



«Вебинар: 26.02.2018»

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ И ТРОМБОТИЧЕСКИЕ СОБЫТИЯ ПРИ ПРИЕМЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Профессор Обрезан А.Г.



Тромботическое событие на НОАК

А. Обрезан, ММЦ-СОИАЗ
Мед-СпбГУ, 2018

ТРОМБОТИЧЕСКОЕ СОБЫТИЕ на АК-терапии

Тромботическое событие на АК

После тромботического события на НОАК и необходимости продолжить АК-терапию в связи с высоким риском ТЭ – целесообразно

- 1) Минимизировать корригируемые факторы Тромбоза
- 2) **При отсутствии таких – перевести пациента на НОАК с лучшим\иным профилем по совокупности факторов**

ТРОМБОТИЧЕСКОЕ СОБЫТИЕ на АК-терапии

Тромботическое событие на ОАК

А) Необходимо определить и скорректировать причину тромботического события:

- 1) нарушение режима приема препарата,
- 2) прием новых препаратов (с возможным протромботическим действием),
- 3) появление сопутствующих заболеваний с прокоагуляционным потенциалом (онкология);
- 4) изменение двигательного режима;
- 5) сгущение крови (полицитемия, мочегонные).

ТРОМБОТИЧЕСКОЕ СОБЫТИЕ на АК-терапии

Тромботическое событие на АК

Б) Предлагаемые варианты:

- а) замена (как постоянная, так и временная) ОАК на препарат с лучшим\иным профилем;
- б) увеличение дозы прежнего ОАК;
- в) постановка кава-фильтра при рецидивирующей ТЭЛА;
- г) ушивание УЛП при ОНМК.

ТРОМБОТИЧЕСКОЕ СОБЫТИЕ на АК-терапии

Тромботическое событие на ОАК

АССР, 2016 [CHEST 2016; 149(2):315-352].

- Рецидив ВТЭ на терапии АВК, НОАК. Выбор антикоагулянта «*При рецидиве ВТЭ на АВК (при МНО в целевом диапазоне) или на НОАК (у пациентов с хорошим комплайнсом) предлагается перейти на НМГ, по крайней мере, временно (1 месяц)»* (2 С).
- «*При рецидиве ВТЭ на длительной терапии НМГ (long term) у пациентов с хорошим комплайнсом, предлагается увеличение дозы НМГ приблизительно на 1/4 – 1/3»* (2 С).

Основные принципы антитромботической терапии пациентов после ОНМК по ишемическому типу

- Тромболизис – при отсутствии противопоказаний в первые 3-4,5 часа ($\text{АД} < 185/110$). 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 эндоскопическая гастростомия
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
Пожилой возраст
Неконтролируемая гипертония

Через 1 день
после острого
события

КТ или МРТ для выявления
геморрагической
трансформации на 6 день

Через 3 дня после
острого события

Через 6 дней после
острого события

КТ или МРТ для выявления
геморрагической
трансформации на 12 день

Через 12 дней после
острого события

Начало
ОАК

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;

ВОЗМОЖНОСТИ ТРОМБОЛИЗИСА НА ТЕРАПИИ НОАК

ТЛТ при ишемическом ОИМК + 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.

ВАРИАНТЫ ВТОРИЧНОЙ профилактики ОНМК

А. Обрезан
И. Соколов
Ф-СпбГУ, 2018

ОСНОВНЫЕ рекомендации по вторичной профилактике ОНМК

- Вторичная профилактика после и-ОНМК:
 - Clopidogrel
 - or
 - Aspirin/dipyridamole are options for long-term therapy,
 - alternatively Aspirin alone
- Первичная\Вторичная профилактика ОНМК при ФП:
 - ОАС for most patients unless no risk factors – !!! no role for aspirin

ОСНОВНЫЕ рекомендации по профилактике ОНМК

- **Первичная профилактика ОНМК
при ИБС\ОАС :**

- Dual oral antithrombotic therapy should be considered in higher-risk patients with symptomatic atherosclerotic disease (e.g. post MI, symptomatic PAD) for long-term prevention of stroke and other MACE

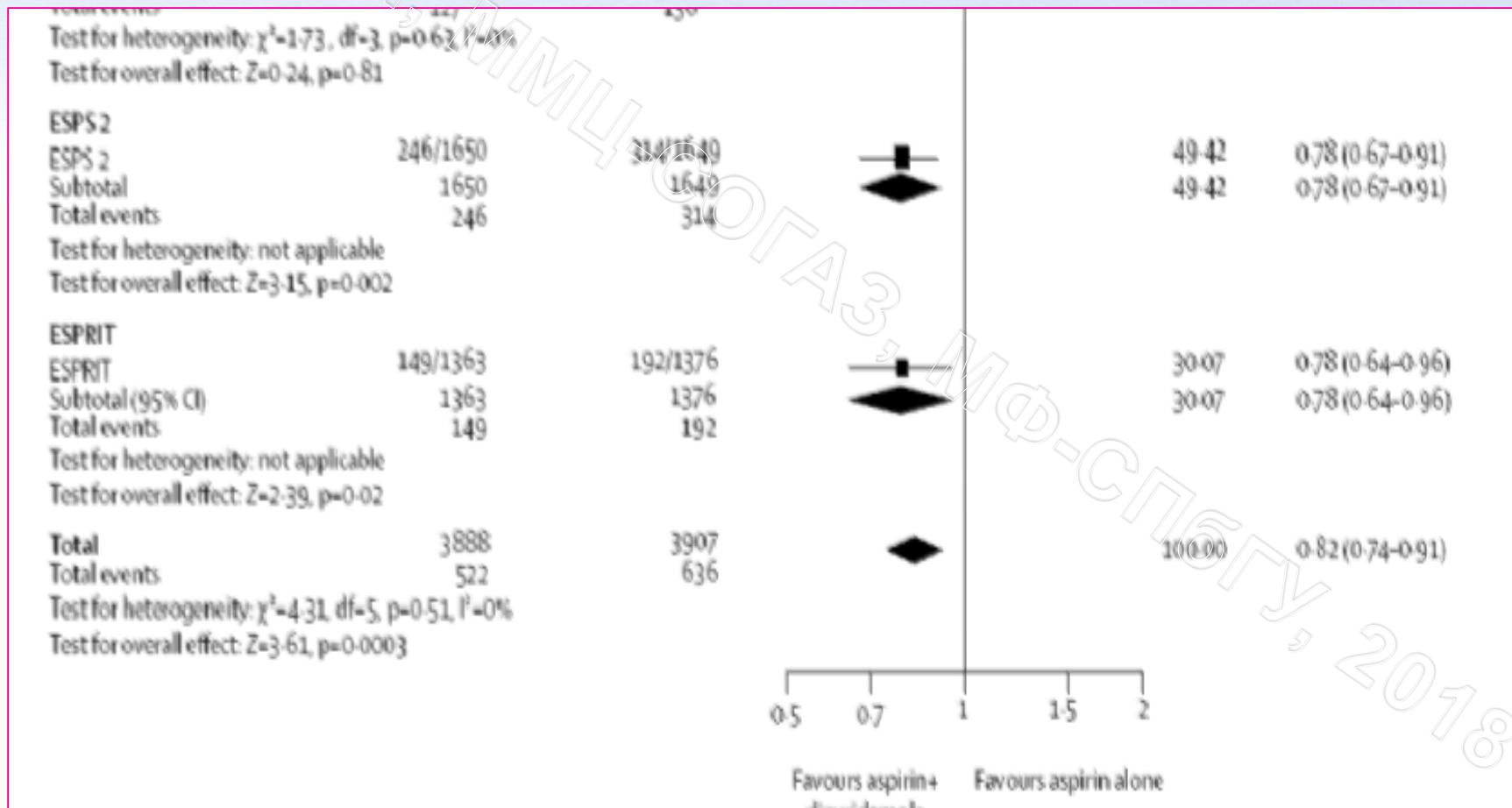
ОСНОВНЫЕ рекомендации по вторичной профилактике ОНМК (ESC\EACTS 2016)

- Аспирин
 - 13% снижения относительного риска для ОНМК после ТИА или ОНМК¹
 - Наиболее широко изученные дозы 50-150 mg; нет пользы от более высоких доз

1: Antithrombotic Trialists' Collaboration: BMJ (2002) 324:71-86

ОСНОВНЫЕ рекомендации по вторичной профилактике ОНМК (ESC\EACTS 2016)

- Дипиридамол + Аспирин vs Аспирин: Мета-Анализ
 - Снижение сосудистых конечных точек (vascular death, stroke, myocardial infarction) при ДАТТ



ОСНОВНЫЕ рекомендации по вторичной профилактике ОНМК (ESC\EACTS 2016)

- Дипиридамол + Аспирин vs Аспирин:
(Мета-Анализ)
 - Относительное снижение риска сосудистой смертности или ОНМК, или ИМ на ДАТТ было существенно больше (RR 0.82; 95%CI 0.71-0.91), чем на Моно-АСА^{1,2}
 - ARR 1.0% per year (NNT 100)²
 - Случаи головной боли, индуцированной дипиридамолом, могут быть снижены титрованием дипиридамола³

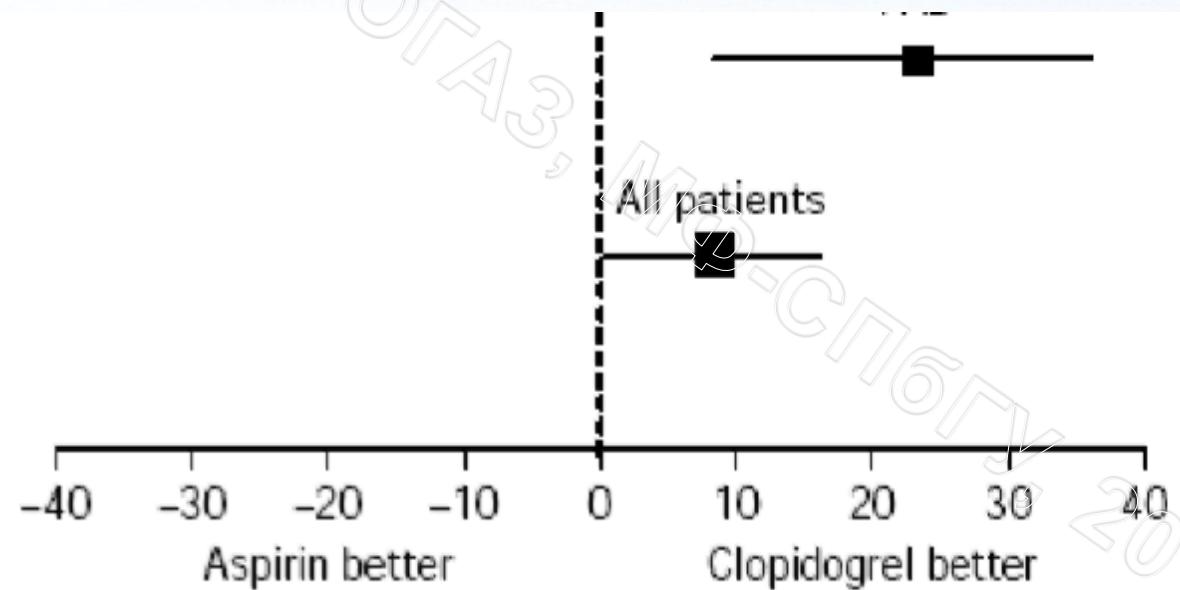
1: Diener HC et al.: J Neurol Sci (1996) 143:1-13

2: Halkes P et al.: Lancet (2006) 367:1665-1673

3: Chang YJ et al.: Cerebrovasc Dis (2006) 22:258-62

ОСНОВНЫЕ рекомендации по вторичной профилактике ОНМК (ESC\EACTS 2016)

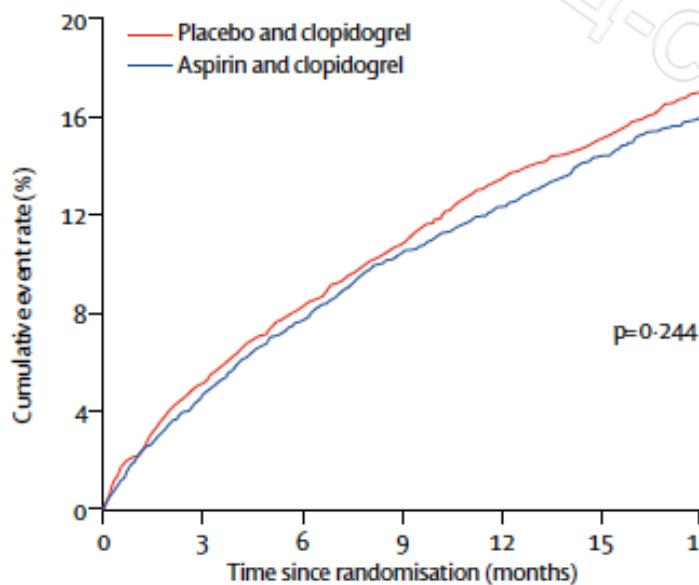
- Клопидогрель: незначительно, но достоверно более эффективен, чем средне-дозовый Аспирин (RRR 8.7%, ARR 0,5%) в предотвращении сосудистых событий у больных с предшествующим ОНМК, ИМ или ОАС



Основные рекомендации по вторичной профилактике ОНМК (ESC\EACTS 2016)

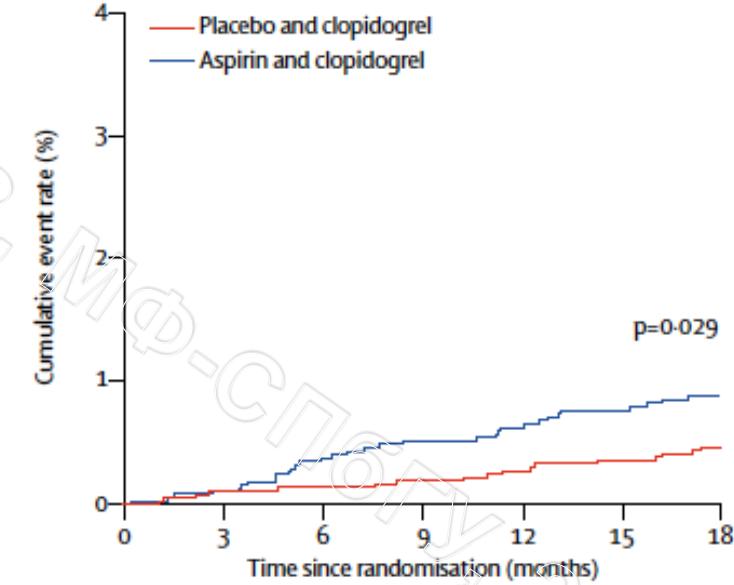
- Клопидогрель+АСА:
комбинация неэффективна и провокационна

Primary enMATCH study



Patients at risk							
Aspirin and clopidogrel	3797	3576	3440	3321	3229	3130	2441
Placebo and clopidogrel	3802	3576	3439	3326	3200	3119	2446

Primary ICH



Patients at risk							
Aspirin and clopidogrel	3724	3691	3643	3601	3552	3508	2756
Placebo and clopidogrel	3781	3576	3686	3638	3582	3544	2823

Основные рекомендации по вторичной профилактике ОНМК (ESC\EACTS 2016)

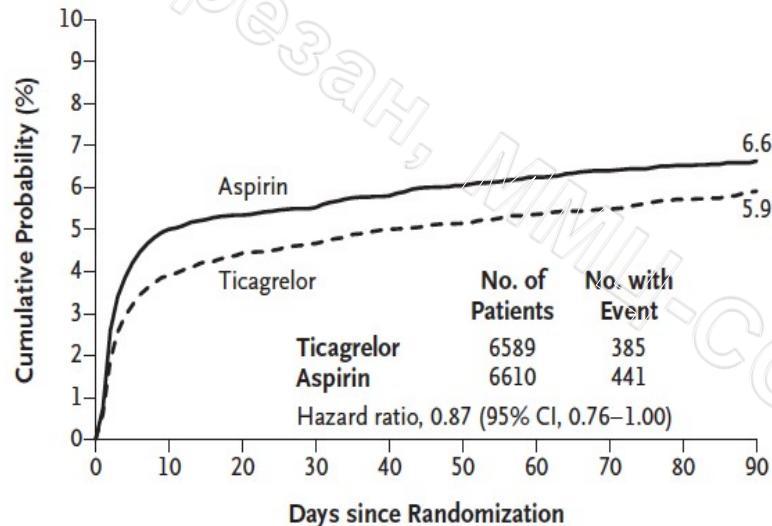
- # Пациенты, не требующие антикоагуляции, должны получать АТТ (Class 1, Lev A)
- # Когда это возможно, АСА + Дипиридамол или Клопидогрель моно, должны применяться. Альтернативно – моно- Аспирин или Трифлузал (ЦОГ, ФДЭ, НО) (Class 1, Lev A)

ОСНОВНЫЕ рекомендации по вторичной профилактике ОНМК (ESC\EACTS 2016)

- § # Комбинация АСА + Клопидогрель не рек-на у пациентов с недавним и-ОНМК, за исключением случаев со специфическими показаниями (НС; не-Q-ИМ в течение 12 мес, или недавнее стентирование); когда подобная ДАТТ должна применяться до 9 мес после события (**Class I, Level A**)
- § Пациенты с ОНМК на АТТ должны быть переоценены на предмет патофизиологических условий и ФР (**Class IV, GCP**)

ОСНОВНЫЕ рекомендации по вторичной профилактике ОНМК (ESC\EACTS 2016)

B Ischemic Stroke

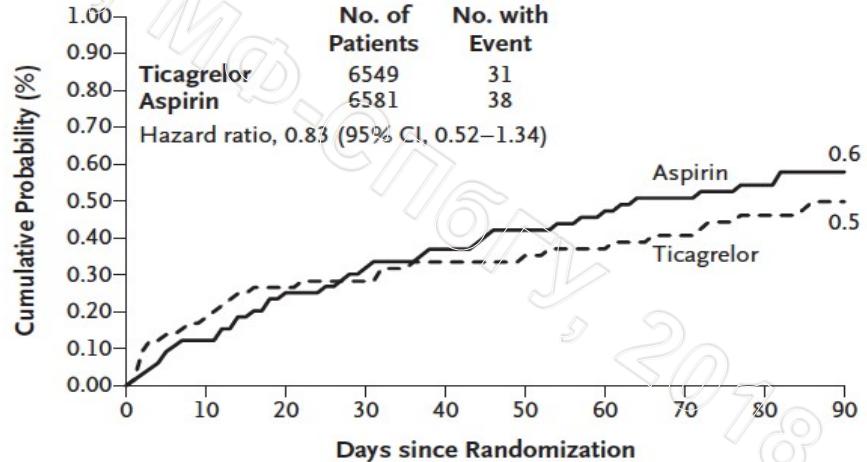


No. at Risk

Aspirin	6610	6230	6193	6169	6134	6112	6092	6065	6046	4518
Ticagrelor	6589	6272	6230	6204	6169	6157	6133	6102	6073	4587

SOCRATES-trial

C Major Bleeding (PLATO definition)

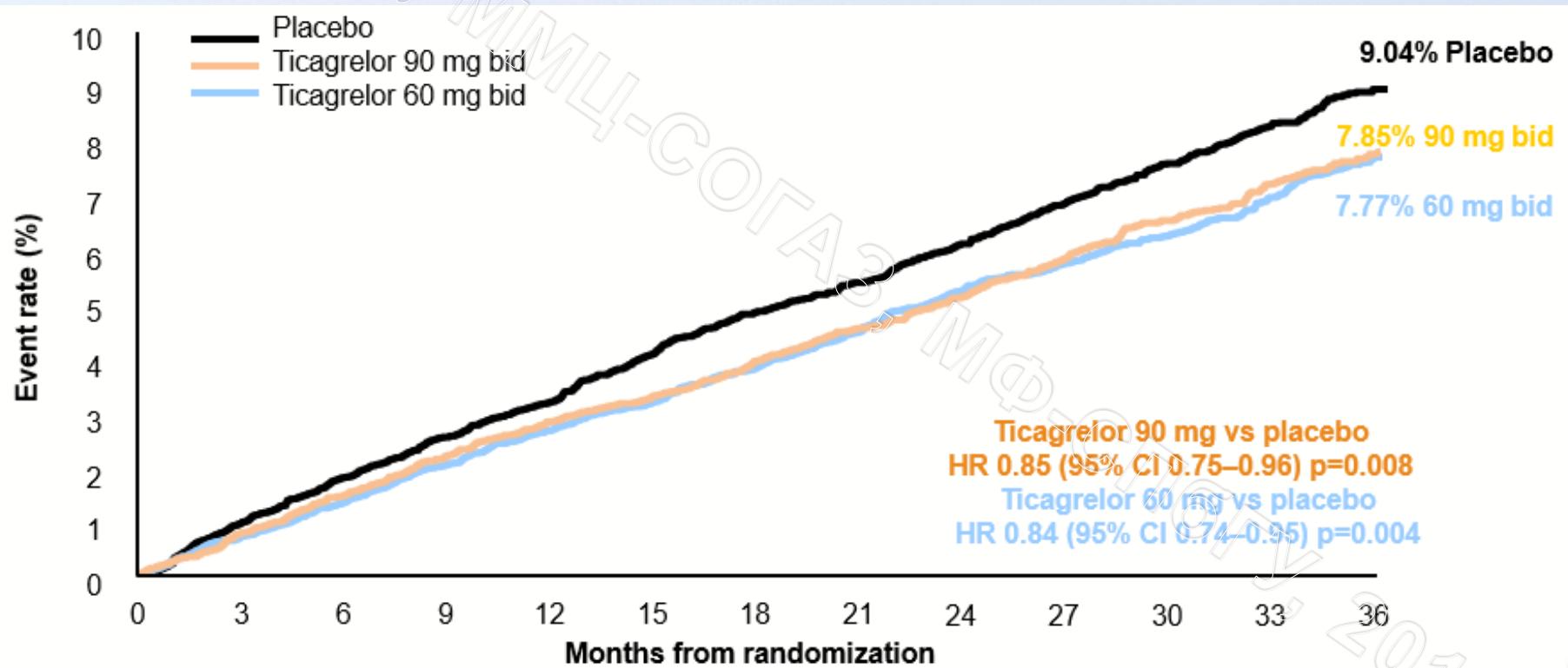


No. at Risk

Aspirin	6581	6397	6047	5925	5835	5776	5730	5668	5627	5506
Ticagrelor	6549	6312	5930	5788	5672	5595	5539	5470	5426	5296

Основные рекомендации по вторичной профилактике ОНМК (ESC\EACTS 2016)

PEGASUS-TIMI 54



Bonaca MP et al. *N Engl J Med.* 2015;372:1791–1800

Рекомендации по курации ОНМК в остром периоде (ESC\EACTS 2016)

- Аспирин остается основным препаратом для острого ишемического инсульта и должен рассматриваться как временная терапия у больных с «ФП&и-ОНМК»
- Тикагрелор, вероятно, имеет эффективность, схожую с АСА (role in aspirin-allergic patients?)

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 А), **апиксабаном** (класс I, УД – А), **дабигатраном** (класс I, УД – В).
- 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 **ривароксабана** для профилактики повторного инсульта у пациентов с неклапанной ФП (класс IIa, УД – В)

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

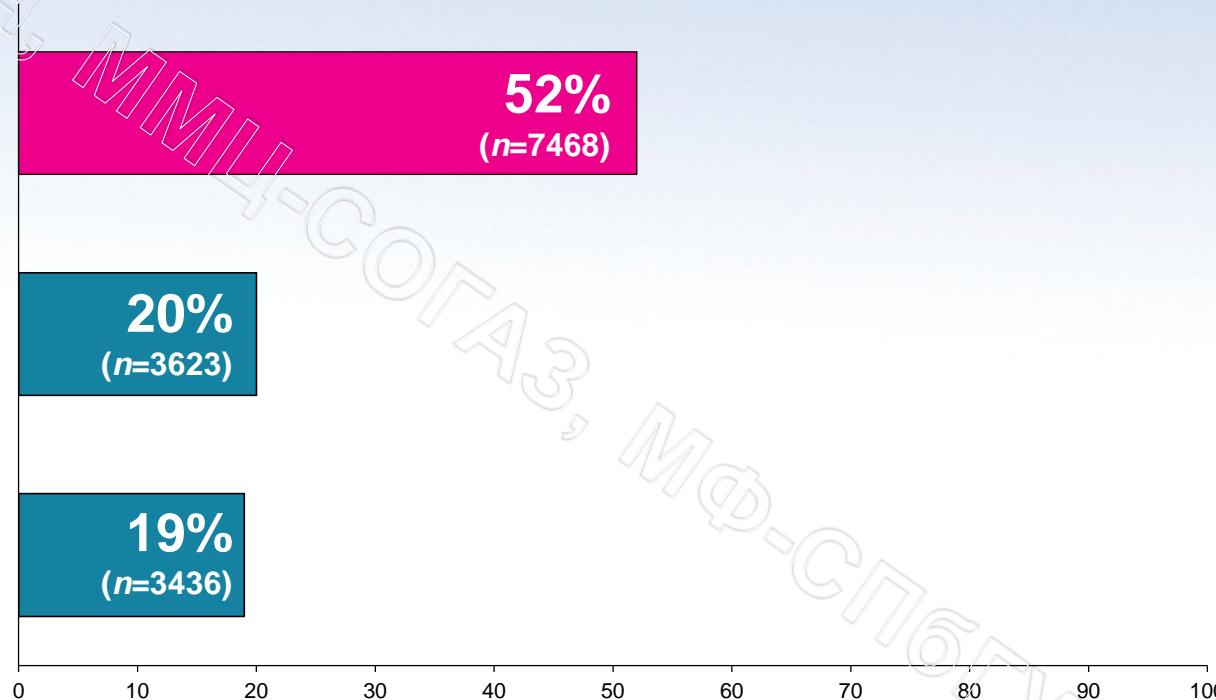
Ривароксабан — наиболее широко изученный в клинических исследованиях новый ОАК у пациентов с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе

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

ROCKET AF
Ривароксабан vs АВК
N=14264

RE-LY
Дабигатран vs АВК
N=18113

ARISTOTLE
Апиксабан vs АВК
N=18201



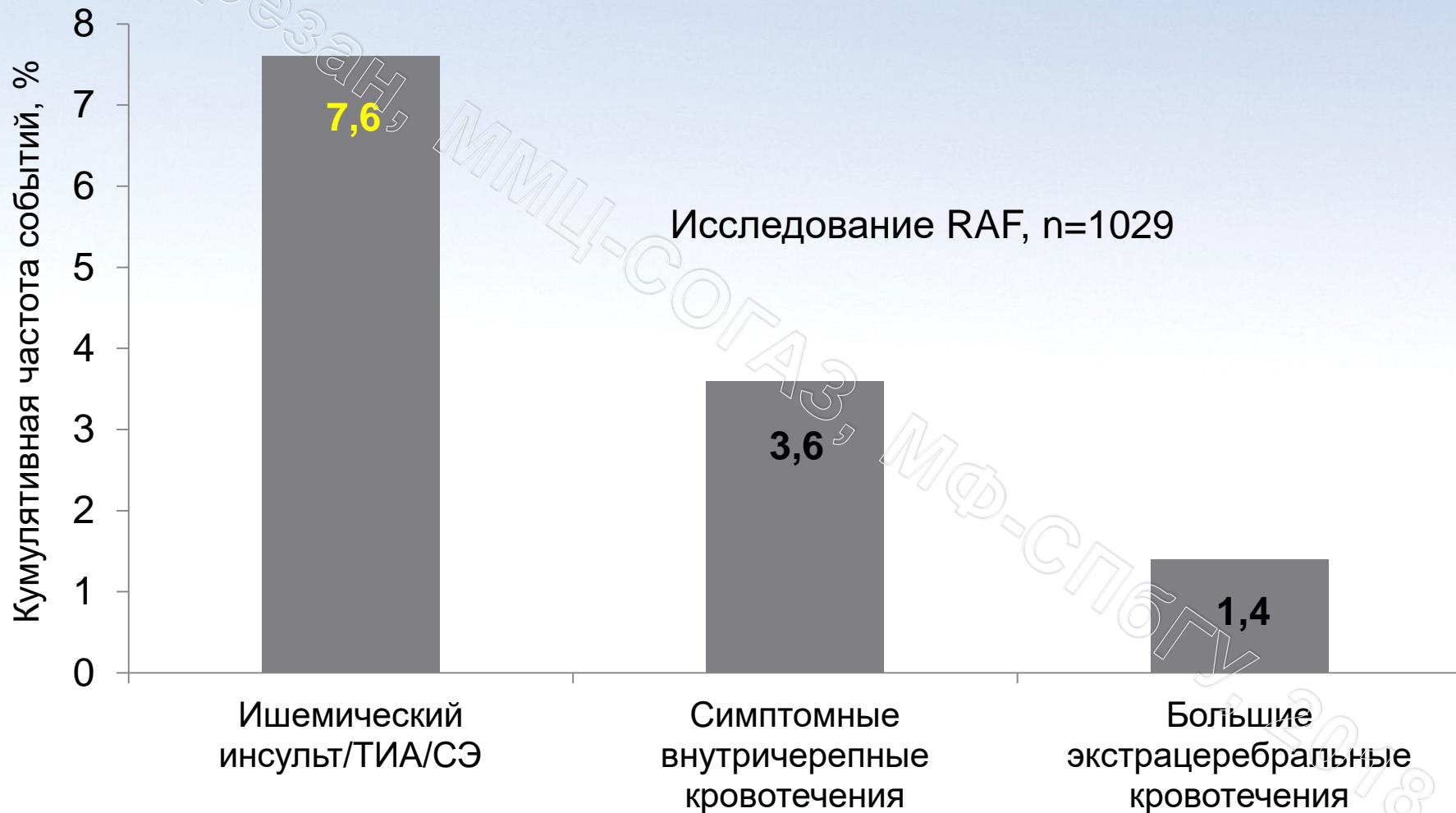
Доля пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе при включении в исследование, % (от всей популяции)

* 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

А. Обрезан, НЮАНСЫ
ПРИМЕНЕНИЯ
АНТИКОАГУЛЯНТОВ
в профилактике
ОНМК

В первые 90 дней **после инсульта** у пациентов с ФП высок риск повторного Т\Э события



Высокая распространенность ФП у пациентов с инсультом в анамнезе

Популяция

Общая популяция

Распространенность ФП

1,5-2,0%

Пациенты с инсультом
в анамнезе*

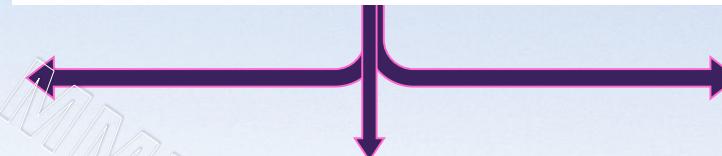
≈30%

*Наблюдение в течение 3-х мес. после инсульта; в 28,6% случаев ФП была впервые
диагностирована после инсульта

Высокий риск повторного инсульта и смерти у пациентов с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе

повышает риск геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии **в 1,4 раза**

Инсульт/ТИА в анамнезе у пациентов с ФП



повышает риск повторного инсульта **в 2,5 раза**

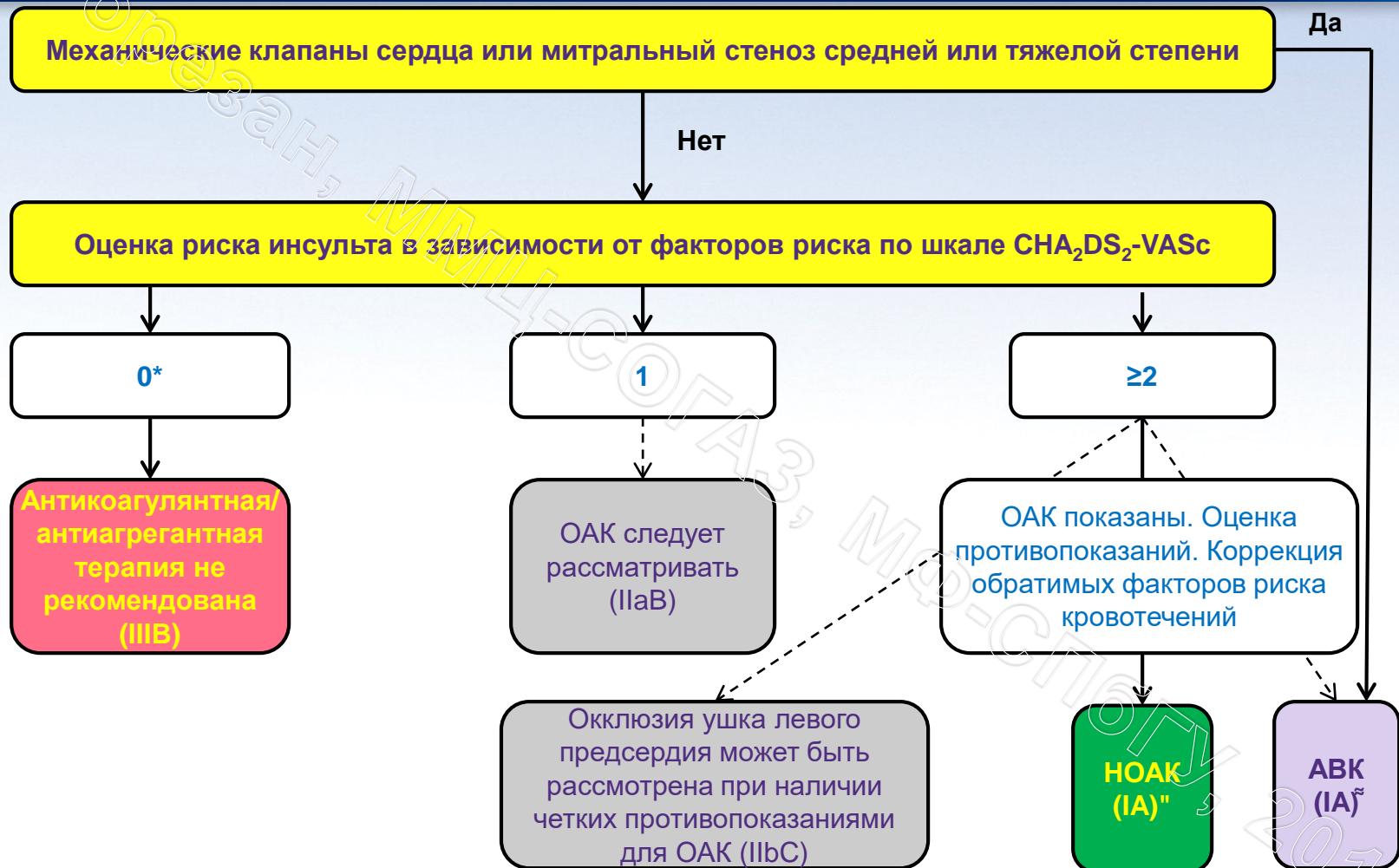
В течение года после перенесенного инсульта у пациентов с ФП
риск смерти составляет 50%

- ◆ повышает риск геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии **в 1,4 раза**

- ◆ в течение года после перенесенного инсульта у пациентов с ФП **риск смерти составляет 50%**

- ◆ повышает риск повторного инсульта **в 2,5 раза**

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; [‡]В для пациентов с механическими протезами клапанов сердца или митральным стенозом

Вторичная профилактика инсульта (I): что точно рекомендовано

Рекомендации	Класс*	Уровень [≈]
Рекомендуется отдать предпочтение НОАК, нежели АВК или аспирину, у пациентов с ФП и инсультом в анамнезе.	I	В

Вторичная профилактика инсульта (II): ЧТО ПОЛЕЗНО

Рекомендации

Рекомендации	Класс*	Ур-нь ^z
У пациентов с ТИА или инсультом на фоне антикоагуляции следует провести оценку приверженности и оптимизировать соблюдение режима лечения пациентом.	IIa	С
У пациентов с умеренно-тяжелым ишемическим инсультом на фоне антикоагуляции следует прервать прием АК на 3-12 дней на основании мультидисциплинарной оценки острого инсульта и риска кровотечения.	IIa	С
У пациентов с инсультом для вторичной профилактики инсульта до момента начала или возобновления приема перорального антикоагулянта следует рассмотреть терапию аспирином.	IIa	В

Вторичная профилактика инсульта (III): что м.б. полезно

А. Образцова
М. Федоров
М. Спогу, 2018

Рекомендации

После ВЧК П\О-АК у пациентов с ФП можно возобновить через 4-8 недель при условии того, что причина кровотечения или значимый фактор риска устраниены или находятся под контролем.

Класс* Ур-нь[≈]

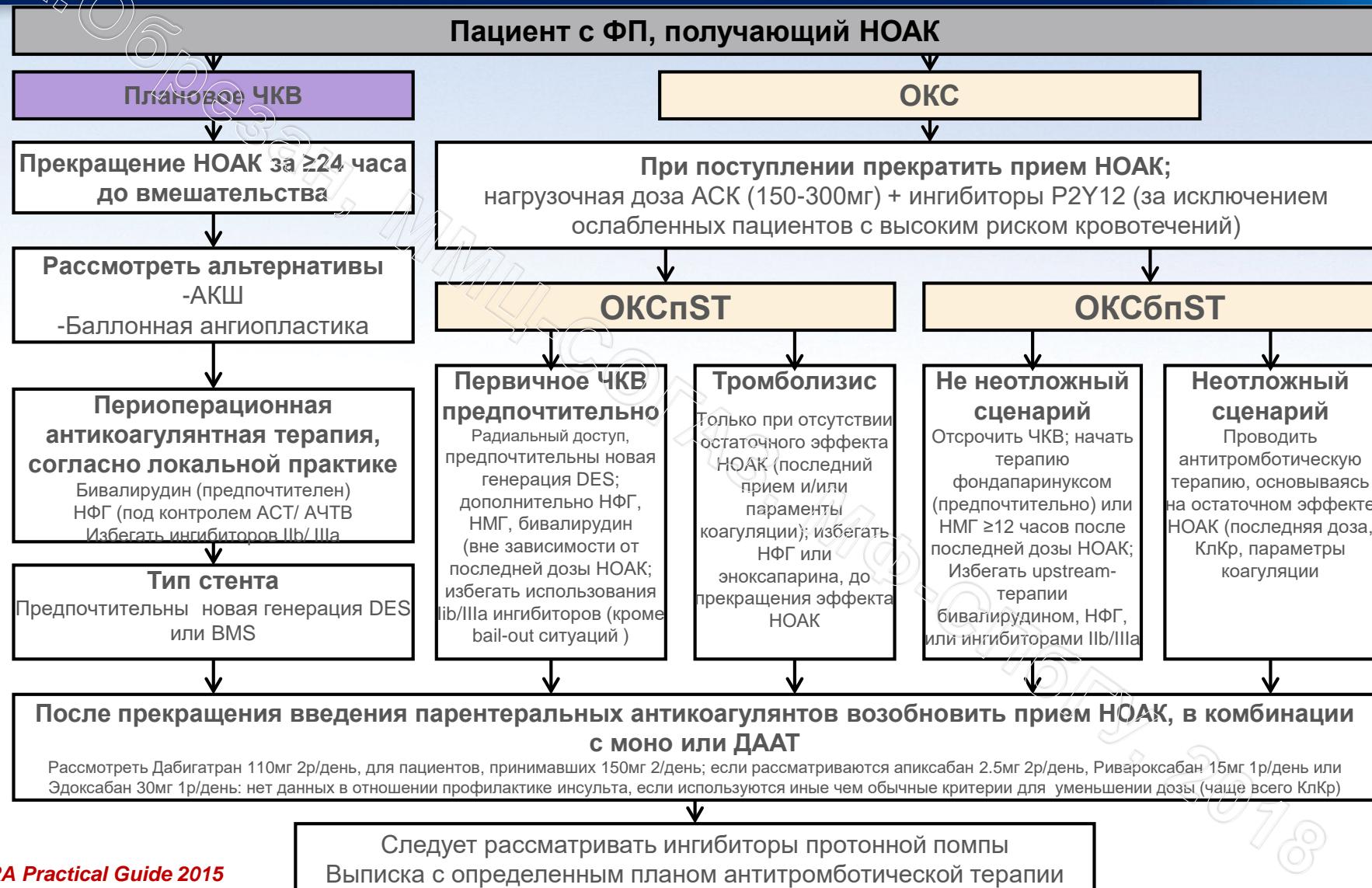
IIb

В

Вторичная профилактика инсульта (IV): ЧТО ТОЧНО НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ

Рекомендации	Класс*	Уровень [≈]
Антикоагуляция гепарином или НМГ незамедлительно после ишемического инсульта у пациентов с ФП не рекомендуется.	III	A
Системная тромболитическая терапия рАТП не рекомендуется при МНО выше 1.7 (или у пациентов, получающих дабигатран, если АЧТВ не в пределах нормы)	III	C
После ТИА или инсульта комбинированная терапия ОАК и антитромбоцитарным препаратом не рекомендуется.	III	B

Действия в случае развития ОКС или проведения планового ЧКВ у пациентов с ФП, принимающих НОАК



Тактика при развитии ОКС, стентировании у пациентов с ФП*, получающих ривароксабан 20/15 мг 1 раз в день (позиция компании Байер)

А.

Обрезано

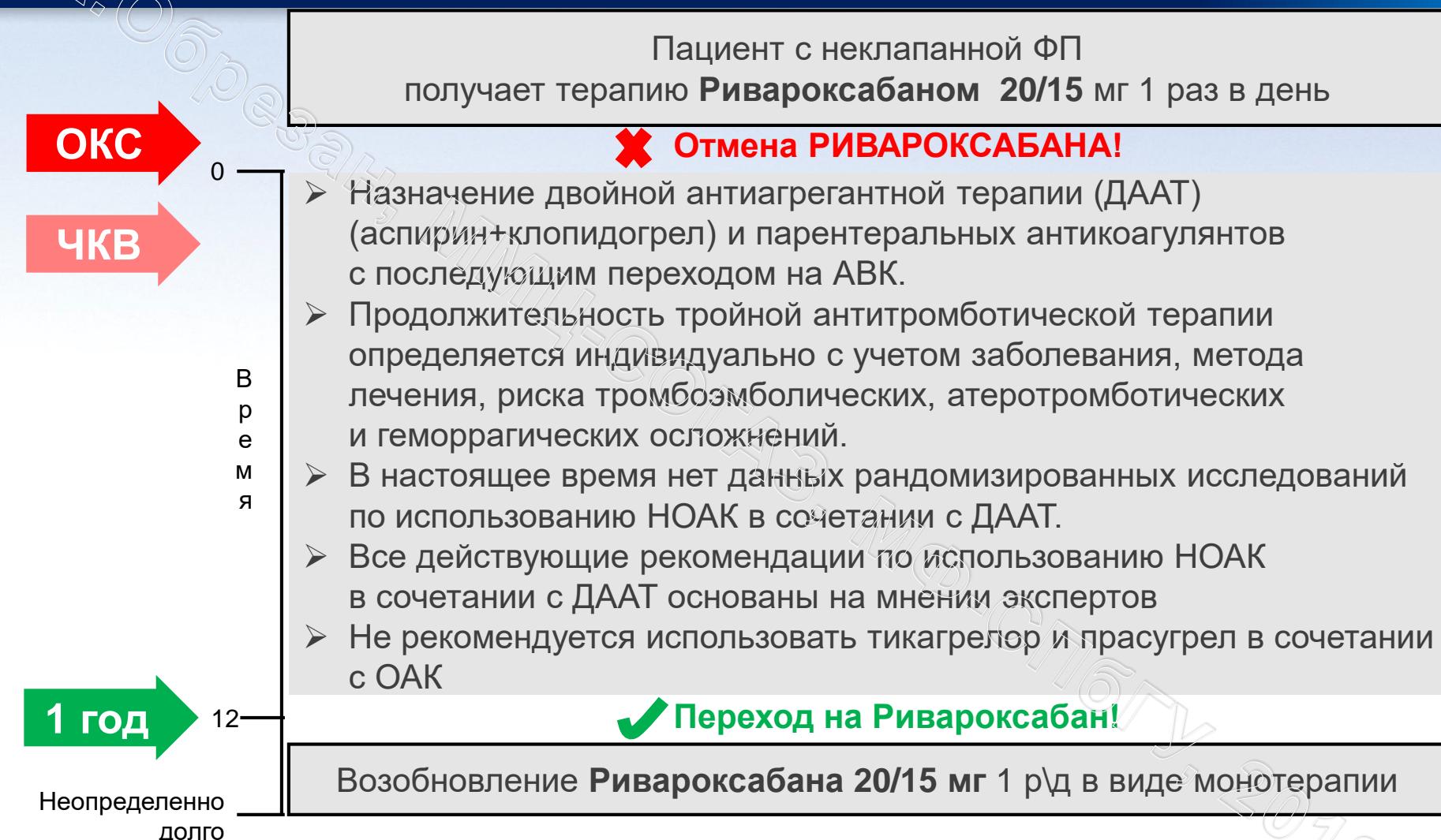
Обрезано

Обрезано

Обрезано

Обрезано

Обрезано



* - данная тактика распространяется также на пациентов, которым стентирование проводится в плановом порядке

Опубликованы новые (2018) рекомендации АНА/ASA по ведению пациентов с острым ишемическим инсультом

АНА/ASA 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	Ур-нь
Для большинства пациентов с острым ишемическим инсультом на фоне ФП рационально начинать антикоагулянтную терапию в течение 4-14 дней от начала неврологических симптомов.	IIa	В

Раннее применение ривароксабана ≤ 14 дней после кардио-эмболического инсульта не сопровождалось увеличением риска симптоматической 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
РН 1/2	0	0
Новая геморрагическая трансформация на ривароксбане	-	3**

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

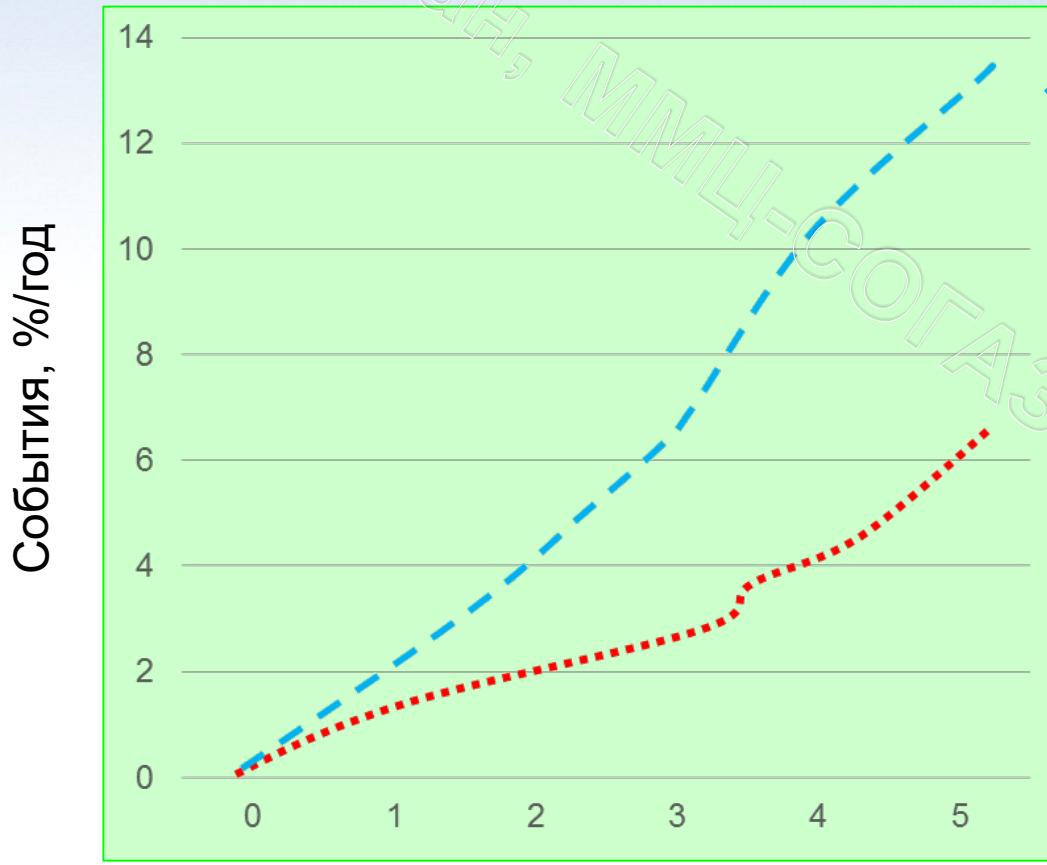
**все новые геморрагические трансформации на 7 день были асимптоматическими HI1

А.Обрезан, ММЦ-ОАЭ, МФ-СпбГУ, 2018

ГЕМОРРАГИЧЕСКОЕ СОБЫТИЕ НА ОАК

При повышенном риске кровотечения риски инсульта будет всегда выше

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



Риск тромбоэмбологических событий 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 тромбоэмбологических событий

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

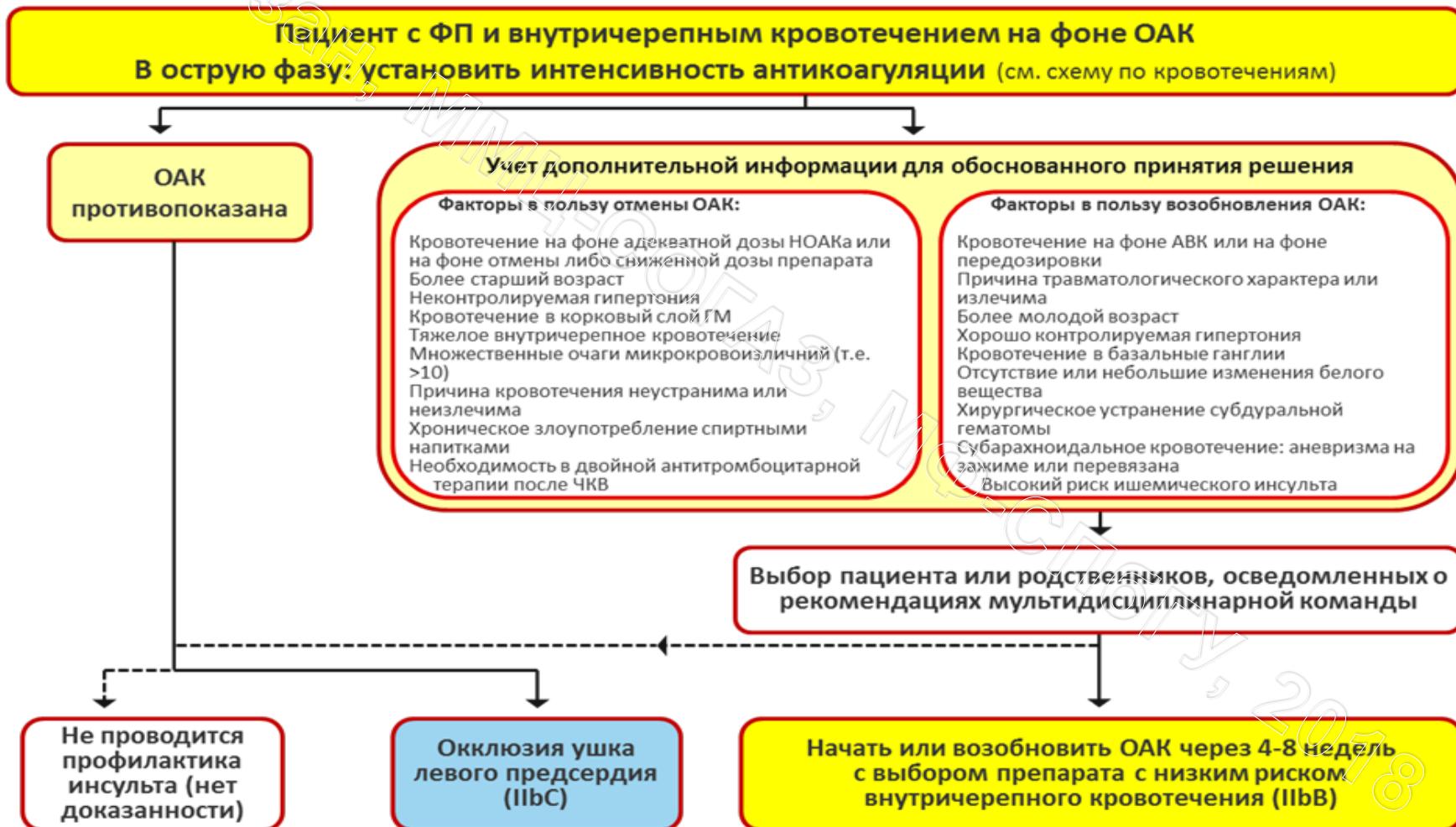
Генетические факторы

Биомаркеры, связанные с высоким риском кровотечения:

- Высокочувствительный тропонин
- Фактор дифференцировки роста-15
- Креатинин сыворотки/расчетный КлКр

Начало или возобновление АК у пациентов с ФП после ВЧК

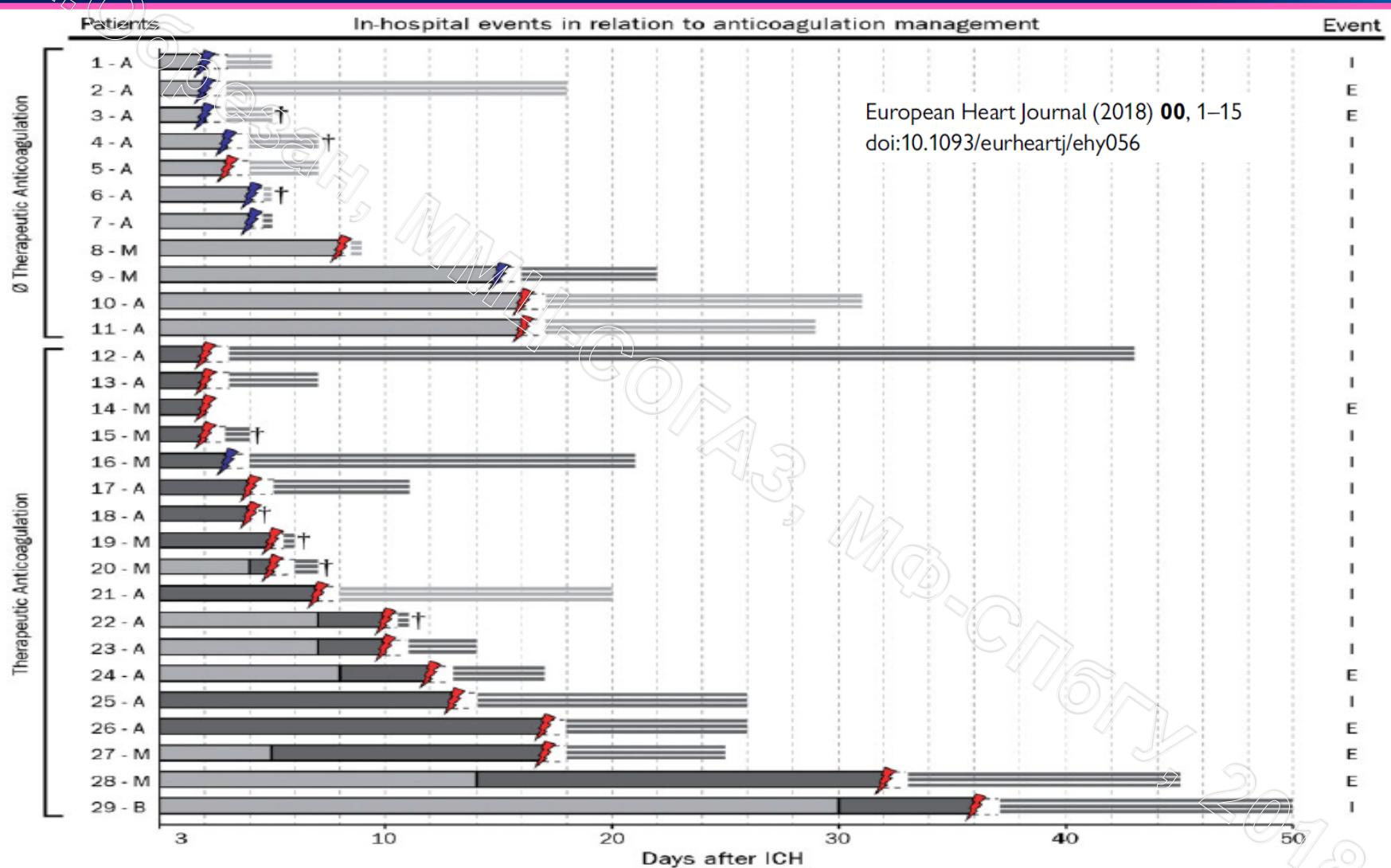
Основано на мнении экспертов и ретроспективных данных. У всех пациентов до лечения требуется обследование мультидисциплинарной бригадой (специалист по инсультам / невролог, кардиолог, нейрорадиолог и нейрохирург).



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

Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J.

Начало или возобновление АК у пациентов с МЕХАНИЧЕСКИМИ КЛАПАНАМИ после ВЧК



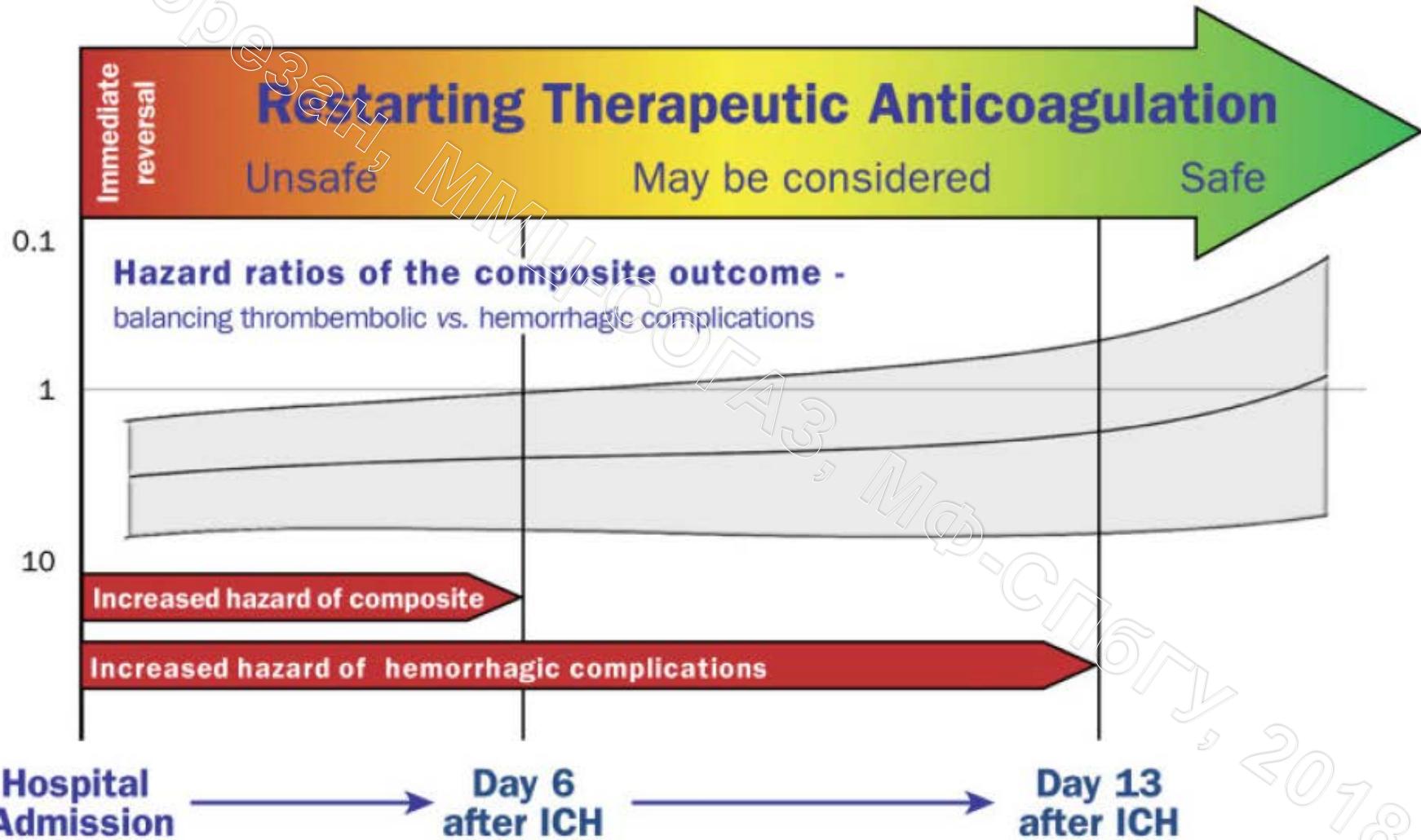
A - Aortic valve
M - Mitral valve
B - Both position

No anticoagulation before outcome complication
No anticoagulation after outcome complication
Anticoagulation before outcome complication
Anticoagulation after outcome complication

Bleeding complication
Thrombembolic complication
† In-hospital death

I - Intracranial
E - Extracranial

Начало или возобновление АК у пациентов с МЕХАНИЧЕСКИМИ КЛАПАНАМИ после ВЧК



РЕКОМАНДАЦИИ ВРАЧУ ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СОБЫТИЯ НА АК (1)

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, пр);
- 9) артериальная гипертензия;

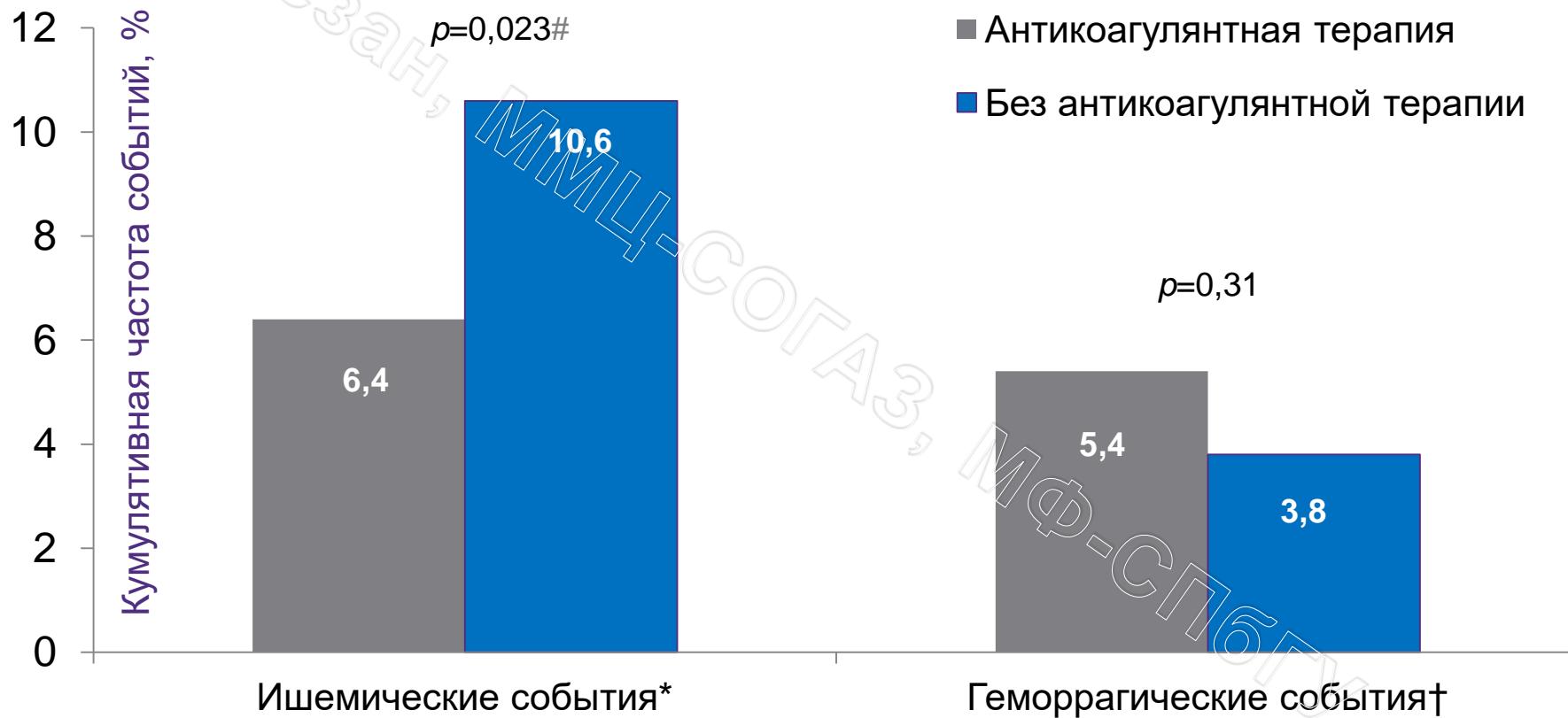
РЕКОМЕНДАЦИИ ВРАЧУ ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СОБЫТИЯ НА ОАК (2)

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 кавафильтру (для ТЭЛА) вне инициации / возобновления ОАК

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;

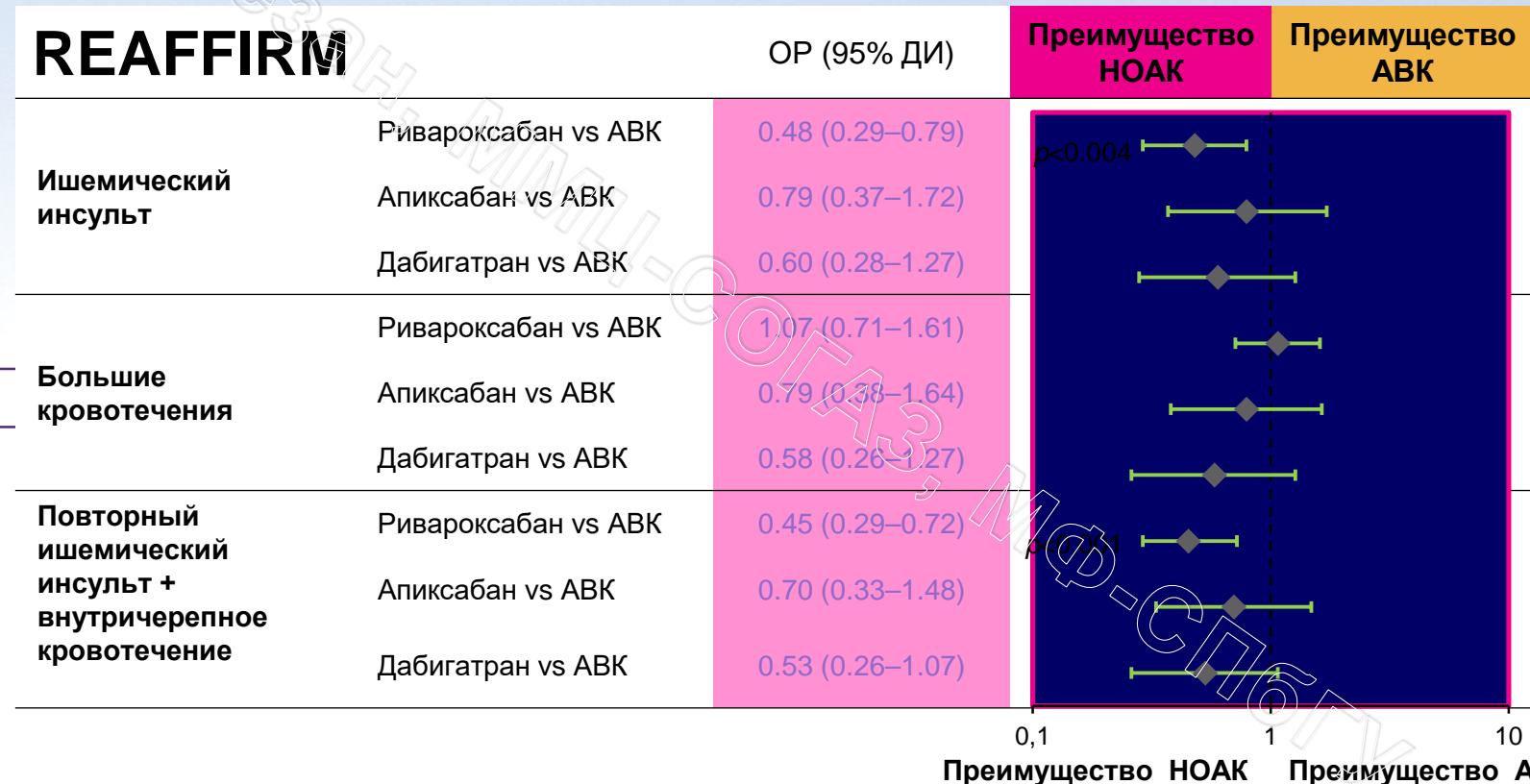
*инсульт, транзиторная ишемическая атака, системная эмболия; †клинически выраженные внутричерепные и большие экстракраниальные кровотечения

при возобновлении/начале ОАК между 4-14 днем

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

REAFFIRM: ривароксабан подтвердил снижение риска повторного инсульта и внутричерепных кровотечений у пациентов с ФП (в сравнении с варфарином)

Эффективность и безопасность ОАК во вторичной профилактике инсульта/СЭ у пациентов с ФП



Результаты не предназначены для прямого сравнения между различными новыми ОАК, но позволяют сравнивать каждый из них с варфарином так, как это было в РКИ новых ОАК, что позволяет в большей степени оценить их воспроизводимость в реальной клинической практике.

ОАК – пероральный антикоагулянт; ФП – фибрилляция предсердий; СЭ – системная эмболия; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; АВК – антагонисты витамина K; НОАК – новые пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования;

Исследование REAFFIRM - ретроспективный анализ базы данных US Truven MarketScan в период с января 2012 по июнь 2015 с целью сравнения эффективности и безопасности Ксарелто®, апиксабана и дабигатрана с варфарином во вторичной профилактике инсульта или системных эмболий у пациентов с ФП в реальной клинической практике. Первой конечной точкой исследования была суммарная частота ишемического инсульта и внутричерепного кровотечения.

Coleman C. et al, Effectiveness and safety of apixaban, dabigatran and rivaroxaban versus warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: The REAFFIRM study. American College of Cardiology Conference 2017, Washington, DC, USA, 17–19 March 2017; poster 1190–106.

Кровотечение при применении двойной антитромбоцитарной терапии ± ОАК

Незначительное кровотечение

Любое кровотечение,
не требующее медицинского
вмешательства или обследования

Например, синяки или
экхимозы, самостоятельно
купированное носовое
кровотечение, минимальное
конъюктивальное
кровотечение

Продолжить ДААТ

Продолжить ОАК или пропустить один очередной прием

- Успокоить пациента
- Обсудить с пациентом профилактические меры
- Обратить внимание на важность приверженности
к лечению

Обозначения:

ДААТ

ОАК

Общие рекомендации

ДААТ – двойная антитромбоцитарная
ОАК – пероральный антикоагулянт

Кровотечение при применении двойной антитромбоцитарной терапии ± ОАК

Кровотечение легкой степени

Любое кровотечение, требующее медицинской помощи без необходимости госпитализации

Например, самостоятельно не разрешающееся носовое кровотечение, умеренное конъюнктивальное кровотечение; мочеполовое или верхнее/нижнее желудочно-кишечное кровотечение без существенной потери крови; умеренное кровохарканье

Обозначения:

ДААТ

ОАК

Общие рекомендации

- Продолжить ДААТ
- Рассмотреть более короткую продолжительность ДААТ или переход на меньший в плане риска кровотечения P2Y₁₂ ингибитор (например, с тикагрелора/prasugrela на клопидогрел), особенно если возникает повторное кровотечение

- В случае тройной терапии перейти на двойную терапию, предпочтительно с клопидогрелем и ОАК

- Выявить и, по возможности, провести терапию сопутствующих состояний, связанных с кровотечением (например, пептическая язва, геморрой, опухоль).
- Добавить ИПП, если ранее не было назначено
- Объяснить пациенту значимость приверженности к лечению

Кровотечение средней степени

Любое кровотечение, связанное с потерей крови ($Hb > 3$ г/дл) и/или требующее госпитализации, гемодинамически стабильное и развивающееся постепенно

Например, мочеполовое, респираторное или верхнее/нижнее желудочно-кишечное кровотечение со значимой кровопотерей или требующее переливания

- Одиночная антитромбоцитарная терапия, преимущественно ингибитором P2Y12, особенно в случае верхнего желудочно-кишечного кровотечения
 - Возобновить ДАТТ, как только станет безопасно
 - Рассмотреть более короткую продолжительность ДАТТ или переключение на меньший в плане риска кровотечения P2Y12-ингибитор, особенно, если возникает рецидив
 - Рассмотреть прекращение приема ОАК или применение антидота при продолжающемся кровотечении, если нет очень высокого тромботического риска.
 - Возобновить лечение в течение 1 недели, если клинически показано. Для АВК целевое МНО 2,0-2,5, если нет иных показаний (искусственный сердечный клапан или кардиостимулятор), для НОАК рассмотреть наименьшую эффективную дозу.
 - В случае тройной терапии рассмотреть снижение до двойной терапии, преимущественно с клопидогрелем и ОАК
 - В случае ДАТТ рассмотреть прекращение антитромбоцитарной терапии
-
- Рассмотреть в/в введение ИПП, если развилось желудочно-кишечное кровотечение.
 - Определить и по возможности вылечить сопутствующие состояния, связанные с кровотечением (к примеру, пептическая язва, геморрой, новообразование)
 - Объяснить пациенту значимость приверженности лечению

Обозначения:

ДААТ

ОАК

Общие рекомендации

Тяжелое кровотечение

Любое кровотечение, связанное с потерей крови ($Hb > 5$ г/дл) и/или требующее госпитализации, гемодинамически стабильное и развивающееся постепенно

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

- Рассмотреть прекращение ДАТТ 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 ДАТТ или ОАТТ, 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 ДАТТ 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
- Экстренное оперативная или эндоваскулярная остановка кровотечения, если это возможно.

Обозначения:

ДААТ

ОАК

Общие рекомендации

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:

ДАТТ

ОАК

Общие рекомендации

Рекомендации по АТТ при Тромбоцитопении

Немедленный перерыв для GPIIb/IIIa-ингибиторов и\или гепаринов (НФГ, НМГ, других гепариновых производных) рек-но в случае тромбоцитопении <100000\мкл (или >50% снижения относительно базового уровня), появившейся на фоне лечения

I C

У пациентов, лечимых GPIIb/IIIa-ингибиторами, переливание тромбоцитарной массы рек-но в случаях больших активных кровотечений или при тяжелой (<10000\мкл) асимптомной тромбоцитопении

I C

Лечение негепариновыми антикоагулянтами рек-но в случаях документированной или подозреваемой Гепарин-Индуцированной Тромбоцитопении

I C

Использование антикоагулянтов с низким или отсутствующим риском ГИТ или короткое применение НФГ или НМГ рек-но для предотвращения ГИТ

I C

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 устраниены или находятся под контролем.	IIb	B

*Класс рекомендаций; [≈]Уровень доказательств;

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

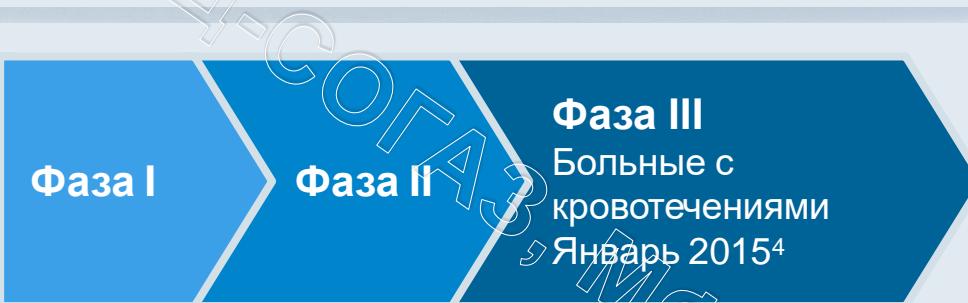
А. Обрезан

АНТИДОТЫ К АНТИКОАГУЛЯНТАМ

IDARUCIZUMAB¹
Мишень: dabigatran



Andexanet alfa
(PRT064445)¹
Мишень: Fxa ингибиторы, включая фондапаринукс, низкомолекулярные гепарины



Ciraparantag
(Aripazine; PER977)¹
Мишень: универсальный



1. Greinacher et al. Thromb Haemost 2015; 2. Pollack et al. N Engl J Med 2015; 3. Pollack et al. Thromb Haemost 2015; 4. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02329327; 5. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02207257

Алгоритм оценки риска ЖКК и врачебной тактики при назначении НОАК

Шкала риска кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии (ESC-2016)					
менее 3 баллов		3 балла и более			
Анализ кала на скрытую кровь (реакция Грегерсена, иммунохимический метод, в т.ч. с использованием экспресс-тестов, например, ColonView)					стрицательный
Приём НПВП					Положительный
НПВП не принимает	НПВП принимает	<i>Helicobacter pylori</i> * (-)	<i>Helicobacter pylori</i> (+)	Материал для исследования	Консультация гастроэнтеролога
НОАК	НОАК + ИПП	Эрадикация <i>Helicobacter pylori</i> + НОАК + ИПП	Эрозивно-出血性 зарожение без СКК	ЖКК	Терапия согласно стандартам + Консультация прием НОАК

*Определение антител к *H. pylori* класса IgG, или уреазный дыхательный тест, или CLO-тест, или анализ кала на антиген *H. pylori*, или исследование кала на определение ДНК *H. pylori* с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). При выборе метода диагностики следует принимать во внимание ограничения в использовании различных методов; в частности, биохимический тест не используется на фоне приема антибиотиков, анальгетиков и препаратов, влияющих на секрецию; серологический метод не валиден в случае недавно проводившейся эрадикации.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО УПРАВЛЕНИЮ РИСКАМИ ГЕМОРРАГИЙ (общие)

Рекомендации

Контроль АД у пациентов с АГ, получающих АК-терапию, следует рассматривать в качестве меры по снижению риска кровотечений

Класс

Ур-нь

IIa

В

В случае использования дабигатрана, снижение дозы (110 мг 2 раза в день) может быть рассмотрено для пациентов старше 75 лет для снижения риска кровотечений

IIb

В

У пациентов с высоким риском ЖК-кровотечения АВК или другой НОАК следует считать предпочтительным перед дабигатраном 150 мг 2 р\д, ривароксабаном 20 мг, или эдоксабаном 60 мг 1 р\д

IIa

В

Следует консультировать и лечить всех пациентов с ФП, злоупотребляющих алкоголем, которым планируется ПОАК

IIa

С

Генетическое тестирование перед назначением АВК не рекомендуется

III

В

Возобновление приема НОАК после кровотечения следует рассматривать мультидисциплинарным консилиумом для всех подходящих пациентов, принимая во внимание различные антикоагулянты и меры по профилактике инсульта, которые улучшат управление факторами риска инсульта и кровотечения

IIa

В

У всех пациентов с ФП с серьезными активными кровотечениями рекомендуется прервать терапию ПОАК до остановки кровотечения

I

С

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО УПРАВЛЕНИЮ РИСКАМИ ГЕМОРРАГИЙ (ИБС + ФП)

Рекомендации

	Класс	Ур-нь
Оценить геморрагические и ишемические риски по шкалам CHA ₂ DS ₂ -VASc, ABC, HAS-BLED и др. с акцентом на модифицируемые ФР	**	С
Продолжительность Тройной терапии должна быть как можно короче. Двойная терапия (ОАК + клопидогрел) должна быть рассмотрена вместо Тройной	**	С
Рассмотрите использование НОАК вместо АВК (варфарин)	**	С
Если используете АВК, рассмотрите возможность контроля МНО по нижней рекомендованной границе, при этом ВТД должно быть выше 65-70%	**	С
Рассмотреть сниженные дозировки НОАК, изученные в регистрационных исследованиях	**	С
Клопидогрел – препарат выбора из ингибиторов P2Y12	**	С
Использовать низкие дозы аспирина (≤ 100мг)	**	С
Рутинное использование препаратов группы ИПП	**	С

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

**WWW.FARMAMEDSPB.RU
WWW.OBREZAN.SPB.RU**