

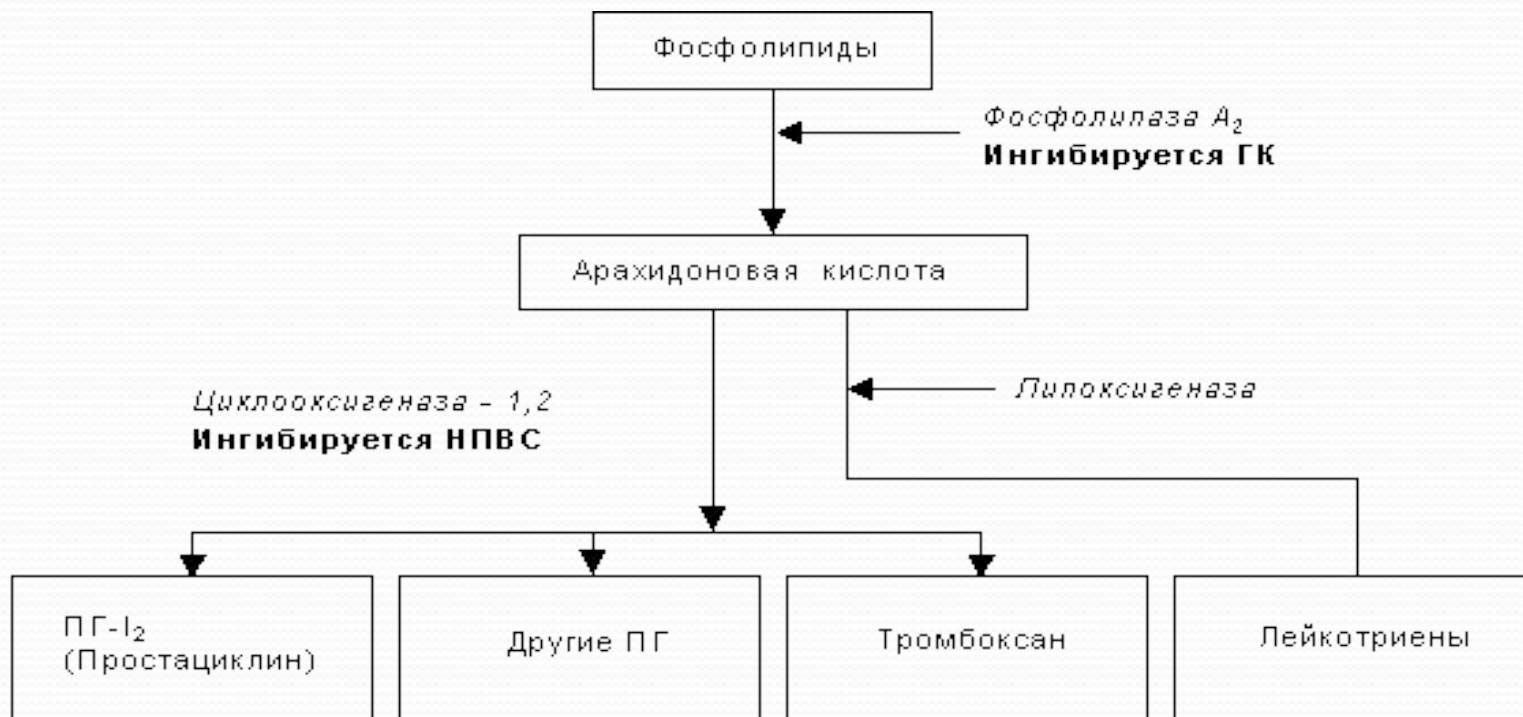
Антитромботические средства

Зав.кафедрой клинической фармакологии д.м.н.,
Абакаров М.Г.

Классификация антитромботических средств

- **Антиагреганты**- ЛС препятствующие тромбообразованию за счет уменьшения функциональной активности тромбоцитов
- **Антикоагулянты**- -ЛС препятствующие тромбообразованию путем воздействия на плазменные факторы свертывания крови.
- **Фибринолитики**-ЛС, разрушающие фибрин, который входит в состав недавно возникшего тромба.

Метаболизм арахидоновой кислоты



Антиагреганты

- **Ингибиторы циклооксигеназы**
Ацетилсалициловая кислота (аспирин, тромбо-ас, кардиомагнил и др.).
- **Средства повышающие активность простациклиновой системы-** *пентоксифиллин* (трентал), дипиридамол* (курантил) и др.*
- **Блокаторы пуриновых рецепторов** *Клопидогрел (плавикс) и тиклопидин (тиклид)*
- **Антагонисты гликопротеиновых рецепторов П₂/П₃a** – *абциксимаб (РеоПро), тирофибан (интегрилин), эптифибатид(Аграстин)*

Доказательная база ацетилсалициловой кислоты

- Применение аспирина позволяет:
- на 10-15% снизить частоту сердечно-сосудистой смерти и как минимум на 20% частоту не фатальных сердечно-сосудистых эпизодов у больных с высоким риском атеротромботических осложнений.



Доказательная база

Аспирин позволяет уменьшить частоту неблагоприятных исходов у больных:

- стабильной и нестабильной стенокардией,
- При ИМ с наличием и без наличия зубца Q на ЭКГ,
- после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ),
- после операции коронарного шунтирования (КШ),
- у больных с цереброваскулярной болезнью,
- у больных с перемежающейся хромотой атеросклеротического происхождения.

Ацетилсалициловая кислота

Дозирование

- Установлено, что для профилактики и лечения тромботических осложнений показано использование **75-325** мг препарата в сутки.

Преимущество малых доз аспирина

При использовании малых доз:

- действие аспирина на тромбоциты оптимально
- При достаточной блокаде синтеза тромбоксана в наименьшей степени угнетается синтез простаглицлина.
- В меньшей степени ингибируется образование простаглицлина и простаглицдина E_2 слизистой желудка, что может ослаблять его местный ульцерогенный эффект.

Позитивные эффекты при комбинированном применении

- Аспирин + дипиридамол (лекарственная форма с модифицированным высвобождением) у больных с ишемическим инсультом или преходящим нарушением мозгового кровообращения атеротромботической природы.
- Аспирин + клопидогрел у больных нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда, а также у больных, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству.
- Аспирин + антагонисты витамина К (АВК) у больных с механическими протезами клапанов сердца.



Ацетилсалициловая кислота

Показания к применению

- Первичная профилактика инфаркта миокарда у больных, относимых к группе высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.
- Вторичная профилактика и лечение тромботических осложнений у больных с клиническими проявлениями атеросклероза :
 - -инфаркт миокарда;
 - -нестабильная и стабильная стенокардия;
 - -послеоперационный период после коронарного шунтирования,
 - -чрезкожная коронарная ангиопластика или пластика периферических артерий, в том числе со стентированием;
 - -ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака;
 - -периферический атеросклероз.
 -

Ацетилсалициловая кислота

Показания к применению

- Фибрилляция предсердий у больных с умеренным риском тромбоэмболических осложнений или у пациентов высокого риска при наличии противопоказаний для назначения варфарина.
- Стеноз митрального клапана ревматической этиологии, если не назначены антикоагулянты непрямого действия.
- Комбинации с варфарином у больных с искусственными клапанами сердца

Ацетилсалициловая кислота.

- **Противопоказания к применению**
- Непереносимость ацетилсалициловой кислоты.
- Эрозивно-язвенное поражение пищеварительного тракта в фазе обострения.
- Продолжающееся кровотечение.
- Геморрагический диатез.
- Тяжёлое заболевание печени.
- Кормление грудью.
- Бронхиальная астма.
- Тяжёлые аллергические реакции на другие НПВС.

Ацетилсалициловая кислота

Побочные эффекты

- Желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диспепсия).
- Кровотечения (тяжёлые до 1-2% случаев).
- Реже встречаются аллергические реакции, бронхоспазм,
- Метаболический алкалоз,
- Нарушение функции печени и почек,
- Синдром Рея у детей,
- Обострение подагры, учащение приступов вазоспастической стенокардии,
- Головокружение, головную боль, сыпь,
- Отёки и повышение АД

Негативные эффекты при комбинированном применении

- **Увеличение риска** кровотечений при совместном применении с :
- Антитромботическими лекарственными средствами, растениями, обладающими антитромбоцитарной активностью (чеснок, женьшень, гингко и др.),
- Алкоголем,
- Глюкокортикоидами,
- Другими НПВС
- **Увеличение риска** образования язв в ЖКТ при совместном применении с глюкокортикоидами и НПВС

Средства повышающие активность простаглицлиновой системы

Дипиридабол

Повышает содержание в тромбоцитах ц-АМФ за счёт ингибирования фосфодиэстеразы — фермента, превращающего ц-АМФ в 5^1 —АМФ.

Второй механизм связан с блокадой захвата аденозина и стимуляцией аденилатциклазного механизма тромбоцитов.

Доказательная база

- Показана эффективность комбинации дипиридамола (лекарственная форма с модифицированным освобождением) и малых доз аспирина у больных с ишемическим некардиоэмболическим инсультом или преходящим нарушением мозгового кровообращения.
- Исследований, показавших эффективность дипиридамола у больных ишемической болезнью, нет.

Антагонисты пуриновых рецепторов

Тиенопиридины

- Механизм действия тиенопиридинов связан с селективным ингибированием АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов в результате необратимой блокады рецепторов к аденозиндифосфату типа P_2U_{12} на мембране тромбоцитов .
- При этом уменьшается количество мест связывания аденозиндифосфата.
- К влиянию тиенопиридинов чувствительны только
- 60-70% рецепторов к аденозиндифосфату.
- Препараты способны также подавлять агрегацию тромбоцитов, запускаемую коллагеном и тромбином.
- На метаболизм арахидоновой кислоты тиенопиридины не действуют.

Клопидогрел и тиклопидин

Основные побочные эффекты

- гиперхолестеринемии
- нейтропении.
- тромбоцитопении,
- анемии
- тромботической тромбоцитопенической пурпурой.

Клопидогрел и тиклопидин

Показания к применению

Вторичная профилактика тромботических осложнений у больных :

- ИБС,
- ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой,
- облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей (в качестве альтернативы ацетилсалициловой кислоте).

ИБС при проведении коронарной ангиопластики и стентировании коронарных артерий (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой).

- У больных нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема и с подъемом сегмента ST в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (для клопидогрела)

Клопидогрел и тиклопидин

Противопоказания к применению

- Активное кровотечение.
- Гиперчувствительность.
- Геморрагический диатез.
- Нейтропения, тромбоцитопения.
- Тромботическая тромбоцито-пеническая пурпура (в анамнезе).
- Тяжёлая печёночная недостаточность.

Клопидогрел

- При использовании нагрузочной дозы клопидогрела в 300 мг ингибирование агрегации тромбоцитов начинается через 2 часа и достигает пика через 48 часов.
- Эффект дозозависимый
- После приёма первой дозы агрегация тромбоцитов подавляется на 40%.
- На фоне регулярного приёма препарата подавление агрегации тромбоцитов усиливается,
- Через 7 дней после отмены препарата эффект полностью исчезает.

Клопидогрел и тиклопидин

Дозирование

- Нагрузочная доза: одномоментно для клопидогрела - 300-600 мг, а тиклопидина - 500 мг.
- Для длительного приёма препаратов рекомендуют - для клопидогрела 75 мг (иногда 150 мг) один раз в сутки, а для тиклопидина - 250 мг два раза в сутки.
- Длительность терапии определяет клиническая ситуация, в том числе и характеристика имплантированного стента.
- Клопидогрел назначают на 3-4 нед при имплантации металлического стента и на 6-12 мес при использовании стента с лекарственным покрытием.

Фармакогенетика клопидогрела

- Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела и антитромбоцитарные эффекты зависят от носительства различных аллелей *CYP2C19*.
- Носительство аллелей со сниженной функциональной активностью (*CYP2C19**2 и *CYP2C19**3) ассоциируется со снижением содержания активного метаболита клопидогрела, меньшим подавлением функции тромбоцитов и, по данным ряда исследований, более высокой частотой сердечно-сосудистых событий, включая тромбозы стентов, у больных, получающих клопидогрел в стандартной дозировке.

Клопидогрел + аспирин

Эффективнее монотерапии аспирином

- Комбинация клопидогрела с аспирином оказалась эффективнее монотерапии аспирином при острых коронарных синдромах и ЧКВ

Не было преимуществ

- У пациентов, перенесших ишемический инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения;
- у больных с высоким риском атеротромботических осложнений;
- по сравнению с терапией АВК в отношении профилактики системных эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Клопидогрел и тиклопидин

Взаимодействие с другими ЛС

- При сочетании с другими антитромбоцитарными лекарственными средствами повышен риск развития кровотечений.
- Доказано, что тиклопидин взаимодействует с дигоксином, циклоспорином (уменьшение их концентрации) и теофиллином (увеличение концентрации).
- При сочетании с циметидином концентрация тиклопидина увеличивается.

Профилактика интраоперационных кровотечений при применении **Клопидогреля и тиклопидина**

- В случае планируемого крупного хирургического вмешательства, связанного с высоким риском кровотечения, клопидогрел следует отменить за 5-7 дней, а тиклопидин - за 10-14 дней до операции.

Антикоагулянты

- **Антикоагулянты прямого действия**-взаимодействуют непосредственно с факторами свертывания крови, эффективны *in vitro* и *in vivo*
 - Гепарин
 - Низкомолекулярные гепарины:
 - надропарин (фраксипарин)
 - Эноксипарин(клексан)
 - далтепарин (фрагмин)
 - ревипарин(кливарин)
 - дебизатран (прадакса)**
- **Антикоагулянты непрямого действия(антагонисты витамина К)**-длительного действия, действуют только *in vivo* и после латентного периода.
 - производные монокумарина- варфарин
 - производные кумарина –этил бискумацетат
 - производные индандиола- фенилин

Гепарин

- 1) гепарин обладает антикоагуляционным эффектом, так как он активирует **антитромбин III** и необратимо угнетает **IXa, Xa, XIa и XIIa** факторы свертывающей системы;
- 2) умеренно снижает агрегацию тромбоцитов;
- 3) гепарин снижает вязкость крови, уменьшает проницаемость сосудов, чем облегчает и ускоряет ток крови, препятствует развитию стаза (одного из факторов, способствующих тромбообразованию);

Гепарин

- **Показания** –
- нестабильная стенокардия,
- острый ИМ,
- операции на сердце и сосудах,
- тромбоэмболии,
- мерцательная аритмия
- ДВС-синдром
- митральные пороки сердца и др.

Гепарин

- **Противопоказания:**
- Геморрагический диатез
- Лейкозы
- Злокач.новообразования
- Анемии
- Повышенная проницаемость сосудов
- Полипы
- Язвенные поражения ЖКТ
- Тяжелые поражения печени и почек
- Операции на мозге и позвоночнике

Гепарин

- Побочные эффекты:
- 1) развитие геморрагий, тромбоцитопения (30%);
- 2) головокружение, тошнота, рвота, анорексия, понос;
- 3) аллергические реакции, гипертермия.

Гепарин

Взаимодействие

Эффект усиливается:

- Ац.салициловой кислотой
- Декстраном
- Тетрациклином
- Фенилбутазоном
- Ибупрофеном
- Индометацином

Эффект ослабляется:

- Гликозидами
- Антигистаминными препаратами
- Этакриновой кислотой

Альтернатива гепарину

Низкомолекулярные гепарины

- *-Надропарин (фраксипарин)*
 - Эноксипарин(клексан)*
 - Далтепарин (фрагмин)*
 - Ревипарин(кливарин)*
- Меньше связываются с белками плазмы крови, макрофагами и эндотелиальными клетками
- Биодоступность выше
- Достаточно введение 1-2 раза в сутки
- Реже вызывают тромбоцитопению и геморрагические осложнения
- Показания и противопоказания аналогичны таковым гепарина

Эноксипарин(клексан)

- первый НМГ, относительно которого доказан более выраженный, по сравнению с гепарином, клинический эффект при остром коронарном синдроме. Это положение было доказано при мета-анализе результатов исследования TIMI и ESSENCE, проведенном в 1999 году.

Дебигатран (Прадакса)

- Прадакса (дебигатрана этексилат) – антикоагулянт, **прямой ингибитор тромбина**, является низкомолекулярным, не обладающим фармакологической активностью предшественником активной формы дабигатрана.
- Прадакса ингибирует свободный тромбин, фибринсвязывающий тромбин и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов.

Дебигатран

Дебигатрана этексилат в дозе 110 мг 2 раза в сутки, не уступал варфарину по эффективности:

- предотвращения инсульта и системных тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий;
- Снижения риска внутричерепных кровотечений и общей частоты кровотечений.

В более высокой дозе (150 мг 2 раза в сутки) по сравнению с варфарином достоверно снижал риск:

- ишемического и геморрагического инсультов,
- сердечно-сосудистой смерти,
- внутричерепных кровотечений и общей частоты кровотечений,

Дебигатран

- **Показания**
- профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий у больных после ортопедических операций;
- профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Непрямые антикоагулянты (АВК)

- Производные **индандионона**- Фенилин
- Производные **кумарина** –варфарин, аценокумарол
- Кумариновые производные имеют преимущества перед индандионовыми, что обусловлено:
 - их лучшими фармакокинетическими свойствами, способствующими более предсказуемому и стабильному антикоагулянтному "ответу",
 - удобным для больного (однократным в сутки) приёмом препарата.
 - основная часть доказательной базы эффективности АВК составляют исследования, в которых в качестве антикоагулянта использовалось производное кумарина варфарин.

Непрямые антикоагулянты

- Не влияют на кровь внутри организма
- Эффективны при приеме внутрь
- Их действие реализуется через белки протромбинового комплекса
- Общий антагонист – витамин К
- Препятствуют образованию в гепатоците факторов свертывания II, VII, IX и X, вызывая гипокоагуляцию.

Варфарин

- Ингибирует синтез в печени факторов свертывания и тем самым замедляет процесс свертывания крови.
- Всасывается полностью в ЖКТ.
- Метаболизируется в печени и элиминируется почками.
- Действие начинается на 3-5 день от начала приема
- Действие прекращается на 3-5 день после прекращения приема

Фармакогенетика

Варфарина

- Установлено, что одновременное носительство полиморфизмов в генах *CYP2C9* и *VKORC1* (G3673A) требует минимальной поддерживающей дозы варфарина и является наиболее неблагоприятным в отношении риска кровотечений и нестабильности **МНО**.

МНО-международное нормализованное отношение

- Система МНО утверждена ВОЗ для **стандартизации протромбинового теста** и позволяет учесть характеристики разных используемых тромбопластинов, выраженные в так называемом международном индексе чувствительность тромбопластина.
- Величина МНО в норме равна 1,0, его значения **возрастают на терапии АВК**, для большинства клинических ситуаций терапевтический диапазон МНО составляет от 2,0 до 3,0.

Фармакогенетика

Варфарина

- Начальная (стартовая) доза варфарина у носителей функционально дефектных аллелей ($CYP2C9^{*2}$ и $CYP2C9^{*3}$) а также у носителей генотипа AA $VKORC1$ должна быть меньше стандартной нагрузочной дозы, которая, как правило, составляет 5 мг в сутки.
- В настоящее время активно разрабатываются алгоритмы расчётов стартовой и поддерживающей доз варфарина в зависимости от полиморфизмов генов $CYP2C9$ и $VKORC1$

Варфарин

● Противопоказания:

- Острое кровотечение
- Выраженные нарушения печени и почек
- Тяжелая артериальная гипертензия
- Беременность

● Показания:

- Профилактика тромбозов и тромбоэмболий
- ИБС
- Транзиторные приступы ишемии
- Хроническое мерцание предсердий

Варфарин

- Побочные эффекты:
- Кровоизлияния (не более 1%).
- Редко-васкулит, диарея, повышение активности печеночных ферментов, экзема, некроз кожи, выпадение волос.

Фибринолитики

- Переводят неактивный белок крови пламиноген в активный фермент плазмин, который вызывает лизис фибрина и разрушение тромба.
- *Фибринолизин*
- *Стрептокиназа*
- *Стрептодеказа*
- *Тканевой активатор плазминогена*
- *Урокиназа и др.*

Фибринолитики

● Показания:

- Острый ИМ с подъемом ST
- Массивная тромбоэмболия ЛА
- Тяжелый проксимальный тромбоз глубоких вен
- Тромбоз и тромбоэмболии периф.артерий
- Тромбоз центр.артерии или вены сетчатки
- Тромбоз артериовенозных шунтов

● Противопоказания:

- Инсульты
- Расслаив. аневризма аорты
- Кровотечения и кровоизлияния различной локализации
- Лечение непрямыми антикоагулянтами
- Беременность и 1-я нед. После родов
- Травматичные реан. мероприятия
- Активная пептическая язва
- ИЭ и др.

Фибринолитики

- Внутричерепное кровоизлияние
- Системное кровотечение
- Иммунологические нарушения
- Артериальная гипотензия
- Разрыв миокарда