

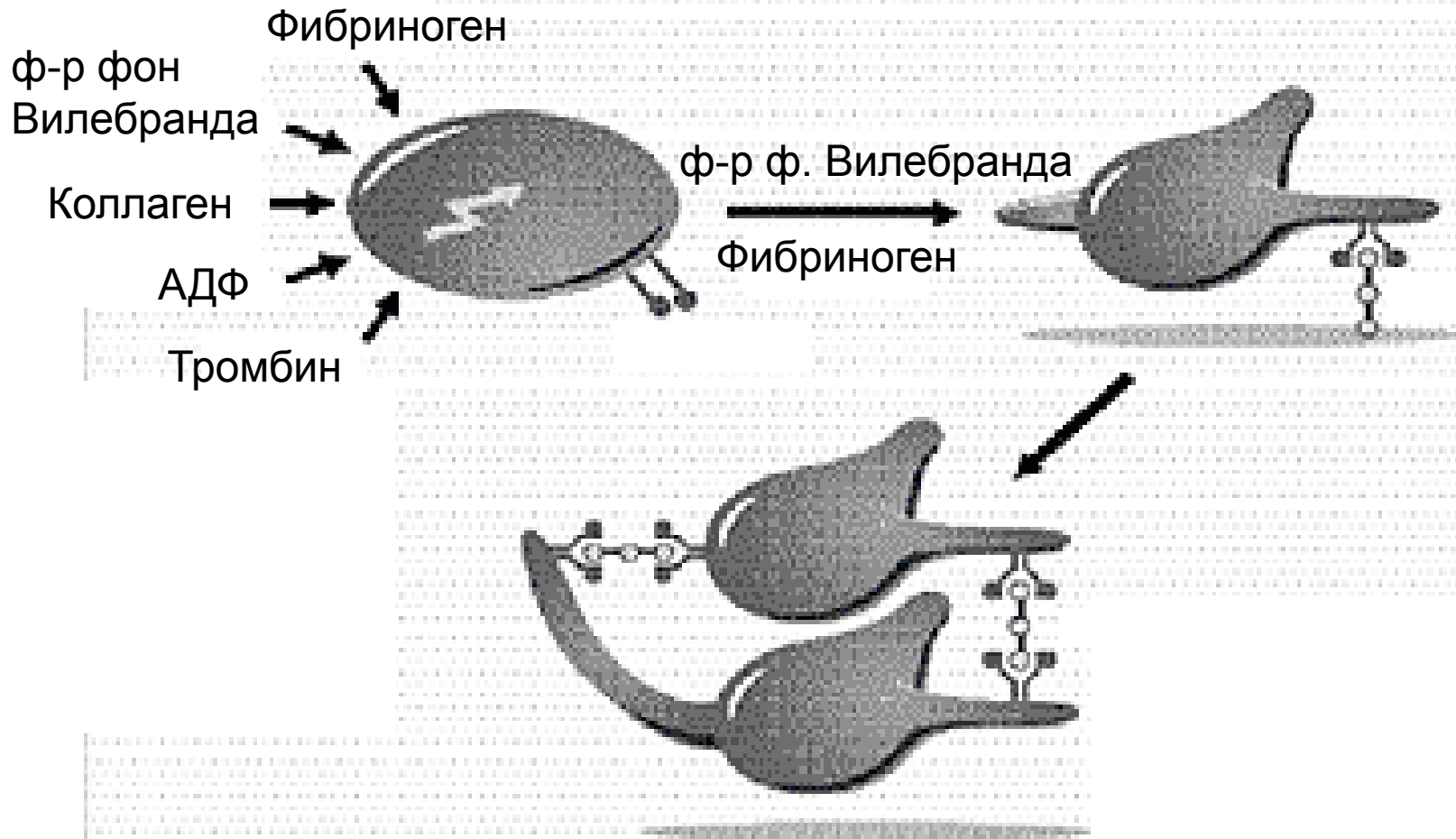
Современные антитромбоцитарные препараты Механизмы действия

И.С. Явелов

Лаборатория клинической кардиологии
ФГУ НИИ физико-химической медицины ФМБА России

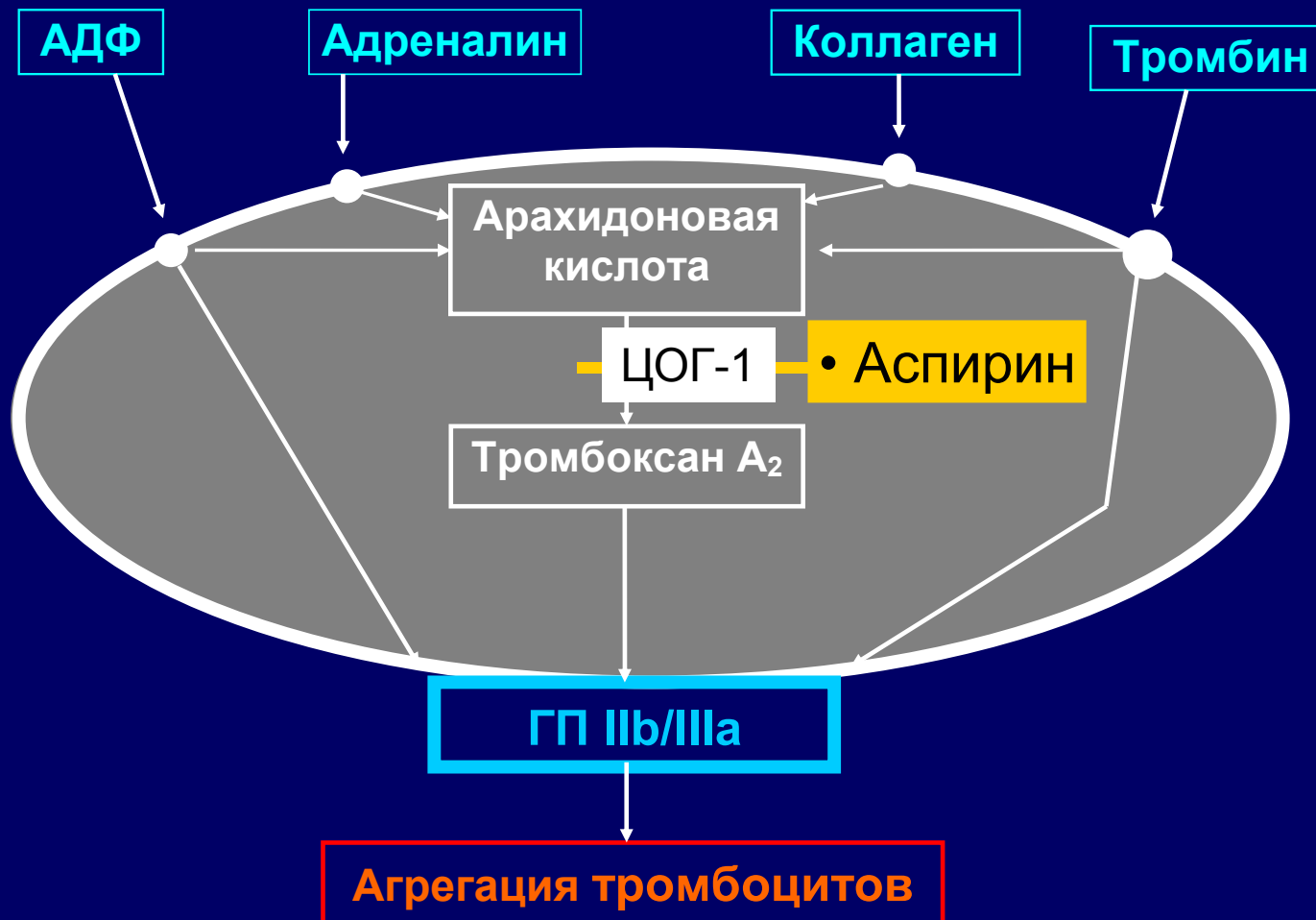
Апрель 2010

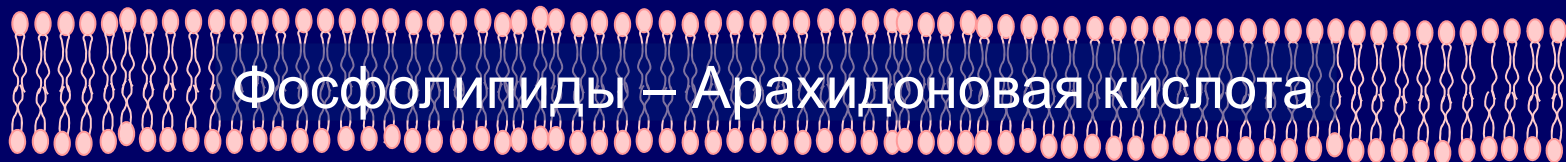
Агрегация тромбоцитов



Антиагреганты, одобренные для клинического применения при сердечно-сосудистых заболеваниях

- **Ацетилсалициловая кислота = аспирин**
 - **Производные тиенопиридина:**
тиклопидин, клопидогрел, прасугрел (не в РФ)
 - **Блокаторы гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов в/венно:**
абциксимаб, монафрам (РФ), тирофибан, эптифибатид
 - **Дипиридамол SR**
-
- **Цилостазол (не в РФ)**





Арахидоновая кислота

Арахидоновая кислота

ЦОГ-1



Низкая доза
аспирина

Высокая доза
аспирина



ЦОГ-2

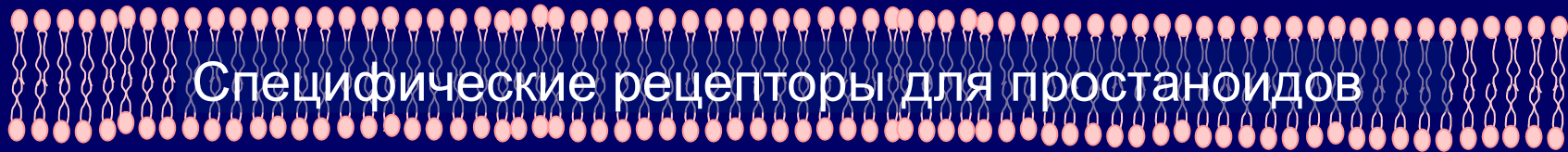
Тромбоксан A_2^*

Простагландин H_2

Простагландин I_2
(простациклин)**

Простагландин E_2

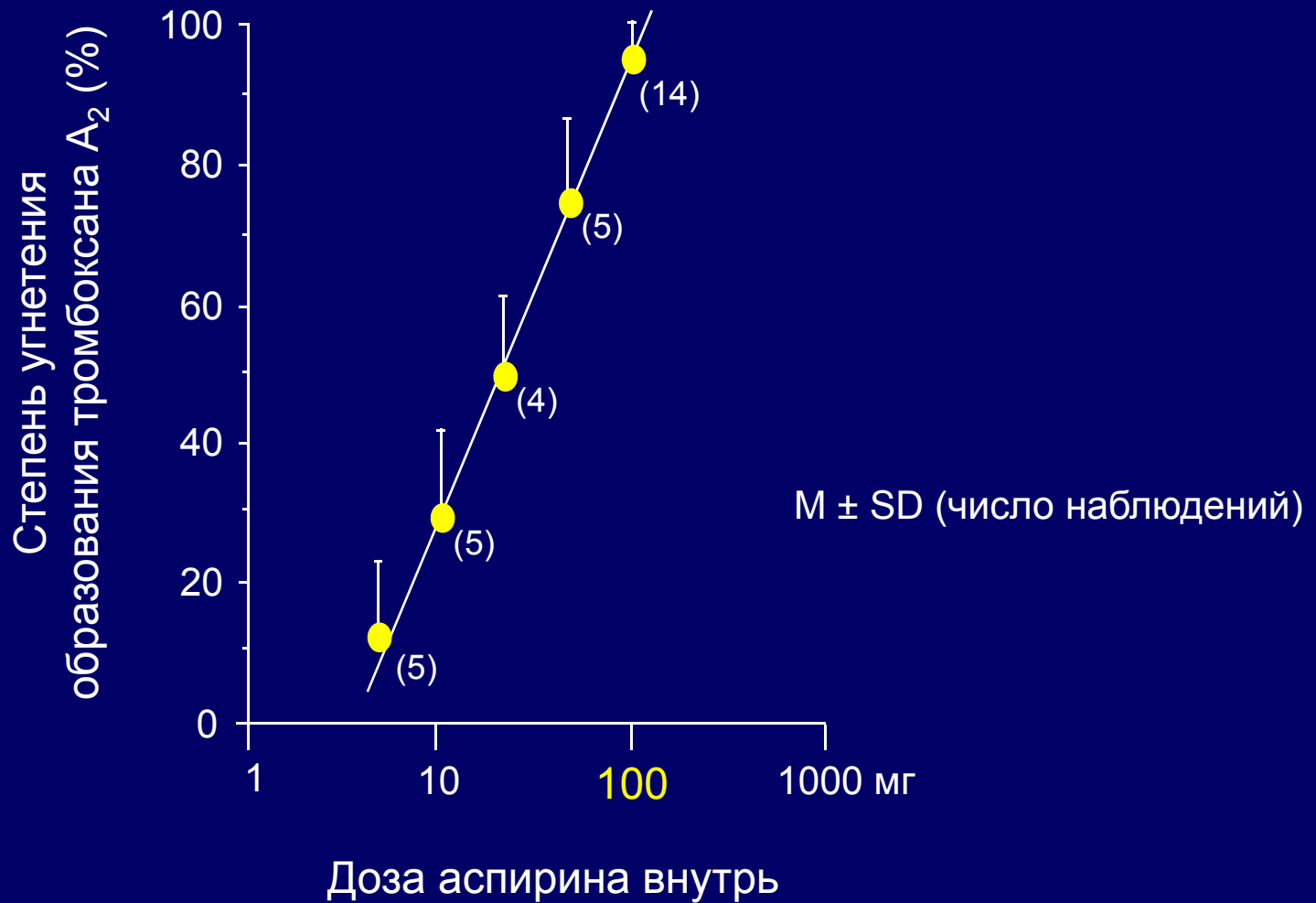
Тромбоксан A_2



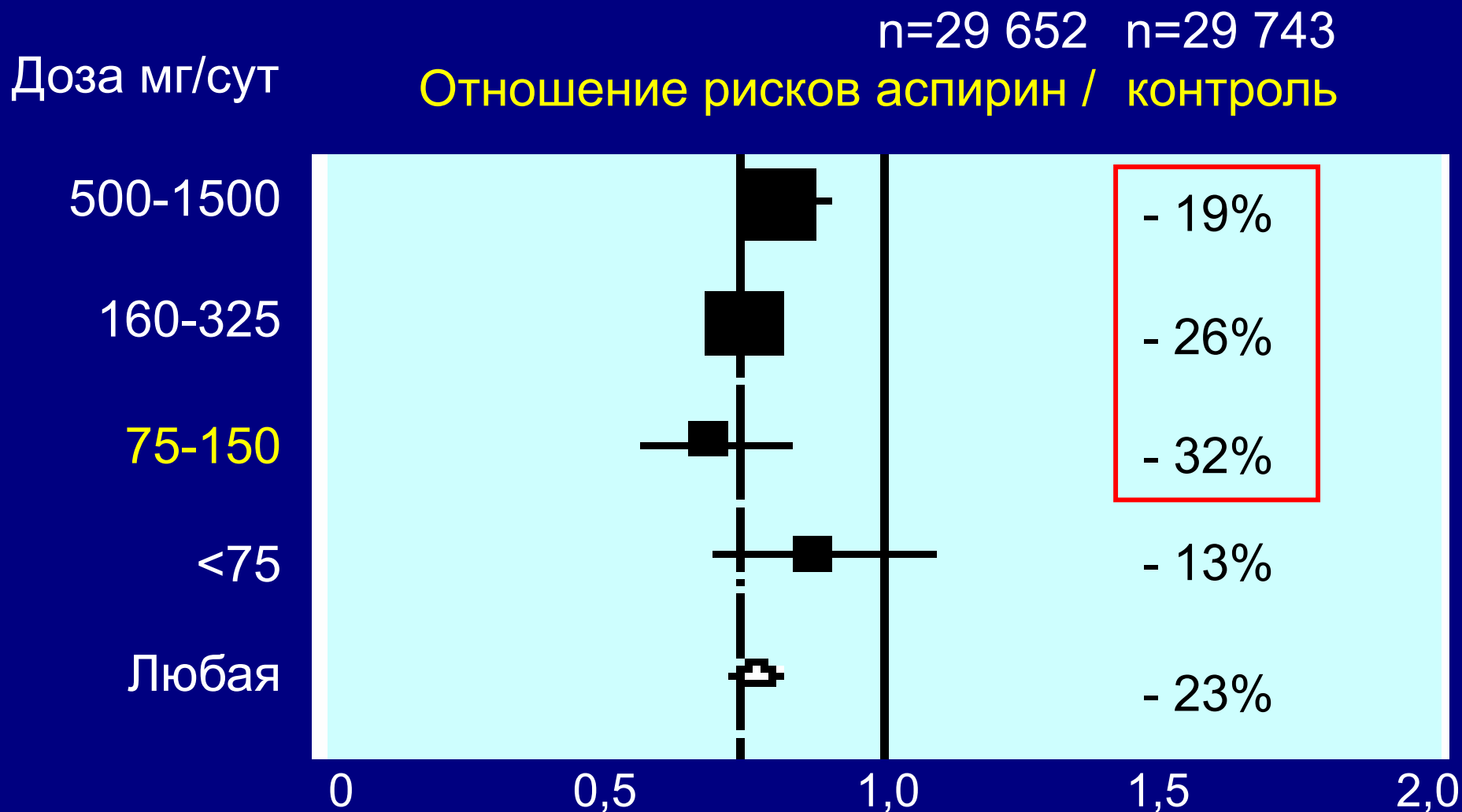
* повышение агрегации тромбоцитов, сужение сосудов

** угнетение агрегации тромбоцитов, расширение сосудов

Доза аспирина и угнетение образования тромбоксана A_2 в тромбоцитах



Доза аспирина и риск сосудистых событий (ИМ, инсульт, сосудистая смерть) у больных с высокой вероятностью осложнений атеросклероза



Механизмы действия аспирина

- Блокада синтеза тромбоксана A_2 за необратимой инактивации ЦОГ-1 в тромбоцитах
- Возможные “не простагландиновые” эффекты:
 - угнетение процессов свертывания крови*
 - противовоспалительное действие*
 - уменьшение дисфункции эндотелия

* маловероятны при применении низких доз

Дозы аспирина

Нагрузочная (ударная) доза

(150) 160 (162) – 325 мг

- внутрь
(таблетку, не покрытую кишечнорастворимой оболочкой, разжевать и проглотить)
- растворенная в воде
- внутривенно
- в свечах

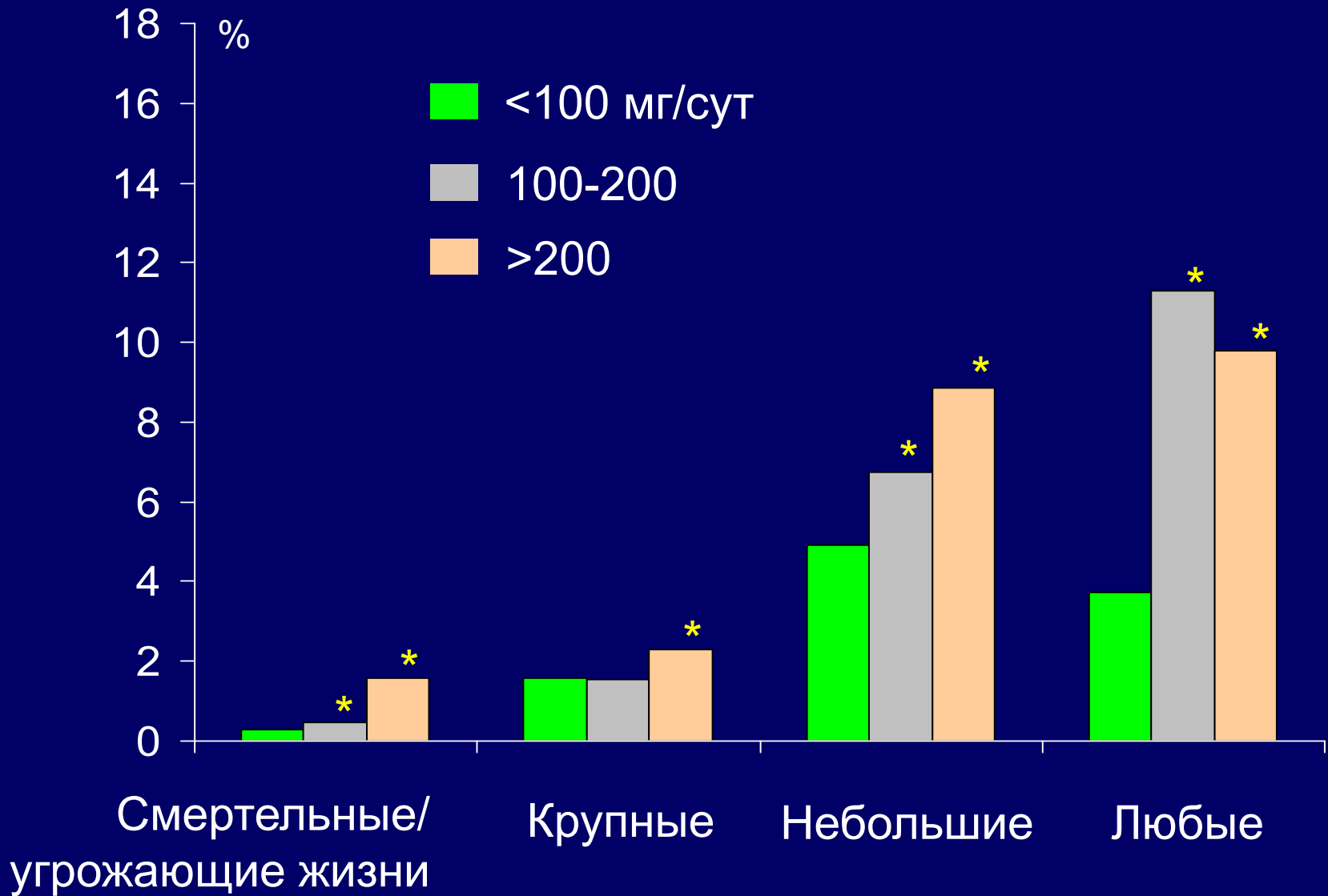
Постоянный прием

50 – 100 – 150 (160)(162) – 325 мг/сут

- внутрь:
 - “обычные” таблетки
 - таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой
 - комбинированный препараты (аспирин + магния гидроксид)

Доза аспирина и кровотечения

Мета-анализ 31 исследования (n=192 036)



* $p < 0,05$ в сравнении с дозой <100 мг/сут

Аспирин во вторичной профилактике ишемического инсульта

Исследование ESPS 2 (n=6 602)

Наблюдение 2 года

	Плацебо	Аспирин 50 мг/сут	p
Желудочно-кишечные расстройства	21,2%	30,4%	0,042
Кровотечение	4,5%	8,2%	<0,001

Механизм язвообразования при использовании антиагрегантов

Местное повреждение
слизистой оболочки

Механизм язвообразования при использовании антиагрегантов

Местное повреждение
слизистой оболочки

Системное действие

Снижение уровня
простагландинов

Необходимо
угнетение
ЦОГ-1 и ЦОГ-2

- Аспирин в дозе ≤ 325 мг/сутки действует в основном на ЦОГ-1
- Ульцерогенный эффект аспирина растет в сочетании с любым НПВС



угнетение заживления

Эрозии и мелкие язвы в желудке



Helicobacter pylori



Соляная кислота

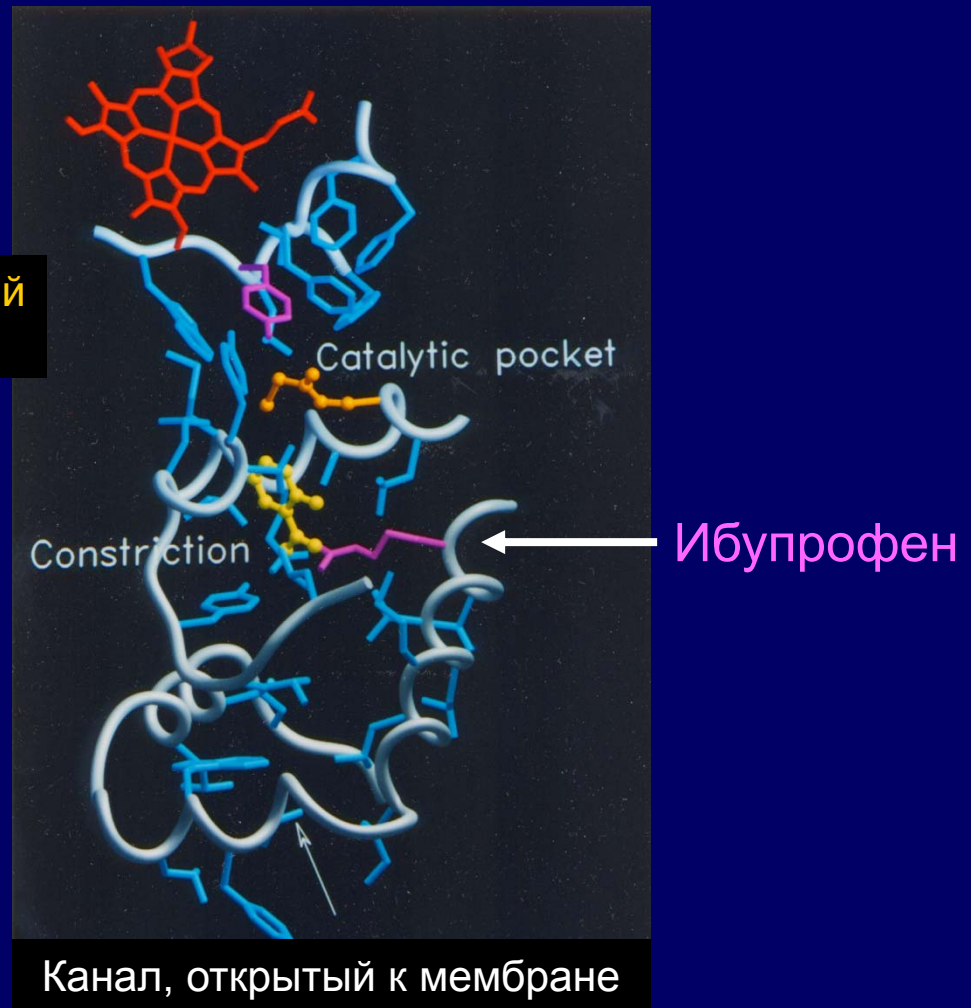
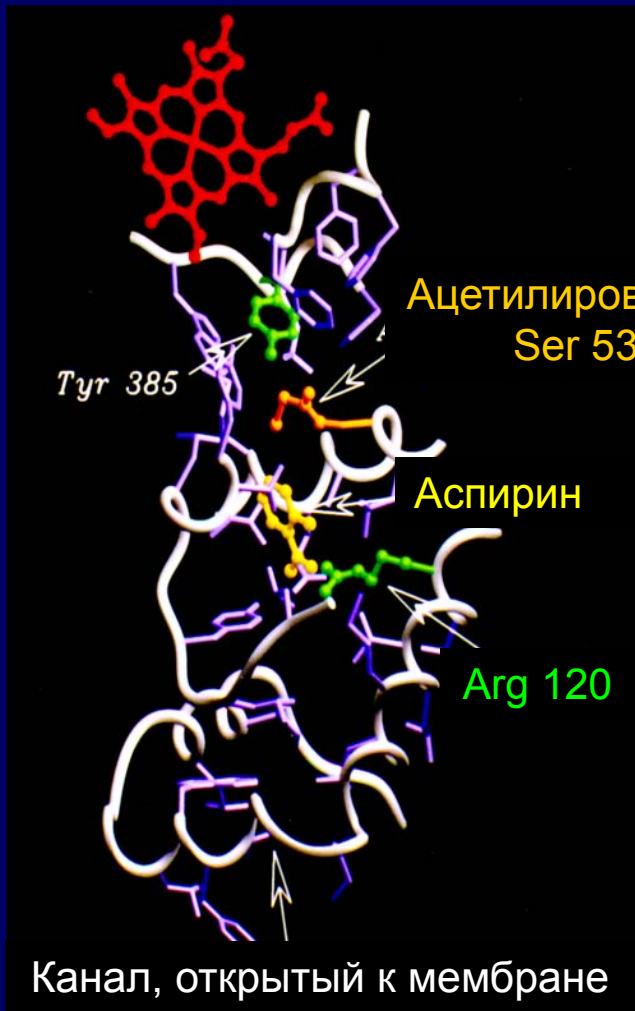


Желчные кислоты



Препараты

Ибупрофен может препятствовать антитромбоцитарному эффекту аспирина за счет конкуренции за участок связывания с Arg 120 в канале ЦОГ

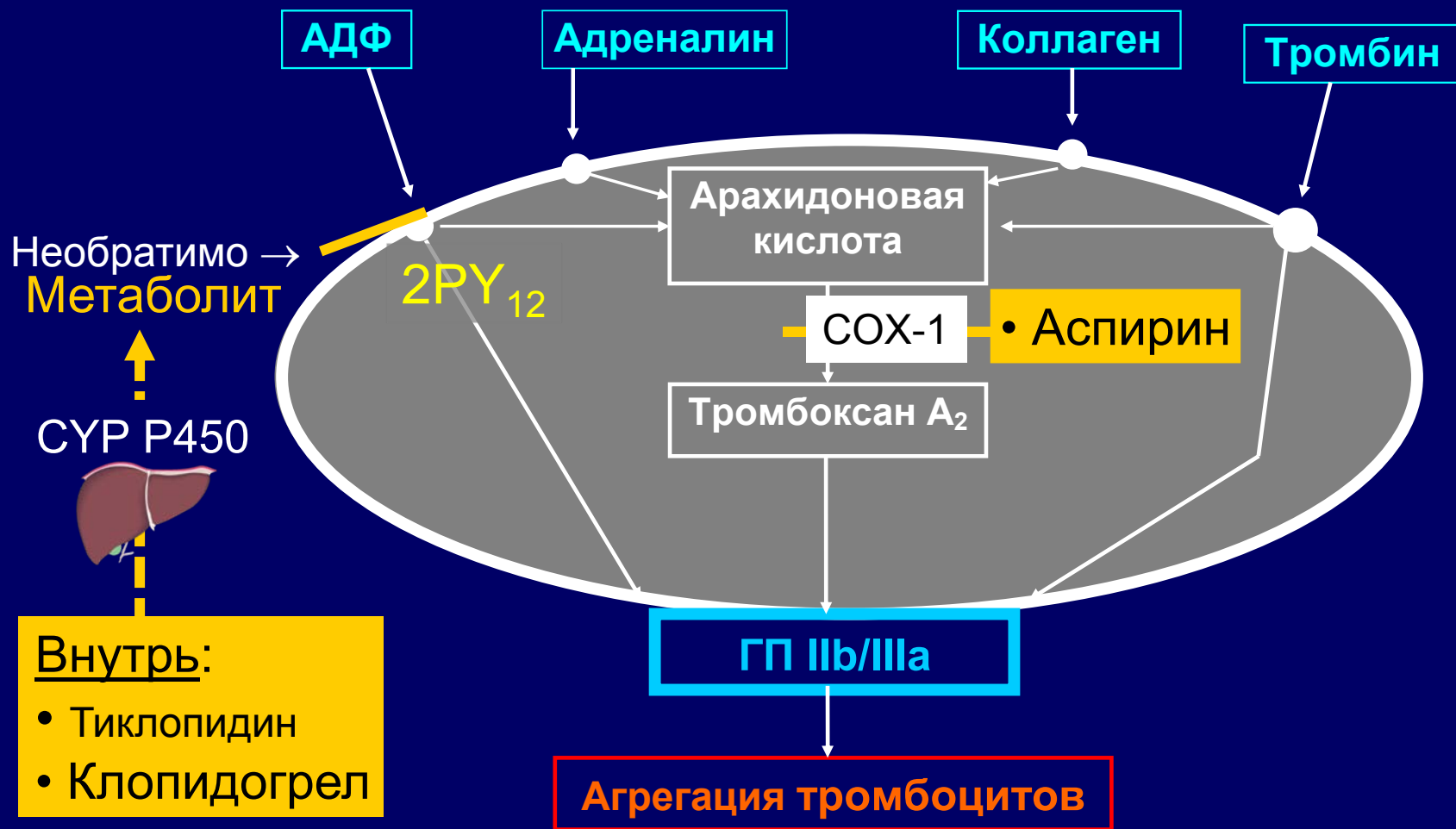


Возможности сочетания аспирина с ибупрофеном

- Избегать применения ибупрофена (и напроксена ?).
- Если ибупрофен необходим, то по крайней мере при использовании аспирина в дозе до 81 мг/сутки:
 - принять ибупрофен как минимум за 8 часов до или через 30 минут после обычной таблетки аспирина
 - при применении таблеток аспирина, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, подход не известен (ибупрофен >12 часов после аспирина ?)

Низкие дозы аспирина. Другие факты

- Не влияют на функцию почек.
- Не влияют на АД, потребность в антигипертензивных препаратах.
- При отсутствии явных противопоказаний у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений следует использовать и аспирин и ингибиторы АПФ.



Особенности действия производных тиенопиридина

	Тиклопидин	Клопидогрел
Всасывание	<ul style="list-style-type: none">• пища ↑ 20%• антациды ↓ 20%	Не зависит от приема пищи
Ощутимое угнетение агрегации тромбоцитов	<ul style="list-style-type: none">• 250 мг 2 раза/сут: постепенно нарастает за 4-11 суток• 500 мг: быстрее	<ul style="list-style-type: none">• 75 мг 1 раз/сут: постепенно нарастает за 3-7 суток• 300 мг: первые 4-5 часов• 600 мг: первые 2-3 часа
Влияние на кроветворение	<ul style="list-style-type: none">• Нейтропения 2,4% *• Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (≈1 случай на 1600 леченных; обычно в первые 3 месяца) *	<ul style="list-style-type: none">• Нейтропения <0,1%• Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (≈1 случай на 200 000 леченных; чаще в первые 2 недели)

* развернутый анализ крови каждые 2 недели в первые 3 месяца

Механизм язвообразования при использовании антиагрегантов

Местное повреждение слизистой оболочки

Системное действие

Снижение уровня простагландинов

Угнетение функции тромбоцитов

Необходимо угнетение ЦОГ-1 и ЦОГ-2

Дефицит про-ангиогенных факторов роста, выделяемых тромбоцитами

- Аспирин в дозе ≤ 325 мг/сутки действует в основном на ЦОГ-1
- Ульцерогенный эффект аспирина растет в сочетании с любым НПВС

- Основной механизм для клопидогрела и тиклопидина



угнетение заживления



Эрозии и мелкие язвы в желудке



Helicobacter pylori



Соляная кислота

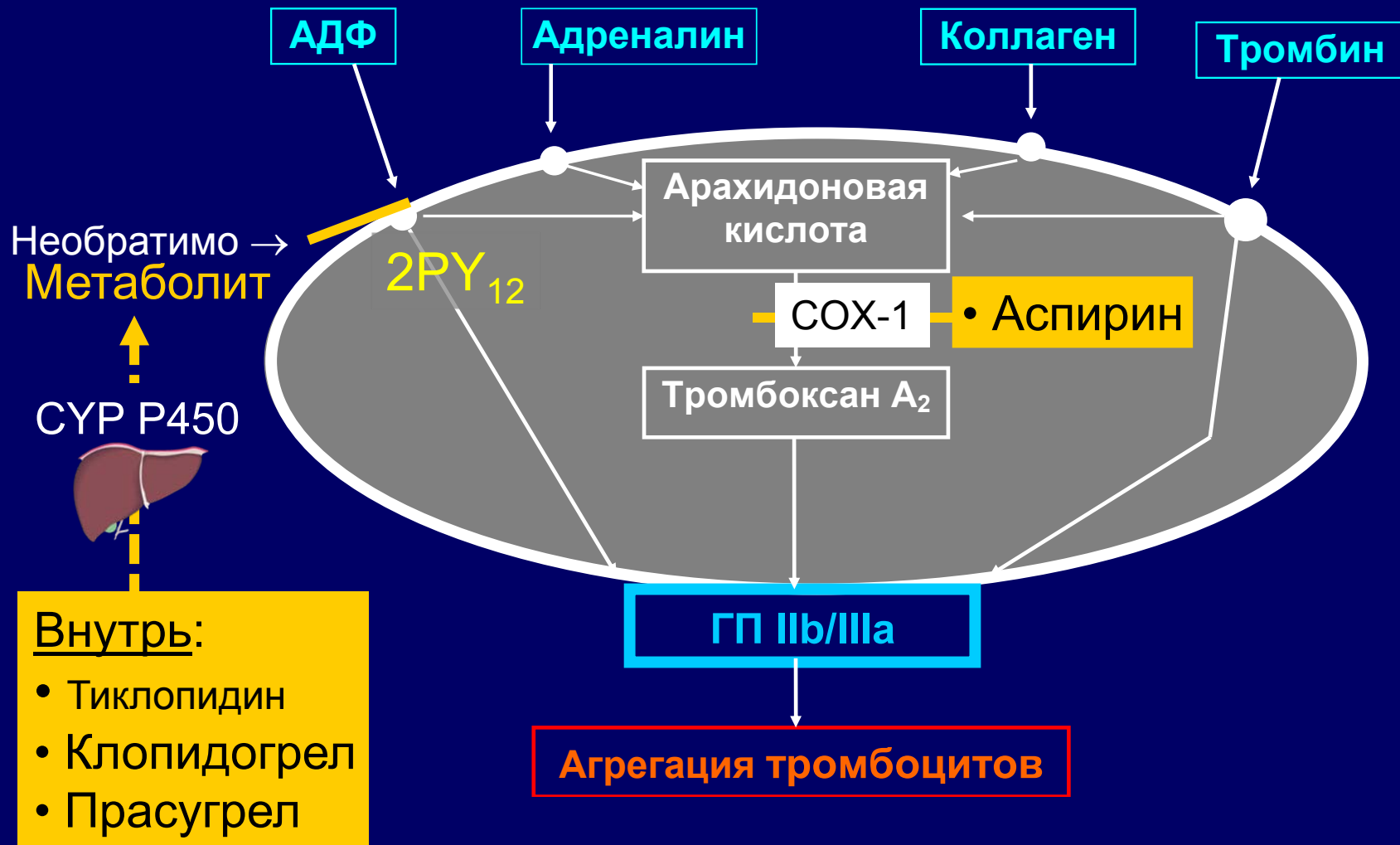


Желчные кислоты

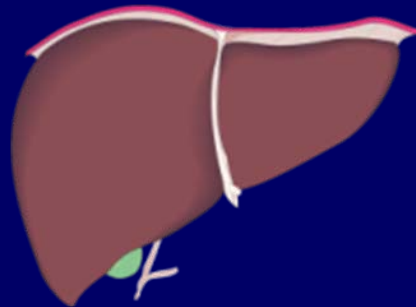
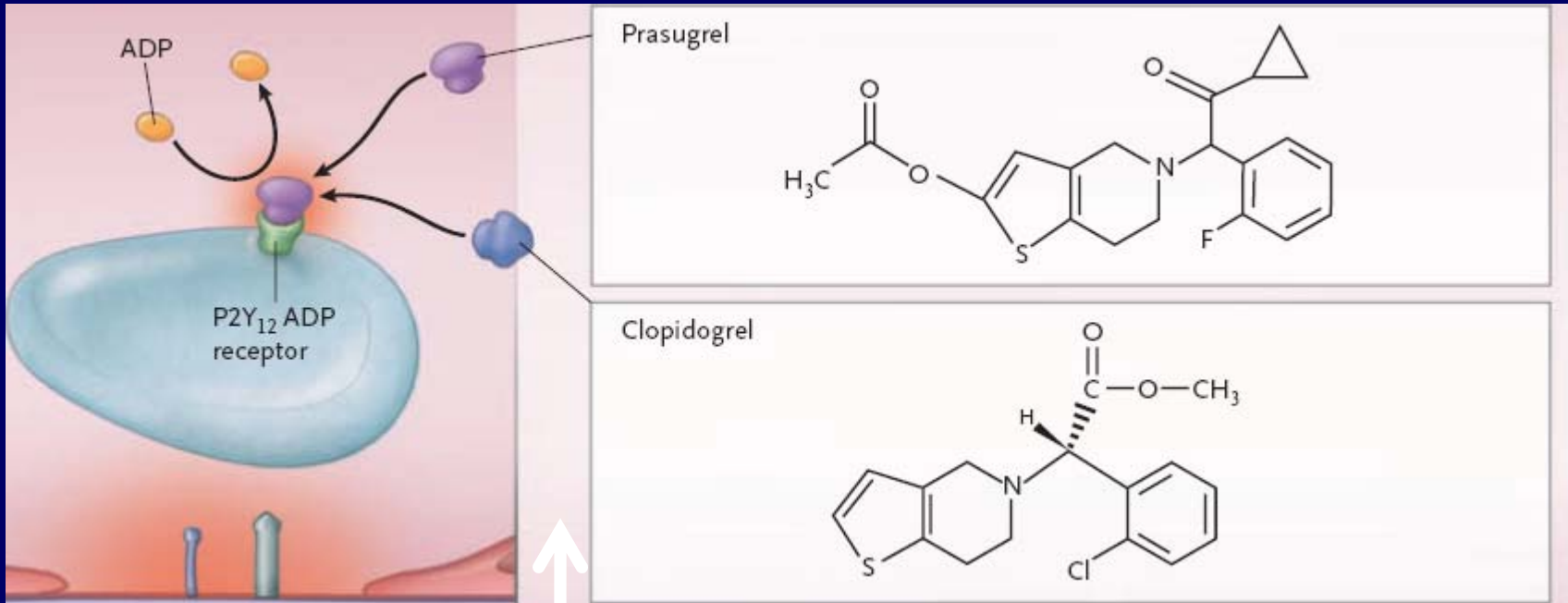


Препараты

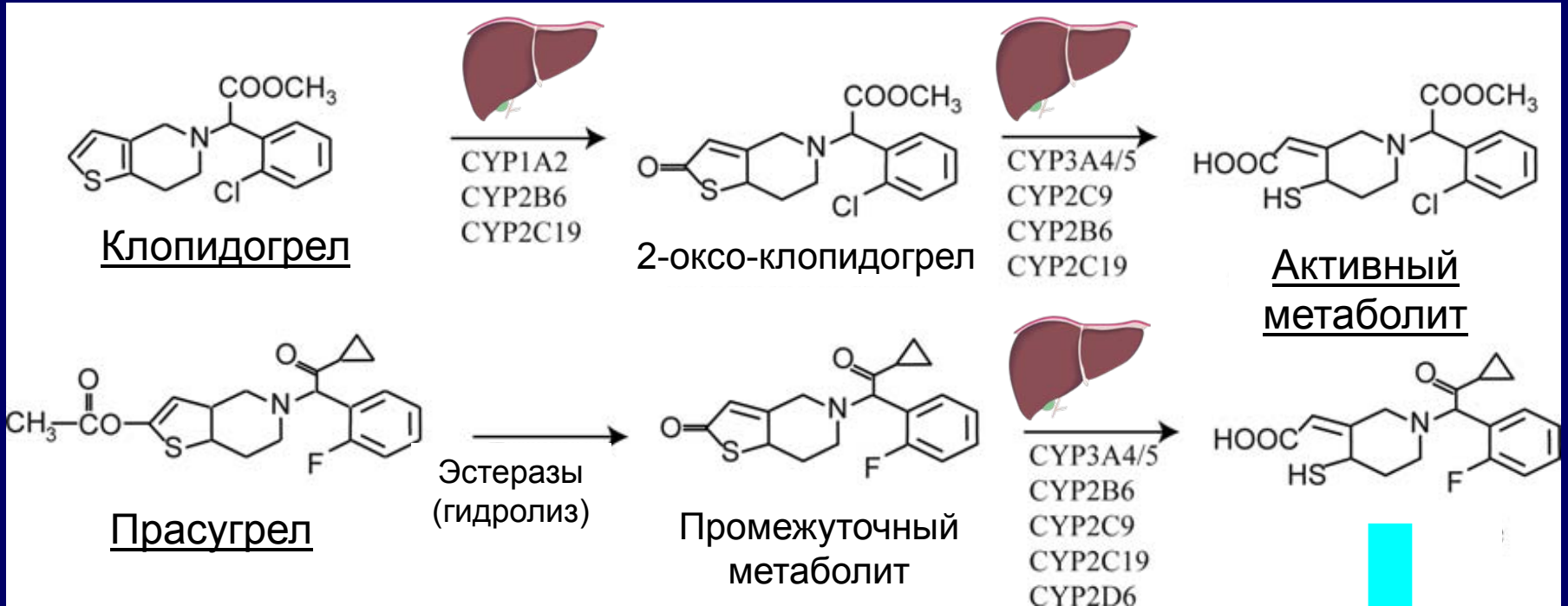
Антиагреганты



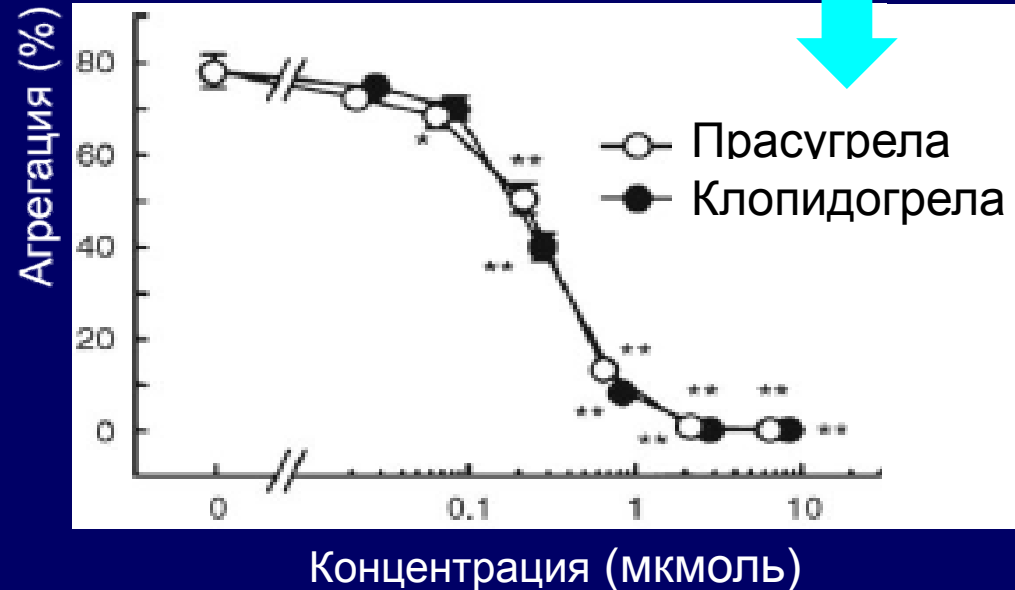
Клопидогрел и прасугрел: особенности действия



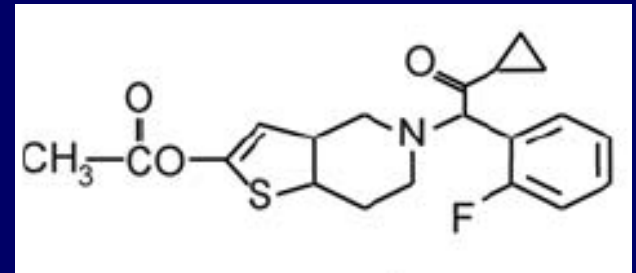
Клопидогрел и прасугрел: особенности метаболизма



Влияние активных метаболитов клопидогрела и прасугрела на агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ в концентрации 10 мкмоль/л →

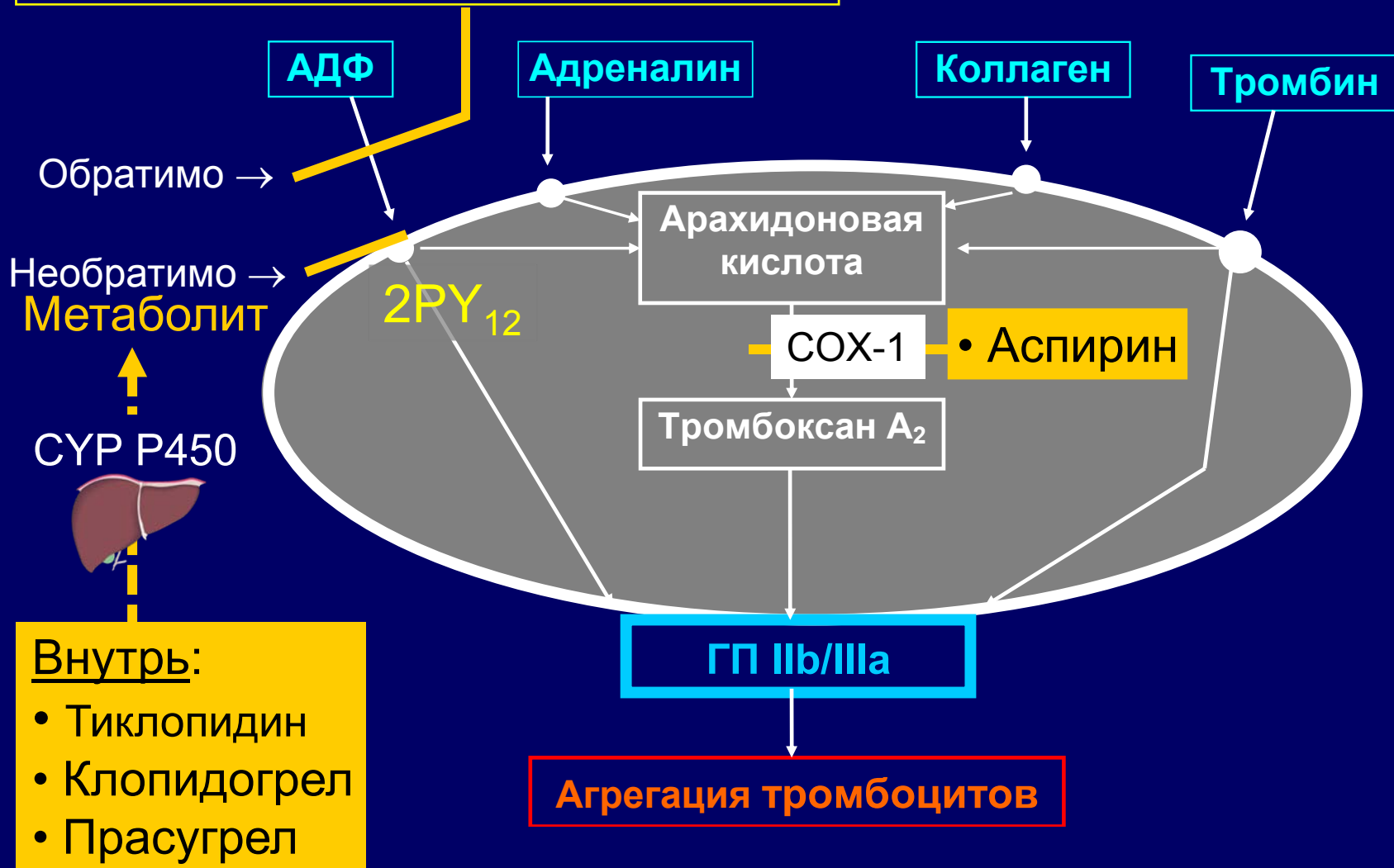


Прасугрел



- пероральный
- действует активный метаболит, образующийся в печени
- необратимо модифицирует рецептор тромбоцитов к АДФ 2PΥ₁₂
- максимальная концентрация активного метаболита за 30 минут
- по сравнению с клопидогрелом:
 - более выраженное угнетение агрегации тромбоцитов по сравнению с дозами 300/75 и 600/150 (PRINCIPLE-TIMI 44)
 - более быстрое наступление эффекта
 - меньше различия индивидуального лабораторного ответа
 - более простой (одноступенчатый) метаболизм в печени:
- меньше вероятность зависимости эффекта от полиморфизма CYP 2C19
- меньше вероятность взаимодействия с ингибиторами протонного насоса

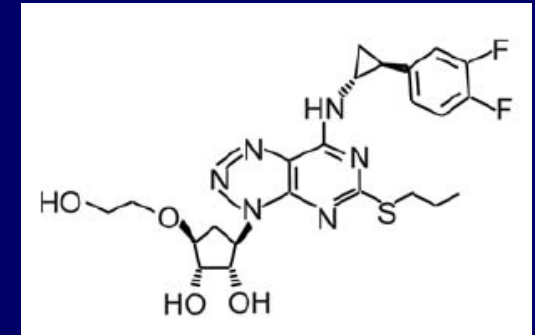
- Внутри: тикагрелор
- Внутривенно: кангрелор
- Внутривенно и внутри: элиногрел



Внутри:

- Тиклопидин
- Клопидогрел
- Прасугрел

Тикагрелор (AZD 6140)



- производное пиримидина
- пероральный
- действует непосредственно (не нуждается в метаболизме)
- обратимо блокирует рецептор тромбоцитов к АДФ 2P_Y₁₂
- T_{1/2} 6-13 часов
- максимальная концентрация в крови через 1-3 часа
- по сравнению с клопидогрелом:
 - более выраженное угнетение агрегации тромбоцитов по сравнению с дозами 300/75
 - более быстрое наступление эффекта
 - меньше различия индивидуального лабораторного ответа
 - быстрое прекращение эффекта после отмены

Возможные эффекты тикагрелора



- асистолия
- цитопротекция
- апоптоз
- вазодилатация

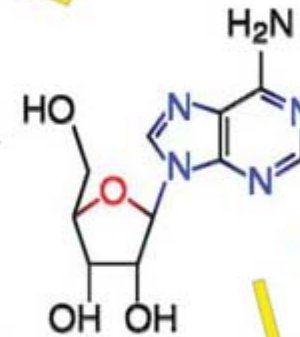
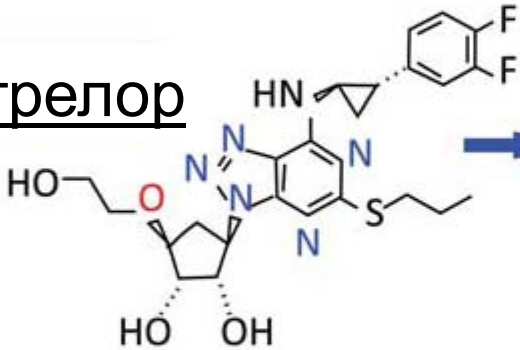


- одышка
- бронхоспазм



- возбуждение
- тревога

Тикагрелор



Рецепторы:

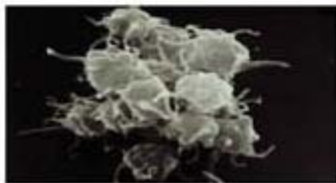
A1

A2A

A2B

A3

Аденозин



Угнетение
рецептора
P2Y₁₂



↑ мочевой
кислоты
↑ креатинина

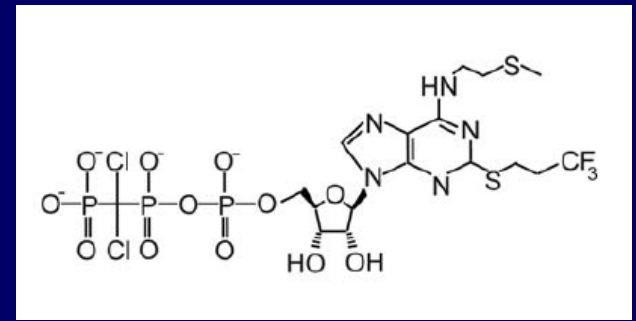


Тикагрелор при остром коронарном синдроме

Исследование PLATO (n=18 624)

Наблюдение 1 год	Аспирин + клопидогрел	Аспирин + тикагрелор	Δ риска	p
Одышка	7,8%	13,8%	+ 84%	<0,001
Желудочковые паузы ≥ 3 сек в первую неделю	3,6%	5,8%	+ 84%	0,01

Кангрелор (ARC 69931 [MX])



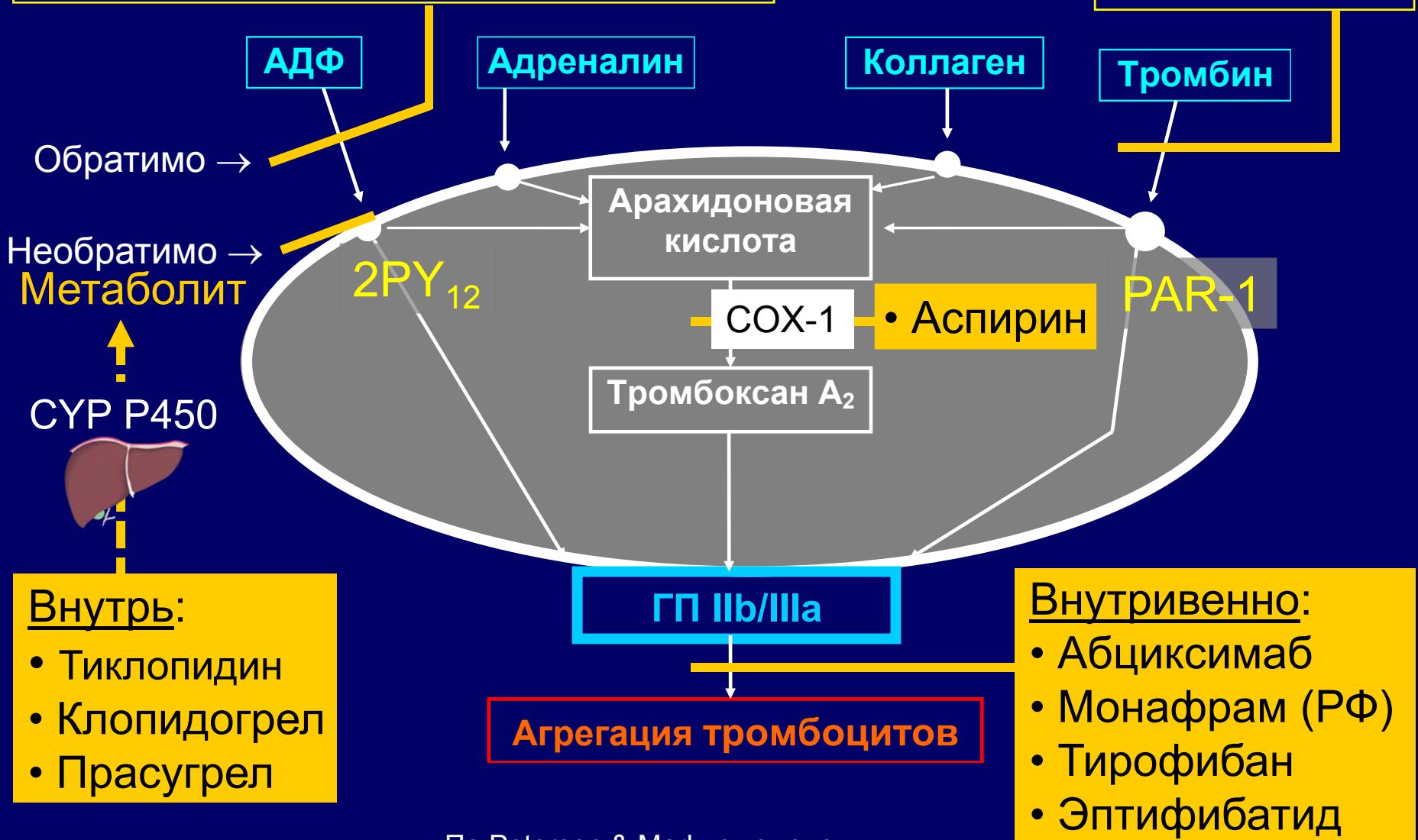
- аналог АТФ
- внутривенный
- действует непосредственно (не нуждается в метаболизме)
- обратимо блокирует рецептор тромбоцитов к АДФ $2P\gamma_{12}$
- $T_{1/2}$ 3-6 минут
- по сравнению с клопидогрелом:
 - более выраженное угнетение агрегации тромбоцитов по сравнению с дозой 75
 - более быстрое наступление эффекта
 - быстрое прекращение эффекта после отмены

Элиногрел (PRT 060128 или PRT 128)

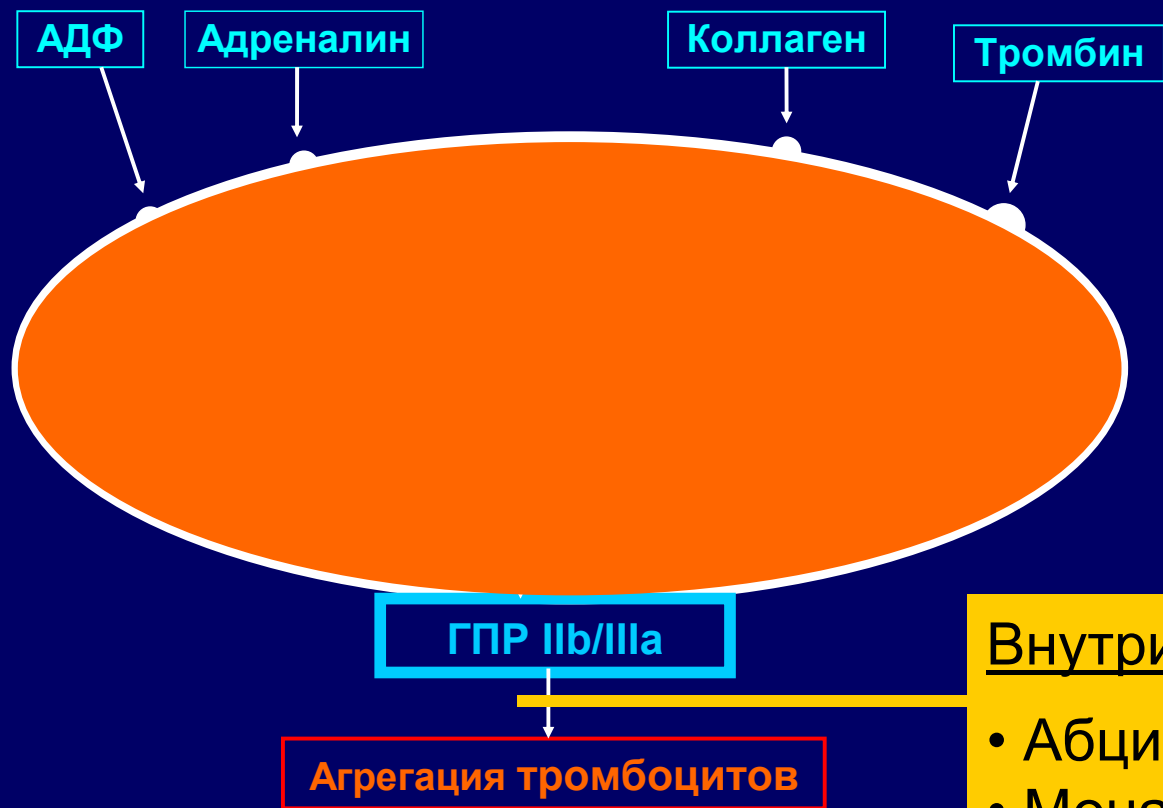
- внутривенно и внутрь
- действует непосредственно (не нуждается в метаболизме)
- обратимо блокирует рецептор тромбоцитов к АДФ $2P\Upsilon_{12}$
- $T_{1/2} \approx 12$ часов
- по сравнению с клопидогрелом:
 - более выраженное угнетение агрегации тромбоцитов
 - более быстрое наступление эффекта
 - быстрое прекращение эффекта после отмены

- Внутри: тикагрелор
- Внутривенно: кангрелор
- Внутривенно и внутри: элиногрел

- Внутри:
- SCH 530348
- E 5555



По Peterson & Mark, с изменениями



- Внутривенно:
- Абциксимаб
 - Монафрам (РФ)
 - Тирофибан
 - Эптифибатид

Свойства блокаторов ГП IIb/IIIa тромбоцитов

	Абциксимаб (РеоПро)	Тирофибан (Аграсат)	Эптифибатид (Интегрилин)
Тип	Антитело	Производное тирозина	Циклический гептапептид
Молекулярный вес	~ 47 600 Да	~ 495 Да	800 Да
T _{1/2} в плазме крови	≈30 мин	1,6 ч	2,5 ч
T _{1/2} связи с тромбоцитами	часы	секунды	секунды
Обратимость действия	48 ч	4-8 ч	4-8 ч
Сродство к другим интегринам	витронектин, Mac-1*	нет	нет

* подавление активации нейтрофилов, связывания тромбоцитов и лейкоцитов, блокирование апоптоза гладкомышечных клеток, вызванного моноцитами

Дипиридамол. Основные факты

- Механизмы действия:
 - угнетение фосфодиэстеразы в тромбоцитах → повышение цАМФ
 - блокада обратного захвата аденозина
 - стимуляция выброса оксида азота и простациклина
 - стимуляция синтеза эндотелиального фактора роста
- Абсорбция обычных таблеток переменна и может стать причиной низкой биодоступности
- Имеются таблетки с модифицированным высвобождением и улучшенной биодоступностью (фиксированное сочетание с аспирином)

Дипиридамо́л во вторичной профилактике ишемического инсульта

Исследование ESPS 2 (n=6 602)

Наблюдение 2 года

	Плацебо	Дипиридамо́л SR 400 мг/сут
Желудочно-кишечные расстройства	21,2%	30,5%
Кровотечение	4,5%	4,6%