же состав, что и «Аспигрель».
- В состав **«Кардиомагнила»** входят «Ацетилсалициловая кислота» и микроэлемент «Магний».
- Эти антиагреганты чаще остальных применяются в современной медицине. Их назначают больным кардиологи при сердечной патологии, неврологи при заболеваниях сосудов мозга, сосудистые хирурги при поражении артерий ног.

КЛОПИДОГРЕЛ



Клопидогрель (clopidogrel) – Плавикс

- *Пролекарство.* Метаболиты угнетают агрегацию тромбоцитов за счет необратимого изменения рецепторов к АДФ.
- Эффект нарастает постепенно, влияние на агрегацию тромбоцитов сохраняется до 7 сут после отмены.
- По сравнению с тиклопидином клопидогрель вызывает меньше осложнений, особенно токсическое влияние на костный мозг.

Фармакокинетика

- Агрегация тромбоцитов постепенно нормализуется в пределах 7 сут после отмены клопидогрела

- **Показания:**
- профилактика сосудистых осложнений при облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей,
- после недавно перенесенного ИМ или инсульта;
- как альтернатива аспирину при невозможности его использования;
- в сочетании с аспирином во время и после стентирования КА;
- в течение 9—12 мес. и более после эпизода НС или острого ИМ без подъемов сегмента *ST* на ЭКГ.

- **Противопоказания:**
- **гиперчувствительность;**
- **геморрагический диатез;**
- **острое кровотечение или повышенный риск кровотечения, включая**
- **геморрагический инсульт и активные язвенные изменения ЖКТ;**
- **тяжелая печеночная недостаточность;**
- **беременность и кормление грудью.**

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; острое патологическое кровотечение; непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или мальабсорбция глюкозы-галактозы; детям до 18 лет; **тяжёлые нарушения функции печени.**

- **Побочные явления:**
- **кровотечение;**
- **дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея, запор, образование язв в желудке и двенадцатиперстной кишке;**
- **головная боль, головокружение, парестезии;**
- **кожная сыпь, зуд;**
- **нарушение функции печени и желчеобразования;**
- **нейтроцитопения, очень редко тромботическая тромбоцитопеническая пурпура,**
- **описаны отдельные случаи апластической анемии.**

Побочные реакции

- **Часто:** гематома, носовое кровотечение, кровотечение на месте пункции; желудочно-кишечное кровотечение, понос, боли в животе, диспепсия;
- **Иногда:** тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия; внутричерепное кровоизлияние, парестезия, головокружение, головная боль; кровоизлияние в глаз; расстройства ЖКТ; сыпь, зуд, пурпура; гематурия; удлинение времени кровотечения, нейтропения;
- **Редко:** ретроперитонеальное кровотечение;
- **Очень редко:** тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжёлая тромбоцитопения, анемия, гранулоцитопения; сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции; галлюцинации, спутанность сознания; нарушения вкусовых ощущений; тяжёлое кровотечение из операционной раны, васкулит, артериальная гипотензия; бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, кровохаркание, лёгочное кровотечение; стоматит, панкреатит, колит, желудочно-кишечное и ретроперитонеальное кровотечение с летальным исходом, патологические показатели функциональных тестов печени, гепатит, острая печёночная недостаточность; буллёзный дерматит, ангионевротический отек, эритематозная сыпь, крапивница, экзема и плоский лишай, миалгии, артралгии, артриты, гемартроз; гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови; лихорадочный синдром.

•

- **Дозировка:**

- *внутри по 75 мг 1 раз в сут независимо от приема пищи.*

- Для более быстрого наступления эффекта первая доза должна быть более высокой – 300-600 мг.

Тиклопедин (ticlopidine) – Тиклид, Тагрэн

- Пролекарство. Метаболиты угнетают агрегацию тромбоцитов за счет необратимого изменения рецепторов к АДФ.
- Эффект нарастает медленно,
- угнетение агрегации тромбоцитов сохраняется до 7-10 сут после отмены.
- Уменьшает вязкость крови за счет снижения содержания фибриногена в крови и увеличения способности эритроцитов к деформации.

Фармакодинамика

- Тиклопидин является ингибитором агрегации тромбоцитов. Он вызывает дозозависимое подавление агрегации тромбоцитов и высвобождение некоторых тромбоцитарных факторов, а также удлинение времени кровотечения. Тиклопидин подавляет агрегацию тромбоцитов в результате ингибирования АДФ-зависимого связывания фибриногена с мембраной тромбоцитов. В отличие от аспирина, он не ингибирует циклооксигеназу. Циклический АМФ тромбоцитов, по-видимому, не играет роли в этом механизме действия.

Фармакокинетика

После приема внутрь одноразовой стандартной дозы тиклопидина наблюдается быстрая абсорбция, с достижением максимального уровня в плазме через 2 часа после приема.

Абсорбция практически полная. Назначение тиклопидина после еды улучшает биодоступность.

Устойчивые уровни препарата в плазме достигаются после 7-10 дней введения 250 мг дважды в сутки. Средний период полувыведения тиклопидина при устойчивых уровнях составляет приблизительно 30-50 часов. Однако, подавление агрегации тромбоцитов не зависит от уровня концентрации препарата в плазме.

Тиклопидин метаболизируется в печени. После приема внутрь препарата, меченого радиоактивным изотопом, 50-60% было обнаружено в моче, 23-30% - в кале.

- **Показания:**
- профилактика артериальных тромбозов при ПХ;
- вторичная профилактика ишемического инсульта или преходящего ИМК;
- как альтернатива аспирину при невозможности его использования;
- в сочетании с аспирином в течение 2-4 недель после стентирования КА.

Показания к применению

- - Профилактика артериальных тромботических осложнений (инсульт, инфаркт миокарда, смерть от сосудистого заболевания) у больных, перенесших ишемический инсульт, вызванный атеросклерозом сосудов головного мозга.
- - Профилактика ишемических осложнений, особенно коронарных, у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и у больных с хроническими заболеваниями артерий нижних конечностей (перемежающаяся хромота).
- - Профилактика повторного тромбоза при хроническом гемодиализе.

- **Противопоказания:**
- гиперчувствительность,
- геморрагический диатез (в т.ч. в анамнезе),
- острое кровотечение или повышенный риск кровотечения, включая геморрагический инсульт и активные язвенные поражения ЖКТ,
- лейкоцитопения, тромбоцитопения или агранулоцитоз в анамнезе,
- тяжелая печеночная недостаточность,
- сопутствующая гепаринотерапия,
- беременность и кормление грудью,
- **первичная профилактика тромбоза у здоровых пациентов.**

- **Побочные явления:**
- кровоточивость;
- нейтроцитопения, агранулоцитоз, редко аплазия костного мозга, панцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, редко тромбоцитопения;
- тошнота, диарея;
- повышение активности трансаминаз, редко гепатит, холестатическая желтуха;
- повышение содержания ХС и ТГ в крови;
- аллергические реакции.

- Со стороны нервной системы
- Головокружение, головная боль, шум в ушах, астения.
- Уровень липидов в крови
- В течение 1-4 месяцев лечения тиклопидином может наблюдаться повышение уровня ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов в сыворотке на 8-10%. При продолжении лечения дальнейшего увеличения не наблюдается. Пропорция между субфракциями липопротеинов (особенно между ЛПВП и ЛПНП) остается неизменной. Данные клинических экспериментов показали, что этот эффект не зависит от возраста, пола, потребления алкоголя или присутствия сахарного диабета и не влияет на сердечнососудистый риск.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

- Комбинации, требующие особой осторожности:
- Теофиллин (основание и соли) и аминофиллин:
- Повышение уровня теофиллина в плазме с риском передозировки (снижение плазменного клиренса теофиллина). Требуется клинический контроль, а также измерение уровней теофиллина в плазме. Дозировку теофиллина следует при необходимости модифицировать в ходе лечения тиклопидином и после его окончания.

- Фенитоин:
- Повышенные уровни фенитоина в плазме с признаками передозировки (подавление метаболизма фенитоина). Требуется клинический контроль и измерение уровней фенитоина в плазме.

- Циклоспорин:
- Концентрации циклоспорина в крови понижаются. Следует увеличить дозу циклоспорина при контроле его концентрации. После отмена тиклопидина доза должна быть снижена.

- Дигоксин:
- Совместное применение с дигоксином снижает на 15% концентрацию последнего в плазме крови.

- **Дозировка:**
- ***внутри* по 250 мг 2 раза в сутки во время еды.**
- **Для более быстрого эффекта первая доза – 500 мг.**

Прасугрел – (Эффиент)

- *Пролекарство.* Метаболит угнетают агрегацию тромбоцитов за счет необратимого изменения рецепторов к АДФ.
- Эффект нарастает быстро и более эффективно, чем , клопидогрель влияние на агрегацию тромбоцитов сохраняется до 7 сут. после отмены.
- По сравнению с клопидогрелем вызывает меньше осложнений.

- **Дозировка:**

- *внутри по 10 мг 1 раз в сут.*

- Для более быстрого наступления эффекта первая доза должна быть более высокой – 60 мг.

- Таб. 5-10 мг

Тикагрелол (Брилинта)

- *Пролекарство.* Метаболит угнетают агрегацию тромбоцитов за счет необратимого изменения рецепторов к АДФ.
- Эффект нарастает быстро и более эффективно, чем , клопидогрель влияние на агрегацию тромбоцитов сохраняется до 7 сут. после отмены.

- **Побочные явления:**
- **Одышка без усугубления СН**
- **Аритмии (выпадения сердечных сокращений)**
- **Увеличение креатинина и мочевой кислоты**
- **Кровотечения**

- **Дозировка:**

- *внутри по 90 мг 2 раз в сут.*

- Для более быстрого наступления эффекта первая доза должна быть более высокой – 180 мг.

- Таб. 90 мг

Абциксимаб (*abciximab*) – Реопро

- Антиагрегант для в /в введения.

- **Химерные моноклональные антитела блокируют гликопротеины IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов, что лишает их способности к соединению с молекулами фибриногена и другими адгезивными молекулами, вызывающими необратимую агрегацию.**
- **Блокада наступает быстро, она неспецифична и долго сохраняется после прекращения в/в инфузии.**

- **Показания:**
- профилактика тромботических осложнений при чрескожном коронарном вмешательстве;
- лечение больных с НС
- или ИМ без стойких подъемов сегмента *ST* на ЭКГ с повышенным уровнем тропонина,
- если в ближайшее сутки планируется чрескожное коронарное вмешательство.

- **Противопоказания:**
- **гиперчувствительность,**
- **кровотечение в предшествующие 30 сут;**
- **крупное хирургическое вмешательство, черепная или спинальная операция, тяжелая травма в предшествующие 2 мес;**
- **инсульт в последние 2 года;**
- **аневризма, новообразование;**

- **тяжелая неконтролируемая АГ;**
- **геморрагический диатез;**
- **тромбоцитопения;**
- **васкулит;**
- **ретинопатия при АГ или СД;**
- **тяжелое поражение печени и/или почек;**
- **кормление грудью.**

- **Осторожно использовать у беременных.**

- **Побочные явления:**
- кровотечение, тошнота, рвота,
- артериальная гипотензия, брадикардия,
- боли в грудной клетке, головная боль,
- боль в области пункции сосуда,
- тромбоцитопения,
- редко тампонада сердца,
- лихорадка,
- респираторный дистресссиндром взрослых,
- аллергические реакции.

- **Предостережения:**
- *перед лечением* – определить
- **ПВ, МНО, АЧТВ,**
- **уровень креатинина, Нв, Нt,**
содержание тромбоцитов.
- *Повторно* **определить Нв и Нt**
через 12 и 24 ч,
- **содержание тромбоцитов – через**
2-4 и 24 ч *после начала*

- **Дозировка:**
- применяется в сочетании с аспирином и гепарином.
- *Внутривенно струйно 0,25 мг/кг, затем инфузия 10 мкг/мин;*
- начинать за 10-60 мин до процедуры,
- продолжать во время нее и в последующие 12 ч.
- При НС или ИМ без стойких подъемов сегмента *ST* на ЭКГ введение можно начать за 24 ч до чрескожного вмешательства на КА и продолжать 12 ч после него.

Тирофибан (tirofiban) – Аграстат

- Антиагрегант для в/в введения;
- синтетический непептидный блокатор гликопротеинов IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов.
- Блокада наступает быстро;
- она специфична и обратима (исчезает в течение нескольких часов после прекращения в/в инфузии препарата).

- **Показания:**
- **профилактика тромботических осложнений при чрескожных коронарных вмешательствах;**
- **раннее лечение больных**
- **с НС или ИМ без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ.**

- **Противопоказания:**
- гиперчувствительность,
- кровотечение в предшествующие 30 сут;
- крупное хирургическое вмешательство или тяжелая травма в предшествующие 6 нед;
- ишемический инсульт в предшествующие 30 сут или геморрагический инсульт в анамнезе;

- аневризма, новообразование или артериовенозная мальформация в полости черепа;
- тяжелая неконтролируемая АГ;
- геморрагический диатез;
- тромбоцитопения;
- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность;
- кормление грудью.

- **Побочные явления:**
- **кровотечение, обратимая тромбоцитопения,**
- **отеки, боли в тазовой области,**
- **снижение АД, брадикардия,**
- **расслаивающая аневризма КА,**
- **боли в ногах, головокружение, тошнота,**
- **рвота, лихорадка, повышенное потоотделение,**
- **головная боль, аллергические реакции.**

- **Дозировка:**
- **применяется в сочетании с аспирином и гепарином.**
- ***При чрескожных коронарных вмешательствах:***
- **в/в струйно 10 мкг/кг, затем инфузия 0,15 мкг/кг/мин;**
- **начинать минимум за 4 ч до процедуры, продолжить инфузию во время нее**
- **и в последующие 18—24 ч.**

- ***При НС или ИМ без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ:***
- ***в/в инфузия 0,4 мкг/кг/мин в течение 30 мин,***
- ***затем 0,1 мкг/кг/мин в течение 48—96 ч;***
- ***после чрескожного вмешательства на КА***
- ***продолжать в течение 24 ч.***

Эптифибатид (eptifibatide) – Интегрилин

- Антиагрегант для в/в введения.
- Блокада гликопротеинов IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов наступает быстро;
- она обратима и
- исчезает в течение нескольких часов после в/в инфузии.

- **Показания:**
- **профилактика тромботических осложнений при чрескожных коронарных вмешательствах;**
- **раннее лечение НС или ИМ без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ.**

- **Противопоказания и побочные явления –**
- **см. "Тирофибан".**

- **Дозировка.**

- Применяется в сочетании с аспирином и гепарином.

- *При чрескожных коронарных вмешательствах:*

- в/в струйно 180 мкг/кг с последующей в/в инфузией 2 мкг/кг/мин;

- через 10 мин второе струйное введение 180 мкг/кг.

- Введение начинается до процедуры, продолжается во время нее и в последующие 18-24 ч.
- *При НС или ИМ без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ:*
- в/в струйно 180 мг/кг, затем в/в инфузия 0,2 мкг/кг/мин в течение 72-96 ч;
- *после чрескожного вмешательства на КА продолжается в течение 24 ч.*

- Уменьшение частоты неблагоприятных исходов при рекомендуемых дозах и особенностях использования антиагрегантов у больных с различными ССЗ доказано в многочисленных крупных рандомизированных клинических исследованиях;
- применение этих препаратов в клинической практике не требует проведения специальных лабораторных исследований и индивидуального подбора дозы.

Антикоагулянты прямого действия для приема внутрь

- Прямые селективные ингибиторы ФСК Ха:

1. Апиксабан (Эликвис) таблетки 2,5мг, 5мг
2. Дабигатрана этексилат (Прадакса) капсулы 75, 110, 150мг
3. Ривароксабан (Ксарелто) таблетки 2,5, 10, 15, 20мг

Новые оральные антикоагулянты

1. Упрощенный режим дозирования
2. Нет диетических ограничений
3. Предсказуемая антикоагуляция
4. Нет необходимости рутинного контроля коагуляции
5. Можно применять в фиксированных дозах

Уменьшенный потенциал взаимодействий с другими лекарственными средствами и пищей

Менее трудоемко

Меньше влияния на привычный уклад жизни

Лучше комплаенс

Снижение административных затрат

Улучшение качества жизни

Увеличение эффективности и качества лечения

Прямые селективные ингибиторы тромбина

- Дабигатран (прадакса) 75, 110, 150 мг
- Не требуют контроля МНО

Ограничения в исследованиях НОАК

1. НОАК не изучались у пациентов с БИО-протезами клапанов
2. Пациенты следующих категорий не включались в исследования по изучению НОАК:
 - Беременные
 - Дети
 - С обратимыми причинами ФП
 - С систолическим АД > 180 мм рт.ст. и диастолическим > 100 мм рт.ст.
 - В остром периоде ОНМК (7-14 дней)
 - С тяжелой дисфункцией печени

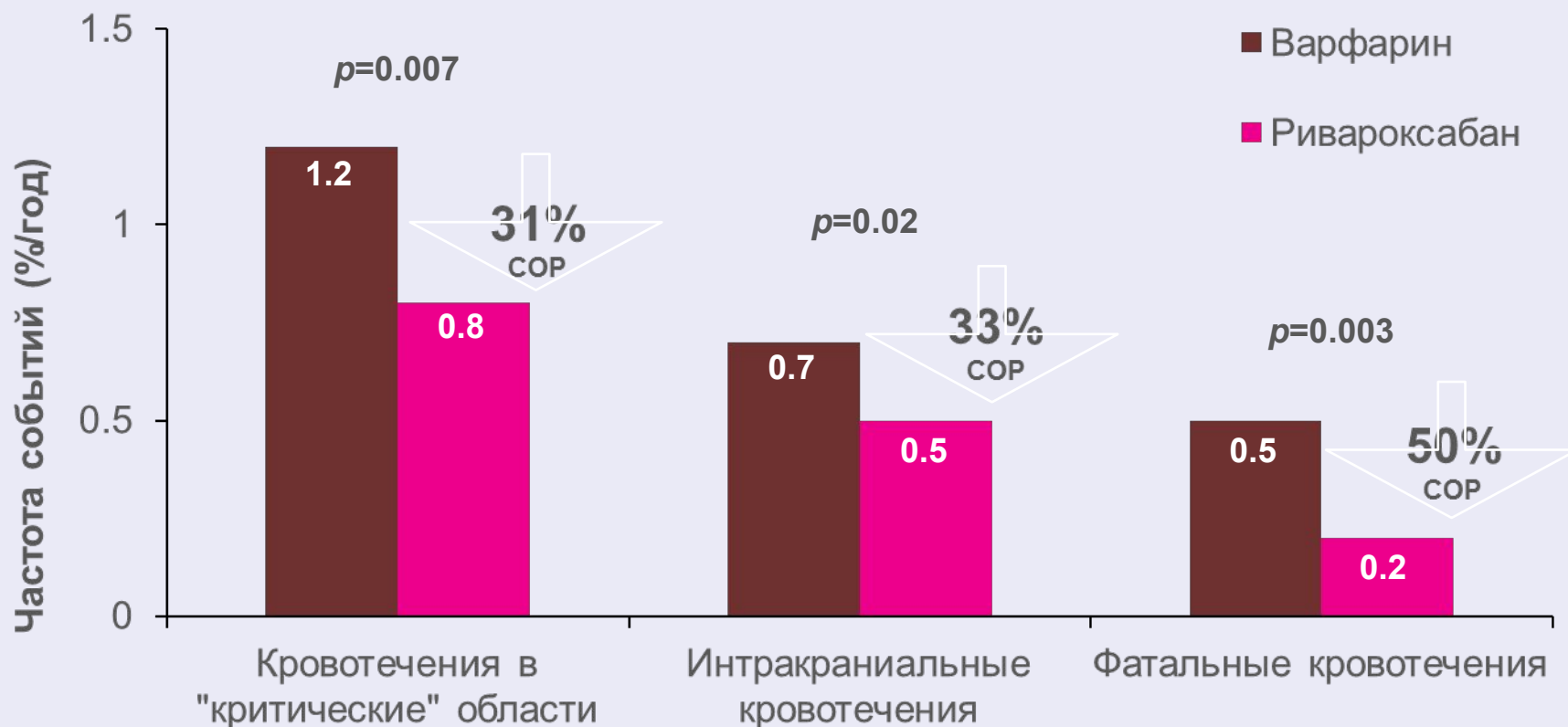
Ривароксабан (ксарелто)

- Прямой селективный ингибитор ФСК Ха
- Профилактика венозного тромбоза и ТЭЛА - 10 мг в сутки
- Профилактика инсульта и артериальных тромбозов при ФП – 20 мг в сутки
- Выпускается в таблетках по 10, 15, 20 мг

Побочные эффекты:

Кровотечения, тошнота, запоры, рвота, головная боль, зуд, сыпь, желтуха

Безопасность Ксарелто изучена у пациентов с наиболее высоким в сравнении с исследованиями других НОАК риском инсульта и кровотечений



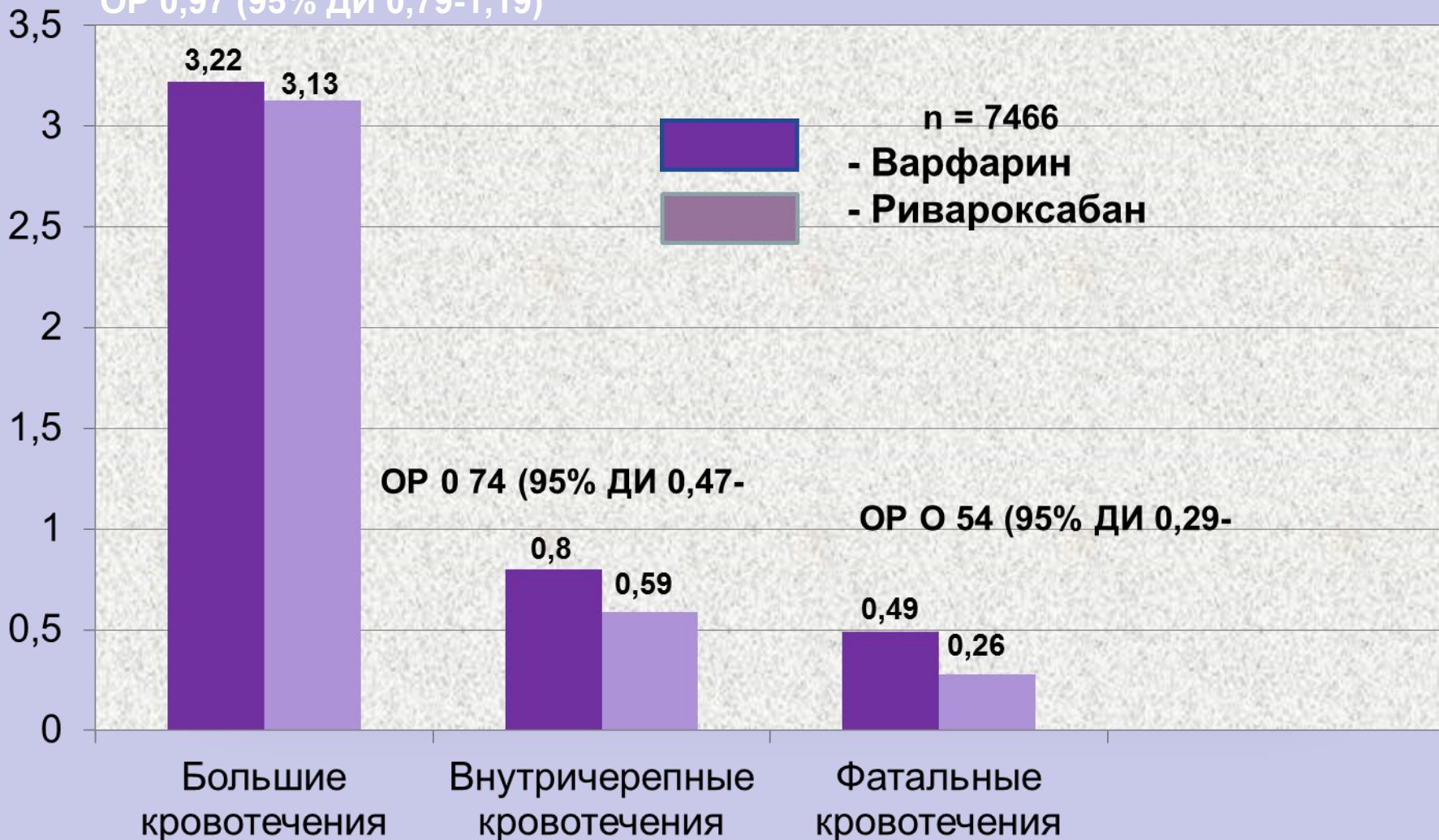
Отсутствие различий по большим и небольшим клинически значимым кровотечениям в сравнении с варфарином*

Safety on-treatment analysis.

^aOP 1.03 (95% ДИ 0.96–1.11); $p=0.44$. COP – снижение относительного риска. Кровотечения в «критические» области: интракраниальные, интраспинальные, интраокулярные, перикардиальные, внутрисуставные, внутримышечные (с синдромом сдавления) и ретроперитонеальные кровотечения

РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРДСЕРДИЙ И ИНСУЛЬТОМ/ТИА В АНАМНЕЗЕ

ОР 0,97 (95% ДИ 0,79-1,19)



Дабигатран (прадакса)

- Прямой селективный ингибитор тромбина , пролекарство

Побочные эффекты:

Кровотечения, тошнота, запоры, рвота, головная боль, зуд, сыпь, желтуха

Прадакса, капсулы по 75,110,150 мг

Прямой селективный ингибитор тромбина АПИКСАБАН

- Ингибитор Ха ФСК. Пролекарство, активируется в печени Совместное применение с ингибиторами цитохрома Р450 чревато кровотечениями
- Профилактика венозного тромбоза и ТЭЛА
- Профилактика эмболического инсульта при неклапанной ФП
- Побочные эффекты: кровотечения, повышение трансаминаз, гипербилирубинемия
- Противопоказания: диатезы геморрагические, кровотечения,тяжелая почечная недостаточность, коагулопатия, до 18 лет
- Табл. 2,5 мг

Сравнительный анализ эффективности НОАК

Сравнительный непрямо́й мета-анализ (50578 пациентов) показал, что:

1. Превосходство НОАК над варфарином обусловлено снижением частоты геморрагического инсульта $P < 0,001$
2. НОАК приводили к снижению частоты системной эмболии $P = 0,02$ на 19%
3. По сравнению с варфарином НОАК снижали риск смерти на 10% от всех причин $P = 0,031$
4. По степени снижения кумулятивного риска тромбэмболического инсульта и системной эмболии, а также тромбэмболического инсульта НОАК были сопоставимы с варфарином

Препараты, влияющие на транспорт НОАК

- Дабигатран, ривароксабан и апиксабан транспортируются Р-гликопротеином
- Ингибиторы Р-гликопротеина:
 1. Кетоконазол
 2. Верапамил
 3. Амиодарон
 4. Дронедарон
 5. Хинидин
 6. Кларитромицин

Протокол МЗРБ 2014г

- В качестве альтернативы варфарину может быть назначен:

Дабигатран (при неклапанной ФП) – 150 мг 2 раза в сутки (110 мг 2 раза в сутки – для лиц с высоким риском кровотечений, снижением клиренса креатинина (30-50мг/мин), лицам старше 80 лет, одновременное назначение с верапамилом

Ривароксабан (при неклапанной ФП) – 20 мг 1 раз в сутки (15 мг 1 раз в сутки) - для лиц с высоким риском кровотечений, снижением клиренса креатинина (30-50мг/мин)

Выбор дозы НОАК у пациентов с неклапанной ФП

Препарат	Ривароксабан	Апиксабан	Дабигатран
Дозы	20 мг 1 раз в день 15 мг 1 раз в день	5 мг 2 раза в день 2,5 мг 2 раза в день	150 мг 2 раза в день 110 мг 2 раза в день
Критерии снижения дозы	15 мг 1 раз в день при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин	2,5 мг 2 раза в день при наличии 2-х из 3-х: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг, креатинин ≥ 133 мкмолб/л	110 мг 2 раза в день: возраст ≥ 80 лет или 75-80 лет и/или другие факторы риска кровотечений
Противопоказание	Клиренс креатинина < 15 мл/мин	Клиренс креатинина < 15 мл/мин	Клиренс креатинина < 30 мл/мин

Спасибо за внимание!

