

Клиническая фармакология анти тромботических средств

Доцент кафедры фармакологии и
клинической фармакологии,

к.м.н. Курындина А.А.

2018г.

Тромбоз

- представляет собой образование сгустка крови внутри кровеносного сосуда, приводящее к нарушению кровотока по **вене (венозный тромбоз)** или **артерии (артериальный тромбоз)**.

При венозных тромбоэмболических осложнениях

- тромб формируется в **венах**, (глубокие и поверхностные вены),
- Если поражение конечности, проявляется распирающей болью, покраснением и отеком конечности.
- Осложнение при тромбозе ГВ голени тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА).

Артериальные тромбоэмболические осложнения

- тромб служит препятствием поступлению насыщенной кислородом крови из сердца к другому органу (приводит к ишемии и гибели тканей).
- Закрытие сосудов, кровоснабжающих головной мозг = инсульт,
- Сердце = инфаркт
- Периферические артерии н/конечностей = гангрена.
- Наиболее частая причина- атеротромбоз (атеросклероз)

Признаки артериального тромбоза конечностей

Резкий внезапный болевой синдром.

Похолодание больной конечности.

Ощущение «отлежанности», «ползания мурашек».

Бледность кожных покровов пораженной ноги, затем наблюдается мраморный рисунок, еще позже – синюшность, переходящая в бордовый и черный цвет.

Контраст температур кожных покровов у больной и здоровой ног.

Отсутствие пульса ниже места локализации тромба/эмбола.

Снижение или полное отсутствие чувствительности конечности ниже места закупорки.

Контрактура: сначала частичная, через 6 часов полная потеря подвижности из-за спазмирования мышц.

- **Острое нарушение проходимости артерий** - тромбоз, эмболия (антикоагулянты).
- **Хроническое нарушение** - облитерирующие заболевания сосудов (дезагреганты).
- **Острое нарушение проходимости вен** - флеботромбоз (антикоагулянты)
- **хроническое** - тромбофлебит, варикозная болезнь

Антитромботические средства

предназначены для предупреждения или ограничения тромбообразования, а также разрушения образовавшегося тромба.

Классификация:

I) Антиагреганты

(влияющие на ТРОМБОЦИТАРНЫЙ КАСКАД);

II) ЛС, воздействующие на различные факторы коагуляционного каскада (антикоагулянты):

1. прямые антикоагулянты (АКПД);
2. препараты воздействующие на витамин К зависимые факторы свертывания крови (АКНД – не прямые антикоагулянты, пероральные антикоагулянты);
3. прямые ингибиторы тромбина.

III) Тромболитические препараты

(разрушающие тромбы).

Система гемостаза

Система гемостаза представляет собой совокупность механизмов, обеспечивающих сохранение жидкого состояния крови, предупреждение и остановку кровотечений, а также целостности кровеносных сосудов.

В системе гемостаза **принимают участие:**

- факторы свертывающей,
- противосвертывающей (антикоагулянтной),
- фибринолитической систем крови.

Различают 2 механизма свертывания крови: сосудисто-тромбоцитарный и плазменный (коагуляционный):

- А) Сосудистый компонент гемостаза** способствует уменьшению кровотечения из поврежденного сосуда за счет его сокращения и запуска тромбоцитарного и коагуляционного каскада (обнажение субэндотелиального слоя, богатого коллагеном и тканевым тромбопластином.)
- Б) Тромбоцитарный каскад** обеспечивает быстрое формирование тромбоцитарных сгустков в месте повреждения сосуда.
Тромбоциты являются главными клеточными участниками процесса тромбообразования в артериях (в т.ч. Атеротромбоз) и важными компонентами, обеспечивающими флеботромбоз, обладают существенным влиянием и на другие звенья гемокоагуляции
- В) Взаимодействие плазменных факторов свертываемости** приводит к завершению формирования тромба путем армирования его нитями фибрина.

Тромбоцитарный гемостаз

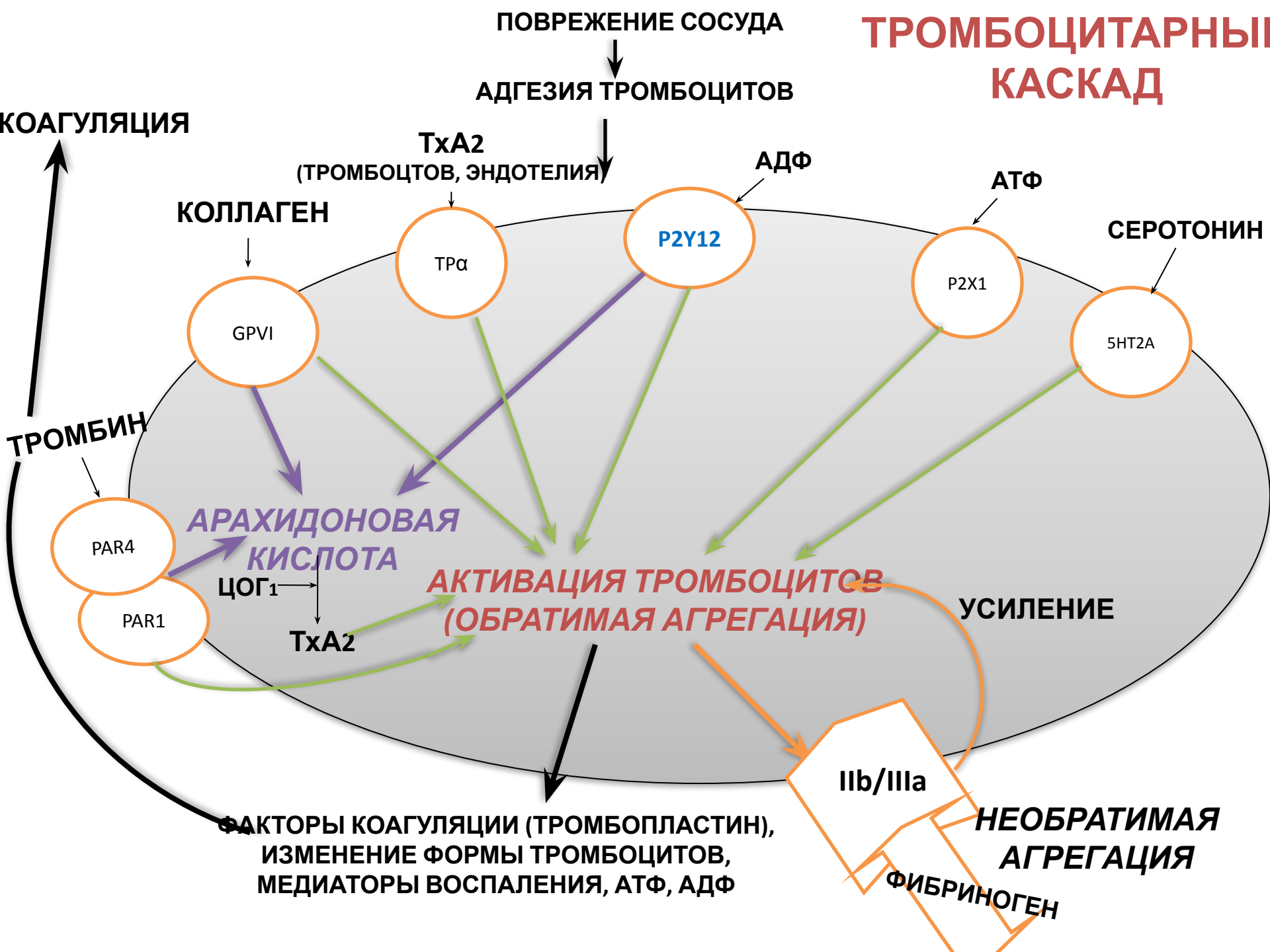
включает 2 этапа

1. **Адгезия (прилипание) тромбоцитов** к обнаженному коллагену сосудистой стенки посредством фактора фон Виллебранда (стимулятор адгезии Tr), с последующей активацией тромбоцитов.
2. **Агрегация** (через связывание IIb /IIIa рецепторов тромбоцитов с молекулами фибриногена и других адгезивных белков).

Мощнейшими активаторами тромбоцитов являются:

- тромбоксан A_2 (секретируется самими тромбоцитами)
- АДФ (секретируется самими тромбоцитами)
- Коллагеном
- Тромбином.

ТРОМБОЦИТАРНЫЙ КАСКАД



Дезагреганты (Антиагреганты)

- ЛС, препятствующие тромбообразованию за счет уменьшения функциональной активности тромбоцитов

А) Антиагреганты

1. Угнетающие адгезию тромбоцитов:

- блокаторы Ib рецепторов тромбоцитов фактора фон Виллебранда
- блокаторы $\alpha 2\beta 1$ рецепторов коллагена

2. Влияющие на метаболизм арахидоновой кислоты:

- ингибиторы ЦОГ (обратимо, необратимо (**АСПИРИН**))
- ингибиторы тромбоксансинтетазы

3. Влияющие на активацию рецепторов:

- Блокаторы АДФ зависимых P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов – (**ТИЕНОПИРИДИНЫ**)
- Антагонисты рецепторов тромбина PAR-1,
- блокаторы рецепторов серотонина

4. Угнетающие агрегацию тромбоцитов:

- **Блокаторы IIb /IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов**

5. Повышающие содержание циклических нуклеотидов:

- повышающие Ац и Гц (NO, нитраты)
- угнетающие ФДЭ (**дипиридамол**).

АТИАГРЕГАНТЫ С ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ

1. Влияющие на метаболизм арахидоновой кислоты:

- ингибиторы ЦОГ (необратимо (**АСПИРИН**))

2. Влияющие на активацию рецепторов:

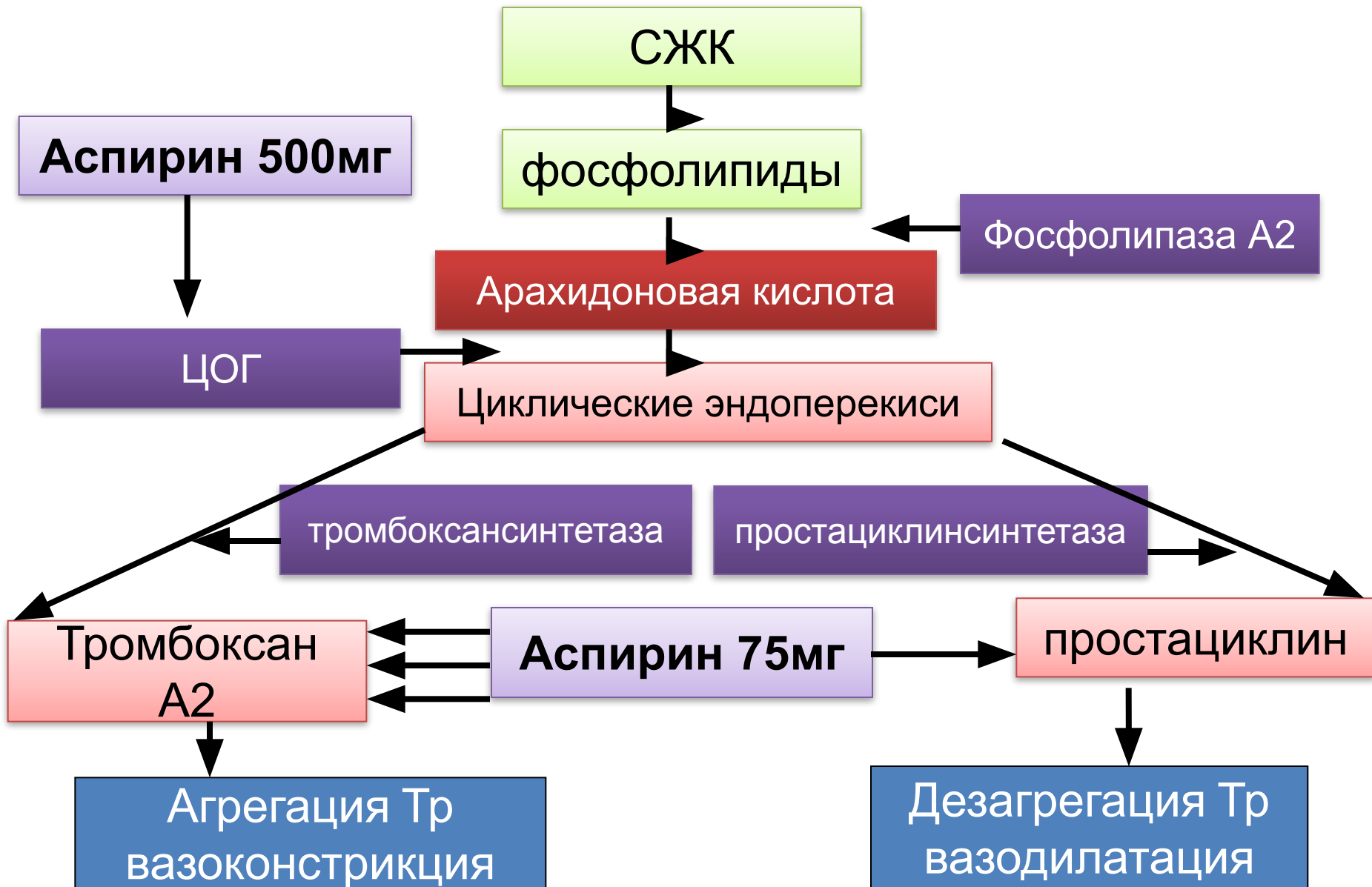
- Блокаторы АДФ зависимых P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (**ТИЕНОПИРИДИНЫ** и др. производные)
- Антагонисты рецепторов тромбина PAR-1 (**Ворапаксар**)

3. Угнетающие агрегацию тромбоцитов:

- Блокаторы IIb /IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов

**Аспирин –
ингибитор ЦОГ-1
тромбоцитов
(в малых дозах)**

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АСПИРИНА



Аспирин

- Действие аспирина на T_r начинается быстро, до появления в системном кровотоке, на уровне портальной вены
- Аспирин быстро и полностью подвергается метаболизму (пресистемный гидролиз)
- $T_{1/2} = 15 - 20$ минут
- При приеме кишечнорастворимых форм эффект наступает позже, хотя при постоянном приеме эффективность любых форм аспирина считается одинаковой
- **Продолжительность действия 7 – 10 дней (период полужизни тромбоцитов)**

- Ежедневно пул тромбоцитов обновляется на 10 %
- Через 5-6 дней после однократного приема ацетилсалициловой кислоты в крови будет 50 % нормально функционирующих тромбоцитов

ПОКАЗАНИЯ:

*□ Лечение профилактика
тромботических осложнений у
больных с клиническими проявлениями
атеросклероза*

(ИМ, нестабильная и стабильная
стенокардия, инсульт, периферический
атеросклероз).

*□ Комбинированная терапия болезней
почек*

(ГН, Ишемическая болезнь почек)

Режим дозирования:

- Диапазон доз аспирина, используемого в качестве дезагреганта = **75-325 мг/сут**
- Минимальная эффективная доза = **75 мг/сут**
(для длительного приема внутрь = 75-100 мг/сут)
- Для быстрого действия необходима нагрузочная доза = **160 мг-325 мг**, таблетку не покрытую кишечнорастворимой оболочкой необходимо разжевать)

Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений при назначении различных доз АСК (метаанализ 287 исследований)

- 500-1500 мг – 19%
- 160 - 325 мг – 26%
- 75 - 150 мг – 32%
- < 75 мг – 13%

Резистентность к аспирину

- Встречается в 5-40% случаев.
- Механизмы и клиническое значение до конца не изучены
- Определение функции тромбоцитов для оценки эффективности аспирина не рекомендуется
- В ряде случаев выявляется повышенная чувствительность к аспирину, что ограничивает использования более высоких доз.

Переносимость и побочные

эффекты

- **Желудочно-кишечные:** диспепсия, изъязвления, кровотечения (Ингибирование синтеза простагландина E₂ в слизистой оболочке пищеварительного тракта; тяжелые 1-2%). Риск растет при использовании более 100 мг/сут.
- Редко: аллергия, бронхоспазм, синдром Рейе (у детей), нарушение функции печени.

Низкие дозы аспирина:

- Не влияют на функцию почек
- Не влияют на АД
- Не снижают эффективность иАПФ.

**Блокаторы АДФ
зависимых Р2У 12
рецепторов
тромбоцитов.**

Блокаторы АДФ зависимых P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов.

1. Производные тиенопиридинов:

I поколение- тиклопидин (**тиклид**)

II поколение- клопидогрел (**плавикс**)

III поколение- Празугрель (**эффиент**) – необратимо блокирует P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов);

2. Производное аденозиндифосфата:

- 22 июня 2015 FDA одобрил **Кангрелор**- активное ЛС, обратимая блокада рецепторов, путь введения – в/в, T_{1/2}= 5-10 мин.

3. Производное пиримидина:

- **БРИЛИНТА (Тикагрелор)**-

активное ЛС, обратимая блокада рецепторов, пероральный прием.
Нагрузочная доза 180 мг, затем по 90 мг 2 раза.

КЛОПИДОГРЕЛ

(плавикс, зилт)

Всасывание

Не зависит от приема пищи

**Доза и время достижения
ощутимого снижения агрегации
тромбоцитов**

Нагрузочная –
300 мг(эффект в первые 24-48 ч)-
600 мг (первые часы)
Поддерживающая-
75 мг/сут
(максимальный эффект к 4-11
суткам)

**Побочные эффекты
(контр. ОАК через 2 нед. 3 мес)**

диарея (4,46%), кожная сыпь
(6,02%), нейтропения (0,1%).

Другие п/э:

-аллергия, диспепсия, повышение
трансаминаз, холестаза,
-Образование язв в желудке и
ДПК)
-резистентность

Реже

+

возможна

Показания

	КЛОПИДОГРЕЛ (плавикс)
Как альтернатива аспирину (Вторичная профилактика тромботических осложнений у больных ИБС)	+
Профилактика тромботических осложнений у больных ИБС при проведении коронарной ангиопластики и стентирования коронарных артерий (вместе с аспирином)	+
В сочетании с аспирином при ИС или ИМ (с ранних сроков заболевания в	+

Противопоказания

- Активное кровотечение
- Гиперчувствительность
- Геморрагический диатез
- Нейтропения, тромбоцитопения
- Тромбоцитопеническая пурпура в анамнезе
- Тяжелая печеночная недостаточность

Трикагрелор (брилинта)

- Селективный и обратимый антагонист P2Y₁₂ рецепторов к АДФ
- Терапию препаратом БРИЛИНТА следует начать с однократного приема нагрузочной дозы в 180 мг, а далее продолжать прием по 90 мг 2 раза в сутки совместно с АСК в низких дозах
- Терапию препаратом БРИЛИНТА рекомендовано продолжать до 12 месяцев, за исключением тех случаев, когда возникают клинические показания к ее прекращению
 - Побочные действия
 - **Наиболее часто: одышка, синяки и носовые кровотечения.**

БРИЛИНТА: для активации не требуется метаболическое преобразование в печени

БРИЛИНТА:
НЕ требуется
метаболическая
активация для
образования активного
действующего вещества



Показания к назначению препарата БРИЛИНТА

Диагноз		Стратегия лечения		
Нестабильная стенокардия / ИМ без пST	ИМ с пST	Консервативное лечение	ЧКВ	АКШ
✓	✓	✓	✓	✓

- БРИЛИНТА, применяемая одновременно с АСК, показана для профилактики атеротромботических событий у пациентов с ОКС (нестабильной стенокардией, ИМ без пST или ИМ с пST), включая больных, получавших лекарственную терапию, и пациентов,

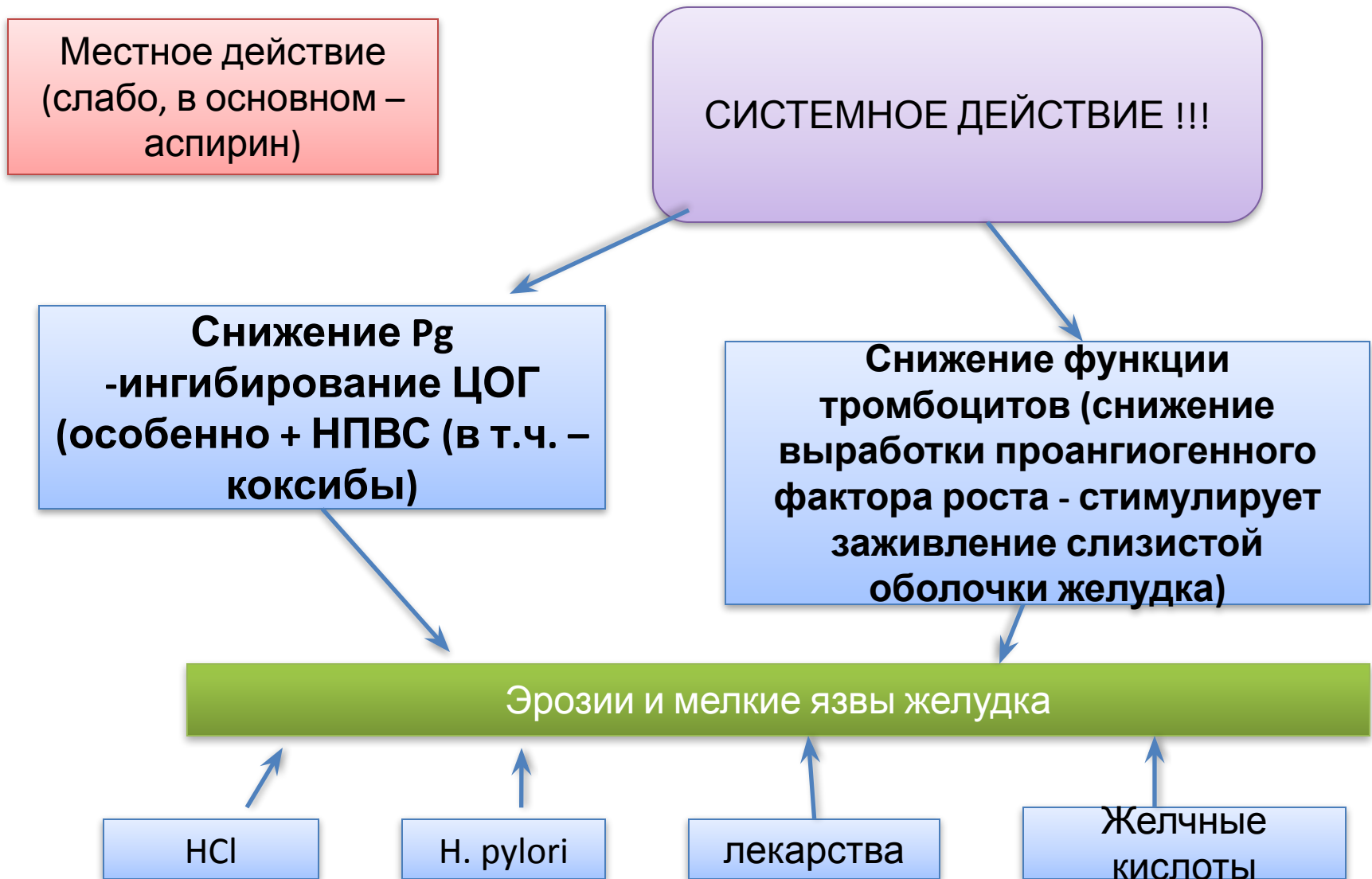
Инструкция по медицинскому применению препарата Брилинта Регистрационный номер: ЛПТ-001058 от 27.10.2011

подвергнутых ЧКВ или АКШ

Клиническая фармакология

	Тикагрелор	Клопидогрел
Химический класс	СРТР	Тиенопиридин
Обратимое ингибирование рецепторов P2Y12	Да	Нет
Фармакодинамическая вариабельность в зависимости от генотипов CYP2C19	Нет	Да
Режим приема	2 раза в сутки	Раз в сутки
Среднее ингибирование агрегации тромбоцитов через 30 минут	41%	8%
Среднее ингибирование агрегации тромбоцитов через 2 часа	89%	38%

Механизм кровотечений на фоне приема антиагрегантов



ПРОФИЛАКТИКА

(Американская коллегия кардиологов, гастроэнтерологов, и ассоциации сердца, 2008 г)

Потребность в
антиагрегантах

Оценка факторов риска:

- ЯБ (с или без кровотечения) – отмена антиагрегантов + тест на *H.pylori* (эрадикация)
- ЖКТ кровотечение в анамнезе
- 2 антиагреганта или + НПВС, или + антикоагулянты

НЕТ

ДА

Более 1 фактора риска:

ГКС диспепсия
Пищеводный рефлюкс
Пожилой возраст
Хр. алкоголизм
H. Pylori

Антиагреганты (75-100 мг)+
ИПП (лансопризол, эзомепрозол)

аспирин+ИПП более
эффективно, чем монотерапия
клопидогрелем

Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов Тр

Название препарата	Механизм действия
Абсиксимаб (РеоПро) T1/2(плазма)=30 мин T1/2 (на рецепторе)= 6 часов	Неконкурентный ингибитор IIb/IIIa рецепторов – В/В (70% рецепторов остаются неактивными через 12 часов после в/в введения)
А)Эптифибатид (Интегрилин) T1/2(плазма)=2,5 ч T1/2 (на рецепторе)= секунды Б) Ламифибан В) Тирофибан(Аггростат) T1/2(плазма)=1,6ч T1/2 (на рецепторе)= секунды	Конкурентные ингибиторы IIb/ IIIa рецепторов (прочной связи с тромбоцитами не образуют) – В/В
Ксемилофибан (Сибрафибан) Монафрам (Фрамон)	Пероральный селективный ингибитор IIb/IIIa рецепторов П-во Россия (80% рецепторов остаются неактивными через 12 часов после в/в введения)

ПОКАЗАНИЯ

- 1. Чрескожные вмешательства на коронарных артериях (ангиопластика, стентирование)
- 2. Раннее лечение НС и ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ у больных из группы высокого риска
 - В сочетании с другими антитромботическими ЛС
 - Во время введения необходим контроль ОАК

П/Э

- Кровотечения
- Тромбоцитопения
- Реже: - аллергия
 - диспепсия
 - головная боль, головокружение
 - боль в спине

Облитерирующие
заболевания вен.
КФ антикоагулянтов.

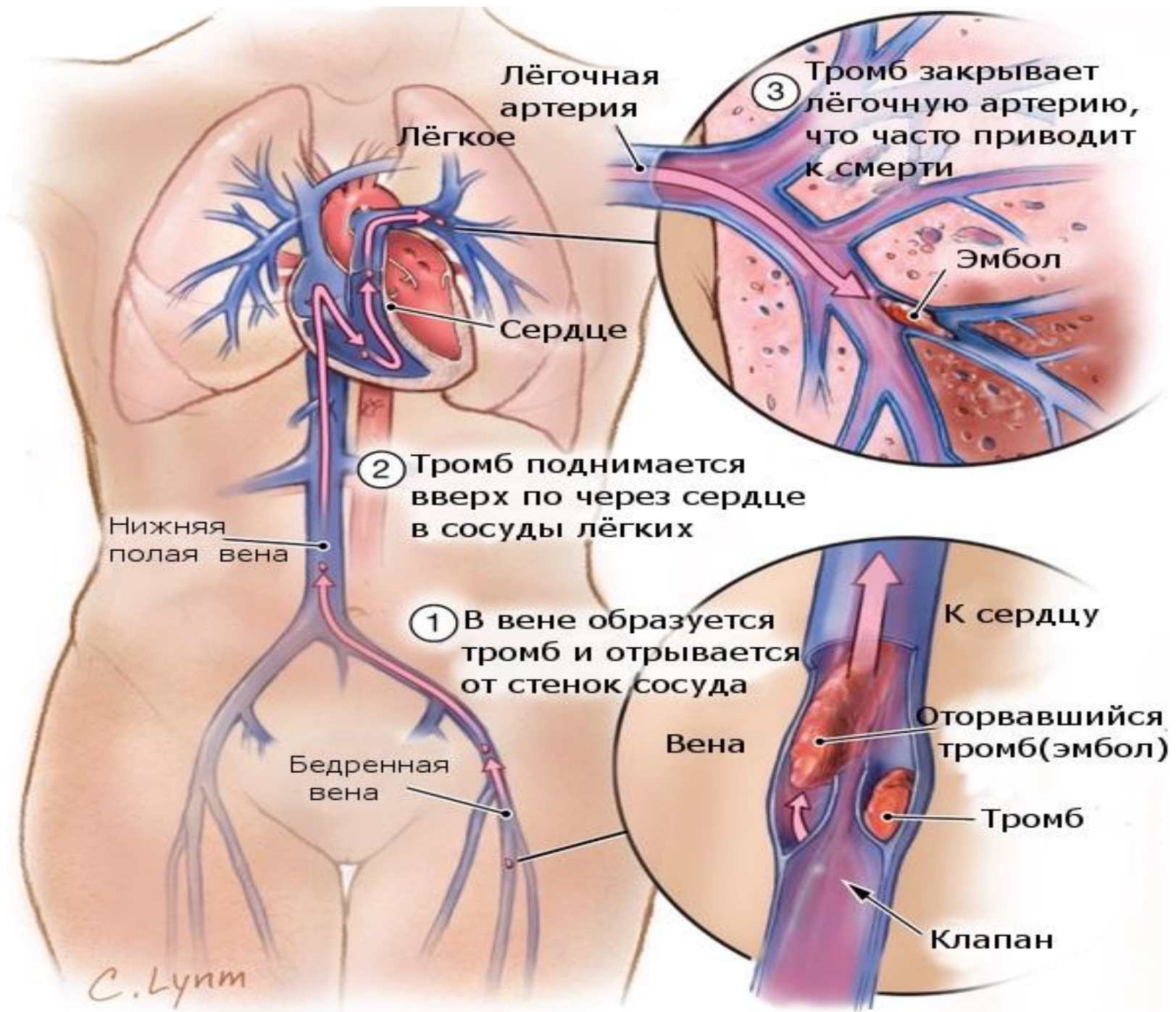
Заболевания вен



до операции







С. Луфт

Различают 2 механизма свертывания крови:

**A) Сосудисто-тромбоцитарный
(образование белого тромба)**

B) Плазменный (коагуляционный)

**Взаимодействие плазменных факторов
свертываемости (белки) приводит к
завершению формирования тромба путем
армирования его нитями фибрина.**

ФАЗЫ СВЕРТЫВАНИЯ

- Первая фаза – образование протромбиназы-активного ферментативного комплекса, являющегося активатором протромбина
- Вторая фаза -переход протромбина в активный фермент тромбин
- Третья фаза –переход растворимого белка фибриногена в нерастворимый фибрин, являющийся основой тромба

Плазменный (коагуляционный гемостаз).

□ В плазменном (коагуляционном) механизме свертывания крови, итогом которого является образование **фибрина**, основная роль принадлежит протеинам, носящим название **плазменных факторов**:

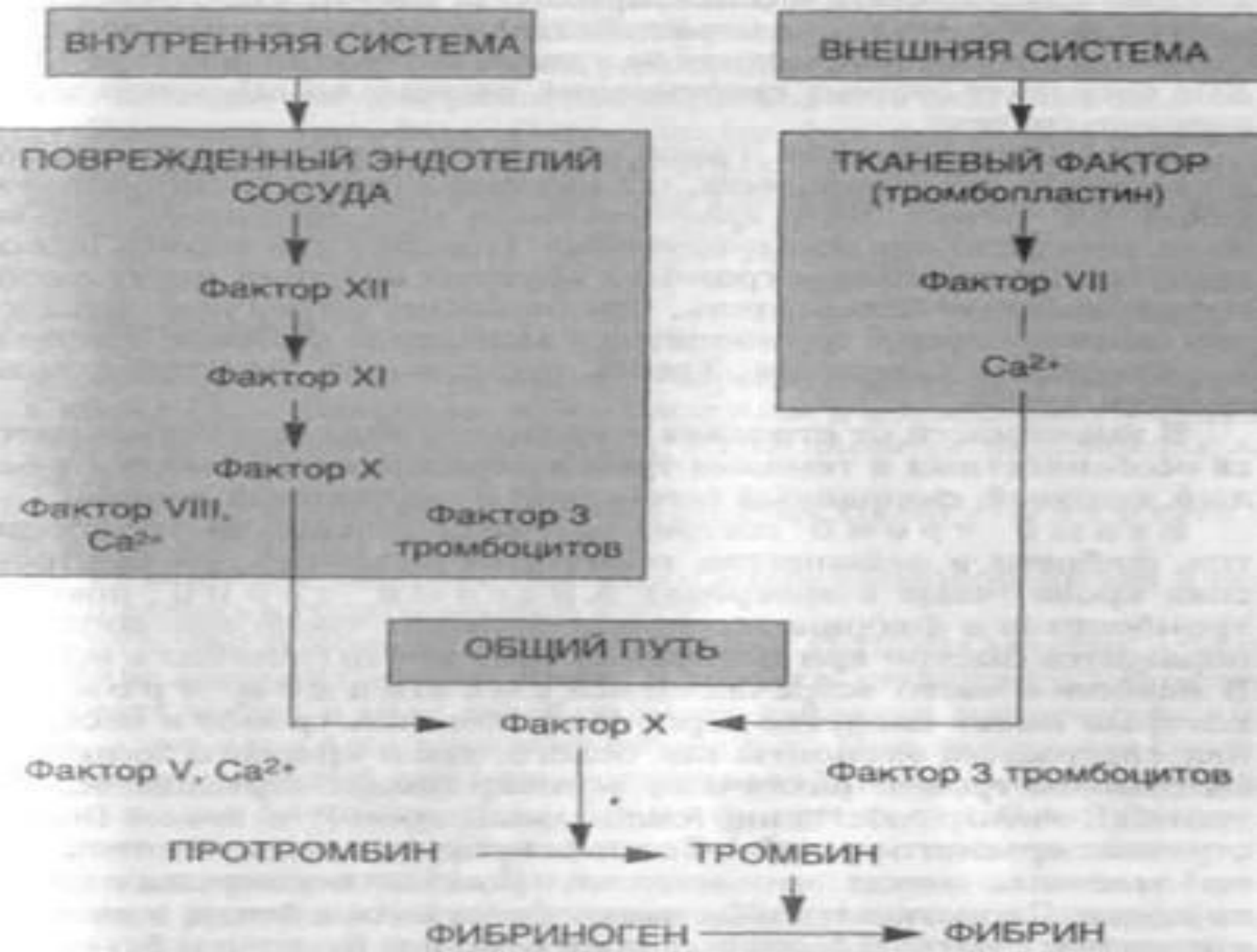
□ *Центральная фигура коагуляционного каскада*
—

Ха (фактор Стюарта-Прауэра)

□ *Витамин "К"-зависимые факторы:*

II (протромбин), VII, IX, X.

"Плазменный" этап коагуляции может инициироваться 2 путями: по **внутреннему**



Антитромботические средства

предназначены для предупреждения или ограничения тромбообразования, а также разрушения образовавшегося тромба.

Классификация:

I) Антиагреганты

(влияющие на ТРОМБОЦИТАРНЫЙ КАСКАД);

II) ЛС, воздействующие на различные факторы коагуляционного каскада (антикоагулянты):

1. прямые антикоагулянты (АКПД);
2. препараты воздействующие на витамин К зависимые факторы свертывания крови (АКНД – не прямые антикоагулянты, пероральные антикоагулянты);
3. прямые ингибиторы тромбина.

III) Тромболитические препараты

(разрушающие тромбы).

Антикоагулянты

- ЛС, препятствующие тромбообразованию путем воздействия на плазменные факторы свертывания крови

Антикоагулянты

1. Прямые антикоагулянты (АКПД) - взаимодействуют непосредственно с факторами свертывания крови.
2. Препараты воздействующие на витамин К зависимые факторы свертывания крови (АКНД – не прямые антикоагулянты, пероральные антикоагулянты).
3. Прямые ингибиторы тромбина.

1. Прямые антикоагулянты

- НФГ (гепарин)
- Низкомолекулярные гепарины (надропарин, дальтепарин, эноксапарин, ревиварин натрия)
- Фондапаринукс натрия (Арикстра)
- Высокоселективные блокаторы Ха фактора свертывания крови (прямые (не через АТ III)) - **Ривароксабан (ксарелто), Апиксабан (эликвис)**

Прямые антикоагулянты

<p>Нефракционированный гепарин</p>	<p>В комплексе с антитромбином III ингибирует тромбин и Ха фактор</p>
<p>Низкомолекулярные гепарины</p>	<p>В комплексе с антитромбином III ингибирует преимущественно Ха фактор</p>
<p>Фондапаринукс</p> <p><i>Не описано случаев иммунной тромбоцитопении</i></p>	<p>В комплексе с антитромбином III селективно ингибирует Ха фактор</p>

Гепарин

- * Открыт McLean в 1916 году
- * Экстрагируют из органов домашних животных
- * Смесь сульфатированных гликозамингликанов (полисахаридов)
- * Молекулярная масса 3000 – 30000 дальтон
- * Непрямой ингибитор тромбина, работает вместе с антитромбином III
 - Ингибирует функцию Тр, повышает проницаемость сосудистой стенки, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток, связывается с эндотелиальными клетками, макрофагами, с белками плазмы крови (непредсказуемость действия, возможна-резистентность)
 - Биодоступность выше при внутривенном введении
- * Контроль эффективности – увеличение АЧТВ в 1,5 – 2,5 раза,
- * Не проникает через плацентарный барьер.

П/Э

□ Кровотечения

□ Тромбоцитопения

□ Другие:

- аллергия
- **остеопороз** (стимуляция остеокластов, угнетение образования остеобластов)
- **гиперкалиемия** (угнетение синтеза альдостерона)
- повышение трансаминаз
- облысение
- диспепсия
- головная боль, озноб, повышение температуры
- периферическая нейропатия
- местные реакции в местах п/к введения

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

1. Неиммунная, клинически безобидная реакция (тип I гепарин-индуцированной тромбоцитопении)
2. Редко - иммунная, потенциально тяжелая форма (тип II гепарин-индуцированной тромбоцитопении).

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ

Надропарин – Фраксипарин (Санофи),
Дальтепарин – Фрагмин (Мерк),
Эноксапарин – Клексан (Авентис)
Ревипарин натрия (кливарин)

***Получают** в результате химической или ферментативной деполимеризации НФГ (не взаимозаменяемы)

***Смесь** полисахаридов с более низкой молекулярной массой 1000-10000 Да (в среднем 4000-6000 Да)

***Более** широкий спектр показаний

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НМГ

НМГ менее «жадно» чем гепарин связываются с белками плазмы (высокая биодоступность небольших доз и быстрая всасываемость из подкожного депо)

НМГ не связываются с эндотелиальными клетками, что обеспечивает большой период полужизни в плазме

НМГ из организма выводятся в основном почками, поэтому ХПН требует коррекции дозы

НМГ имеют меньше влияний на T_p и снижение частоты геморрагических осложнений при их применении

Применение НМГ

▼ Ответ на введение НМГ
более предсказуем
(не требуется
коагулологического контроля)

▼ Доза зависит только от степени риска развития
тромбоза
(профилактика или лечение)

▼ Более безопасен, чем НФГ
(реже гемorragии,
реже тромбоцитопения)

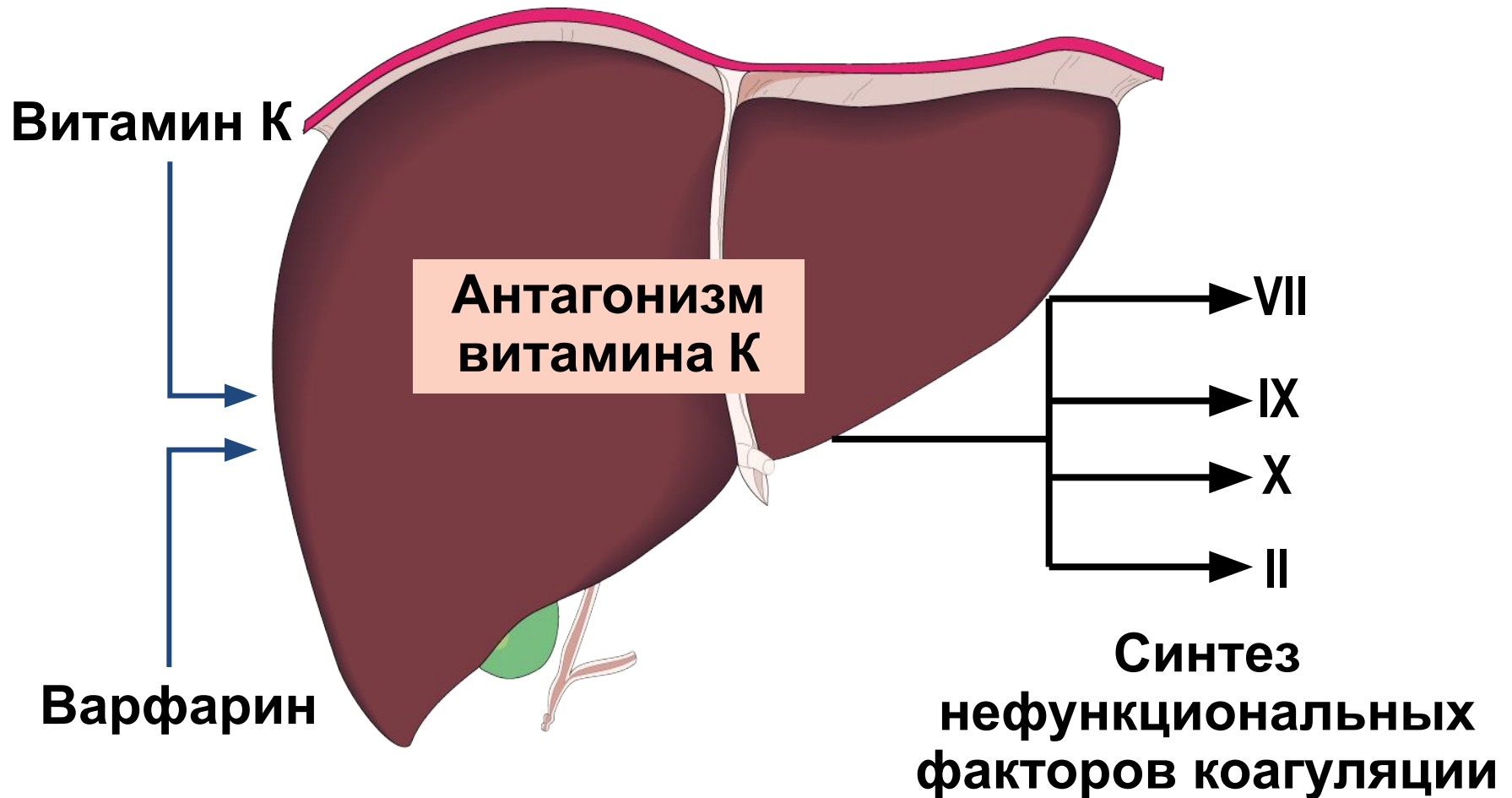
Сравнительная характеристика НФГ, НМГ, фондапаринукса

	НФ гепарин	НМ гепарин	Фондапаринукс
Способ получения	Из органов животных	Из органов животных	Химический синтез (из НМГ)
Непрямое действие через АТIII	Да	Да	Да
Инактивация факторов свертывания крови	тромбин, ферментативная активность активированных факторов IX, X, XI, XII, плазмина и калликреина.	IIa, Xa	Только Xa
Количество инъекций	3 – 4 в сутки	1 – 2 в сутки	1 раз в сутки
Биодоступность (п/к)	Низкая (<40%)	Высокая (>90%)	100%
T _½	1 – 2 часа	3 – 6 часа	15-18 ч
Связывание с белками плазмы	Значительные индивидуальные различия	Незначительные	незначительное
Коагулологический контроль	Контроль АЧТВ постоянно	Для большинства не рекомендуют	Для большинства не рекомендуют

2. Препараты, воздействующие на витамин К зависимые факторы свертывания крови (пероральные или не прямые антикоагулянты)

- ❑ **Варфарин (Дания) 2,5 мг**
- ❑ Синкумар (Венгрия) 2,0 мг
- ❑ Фенилин (Украина) 30,0 мг
- ❑ Варфарекс (Латвия)
 - варфарин по 3,0 и 5,0 мг
- ❑ Мареван (Финляндия) 3,0 мг

Варфарин - механизм действия



Варфарин

- Антагонисты витамина К также подавляют синтез печенью естественных антикоагулянтов – протеинов С и S, проявляя тем самым свой потенциальный прокоагулянтный эффект

Hirsh J. *Chest* 2001;119:8S-21S

Варфарин

- ❑ Препарат имеет очень высокую биодоступность
- ❑ Быстро всасывается из ЖКТ и достигает максимальной концентрации в крови уже через 90 минут
- ❑ Циркулирующий в крови варфарин связан с протеинами (альбумин) и имеет период полувыведения от 36 до 42 часов
- ❑ Аккумулируется и метаболизируется в печени

Варфарин

- ❑ Очень выражена индивидуальная вариабельность реакции на препарат среди пациентов
- ❑ На это влияют различные заболевания, лекарственные препараты, диета и т.д.
- ❑ Имеется генетическая резистентность к действию препарата (в этом случае, чтобы достигнуть антикоагулянтного эффекта требуется увеличить дозу в 5-20 раз по сравнению со средней)

O'Reilly RA, Aggeler PM. *Pharmacol Rev* 1970;22:35-96

O'Reilly RA et al. *Ann NY Acad Sci* 1968;151:913-931

Взаимодействие варфарина с другими лекарственными препаратами

усиливают действие варфарина

снижают

Аллопуринол	Противодиабетические	Антациды
Амиодарон	Ранитидин	Антигистаминные
Анаболические стероиды	Симвастатин	Барбитураты
Ацетилсалициловая кислота	Стрептокиназа	Витамин К
Ацетаминофен	Сульфаниламиды	Галоперидол
Гепарин	Тамоксифен	Глютетимид
Глибенкламид	Тиклодипин	Гризеофульвин
Глюкагон	Тиреоидные гормоны	Диклосациллин
Даназол	Тироксин	Карбамазепин
Диазоксид	Толбутамид	Коэнзим Q 10
Дизопирамид	Урокиназа	Мепробамат
Дисульфирам	Флюконазол	Миансерин
Изониозид	Флювоксамин	Оральные контрацептивы
Кетокеназол	Фторурацил	Парацетамол (высокие дозы)
Кларитромицин	Хинин	Пивмециллинам
Клофибрат	Хинолон	Ретиноид
Метронидазол	Хлоралгидрат	Рифампицин
миконазол	Хлорамфеникол	Слабительные для приема внутрь
Налидиксовая кислота	Цефокситин	Сукральфат
Нилютамид	Циметидин	Феназон
Омепрозол	Эритромицин	Холестерамин
Пароксетимон	Этакриновая кислота	Циклоспорин
Пиразолон	Этанол	
Проогуанил		

Варфарин

- Субъекты, получающие длительную терапию этим препаратом, становятся чувствительными к различному содержанию витамина К в пище
- Повышение потребления витамина К с пищей (пищевые добавки) снижают антикоагулянтный эффект препарата
- Снижение потребления витамина К усиливает этот эффект, особенно у больных, леченных антибиотиками, и при состояниях жировой малабсорбции

Richards RK. *Science* 1943;97:313-316

Owens JC et al. *N Engl J Med* 1962;266:76-79

Варфарин

- Дисфункция печени усиливает эффект варфарина вследствие снижения синтеза факторов коагуляции

- Гиперметаболические состояния, вызываемые лихорадкой или гипертиреозом, усиливают эффект препарата за счет усиления катаболизма витамин К-зависимых факторов коагуляции

Richards RK. *Science* 1943;97:313-316

Owens JC et al. *N Engl J Med* 1962;266:76-79

Определение МНО

(для расчета МНО необходимо иметь
тромбопластин с известным МИЧ
(указывается производителем))

$$\text{МНО} = \left(\frac{\text{ПВ пациента в сек}}{\text{Нормальное ПВ в сек}} \right)^{\text{МИЧ}}$$

МНО = Международное нормализованное отношение
МИЧ = Международный индекс чувствительности
(тромбопластина)

Протромбиновым временем называют период, который проходит от момента попадания в кровоток тканевого фактора до формирования тромба (внешний путь свертывания)

Варфарин (терапевтический интервал)

- ❑ В большинстве случаев рекомендуется поддерживать интервал МНО на уровне 2,0-3,0 (moderate-intensity INR); но в последнее время рекомендуют 1,5-2,1 (low-intensity INR)
Thrombosis prevention trial. *Lancet* 1998;351:233-241
- ❑ Шведскими исследованиями было показано (42451 б-ой), что увеличение значения МНО $\geq 2,5$ удваивает смертность (до 149 случаев), а $\geq 3,0$ - до 1069 случаев за 7 недель.
- ❑ Авторы сделали вывод, что не следует превышать уровень МНО более 2,2-2,3 независимо от причины назначения варфарина

A Oden, M Fahlen. Therapeutic window for anticoagulation is narrow. *BMJ* 2002 325

П/Э

□ Кровотечение

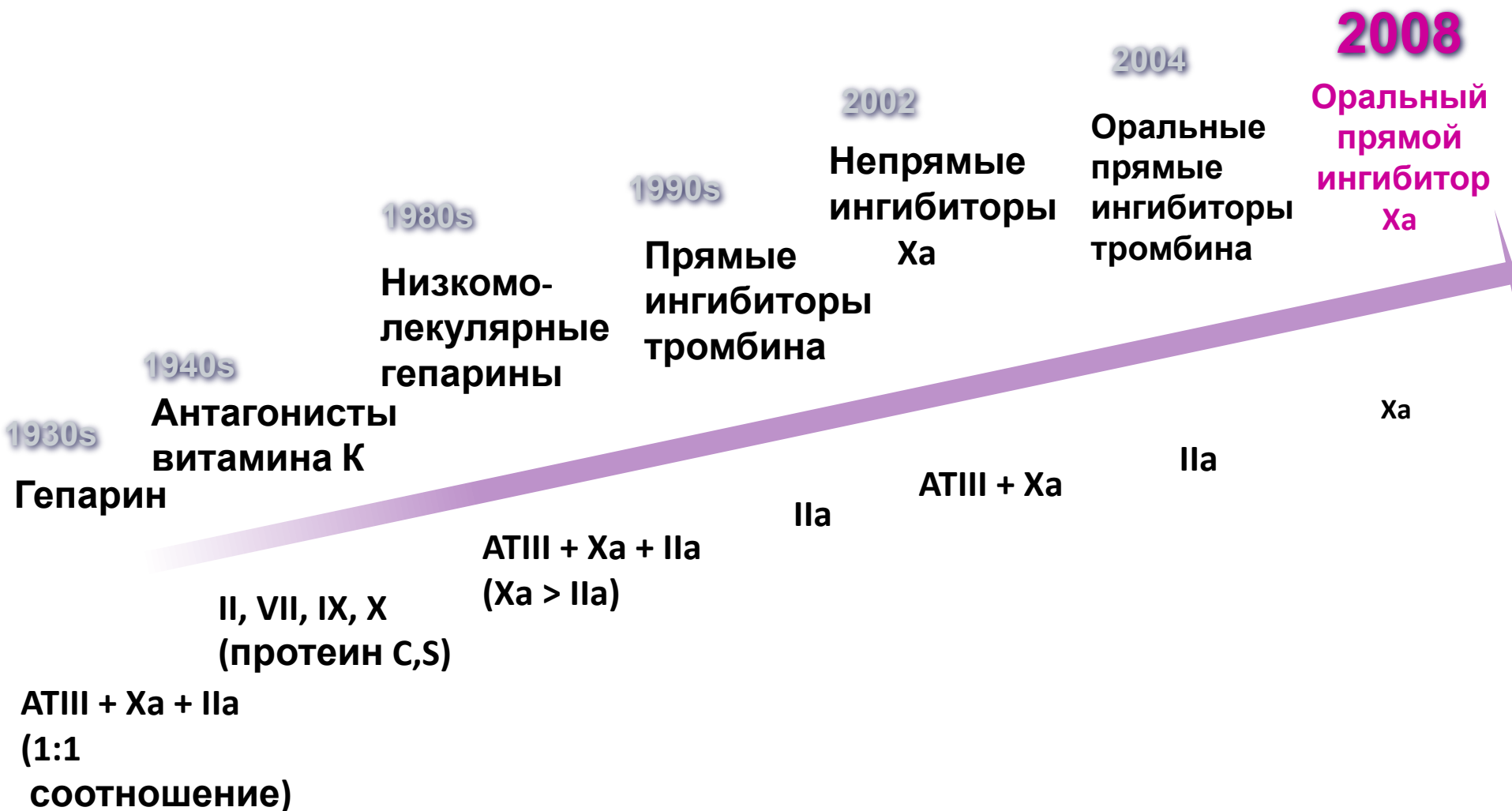
□ **Некрозы кожи** (возникают в начале лечения из-за тромбоза венул и капилляров в ПЖК – риск повышен при дефиците белков С и S

□ **Другие (редко):** Аллергия, диспепсия, головная боль, нарушение функции печени и почек, лихорадка, астения, образование язв во рту, парестезии, остеопороз, облысение зуд, влияние на кроветворение и др.

3. Прямые ингибиторы тромбина

- **Непосредственно нейтрализуют образовавшийся тромбин**
- **Ни одно ЛС для парентерального введения не зарегистрировано в России:** гирудин, гирулог, лепирудин, аргатробан, бивалирудин (ангиомакс)), дезирудин, иногатран, мелагатран, эфегатран
- В России: **Дабигатран (прадакса)** – для перорального использования (капсулы) **110 мг или 150 мг 2 раза в день**
- Не требуется коагулологический контроль.
- Ограничение в применении при ХПН.

ЭВОЛЮЦИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ



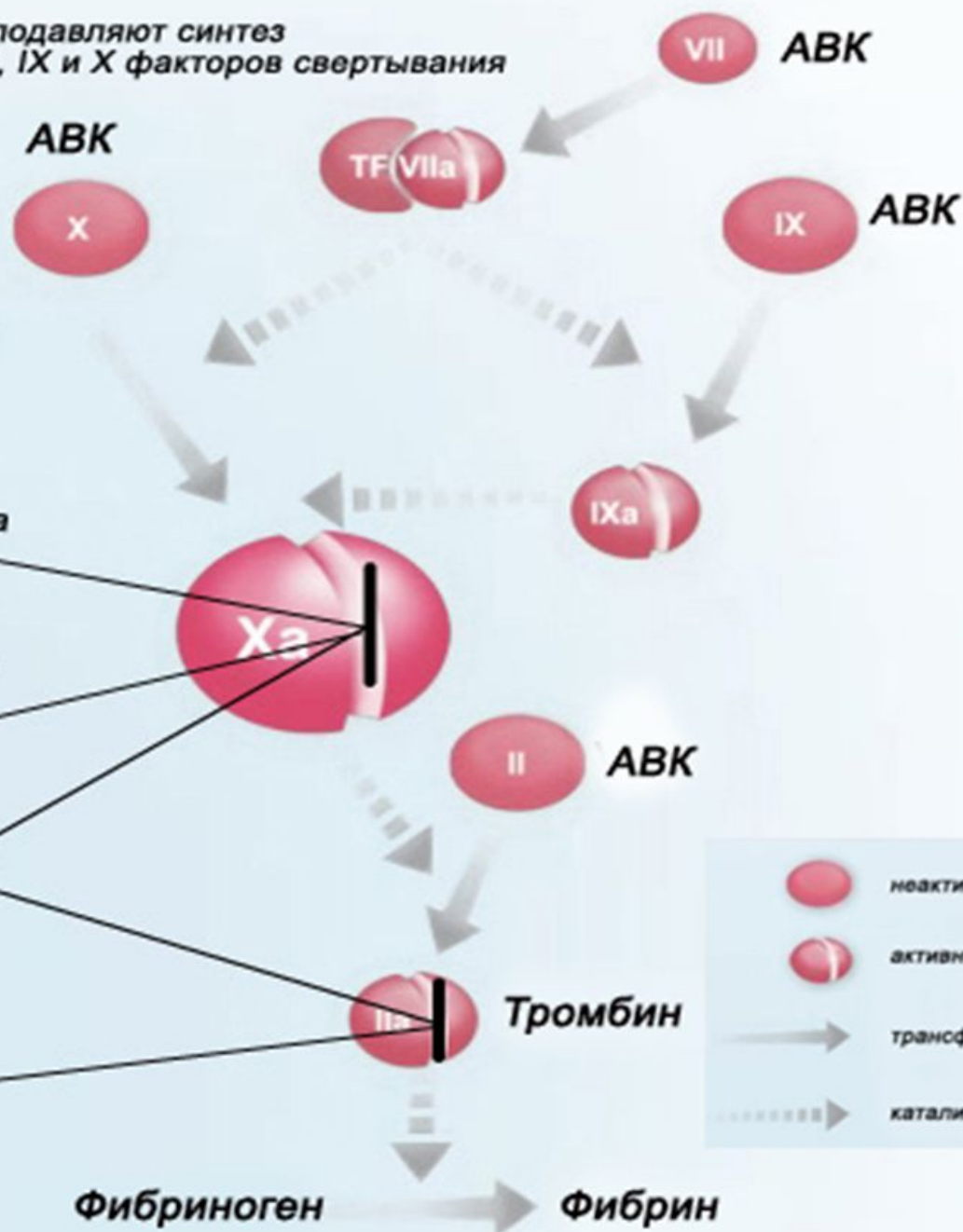
ABK подавляют синтез II, VII, IX и X факторов свертывания

Прямые ингибиторы Xa фактора (ривароксабан, апиксабан)

Непрямые (через антитромбин) ингибиторы Xa фактора (фондапаринукс)

Непрямые (через антитромбин) ингибиторы Xa фактора (НФГ, НМГ)

Прямые ингибиторы тромбина (гирудин, аргатробан, бивалирудин, дабигатран)



Фибриноген

Фибрин

Ингибирование Ха фактора является наиболее привлекательной целью антикоагулянтной терапии

- Фактор Ха является ключевой точкой коагуляционного каскада
- Инактивация Ха фактора оказывается более эффективной, чем инактивация IIa фактора.
- (1 Молекула фактора Ха катализирует 1000 молекул фактора IIa)
- Ингибирование Ха предотвращает выброс тромбина
- Существующий тромбин продолжает участвовать в поддержании первичного гемостаза

- **В отличие от Ха фактора тромбин (фактор IIa) обеспечивает ряд других функций:**
 - активация протеина C и S (естественных антикоагулянтов)
 - активация тромбоцитов
 - противовоспалительная
 - активация собственного фибринолиза

Блокада тромбина может негативно влиять на все эти процессы

Ингибирование Ха фактора предотвращает развитие тромбозов, не влияя на другие защитные функции крови

- Единственная функция фактора Ха - прокоагулянтная.
- Блокада Ха фактора предотвращает «тромбиновый взрыв», не влияя на функции свободного тромбина

1. Turpie, G.G. Arterioscler. Thromb. Vascul. Biol. 2007;27:1238-1247

2. Walenga, J.M. et al. Curr Opin Invest Drug 2003;4: 272-281

3. Esmon, C.T. Chest 2003;124: 265- 275

4. Bauer, K.A. J Thromb Thrombolysis 2006;21: 67-72

Ривароксабан

- 1 раз в сутки per os. Это повышает приверженность пациентов лечению.
- 1 доза 20 мг с целью профилактики инсультов у больных с ФТ независимо от пола, возраста, веса, расы.
- Дозировка 15 мг в сутки для больных с умеренно выраженными нарушениями функции почек (КК-30-49 мл/мин).
- **АПИКСАБАН (ЭЛИКВИС)** Пациентам с фибрилляцией предсердий назначают по 5 мг 2 раза/сут.
- Дозировку 2.5 мг применяют при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови ≥ 1.5 мг/дл (133 мкмоль/л).

Антикоагулянтная терапия у пациентов с почечной недостаточностью

- Новые антикоагулянты выводятся почками
- Однако степень выведения отличается



1. Eriksson BI *et al*, 2011; 2. Weinz C *et al*, 2009; 3. Raghavan N *et al*, 2008; 4. Ogata K *et al*, 2010; 5. Blech S *et al*, 2008; 6. Xarelto Summary of Product Characteristics 2011.

Тактика перед оперативным вмешательством

- Если требуется хирургическое вмешательство, ривароксабан должен быть отменен по крайней мере за 24 часа до вмешательства, если это возможно и на основе клинической оценки врача.
- Лечение ривароксабаном должно быть возобновлено, как только пациент стабилен и полный гемостаз достигнут.
- Стоматологические вмешательства.

Нет необходимости перерыва в приеме Ривароксабана для небольших стоматологических вмешательств, включая удаление зуба. Тем не менее, вмешательство должно быть проведено через 18 часов после последнего приема ривароксабана.

1. Xarelto® Summary of Product Characteristics.

http://www.xarelto.com/html/downloads/Xarelto_Summary_of_Product_Characteristics_Dec2011.pdf

Спасибо за внимание