



ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ при ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРИЙ

Профессор Обрезан А.Г.

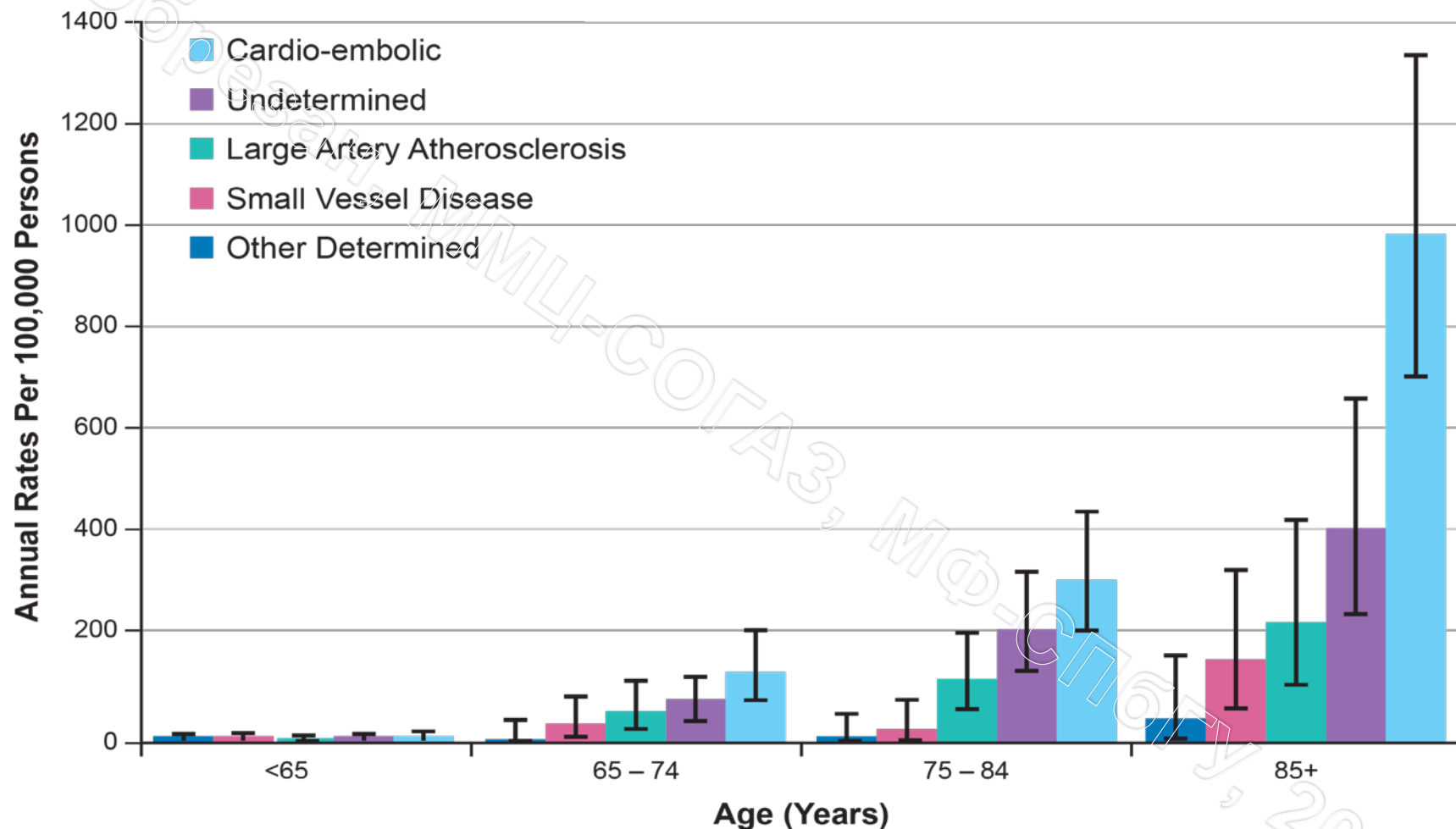


А.Обрезан,

Актуальность проблемы

ММЦ СОГАС, МФ-СПбГУ, 2018

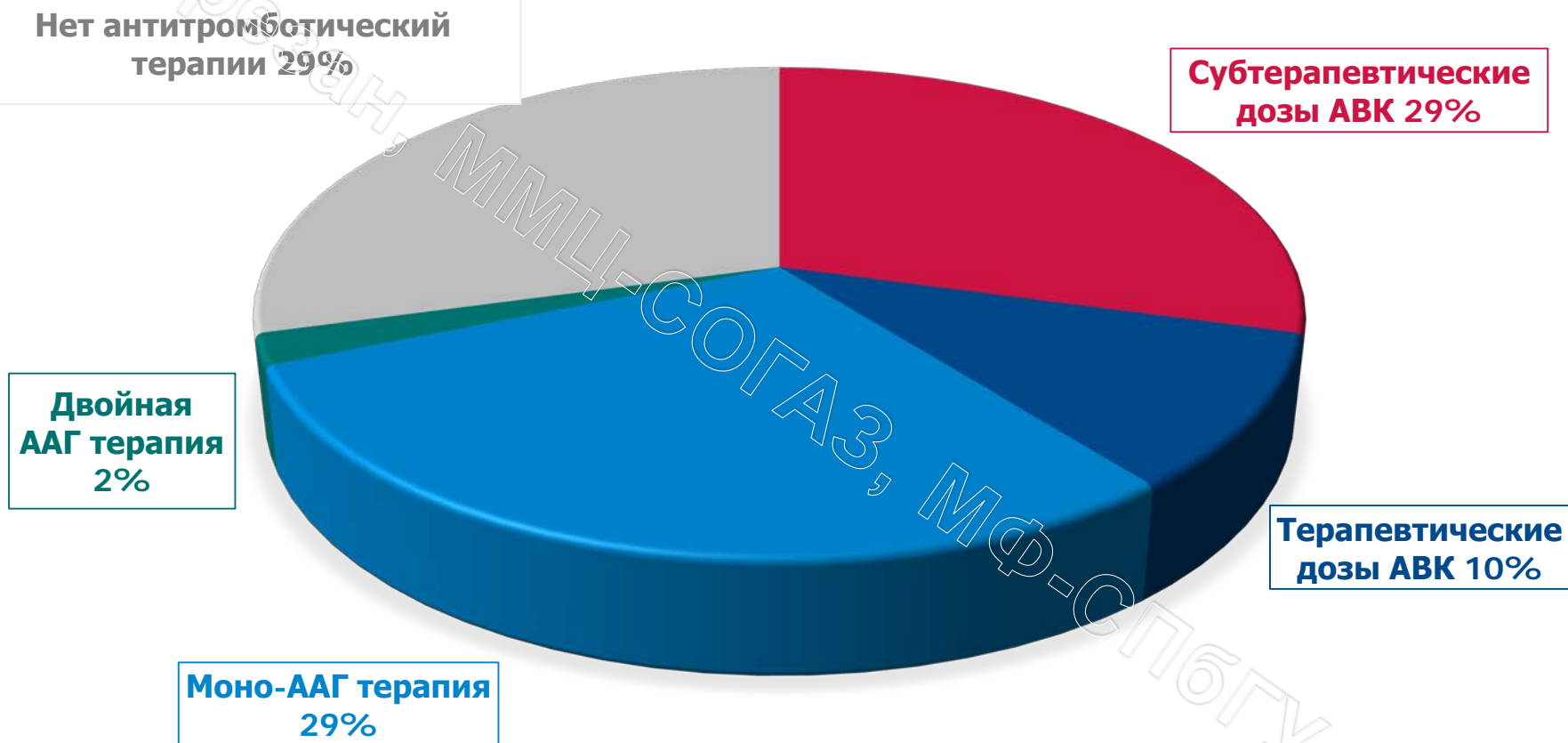
Кардиогенные эмболии — наиболее частая причина ОНМК



Age-specific incidence rates for all ischemic stroke subtypes in Adelaide (2009–2010)

Большинство иОНМК случается у пациентов с неоптимальной антикоагуляцией

Препараты у пациентов высокого риска с ФП, поступивших с первым иОНМК



Data from a prospective stroke registry of 597 patients with AF at high risk of stroke (*1 high-risk factor or ≥ 1 moderate-risk factor according to ACCP guidelines); INR = international normalized ratio


Датский регистр Nielsen et al, 2017

Эффективность и безопасность сниженных доз
НОАК и варфарина у пациентов с фибрилляцией
предсердий

8 января 2017

Nielsen et al; BMJ 2017;356:j510 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j510>

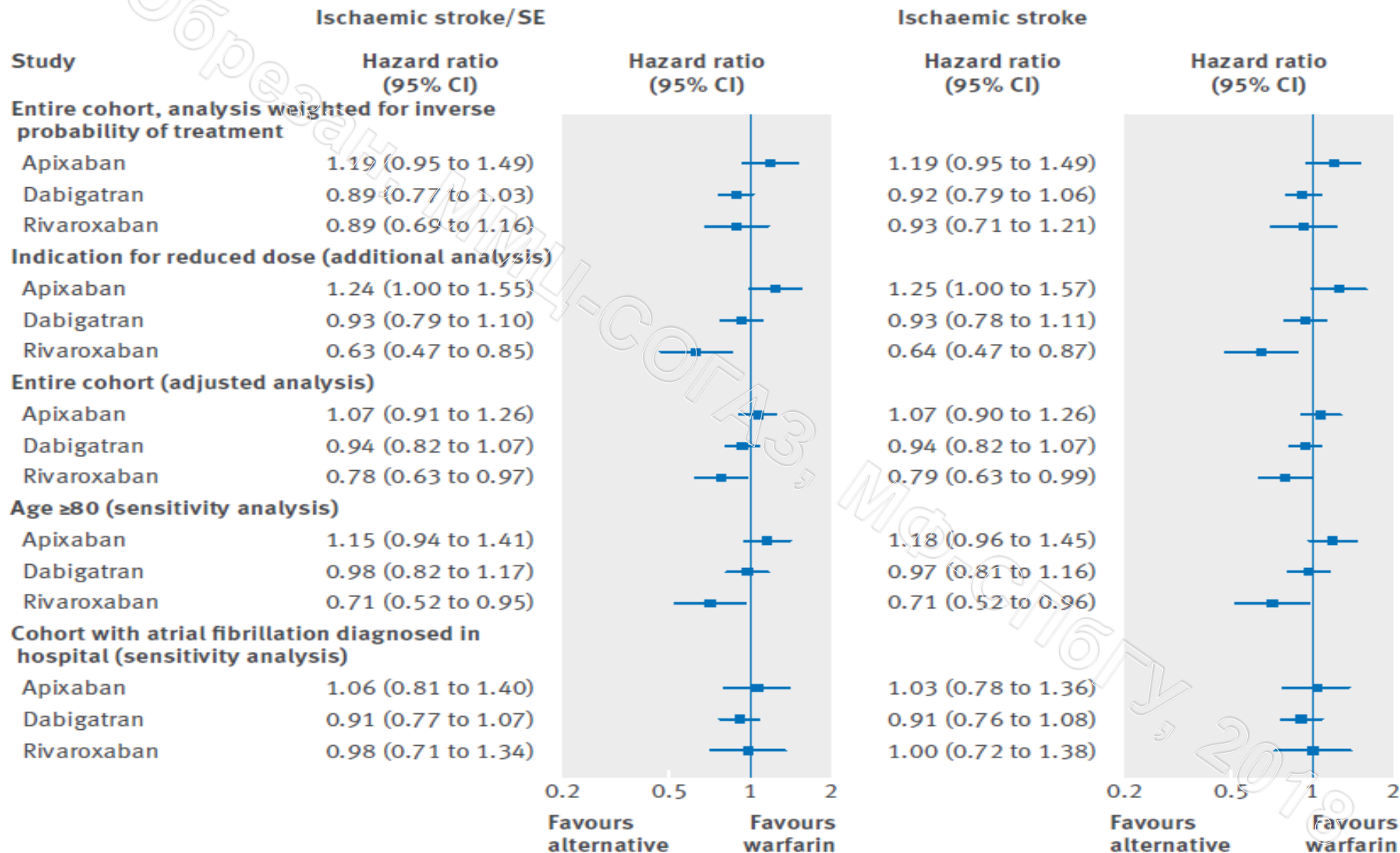
RESEARCH

 OPEN ACCESS

Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study

Peter Brønnum Nielsen,¹ Flemming Skjøth,^{1,2} Mette Søgaard,^{1,3} Jette Nordstrøm Kjældgaard,^{1,3}
Gregory Y H Lip,^{1,4} Torben Bjerregaard Larsen^{1,3}

Инсульт/системная тромбоэмболия: нет статистически значимого различия между НОАК и варфарином, но: апиксабан — тренд к увеличению ТЭ, дабигатран и ривароксабан — низкий риск ТЭ



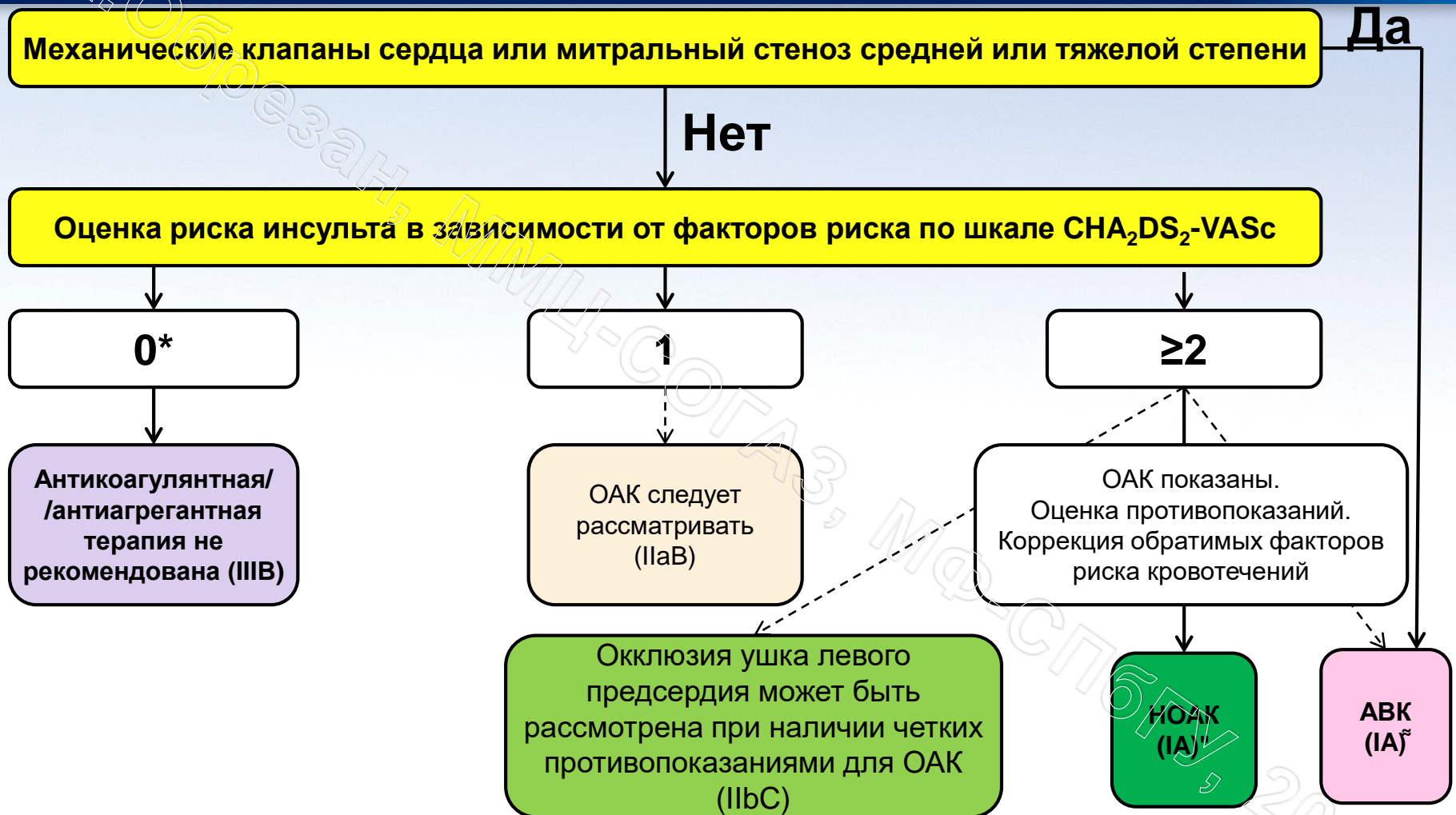
Основное показание к назначению антикоагулянтов

Общие рекомендации по профилактике инсульта при ФП

Рекомендации	Класс*	Ур-нь [~]
Терапия ОАК рекомендована всем пациентам мужского пола с оценкой по шкале CHA2DS2-VASc ≥ 2	I	A
Терапия ОАК рекомендована всем пациентам женского пола с оценкой по шкале CHA2DS2-VASc ≥ 3	I	A

Рекомендации	Класс	Ур-нь [~]
Комбинация ОАК и антиагрегантов увеличивает риск кровотечений и ее необходимо избегать у пациентов с ФП при отсутствии на то других показаний	III	B
У мужчин и женщин с ФП, не имеющих дополнительных факторов риска инсульта, терапия антиагрегантами и антикоагулянтами для профилактики инсульта не рекомендуется	III	B
Монотерапия антиагрегантами не рекомендуется для профилактики инсульта у пациентов с ФП вне зависимости от риска инсульта	III	A
НОАК не рекомендуются у пациентов с механическими протезами клапанов сердца (уровень доказательств B) или умеренным/тяжелым митральным стенозом	III	B C

Профилактика инсульта при ФП



НОАК – новые пероральные антикоагулянты; ОАК – пероральные антикоагулянты; АВК – антагонисты витамина К; ФП – фибрилляция предсердий; * включая женщин без других факторов риска инсульта; [§] IIaB для женщин, имеющих только один дополнительный фактор риска инсульта; [§] IB для пациентов с механическими протезами клапанов сердца или митральным стенозом

ФП (+ текущее ОНМК)

У 90% пациентов с ФП на момент первого инсульта была недостаточная антикоагуляция

- Согласно современным рекомендациям (ESC 2016), для вторичной профилактики инсульта у пациентов с ФП следует выбрать эффективный НОАК и предпринять меры по обеспечению приверженности к терапии



Рекомендации	Класс*	Уровень [~]
У пациентов с ТИА или инсультом на фоне антикоагулянтной терапии следует провести оценку приверженности и оптимизировать соблюдение режима лечения пациентом	IIa	C

*Класс рекомендаций; [~]Уровень доказательств;

ФП - фибрилляция предсердий; ТИА – транзиторная ишемическая атака; АВК - антагонист витамина К; НОАК – новый пероральный антикоагулянт

Основные принципы антитромботической терапии пациентов после ОНМК по ишемическому типу

- Тромболизис — при отсутствии противопоказаний в первые 3-4,5 часа ($AD < 185/110$). 24 часа после него антитромботические препараты не назначают
- Аспирин — в первые 48 часов нагрузочная доза 325 мг, далее — средняя терапевтическая до возобновления терапии пероральным антикоагулянтом
- НМГ п/к в профилактической дозе (например, 40 мг эноксапарина 1 раз в день п/к) на время иммобилизации до возобновления перорального АК

Начало или продолжение антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП после инсульта или ТИА

Основано в большей степени на мнении экспертов, нежели на проспективных данных

Пациент с ФП и острой ТИА или ишемическим инсультом
Случаи внутримозгового кровотечения по КТ или МРТ исключены

Транзиторная ишемическая атака

Инсульт легкой степени
NIHSS <8

Инсульт средней степени
NIHSS 8-15

Инсульт тяжелый
NIHSS >16

Учет дополнительных клинических факторов в пользу раннего/отсроченного начала ОАК

Факторы в пользу раннего начала ОАК:

Низкий балл по NIHSS (<8)
Небольшой/отсутствие инфаркта головного мозга при визуализации
Высокий риск рецидива, напр., тромб в сердце при ЭХОКГ
Не требуется чрескожная эндоваскулярная операция
Не требуется операция на сонной артерии
Нет геморрагической трансформации
Клинически стабильное состояние
Молодой возраст
АД поддается контролю

Факторы в пользу отсрочки начала ОАК:

Высокий балл по NIHSS (≥ 8)
Большой/умеренный инфаркт головного мозга при визуализации
Требуется гастростомия или большая операция
Требуется операция на сонной артерии
Геморрагическая трансформация
Нестабильный неврологический статус
Пожилые возраст
Неконтролируемая гипертония

КТ или МРТ для выявления геморрагической трансформации на 6 день

КТ или МРТ для выявления геморрагической трансформации на 12 день

Начало ОАК

Через 1 день после острого события

Через 3 дня после острого события

Через 6 дней после острого события

Через 12 дней после острого события

ФП = фибрилляция предсердий; ТИА = транзиторная ишемическая атака; КТ = компьютерная томография; МРТ = магнитно-резонансная томография; NIHSS = Шкала оценки тяжести инсульта Национальных институтов здравоохранения; ОАК = пероральная антикоагулянты; эхоКГ = эхокардиография; АД = артериальное давление;

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ НОАК

ТЛТ при ишемическом
ОНМК + ФП

VKA and INR <1.7
Dabigatran and normal aPTT

☐ В инструкции к альтеплазе
в качестве противопоказания
указано ПВ > 15 сек. *Current use
of oral anticoagulants (eg, warfarin
sodium) or an International
Normalized Ratio (INR) > 1.7 or a
prothrombin time (PT) > 15 seconds*

В гайдлайне ESC по ФП (2012) не рекомендовано применение ТЛТ у пациентов с возникшим ишемическим инсультом, принимающих ОАК, если имеется удлинение ПВ (для ривароксабана) или АЧТВ (для дабигатрана).

Надежных данных, подтверждающих эффективность и безопасность ТЛТ у пациентов на НОАК — нет.
Т.о., рекомендаций дать невозможно.

НО: рутинная коагулограмма не рекомендована

Начало или возобновление АК у пациентов с ФП после ВЧК

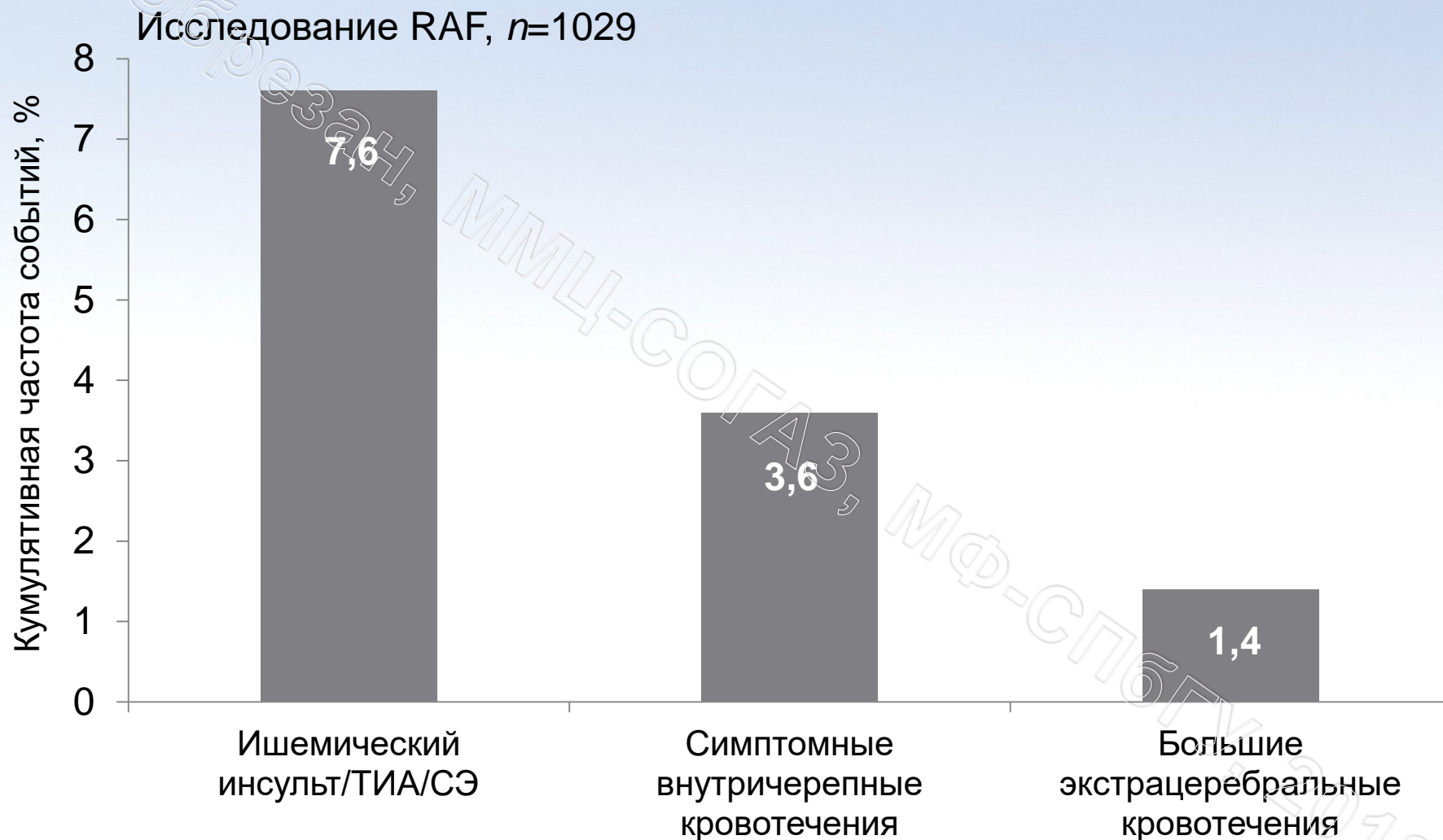
Основано на мнении экспертов и ретроспективных данных. У всех пациентов до лечения требуется обследование мультидисциплинарной бригадой (специалист по инсультам / невролог, кардиолог, нейрорадиолог и нейрохирург).



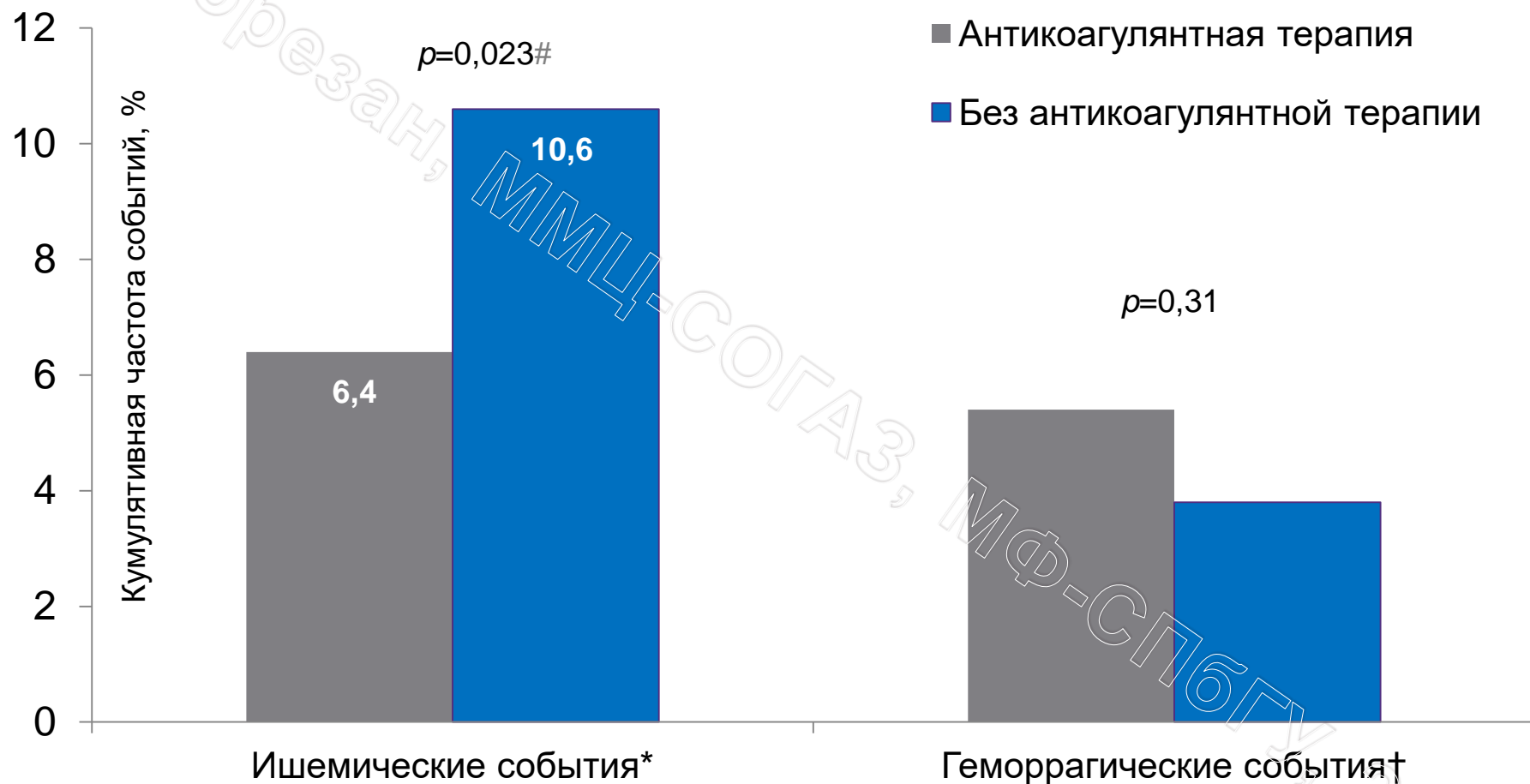
ФП = фибрилляция предсердий; ОАК = пероральная антикоагуляция; НОАК = новый пероральный антикоагулянт; ГМ = головной мозг; ЧКВ = чрескожное коронарное вмешательство; АВК = антагонист витамина К.

**ФП
(+ вторичная
профилактика ОНМК)**

В первые 90 дней после инсульта у пациентов с ФП высокий риск повторного Т/Э-события



Пациенты, получавшие ОАК, имели меньшее количество ишемических событий при отсутствии различий в геморрагических осложнениях в сравнении с пациентами, не получавшими ОАК



ОАК – пероральная антикоагулянтная терапия;

*инсульт, транзиторная ишемическая атака, системная эмболия; †клинически выраженные внутричерепные и большие экстрачерепральные кровотечения

при возобновлении/начале ОАК между 4-14 днем

Maurizio Paciaroni et al. Stroke. 2015;46:00-00. DOI:10.1161/STROKEAHA.115.008891.

Согласно современным рекомендациям (ESC 2016), для вторичной профилактики инсульта у пациентов с ФП следует выбрать эффективный НОАК

- Терапию НОАК можно возобновить не только после инсульта, но и после внутричерепного кровотечения



Рекомендации	Класс*	Уровень [~]
Рекомендуется отдать предпочтение НОАК, нежели АВК или аспирину, у пациентов с ФП и инсультом в анамнезе	I	B
После внутричерепного кровотечения пероральный антикоагулянт у пациентов с ФП можно возобновить через 4-8 недель при условии того, что причина кровотечения или значимый фактор риска устранены или находятся под контролем	IIb	B

*Класс рекомендаций; [~]Уровень доказательств;

ФП - фибрилляция предсердий; ТИА – транзиторная ишемическая атака; АВК - антагонист витамина К; НОАК – новый пероральный антикоагулянт

Опубликованы новые рекомендации АНА/АА по ведению пациентов с острым ишемическим инсультом

АНА/АА Guideline

2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

Рекомендации	Класс	Уровень
Для большинства пациентов с острым ишемическим инсультом на фоне ФП рационально начинать антикоагулянтную терапию в течение 4-14 дней от начала неврологических симптомов	IIa	B

Раннее применение ривароксабана ≤ 14 дней после кардио-эмболического инсульта не сопровождалось увеличением риска симптомной геморрагической трансформации

	Исходное МРТ (N=60)	МРТ на 7 день (N=50)*
Любая геморрагическая трансформация (n,%)	25 (42%)	26 (52%)
HI 1	19	-
- HI 1 стабильное состояние	-	12
- Прогрессирование HI 1 в HI2	-	5
HI 2	6	-
- HI 2 стабильное состояние	-	6
PH 1/2	0	0
Новая геморрагическая трансформация на ривароксабанае	-	3**

* 2 пациента, потерянных для наблюдения, имели исходно HI 1 на МРТ

** все новые геморрагические трансформации на 7 день были асимптомными HI1

У пациентов с ФП и инсультом в анамнезе часто бывают когнитивные нарушения, которые негативно влияют на приверженность лечению

Постинсультный когнитивный дефицит

От 40 до 70% пациентов, перенесших инсульт, впоследствии сталкиваются с проблемами постинсультного когнитивного дефицита разной степени выраженности



Низкая приверженность

Клиническое значение постинсультных когнитивных нарушений заключается в усугублении процесса восстановления и их влиянии на приверженность лечению



Несостоятельность вторичной профилактики

В результате несостоятельности вторичной профилактики после острого нарушения мозгового кровообращения приводит к возникновению повторных инсультов с более тяжелой клинической картиной

Взаимосвязь ФП и нарушений высших мозговых функций доказана во многих РКИ

По данным Фремингемского и Роттердамского исследований:

...повышении риска ишемического инсульта у больных с ФП в 5 раз и риска развития деменции у данной категории пациентов в 2,3 раза...

Rotterdam Scan Study (RSS), 2002
Framingham Heart Study (FHS), 2005

Когнитивные нарушения наблюдаются у 43% больных с ФП и только у 14% пациентов с синусовым ритмом...

Dublin S. et al. J. Am. Geriatr. Soc. 2011

У больных с ФП в значительной степени распространены додементные нарушения и когнитивный статус ниже, чем у лиц, у которых регистрировался синусовый ритм ...

Kilander L. et al. Stroke. 1998; Rozzini R. et al. Stroke. 1999

Результаты мета-анализа показывают, что ФП повышает риск деменции и когнитивных нарушений у пациентов даже без перенесенного инсульта и с исходно нормальной когнитивной функцией...

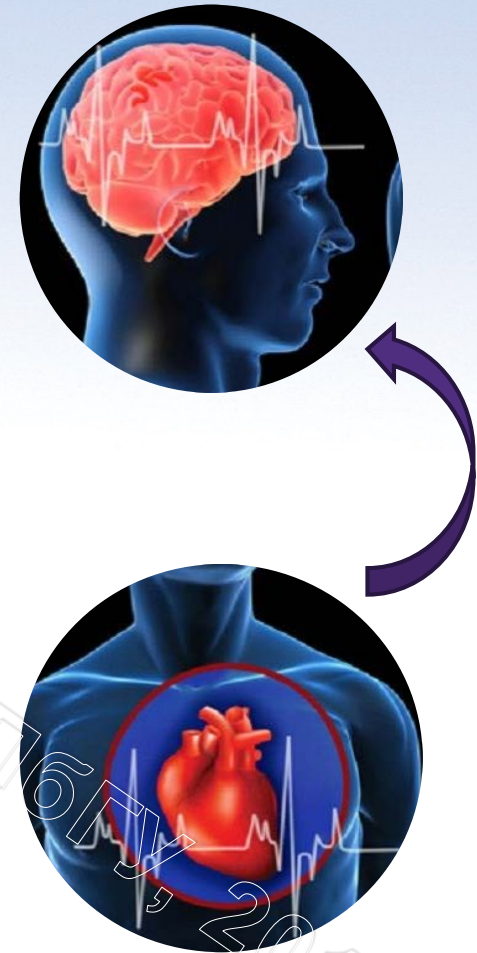
Santangeli P. et al. Heart Rhythm. 2012

ФП связана с повышенным риском когнитивных нарушений, развитием деменции, потерей независимости в выполнении повседневной деятельности. Когнитивные нарушения оказались важными последствиями ФП, даже при отсутствии инсульта...

Marzona I et al. CMAJ. 2012

Существует несколько возможных механизмов развития когнитивных нарушений при ФП

- Возникновение «немых» или «бессимптомных» ишемических инфарктов головного мозга
- Нерегулярное сокращение желудочков при ФП может привести к снижению перфузии головного мозга из-за низкого сердечного выброса
- Гемодинамические нарушения (изменения реактивности сосудов, прежде всего микроциркуляторного русла)
- Гиперкоагуляция может повлечь за собой субклиническую церебральную эмболию
- Нейродегенеративные изменения головного мозга и др.



Что такое «немые» или «бессимптомные» ишемические инфаркты головного мозга?

«Немые» или «бессимптомные» ишемические инфаркты головного мозга

- Признаки одного или нескольких одиночных церебральных инфарктов, обнаруженные при проведении МРТ у пациентов, при отсутствии неврологического дефицита

14-30%

- Распространенность у больных с ФП без видимой неврологической симптоматики

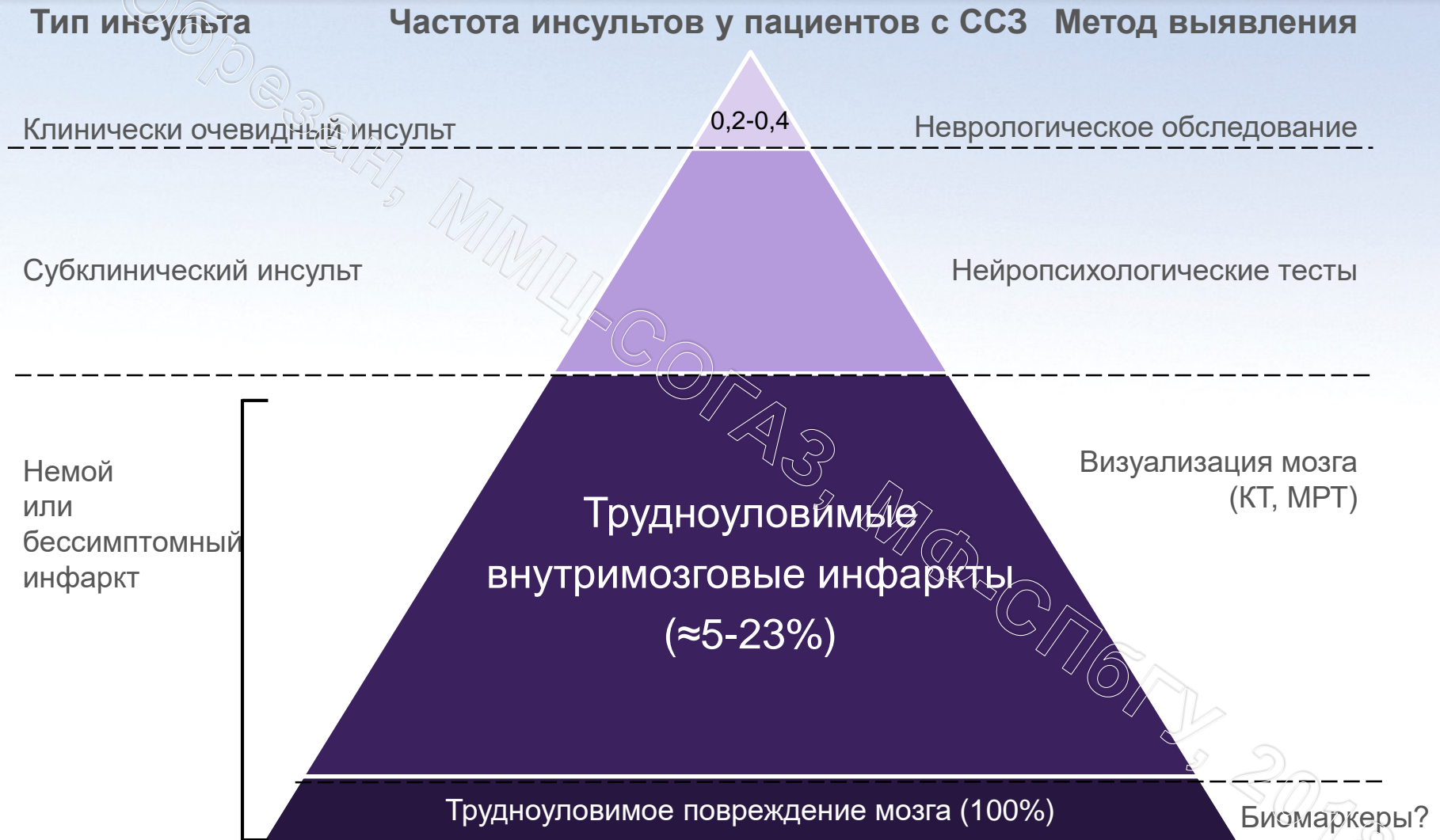
57%

- Распространенность у пациентов с инсультом в анамнезе

16%

- Пациентов переносили бессимптомную микроэмболизацию в бассейне средней мозговой артерии при проведении ультразвукового исследования в течение 1 часа в момент пароксизма ФП

«Немые» инфаркты мозга можно выявить и подтвердить только с помощью визуализации мозга



У пациентов с ФП частота «немых» ишемических инфарктов мозга и когнитивных нарушений значительно выше, чем у пациентов с синусовым ритмом



Когнитивные функции у пациентов с персистирующей и пароксизмальной ФП были значительно хуже, чем у пациентов в контрольной группе (тестирование для оценки нейропсихологических показателей – $82,9 \pm 11,5$, $86,2 \pm 13,8$ и $92,4 \pm 15,4$ балла соответственно, $p < 0,01$)

ФП – фибрилляция предсердий. МРТ – магнитно-резонансная томография;

Исследование 180 пациентов с ФП (90 с пароксизмальной ФП и 90 с персистирующей ФП) и 90 пациентов в группе контроля с синусовым ритмом.

Все пациенты проходили неврологическое обследование и МРТ диагностику, оценку нейропсихологического статуса.

Gaita F, et al. J Am Coll Cardiol. 2013;62(21):1990-1997.

У пациентов с признаками «немых» инфарктов на МРТ повышен риск развития деменции и снижены общие когнитивные функции

В исследовании Rotterdam Scan Study у 1015 пациентов с ФП в течение 3,6 лет изучалась корреляция между немыми инфарктами и риском развития когнитивных нарушений и деменции



Наличие «немых» инфарктов мозга на МРТ в начале исследования увеличивало риск развития деменции более чем в 2 раза в сравнении с пациентами без «немых» инфарктов мозга



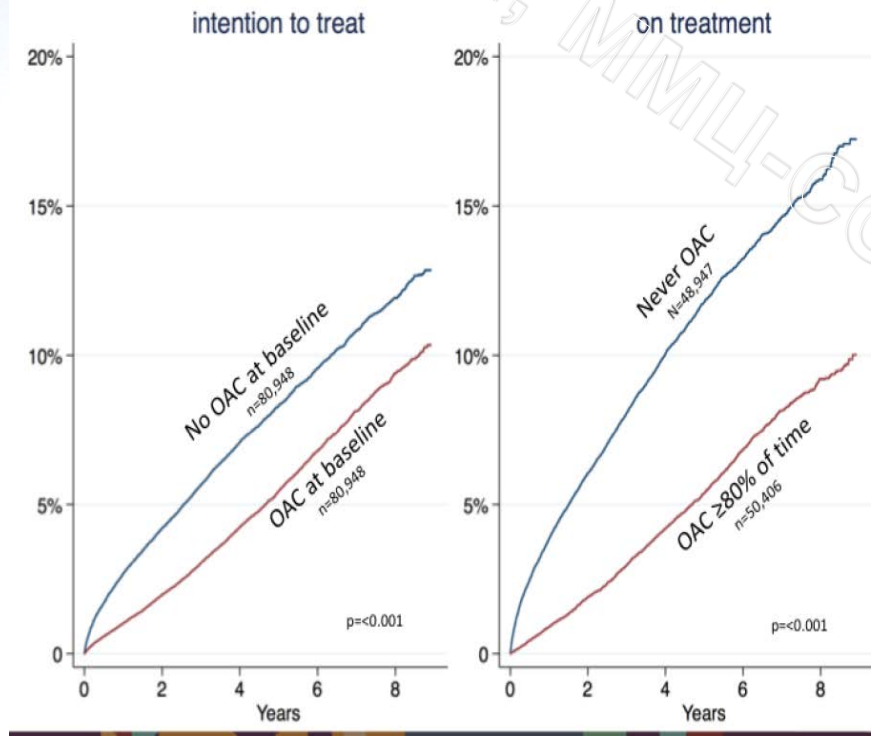
Наличие «немых» инфарктов мозга на МРТ в начале исследования значительно ухудшало общие когнитивные функции пациентов

ФП – фибрилляция предсердий; МРТ – магнитно-резонансная терапия

В исследовании Rotterdam Scan Study у 1015 пациентов с ФП в течении 3,6 лет изучалась корреляция между немыми инсультами и риском развития когнитивных нарушений и деменции

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ & ДЕМЕНЦИЯ

У пациентов, не принимающих АТТ по факту ФП, регистрируется убедительный прирост параметров деменции....



OAC versus no OAC

Subgroup	Level	HR [95%CI]	p for interaction	
Age group	<65 years	0.71 [0.44-1.15]	0.621	
	65-74 years	0.53 [0.46-0.62]		
	75-85 years	0.44 [0.41-0.47]		
	≥85 years	0.43 [0.38-0.48]		
Gender	Male	0.53 [0.49-0.58]	0.419	
	Female	0.51 [0.47-0.55]		
Years first AF	0-1 years	0.51 [0.48-0.54]	<0.001	
	1-3 years	0.57 [0.42-0.77]		
	3-5 years	0.81 [0.61-1.07]		
	≥5 years	0.54 [0.46-0.64]		
CHADSVASC score	0-1	0.63 [0.46-0.85]	0.699	
	2-3	0.52 [0.48-0.58]		
	4-9	0.45 [0.42-0.49]		
Heart failure	Yes	0.58 [0.52-0.65]	0.006	
	No	0.50 [0.47-0.53]		
Hypertension	Yes	0.49 [0.45-0.53]	0.231	
	No	0.57 [0.52-0.61]		
Diabetes	Yes	0.51 [0.44-0.59]	0.913	
	No	0.53 [0.50-0.56]		
Ischaemic stroke	Yes	0.42 [0.37-0.49]	0.025	
	No	0.53 [0.50-0.59]		
Intracranial bleed	Yes	0.53 [0.28-1.03]	0.153	
	No	0.52 [0.50-0.56]		
Bleeding hospitalization	Yes	0.54 [0.45-0.66]	0.201	
	No	0.52 [0.49-0.55]		
Myocardial infarction	Yes	0.61 [0.53-0.71]	0.338	
	No	0.51 [0.48-0.54]		
Renal failure	Yes	0.55 [0.34-0.88]	0.680	
	No	0.52 [0.49-0.56]		
Alcohol	Yes	0.67 [0.26-1.74]	0.760	
	No	0.52 [0.49-0.55]		
Frequent falls	Yes	0.48 [0.35-0.66]	0.317	
	No	0.52 [0.50-0.56]		
Kind of OAC treatment	VKA	0.53 [0.50-0.56]	n/a	
	NOAC	0.30 [0.22-0.42]		
All patients		0.52 [0.50-0.55]		

Рекомендации АНА/ASA по вторичной профилактике инсульта, 2014 год

- Для профилактики повторного инсульта у пациентов с неклапанной формой ФП, как пароксизмальной, так и перманентной показана терапия **варфарином** (класс I, УД – A), **апиксабаном** (класс I, УД – A), **дабигатраном** (класс I, УД – B).
- Выбор антитромботического препарата должен быть индивидуализирован на основании оценки факторов риска, стоимости, переносимости, предпочтений пациента, потенциала лекарственных взаимодействий и других клинических факторов, в том числе функции почек и времени пребывания в терапевтическом диапазоне МНО для пациентов, принимающих варфарин
- Допустимо применение **ривароксана** для профилактики повторного инсульта у пациентов с неклапанной ФП (класс IIa, УД – B)

В исследование ROCKET AF было включено наибольшее количество пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе

Исследования НОАК, зарегистрированных на территории России

	ROCKET AF	RE-LY	ARISTOTLE
Количество пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе, <i>n</i> (%)	7468 (52)	3623(20)	3436(19)
Количество пациентов с инсультом в анамнезе	4907(34,4)*	2273(12,5)†	2127(11,7)‡

- ишемический инсульт, геморрагический инсульт, инсульт неуточненный или инсульт и ТИА в анамнезе;

† - 313 пациентов имели в анамнезе и инсульт и ТИА;

‡ - из них у 301 пациента были в анамнезе и ТИА и инсульт, кроме них у 353 пациентов тип ишемического события не уточнен

ТИА – транзиторная ишемическая атака

НОАК у пациентов с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе

Количество пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе в регистрационных исследованиях новых ОАК

ROCKET AF

Ривароксабан vs АВК

N=14264

52%
(n=7468)

RE-LY

Дабигатран vs АВК

N=18113

20%
(n=3623)

ARISTOTLE

Апиксабан vs АВК

N=18201

19%
(n=3436)

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

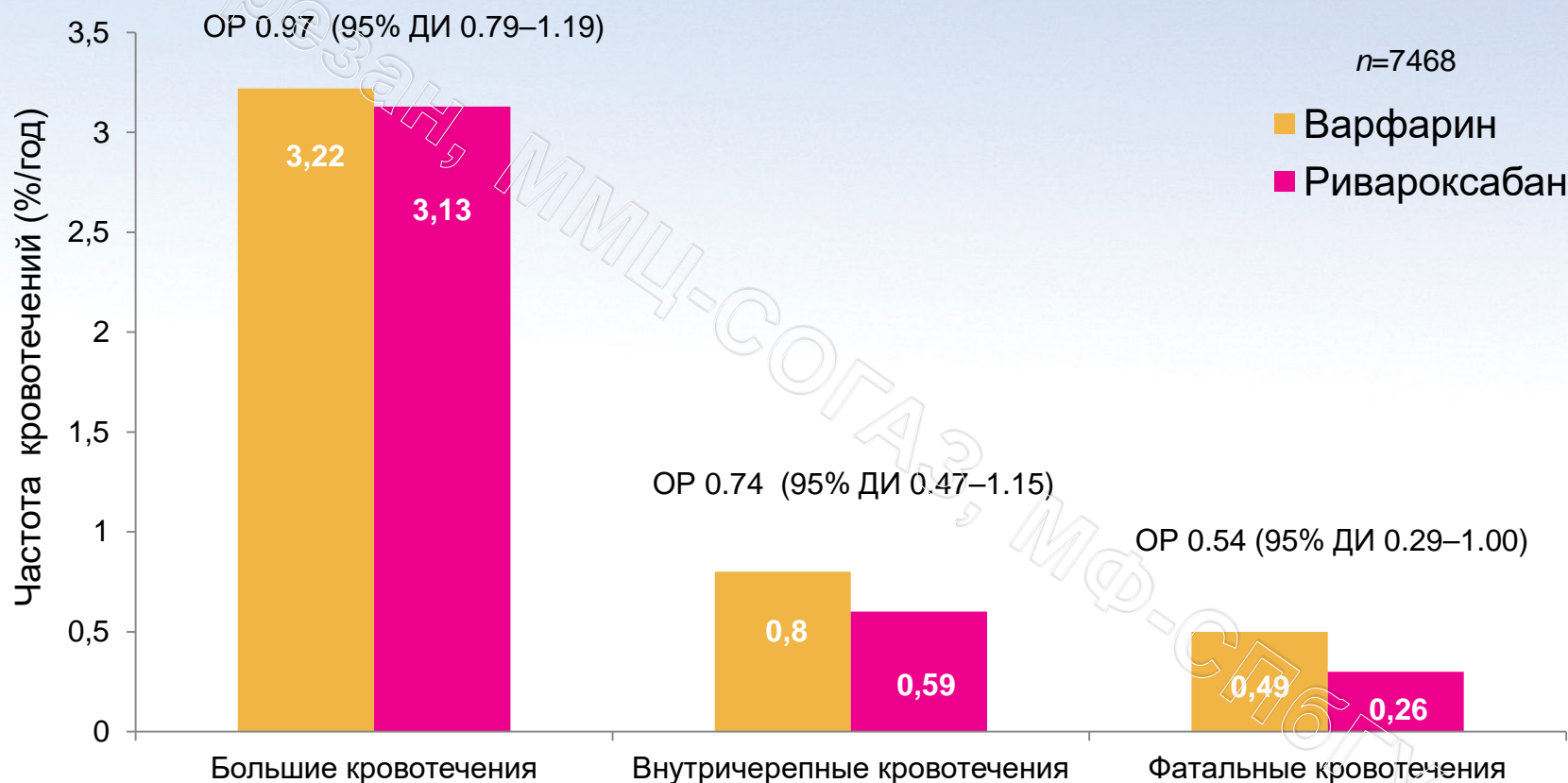
Доля пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе при включении
в исследование, n (% от всей популяции)

* Ишемический инсульт, геморрагический инсульт, инсульт неуточненный или инсульт и ТИА в анамнезе.

ОАК – пероральный антикоагулянт; ФП – фибрилляция предсердий; ТИА – транзиторная ишемическая атака; РКИ – рандомизированные клинические исследования; АВК – антагонист витамина К

Hankey G.J. et al. Lancet Neurol. 2012; 11(4): 315–22; Diener H.-C. et al. Lancet Neurology. 2010; 9: 1157–1163; Easton J.D. et al. Lancet Neurol. 2012 Jun; 11(6): 503–11.

Ривароксабан vs варфарин у пациентов с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе



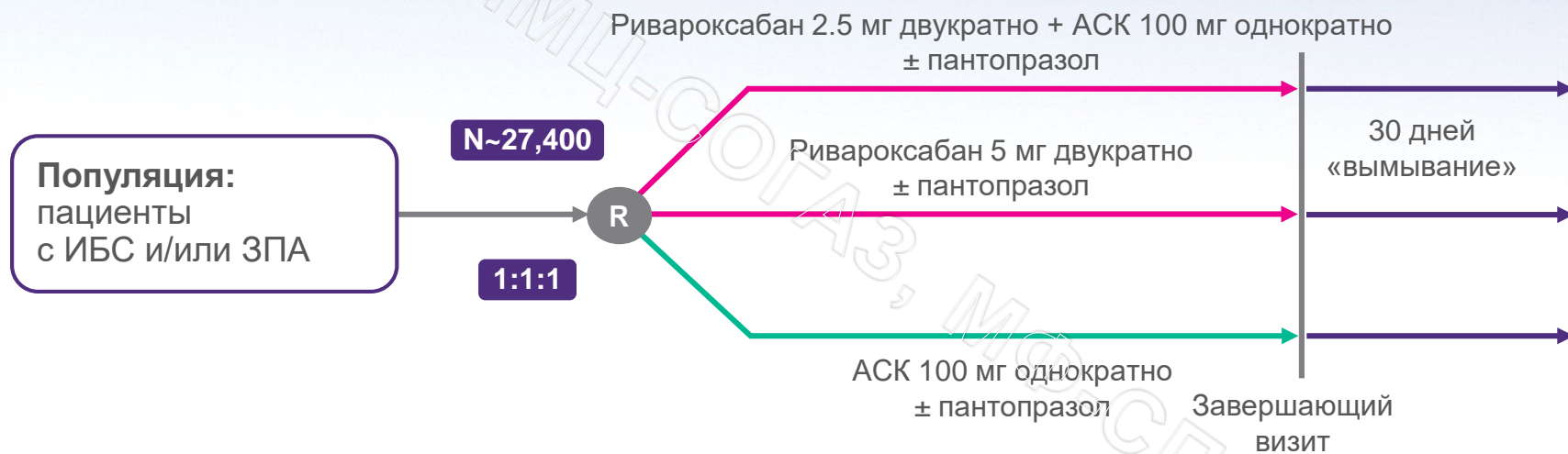
COMPASS-MIND

Исследование COMPASS-MIND* с использованием МРТ является первым рандомизированным клиническим исследованием с изучением способности антикоагулянта предупреждать развитие «немых» инфарктов мозга у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов

*Дополнительное исследование COMPASS
МРТ – магнитно-резонансная томография
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004180-43/IE>

COMPASS: клиническое исследование ривароксабана по профилактике больших ССС у пациентов с поражением коронарных или периферических артерий

Рандомизированное контролируемое клиническое исследование ривароксабана по профилактике больших сердечно-сосудистых событий у пациентов с поражением коронарных или периферических артерий (COMPASS – Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation StrategieS – сердечно-сосудистые исходы у пациентов на фоне применения различных схем антикоагулянтной терапии)



Дизайн: рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование

Показание: ИБС/ЗПА

ССС – сердечно-сосудистые события; ИБС- ишемическая болезнь сердца, ЗПА – заболевание периферических артерий, АСК – ацетилсалициловая кислота

Как ривароксабан может повлиять на исходы в отношении «немых» инсультов?

В исследовании COMPASS-MIND изучаются следующие вопросы:

1. Может ли применение ривароксабана уменьшить риск развития скрытых инфарктов головного мозга в сравнении с АСК?
2. Будет ли уменьшаться степень функциональных и когнитивных нарушений головного мозга при терапии ривароксабаном?

В исследовании COMPASS-MIND запланирован скрининг пациентов посредством МРТ

- ◆ Выборка — 1500 пациентов старше 65 лет, включенных в COMPASS
 - Первая МРТ в течение 3 месяцев от момента включения и повторная МРТ в конце исследования
- ◆ Задействованы центры ($n=60$) с доступом к МРТ-сканерам высокого разрешения
- ◆ Планируется забор крови для изучения биомаркеров и генетического исследования
- ◆ Централизованная «ослепленная» интерпретация результатов МРТ
- ◆ Представление результатов исследования COMPASS-MIND ожидается в 2018 году

МРТ – магнитно-резонансная томография

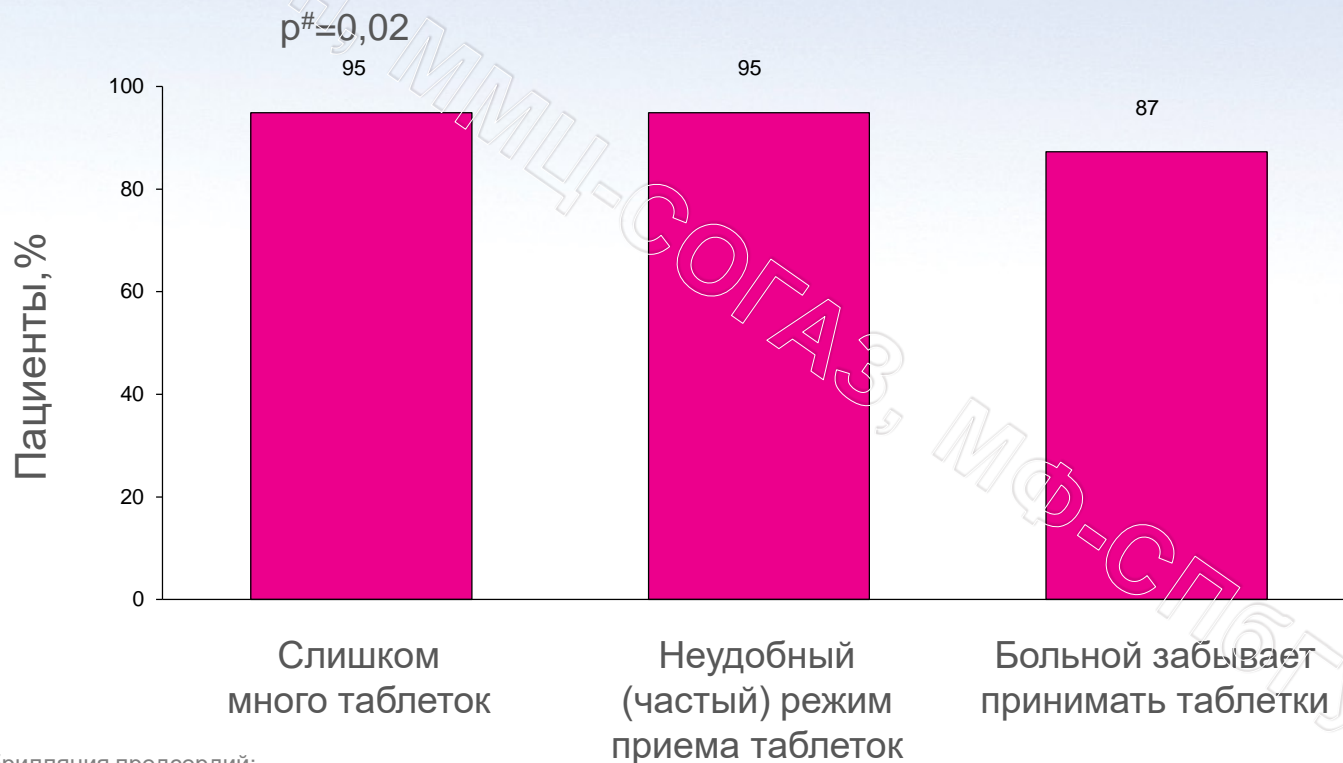
Пациенты с когнитивными нарушениями или деменцией после инсульта менее привержены терапии

«... при отсутствии приверженности терапии риск повторного острого сосудистого нарушения в течение первого года после инсульта превышает 50 %. А экономическое бремя лечения и повторных оперативных вмешательств составляет миллиарды рублей...»

На коллегии Минздрава России глава ведомства В. И. Скворцова

Большинство пациентов с ФП нерегулярно принимает лекарственные средства*

Наиболее частые причины нерегулярного приема медикаментозных препаратов у больных с фибрилляцией предсердий:



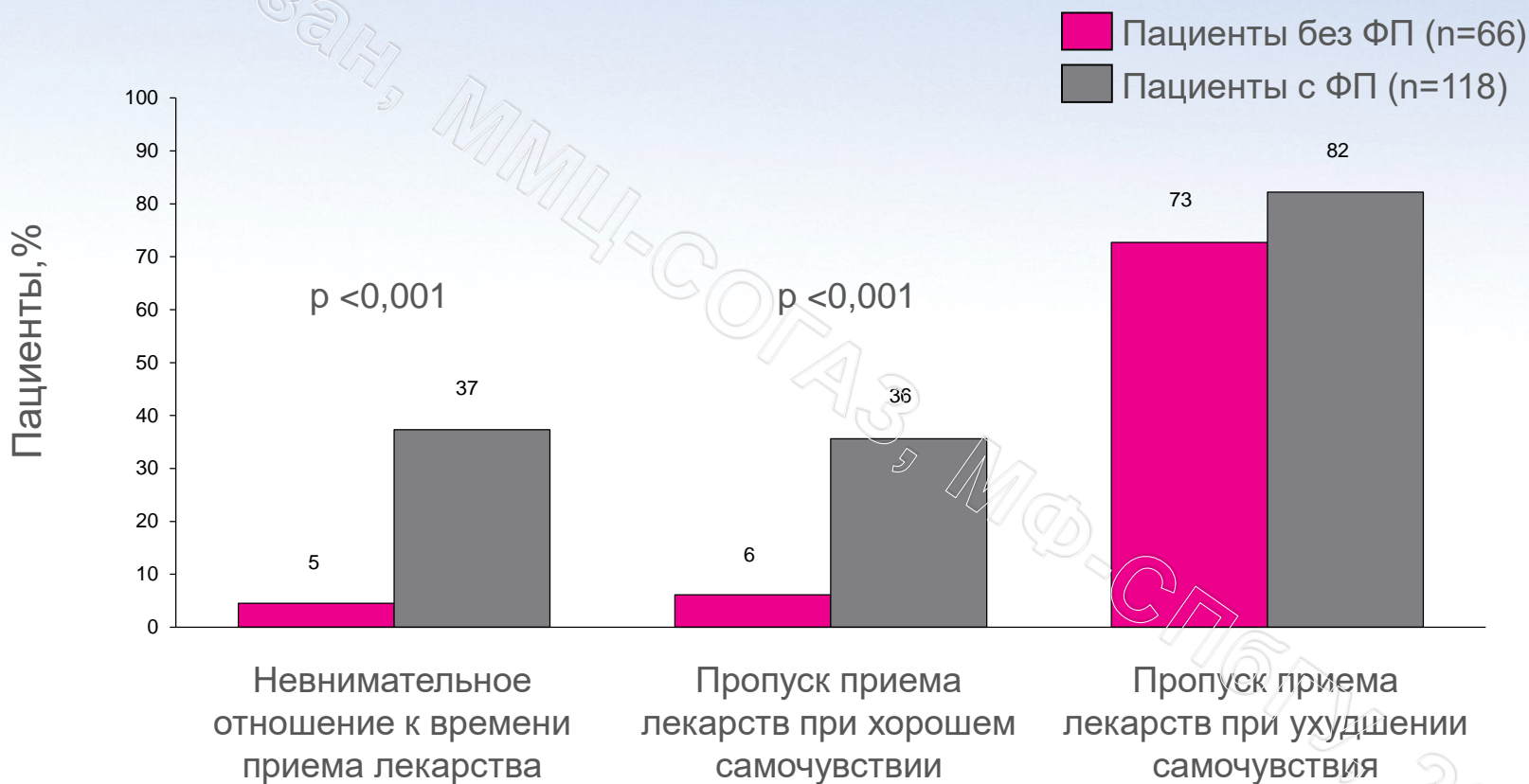
ФП – фибрилляция предсердий;

*По данным исследования российских 118 больных с фибрилляцией предсердий (ФП) в возрасте от 45 до 88 лет. Контрольную группу составили 66 человек аналогичного пола и возраста. Приверженность лечению оценивали по специальным опросникам, включая общепринятый тест Мориски—Грина # в равнении с группой контроля без ФП

Качковский М.А. Приверженность медикаментозной терапии больных с фибрилляцией предсердий. Вестник РУДН, серия Медицина, 2010, № 4, с 229-233.
Боголепова А. Н., Коваленко Е. А. Постинсультные когнитивные нарушения и их влияние на приверженность длительной терапии. Медицинский алфавит № 16 / 2016, том № 2 Современная поликлиника

Пациенты с ФП чаще пропускают прием лекарств при ухудшении самочувствия

Оценка регулярности приема лекарственных средств у пациентов с ФП и без ФП (показатели теста Мориски-Грина у обследованных больных)



ФП – фибрилляция предсердий;

*По данным исследования российских 118 больных с фибрилляцией предсердий (ФП) в возрасте от 45 до 88 лет. Контрольную группу составили 66 человек аналогичного пола и возраста. Приверженность лечению оценивали по специальным опросникам, включая общепринятый тест Мориски-Грина.

Качковский М.А. Приверженность медикаментозной терапии больных с фибрилляцией предсердий. Вестник РУДН, серия Медицина, 2010, № 4, с 229-233. 40

Выявлена тенденция менее регулярного приема лекарства пациентами старше 75 лет

- Больные с ФП склонны забывать принимать таблетки, что особенно явно прослеживается в старческом возрасте (97,0%) по сравнению со средним возрастом (78,4%; $p = 0,021$)
- Выявлена тенденция менее регулярного приема лекарства пациентами старше 75 лет

Оценка регулярности приема лекарственных средств у больных различных возрастных групп с фибрилляцией предсердий и некоторые причины, влияющие на нее

Показатель	Средний возраст, (n = 37)		Пожилой возраст, 60—74 лет (n = 48)		Старческий возраст, 75 лет и старше (n = 33)	
	Всего	%	Всего	%	Всего	%
Нерегулярный прием лекарств	23	62,2	27	56,2	25	75,8
Появление побочных эффектов	13	35,1	26	54,2	19	57,6
Не удается подобрать эффективную терапию	11	29,7	21	43,8	20	60,6*
Больной забывает принимать таблетки	29	78,4	42	87,5	32	97,0*
Мнение о вреде постоянного лечения	12	32,4	24	50,0	21	63,6*

Примечание. Достоверность различий с первой группой: * — $p < 0,05$.

ФП — фибрилляция предсердий;

*По данным исследования российских 118 больных с фибрилляцией предсердий (ФП) в возрасте от 45 до 88 лет. Контрольную группу составили 66 человек аналогичного пола и возраста. Приверженность лечению оценивали по специальным опросникам, включая общепринятый тест Мориски-Грина.

Качковский М.А. Приверженность медикаментозной терапии больных с фибрилляцией предсердий. Вестник РУДН, серия Медицина, 2010, № 4, с 229-233.

Пациенты, нуждающиеся в антикоагулянтной терапии, принимают ривароксабан дольше, чем другие ОАК



Новости Конгресса Американской Коллегии Кардиологов 2017 г., Вашингтон:



- Вероятность прекращения лечения ривароксабаном в любые сроки (3, 6, 9 и 12 месяцев) была достоверно ниже, чем при приеме апиксана, дабигатрана или варфарина ($p < 0,05$)
- Доля пациентов, продолжавших прием ривароксана через год была выше чем при приеме апиксана, дабигатрана или варфарина

ОАК - пероральные антикоагулянты; ОР – отношение рисков; ДИ - доверительный интервал; Пациентов с ФП включали из базы данных Quintiles/IMS Health Real-World Data Adjudicated Claims. Наблюдательный ретроспективный дизайн исследования имеет ряд ограничений: возможные ошибки в базе данных при кодировании данных или диагнозов.

McHorney et al ACC 2017, Washington, DC, USA, 17–19 March 2017; Poster 1252–306.

Практика применения НОАК после аблации легочных вен

Антикоагулянтная терапия при катетерных процедурах по поводу фибрилляции предсердий

Процедура аблации		
Без перерыва	Варфарин (МНО в терапевтическом диапазоне) Дабигатран Ривароксабан	I
Без перерыва	Апиксабан Эдоксабан	IIa
С пропуском 1-2 доз	НОАК	IIa
После аблации		
Как минимум 8 недель	Варфарин, НОАК	I
Более длительная терапия ОАК определяется факторами риска ОНМК или не-ЦНС-ТЭ (не успешностью\безуспешностью) процедуры	Варфарин, НОАК	I

**Практика применения
НОАК — это
множественная
сопутствующая
патология**

Практика применения НОАК — это множественная сопутствующая патология

По данным российского регистра РИФ-ХСН

CHA2DS₂-VASc ≥ 3 баллов



У 8 из 10 пациентов с ФП и ХСН высокий и очень высокий риск инсульта

ИБС в анамнезе



У 7 из 10 пациентов с ФП и ХСН есть ИБС в анамнезе

ИМ в анамнезе



4 из 10 пациентов с ФП и ХСН перенесли ИМ

СД 2 типа



У 3 из 10 пациентов с ФП и ХСН есть сопутствующий сахарный диабет 2-го типа

Диагностированная ХБП



У 1 из 10 пациентов с ФП и ХСН есть диагностированная хроническая болезнь почек

НОАКИ и КБС



У пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе в 2-3 раза повышен риск инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и внезапной смерти



Пациент с инсультом/ТИА в анамнезе нуждается в профилактике не только повторного инсульта, но и инфаркта миокарда

Тромбоэмболические осложнения в анамнезе — фактор риска развития коронарных событий у пациентов с ФП

- У пациентов с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе следует оценить наличие дополнительных критериев, увеличивающих вероятность развития коронарных событий

Шкала 2MACE для оценки риска развития тяжелых осложнений ССЗ у пациентов с ФП	Число баллов
ХСН при ФВЛЖ $\leq 40\%$	1
Инфаркт миокарда и/или реваскуляризация миокарда в анамнезе	1
Метаболический синдром*	2
Возраст ≥ 75 лет	2
Тромбоэмболические осложнения в анамнезе	1



При оценке по шкале **3 балла и более** риск развития тяжелого **осложнения ССЗ** возрастал почти **в 4 раза** по сравнению с меньшим числом баллов (ОР 3,92 (95%ДИ: 2,41-6,40); $p < 0,001$)

ФП — фибрилляция предсердий; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИМ — инфаркт миокарда; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал;

* Основной критерий для диагностики: окружность талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин

Daniele Pastori et al. CV risk stratification in patients with NVAf: the 2MACE score. Intern Emerg Med (2016) 11:199–204 DOI 10.1007/s11739-015-1326-1

В серии мета-анализов РКИ ривароксабан продемонстрировал наиболее высокие показатели по снижению риска ИМ/ОКС среди новых ОАК

Мета-анализ		Снижение риска коронарных событий в группе терапии ривароксабаном	
Mak K.-H. BMJ Open 2012	28 РКИ 138 948 пациентов	-22%*	ОР 0,78; 95%ДИ 0,69-0,89, p <0,001
Loke YK Br J Clin Pharmacol. 2014	27 РКИ 132 445 пациентов	-19%**	ОР 0,81; 95%ДИ 0,72–0,93
Tornyos A. Prog Cardiovasc Dis. 2016	12 РКИ 100 524 пациентов	-44%#	ОР 0,56; 95%ДИ 0,38-0,82

* ИМ или ОКС (нестабильная стенокардия, ИМ или сердечная смерть)

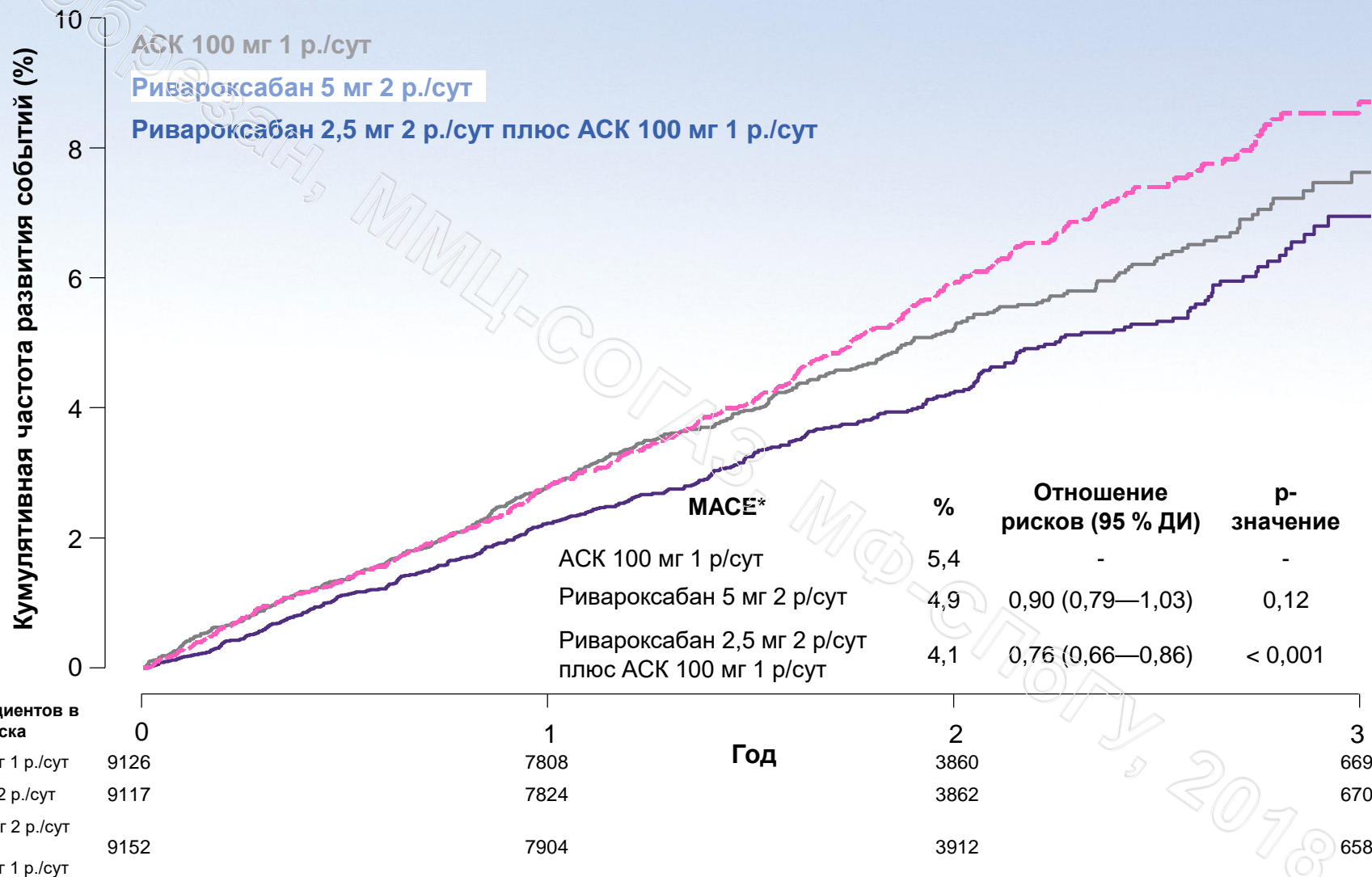
** ОКС

Ривароксабан vs. дабигатран, снижение риска ИМ на 44%

ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ОАК – пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования;

Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592; Loke Y.K. et al. Br J Clin Pharmacol. 2014; 78(4): 707–717; Tornyos et al. Prog Cardiovasc Dis. 2016 Mar-Apr; 58(5): 483–94.

Двойной путь ингибирования сосудистой дозой ривароксабана 2,5 мг 2 р/сут в комбинации с АСК снижал частоту развития инсульта, СС смерти и ИМ



*Частота развития при среднем периоде наблюдения длительностью 23 месяца

Eikelboom JW et al. New Engl J Med 2017;DOI: 10.1056/NEJMoa1709118

Ривароксабан: высокая вероятность быть ОАК первого выбора для пациентов с сердечно-сосудистыми рисками

- **Мета-анализ по оценке риска развития ИМ на терапии новыми ОАК (12 РКИ; 100 524 пациентов)**

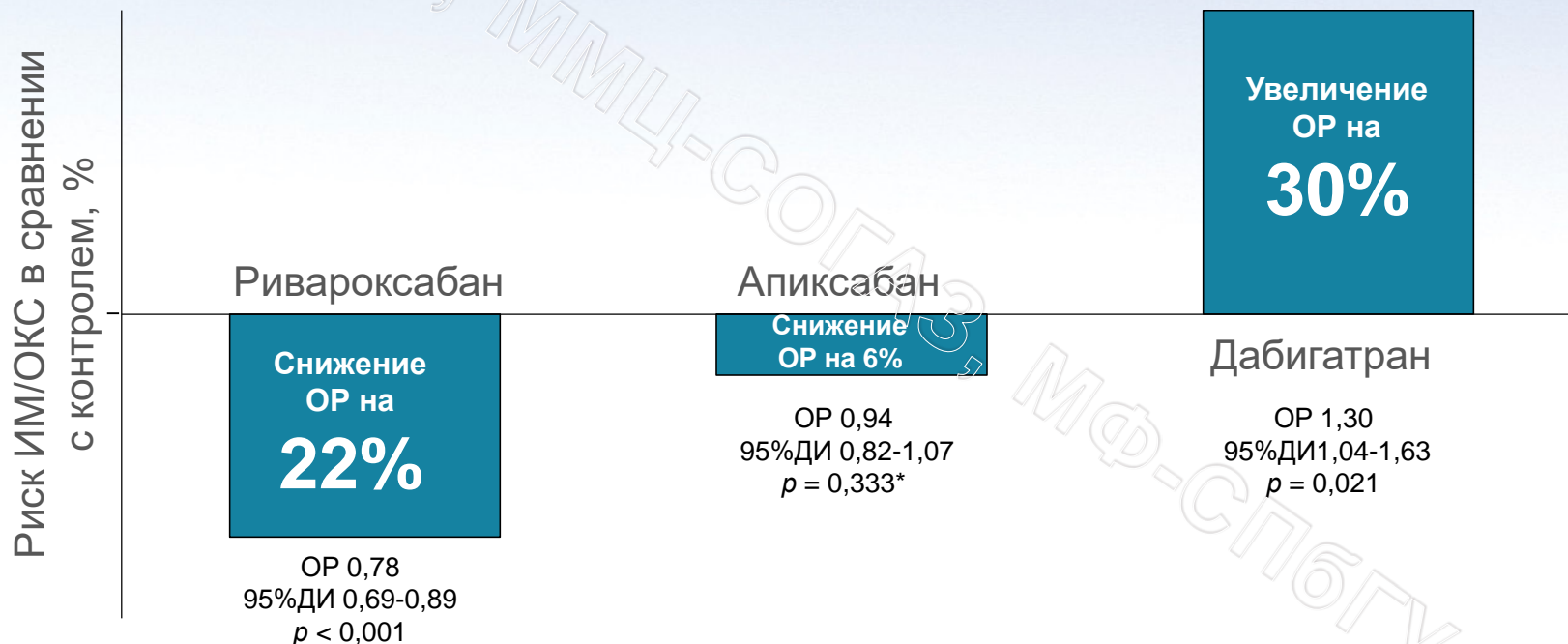
«Вероятность быть антикоагулянтом первого выбора для пациентов с сердечно-сосудистыми рисками:

- 54% для ривароксабана
- 34% для апиксабана
- 1% для варфарина
- 0,007% для дабигатрана»



Риски развития ИМ/ОКС на терапии новыми ОАК

Мета-анализ по оценке риска развития ИМ/ОКС на терапии новыми ОАК (28 РКИ; 138 948 пациентов)



* Статистически не значимо

ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ОАК – пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования

Mac K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592;

Ривароксабан: достоверное снижение риска коронарных событий и смертности от СС причин у пациентов с синусовым ритмом

Только ривароксабан зарегистрирован по показанию* «Профилактика смерти от ССЗ причин и ИМ у пациентов с синусовым ритмом после ОКС»

Ривароксабан
2,5 мг 2 раза в день

Дабигатран

Апиксабан

Зарегистрирован

- Достоверное снижение смертности и СС событий
- Не повышает риск фатальных, в том числе фатальных внутричерепных кровотечений

Фаза II

- Тенденция к увеличению ИМ
- Дозозависимое повышение риска кровотечений

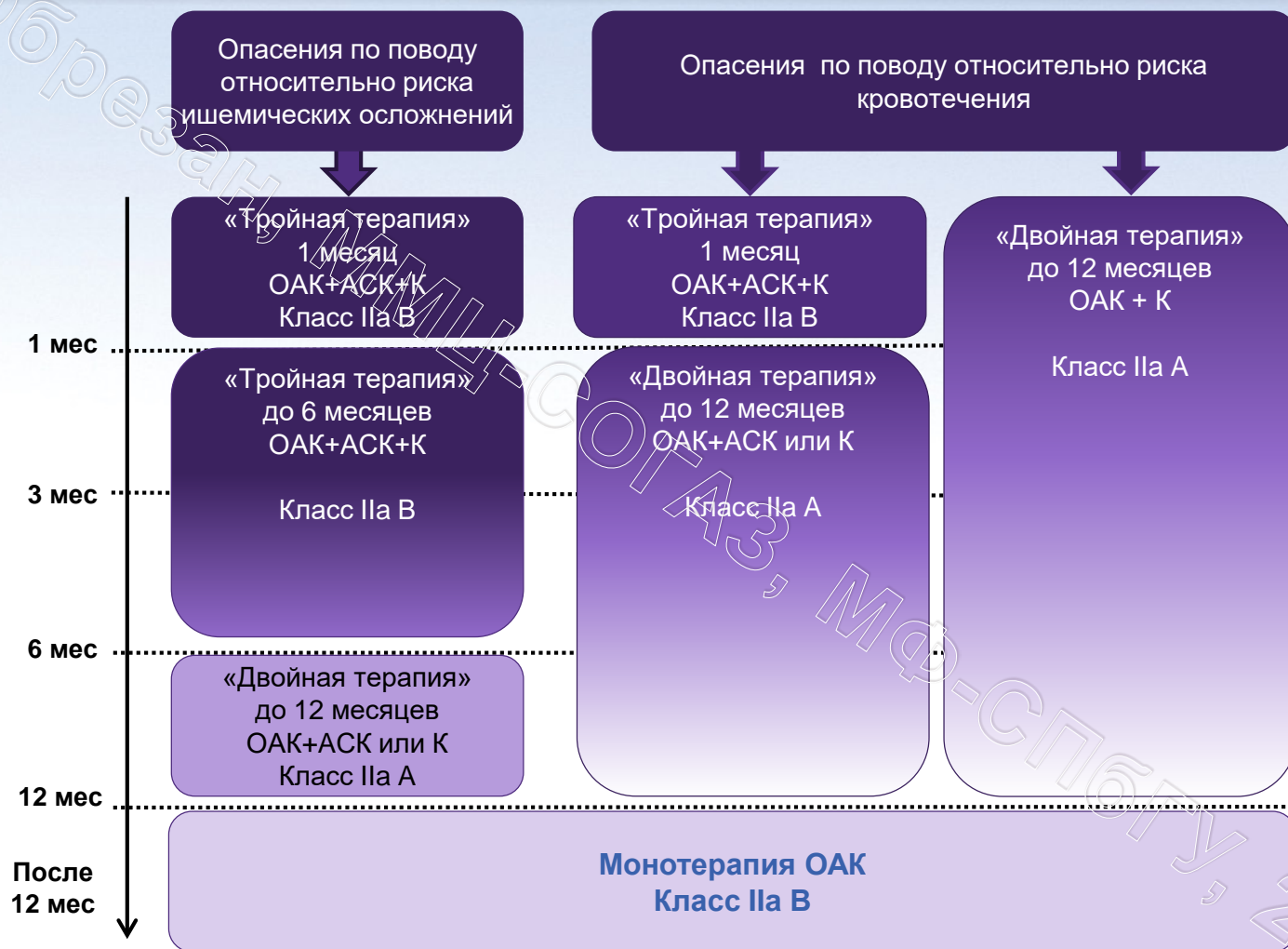
Фаза III досрочно остановлена

- Чрезмерное увеличение клинически значимых кровотечений
- Недостоверное снижение ишемических событий

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; СС – сердечно-сосудистый; ОКС – острый коронарный синдром; ИМ – инфаркт миокарда.

* Показание: Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после ОКС, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с АСК или с АСК и тиенопиридинами - клопидогрелем или тиклопидином
Mega J.L., Braunwald E., Murphy S.A. et al. Presented at: European Society of Cardiology (ESC), 30 August–03 September, 2014; Barcelona, Spain; Oldgren J., Budaj A., Granger C.B. et al. Eur Heart J. 2011;32(22): 2781–9; Alexander J.H., Lopes R.D., James S. et al. N Engl J Med. 2011; 365(8):699–708; Инструкция по медицинскому применению препарата Ксарелто® 2,5 мг от 10.07.2017.

Согласно Европейским рекомендациям ESC 2017, НОАК могут быть использованы в составе двойной или тройной терапии пациентов с ФП после ЧКВ

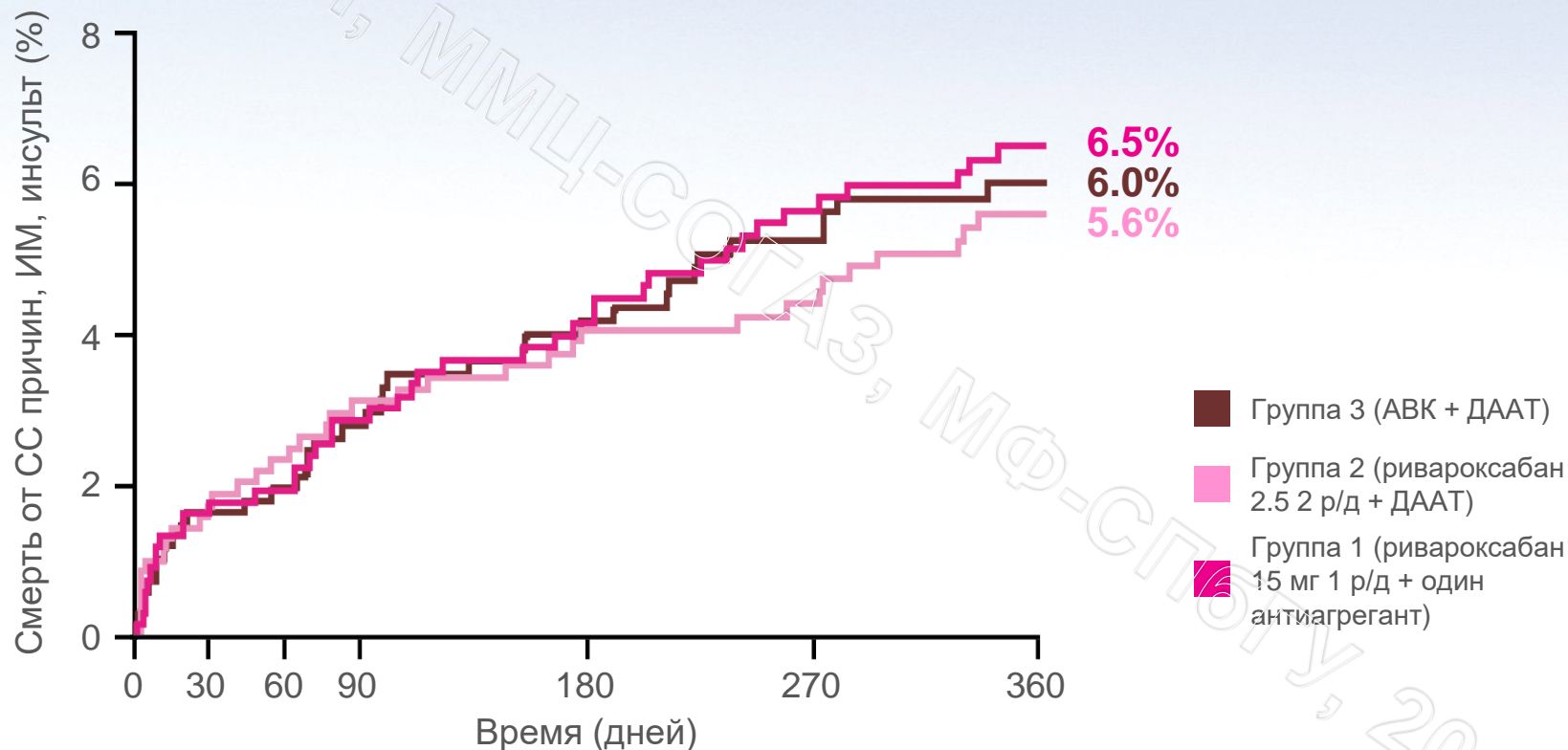


ФП – фибрилляция предсердий; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОАК – пероральные антикоагулянты; АСК – ацетилсалициловая кислота; К – клопидогрел

Эффективность была сопоставима во всех группах лечения в исследовании PIONEER AF-PCI*

Ривароксабан 15 мг 1 р/д + один антиагрегант vs АВК + ДААТ: ОР=1.08; (95% ДИ 0.69–1.68); $p=0.75$

Ривароксабан 2.5 мг 2 р/д + ДААТ vs АВК + ДААТ: ОР=0.93 (95% ДИ 0.59–1.48); $p=0.76$



*исследование не имело достаточной мощности для оценки превосходства или не меньшей эффективности групп терапии ривароксабаном по сравнению с группой АВК + ДААТ; ДААТ – двойная антиагрегантная терапия; АВК – антагонисты витамина К; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; СС – сердечно-сосудистая; ИМ – инфаркт миокарда

А.Обрезан, ММЦ-СОГАЗ, МФ-СПбГУ, 2018

**ФП
(+ СД)**

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: АКТУАЛЬНЫЕ СОЧЕТАНИЯ НОЗОЛОГИЙ

СД

**Ривароксабан
Дабигатран**

**Общая Значительная
коморбидность**

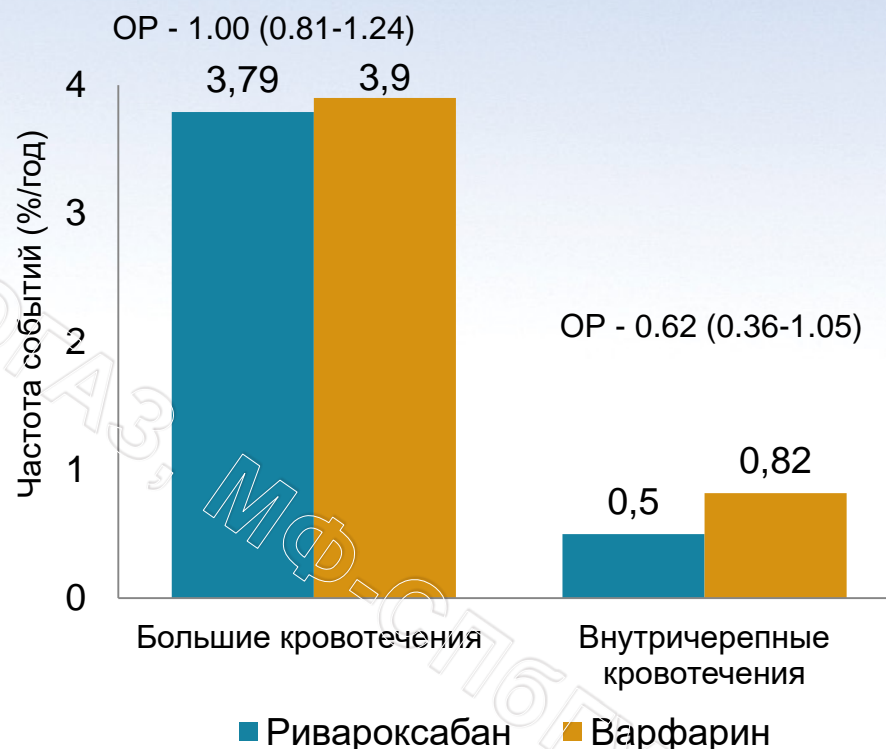
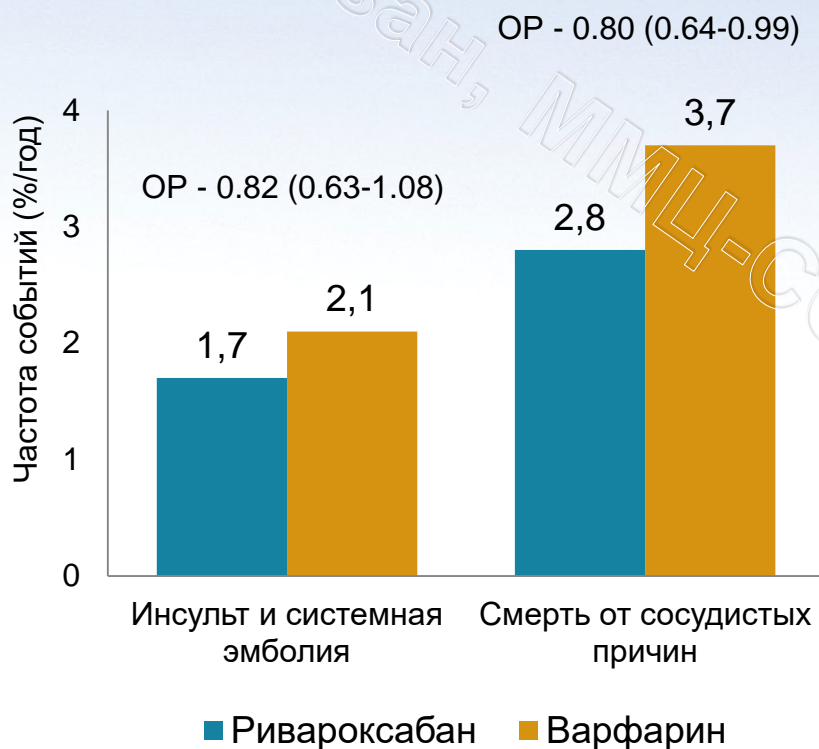
Ривароксабан

		ROCKET AF ¹ (n=14,264)	ARISTOTLE ² (n=18,201)	ENGAGE AF ³ (n=21,105)	RE-LY ^{4,5} (n=18,113)
Mean CHADS ₂ score		3.5	2.1	2.8	2.1
C	CHF*	62%	35%	57%	32%
H	Hypertension	91%	87%	94%	79%
A	Age ≥75 years	43%	31%	40%	40%
D	Diabetes mellitus	40%	25%	36%	23%
S ₂	Prior stroke or TIA [#]	55%	19%	28%	20%

Профиль эффективности и безопасности ривароксабана в сравнении с варфарином у пациентов с ФП и СД

ROCKET AF (анализ подгруппы из 5695 пациентов с ФП в сочетании с СД)

Клиническое исследование III фазы



ФП – фибрилляция предсердий; СД – сахарный диабет; ОР – отношение рисков;

Примечание: Инсульт и системные эмболии - первичный показатель эффективности; Смерть от сосудистых причин - вторичный показатель эффективности

**ФП
(+ ХСН)**

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: АКТУАЛЬНЫЕ СОЧЕТАНИЯ НОЗОЛОГИЙ

ФП + ХСН

Предпочтительно Ривароксабан

	ROCKET AF	RE-LY	ARISTOTLE
Количество пациентов с ХСН при включении в исследование, <i>n</i> (% от всей популяции)	8908 (62,5)*	5793(32)†	6451 (35,4)‡

Крупнейшее исследование пациентов с ХСН **PARADIGM HF** включало **8442** пациента!

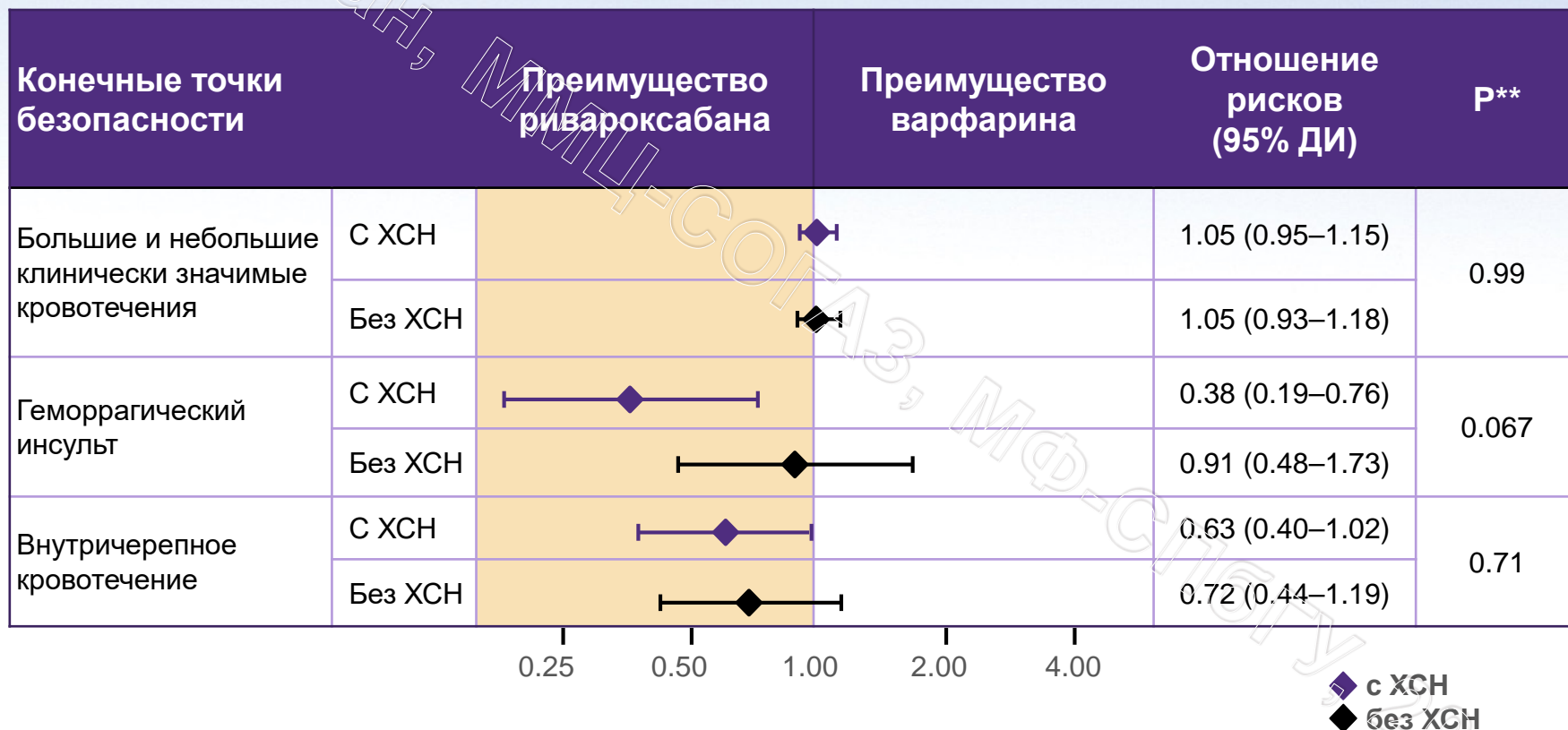
*- Клинически выраженная ХСН и/или ФВЛЖ <35 % (определенная любым визуализирующим методом); † - Клинически выраженная ХСН соответствующая ≥ II ФК по NYHA и/или ФВЛЖ ≤ 40% (определенная эхокардиографически или с использованием радионуклидных методов или по данным контрастной ангиографии) в течение последних 6 мес. ; ‡ - Клинически выраженная ХСН в течение последних 3 мес. и/или ФВЛЖ ≤ 40% (определенная эхокардиографически или с использованием радионуклидных методов или по данным контрастной ангиографии)

НОАК – новые пероральные антикоагулянты; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

Patel M.R. et al. N Engl J Med. 2011;365:883-891; Stuart J. Connolly et al. N Engl J Med 2009;361(12):1139-51; Christopher B. Granger et al. N Engl J Med. 2011. 365:981-992; Christopher J. Boos et al. Heart Fail Rev DOI 10.1007/s10741-013-9398-3

Ривароксабан vs варфарин у пациентов с ФП и ХСН*

Конечные точки безопасности в зависимости от препарата и наличия или отсутствия ХСН



ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ДИ – доверительный интервал; ФП – фибрилляция предсердий; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

* Пациенты с ХСН и/или ФВЛЖ ≤40%; **значение *p* для эффекта взаимодействия;

Van Diepen S et al. *Circ Heart Fail* 2013;6(4): 740–747

**ФП
(+ ХБП)**

Ривароксабан в дозе 15 мг изучен проспективно у пациентов с нарушением функции почек*

	ROCKET AF ¹ (n=14,264)	ARISTOTLE ²⁻⁴ (n=18,201)	RE-LY ^{7,8} (n=18,113)
Изучение специальной почечной дозы для обеспечения безопасности было предусмотрено протоколом	✓	✗	✗
Доля пациентов с умеренной почечной недостаточностью	21%*	15%†	20%§
Количество пациентов, получавших в исследовании низкую дозу	15 мг 1 р/д: 1474	2.5 мг 2 р/д: 428	110 мг 2 р/д: 6015
Количество пациентов с умеренной почечной недостаточностью, получавших низкую дозу препарата	1474	149¶	1196
Доля пациентов с умеренной почечной недостаточностью, получавших низкую дозу препарата, по отношению ко всем пациентам получавшим НОАК	20.7%	1.6%	9.9%

*КлКр30-49 мл/мин; †КлКр>30-50 мл/мин; ¶Креатинин сыворотки≥ 1.5 мг/дл; §СКФ,<50 мл/мин; НОАК – новые пероральные антикоагулянты, СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КлКр – клиренс креатинина.

1. Fox KAA *et al*, *Eur Heart J* 2011;32:2387–2394; 2. Granger GB *et al*, *N Engl J Med* 2011;365:981–992;
3. Hohnloser SH *et al*, *Eur Heart J* 2012;33:2821–2830; 4. FDA. Clinical Review of apixaban NDA 202155, p 213
5. Giugliano RP *et al*, *N Engl J Med* 2013;369:2093–2104; 6. Bohula EA *et al*, *Circulation* 2015;132: A17169;
7. Connolly SJ *et al*, *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151; 8. Hijazi Z *et al*. *Circulation* 2014;129:961–70

Критерии снижения дозы различались в исследованиях с НОАК

Исследование	Обычная доза	Сниженная доза	Критерии для снижения дозы
ROCKET AF¹	20 мг 1 р/д	15 мг 1 р/д	Клиренс креатинина 30-49 мл/мин
ARISTOTLE²	5 мг 2 р/д	2.5 мг 2 р/д	Снижение дозы при наличии 2-х из 3-х критериев: <ul style="list-style-type: none"> • возраст ≥ 80 лет • вес ≤ 60 кг • креатинин сыворотки ≥ 133 мкмоль/л
RE-LY³	150 мг 2 р/д	110 мг 2 р/д	Нет. Доза определялась случайным образом при рандомизации
ENGAGE AF⁴	60 мг/ 30 мг 1 р/д	30 мг/ 15 мг 1 р/д	Снижение дозы при рандомизации и в ходе исследования при появлении ≥ 1 из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> • клиренс креатинина 30-49 мл/мин • вес ≤ 60 кг • сопутствующая терапия мощными ингибиторами Р-гликопротеина

1. Patel et al. NEJM 2011;365(10):883-91; 2. Granger et al. NEJM 2011;365:981-92; 3. Connolly et al. NEJM 2009;361(12):1139-51;
4. Giugliano et al. NEJM 2013; 369 (22); 2093-2104

Можно ли принимать ППОАКи больным, получающим гемодиализ?

- Без результатов завершённых РКИ не рекомендовано назначать НОАКи больным с ХБП на гемодиализе
- Разрешённым препаратом у больных с гемодиализом является АВК

Противоречивы эффективность и безопасность применения варфарина на гемодиализе у пациентов с ФП

Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis

Hans Van Der Meersch, MD, a Dirk De Bacquer, PhD, b and An S. De Vriese, MD, PhDa Brugge and Ghent

University, Belgium

Мета-анализ 12 проспективных и ретроспективных исследований 17380 пациентами с ФП, находящимися на гемодиализе; 4010 (23,1%) принимали АВК

На терапии АВК (!):

- Отсутствие статистически значимого снижения ишемических инсультов OR=0.74 (95% ДИ=0.51-1.06)
- Увеличение риска кровотечений OR= 1.21 (95% ДИ=1.03-1.43)
- Отсутствие влияния на смертность

Применение ривароксабана у пациентов с терминальной стадией ХБП (экспериментальные работы)

Противопоказано
по инструкции!

Dose-Finding Study of Rivaroxaban in Hemodialysis Patients. An S. De Vriese et al.

10 мг ривароксабана у пациентов на диализе без остаточной функции почек:

- Фармакодинамика такая же как у здоровых добровольцев, принимающих дозу 20 мг/сут.
- Ривароксабан не удаляется диализом
- Нет кумуляции после приема множественных дневных доз (в течение 2 недель)*

* 4 НЯ: 2 – тошнота, 2 – венозный шунт

Исследование RIVAROXCRF1001

15 мг ривароксабана до процедуры диализа и после:

- ФК и ФД схожа с таковой у пациентов с умеренным и выраженным нарушением функции почек, принимающих дозу 15 мг.
- Определение почечной функции по уравнениям для подсчета КлКр или СКФ неадекватно отражают секреторную канальцевую функцию почек.
- - Отношение активной секреции к пассивной фильтрации для ривароксабана – 3:1, показывающее относительное преобладание активной почечной секреции в элиминации препарата

Для дальнейшего изучения требуются отдельные рандомизированные исследования

Согласно национальным нефрологическим рекомендациям, ривароксабан может быть назначен пациентам с ФП и СКФ до 15 мл/мин

НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегия кардио-нефропротекции

Разработаны Комитетом экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Научного общества нефрологов России (НОНР) и др.

Выбор НОАК у пациентов с ФП и ХБП в зависимости от СКФ (КлКр)* мл/мин/1,73 м²

<15	15	25	30	30-49	≥50
НОАК не рекоменду ются	Ривароксабан 15 мг 1 р/сутки				Ривароксабан 20 мг 1 р/сутки
	Апиксабан [#] 2 р/сутки				
	Дабигатран 2 р/сутки				

НОАК – новые пероральные антикоагулянты; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; ФП – фибрилляция предсердий; КлКр – клиренс креатинина

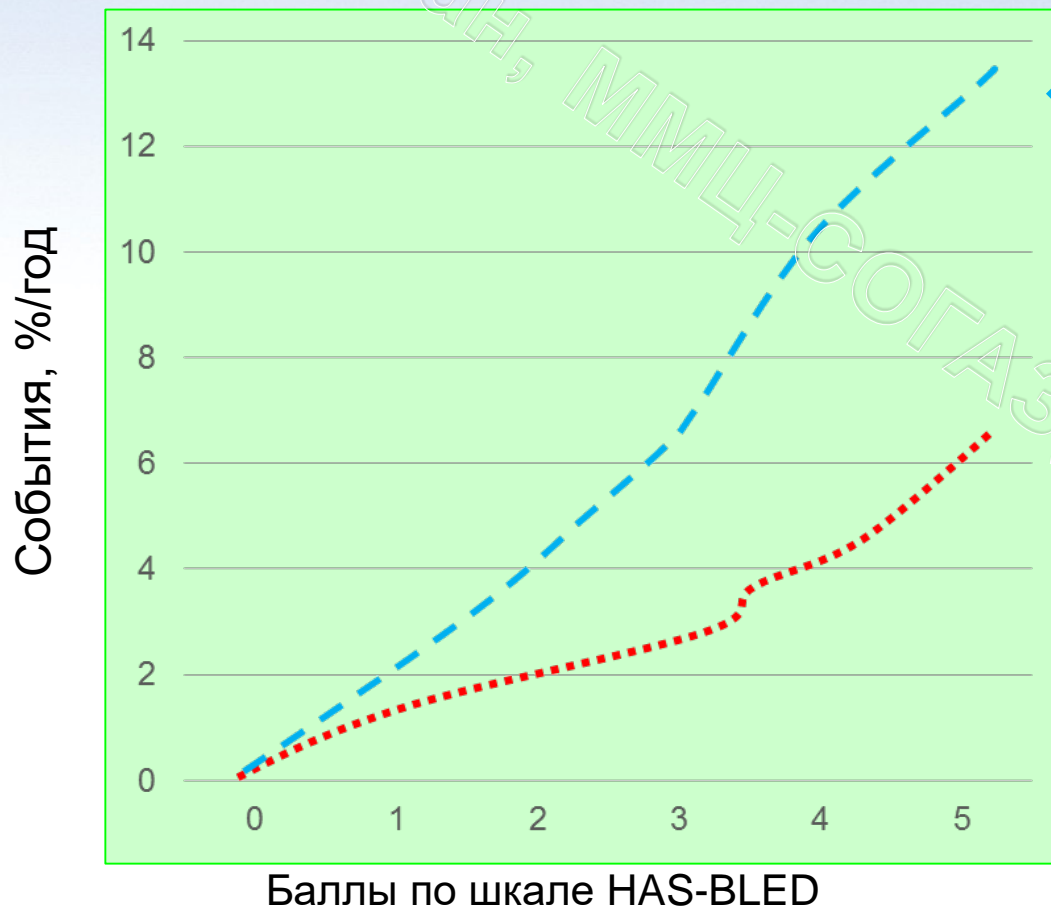
* по данным расчета по формуле Кокрафта-Голта; [#] по данным инструкции по применению препарата апиксабан назначение препарата возможна у пациентов с КлКр до 15 мл/мин

Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллеваальде С.В., Ефремовцева М.А., Козловская Л.В., Швецов М.Ю., Шестакова М.В. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Клини. фармакол. тер., 2014, 23 (3), 4-27

ГЕМОРРАГИЧЕСКОЕ СОБЫТИЕ НА ОАК

При повышенном риске кровотечения риск инсульта будет всегда выше

Шведское когортное исследование пациентов с ФП при терапии НОАК ($n=159\,013$)



Риск тромбозов всегда выше, чем риск кровотечений у пациентов с ФП, даже при высоких баллах по шкале HAS-BLED

Не стоит забывать о необходимости в первую очередь обеспечить защиту пациентов с ФП от тромбозов

— Тромбозы в год, %
— Кровотечения в год, %

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: АКТУАЛЬНЫЕ СОЧЕТАНИЯ НОЗОЛОГИЙ

Геморрагическое событие на ОАК (1)

А) Необходимо определить и откорректировать причину кровотечения:

- 1) нарушения режима приема препарата;
- 2) ангиодисплазии (тонкая кишка);
- 3) телеангиоэктазии (ЛОР-патология);
- 4) язвообразование, вследствие с Нр-инфицирования;
- 5) декомпенсация сопутствующих соматических заболеваний;
- 6) нарушение функции печени;
- 7) нарастание ХБП;
- 8) прием дополнительных лекарств и процедур с антикоагулянтной направленностью (ААг, терапия пиявками);
- 9) артериальная гипертензия

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: АКТУАЛЬНЫЕ СОЧЕТАНИЯ НОЗОЛОГИЙ

Геморрагическое событие на ОАК (2)

Б) Тактика относительно НОАК:

а) рассмотреть вопрос о замене препарата (как постоянной, так и временной) на препарат с меньшим риском кровотечений;

б) не проводить лечение\профилактику (ОНМК\ТЭЛА), поскольку выяснились противопоказания;

в) прибегнуть к окклюзии УЛП (для ФП) или кавафилтρου (для ТЭЛА) вне инициации \ возобновления ОАК

Оценка риска геморрагических осложнений для коррекции модифицируемых факторов риска

Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечений у пациентов, получающих терапию антикоагулянтами на основании шкал HAS-BLED; HEMORR₂HAGES; ATRIA; ORBIT; ABC

Модифицируемые ФР кровотечений
АГ: САД > 160 мм рт.ст.
Лабильное МНО или время пребывания в терапевтическом диапазоне < 60% на АВК
Совместное применение препаратов (НПВП, антиагреганты)
Злоупотребление алкоголем (≥ 8 доз/неделю)
Потенциально модифицируемые ФР
Анемия
Нарушение функции почек
Нарушение функции печени
Сниженное количество тромбоцитов или нарушение их функции
Возраст > 65 лет; ≥ 75 лет

НЕ-Модифицируемые ФР
Большое кровотечение в анамнезе
Инсульт в анамнезе
Заместительная почечная терапия (диализ или трансплантированная почка)
Цирроз печени
Рак
Биомаркер-базируемые ФР
Генетические факторы
Биомаркеры, связанные с высоким риском кровотечения: <ul style="list-style-type: none"> • Высоко чувствительный тропонин • Фактор дифференцировки роста-15 • Креатинин сыворотки/расчетный КлКр

Тактика ведения пациентов с кровотечением, получающих антикоагулянты

Кровотечение на фоне НОАК

- Информация о последнем приеме НОАК
- Клинический анализ крови + КлКр
- Запрос лаборатории о возможности немедленной оценки гемостаза

Малое кровотечение

- Отложить или отменить следующую дозу
- Пересмотреть сопутствующую терапию

**Практические
рекомендации
EHRA 2015**

Кровотечение средней тяжести

Симптоматические или местные меры:

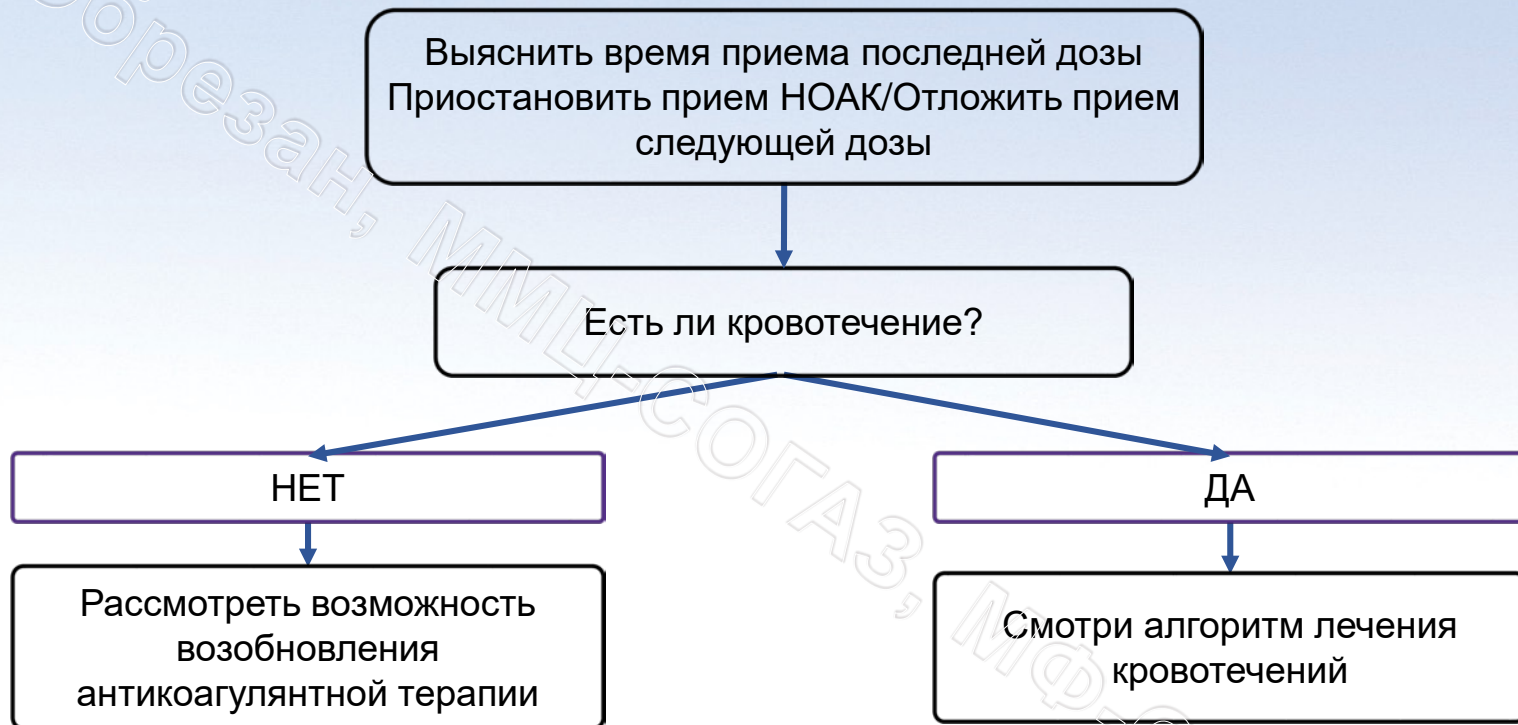
- Механическая компрессия
- Эндоскопический гемостаз при ЖК кровотечении
- Хирургический гемостаз
- Кровезамещающие растворы
- Эритроцитарная масса
- Свежезамороженная плазма
- Тромбоцитарная масса (при уровне тромбоцитов $\leq 60 \times 10^9/\text{л}$)

Жизнеугрожающее кровотечение

Рассмотреть:

- Концентрат протромбинового комплекса (КПК) 50 Ед/кг; +25 Ед/кг аКПК 50 Ед/кг; макс. 200 Ед/кг /сут
- Рекомбинантный VIIa фактор 90 мкг/кг (отсутствуют данные о дополнительных преимуществах)

Алгоритм при передозировке новых оральных антикоагулянтов



- Если прием НОАК был < 2 ч назад, то возможно назначение активированного угля
- В связи с ограниченным всасыванием ривароксабана ожидается развитие низкоуровневого плато концентрации без дальнейшего увеличения его средней концентрации в плазме крови при применении доз, превышающих терапевтические (50 мг и выше)
- При передозировке дабигатрана можно рассмотреть проведение гемодиализа

Тяжелое кровотечение

Любое кровотечение,
связанное с потерей крови
(Hb > 5 г/дл) и/или
требующее госпитализации,
которое гемодинамически
стабильно и развивается
постепенно

Например, тяжелое
мочеполовое,
респираторное или
верхнее/нижнее
желудочно-кишечное
кровотечение

Обозначения:

ДААТ

ОАК

Общие рекомендации

- Рассмотреть прекращение ДААТ или продолжить одиночную ААТ, преимущественно ингибитором P2Y12, особенно в случае верхнего ЖКК
 - Если кровотечение продолжается, несмотря на лечение, или лечение невозможно, рассмотреть отмену всех антитромботических препаратов.
 - Когда кровотечение прекратится, повторно оценить необходимость ДААТ или ОААТ, преимущественно ингибитором P2Y12, особенно в случае верхнего ЖКК
 - Если возобновляется ДААТ, рассмотреть сокращенную длительность или переключение на меньший в плане риска кровотечения P2Y12-ингибитор, особенно, если возникает рецидив
- Рассмотреть отмену ОАК и назначение антидота до контроля над кровотечением, если нет препятствующего тромботического риска (т.е., искусственные сердечные клапаны или кардиостимулятор)
 - Возобновить лечение в течение 1 недели, если клинически показано. Для АВК МНО 2,0-2,5, если нет основных показаний (искусственные сердечные клапаны или кардиостимулятор), для НОАК рассмотреть наименьшую эффективную дозу.
 - В случае тройной терапии рассмотреть снижение до двойной терапии, преимущественно с клопидогрелем и ОАК. В случае ДААТ рассмотреть прекращение антитромб. терапии, если это безопасно.
- Рассмотреть в/в введение ИПП, если развилось ЖКК
 - Трансфузия эритроцитов, если Hb < 7-8 г/дл
 - Рассмотреть трансфузию тромбоцитов
 - Экстренная оперативная или эндоскопическая остановка кровотечения, если это возможно

Жизнеугрожающее кровотечение

Любое тяжелое активное
кровотечение, угрожающее
жизни

- Немедленно прекратить все антитромботические препараты
- Когда кровотечение прекратится, повторно оценить необходимость ДАТТ или ОАТТ, преимущественно ингибитором P2Y₁₂, особенно в случае верхнего ЖКК

- Прекратить прием ОАК и ввести антидот

Восполнение жидкости в случае гипотензии
Рассмотреть трансфузию эритроцитарной массы независимо от уровня Hb
Трансфузия тромбоцитов
Рассмотреть в/в введение ИПП, если развилось ЖКК
Экстренная оперативная или эндоскопическая остановка кровотечения, если это возможно.

Обозначения:

ДААТ

ОАК

Общие рекомендации

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

17/03/2018

«mSTOPS: Wearable Patch ECG Detects More AF Than Routine Care»

American College of Cardiology (ACC) 2018 Annual Scientific Session

ИДЕЯ:

- ❑ *Only 1.7% of eligible patients are enrolled in clinical trials, yet 88% of US adults use the internet and 77% own a smartphone.*
- ❑ *The investigators identified 359,161 Aetna health insurance members without an arrhythmia but who were thought to be at increased risk for AF based on an age at least 75 years, or men older than age 55 or women older than 65 years with one or more comorbidity*
- ❑ *Patients were sent two patches to be worn for 14 days, with a wear time of about 5 days needed to capture 75% of AF events*

17/03/2018

«mSTOPS: Wearable Patch ECG Detects More AF Than Routine Care»

American College of Cardiology (ACC) 2018 Annual Scientific Session

РЕЗУЛЬТАТЫ:

- ❑ At 1 year, AF was newly diagnosed in 6.3% of patients monitored with the ECG patch
- ❑ On average, patients with AF had 10 events during monitoring. The longest median duration was 185 minutes, and about 93% of the population had an episode longer than 5 minutes.
- ❑ Monitoring asymptomatic elderly people with a wireless electrocardiogram (ECG) patch was associated with a roughly threefold increase in atrial fibrillation diagnoses and greater initiation of guideline-recommended therapies at 1 year compared with routine care, a new study shows.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

WWW.FARMAMEDSPB.RU

WWW.OBREZAN.SPB.RU