

# **Антитромботическая терапия у больных с фибрилляцией предсердий**

**А.Л. Комаров**

**Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова**

**Российский кардиологический научно-производственный комплекс**

**2013 г**

## Тромбоэмболии у больных ФП

- Большинство случаев ТЭ приходится на церебральный бассейн (ишемический инсульт / ТИА)
- Около 30% всех ИИ во взрослой популяции обусловлено ФП
  - Такие инсульты обычно тяжелее, чем атеротромботические (риск смерти / инвалидизации выше в 2 раза)
- Частота ТЭ составляет в среднем ≈ 5% в год
- Необходимость стратификации риска ИИ у конкретного больного ФП (шкалы **CHADS<sub>2</sub>** и **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc**)
- Снижение риска развития ИИ:
  - 20% при использовании аспирина
  - **68% при использовании АВК (варфарин)**
- Успех антиаритмической терапии <во многих случаях, непродолжительный> не дает оснований для отказа от антитромботических препаратов

# Профилактика инсульта при неклапанной ФП: ЧТО НОВОГО?



European Heart Journal (2012) 33, 2719–2747  
doi:10.1093/euroheart/ehs253

ESC GUIDELINES

2012 focused update of the ESC Guidelines  
for the management of atrial fibrillation

An update of the 2010 ESC Guidelines for the management

AHA/ASA Science Advisory

August, 2012;

Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in  
Nonvalvular Atrial Fibrillation

Official publication of



Chest 2012

Antithrombotic and Thrombolytic Therapy  
for Ischemic Stroke : Antithrombotic Therapy  
and Prevention of Thrombosis, 9th ed:  
American College of Chest Physicians  
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines



Всероссийское научное общество  
специалистов по клинической  
электрофизиологии, аритмологии  
и кардиостимуляции



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО



АССОЦИАЦИЯ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ХИРУРГОВ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ФИБРИЛЛАЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ  
Выпуск 2, 2012 г

Конференция Н.И. Тимрогова, ноябрь 2013г

## ЕКО 2012: предпочтительное использование шкалы **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc** для оценки риска ТЭ

### Баллы

Congestive heart failure or LVEF ≤ 35%	1
Hypertension	1
Age ≥ 75 years	2
Diabetes	1
Stroke/TIA/systemic embolism	2
Vascular disease (MI/PAD/aortic plaque)	1
Age 65-74 years	1
Sex category (female)	1

Частота ИИ (% в год)  
и число баллов  
**CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc**

Score of 1	1.3%
Score of 2	2.2%
Score of 3	3.2%
Score of 4	4.0%
Score of 5	6.7%
Score of 6	9.8%
Score of 7	9.6%
Score of 8	6.7%
Score of 9	15.2%

Конференция в НМЦДИМ Н.И.Пирогова, ноябрь 2012

# ЕКО 2012: предпочтительное использование шкалы **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc** для оценки риска ТЭ

Баллы

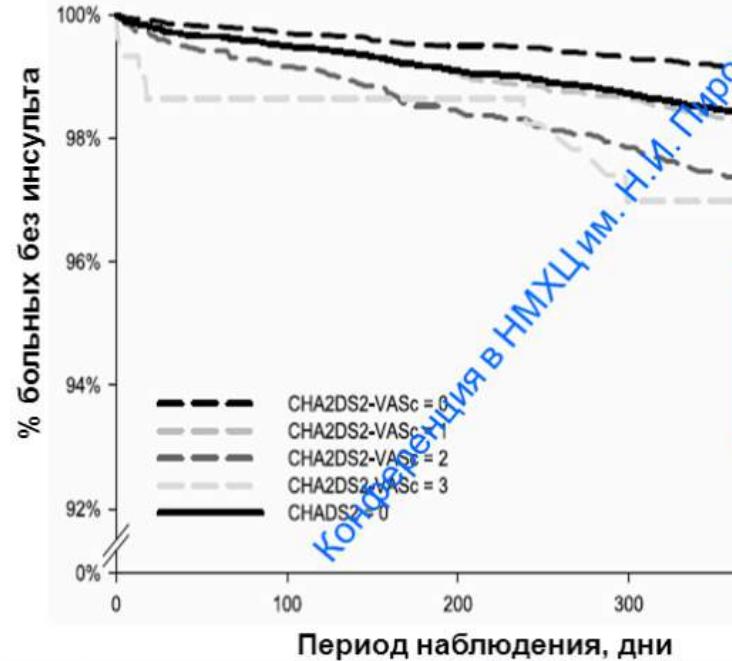
ХСН / дисфункция ЛЖ	1
Артериальная гипертония	1
Возраст ≥ 75 лет	2
Диабет	1
ИИ / ТИА / сист. эмболии	2
Сосудистые заболевания (атеросклероз)	1
Возраст 65 – 74 года	1
Женский пол	1

Н.И. Гиршова, ноябрь 2012

Частота ИИ (% в год)  
и число баллов  
**CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc**

<b>Score of 1</b>	<b>1.3%</b>
<b>Score of 2</b>	<b>2.2%</b>
<b>Score of 3</b>	<b>3.2%</b>
<b>Score of 4</b>	<b>4.0%</b>
<b>Score of 5</b>	<b>6.7%</b>
<b>Score of 6</b>	<b>9.8%</b>
<b>Score of 7</b>	<b>9.6%</b>
<b>Score of 8</b>	<b>6.7%</b>
<b>Score of 9</b>	<b>15.2%</b>

# Инсульты у больных ФП «низкого» риска (0-1 балла по шкале CHADS2) Датский национальный регистр ФП, n = 47.576



	1 year follow-up		
	Person-years	Events	Stroke rate (95%CI)
CHADS <sub>2</sub> score 0–1	40,272	1,405	3.49 (3.31–3.68)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 0	6,919	58	0.84 (0.65–1.08)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 1	8,880	159	1.79 (1.53–2.09)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 2	11,863	435	3.67 (3.34–4.03)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 3	11,473	660	5.75 (5.33–6.21)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 4	1,137	93	8.18 (6.68–10.02)
CHADS <sub>2</sub> score = 0	17,327	275	1.59 (1.41–1.79)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 0	6,919	58	0.84 (0.65–1.08)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 1	6,811	113	1.75 (1.46–2.09)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 2	3,347	90	2.69 (2.19–3.31)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 3	250	8	3.20 (1.60–6.40)
CHADS <sub>2</sub> score = 1	22,945	1,130	4.92 (4.65–5.22)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 1	2,069	40	1.93 (1.42–2.64)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 2	8,516	345	4.05 (3.65–4.50)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 3	11,223	652	5.81 (5.38–6.27)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 4	1,137	93	8.18 (6.68–10.02)

Thromb Haemost 2012; 107: 1172–1179

## ЕКО 2012: предпочтительное использование шкалы **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc** для оценки риска ТЭ

	Баллы	Частота ИИ (% в год) и число баллов <b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc</b>
ХСН / дисфункция ЛЖ	1	Score of 1 1.3%
Артериальная гипертония	1	Score of 2 2.2%
Возраст ≥ 75 лет	2	Score of 3 3.2%
Диабет	1	Score of 4 4.0%
ИИ / ТИА / сист. эмболии	2	Score of 5 6.7%
Сосудистые заболевания (атеросклероз)	1	Score of 6 9.8%
Возраст 65 – 74 года	1	Score of 7 9.6%
Женский пол	1	Score of 8 6.7%
Назначение антитромботической терапии больным с суммой баллов ≥ 1 исключение – женщины (1 балл) моложе 65 лет с изолированной ФФ		Score of 9 15.2%

Конференция в НМЦИМ: Н.И.Пирогова, ноябрь 2012

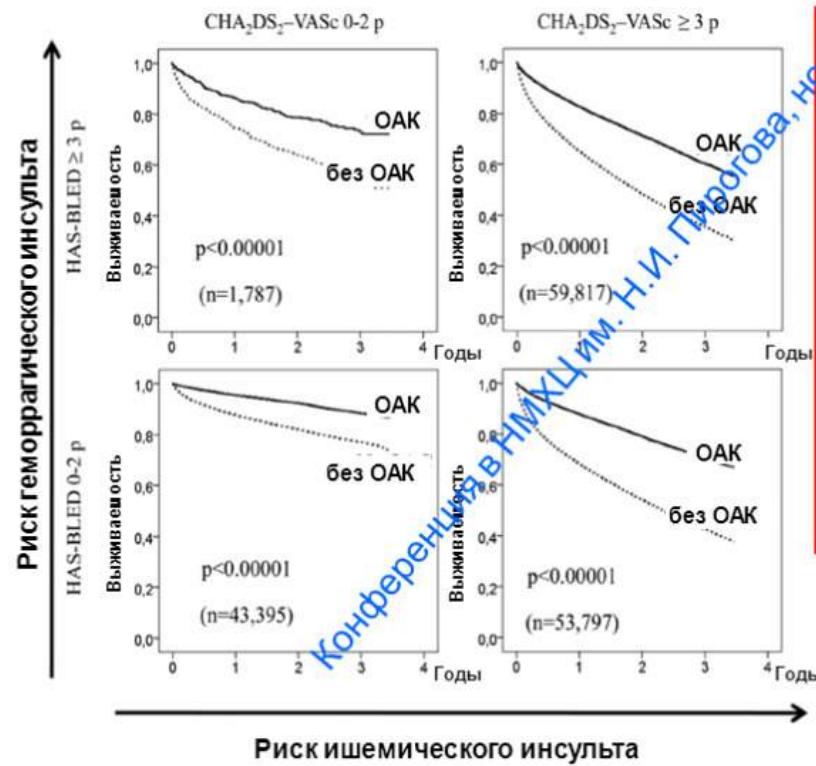
## ЕКО 2012: предпочтительное использование шкалы HAS-BLED для оценки риска кровотечений

Показатель		Балл
Hypertension	Гипертония (АД > 160 мм рт ст)	1
Abnormal liver and renal function	Нарушение функции печени и почек (по 1 баллу)	1 или 2
Stroke	Инсульт в анамнезе	1
Bleeding	Кровотечение в анамнезе, анемия	1
Labile INRs	Нестабильность МНО (<60% в терапевт. диапазоне)	1
Elderly	Возраст > 65 лет	1
Drugs or alcohol	Лекарственные взаимодействия, алкоголь (по 1 баллу)	1 или 2
<b>Высокий риск кровотечений</b>		Сумма баллов $\geq 3$

*Шкала HAS-BLED необходима для правильной оценки и коррекции (если возможно) ФР кровотечений, а также для выбора антитромботического препарата.*

# Эффективность и безопасность ОАК у больных с ФП

Шведское когортное исследование, n = 170.292



•Почти у всех больных ФП риск развития ИИ в отсутствии антикоагулянтов существенно превышает риск развития в/ч кровоизлияний на фоне лечения

Gregory Y.H. Lip и соавт., 2012г

•Высокий риск кровотечений не является основанием для отказа от антитромботического лечения.

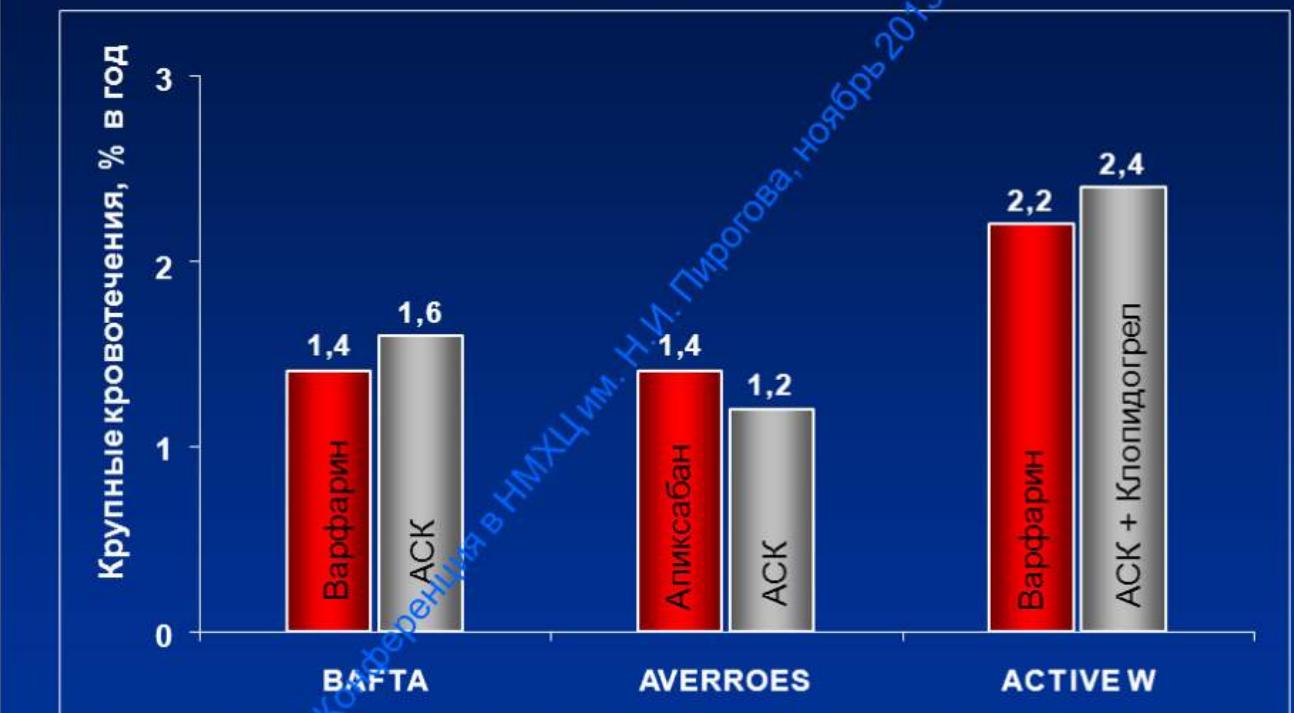
Рекомендация ЕКО, 2012г

Риск ишемического инсульта

Circulation. 2012;125:2298-2307

Конференция в НИЦ им. Н.И. Пирогова, Ноябрь 2013г

- Частота развития крупных кровотечений одинакова при использовании варфарина и двойной АТТ



- назначение антиагрегантов может быть рассмотрено <только> **при отказе большого** принимать любой пероральный антикоагулянт

Рекомендация ЕКО, 2012 г

# Назначение ОАК у больных с неклапанной ФП (рекомендации ЕКО 2012 г)

## Рекомендация:

Класс  
доказательств

У больных с количеством баллов CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC ≥ 2,  
назначение ОАК:

- антагониста витамина К (МНО 2-3) или
  - прямого ингибитора тромбина (дабигатран) или
  - ингибитора ФХа (ривароксабан, апиксабан)
- ... рекомендуется при отсутствии противопоказаний

I	A
---	---

У больных с количеством баллов CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC = 1,  
назначение ОАК:

- антагониста витамина К (МНО 2-3) или
  - прямого ингибитора тромбина (дабигатран) или
  - ингибитора ФХа (ривароксабан, апиксабан)
- ... следует рассмотреть, принимая во внимание риск  
геморрагий и предпочтения больного

IIa	A
-----	---

# Назначение ОАК у больных с неклапанной ФП (рекомендации ЕКО 2012 г)

## Рекомендация:

У больных с количеством баллов CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC ≥ 2,  
назначение ОАК:

- антагониста витамина К (МНО 2-3) или
  - прямого ингибитора тромбина (дабигатран) или
  - ингибитора Ф Xa ( rivaroxaban, apixaban)
- ... рекомендуется при отсутствии противопоказаний

У больных с количеством баллов CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC = 1,  
назначение ОАК:

- антагониста витамина К (МНО 2-3) или
  - прямого ингибитора тромбина (дабигатран) или
  - ингибитора Ф Xa ( rivaroxaban, apixaban)
- ... следует рассмотреть, принимая во внимание риск  
геморрагий и предпочтения больного

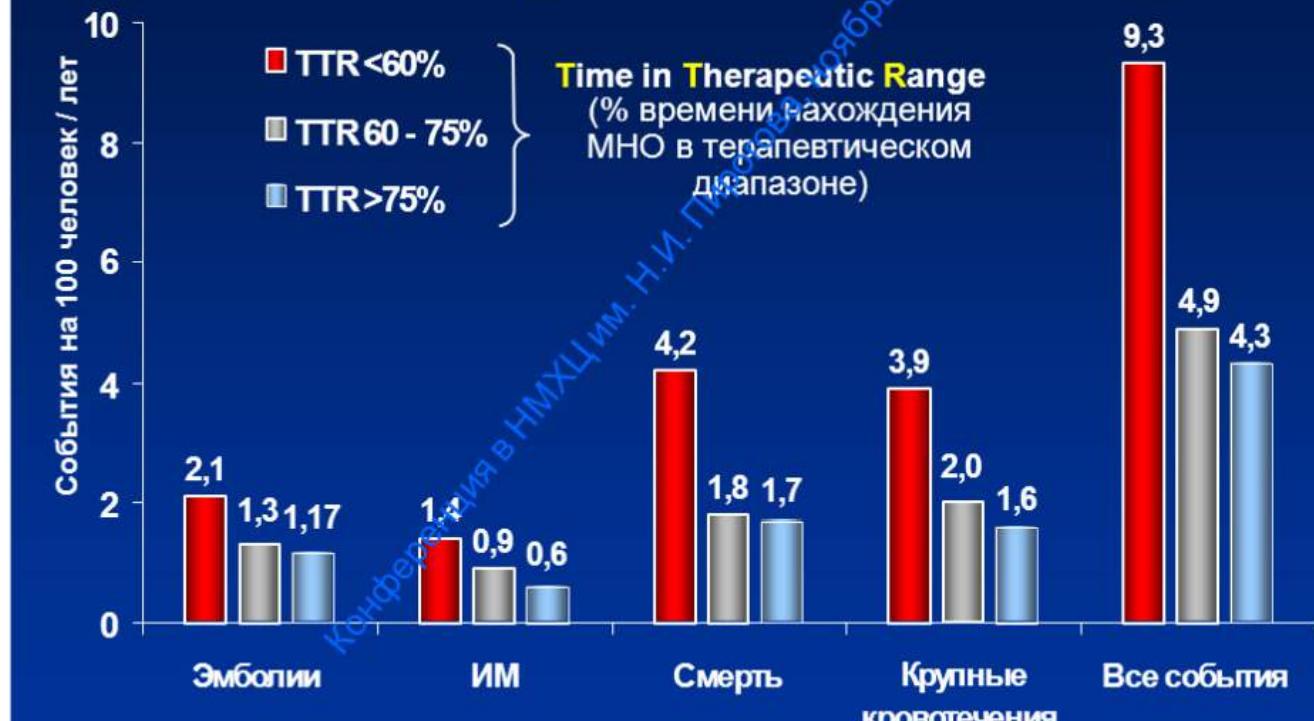
Какой  
ОАК  
выбрать?

## Варфарин у больных ФП

- Стандарт антитромботической терапии при ФП на протяжении  $\approx$  20 лет
- Высокая эффективность:  $\downarrow$  ОР инсульта на 68% ( $\downarrow$  31 / 1000 пролеченных больных за 1 год)
- Относительная безопасность: частота крупных кровотечений в рандомизированных исследованиях  $\approx$  1,4% в год (vs  $\approx$  1% на АСК / плацебо)
- Хорошо разработанный лабораторный метод контроля – МНО (терапевтический диапазон 2-3 при отсутствии механических протезов клапанов сердца)

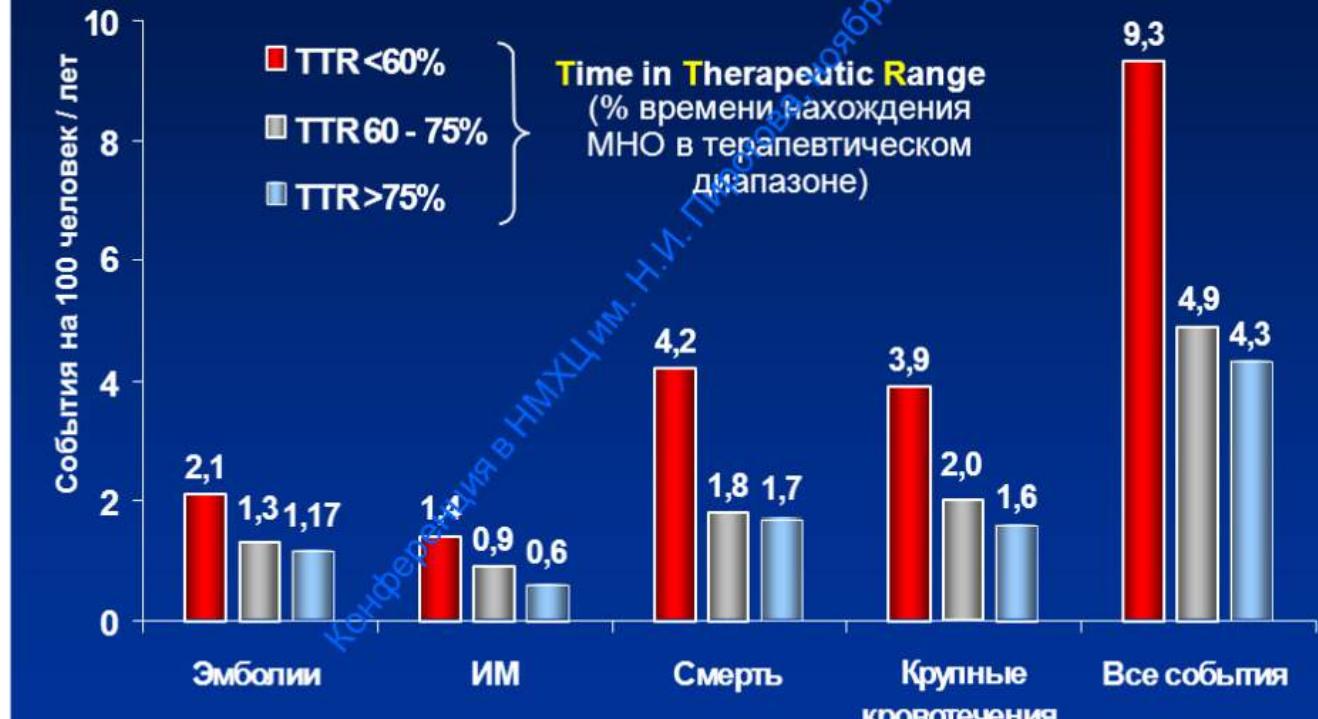
*Stroke 2012;43:published online August 2, 2012*

## Основа эффективности и безопасности терапии варфарином – поддержание терапевтического уровня МНО



*SPORTIF III and V (Arch. Intern. Med 2007 12;167(3):239-45).*

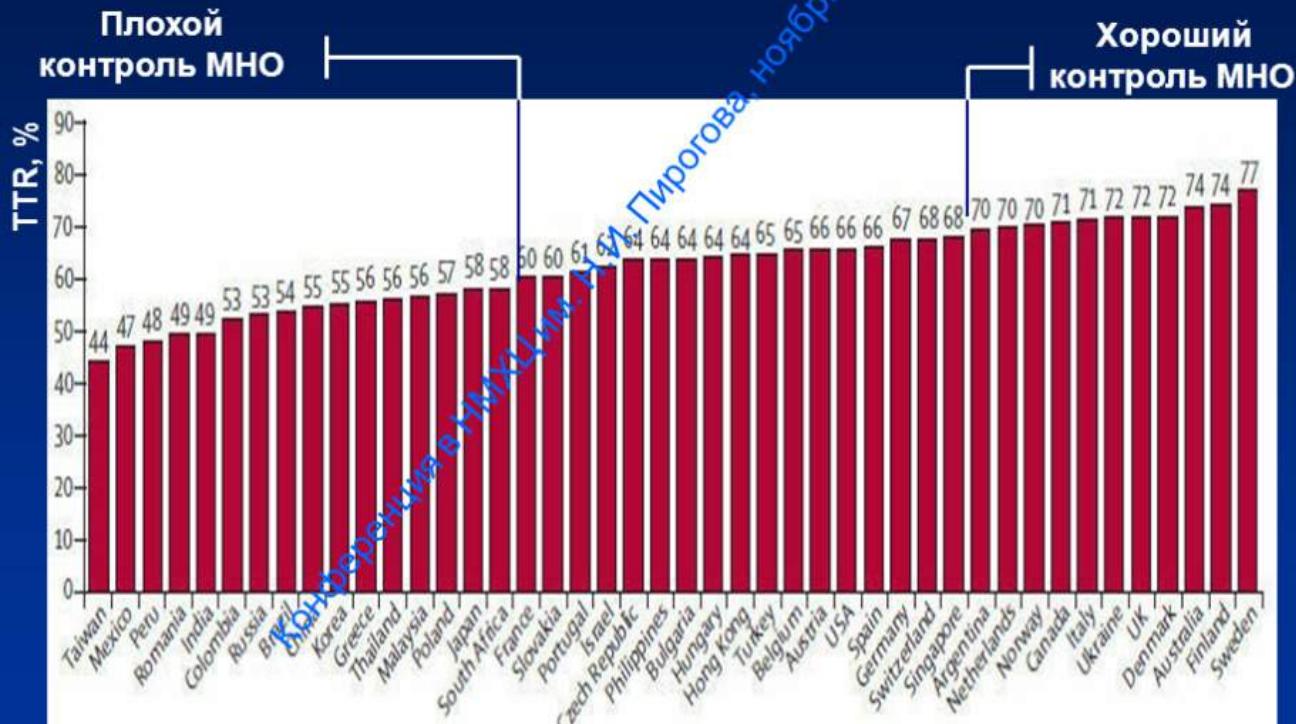
## ЕКО: для конкретного больного оптимальным следует считать TTR >70%



*SPORTIF III and V (Arch. Intern. Med 2007 12;167(3):239-45).*

## Часто ли удается поддерживать целевой уровень МНО?

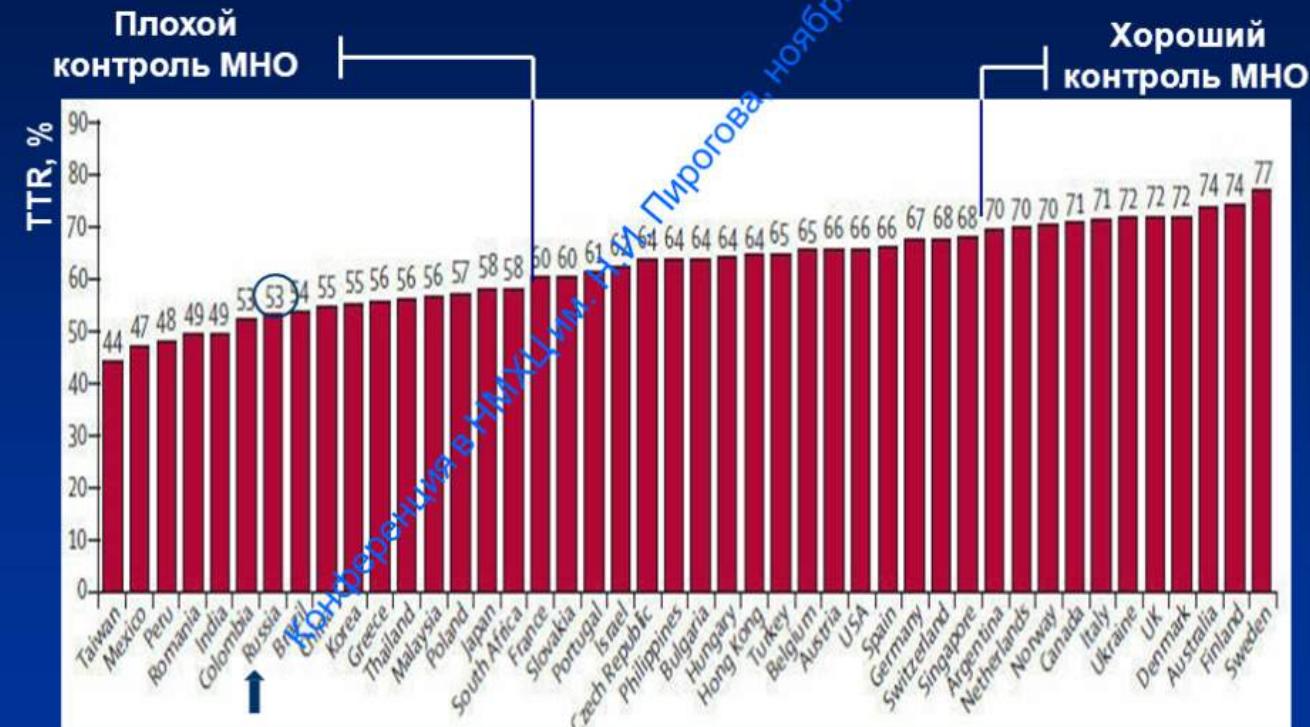
(исследование RELY: больные, получавшие варфарин)



[www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Vol 376 September 18, 2010

...хороший контроль МНО обеспечивается в странах с развитой системой здравоохранения и высокими социально-экономическими и образовательными стандартами

Lars Wallentin



[www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Vol 376 September 18, 2010

# Как обеспечить целевой уровень МНО

ACCP 2012г: Рекомендации по терапии ОАК

- Учет факторов, определяющих фармакокинетику и фармакодинамику варфарина (возраста, сопутствующей патологии, пищевого рациона, лекарственных взаимодействий и, возможно, генетических факторов).
- Оптимальная частота контроля МНО:
  - до достижения стабильного уровня МНО: каждые 1-2 дня;
  - при стабильном МНО: 1 раз в 4-6 недель;
  - более частый контроль МНО: в начале лечения, у пожилых, при соматической отягощенности (ХСН, диабет и т.д.), при изменении пищевого рациона / сопутствующей терапии, при высоком риске кровотечений и др.
- Патронаж больных (коагуляционная клиника, обеспечение самоконтроля МНО)

Chest 2012;141:e44S-e88S

# Возможный алгоритм подбора дозы варфарина

www.WarfarinDosing.org

Клинические показатели

Лекарственные взаимодействия

Фармакогенетика

Required Patient Information

Age: \_\_\_\_\_ Sex: -Select- Ethnicity: -Select-

Race: -Select-

Weight: \_\_\_\_\_ lbs or \_\_\_\_\_ kgs

Height: ( \_\_\_\_\_ feet and \_\_\_\_\_ inches) or ( \_\_\_\_\_ cms)

Smokes: -Select- Liver Disease: -Select-

Indication: -Select-

Baseline INR: \_\_\_\_\_ Target INR: \_\_\_\_\_  Randomize & Blind

Amiodarone/Cordarone® Dose: \_\_\_\_\_ mg/day

Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor: -Select-

Any azole (eg, Fluconazole): -Select-

Sulfamethoxazole/Septa/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim: -Select-

Genetic Information

VKORC1-1619/3673: Not available/pending

CYP2F2 V433M: Not available/pending

GGOT1fs11676382: Not available/pending

CYP2C9\*2: Not available/pending

CYP2C9\*3: Not available/pending

CYP2C9\*5: Not available/pending

CYP2C9\*6: Not available/pending

Accept Terms of Use

# Как обеспечить целевой уровень МНО

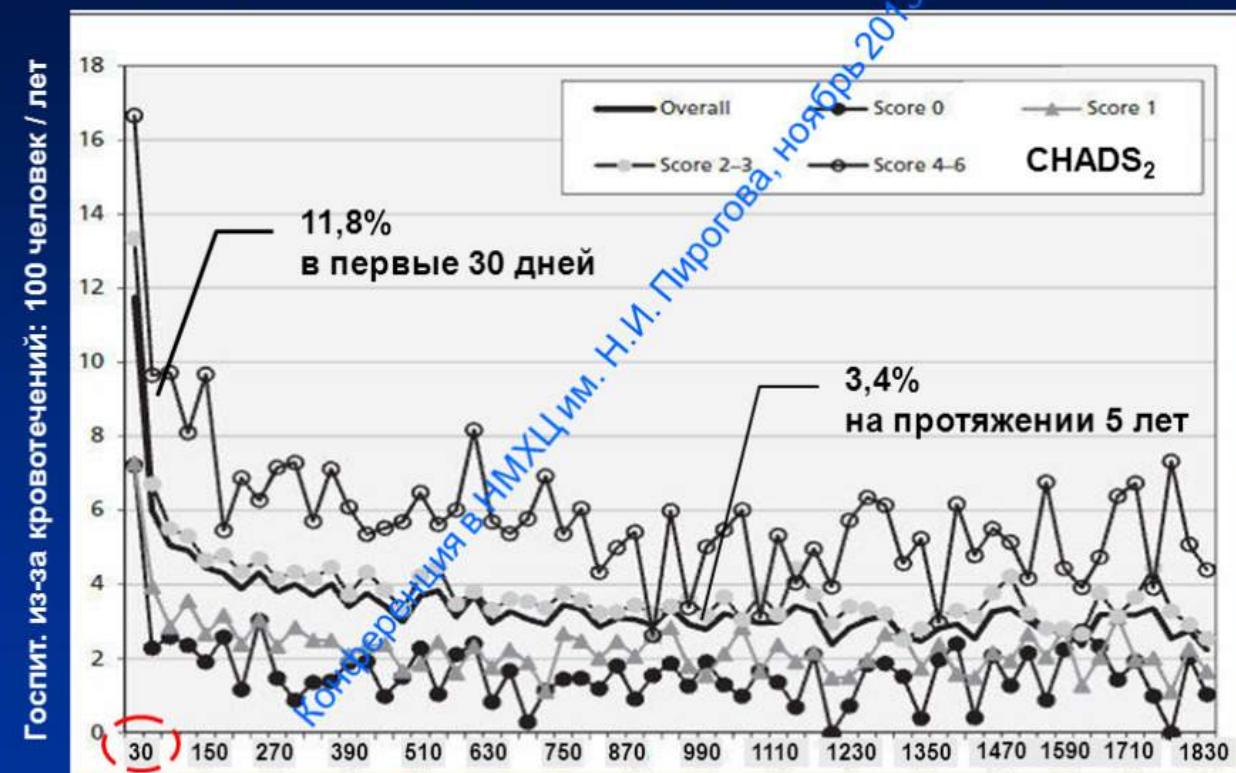
ACCP 2012г: Рекомендации по терапии ОАК

- Учет факторов, определяющих фармакокинетику и фармакодинамику варфарина (возраста, сопутствующей патологии, пищевого рациона, лекарственных взаимодействий и, возможно, генетических факторов).
- **Оптимальная частота контроля МНО:**
  - до достижения стабильного уровня МНО: каждые 1-2 дня;
  - при стабильном МНО: 1 раз в 4-6 недель;
  - более частый контроль МНО: в начале лечения, у пожилых, при соматической отягощенности (ХСН, диабет и т.д.), при изменении пищевого рациона / сопутствующей терапии, при высоком риске кровотечений и т.д.
- **Патронаж больных** (коагуляционная клиника, обеспечение самоконтроля МНО)

Chest 2012;141:e44S-e88S

## Частота кровотечений на фоне терапии варфарином

(Популяционное когортное исследование, n=125.195; Онтарио)



CMAJ 2012. DOI:10.1503/cmaj.121218

## Частота кровотечений на фоне терапии варфарином

(Популяционное когортное исследование, n=125195; Онтарио)



CMAJ 2012. DOI:10.1503/cmaj.121218

# Как обеспечить целевой уровень МНО

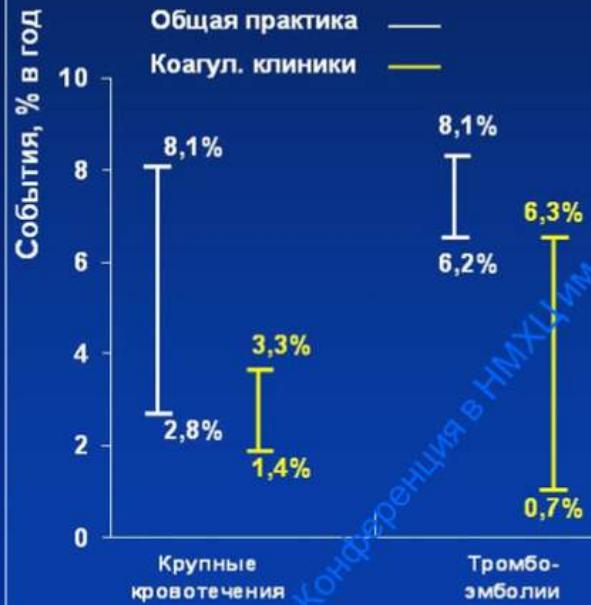
ACCP 2012г: Рекомендации по терапии ОАК

- Учет факторов, определяющих фармакокинетику и фармакодинамику варфарина (возраста, сопутствующей патологии, пищевого рациона, лекарственных взаимодействий и, возможно, генетических факторов).
- **Оптимальная частота контроля МНО:**
  - до достижения стабильного уровня МНО: каждые 1-2 дня;
  - при стабильном МНО: 1 раз в 4-6 недель;
  - более частый контроль МНО: в начале лечения, у пожилых, при соматической отягощенности (ХСН, диабет и т.д.), при изменении пищевого рациона / сопутствующей терапии, при высоком риске кровотечений и т.д.
- **Патронаж больных** (коагуляционная клиника, обеспечение самоконтроля МНО)

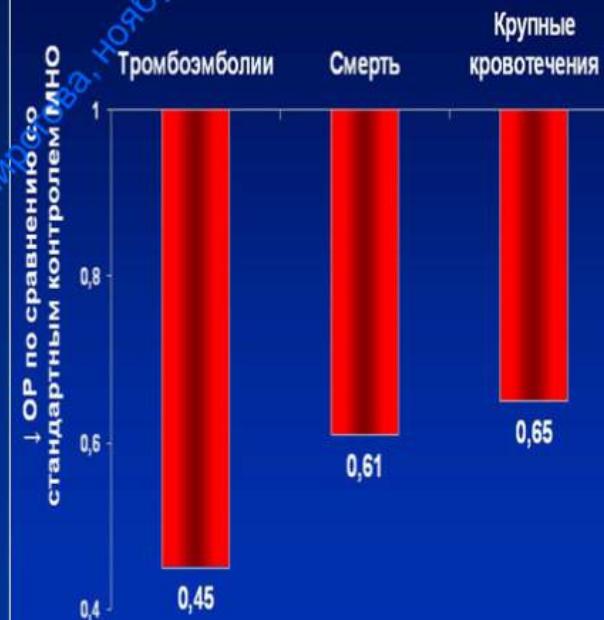
Chest 2012;141:e44S-e88S

# Патронаж больных, получающих варфарин

Роль коагуляционных клиник  
(когортное исследование)



Самоконтроль МНО (коагучек)



*Am J Med . 1998; 105( 2): 91-99*  
*Mayo Clin Proc . 1995 ; 70 ( 8 ): 725 - 733*  
*Lancet 1996 ; 348 ( 9025 ): 423 - 428*  
*Br J Haematol 2005 ; 128 ( 4 ): 513 - 519*

*Lancet 2006 ; 367 ( 9508 ): 404 - 411*

# Недостатки варфарина

- Медленное начало и медленное прекращение действия
- Узкое терапевтическое окно
- Влияние на антикоагулянтный эффект варфарина некоторых продуктов питания, алкоголя, других лекарств
- Сложность выполнения инвазивных процедур на фоне лечения варфарином
- Необходимость частого лабораторного контроля
- Существенные материально-технические затраты для системы здравоохранения
- Снижение качества жизни больного

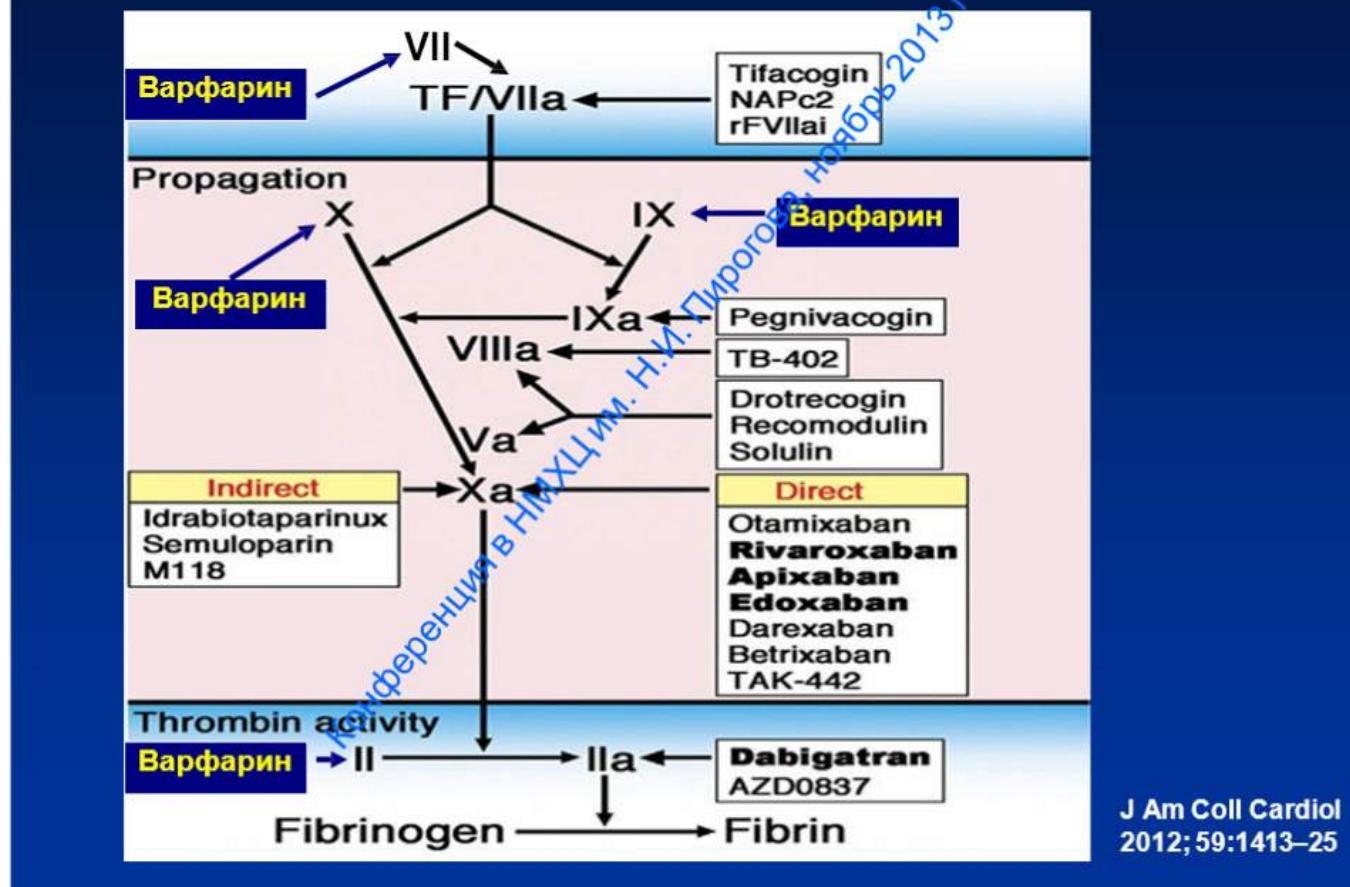


**Недостаточное использование варфарина из-за сложности ведения больных и боязни развития побочных эффектов**

**Новые пероральные антикоагулянты как альтернатива варфарину**

Конференция в НМХЦ им. Н.П. Пилюгова, ноябрь 2013 г.

## Мишени «старых» и «новых» антикоагулянтов



## Новые пероральные антикоагулянты

	Дабигатран (Прадакса)	Ривароксабан (Ксарелто)	Апиксабан (Eliquis)
Механизм действия	Ингибитор тромбина	Ингибитор фактора Ха	Ингибитор фактора Ха
Режим дозирования	2 раза в день	1 раз в день	2 раза в день
Период полувыведения	12 – 17 часов	5 – 13 часов (дольше у пожилых)	9 – 14 часов
Экскреция	Почки - 80%  Не назначать: СІСг < 30 мл/мин (ЕКО)	Почки – 1/3 Печень – 2/3	Почки – 25% Печень – 75%
Лекарственные взаимодействия	p-гликопротеин	CYP3A4, p-гликопротеин	
Рекомендации по использованию у больных ФП	- <b>150 мг x 2p/сут</b> - <b>110 мг x 2p/сут</b> (при высоком риске кровотечений* - ЕКО) - <b>75 мг x 2p/сут</b> (при ↓ СІСг 15 – 30 мл/мин - FDA)	- <b>20 мг / сут</b> - <b>15 мг / сут</b> (при высоком риске кровотечений* - ЕКО, АНА)	- <b>5 мг x 2p/сут</b> - <b>2,5 мг x2p/сут</b> (при высок. риске кровотечений* - ЕКО, АНА)

\* включая умеренное нарушение функции почек

## Новые пероральные антикоагулянты

(доказательная база при ФП)

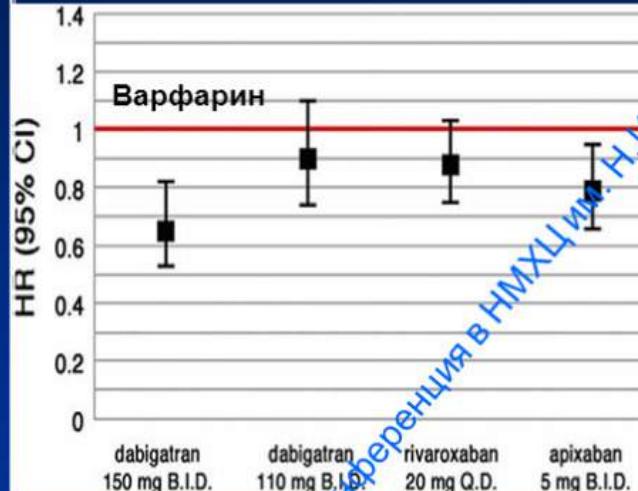
Событие ОР (95% ДИ) vs варф.	Дабигатран (RE-LY)		Ривароксабан 20 мг/сут* (ROCKET-AF)	Апиксабан 5 мг x 2р в сут** (ARISTOTLE)
	Даби 150 мг	Даби 110 мг		
Ишемический инсульт	0.76 (0.60–0.98), p = 0.03	1.11 (0.89–1.4), p = 0.35	0.94 (0.75–1.17), p = 0.5	0.92 (0.74–1.13), p = 0.42
ИИ / сист. ТЭ	0.66 (0.53–0.82), p<0.001 for superior.	0.91 (0.74–1.1), p < 0.001 for non-inferior.	0.88 (0.75–1.03), p < 0.001 for non-inferior	0.79 (0.66–0.95), p = 0.01 for superior
Крупные кровотечения	0.93 (0.81–1.07), p = 0.31	<b>0.80 (0.69–0.93), p = 0.003</b>	1.04 (0.90–1.20) p=0.58	<b>0.69 (0.60–0.80) p&lt;0.001</b>
Геморрагический инсульт	0.26 (0.14–0.49), p<0.001	0.31 (0.17–0.56), p<0.001	0.59 (0.37–0.93), p=0.024	0.51 (0.35–0.75), p<0.001
Кровотечения из ЖКТ	1.50 (1.19–1.89), p<0.001	1.10 (0.86–1.41), p=0.43	<b>1.61; ( 1.30-1.99), p&lt;0.001</b>	0.89 (0.70–1.15), p=0.37
Инфаркт миокарда	1.27 (0.94–1.71), p=0.12	<b>1.29 (0.96–1.75), p=0.09</b>	0.81 (0.63–1.06), p=0.12	0.88 (0.66–1.17), p=0.37

\* - снижение дозы Ривароксабана до 15 мг/сут (ClCr 30–49 мл/мин)

\*\* - снижение дозы Апиксабана до 2,5 мг x 2 р в сут при ≥ 2 ФР (возраст≥80 лет, вес≤60 кг, Cr>1,5 мг/дл)

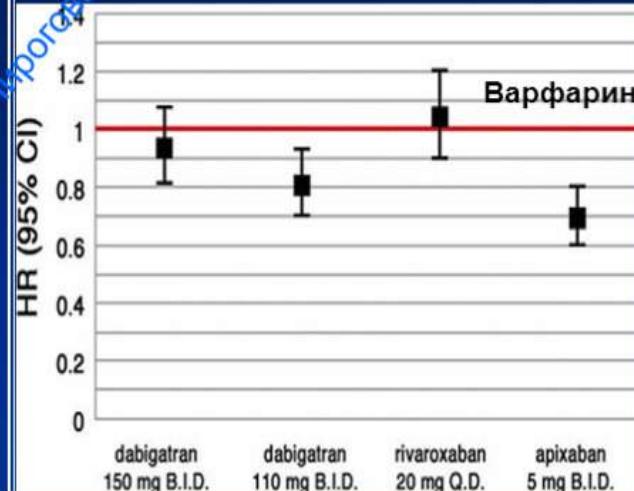
# Новые пероральные антикоагулянты vs Варфарин у больных с неклапанной ФП (рандомизированные исследования, резюме)

## Эффективность



ИИ, системные эмболии

## Безопасность



Крупные кровотечения

J Am Coll Cardiol 2012; 59:1413–25

## Преимущества и недостатки новых пероральных антикоагулянтов (в сравнении с АВК)

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"><li>• Как минимум, сопоставимая с варфарином эффективность</li><li>• Лучший профиль безопасности<ul style="list-style-type: none"><li>- по крайней мере, в отношении в/ч кровотечений</li></ul></li><li>• Быстрое начало действия<ul style="list-style-type: none"><li>-альтернатива парентеральным антикоагулянтам в некоторых клинических ситуациях (не ОКС!);</li><li>-позволяют избежать переходной терапии гепарином в начале лечения</li></ul></li><li>• Предсказуемый эффект фиксированной дозы препарата<ul style="list-style-type: none"><li>- нет необходимости рутинного лабораторного контроля</li></ul></li><li>• Меньше лекарственных и пищевых взаимодействий (???)</li><li>• Удобнее для врача и для больного</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Быстрое прекращение действия<ul style="list-style-type: none"><li>- опасность пропуска даже одной дозы;</li><li>- значительное ↓ эффективности при низкой комплеантности к лечению</li></ul></li><li>• Нет (пока) лабораторного контроля<ul style="list-style-type: none"><li>- сложно корректировать дозу (особенно у тяжелых больных с сопутствующим поражением других органов, в первую очередь – почек)</li><li>- невозможно оценить степень антикоагуляции в острых ситуациях (ОКС, инсульт, крупная операция... )</li></ul></li><li>• Нет специфичного антидота<ul style="list-style-type: none"><li>- неприемлемо в острых ситуациях (ОКС, инсульт, крупная операция... )</li></ul></li><li>• Нельзя назначать при ХПН<ul style="list-style-type: none"><li>- ClCr &lt; 30 мл / мин (ЕКО)</li></ul></li><li>• Применение при сопутствующей ИБС (?)</li></ul>

Thromb Haemost 2010; 103: 34–39

# Новые ОАК у больных с неклапанной ФП (рекомендации ЕКО 2012 г)

## Рекомендация:

При назначении антикоагулянтной терапии **у большинства** больных ФП **новые ОАК**:

- прямой ингибитор тромбина (дабигатран) или
- ингибиторы ФХа (ривароксабан, апиксабан)

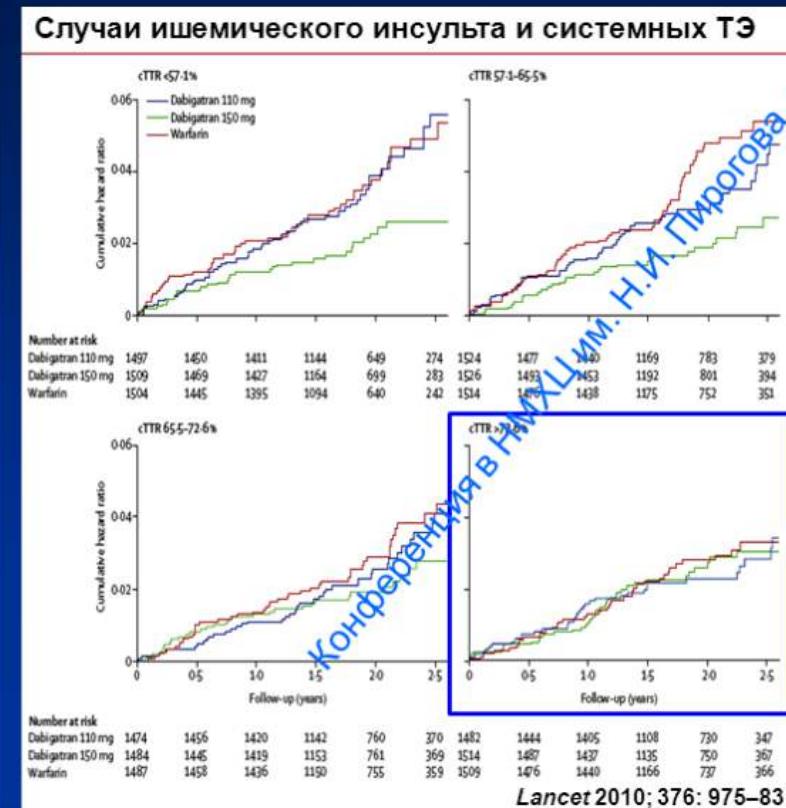
... **предпочтительнее**, чем антагонисты витамина K, учитывая их совокупное клиническое преимущество

Класс доказательств

IIa

A

# Эффективность дабигатрана и варфарина в группах больных, сформированных по уровню TTR (исследование RE-LY)



## • Назначение новых ОАК ...

... показано при невозможности достижения или поддержания терапевтического уровня МНО на лечении варфарином ...

EKO, 2012г

## • Рутинная замена на новые ОАК ...

... не целесообразна у больных с отсутствием проблем при приеме варфарина ...

мнение экспертов Кливлендского медицинского центра, Авг. 2012 г

Новости  
данные о безопасности  
вне рандомизированных исследований  
(другая страна, другая медали)

Конференция в ИМХЦ им. Н.И. Пирогова, ноябрь 2013г



## Влияние новых ОАК на показатели рутинно используемых коагуляционных тестов

Дабигатран ( $\mu\text{g/l}$ )	50	200	400	800	1000
Референсные значения	Конец действия	Пик действия	Потенциально опасная концентрация		
<b>АЧТВ – возм. качеств.тест</b>	45 – 40 сек	45 (40-54)	63 (55-71)	65-80	70-120
<b>МНО</b>	0.8 – 1.2	0.9-1.1	1.1-1.2	1.1-1.5	1.2-2.5
<b>Возможная количественная оценка:</b>					
– тромбиновое время в разведении (Hemoclot), экариновое время					

Ривароксабан ( $\mu\text{g/l}$ )	25	200	400	800	1000
Референсные значения	Конец действия	Пик действия	Потенциально опасная концентрация		
<b>АЧТВ</b>	45 – 40 сек	37 (27-48)	48 (36-80)	45-75	65-100
<b>МНО</b>	0.8 – 1.2	1.0 (0.9-1.1)	1.2 (1.0-1.4)	1.1-1.8	1.3-2.8
<b>Качественная оценка:</b> протромбиновое время (набор Neoplastin)					
<b>Возможная количественная оценка:</b> анти Ха активность (хромогенный анализ)					

**Апиксабан (конц. < 400  $\mu\text{g/l}$ ) не влияет на коагуляционные тесты**

Europace (2013) 15, 625–651; [www.eurojrs.org](http://www.eurojrs.org)

## Влияние новых ОАК на показатели рутинно используемых коагуляционных тестов

Дабигатран ( $\mu\text{g/l}$ )	50	200	400	800	1000
Референсные значения	Конец действия	Пик действия	Потенциально опасная концентрация		
<b>АЧТВ</b>	45 – 40 сек	45 (40-54)	63 (55-71)	65-80	70-120
<b>МНО</b>	0.8 – 1.2	0.9-1.1	1.1-1.2	1.1-1.5	1.2-2.5
<b>Возможная количественная оценка:</b> величина нижней границы тестов, отражающей безопасность лечения, в т.ч. при выполнении операций, неизвестна					

Ривароксабан ( $\mu\text{g/l}$ )	25	200	400	800	1000
Референсные значения	Конец действия	Пик действия	Потенциально опасная концентрация		
<b>АЧТВ</b>	45 – 40 сек	37 (27-48)	48 (36-80)	45-75	65-100
<b>МНО</b>	0.8 – 1.2	1.0 (0.9-1.1)	1.2 (1.0-1.4)	1.1-1.8	1.3-2.8
<b>Возможная количественная оценка:</b> величина нижней границы тестов, отражающей безопасность лечения, в т.ч. при выполнении операций, неизвестна					

**Апиксабан (конц. < 400  $\mu\text{g/l}$ ) не влияет на коагуляционные тесты**

Europace (2013) 15, 625–651; [www.eurojcc.org](http://www.eurojcc.org)

## Постмаркетинговые данные о безопасности дабигатрана

К осени 2011г зарегистрировано 256 случаев спонтанных смертельных кровотечений (база данных EMA) и 209 случаев крупных кровотечений (Австралия)

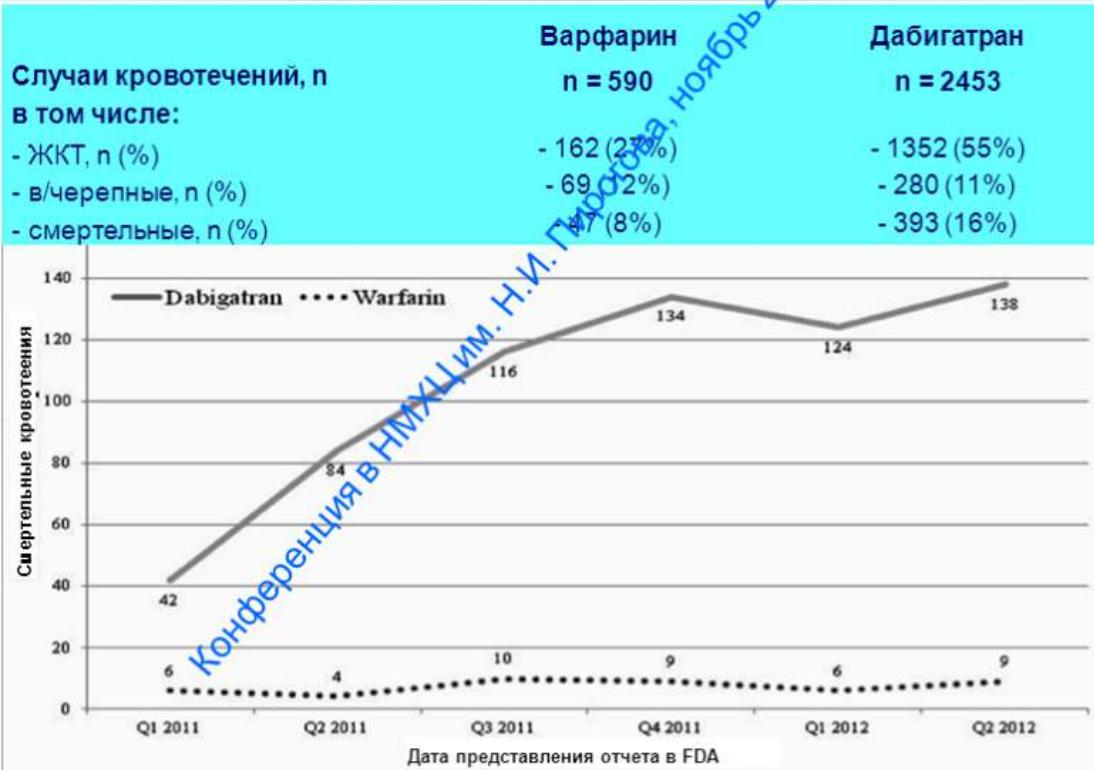
- источник большинства кровотечений – желудочно-кишечный тракт
- обнаружена связь кровотечений с исходным нарушением функции почек, что привело к внесению изменений в информацию по безопасности препарата «Прадакса»<sup>1</sup>
- у части больных развитие кровотечений было хронологически связано со сменой антикоагулянта (Варфарин → Дабигатран)

<sup>1</sup> Обязательное исследование функции почек перед и во время лечения дабигатраном

# Регистрация кровотечений, связанных с варфарином и дабигатраном

## Отчет FDA (2011 – 2012 гг)

FDA U.S. Food and Drug Administration  
Protecting and Promoting Your Health



# Угрожающие жизни кровотечения на терапии дабигатраном

(конкретные примеры: *Thrombosis and Haemostasis* 108.3/2012)

## Особенности:

- Даби назначался в соответствии с принятыми рекомендациями.
- Пожилой возраст и соматическая отягощенность больных.
- Значительное (!) повышение концентрации препарата.
- Коагуляционные нарушения и ↑ концентрация Даби сохраняются очень долго.
- Отсутствие специфического антидота, замороженная плазма малоэффективна.

Coagulation tests [units] (normal values)	Время после отмены Дабигатрана, часы						
Case 1 72г, CrCl 50ml/min	26	28 h	32 h	34 h	36 h	38 h	-
Prothrombin time (12.6–14.6 sec)	>60	>60	31	58	20.9	24.3	N.A.
aPTT ratio (0.9–1.2)	>4.5	>4.5	>4.5	>4.5	>4.5	>4.5	N.A.
Fibrinogen [g/l] (2–4 g/L)	6.4	4.9	4.2	2.4	2.1	2.3	N.A.
Platelets [G/l] (150–400)	124	92	80	105	36	11	N.A.
Haemoglobin [g/dl] (12.0–16.0)	9.3	6.9	8	9.3	4.3	8.7	N.A.
Dabigatran plasma concentration [µg/ml] (C <sub>trough</sub> 0.05–0.15)	N.A.	N.A.	420–480	N.A.	N.A.	340–420	N.A.
Case 2 86 лет, CrCl в норме	24 h	-	46 h	51 h	55 h	72 h	96 h
Prothrombin time (12.6–14.6 sec)	>60	N.A.	>60	>60	40	39	26
aPTT ratio (0.9–1.2)	3.2	N.A.	4	5.2	3.9	3.7	2.8
Fibrinogen [g/l] (2–4 g/L)	4.2	N.A.	3.4	3.1	3	3.2	3
Platelets [G/l] (150–400)	249	N.A.	224	187	137	96	40
Haemoglobin [g/dl] (12.0–16.0)	14.8	N.A.	13	11.7	8.1	9.9	11.6
Case 3 86 лет, CrCl 28,5 ml/min	25 h	-	48 h	51 h	55 h	72 h	96 h
Prothrombin time [sec] (11.3–13.6)	33	N.A.	>70	>70	>70	>70	54
aPTT ratio (0.9–1.2)	3.33	N.A.	>5	>5	>5	>5	4.7
Fibrinogen [g/l] (2–4 g/L)	4.2	N.A.	3.4	3.1	3.0	3.2	3.0
Platelets [G/l] (150–400)	737	N.A.	354	250	250	124	80
Haemoglobin [g/dl] (12.0–16.0)	7.8	N.A.	6.5	N.A.	N.A.	N.A.	5.3
Dabigatran plasma concentration [µg/ml] (C <sub>trough</sub> 0.05–0.15)	1300	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Case 4 86 лет, CrCl 58 ml/min	0	6 h	24 h	32 h	46 h	64 h	85 h
Prothrombin time [sec] (12.6–14.6)	>60	50	20.8	19.1	17.1	15.7	17.1
aPTT ratio (0.9–1.2)	>4.5	4.15	2.15	2.03	1.82	1.39	1.30
Fibrinogen [g/l] (2–4 g/L)	5.4	2.8	2.7	2.7	3.3	3.5	3.1
Platelets [G/l] (150–400)	294	130	113	108	107	113	108
Haemoglobin [g/dl] (13.0–18.0)	7.6	8.9	8.7	10.2	9.8	11.6	10.9
Dabigatran plasma concentration [µg/ml] (C <sub>trough</sub> 0.05 to 0.15)	2350	920	270	160	60	10	0

Конференция в НМЦК им. Склифа, ноябрь 2015 г.

## Преимущества и недостатки новых пероральных антикоагулянтов (в сравнении с АВК)

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"><li>• Как минимум, сопоставимая с варфарином эффективность</li><li>• Лучший профиль безопасности<ul style="list-style-type: none"><li>- по крайней мере, в отношении в/ч кровотечений</li></ul></li><li>• Быстрое начало действия<ul style="list-style-type: none"><li>-альтернатива парентеральным антикоагулянтам в некоторых клинических ситуациях (не ОКС!);</li><li>-позволяют избежать переходной терапии гепарином в начале лечения</li></ul></li><li>• Предсказуемый эффект фиксированной дозы препарата<ul style="list-style-type: none"><li>- нет необходимости рутинного лабораторного контроля</li></ul></li><li>• Меньше лекарственных и пищевых взаимодействий (???)</li><li>• Удобнее для врача и для больного</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Быстрое прекращение действия<ul style="list-style-type: none"><li>- опасность пропуска даже одной дозы;</li><li>- значительное ↓ эффективности при низкой комплаентности к лечению</li></ul></li><li>• Нет (пока) лабораторного контроля<ul style="list-style-type: none"><li>- сложно корректировать дозу (особенно у тяжелых больных с сопутствующим поражением других органов, в первую очередь – почек)</li><li>- невозможно оценить степень антикоагуляции в острых ситуациях (ОКС, инсульт, крупная операция... )</li></ul></li><li>• Нет специфичного антидота<ul style="list-style-type: none"><li>- неприемлемо в острых ситуациях (ОКС, инсульт, крупная операция... )</li></ul></li><li>• Нельзя назначать при ХПН<ul style="list-style-type: none"><li>- CICr &lt; 30 мл / мин (ЕКО)</li></ul></li><li>• Применение при сопутствующей ИБС (?)</li></ul>

Thromb Haemost 2010; 103: 34–39

## Преимущества и недостатки новых пероральных антикоагулянтов (в сравнении с АВК)

Преимущества	Возможное устранение недостатков
<ul style="list-style-type: none"><li>• Как минимум, сопоставимая с варфарином эффективность</li><li>• Лучший профиль безопасности<ul style="list-style-type: none"><li>- по крайней мере, в отношении в/ч кровотечений</li></ul></li><li><b>Быстрое начало действия</b><ul style="list-style-type: none"><li>-альтернатива парентеральным антикоагулянтам в некоторых клинических ситуациях (не ОКС!);</li><li>-позволяют избежать переходной терапии гепарином в начале лечения</li></ul></li><li>• Предсказуемый эффект фиксированной дозы препарата<ul style="list-style-type: none"><li>- нет необходимости рутинного лабораторного контроля</li></ul></li><li>• Меньше лекарственных взаимодействий</li><li>• Удобнее для врача и для больного</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation</li></ul> <p>&lt;Практические рекомендации по использованию новых ОАК у больных с неклапанной ФП&gt; - мнение экспертов ЕКО</p> <p>Апрель, 2013 г</p> <p><a href="http://www.NOACforAF.eu">www.NOACforAF.eu</a></p>

# **Какой ОАК выбрать для большого ФП?**

Конференция в НМХЦ им. Н.И. Пирогова  
ноябрь 2013 г.

# Назначение ОАК для профилактики инсульта у больных неклапанной ФП



- Любой из пероральных антикоагулянтов:
  - Варфарин (класс доказанности I A);
  - Дабигатран (класс доказанности I B);
  - Апиксабан (класс доказанности I B);
  - Ривароксабан (класс доказанности IIa A);  
... показан для первичной и вторичной профилактики инсульта у больных с неклапанной ФП
- Индивидуальный выбор препарата должен основываться на оценке факторов риска, переносимости, стоимости лечения, предпочтениях больного, определении потенциальных лекарственных взаимодействий, а также других клинических показателей, характеризующих, в т.ч., стабильность МНО на терапии варфарином

Stroke 2012;43:published online August 2, 2012

# Возможности выбора ОАК

(J.Camm, Clinical Cardiology 2013 г, с изменениями)

