

# Двойная антиагрегантная и антикоагулянтная терапия

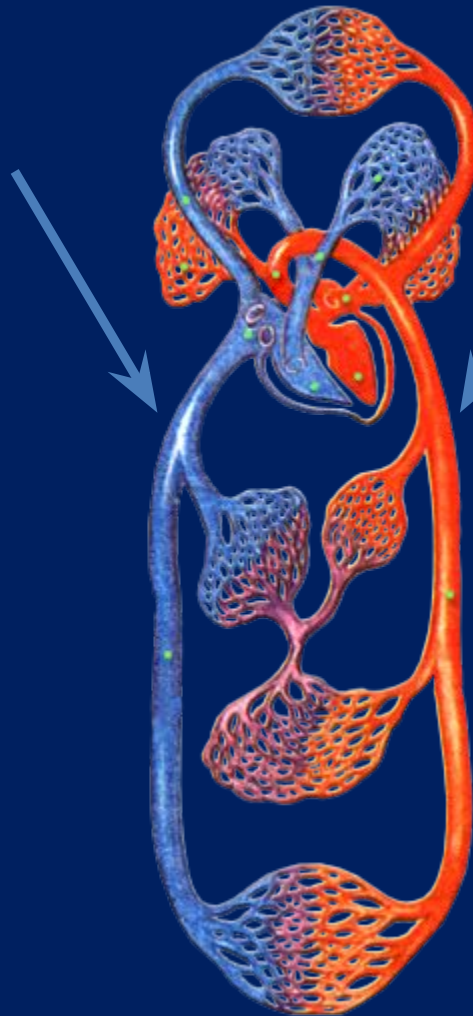
Аникин Георгий Станиславович

К.м.н., доцент.

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

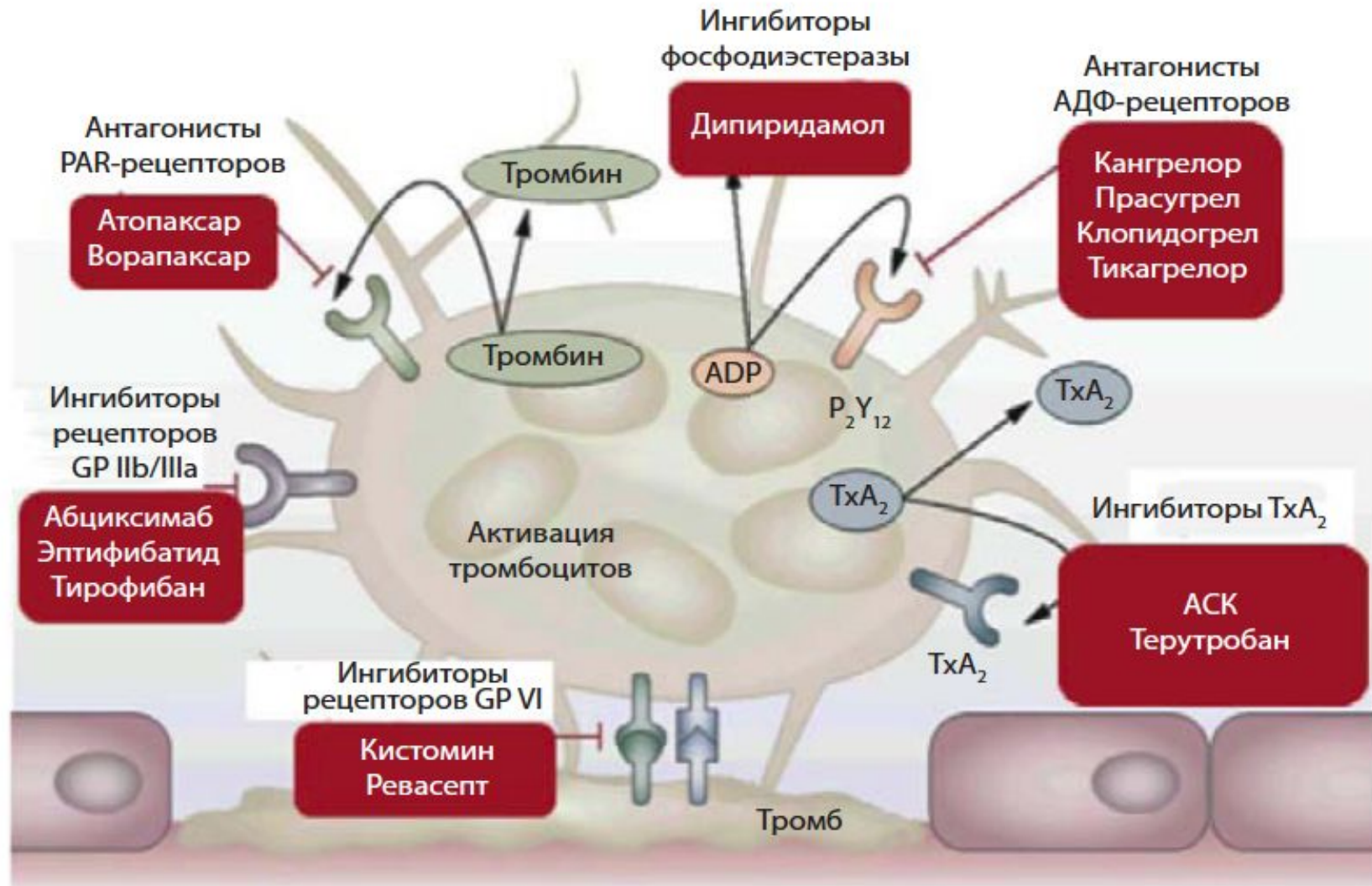
# Что надо понять сразу? Локализация действия

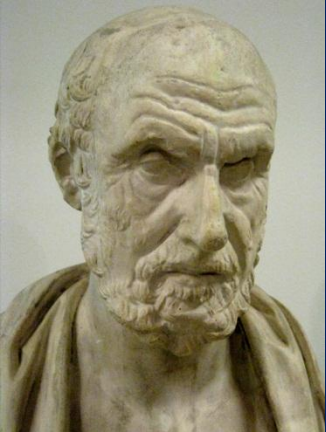
Антикоагулянты –  
факторы  
свертывания в  
венозном русле  
(венозные и  
внутрисердечные  
тромбозы)



Антиагреганты –  
тромбоцит  
преимущественно в  
артериальном русле,

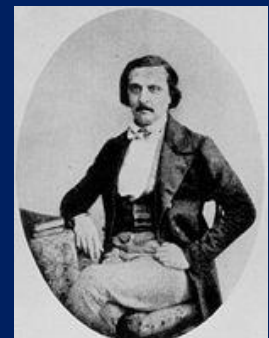
# Антиагреганты





# Немного истории

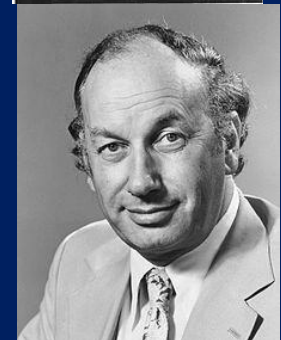
- 460 – 377 гг. до н.э.  
Гиппократ описал положительный эффект порошка из коры и листьев ивы (содержат салициловую кислоту) при лечении болей и лихорадки.



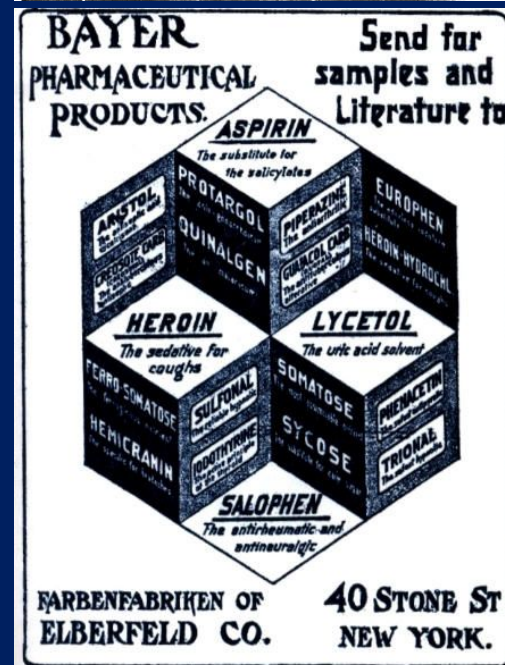
- 1853 г.  
Французский биохимик Чарлз Герхард впервые выделил АСК.



- 1897 г.  
Феликс Хоффманн - химик немецкого фармацевтического концерна «Байер» синтезировал АСК



- 1971 году  
Джон Вейн – британский фармаколог продемонстрировал, что ацетилсалициловая кислота подавляет синтез простагландинов и тромбоксанов



# АСК – механизм действия

**Арахидоновая кислота**

**ЦОГ-1 физиологическая**

**АСК**

**Слизистая ЖКТ**

**Тромбоцит**

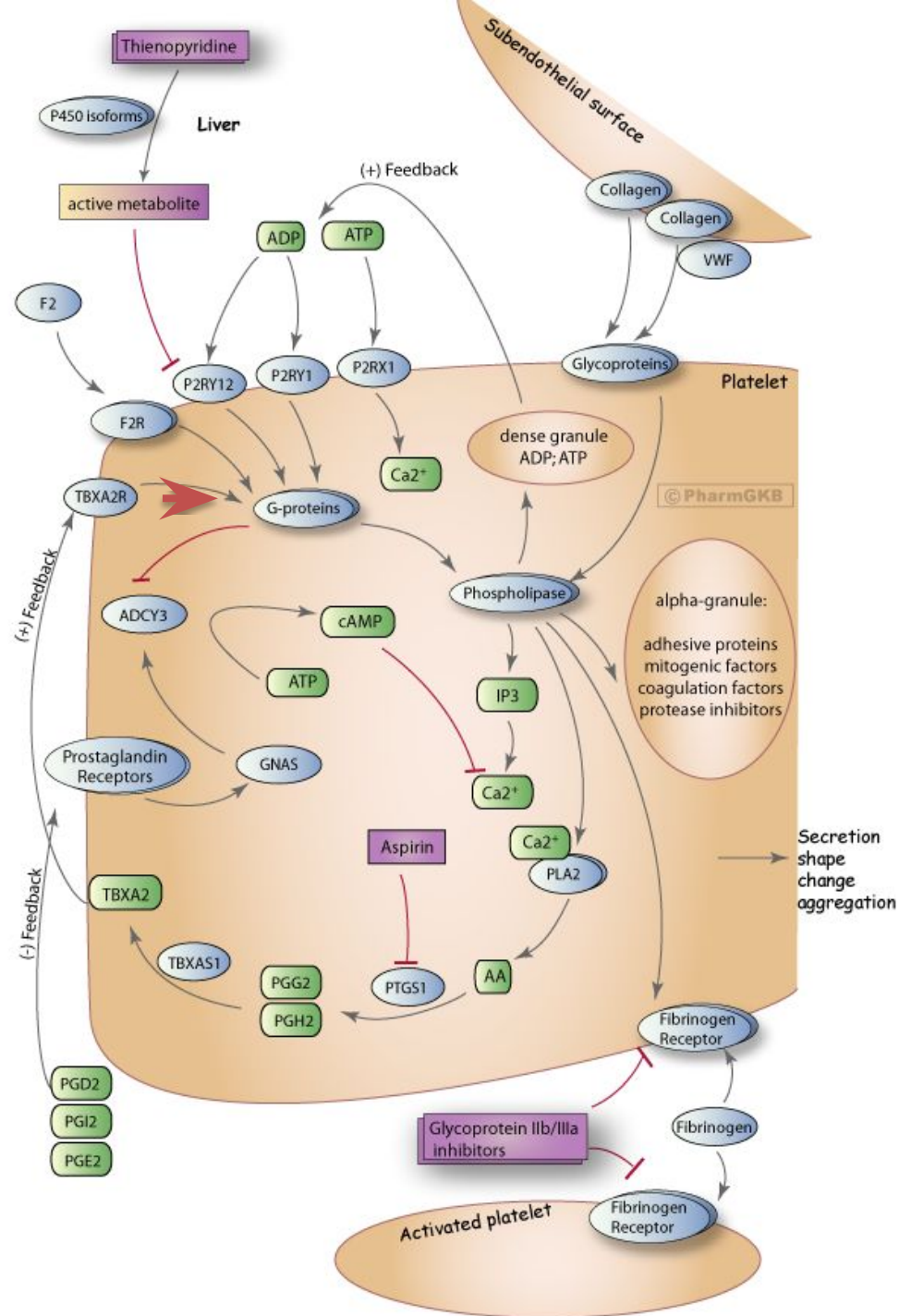
**Простагландины**

**Тромбоксаны**

**Простагландины, отвечающие за физиологические реакции;**

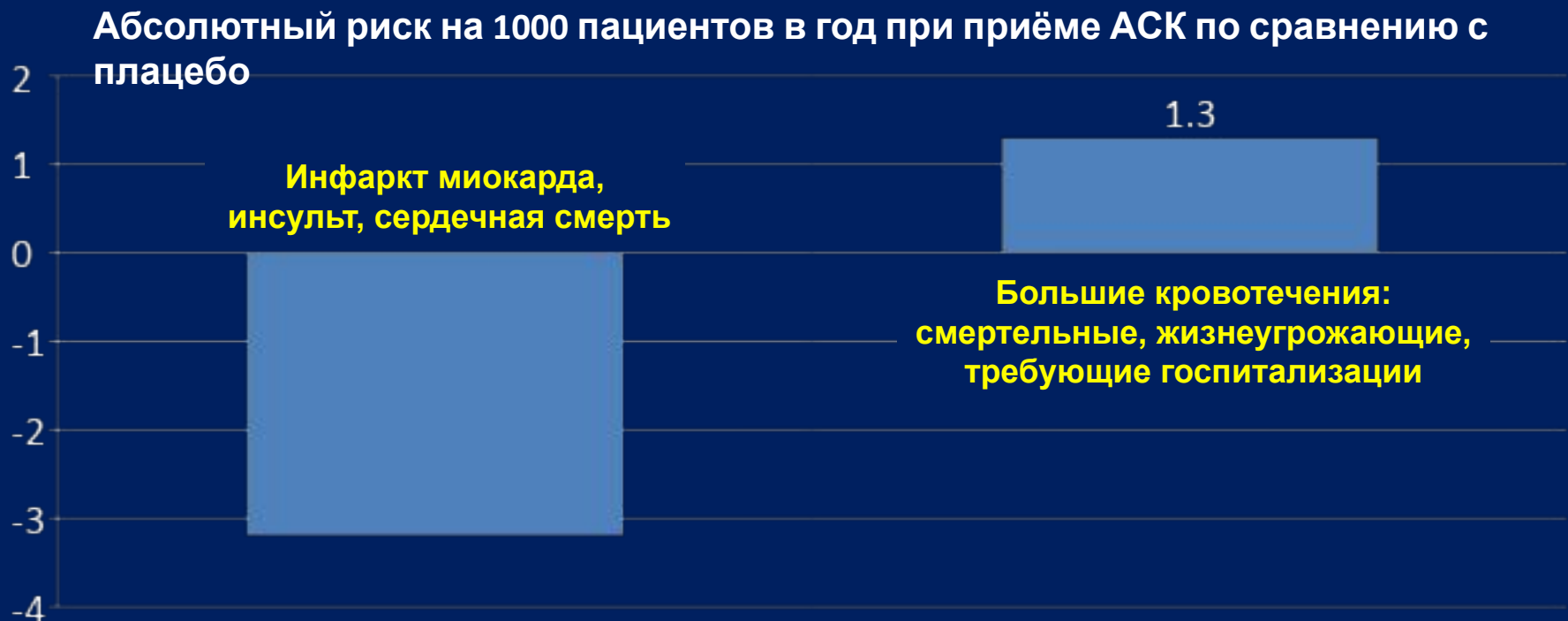
**Защита слизистой оболочки ЖКТ**

**Снижение тромбообразования**

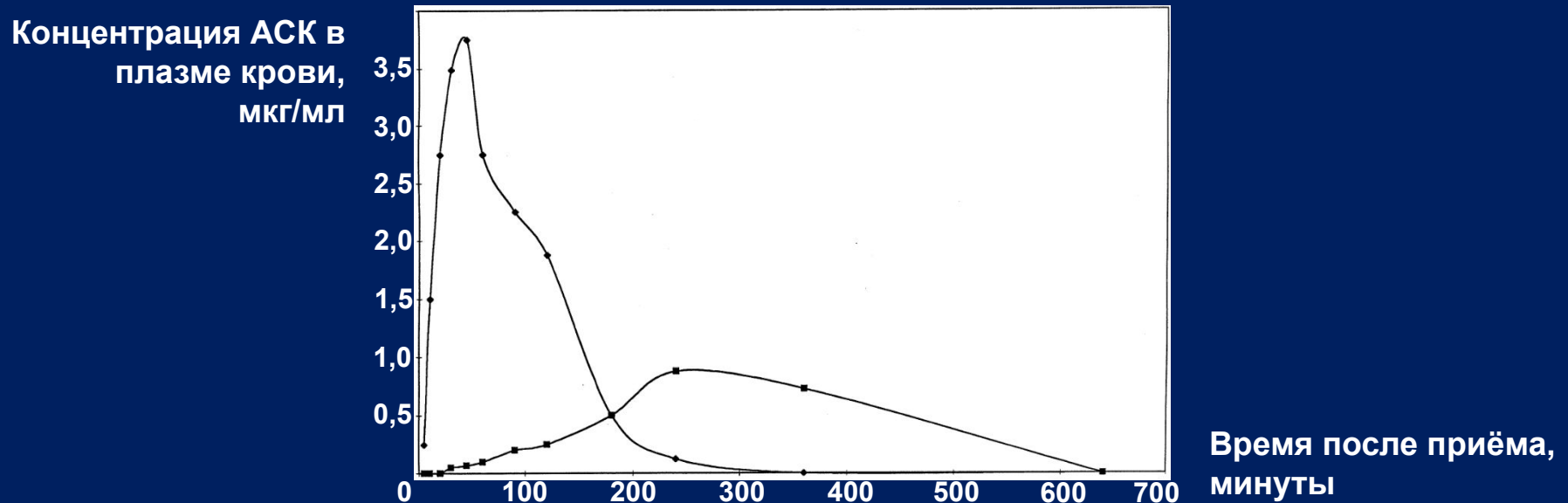


Соотношение пользы и риска АСК:  
субанализ исследования HOT  
(18 790 пациентов с АГ, наблюдение 3,8 лет)

**У пациентов с АГ и высоким или очень высоким риском ССЗ польза от приёма низких доз АСК (75 мг/сут) достоверно превышала риск развития осложнений:**



# Фармакокинетика АСК в зависимости лекарственной формы



- У кишечнорастворимых форм по сравнению с «обычными» существенно замедлено достижение максимальной концентрации АСК в крови и сглажен «пик» концентрации АСК
- «Обычные» формы АСК более эффективны в конкуренции за ЦОГ с НПВС, чем кишечнорастворимые
- Данное преимущество особенно выражено при приёме НПВС несколько раз в день

# АСК: показания

- первичная профилактика острого инфаркта миокарда **при наличии факторов риска** и повторного инфаркта миокарда;
- нестабильная и стабильная стенокардия;
- профилактика инсульта (в т.ч. у пациентов с преходящим нарушением мозгового кровообращения);
- профилактика ТИА;
- профилактика тромбоза эмболии после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (например аортокоронарное шунтирование, эндартерэктомия сонных артерий, артериовенозное шунтирование, ангиопластика и стентирование коронарных артерий, ангиопластика сонных артерий);
- профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоза эмболии легочной артерии и ее ветвей (в т.ч. при длительной иммобилизации в результате обширного хирургического вмешательства).



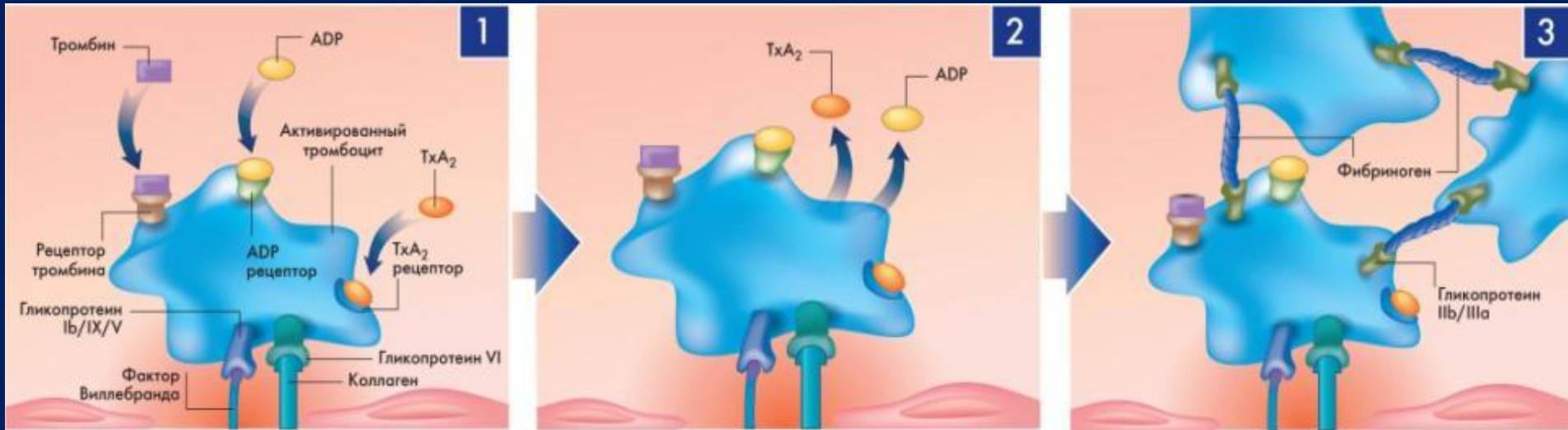


# АСК: противопоказания

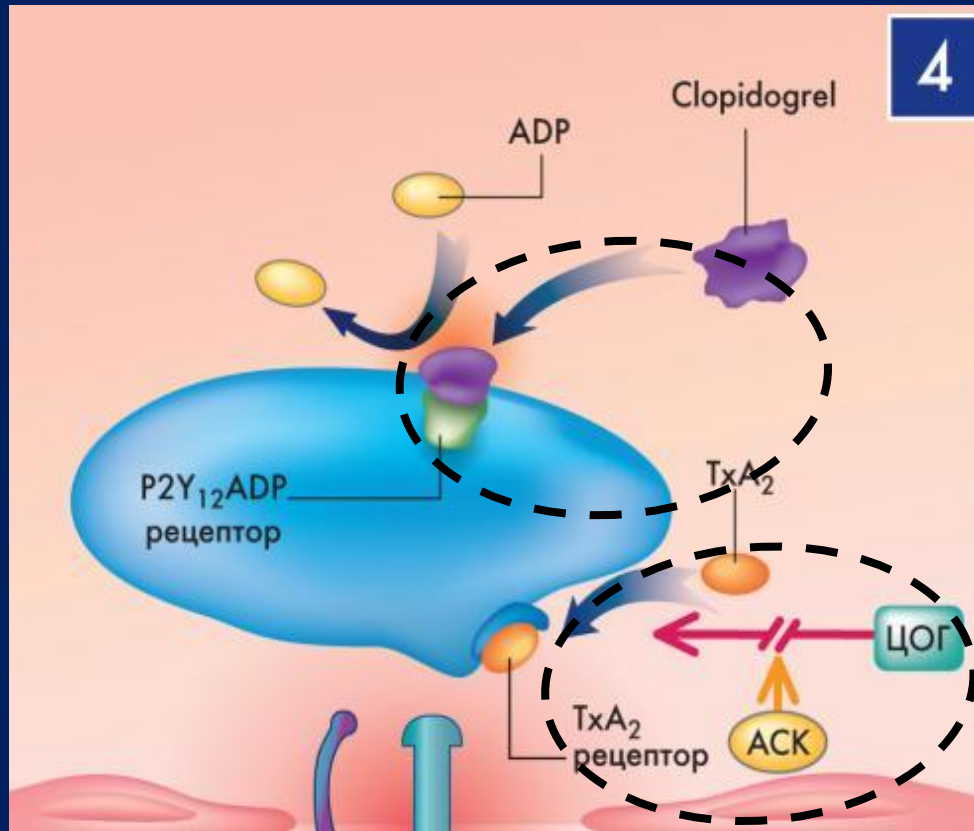


- повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВС;
- бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВС, аспириновая триада;
- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в стадии обострения), желудочно-кишечное кровотечение;
- геморрагический диатез;
- сочетанное применение с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более;
- беременность (I и III триместр);
- период грудного вскармливания;
- детский и подростковый возраст (до 18 лет);
- выраженная почечная недостаточность (С<sub>1</sub> креатинина <30 мл/мин);
- выраженная печеночная недостаточность (класс В и выше по шкале Чайлд-Пью);
- хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по классификации NYHA.

# Механизм агрегации тромбоцитов



# Механизм действия клопидогрела и АСК



- Клопидогрел необратимо связывается с **АДФ-рецепторами** тромбоцитов, ингибирует связывание АДФ с рецепторами на тромбоците и активацию гликопротеинового рецепторного комплекса *I**b**/III**a***
- АСК необратимо инактивирует фермент циклооксигеназу 1, в результате этого нарушается синтез тромбоксана А2

# АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

- Эффективность комбинированной антитромбоцитарной терапии АСК и Клопидогрела в лечении ИМ с подъемом сегмента ST доказана в исследовании COMMIT/CCS-2



По результатам исследования COMMIT/CCS-2 совокупный риск сердечно-сосудистых событий (смертей или нефатальных рецидивов ИМ, или инсультов) в группе комбинированной терапии был достоверно меньшим на 9% ( $p = 0,002$ ), чем при монотерапии АСК

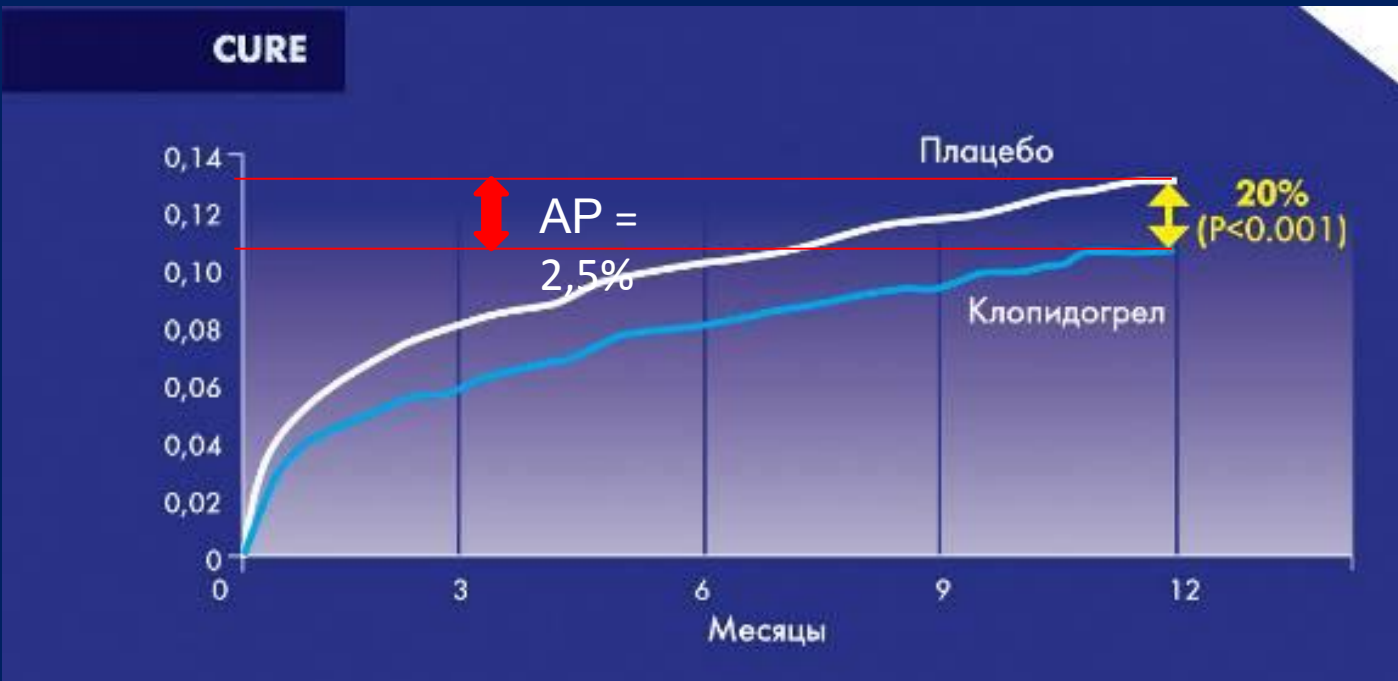
\* COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised, placebo controlled trial. Lancet 2005; 366: 1607-1621

# АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ у больных ОКС без подъема сегмента ST

- Эффективность комбинированной антитромбоцитарной терапии АСК и клопидогрела при ОКС **без подъема сегмента ST**

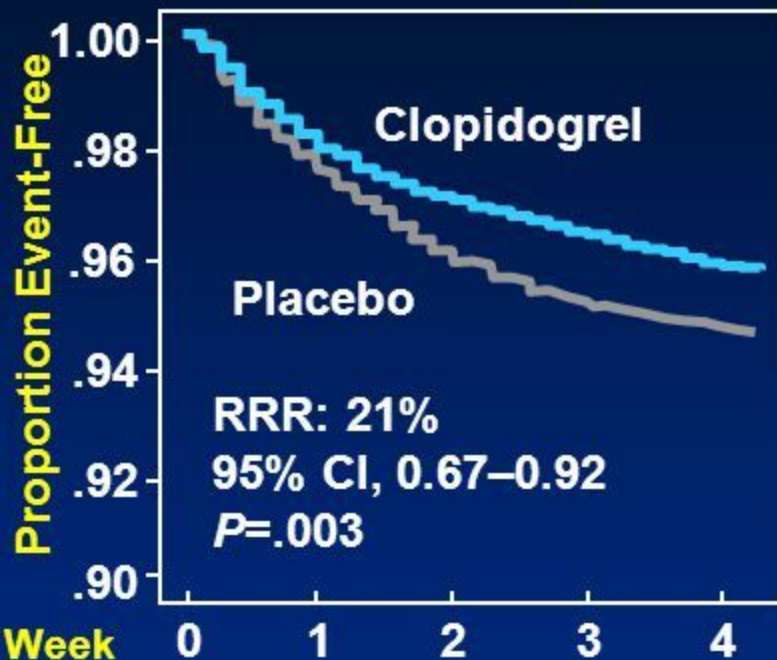
Комбинированная терапия клопидогрелом и АСК позволяет снизить кумулятивный риск развития первичных конечных точек (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, рефрактерная ишемия миокарда) на 20% по сравнению с монотерапией АСК

\* MI, stroke or cardiovascular death On a background of standard therapy (including ASA)  
1. The CURE Investigators.  
N Engl J Med 2001; 345: 494-502.

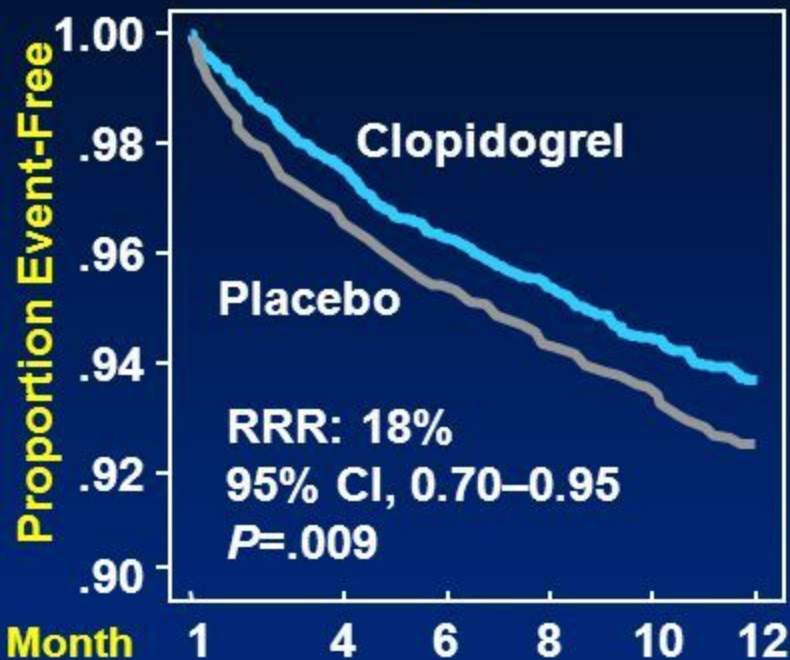


# CURE Study: Event-Free Survival

**CV Death, MI, or Stroke  
First 30 Days**



**CV Death, MI, or Stroke  
>30 Days-1 Year**



|                    |      | <u>No. at Risk</u> |      |      |      |
|--------------------|------|--------------------|------|------|------|
| <b>Clopidogrel</b> | 6259 | 6145               | 6070 | 6026 | 5990 |
| <b>Placebo</b>     | 6303 | 6159               | 6048 | 5993 | 5965 |

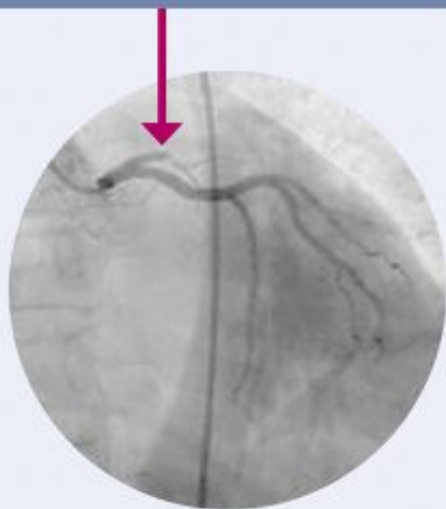
|  |      | <u>No. at Risk</u> |      |      |      |      |
|--|------|--------------------|------|------|------|------|
|  | 5981 | 5481               | 4742 | 4004 | 3180 | 2418 |
|  | 5954 | 5390               | 4639 | 3929 | 3159 | 2388 |

RRR = relative risk reduction.

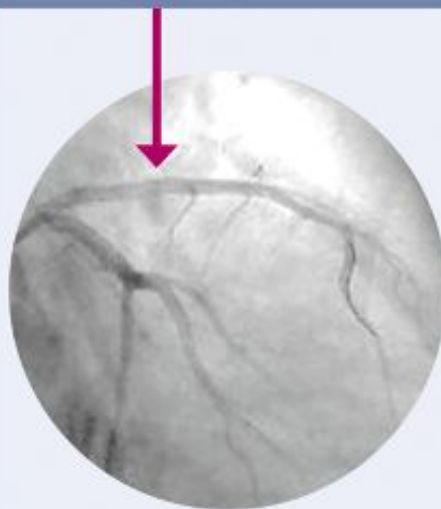
Adapted with permission from Yusuf S, et al. *Circulation*. 2003;107:966-972.

# Коронарная ангиопластика и стентирование на сегодня является наиболее эффективным методом реваскуляризации миокарда

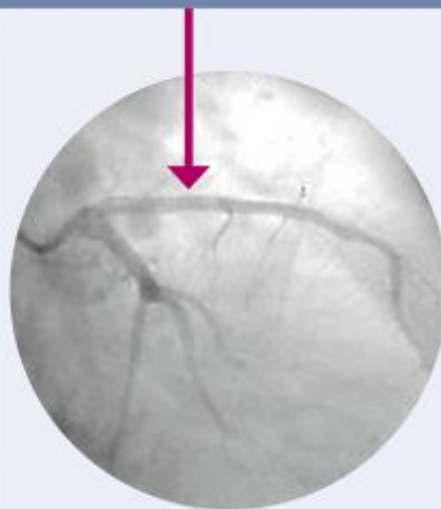
До стентирования



После стентирования



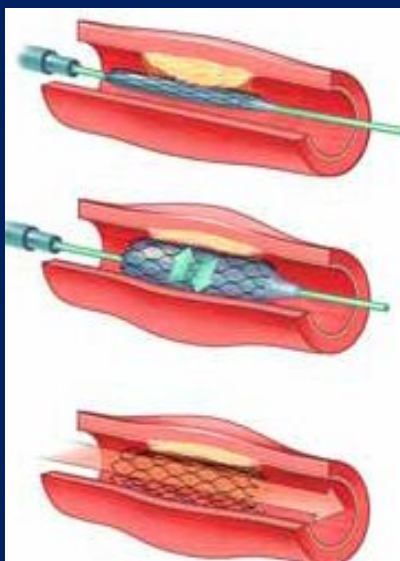
Через 6 месяцев



Современное инвазивное лечение ИБС включает комбинацию **АСК** и **клопидогрела**

–ЧКВ в России

# ЧКВ



В России проводится более 30 000 ангиопластик и коронарных стентирований в год в качестве профилактики ОИМ, а также для восстановления коронарной перфузии при ОИМ



# АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ при чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ)



Ответ на вопрос об эффективности комбинированной антиромбоцитарной терапии при ЧКВ впервые был получен в исследовании PCI-CURE.

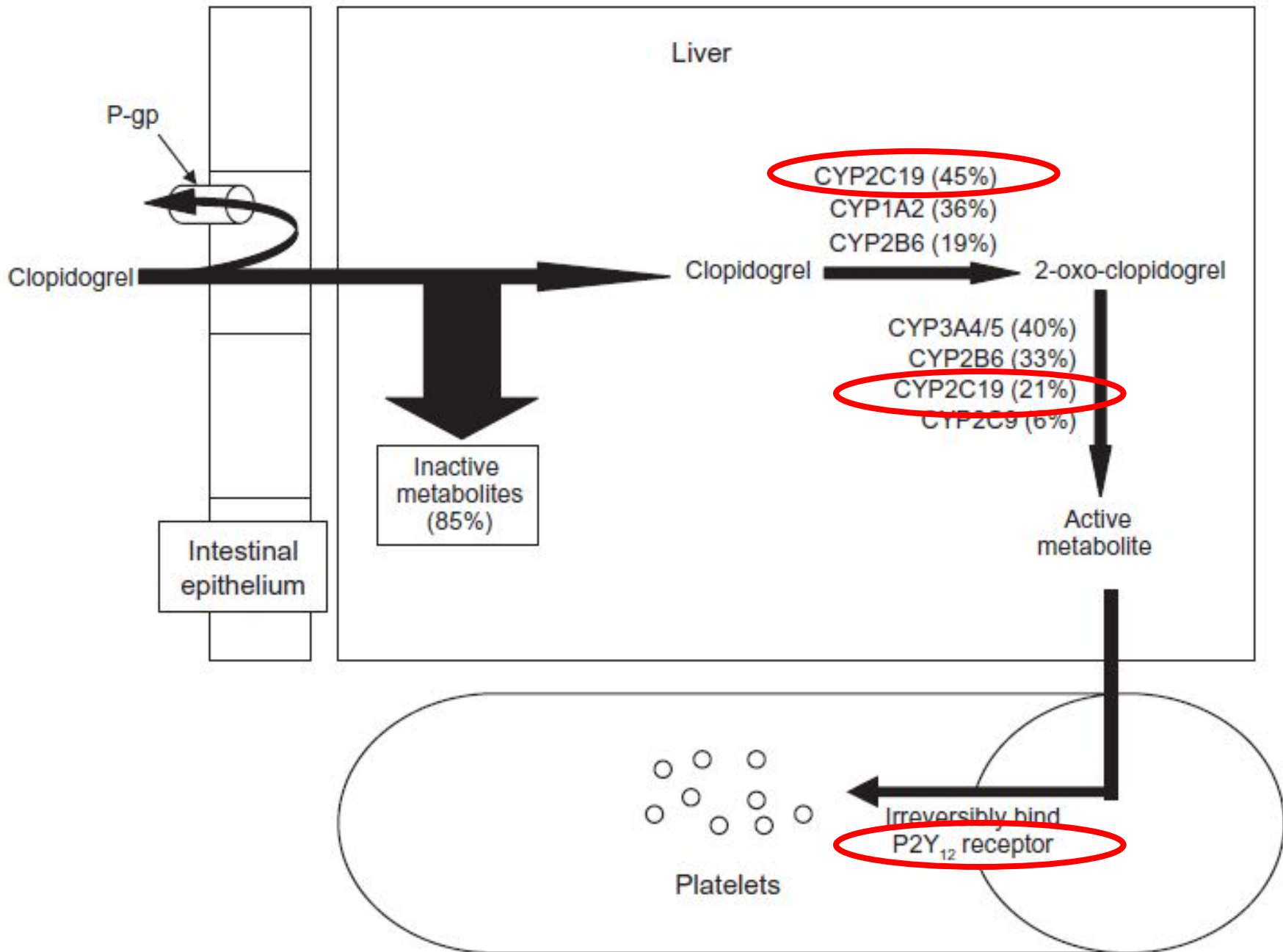
\* В комбинации со стандартной терапией Mehta, SR. et al for the CURE Trial Investigators. August 2001.

# Клопидогрел: показания

- Предотвращение атеротромботических осложнений (в комбинации с АСК) у пациентов с острым коронарным синдромом:
  - **без подъема сегмента ST** (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве;
  - **с подъемом сегмента ST** (острый инфаркт миокарда).

# Клопидогрел: противопоказания

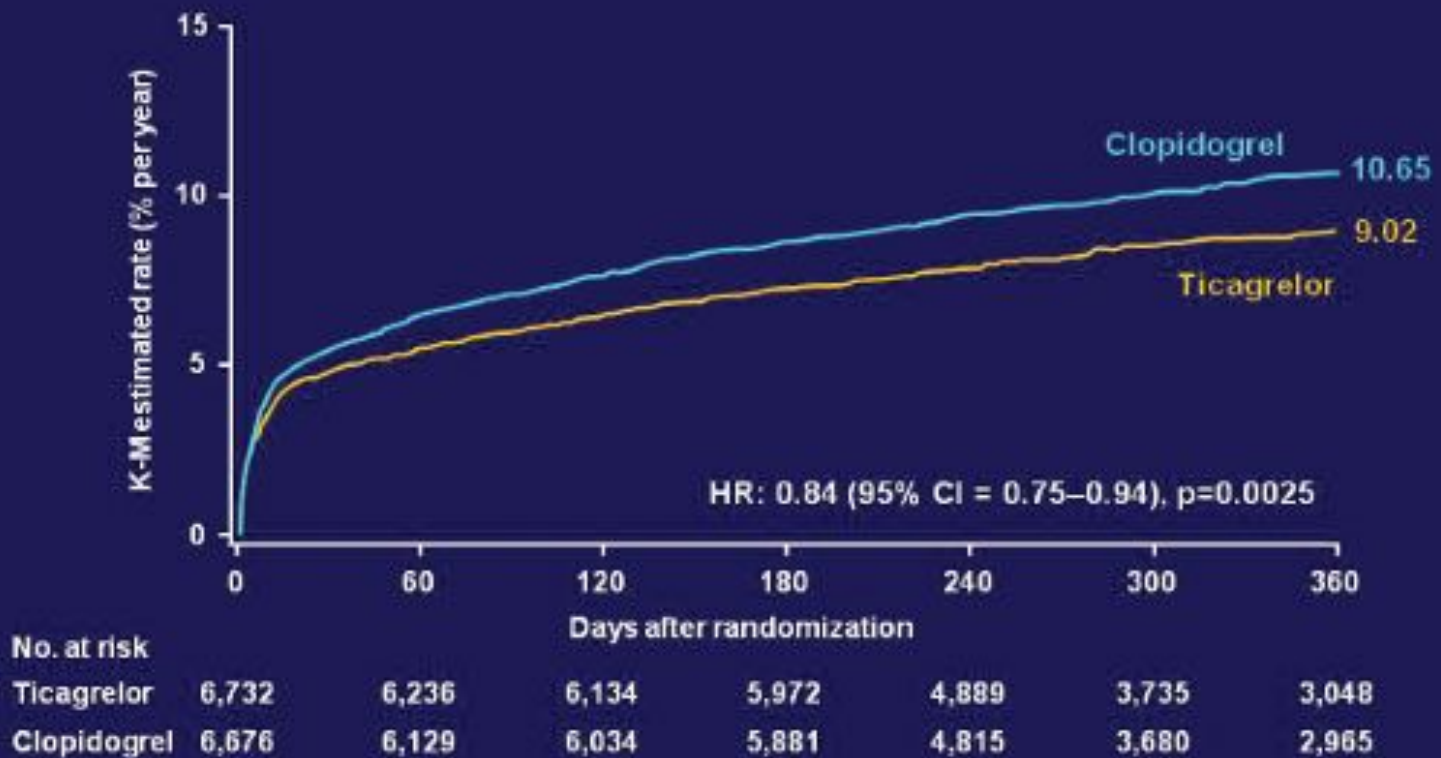
- повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- острое кровотечение, например кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние;
- редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность;
- период грудного вскармливания
- детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).



# Тикагрелор

Primary endpoint: CV death, MI or stroke

**PLATO**  
Invasive



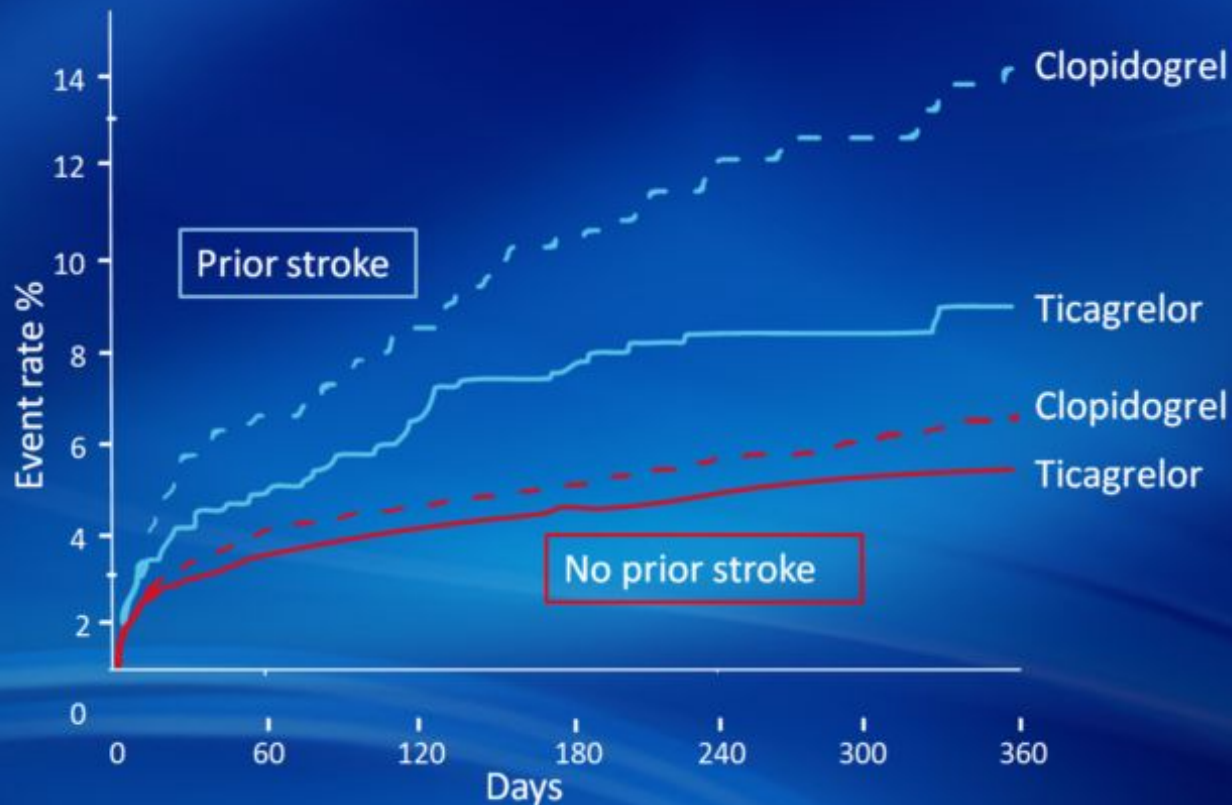
K-M = Kaplan-Meier; HR = hazard ratio; CI = confidence interval

# Тикагрелор



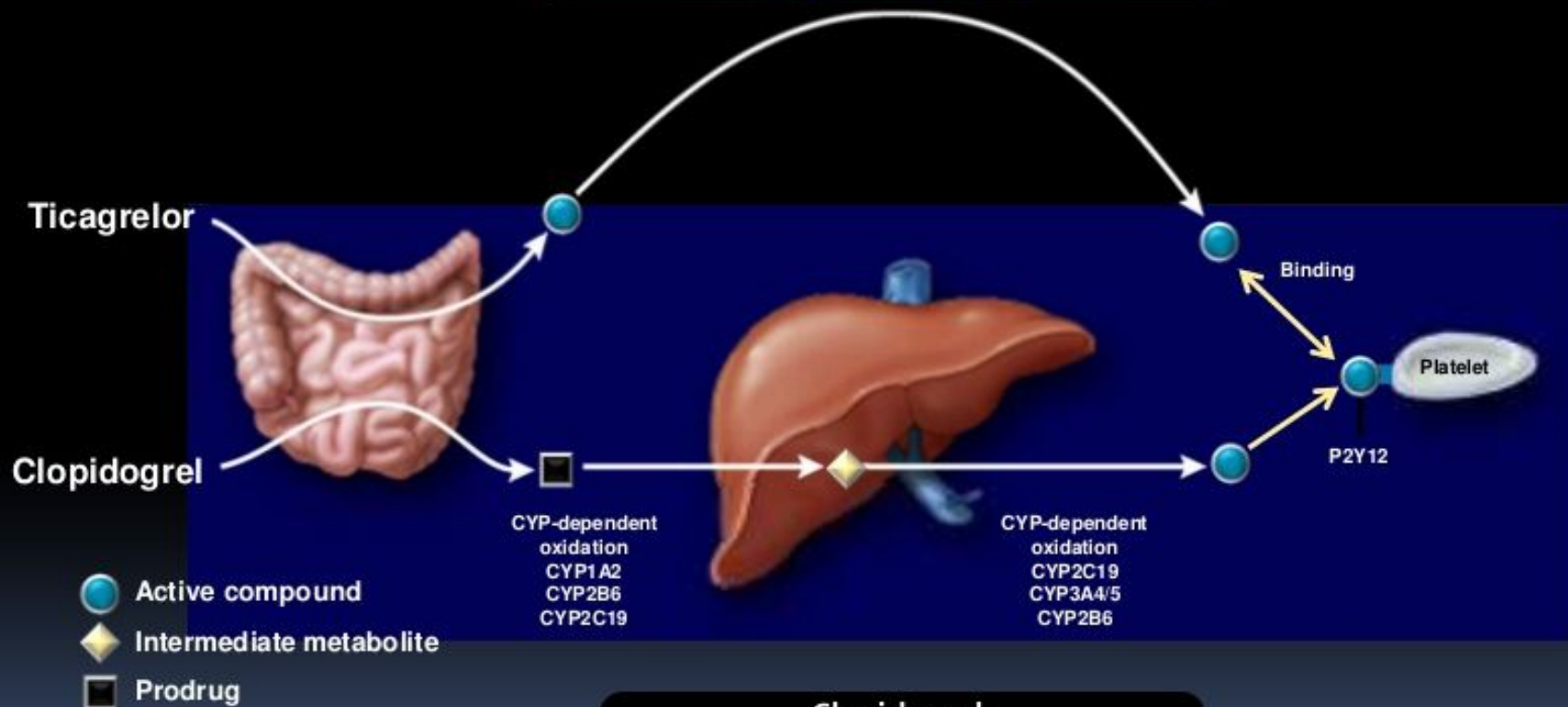
## PLATO: ACS & Stroke/TIA

Cumulative incidence of total mortality in the ticagrelor and clopidogrel groups in patients with a history of prior stroke or TIA and no previous stroke or TIA at baseline



# Ticagrelor: Does Not Require Hepatic Metabolism for Activation

**Ticagrelor:**  
Does NOT require metabolic activation to become active drug



**Clopidogrel:**  
A prodrug; requires metabolism to become active drug

# Тикагрелор: показания

В комбинации с ацетилсалициловой кислотой:

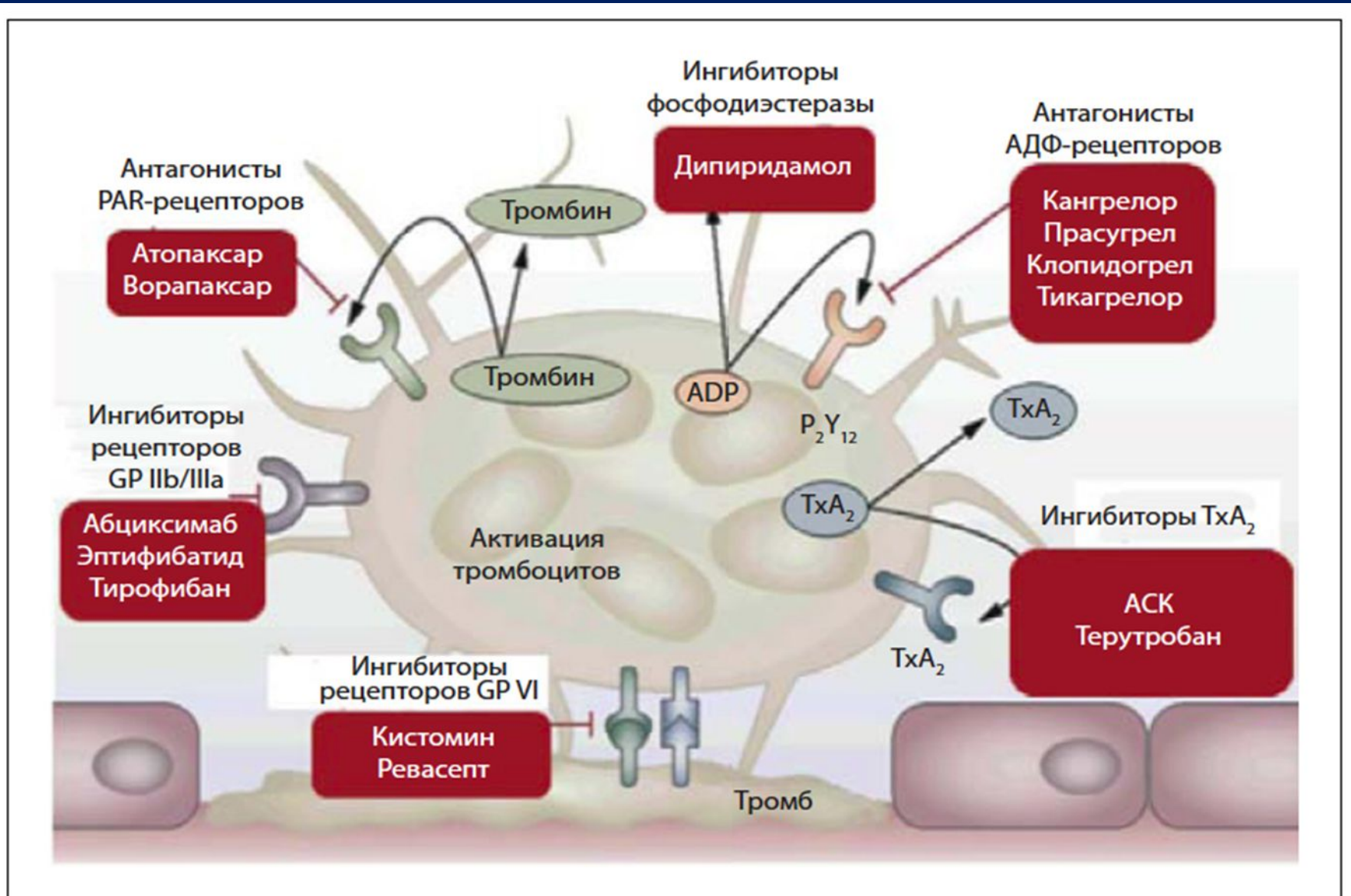
— для профилактики атеротромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [STEMI]), включая больных, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству или аортокоронарному шунтированию.



# Тикагрелор: противопоказания

- повышенная чувствительность к тикагрелору или любому из компонентов препарата;
- активное патологическое кровотечение;
- внутричерепное кровоизлияние в анамнезе;
- умеренная или тяжелая печеночная недостаточность;
- совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами СYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и атазанавиром);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов).

# Дипиридамо́л



# Дипиридамо́л: показания

- лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу;
- дисциркуляторная энцефалопатия;
- профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений;
- профилактика тромбоэмболии после операции по протезированию клапанов сердца;
- профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности;
- нарушения микроциркуляции любого типа (в составе комплексной терапии);
- профилактика и лечение гриппа, ОРВИ (в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора).

# Дипиридамола: противопоказания

- ОИМ,
- распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных сосудов,
- нестабильная стенокардия,
- субаортальный стеноз аорты,
- декомпенсированная сердечная недостаточность,
- выраженная артериальная гипотензия,
- тяжелые нарушения сердечного ритма,
- склонность к кровотечениям,
- выраженная почечная недостаточность,
- повышенная чувствительность к дипиридамолау.

# ДААТ

- ИМ с ST+ и – 12 месяцев
- ЧКВ до 12 месяцев
- АКШ до 12 месяцев

# Расчет длительности ДААТ

<http://www.precisedaptscore.com/predapt/>

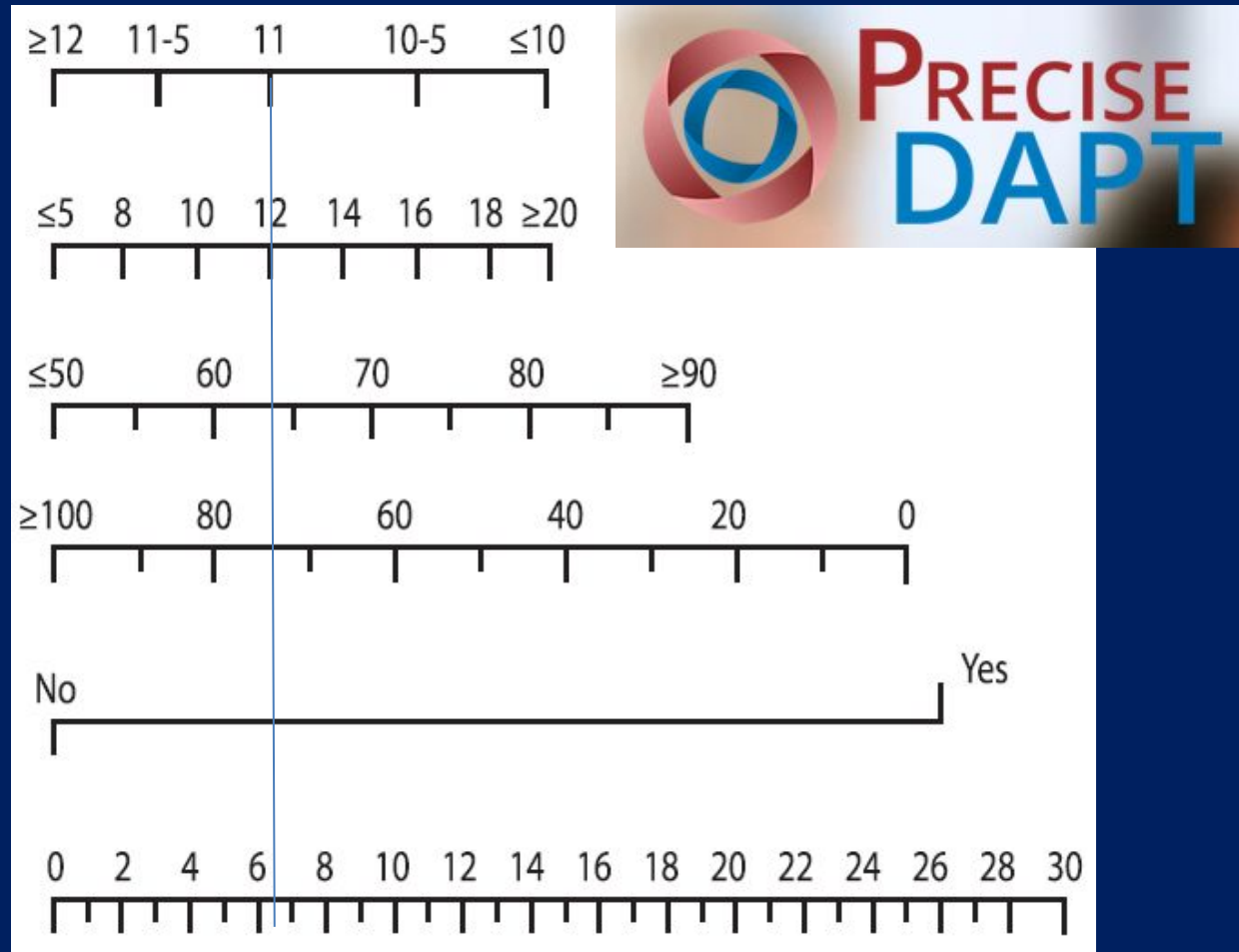
Гемоглобин

Лейкоциты

Возраст

Креатинин

а  
Кровотечение в анамнезе



≥25 – короткий режим ДААТ

<25 – Стандартный или пролонгированный режим ДААТ

# Пример

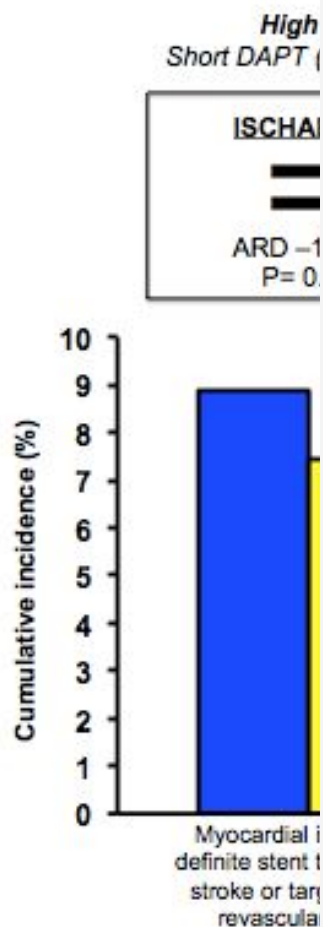
Haemoglobin 

Age (years)

White blood cells 

Creatinine Clearance (ml/min)

Prior Bleeding 



RESULT:

Cluster of risk:

**High**

Score Calculated

**47**

12 months risk of TIMI major or minor Bleeding

**> 4.14%**

12 months risk of TIMI Major Bleeding

**> 2.06%**

Haemoglobin ⓘ

11

Age (years)

70

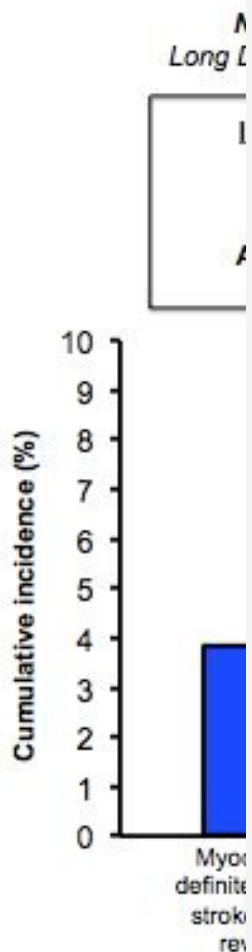
White blood cells ⓘ

10

Creatinine Clearance (mL/min)

80

Prior Bleeding ⓘ



RESULT:

Cluster of risk:

**Moderate**

Score Calculated

**22**

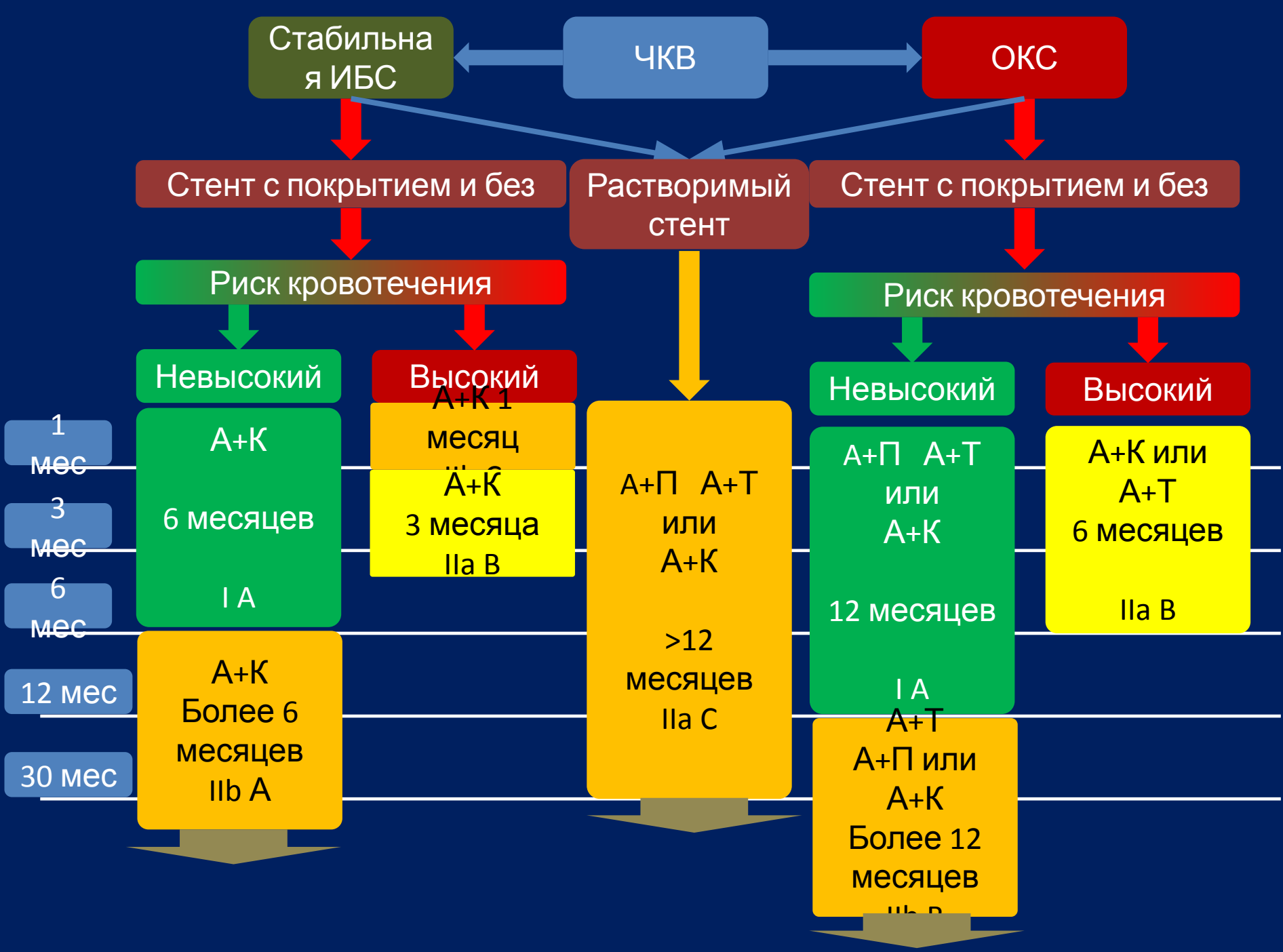
12 months risk of TIMI major or minor Bleeding

**1.5%**

12 months risk of TIMI Major Bleeding

**0.8%**





АКШ

Только при ОКС

Риск кровотечения

Невысокий

Высокий

1  
мес

3  
мес

6  
мес

12 мес

30 мес

A+П A+T  
или  
A+K  
12 месяцев  
I C  
A+T

A+K или A+T  
6 месяцев  
IIa C

A+П или A+K  
Более 12 месяцев у  
пациентов с ИМ в  
анамнезе  
IIb D

# Тройная ААТ

Показана в течение месяца после стентирования при наличии:

- ФП
- Механического клапана
- ТЭЛА в анамнезе или тромбоз ГВГ.

# Тройная ААТ и ОАК при ЧКВ

Преобладает риск тромбоза

Преобладает риск кровотечения

А+К+ОАК 1 месяц  
IIa B

А+К+ОАК  
До 6 месяцев  
IIa B

К+ОАК или А+ОАК  
до 12 месяцев  
IIa A

А+К+ОАК 1 месяц  
IIa B

К+ОАК или А+ОАК  
До 12 месяцев у  
пациентов с ИМ в  
анамнезе  
IIa A

К+ОАК  
до 12 месяцев  
IIa A

Монотерапия ОАК  
IIa B

1  
мес

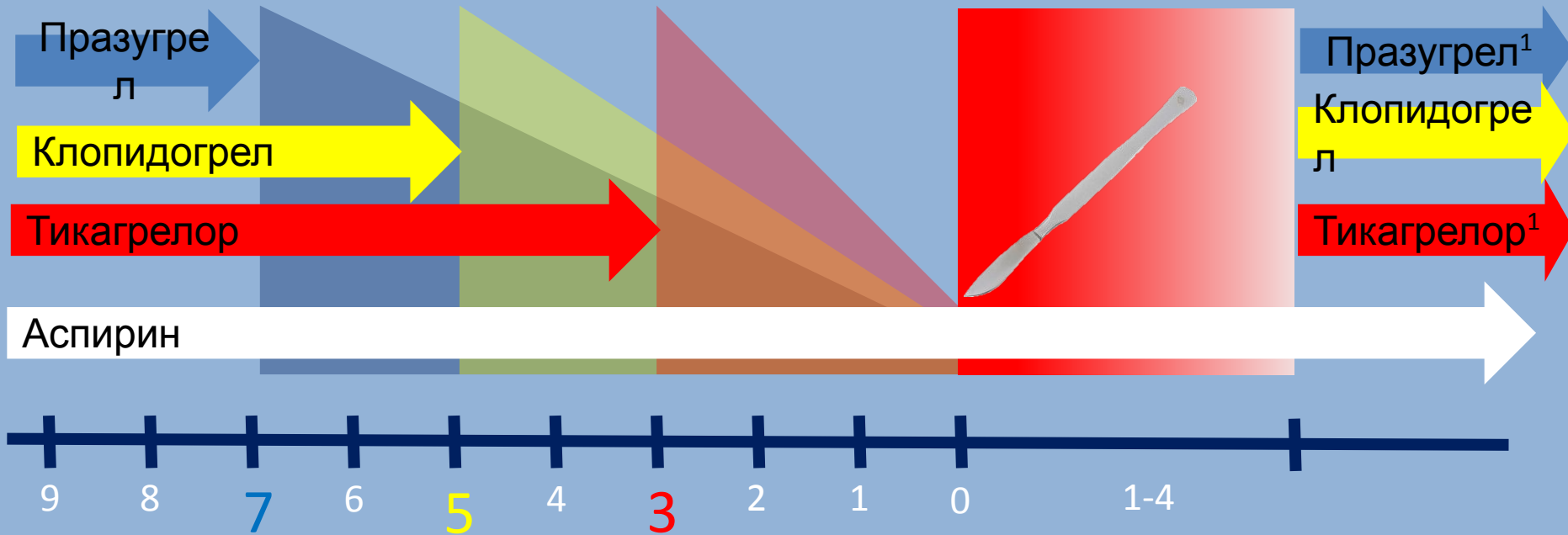
3  
мес

6  
мес

12 мес

∞

# Отмена и возобновление ДААТ при оперативных вмешательствах



<sup>1</sup> Если не назначен ОАК.

# Не показана Тройная ААТ

- Короткая ожидаемая продолжительность жизни
- Прогрессирующая онкология
- Плохая приверженность
- Когнитивные расстройства
- Терминальная почечная недостаточность
- Старческий возраст
- Большое кровотечение или геморрагический инсульт в анамнезе
- Алкоголизм
- Анемия
- Клинически значимое кровотечение на ДААТ

# Точки приложения антикоагулянтов

## Пероральные

АВК ингибируют синтез  
нескольких факторов  
коагуляции в печени

Ривароксабан  
Апиксабан

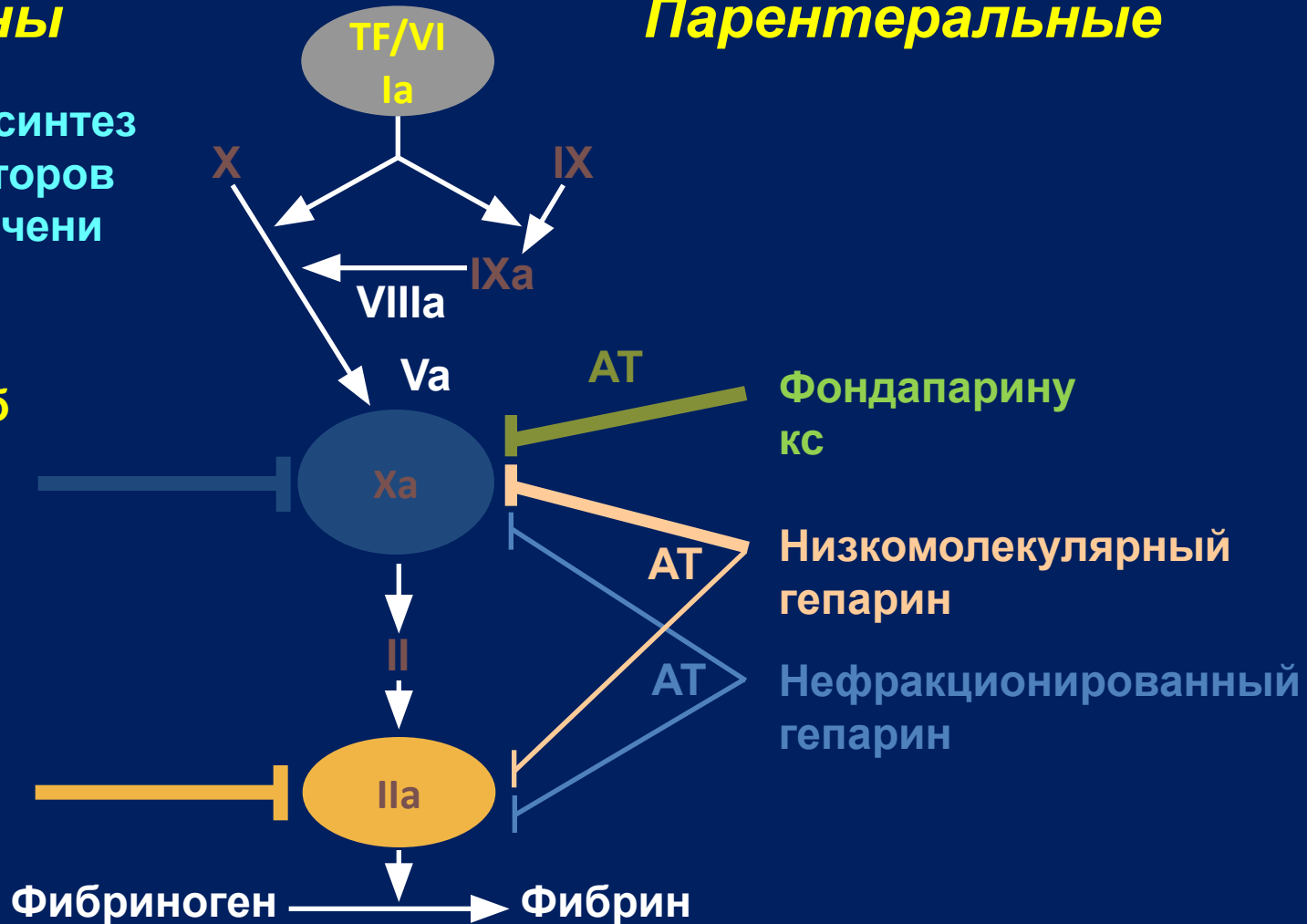
Дабигатран

## Парентеральные

Фондапаринукс

Низкомолекулярный  
гепарин

Нефракционированный  
гепарин



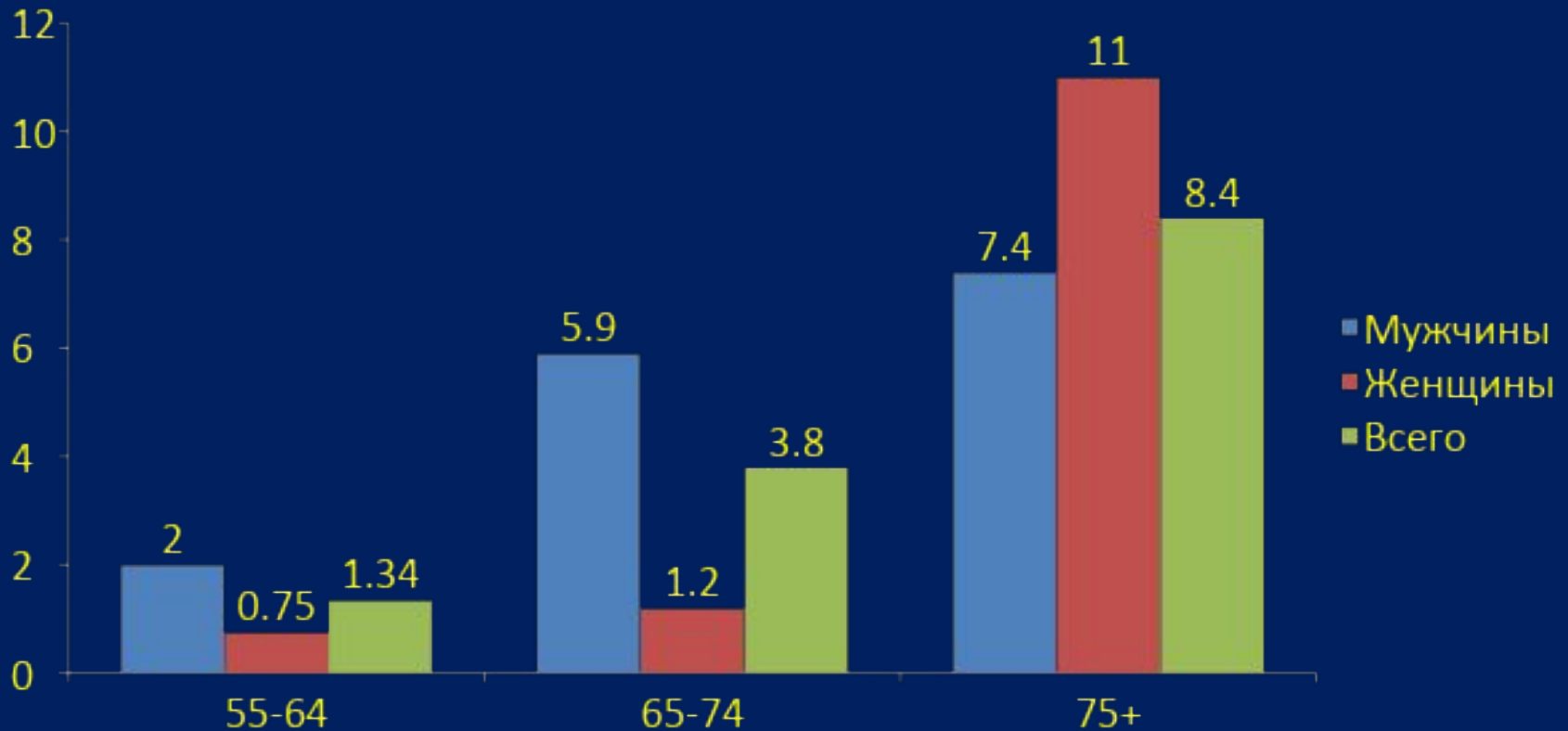
# Антикоагулянты показания

- профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или протезированными клапанами сердца;
- острый и рецидивирующий венозный тромбоз, эмболия легочной артерии;
- преходящие ишемические атаки и инсульты;
- вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда;
- профилактика послеоперационных тромбозов.



# Распространенность ФП в российской популяции 2006-2009

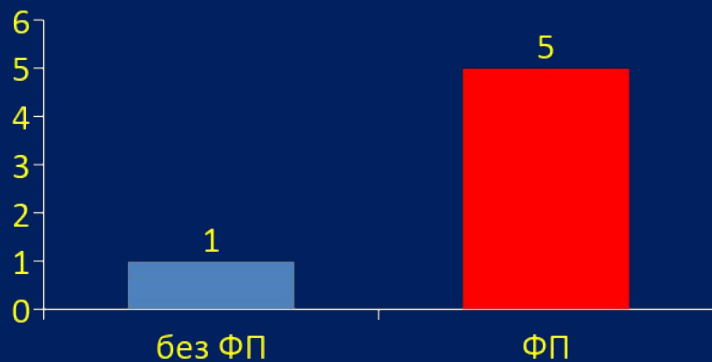
ГГ.



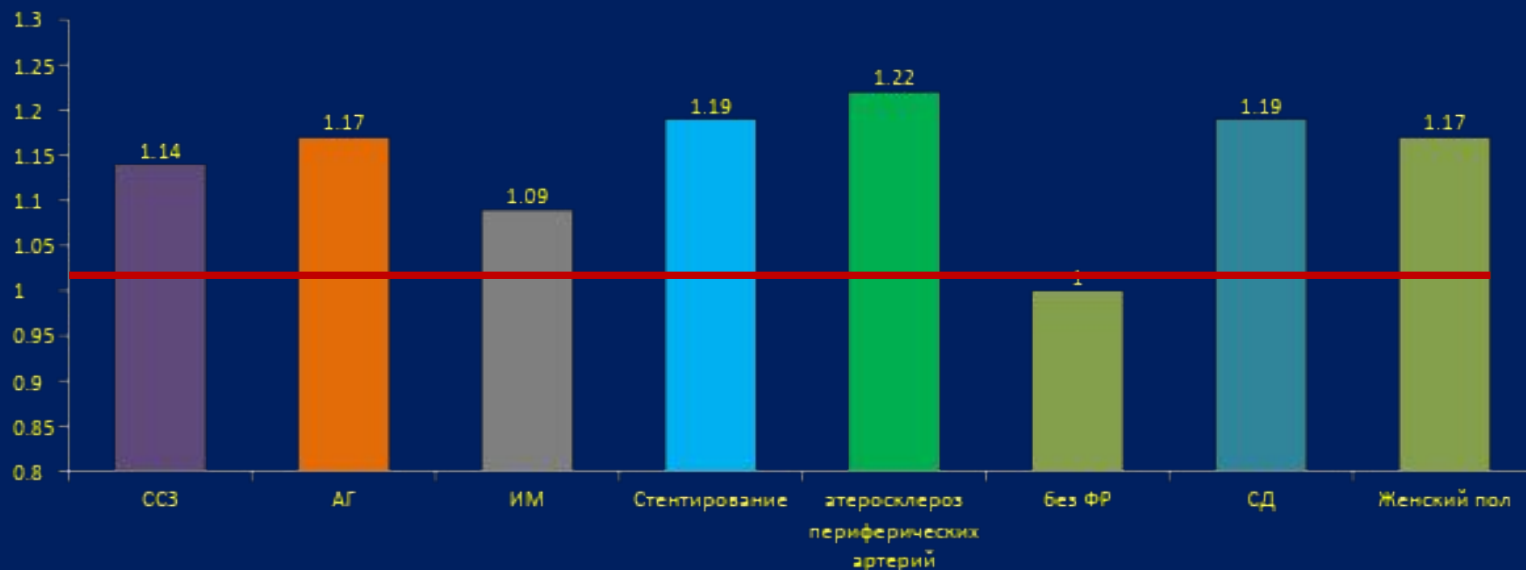
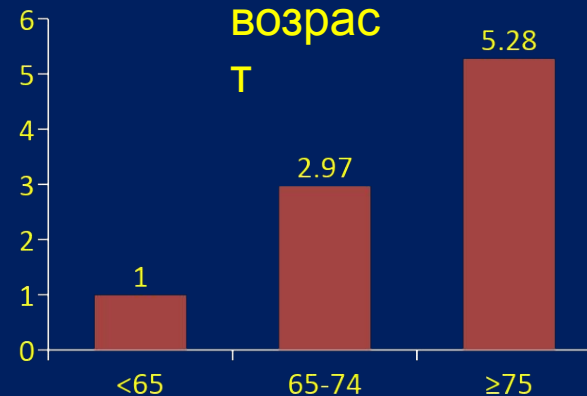
Распространенность ФП в общей популяции  
1-2%

# Увеличение риска инсульта у пациентов с ФП

### Риск инсульта и ФП

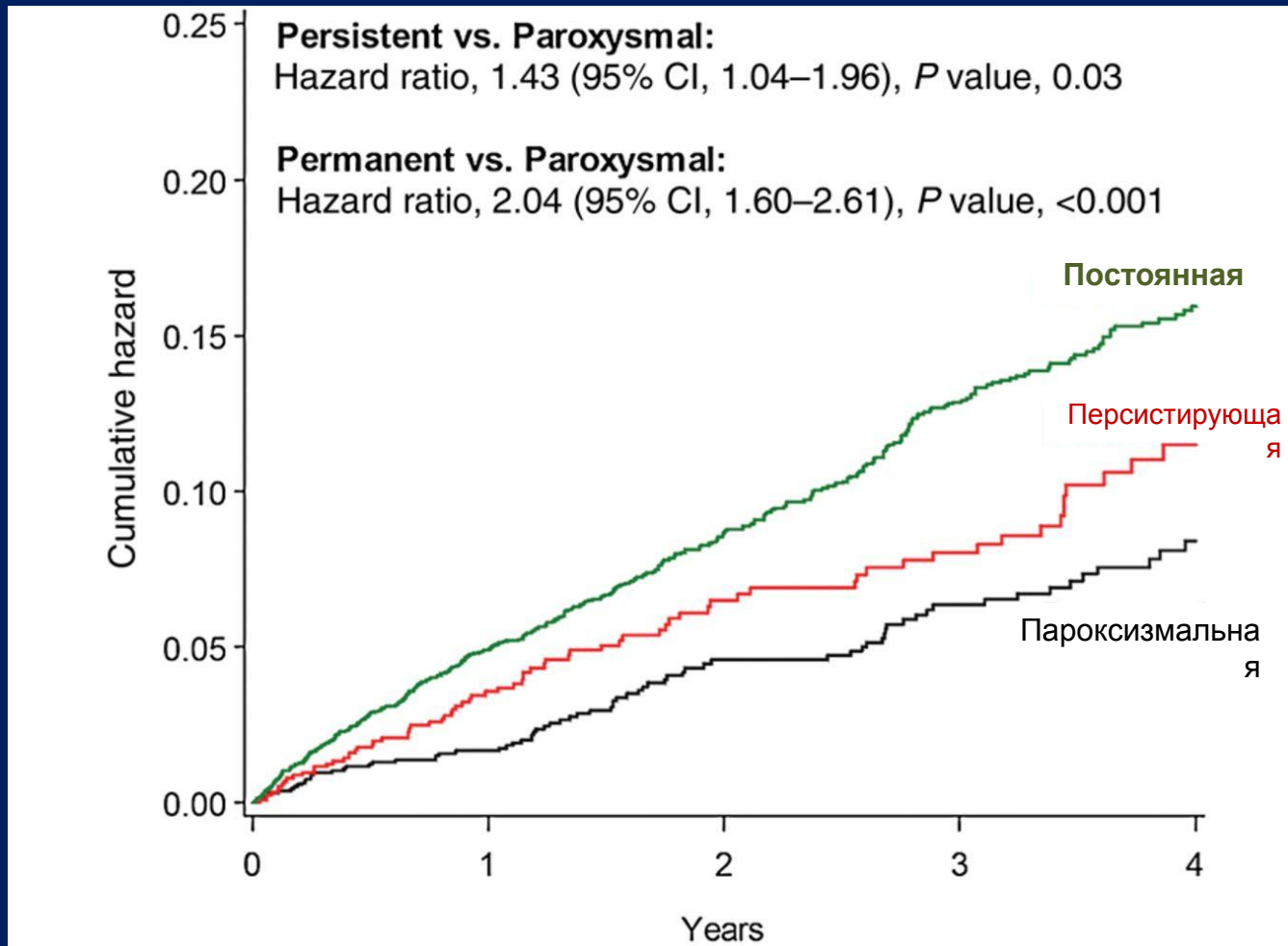


### возраст



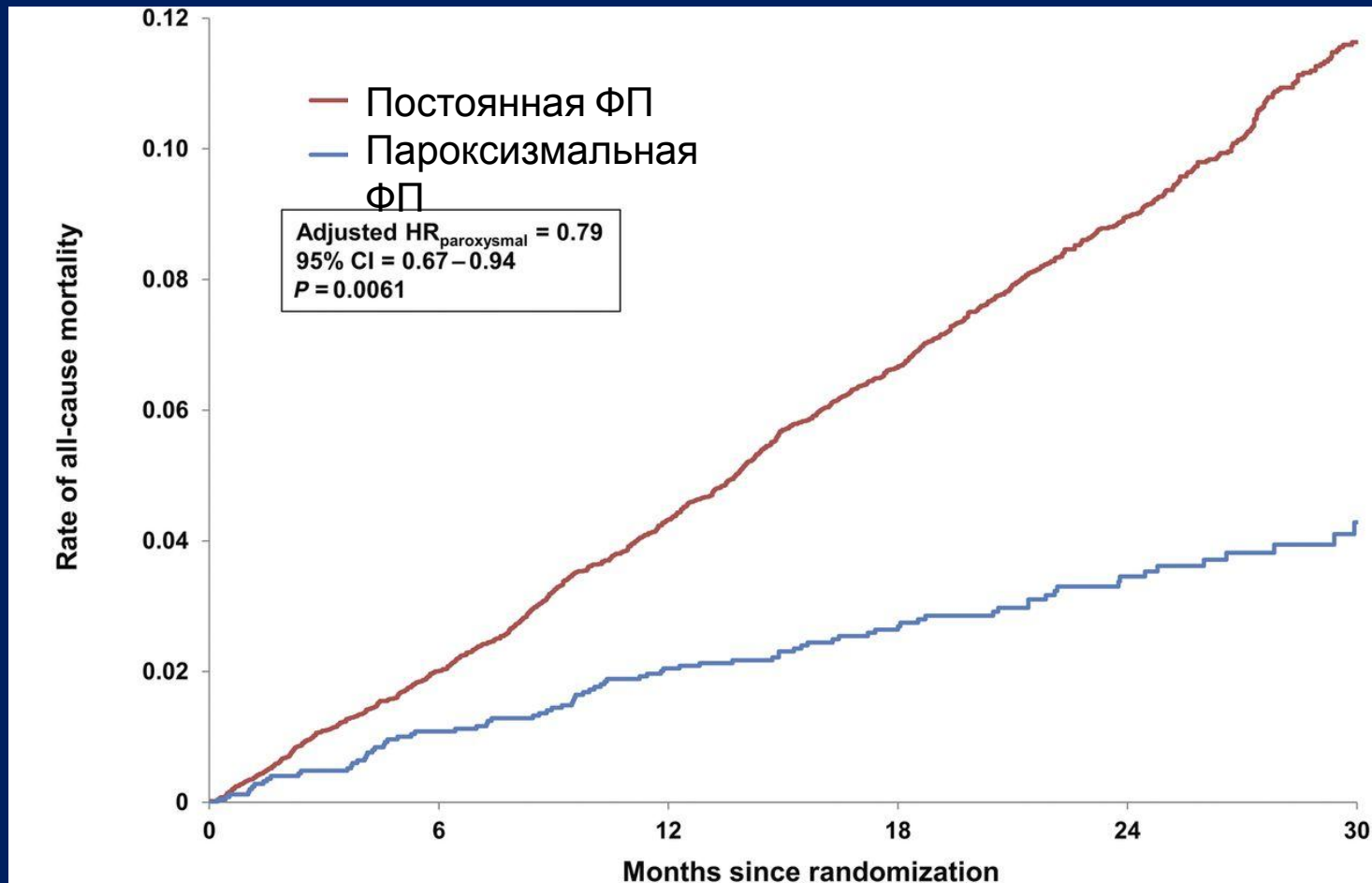
# Формы ФП и риск эмболий

## ACTIVE-A и AVERROES



# Формы ФП и риск эмболий

## ROCKET-AF



# Оценка риска кровотечений (ESC 2016)

## Модифицируемые факторы риска

- Гипертония
- Лабильность МНО и/или TTR < 60%
- Применение ЛС повышающих риск кровотечения
- Потребление алкоголя (Более 8 бокалов вина в неделю)

## Потенциально модифицируемые факторы риска

- Анемия
- Нарушение функции почек и печени
- Снижение количества или функции тромбоцитов

## Немодифицируемые факторы риска

- Возраст > 65 лет
- Большие кровотечения в анамнезе
- Инсульт в анамнезе
- Диализ
- Цирроз
- Онкология
- Генетические факторы

## Биомаркеры высокого риска кровотечения

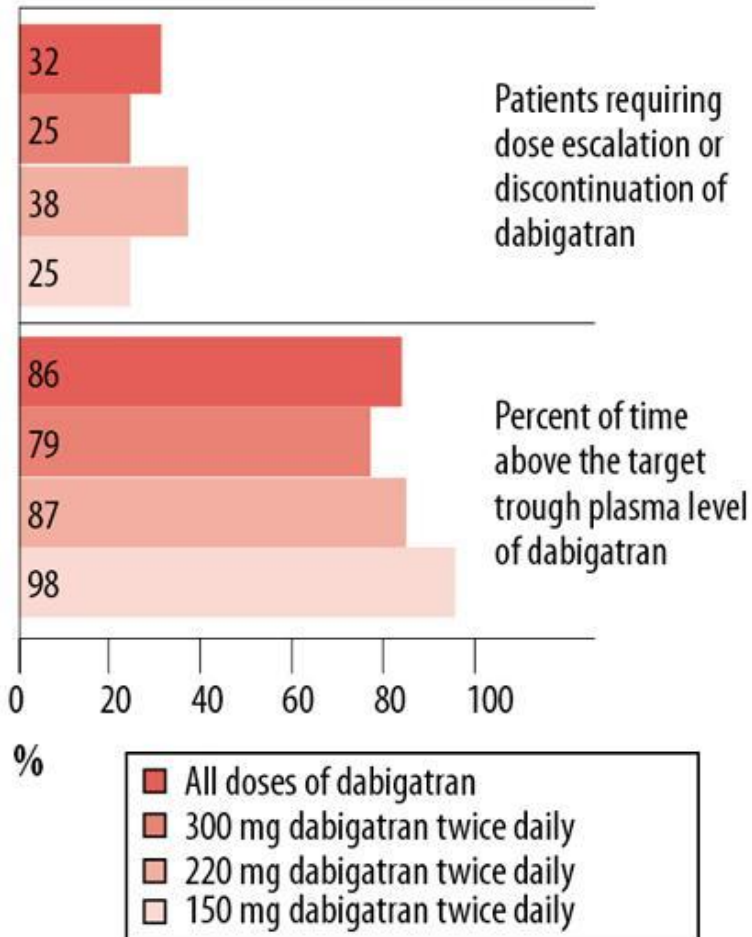
- В/ч тропонин
- GDF – 15
- Креатинин плазмы / Клиренс креатинина

# ВЫБОР АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

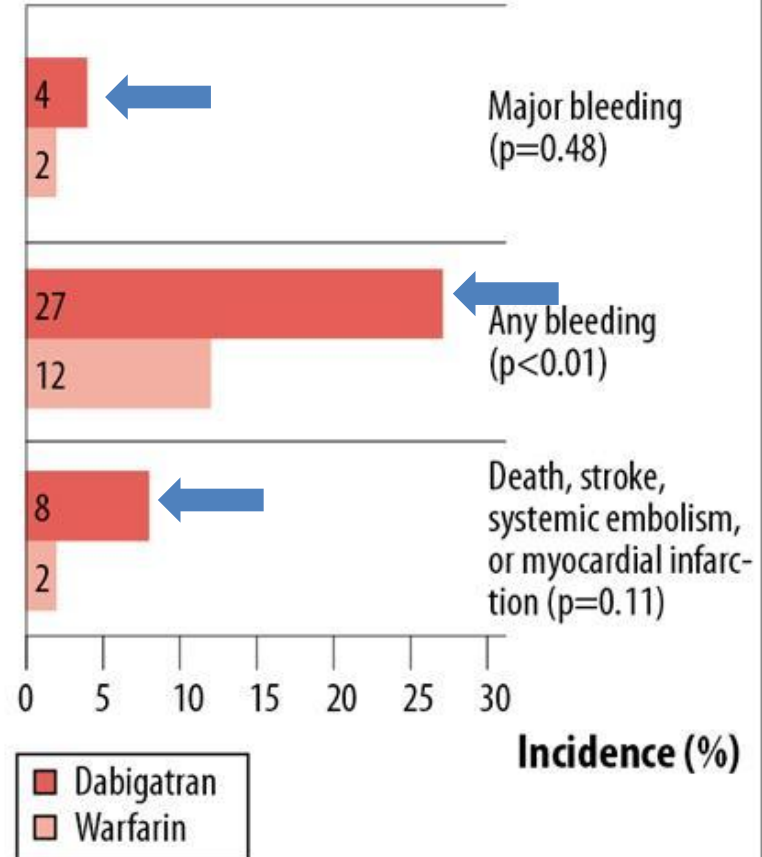


# Механический клапан и НОАК (ПОАК)

## Primary outcome



## Secondary outcome

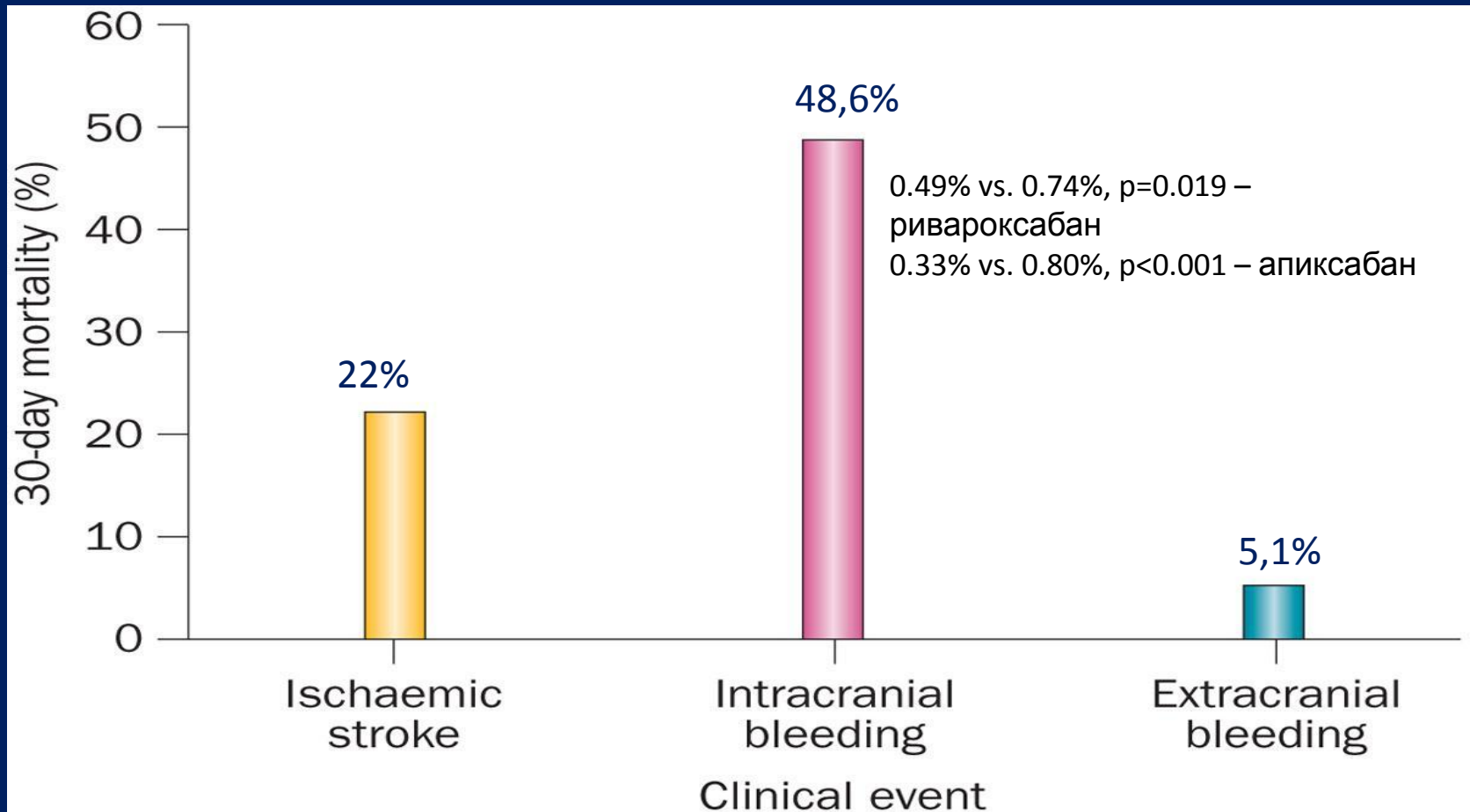


# Рекомендации по антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий

| Рекомендации   | Класс | Уровень |
|--|-------|---------|
| Мужчинам с ФП и количеством баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥ 2 показано назначение оральных антикоагулянтов. | I     | A       |



# Смертность от кровотечений и ОНМК



Baber, U. *et al.* (2014) Balancing ischaemia and bleeding risks with novel oral anticoagulants  
*Nat. Rev. Cardiol.* doi:10.1038/nrcardio.2014.170

|           |  |         |
|-----------|--|---------|
| <b>C</b>  | сердечная недостаточность                                    | 1 балл  |
| <b>H</b>  | артериальная гипертензия                                     | 1 балл  |
| <b>A</b>  | возраст $\geq 75$ лет  | 2 балла |
| <b>D</b>  | сахарный диабет  | 1 балл  |
| <b>S2</b> | перенесенный инсульт или ТИА или тромбоэмболии               | 2 балла |
| <b>V</b>  | сосудистые заболевания, инфаркт миокарда, атеросклероз аорты | 1 балл  |
| <b>A</b>  | возраст от 65 до 74 лет                                      | 1 балл  |
|           |  |         |

# Назначать или не назначать?

- 41 год, мужчина
- 2 эпизода ФП (по 10 часов) в течение 2-х лет
- СД 2 типа,
- Нет ГЛЖ

Ничего не назначаем?

Аспирин?

Варфарин или НОАК?

## 2 пример.

- 63 года, мужчина,
- Персистирующая ФП в течение 5 лет
- В 2001 году имплантация биопротеза митрального клапана (свиного).
- ФВЛЖ - 51%
- ЛП – 5,6 см

Ничего не назначаем?

Аспирин?

Варфарин или НОАК?

## 3 пример

- 66 лет, женщина,
- Пароксизмальная ФП,
- АГ.

Ничего не назначаем?

Аспирин?

Варфарин или НОАК?

# Назначать или не назначать?

- 41 год, мужчина
- 2 эпизода ФП (по 10 часов) в течение 2-х лет
- СД 2 типа,
- Нет ГЛЖ

1 балл  
2 пример.

- 63 года, мужчина,
- Персистирующая ФП в течение 5 лет
- В 2001 году имплантация биопротеза митрального клапана (свиного).
- ФВЛЖ - 51%
- ЛП – 5,6 см

0 баллов  
3 пример

- 66 лет, женщина,
- Пароксизмальная ФП,
- АГ.

3 балла

Ничего не назначаем?  
Аспирин?  
Варфарин или НОАК?

0

1

0

0

0

0

0

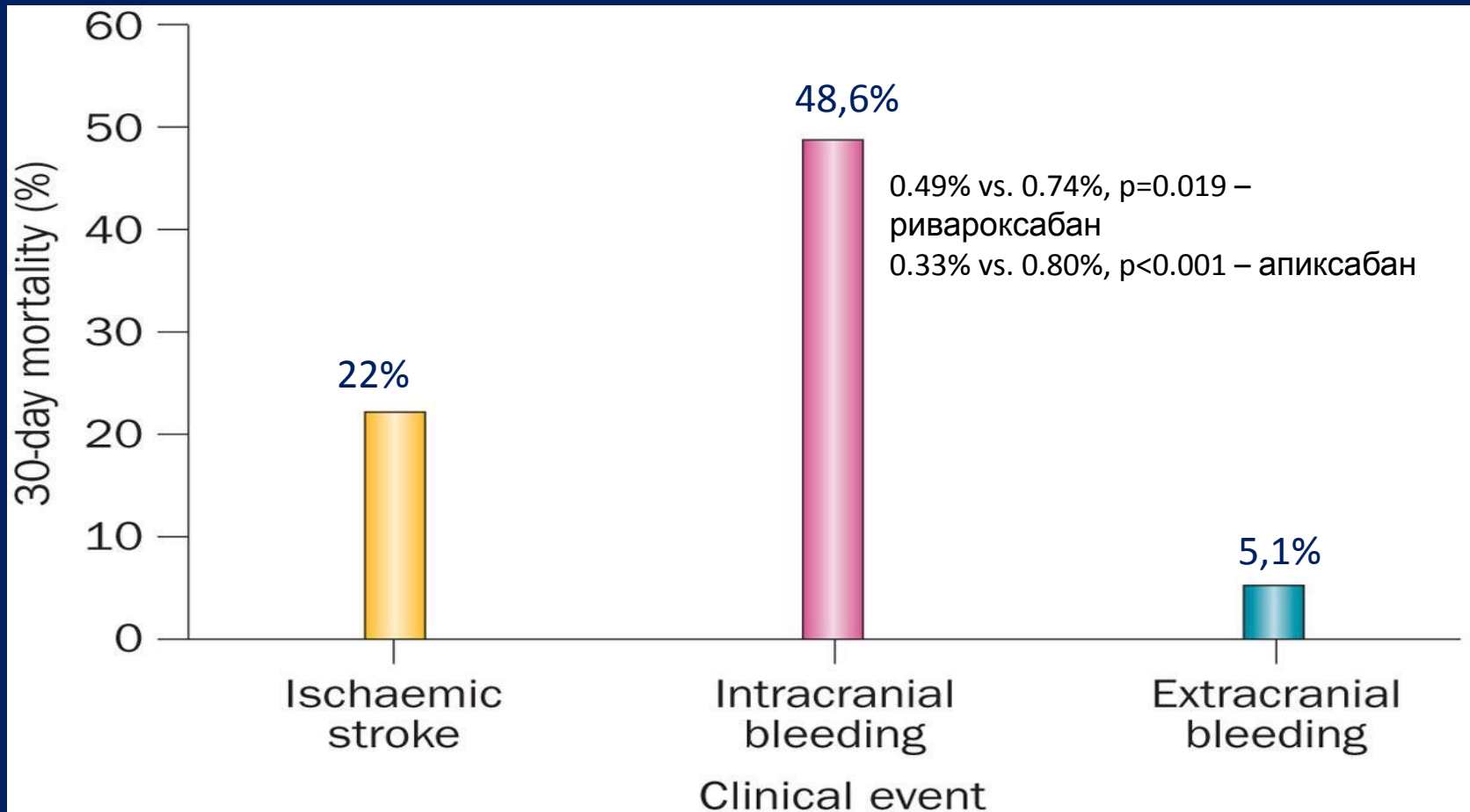
1+1

1

|           |  |         |
|-----------|--|---------|
| <b>C</b>  | сердечная недостаточность                                    | 1 балл  |
| <b>H</b>  | артериальная гипертензия                                     | 1 балл  |
| <b>A</b>  | возраст $\geq 75$ лет  | 2 балла |
| <b>D</b>  | сахарный диабет  | 1 балл  |
| <b>S2</b> | перенесенный инсульт или ТИА или тромбоэмболии               | 2 балла |
| <b>V</b>  | сосудистые заболевания, инфаркт миокарда, атеросклероз аорты | 1 балл  |
| <b>A</b>  | возраст от 65 до 74 лет                                      | 1 балл  |
| <b>Sc</b> | пол женский  | 1 балл  |

Размер ЛП не является предиктором инсульта

# Смертность от кровотечений и ОНМК



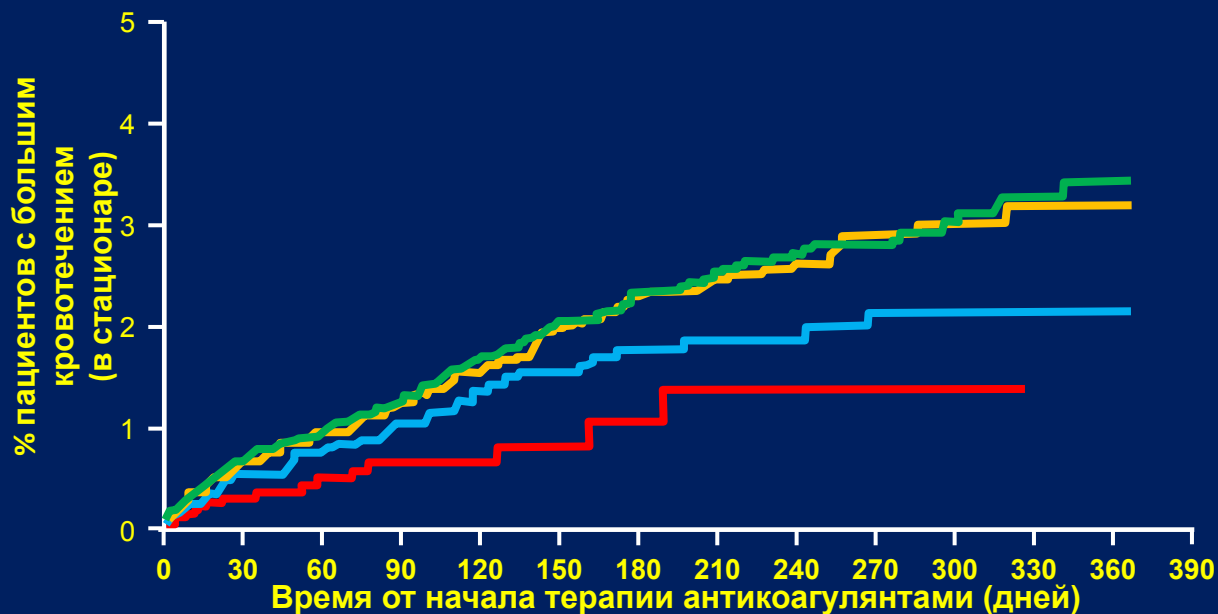
Baber, U. *et al.* (2014) Balancing ischaemia and bleeding risks with novel oral anticoagulants  
*Nat. Rev. Cardiol.* doi:10.1038/nrcardio.2014.170

# Сравнительное исследование общей частоты больших кровотечений в США на основе данных реальной практики при назначении антикоагулянтов пациентам с ФП

Варфарин против апиксабана: ОР: 1,93 (95% ДИ: 1,12–3,33)  $P=0,018$

Ривароксабан против апиксабана: ОР: 2,19 (95%ДИ: 1,26 –3,79)  $P=0,0052$

Дабигатран против апиксабана: ОР: 1,71 (95% ДИ: 0,94–3,10)  $P= 0,079$



— Аликсабан — Варфарин  
— Дабигатран — Ривароксабан

| Аликсабан (N=2 402)     |         |
|-------------------------|---------|
| 5 мг                    | NR      |
| N=2 057                 | N=345   |
| Дабигатран (N=4,173)    |         |
| 150 мг                  | NR      |
| N=3 768                 | N=405   |
| Ривароксабан (N=10 050) |         |
| 20 мг                   | NR      |
| N=8 066                 | N=1 984 |
| Варфарин (N=12 713)     |         |

ДИ — доверительный интервал;

ОР — отношение рисков (скорректированный показатель)

ФП — фибрилляция предсердий

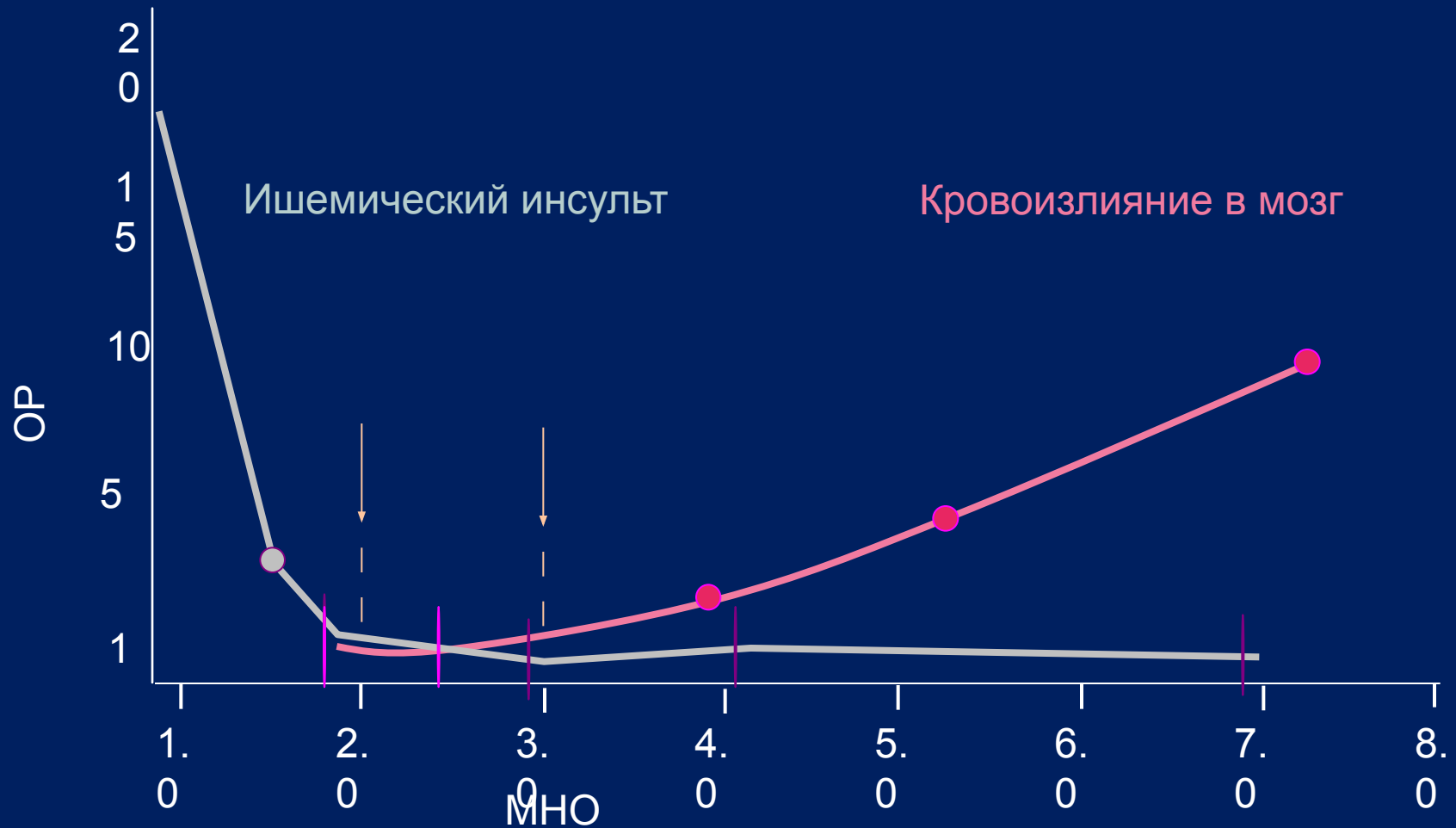


# Варфарин: 60 лет применения



- 1948 г. Синтез варфарина
- 1956 г. Президент США Дуайт Эйзенхауэр принимал варфарин после инфаркта миокарда.

# МНО и риск инсульта или кровотечения



# Варфарином

Взаимодействия  
со многими  
пищевыми продуктами

Узкое  
терапевтическое окно  
(диапазон МНО 2-3)

Взаимодействия  
со многими лекарствен-  
ными препаратами

Терапия  
Варфарином  
имеет ряд  
ограничений,  
что затрудняет его  
применение в  
клинической  
практике

Медленное развитие/  
окончание эффекта

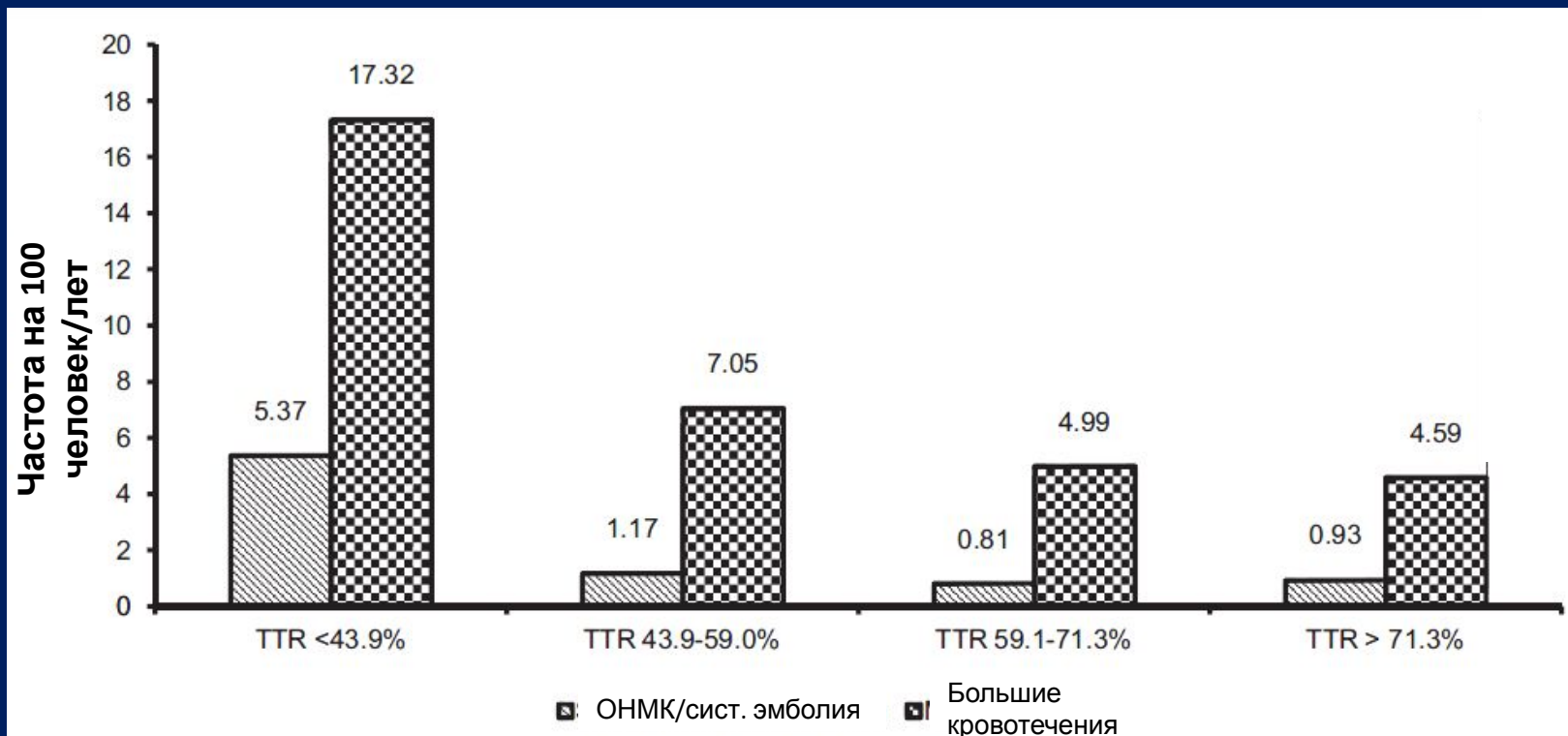
Резистентность  
к варфарину

Постоянный контроль  
антикоагулянтного  
эффекта

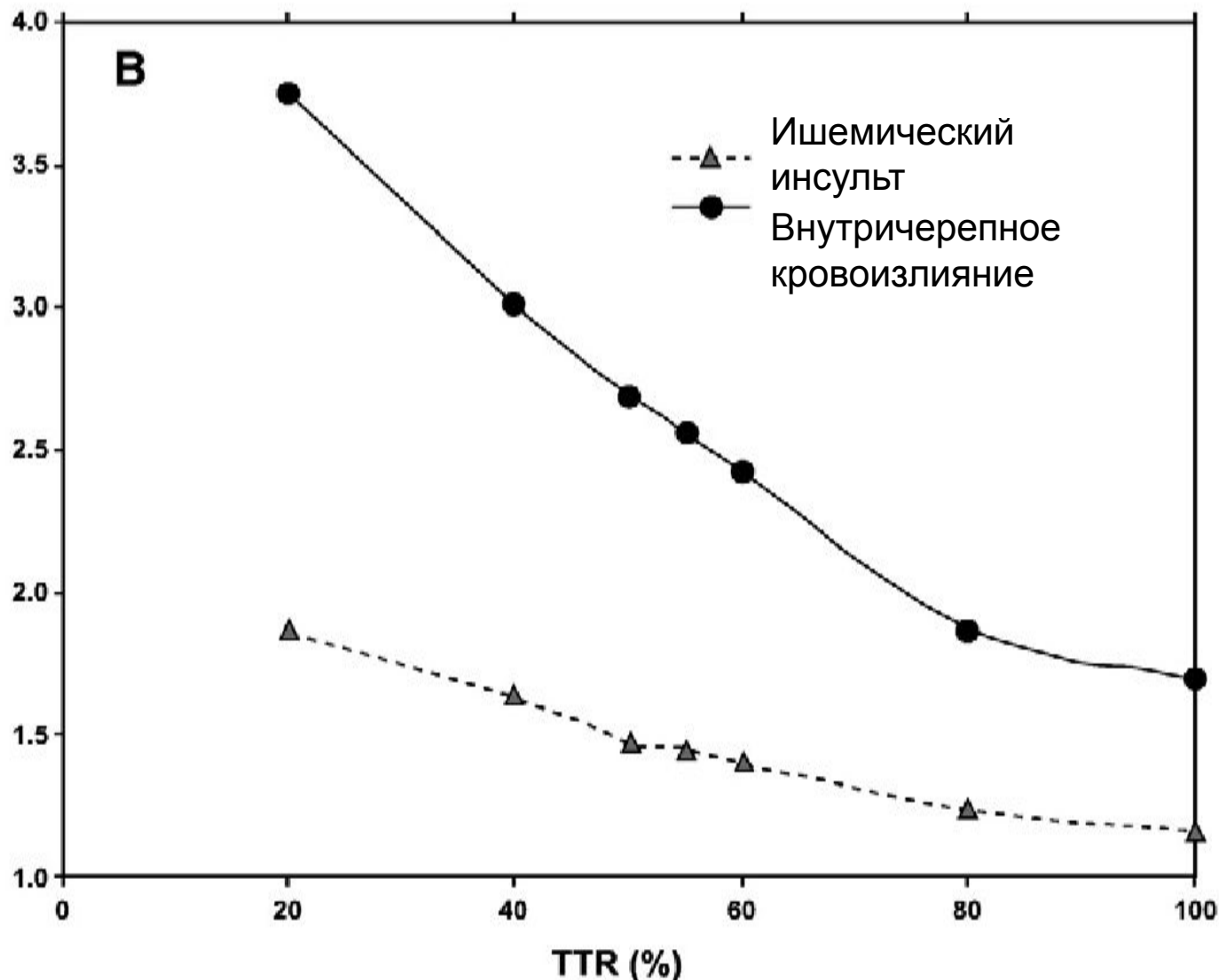


Необходимость  
в частой коррекции  
дозы

# Значение оценки TTR в клинической практике.



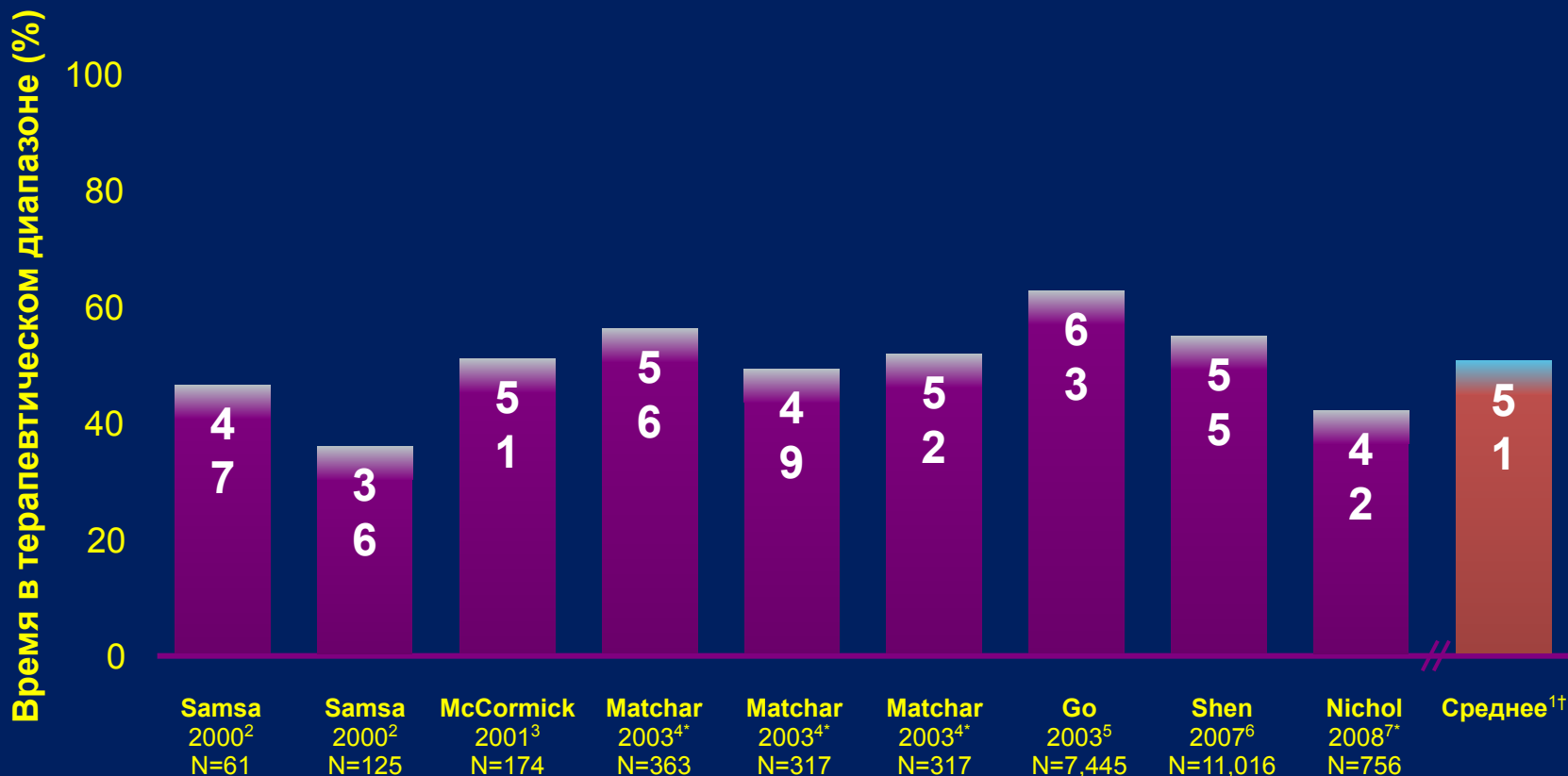
# Важность оценки TTR



INR variability in atrial fibrillation: A risk model for cerebrovascular events

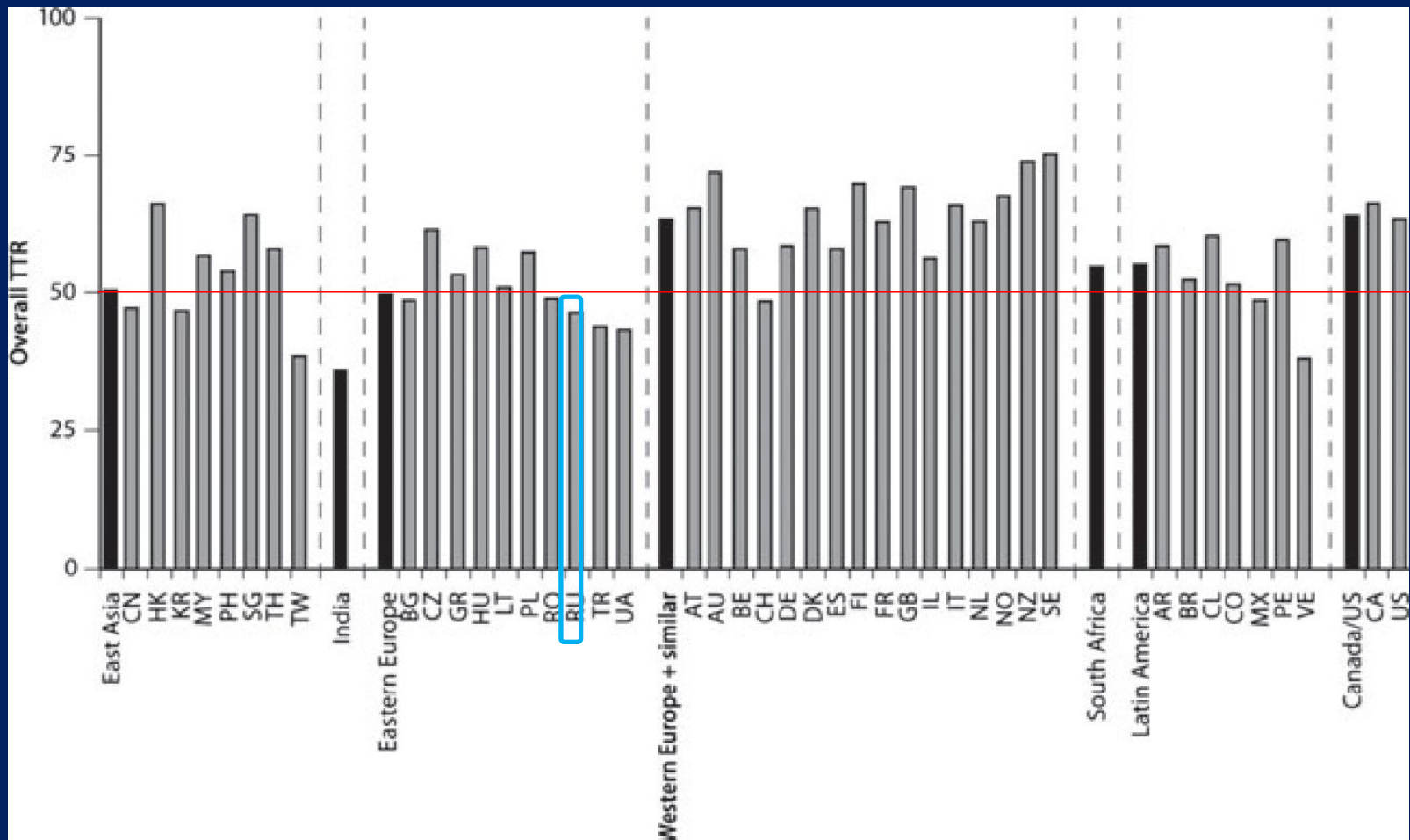
Philippe Amouyel<sup>a,b,c</sup>, Patrick Mismetti<sup>d</sup>, Lars K. Langkilde<sup>e,\*</sup>, Guillermo Jasso-Mosqueda<sup>f</sup>, Karin Nelander<sup>g</sup>, Hervé Lamarque<sup>h</sup>

# ВРЕМЯ НАХОЖДЕНИЯ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ДИАПАЗОНЕ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ВАРФАРИНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ



1. Baker WL, et al. *J Manag Care Pharm* 2009;15:244-252.
2. Samsa GP, et al. *Arch Intern Med* 2000;160:967-973.
3. McCormick D, et al. *Arch Intern Med* 2001;161:2458-2463.
4. Matchar DB. *Card Electrophysiol Rev* 2003;7:379-381.
5. Go AS, et al. *JAMA* 2003;290:2685-2692.
6. Shen AY, et al. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:309-315.
7. Nichol MB, et al. *Ann Pharmacother* 2008;42:62-70.

# Данные исследования ROSKET AF



# Гипотеза

- Значение МНО от измерения к измерению (при регулярном контроле) изменяется на равное значение в течение суток

| 01.12.2015 | 10.12.2015 |
|------------|------------|
| МНО 1,7    | МНО 2,6    |

- Например

| 01.12 | 02.12 | 03.12 | 04.12 | 05.12 | 06.12 | 07.12 | 08.12 | 09.12 | 10.12 |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1,7   | 1,8   | 1,9   | 2,0   | 2,1   | 2,2   | 2,3   | 2,4   | 2,5   | 2,6   |

СДНТИЦ.

Вне  
терапевтических  
значений

**TTR = 70%**

В пределах  
терапевтических  
значений



# Точки приложения антикоагулянтов

## Пероральные

АВК ингибируют синтез нескольких факторов коагуляции в печени

Ривароксабан  
Апиксабан

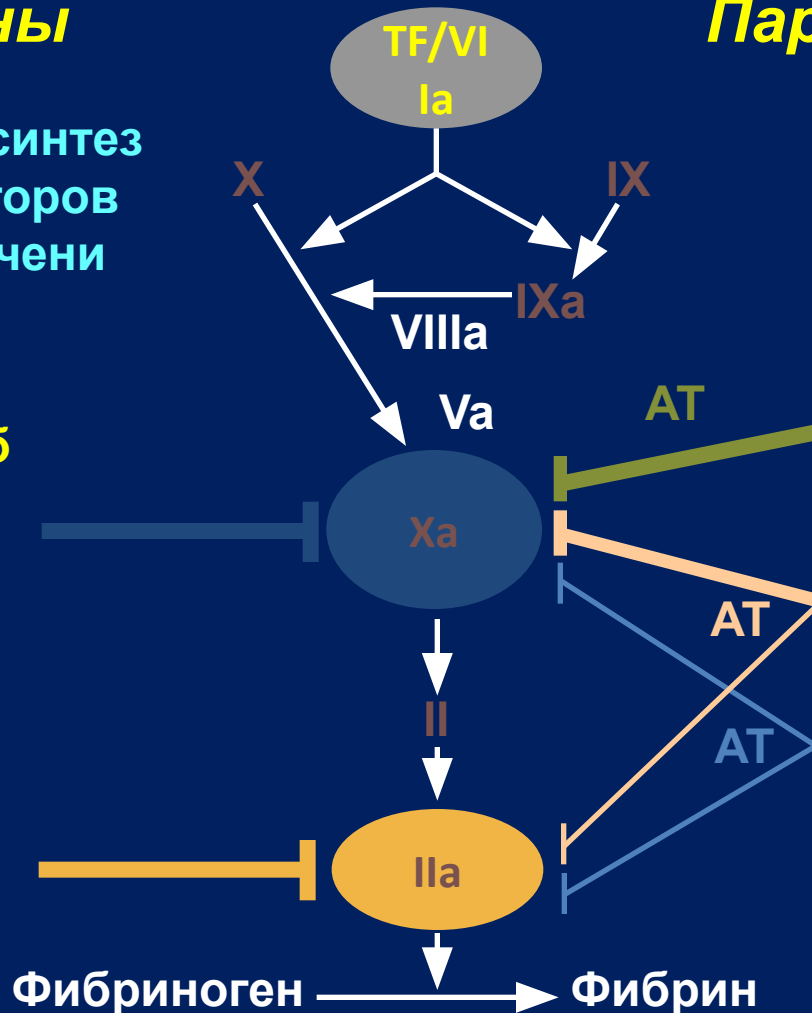
Дабигатран

## Парентеральные

Фондапаринукс

Низкомолекулярный гепарин

Нефракционированный гепарин

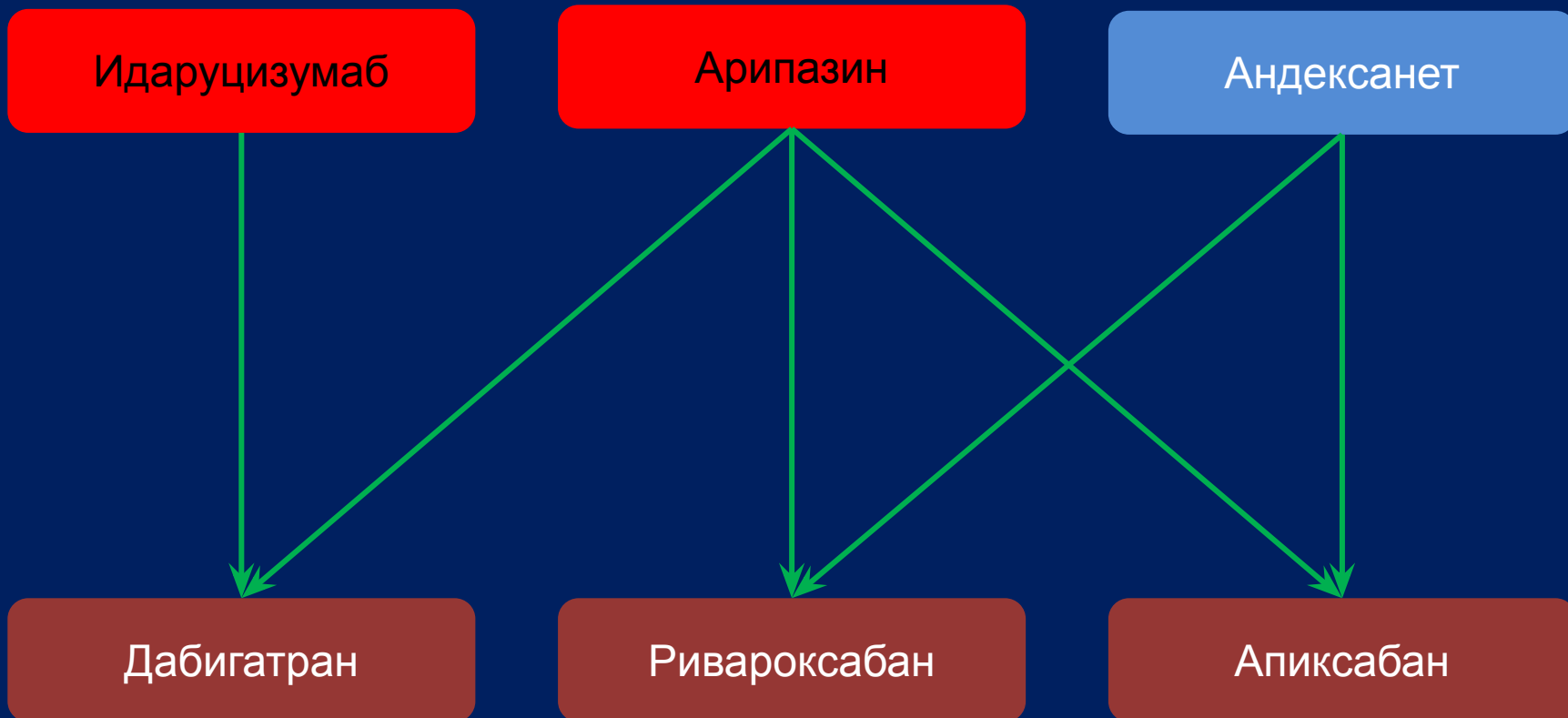


| Характеристика               | Дабигатран                              | Ривароксабан                 | Апиксабан                    |
|------------------------------|---|------------------------------|------------------------------|
| Цель                         | Фактор II (Тромбин)                     | Фактор Ха                    | Фактор Ха                    |
| Пролекарство                 | Да                                      | Нет                          | Нет                          |
| Биодоступность               | 6%                                      | 80%                          | 50%                          |
| Дозирование                  | 2 р в сутки                             | 1 раз в сутки                | 2 р в сутки                  |
| Лекарственная форма          | Капсулы с гранулами покрытыми оболочкой | Таблетки, покрытые оболочкой | Таблетки, покрытые оболочкой |
| T <sub>max</sub>             | 1.25 до 6 часов                         | 2 до 4 часов                 | 3 до 4 часов                 |
| Период полувыведения         | 12 до 17 часов                          | 7 до 11 часов                | ~12 часов                    |
| Почечный клиренс             | 80%                                     | 35%                          | 27%                          |
| Антидот                      | Нет                                     | Нет                          | Нет                          |
| Лекарственные взаимодействия | P-гр                                    | CYP3A и P-гр                 | CYP3A4 и P-гр                |

# Сравнение Варфарина и НОАК

|                        | Варфарин    | НОАК         |
|------------------------|-------------|--------------|
| Начало действия        | Медленное   | Быстрое      |
| Доза                   | Вариабельна | Фиксирована  |
| Взаимодействие с пищей | Да          | Нет          |
| Взаимодействие в ЛП    | Множество   | Некоторые ЛП |
| Контроль               | Необходим   | Нет          |
| T1/2                   | Длительный  | До 17 часов  |
| Antidote               | Есть        | Нет          |

# Антидоты НОАК



# Смена антикоагулянтов

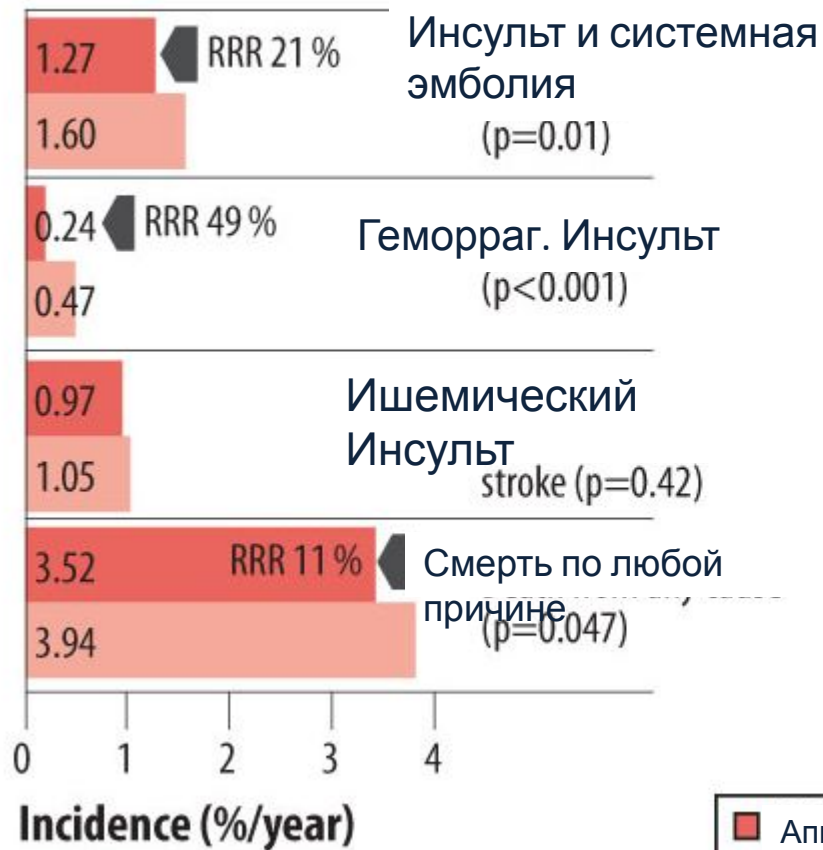
| С                          | На         | Что делать?  |
|----------------------------|------------|--|
| НМ гепарина                | НОАК       | Назначить НОАК вместо следующей дозы НМ гепарина   |
| Гепарина                   | НОАК       | Назначить сразу после отмены гепарина  |
| Варфарина                  | НОАК       | Назначить при МНО < 2  |
| Дабигатрана                | Гепарин+НМ | Через 12 часов после последней дозы  |
| Ривароксабан/<br>Апиксабан | Гепарин+НМ | Через 24 часов после последней дозы  |
| НОАК                       | Варфарин   | Продолжить НОАК и назначить варфарин в дозе $\leq 5$ мг.<br>Отменить НОАК при МНО $\geq 2$ в течение 2 дней. |

# Применение НОАК при неклапанной ФП

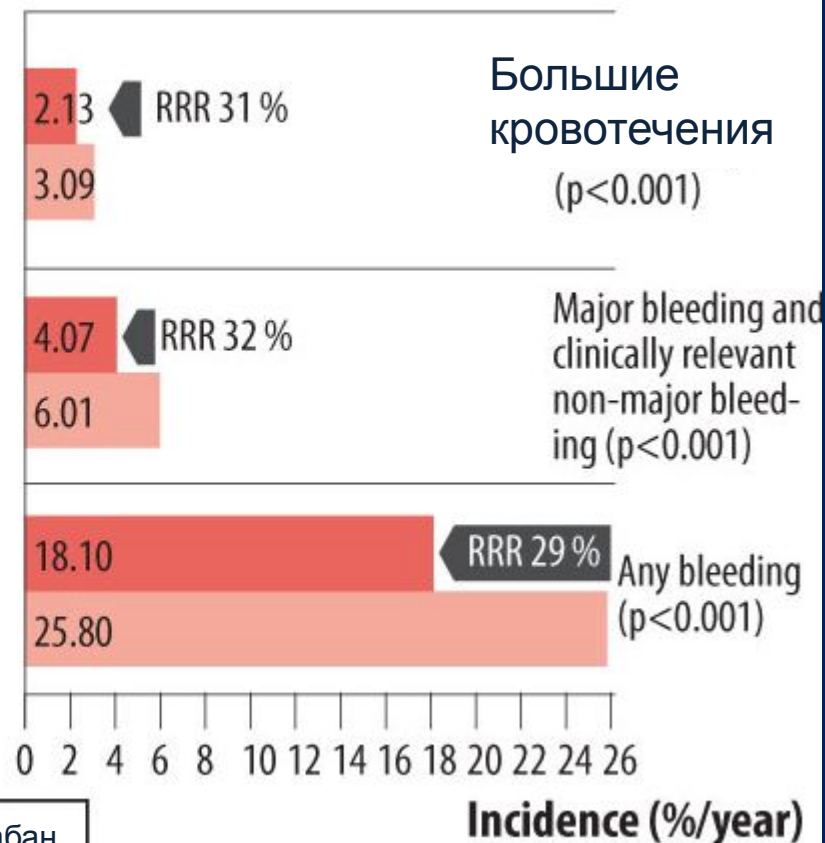
|                         | Даби                         | Рива                  | Апи  |
|-------------------------|------------------------------|-----------------------|--|
| КК > 50 мл/мин          | 150 мг 2 раза в день         | 20 мг 1 раз в день    | 5 мг 2 раза в день   |
| КК 30-50 мл/мин         |                              | 15 мг один раз в день |  |
| КК 15-30 мл/мин         | Противопоказан               | Противопоказан        |  |
| Особые группы пациентов | Противопоказан старше 75 лет | -                     | <p>2 из 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• старше 80 лет</li> <li>• Вес менее 60 кг,</li> <li>• Креатинин &gt; 133 мкмоль/л</li> </ul> <p>• 2,5 мг 2 раза в день.</p> |

# Суммарные сведения об эффективности и безопасности Аликсабана

## Эффективнос ть



## Безопаснос ть



■ Аликсабан  
■ Варфарин

- **Взаимодействие с ингибиторами CYP3A4 и P-gp**

- Следует проявлять осторожность в случае применения НОАК в комбинации с сильными ингибиторами CYP3A4 и P-gp, такими как
  - ✓ Азоловые противомикробные препараты (в частности, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) и
  - ✓ Ингибиторы протеазы ВИЧ (в частности, ритонавир)
- Эти лекарственные препараты могут приводить к повышению среднего значения AUC в 2 раза и среднего значения C<sub>max</sub> – в 1,6 раза

CYP3A4 - цитохром P450 3A4; P-gp - P-гликопротеин



# Новые антикоагулянты в сравнении с варфарином: результаты исследований RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE

|   | Дабигатран<br>150 мг | Дабигатран<br>110 мг | Ривароксабан | Апиксабан |
|---|----------------------|----------------------|--------------|-----------|
| Эффективность, превосходящая варфарин (↓ риска инсульта/СЭ) | ✓                    |                      |              | ✓         |

(Averroes)

# ИБС и ФП

Для большинства больных с ФП и стабильной ИБС достаточно монотерапии пероральными антикоагулянтами без добавления антитромбоцитарных средств.

IIa

C

# Отмена НОАК перед плановыми хирургическими вмешательствами

|                 | Дабигатран                   |                  | Апиксабан       |                  | Ривароксабан    |                  |
|-----------------|------------------------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
|                 | Низкий риск (ч)              | Высокий риск (ч) | Низкий риск (ч) | Высокий риск (ч) | Низкий риск (ч) | Высокий риск (ч) |
| КК ≥ 80 мл/мин  | ≥ 24                         | ≥ 48             | ≥ 24            | ≥ 48             | ≥ 24            | ≥ 48             |
| КК 50-80 мл/мин | ≥ 36                         | ≥ 72             | ≥ 24            | ≥ 48             | ≥ 24            | ≥ 48             |
| КК 30-50 мл/мин | ≥ 48                         | ≥ 96             | ≥ 24            | ≥ 48             | ≥ 24            | ≥ 48             |
| КК 15-30 мл/мин | Противопоказан               |                  | ≥ 36            | ≥ 48             | ≥ 36            | ≥ 48             |
| КК < 15 мл/мин  | Нет показаний для применения |                  |                 |                  |                 |                  |

**Вопросы**