

100 лет гепарину,
30 лет НМГ –
«золотой век»
тромбопрофилактики

ВАВИЛОВА Татьяна Владимировна

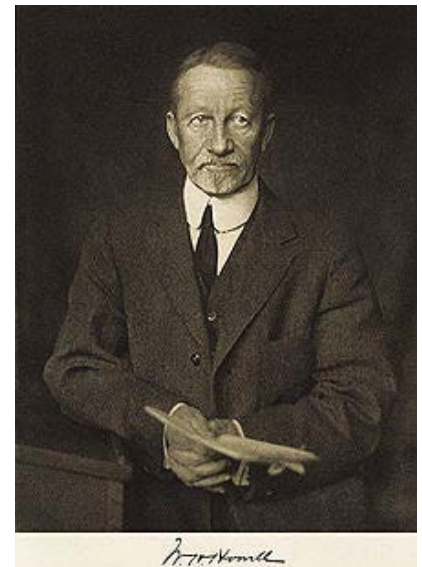
Заведующая кафедрой клинической лабораторной
диагностики и генетики СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Как это было?

1916 - **Jay McLean** (1890 – 1957) - студент 2 курса выделил жирорастворимый фосфатид из ткани печени собаки.



1918 - **William Henry Howell** (1860 – 1945), руководитель **Jay McLean** ввел термин гепарин. Это название он присвоил также водорастворимому полисахаридному антикоагулянту



1930-е – разработка дешевого метода промышленного выделения гепарина в больших количествах и эксперименты на животных по оценке безопасности его применения (Dr. Gordon Murray, 1896-1976)



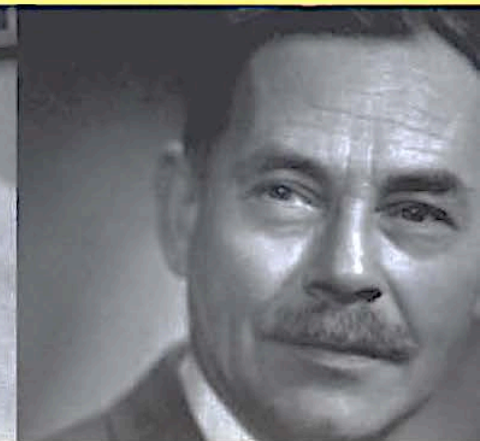
Dr. Charles H Best (1899-1978)



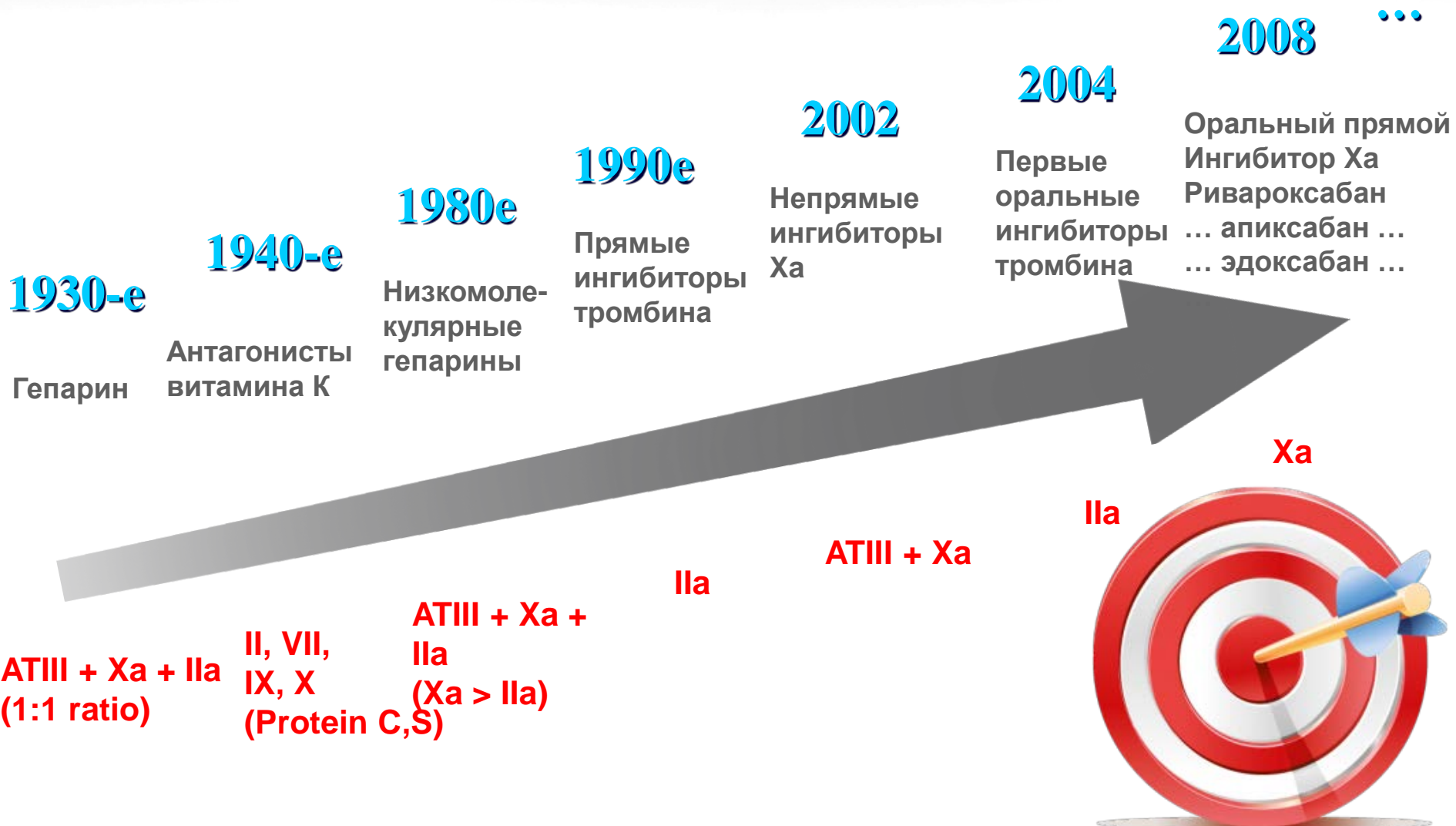
Dr. David A Scott (1892-1971)



Dr. Arthur F Charles (1905-1972)



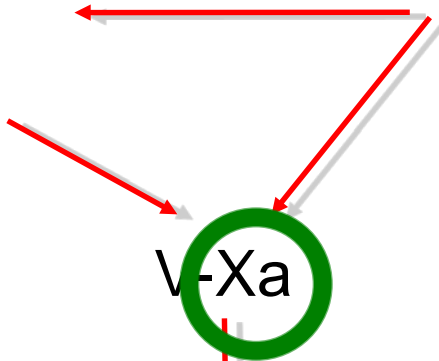
Эволюция антикоагулянтов





XII
XI
IX-VIII

ТФ-VII

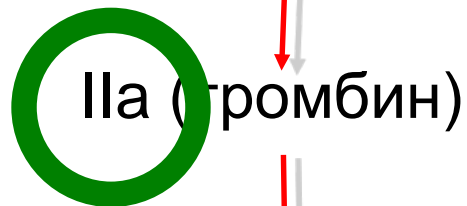


Гепарин:

**Непрямое
ингибирование
через антитромбин**

V-Xa

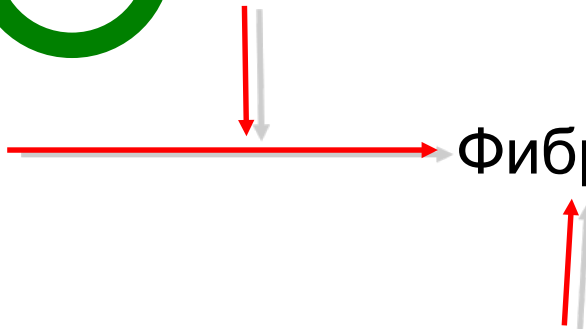
II



Фибриноген

Фибрин

XIII



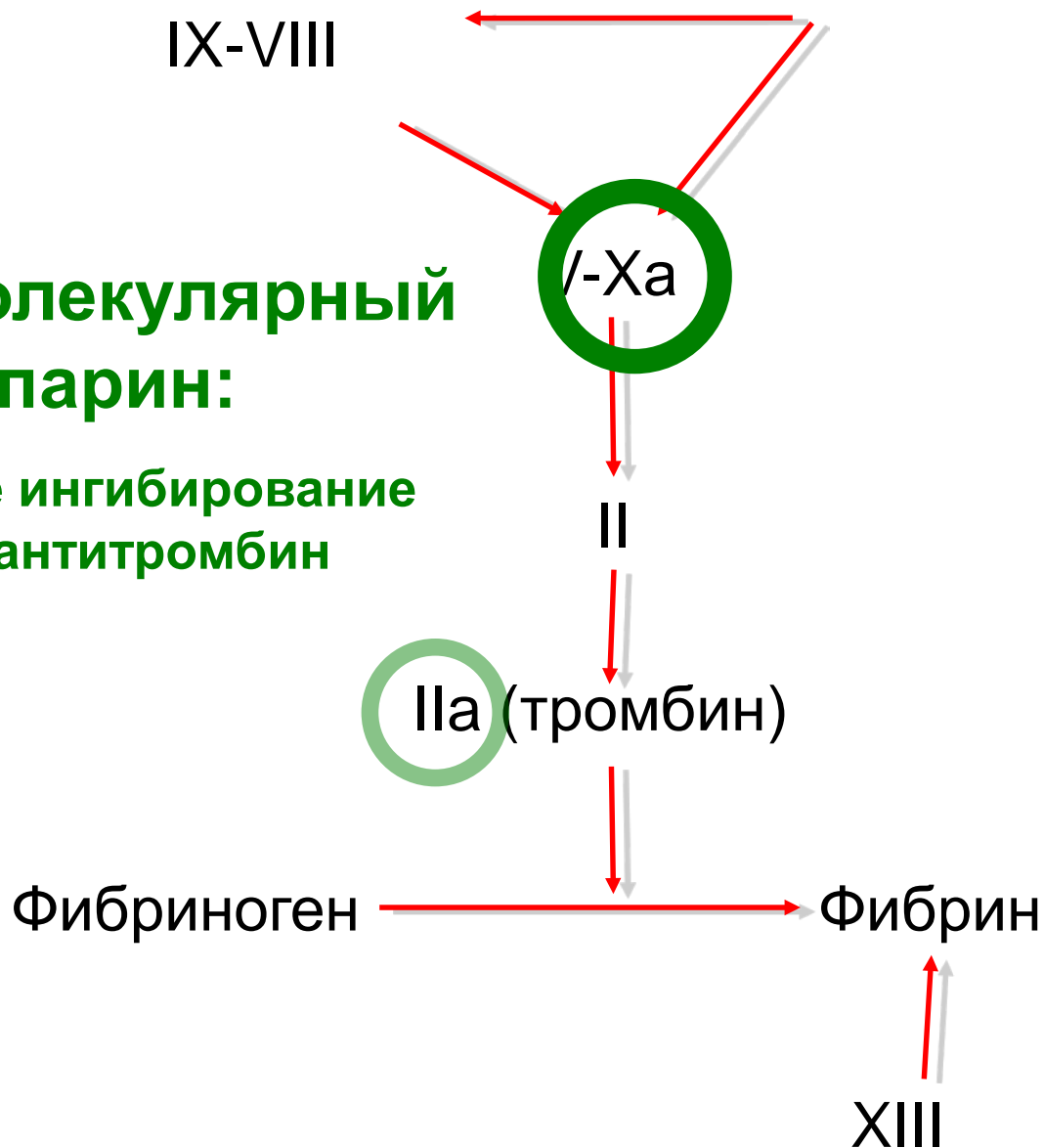


XII
XI
IX-VIII

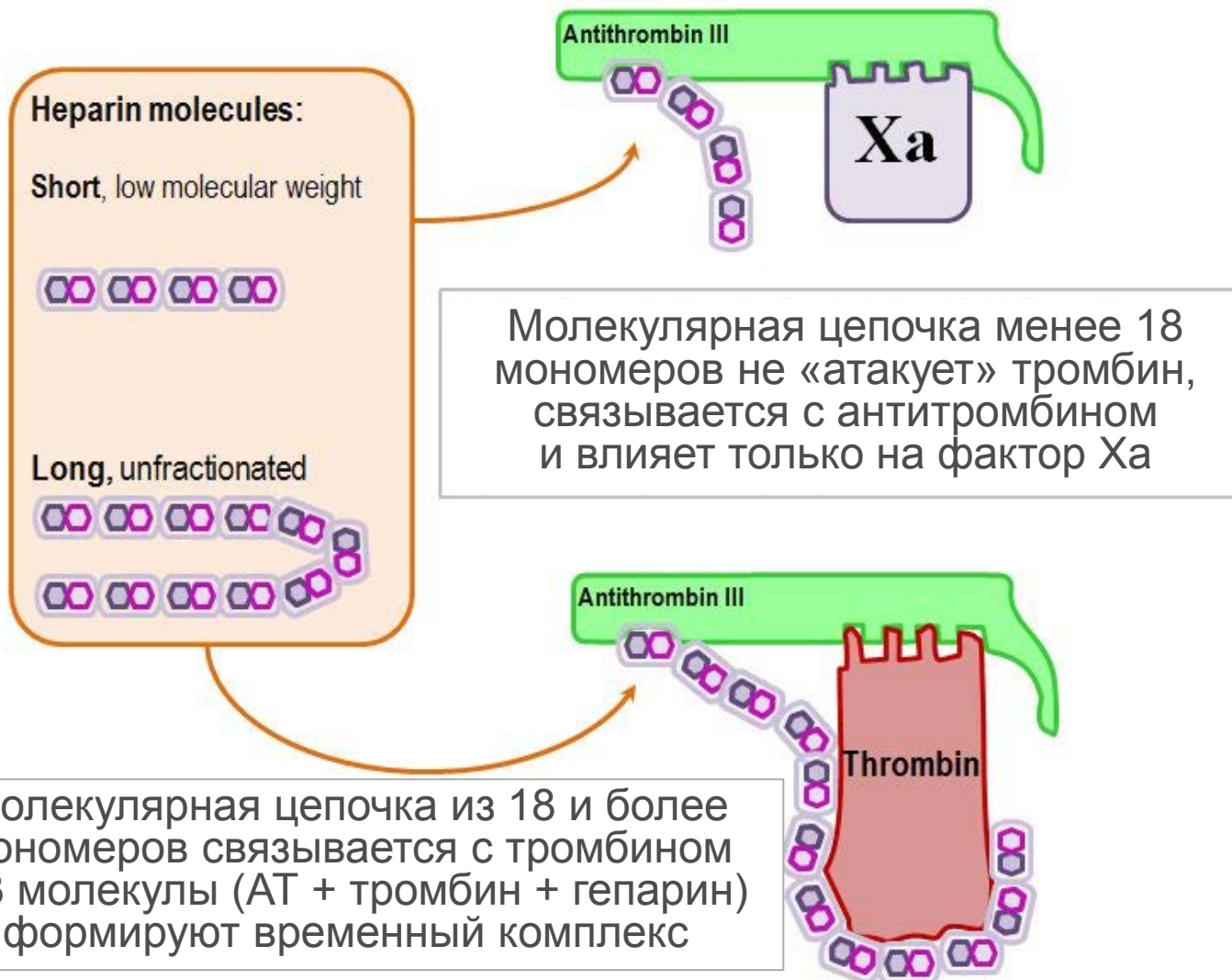
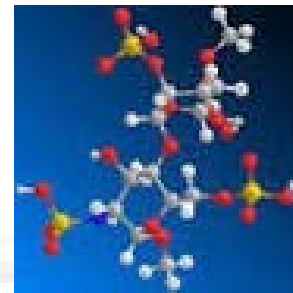
ТФ-VII

Низкомолекулярный гепарин:

Непрямое ингибирование
через антитромбин



Волшебная цифра 18



Сравнение анти-IIa/анти-Xa свойств гепаринов

	НФ гепарин	НМ гепарины
Действие через антитромбин	+	+
Анти-Xa/ анти-IIa активность	1:1	2-4:1
Всасывание при п/к введении	<40%	>90%
Среднее $t_{1/2}$	~1-1,5 ч (в/венно) 8-12 ч (п/кожно)	3-6 ч
Связывание с белками и клетками	+++	+
Взаимодействие с ТФ 4	+++	+
Коагулологический контроль	необходим	чаще не нужен
Выведение	в основном РЭС, немного почки	почки
Антидот	+	±
Иммунная тромбоцитопения	возможна	редко

Проблемы и недостатки НФГ:

- ◆ Короткий период полужизни (30–150 минут)¹
- ◆ Наилучшая управляемость только при непрерывной внутривенной инфузии²
- ◆ Относительно узкое терапевтическое окно^{3,4}
- ◆ Существует значительный риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении и других побочных реакций^{3,5}
- ◆ Низкая биодоступность НФГ, связывание с белками плазмы, непредсказуемый антикоагулянтный эффект^{3,4}.
Необходим лабораторный контроль

1. Hirsh J, et al. *Blood*. 1992;79:1-17.

2. Turpie AG. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1238-1247.

3. Spyropoulos AC. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007;16:431-440.

4. Nutescu EA. *Am J Manag Care*. 2003;9(5 Suppl):S103-S114.

5. Hirsh J, et al. *Circulation*. 2007;116:552-560.

Преимущества НМГ

Свойства

- Отсутствует связывание с белками (за исключением антитромбина)
- Предсказуемый ответ на дозу
- Более длительное время полужизни
- Меньший размер молекулы
- Меньшее влияние на тромбоциты и эндотелий

Преимущества

- Хорошая биодоступность
- Фиксированная доза, или подбор дозы в зависимости от веса
- Не требуется мониторинг терапии
- Режим введения один или два раза в день
- Лучшая абсорбция при подкожном применении
- Меньший риск тромбоцитопении и кровотечений



АССОЦИАЦИЯ
ФЛЕБОЛОГОВ
РОССИИ



INTERNATIONAL UNION
OF PHLEBOLOGY

ISSN 1997-6976

ФЛЕБОЛОГИЯ

№1 - выпуск 2 - 2010



Российские клинические рекомендации

- ◆ Профилактика ВТЭО
- ◆ Лечение ОКС
- ◆ Лечение ВТЭО
- ◆ Поддержка экстракорпоральных методов
- ◆ Профилактика осложнений беременности

Применение НМГ



АССОЦИАЦИЯ
ФЛЕБОЛОГОВ
РОССИИ



INTERNATIONAL UNION
OF PHLEBOLOGY

ISSN 1997-6976 (Print)
ISSN 2308-5601 (Online)

ФЛЕБОЛОГИЯ

№4 - выпуск 2 - 2015 - том 9

Основан в 2007 г.



Российские клинические рекомендации
по диагностике, лечению и профилактике
венозных тромбоэмболических
осложнений (ВТЭО)

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) – средство выбора для тромбопрофилактики

- ◆ *Далтепарин (Фрагмин)* – до 5000 МЕ/сутки
- ◆ *Надропарин (Фраксипарин)* – до 5700 МЕ/сутки
- ◆ *Эноксапарин (Клексан)* – до 4000 МЕ/сутки

Первая инъекция проводится:

- ◆ за 12 часов до плановой операции
- ◆ не позднее 6-12 часов после экстренной операции

Инструкция по медицинскому применению препарата Фрагмин к РУ П N012506/01-050609

Инструкция по медицинскому применению препарата Фраксипарин, доступна на

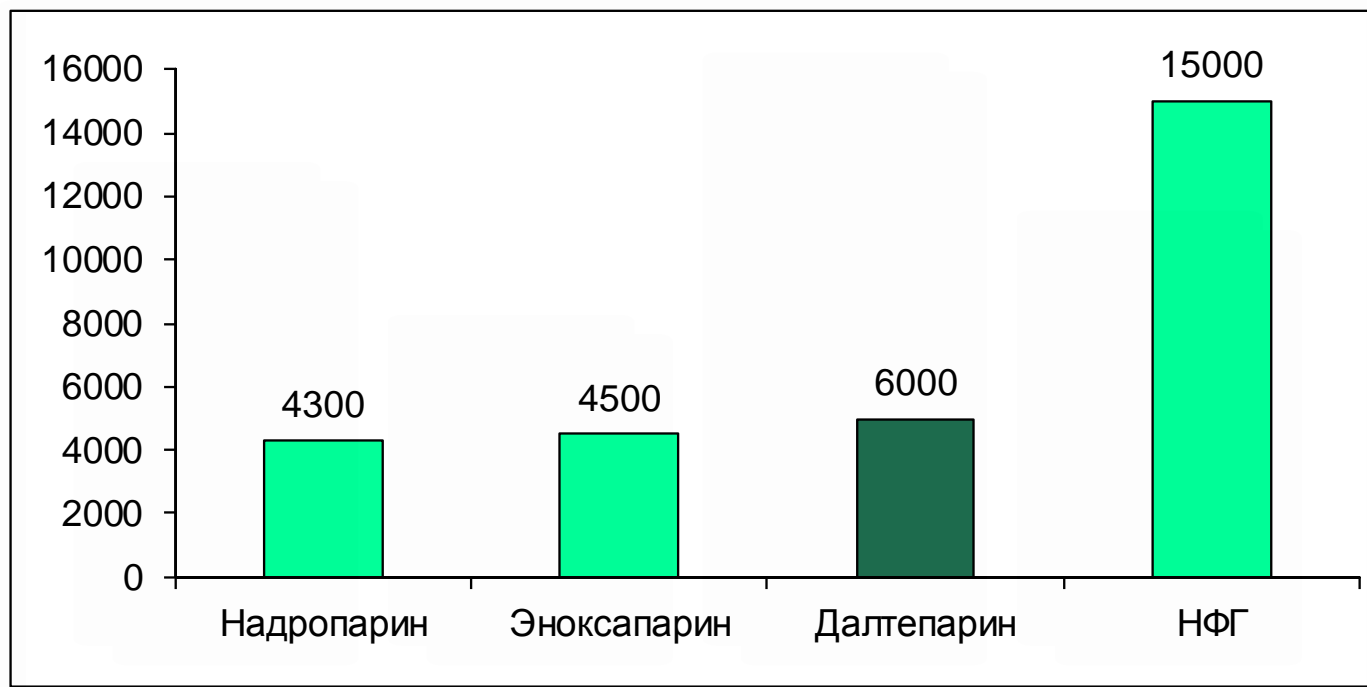
www.vidal.ru/poisk_preparatov/fraxiparine.htm

Инструкция по медицинскому применению препарата Клексан, доступна на

www.vidal.ru/poisk_preparatov/clexant.htm

Дифференциация НМГ по молекулярной массе

Далтепарин имеет более высокую молекулярную массу, чем другие НМГ, его фармакокинетика не зависит исключительно от почечной экскреции



Систематический обзор аккумуляции профилактических доз НМГ у больных с почечной недостаточностью (Eur J Clin Pharmacol (2015) 71:921–929)

Eur J Clin Pharmacol (2015) 71:921–929
DOI 10.1007/s00228-015-1880-5



REVIEW ARTICLE

A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency

Ferdows Atiq¹ · Patricia M.L.A. van den Bemt¹ · Frank W.G. Leebeek² ·
Teun van Gelder^{1,3} · Jorie Versmissen³

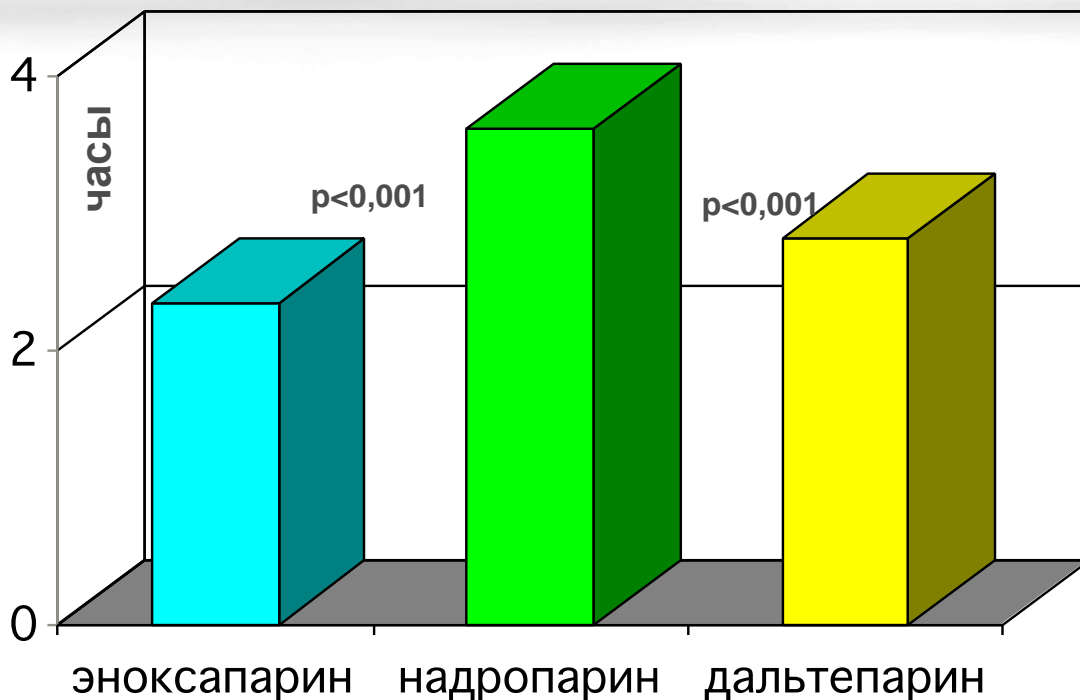
- Профилактические дозы далтепарина и тинзапарина безопасны для больных с почечной недостаточностью, в связи с отсутствием аккумуляции и не требуют снижения дозы
- Профилактические дозы эноксапарина, бемипарина и цертопарина аккумулируются и требуют снижения дозы при клиренсе креатинина <30 мл/мин
- Для надропарина – нет данных для включения в анализ

Скорость всасывания минимальных доз трех НМГ при подкожном введении

ЭНОКСАПАРИН
2000 МЕ анти-Ха (20 мг)

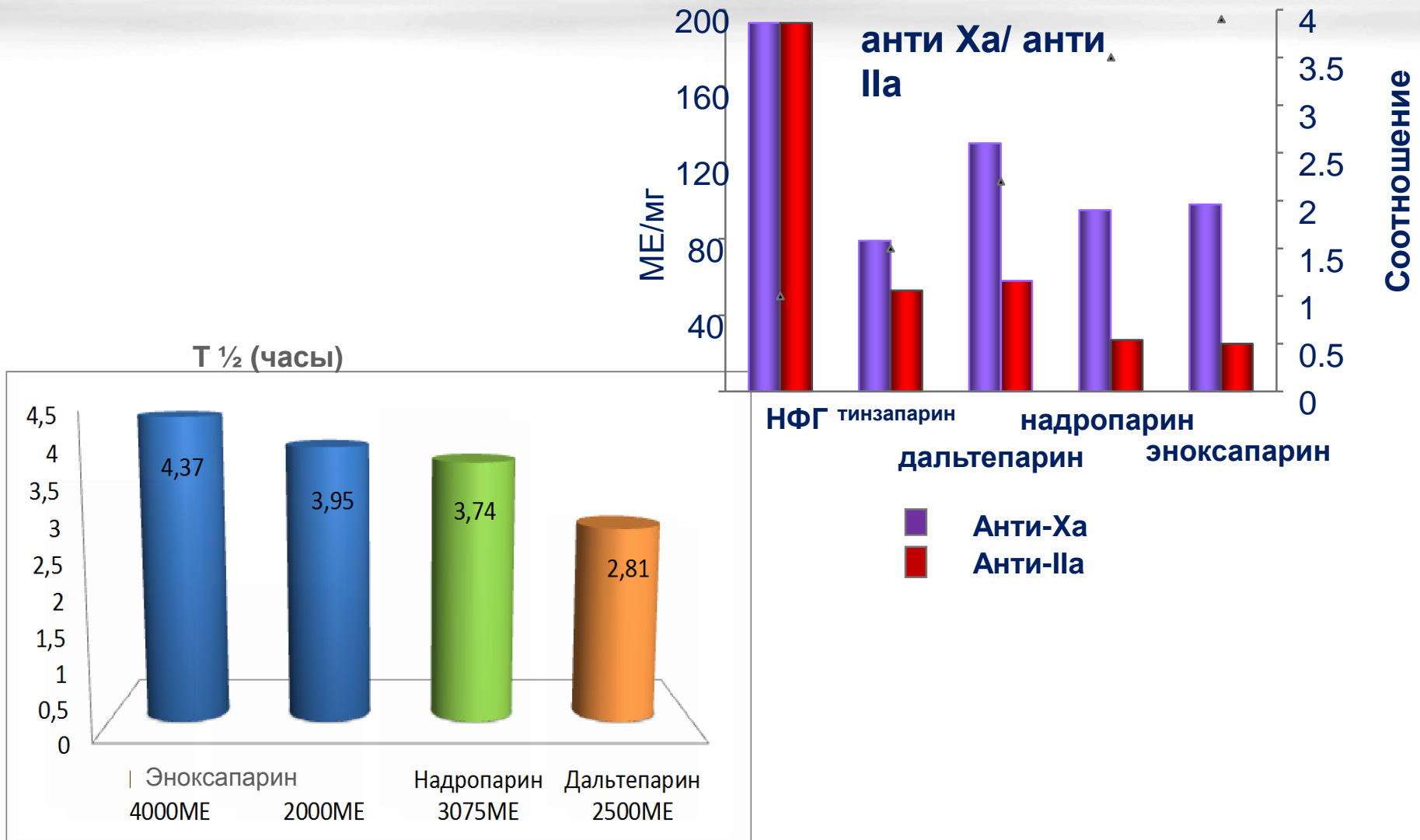
НАДРОПАРИН -
2850 МЕ анти-Ха (0,3 мл)

ДАЛЬТЕПАРИН-
2500 МЕ анти-Ха



Время всасывания эноксапарина при подкожном введении короче, чем у других НМГ

Сравнение анти-Ха активности и периодов полужизни НМГ



АССР 2016

- ◆ Для больных с ТГВ нижних конечностей или ТЭЛА, не имеющих злокачественных новообразований, в качестве долгосрочной антикоагулянтной терапии (первые 3 месяца) отдается предпочтение (suggest ... over) дабигатрану, ривароксабану, апиксабану или эдоксабану перед варфарином (2В)
- ◆ Для больных с ТГВ нижних конечностей или ТЭЛА **на фоне рака** в качестве долгосрочной антикоагулянтной терапии (первые 3 месяца) **отдается предпочтение НМГ** перед варфарином, дабигатраном, ривароксабаном, апиксабаном или эдоксабаном (2С)

Исследование CLOT

- Проспективное рандомизированное контролируемое исследование сравнения НМГ и антагонистов витамина К

◆ Цель исследования:

Выявить, является ли долгосрочная терапия НМГ более эффективной и безопасной, по сравнению с применением пероральных антикоагулянтов у онкологических пациентов с венозной тромбоземболией?

Lee AY et al. *N Engl J Med* 2003; 349:146-153

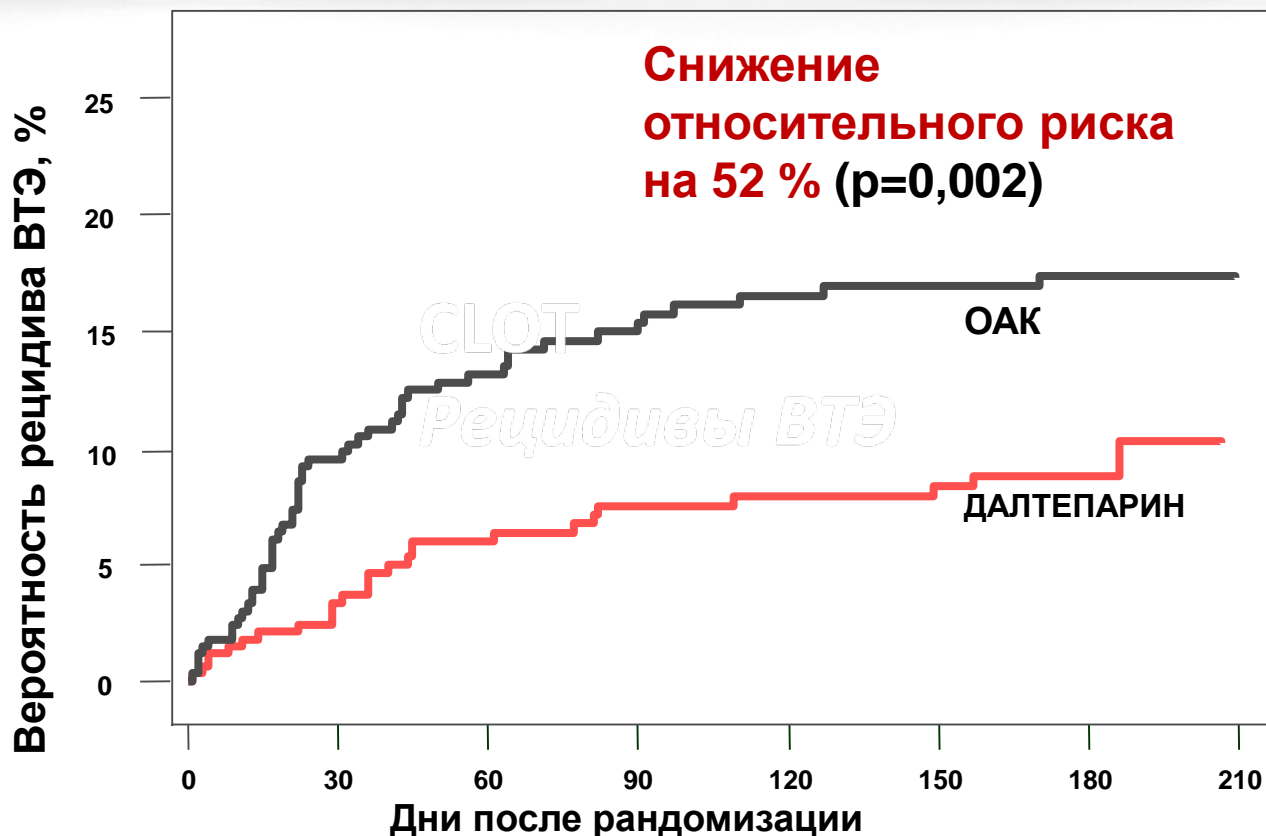
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer

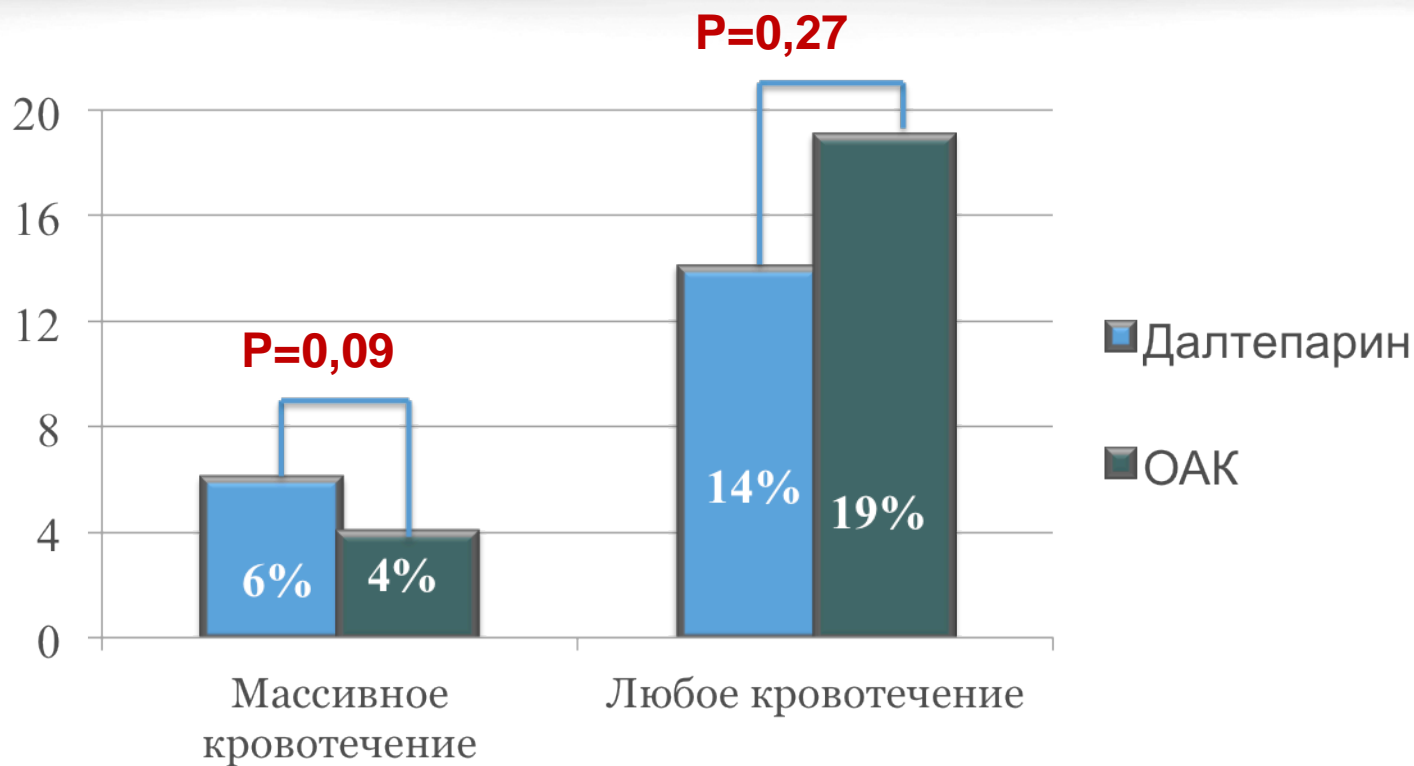
Agnes Y.Y. Lee, M.D., Mark N. Levine, M.D., Ross I. Baker, M.D., Chris Bowden, M.D., Ajay K. Kakkar, M.B., Martin Prins, M.D., Frederick R. Rickles, M.D., Jim A. Julian, M.Math., Susan Haley, B.Sc., Michael J. Kovacs, M.D., and Michael Gent, D.Sc., for the Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators*

Результаты CLOT: Рецидивы ВТЭ



На фоне терапии далтепарином отмечалось достоверное снижение частоты повторных ВТЭО по сравнению с терапией ОАК (8% vs. 15,8%)

Результаты CLOT: частота кровотечений



Частота кровотечений сопоставима в обеих группах терапии

CLOT: Выводы исследования

У онкологических пациентов с ВТЭ терапия далтепарином в течение 6 месяцев по сравнению с пероральной антикоагулянтной терапией

■ в два раза снизила риск развития симптоматического рецидива ТГВ ($p = 0.002$)

■ не связана с увеличением частоты кровотечений

■ пациенты назвали самостоятельные подкожные инъекции препарата в течение всего периода лечения приемлемыми

АССР 2016

Повторные ВТЭО на фоне антикоагулянтной терапии

- ◆ При развитии повторных эпизодов ВТЭ на фоне адекватной (МНО в терапевтическом диапазоне) терапии варфарином или терапии НПОАК (хорошая приверженность) предлагается **временный переход на НМГ** по меньшей мере на 1 месяц (2С)
 - Необходимо решить, действительно ли имел место повторный эпизод ВТЭ
 - Определить приверженность терапии
 - Исключить онкологическое заболевание

НМГ при беременности

- ◆ Не проникает через плацентарный барьер (Bates SM et al. Chest, 2004, 2008)
- ◆ Частота ГИТ низкая
- ◆ Эффект гепаринов при беременности зависит от:
 - гиперволемии,
 - увеличения СКФ, (James et al, 2006; 2009)
 - увеличения связывающих гепарин белков

U.S. Food and Drug Administration

- ◆ Влияние на беременность: категория В (вторая из 5 возможных – А, В, С, D, X) по версии FDA:
 - исследования показали отсутствие риска для развития беременности на экспериментальных моделях;
 - контролируемых исследований на беременных нет

<http://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>

Дозы НМГ в антенатальном и постнатальном периоде (Российские рекомендации 2014, RCOG 2009-2015)



Royal College of
Obstetricians and
Gynaecologists

Setting standards to improve women's health

Масса тела	Эноксапарин	Дальтепарин	Тинзапарин
< 50 kg	20 mg	2500 ед	3500 ед
50–90 kg	40 mg	5000 ед	4500 ед
91–130 kg	60 mg*	7500 ед	7000 ед*
131–170 kg	80 mg*	10000 ед	9000 ед*
> 170 kg	0.6 mg/кг/день*	75 ед/кг/день	75 ед/кг/день*

Варианты: **кратность дозирования обсуждается**

Терапевтическая доза

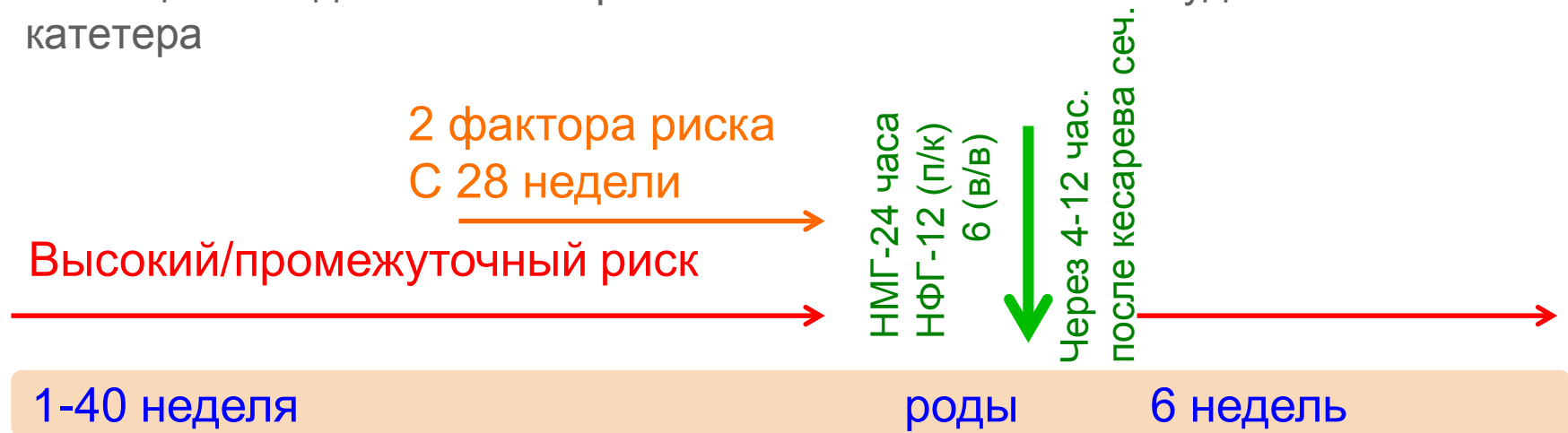
* - доза м.б. разделена на 2 введения

Мониторинг терапии НМГ

- ◆ АПТВ не дает дозо-зависимого результата (в отличии от НФГ)
- ◆ **Полная доза НМГ - анти-фактор Ха активность** – у женщин с экстремальной массой тела (менее 50 кг, более 90 кг), при почечной недостаточности (2015)
- ◆ **Низкие дозы НМГ** – без контроля или через 1 неделю (исключить передозировку)
- ◆ Рутинный подсчет кол-ва тромбоцитов не требуется; при использовании НФГ – каждые 2-3 дня (или через 24 часа при анамнестическом указании на ГИТ) с 4 по 14 день
- ◆ При развитии ГИТ или аллергии на гепарин – **Арикстра (фодапоринукс)**

Предотвращение геморрагических осложнений тромбопрофилактики и терапии (2015)

- ◆ Последняя инъекция НМГ за 24 часа до планового родоразрешения или с началом родовой деятельности
- ◆ Сроки постановки/удаления спинального катетера – 12 часов после инъекции. Введение НМГ через 4 часа после постановки/удаления катетера



Риски кровотечений: кровотечения во время бер-ти, коагулопатия, нарастающая гематома в ране, подозрение на внутрибрюшное кровотечение, послеродовое кровотечение

При необходимости антикоагулянтной терапии препарат выбора - НФГ

Антикоагулянты и кормление грудью

- ◆ НМГ проникает в молоко в очень малом количестве
- ◆ Ни НМГ, ни НФГ не активны при энтеральном приеме и не влияют на состояние ребенка ¹
- ◆ Варфарин на 99% связывается с белками плазмы и не обнаруживается в грудном молоке ^{2,3}

¹ Richter C, Sitzmann J, Lang P, Weitzel H, Huch A, Huch R. Excretion of low molecular weight heparin in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:708–10.

² Clark SL, Porter TF, West FG. Coumarin derivatives and breast-feeding. *Obstet Gynecol* 2000;95:938–40.

³ Orme ML, Lewis PJ, de Swiet M, Serlin MJ, Sibeon R, Baty JD, et al. May mothers given warfarin breast-feed their infants? *Br Med J* 1977;i:1564–5.



Спасибо за внимание !