



# Новые возможности оценки эффективности антитромботической терапии

Гончарова И.В. к.б.н.  
Менеджер по продукции

2018



# Антитромботические препараты

## Антикоагулянты

### Факторы свертывания

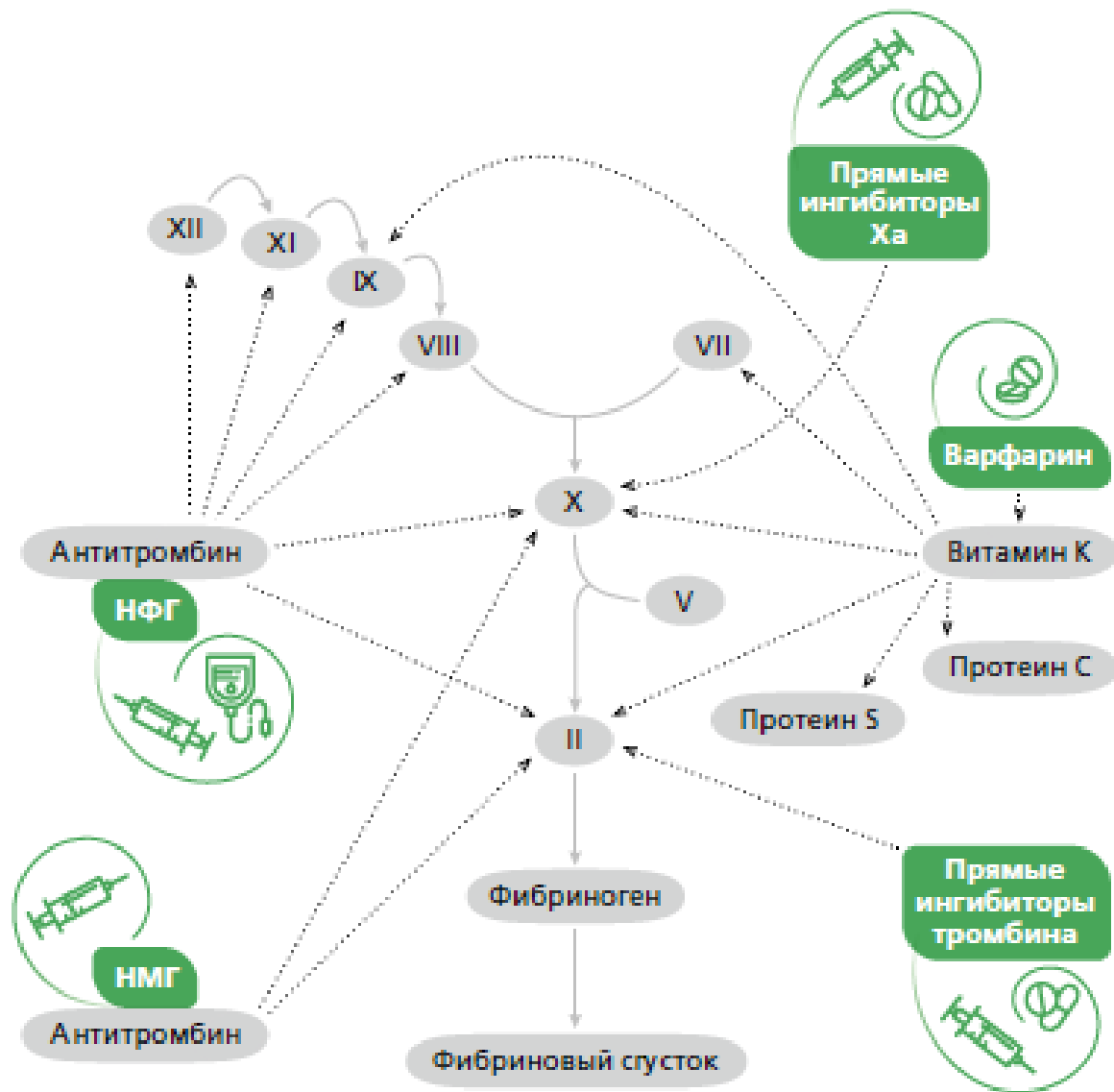
Варфарин  
НФГ  
НМГ (Фрагмин™, Клексан™, Фраксипарин™)  
Дабигатран (Продакса™)  
Ривароксабан (Ксарелто™)  
Апиксабан (Эликвис™)  
Эдоксабан (Ликсиана™)

## Антиагреганты

### Тромбоциты

Аспирин  
Клопидогрел (Плавикс™)  
Прасугрел (Эффиент™)  
Тикагрелор (Брилинта™/Брилик™)  
Эптифибатид (Интегрилин™/Коромакс™)

# Влияние антикоагулянтов на систему гемостаза



# Влияние антикоагулянтов на рутинные лабораторные тесты

	ПВ	АЧТВ	ТВ	Фибриноген Н*	Фибриноген	Д-Димер
Варфарин	+++	+	-	-	-	-
НФГ	+	++	+++	-	+	-
НМГ	-	+	-/+	-	+	-
Дабигатран	+	++	++++	-	+	-
Ривароксабан	++	++	-	-	-	-
Апиксабан	++	+	-	-	-	Нет данных
Эдоксабан	++	+	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных

Прием антикоагулянтов отражается на многих рутинных тестах, но не все тесты подходят для контроля терапии или определения концентрации антикоагулянта

# Низкомолекулярный гепарин

- ❑ Каждый препарат получают по собственной технологии и каждый обладает своим уникальным профилем
- ❑ Не являются взаимозаменяемыми препаратами
- ❑ Антикоагулянтный эффект обеспечивается за счет связи с АТ
- ❑ Угнетает активность Ха и IIa факторов свертывания, преимущественно Ха
- ❑ Более предсказуемый антикоагуляционный ответ
- ❑ Выводится в основном почками

Терапия НМГ не требуют рутинного лабораторного контроля

**NB! Каждые 3-5 дней - контроль количества тромбоцитов**

# Низкомолекулярный гепарин

НМГ	ТМ	Молекулярная масса	Отношение анти-Ха/анти-IIa
Дальтепарин	Фрагмин	6000	2.5
Эноксапарин	Клексан	4500	3.9
Надрапарин	Фраксипарин	4300	3.2



# НМГ, нужен ли лабораторный контроль?

- Геморрагии, тромбозы на фоне терапии
- ОПН, ХПН
- Масса тела менее 50 и более 100кг
- Длительная терапия (более 7-10 дней)
- Риск кровотечений из-за сопутствующих заболеваний
- Беременные

## Лабораторный контроль по Анти-Ха активности

**АЧТВ может удлиняться, но незначительно и не является критерием дозирования препарата**

Hirsh J., Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 188S-203S.

Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? Yes J. HARENBERG  
Department of Internal Medicine and Geriatrics, University Hospital, Mannheim, Germany

# НОАК

- Пероральный прием
- Быстрое действие – подходит для острого ВТЭ
- Предсказуемый ответ на дозу
- Снижена потребность в корректировке дозы
- Низкое влияние других лекарств

**Лабораторный мониторинг не требуется, но может потребоваться  
определение концентрации**

**Рутинные лабораторные тесты не подходят для определения  
концентрации**



# НОАК, измерение концентрации рекомендовано ISTH SSC

- При осложнениях (тромбозе и кровотечениях)
- Перед операцией или другой инвазивной процедурой при приеме лекарства в течении 24 часов или менее
- Если клиренс креатинина меньше 50 мл/мин.
- Определение субтерапевтических и супратерапевтических концентраций у пациентов, принимающих другие лек. средства влияющие на фармакокинетику.
- Определение субтерапевтических и супратерапевтических концентраций у пациентов, имеющих повышенную массу тела.
- Нарушение функции почек
- При подозрении превышения дозы
- Оценить приверженность терапии в случае тромбозов на фоне приема препарата

# НОАК, определение концентрации

	Тест
Дабигатран	Анти IIa
Ривароксабан	Анти Ха
Апиксабан	Анти Ха
Эдоксабан	Анти Ха

## Влияние НОАК на специфические тесты

	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Протеин S (клоттинговый)	++	++	Нет данных
Свободный протеин S (антиген)	-	-	Нет данных
Протеин C (хромогенный)	-	-	Нет данных
Протеин C (клоттинговый)	++	-	Нет данных
Антитромбин (Xa)	-	++	+++
dRVVT скрининг/подтверждение	++	++	++
Факторы II, V, VII	++	++	Нет данных
Факторы VIII, IX, XI, XII	++	++	Нет данных
Фактор XIII	++	-	Нет данных

## НОАК, наблюдаемые значения

	PEAK			Trough		
	Mean	Min	Max	mean	Min	Max
DABI 150	<b>175</b>	117	275	<b>91</b>	61	143
RIVA 20	<b>215</b>	22	535	<b>32</b>	6	239
API 2.5	<b>67</b>	30	153	<b>32</b>	11	90
API 5.0	<b>132</b>	59	302	<b>63</b>	22	177
API 10	<b>251</b>	111	572	<b>120</b>	41	335
EDO 30	--	--	--	<b>27</b>	15	45
EDO 60	--	--	--	<b>36</b>	20	62

armando.tripodi@unimi.it

# Тесты и аналитические платформы для определения эффекта, активности или концентрации антикоагулянтов



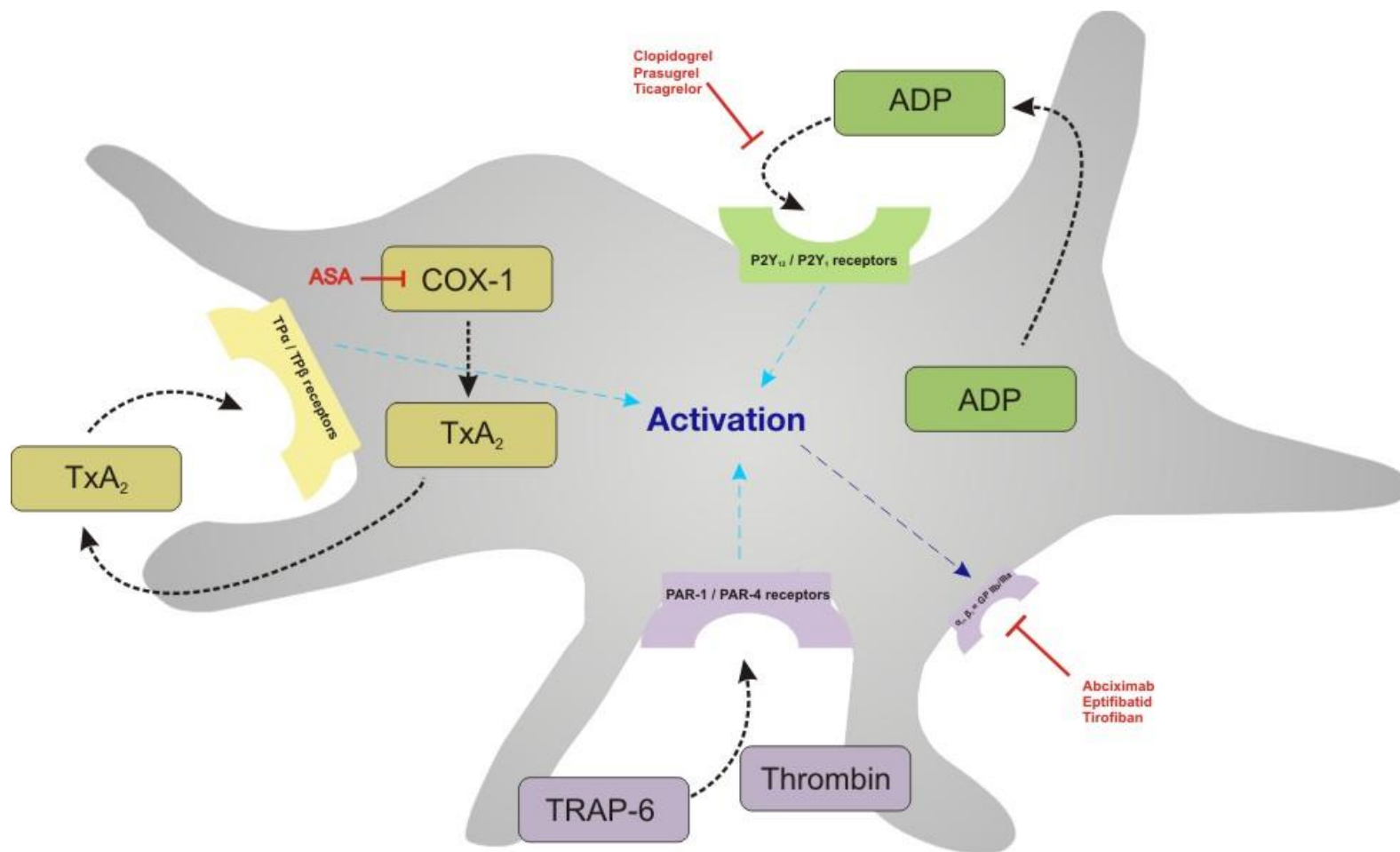
Решение от IL Werfen

Предложение от ЗАО «ФИРМА ГАЛЕН»

	ACL TOP	ACL Elite Pro
Варфарин	<b>МНО</b>	<b>МНО</b>
НФГ	<b>АЧТВ</b>	<b>АЧТВ</b>
НМГ	<b>Анти Ха</b>	<b>Анти Ха</b>
Дабигатран	<b>Анти IIa *</b>	-
Ривароксабан	<b>Анти Ха *</b>	-
Апиксабан	<b>Анти Ха *</b>	-

\* - тесты будут доступны в начале 2019 года

# Действие антиагрегантов на тромбоциты



# Требуется ли лабораторная оценка действия антиагрегантов?

- ❑ По меньшей мере 1 из 3 пациентов, принимающих антиагреганты, не имеет ожидаемого терапевтического эффекта
- ❑ 40% пациентов, принимающих Клопидогрел (Плавикс™), могут неадекватно отвечать на терапию
- ❑ Гиперчувствительность к терапии ассоциирована с повышенным риском кровотечений
- ❑ Индивидуальный ответ на терапию может со временем изменяться

Gurbel, P. et al. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(19):1822-34.

Krasopoulos, G. et al. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008;336(7637):195-8.

Steinhubl, S. et al. Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention Results of the GOLD (AU - Assessing

Ultegra) multicenter study. *Circulation* 2001;103(21):2572-8.

ADAPT DES *Lancet* 2013;382(9692) 614-23.

Aradi D, et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2015 Jul 14;36(27):1762-71. doi: 10.1093/eurheartj/ehv104. Epub 2015 Apr 20

# Тесты и аналитические платформы для определения эффекта антиагрегантов

## VerifyNow Простая и быстрая оценка ответа на антиагрегантную терапию

Решение от IL Werfen

Предложение от ЗАО «ФИРМА ГАЛЕН»



Система VerifyNow определяет активность тромбоцитов путем измерения агрегации тромбоцитов *in vitro* в образце цельной крови

**.P2Y<sub>12</sub> ингибиторы:** (Клопидогрел (Плавикс™), Прасугрел (Эффиент™), Тикагрелор (Брилинта™/Бриликс™))  
**Аспирин**

### Особенности:

**Высокая специфичность для оценки работы именно P2Y<sub>12</sub>**

Картриджная система

Реагенты хранятся при комнатной температуре

РОС

Портативный (вес: 1.8 kg)



# VerifyNow технология

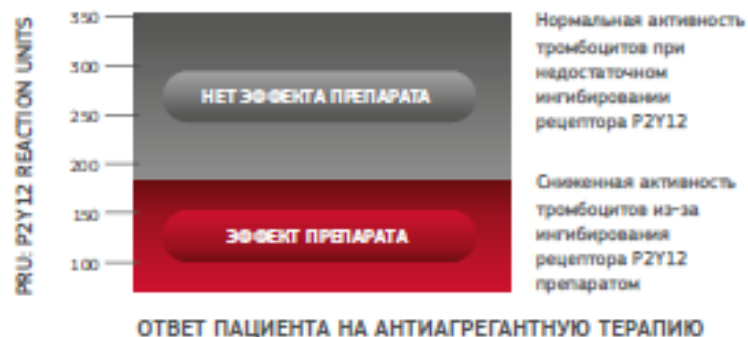
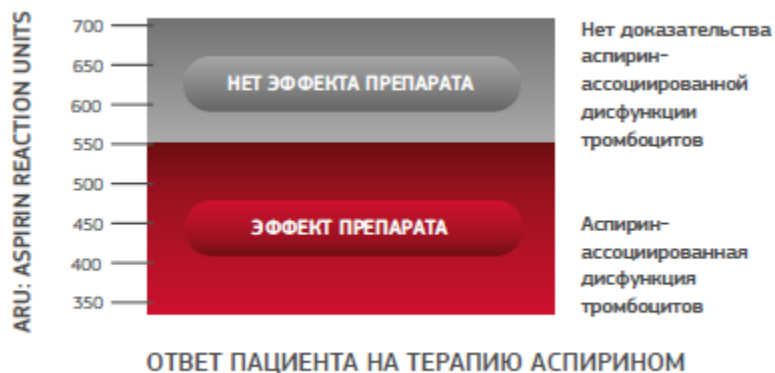
Метод светопропускной агрегометрии

- Не требует никаких манипуляций с образцом, что снижает аналитическую вариабельность;
- Запатентованная, точная и интуитивно понятная технология;
- Золотой стандарт технологии в фармацевтической разработке лекарственных препаратов.



# Преимущества VeriFyNow

- Результаты выражаются как ARU для Аспирина или PRU и % ингибирования для P2Y12
- Количественный результат
- Пороговое значение для ARU 550  
Терапевтическое окно для PRU (98- 208)



# Антитромботические препараты, лабораторное тестирование

## Антикоагулянты

ACL TOP



Варфарин  
НФГ  
НМГ (Фрагмин™, Клексан™, Фраксипарин™)  
Дабигатран (Продакса™)  
Ривароксабан (Ксарелто™)  
Апиксабан (Эликвис™)  
Эдоксабан (Ликсиана™)

## Антиагреганты

VerifyNow



Аспирин  
Клопидогрел (Плавикс™)  
Прасугрел (Эффиент™)  
Тикагрелор (Брилинта™/Брилик™)  
Эптифибатид (Интегрилин™/Коромакс™)



Спасибо за внимание

Гончарова И.В. к.б.н.  
Менеджер по продукции  
[I.Goncharova@galen.ru](mailto:I.Goncharova@galen.ru)

[www.galen.ru](http://www.galen.ru)