

ТРОМБОЗЫ В КАРДИОЛОГИИ

КАК ВЫБРАТЬ ОПТИМАЛЬНУЮ АНТИТРОМБОТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ?

ПАЦИЕНТ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

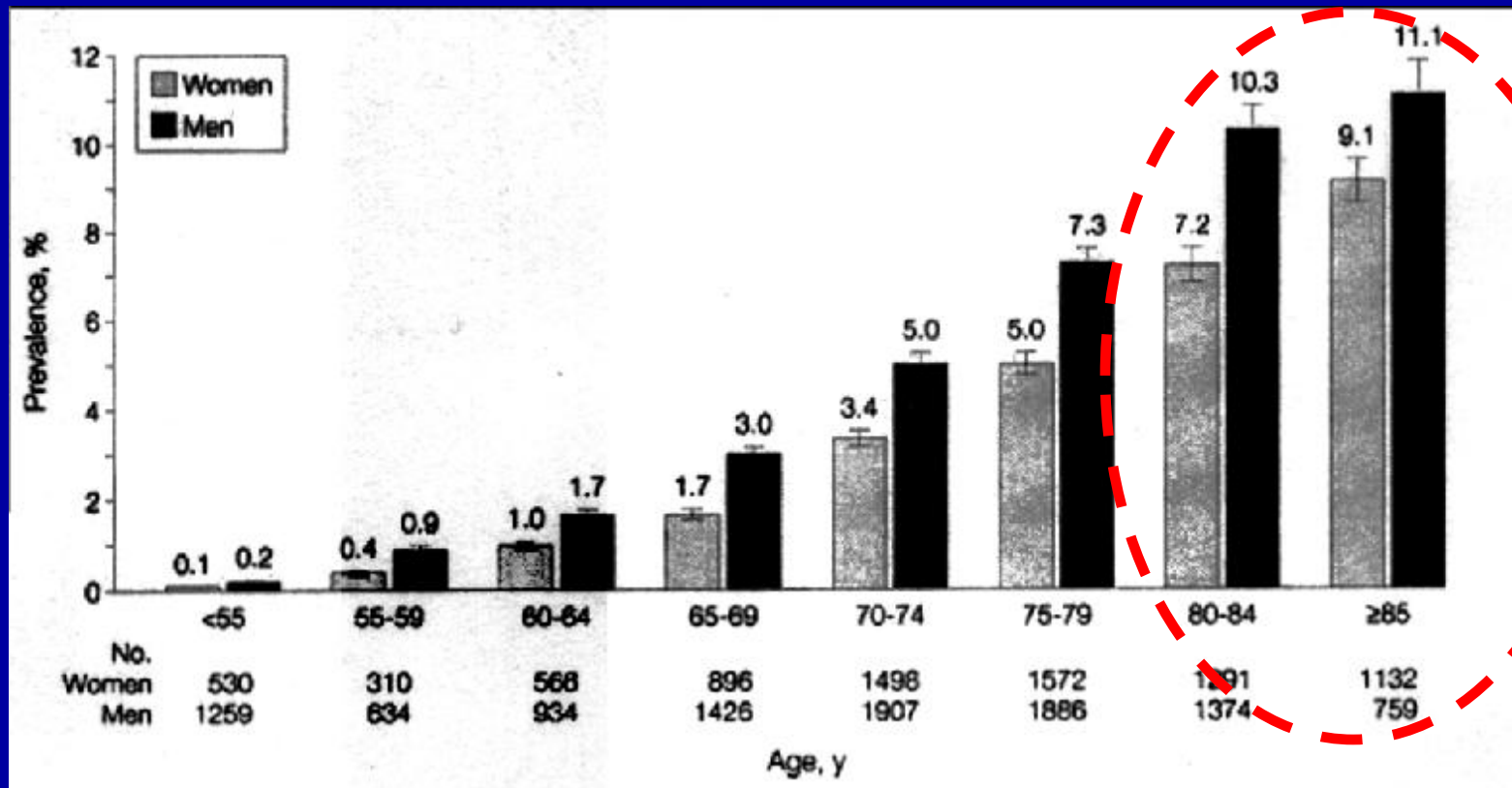
проф. Е. П. Панченко

Институт кардиологии им. А.Л.Мясникова
ФГБУ РКНПК МЗ РФ
4 октября 2012 г.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ- САМОЕ ЧАСТОЕ НАРУШЕНИЕ РИТМА СЕРДЦА

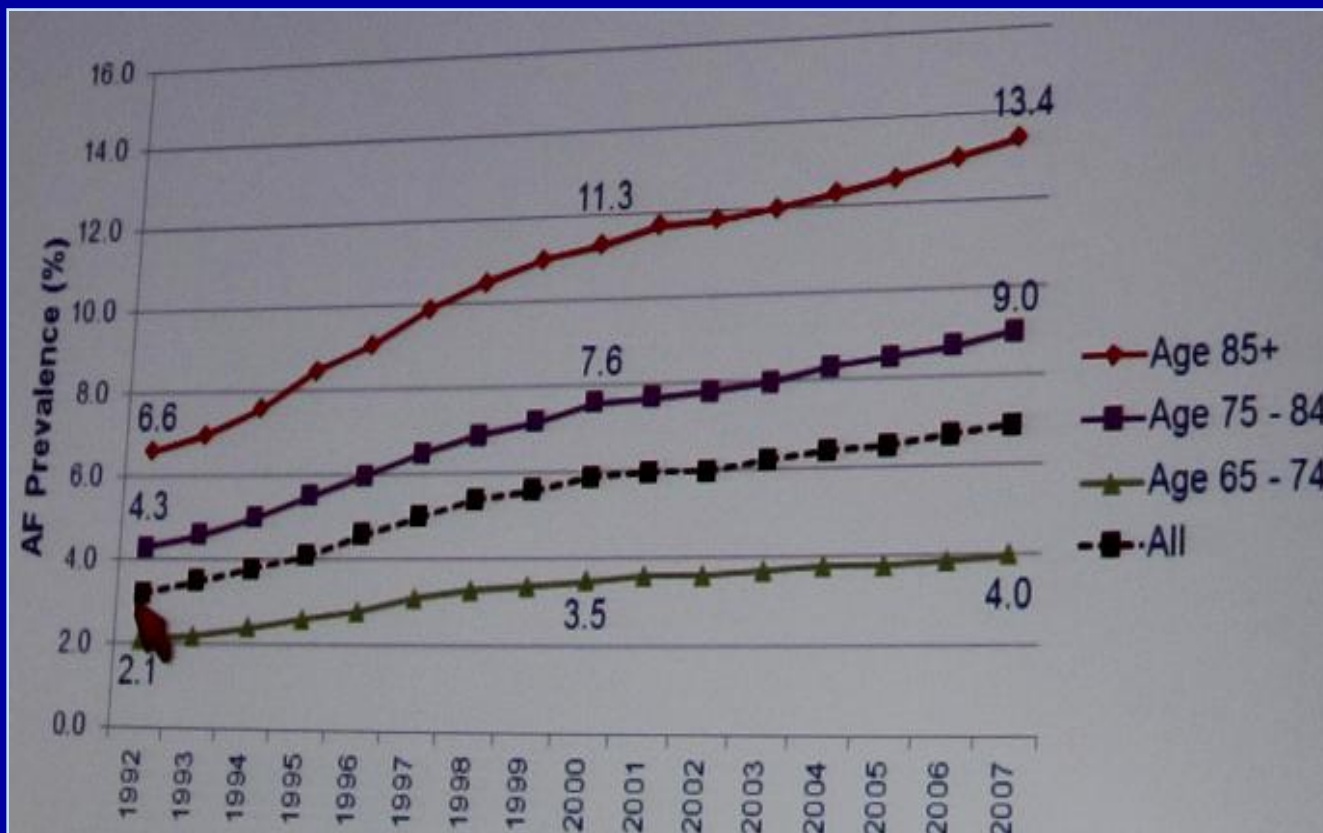
- Частота ФП в популяции - 1-2% (*Stewart et al, 2001; Go et al, 2001*).
- У 5% больных с острым инсультом по данным ХМ выявляется ФП
- 33% госпитализаций больных по поводу аритмий приходится на ФП
- Смертность больных с ФП увеличивается вдвое, вне зависимости от других ФР (*Kirchhof et al, 2007; Stewart et al, 2002;*).

Вероятность развития ФТ увеличивается с возрастом

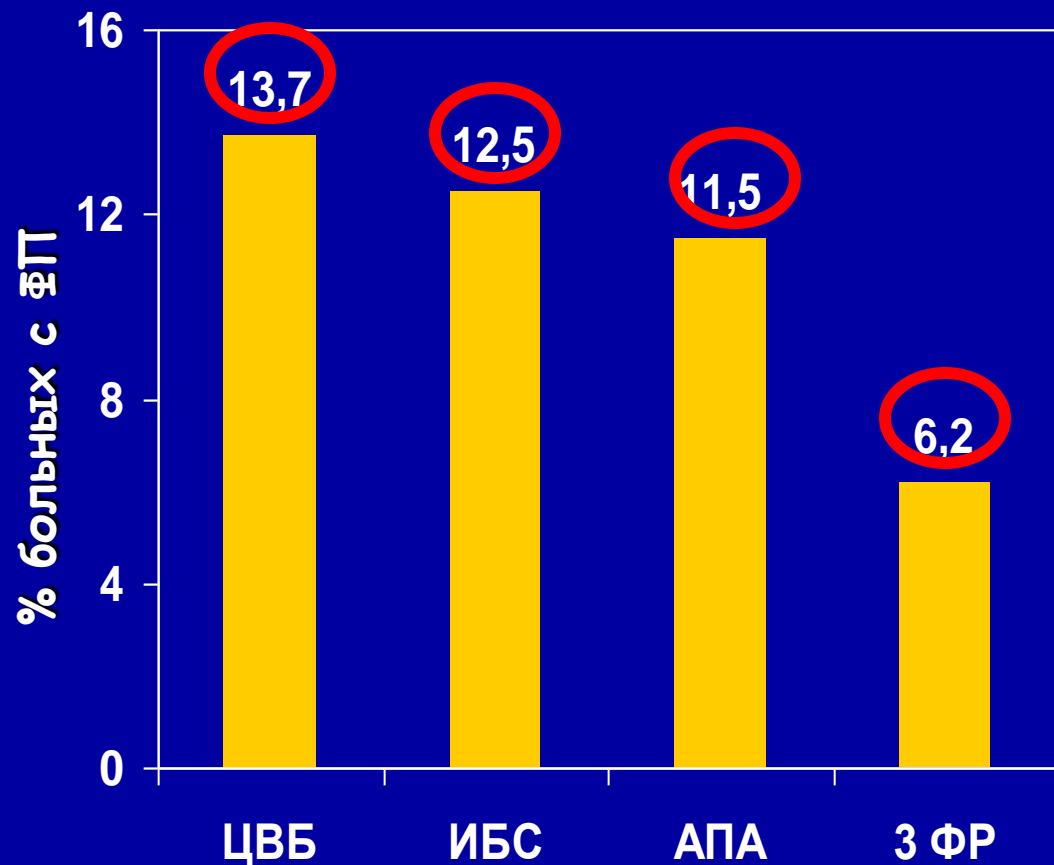


Частота фибрилляции предсердий у больных без поражения клапанов сердца в США за 15 лет (1992 – 2007 г.)

Частота выявления ФП (%)



ЧАСТОТА ФТП У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ АТЕРОТРОМБОЗА



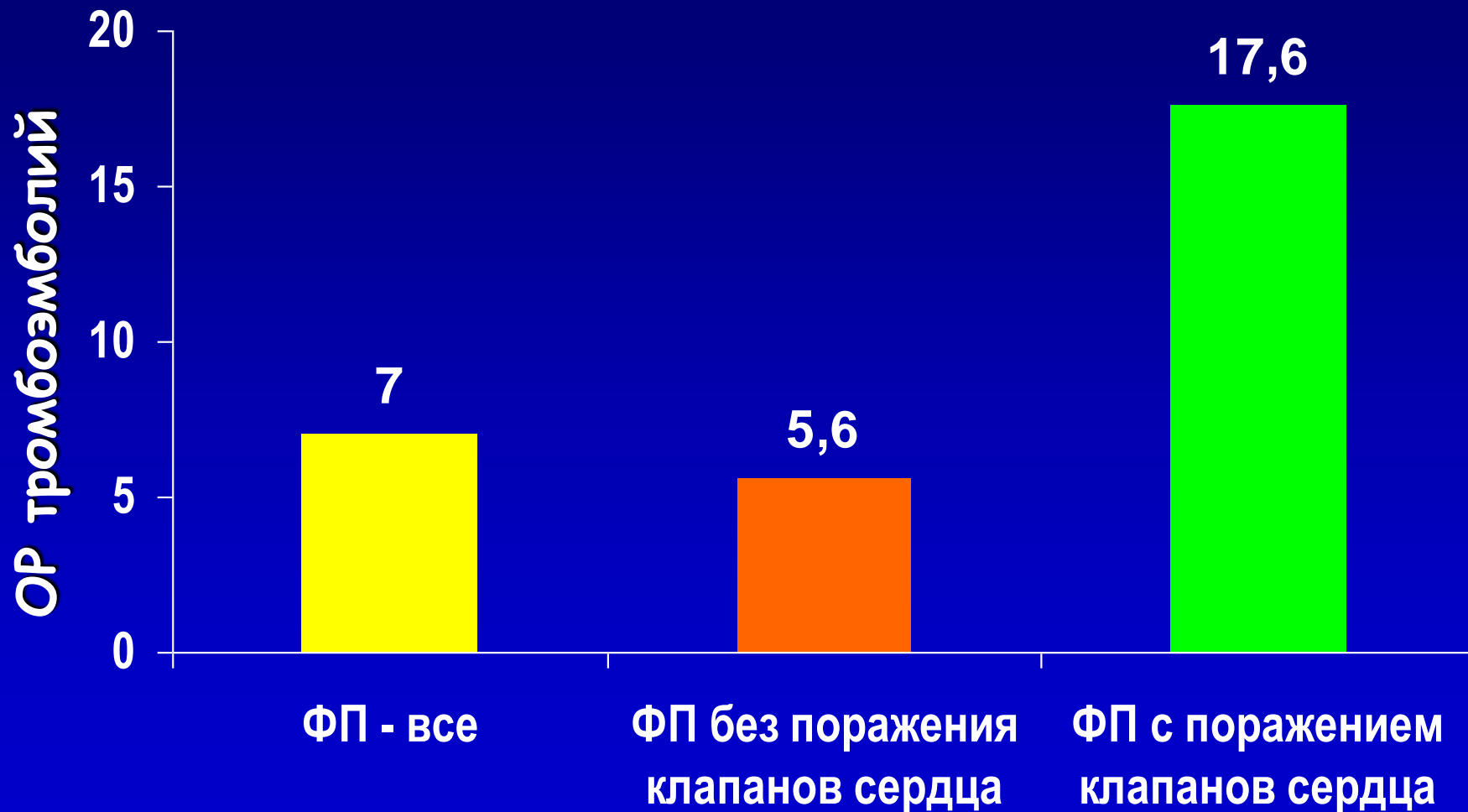
□ 63 589 больных со стабильными проявлениями атеротромбоза (регистр REACH)

□ частота ФТП - 10,7% (6814) больных

□ Частота ИМ/ИИ/ССС среди больных МА - 6,7% в год

Тромбоэмболии - наиболее грозные осложнения у больных ФП

(по данным Фрамингемского исследования, 1978)



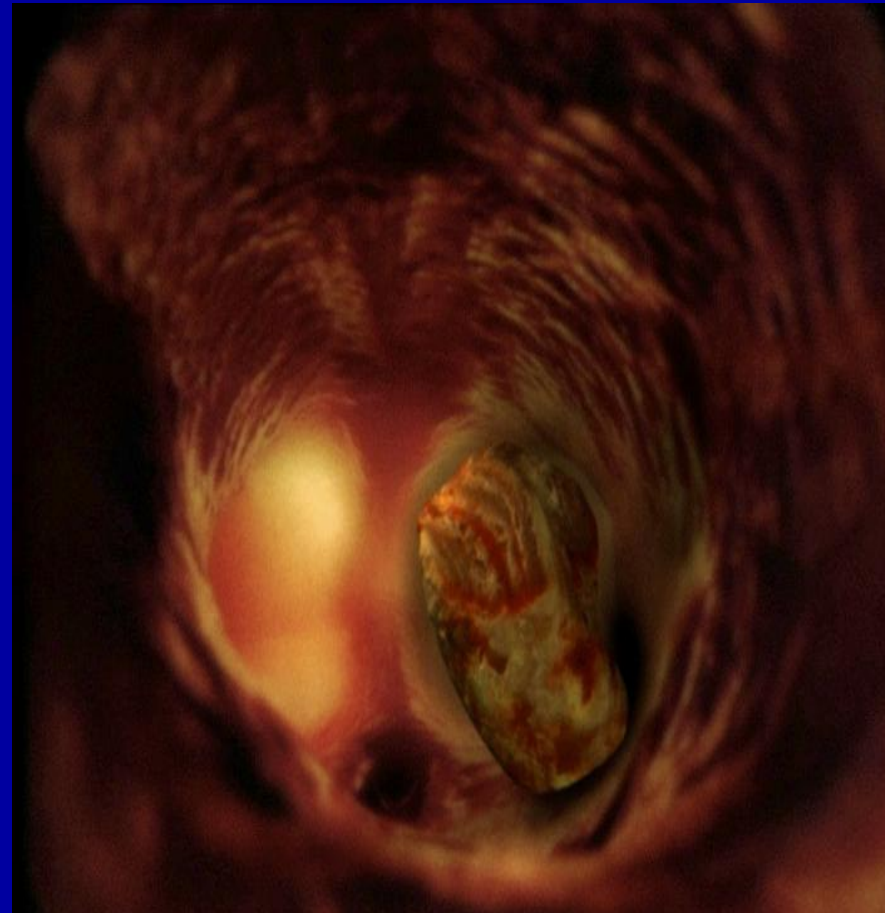
СТРУКТУРА ТРОМБОЭМБОЛИЙ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

(по результатам контролируемых исследований)



ОСОБЕННОСТИ ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

- *часто обширный инфаркт мозга*
- *выраженный клинический дефицит*
- *часто бассейн СМА*
- *редко лакунарные инсульты*
- *чаще смерть в первые 6 месяцев наблюдения*

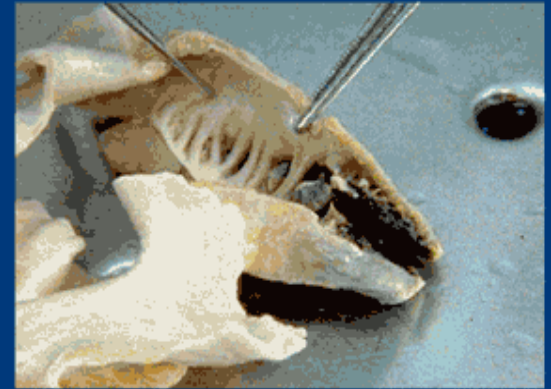


ПАТОГЕНЕЗ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ РЕДСЕРДИЙ

- чаще кардиоэмболическое происхождение
- тем не менее, 25% ИИ при ФТ имеют атеротромботическую природу: атеросклероз сосудов головного мозга, атероматоз аорты (*Bogousslavsky J, et al, 1990; Miller VT et al, 1993*)
- примерно 50% пожилых больных МА страдают АГ
- 12 % пожилых больных МА имеют атеросклероз сонных артерий

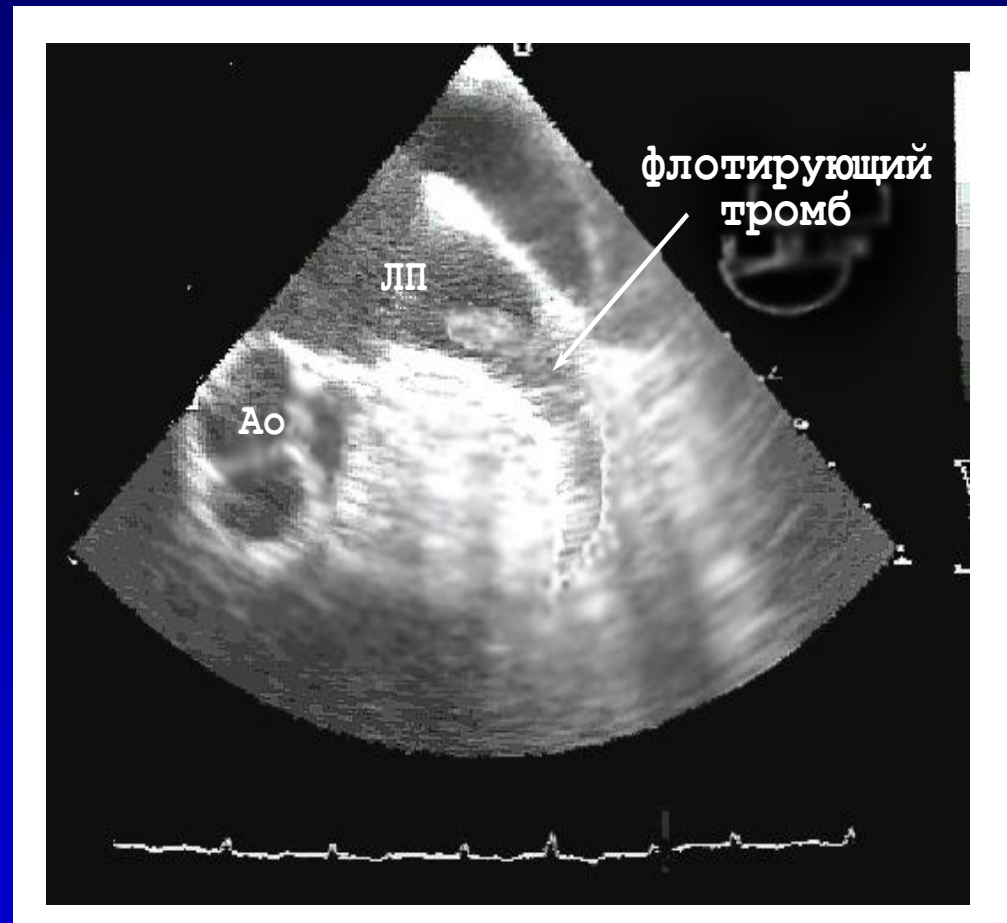
Патогенез тромбоза ушка ЛПТ при ФТТ

- **Триада Вирхова:**
 - 1) стаз крови
 - 2) дисфункция эндотелия
 - 3) гиперкоагуляция
- **Анатомические особенности ушка ЛПТ:**
 - узкая конусовидная форма,
 - неровность внутренней поверхности (гребенчатые мышцы и мышечные трабекулы)



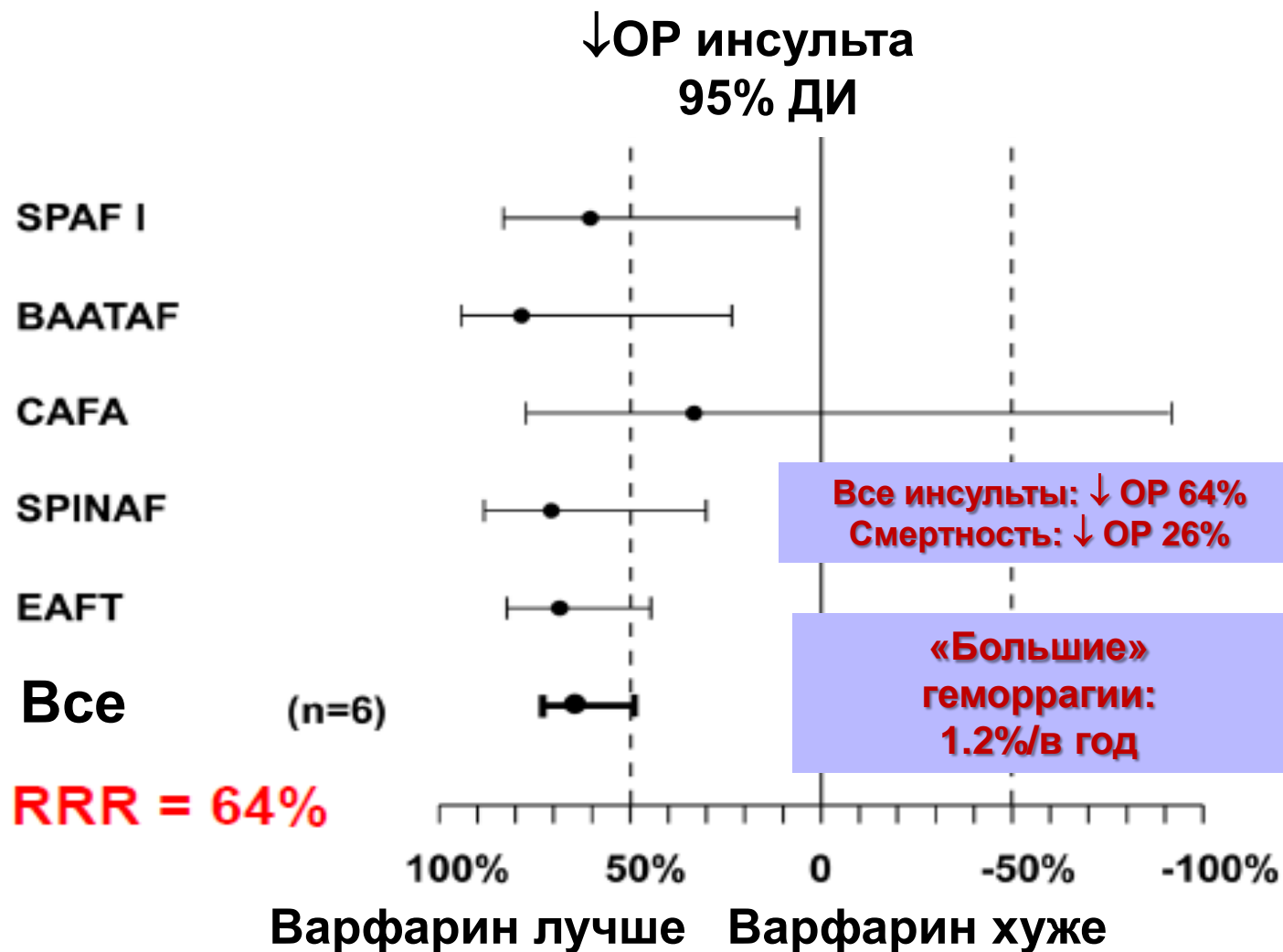
Тромб ушка левого предсердия

- В ушке левого предсердия - эхогенное образование, заполняющее практически все ушко - тромб.
- При исследовании в режиме реального времени определяется флотирующий фрагмент.



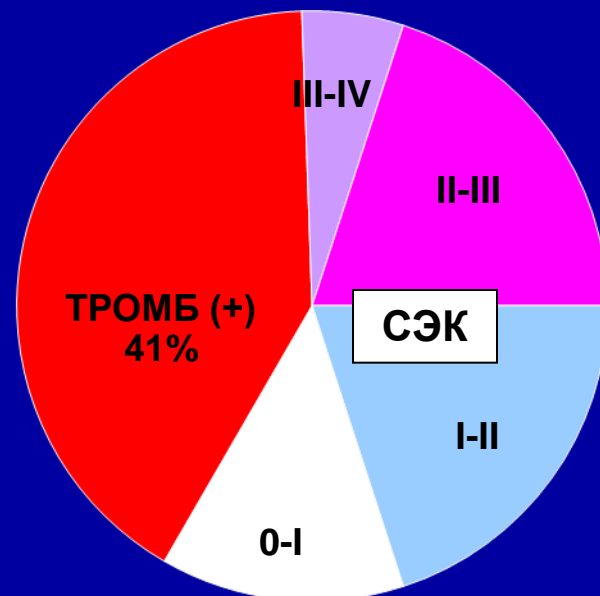
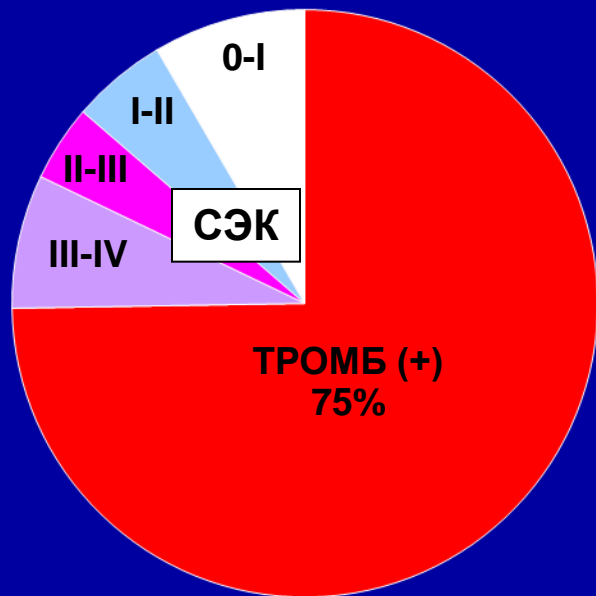
Профилактика инсульта/тромбоэмболий у больных ФП

Варфарин vs плацебо/контроль



□ Через 1 год терапии АВК почти у половины больных ФТТ исчезает тромб из ушка ЛП

Е.С.Кропачёва, и соав. 2004

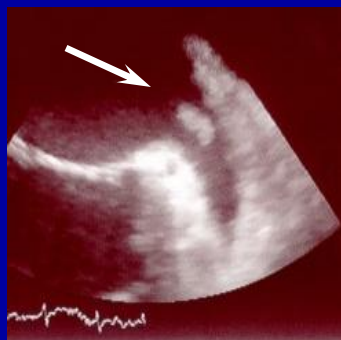


**Больные ФТТ
(высокий риск ТЭ)**

n=100

ИИ/СЭ - 1% в год

Б.гемор. - 2% в год



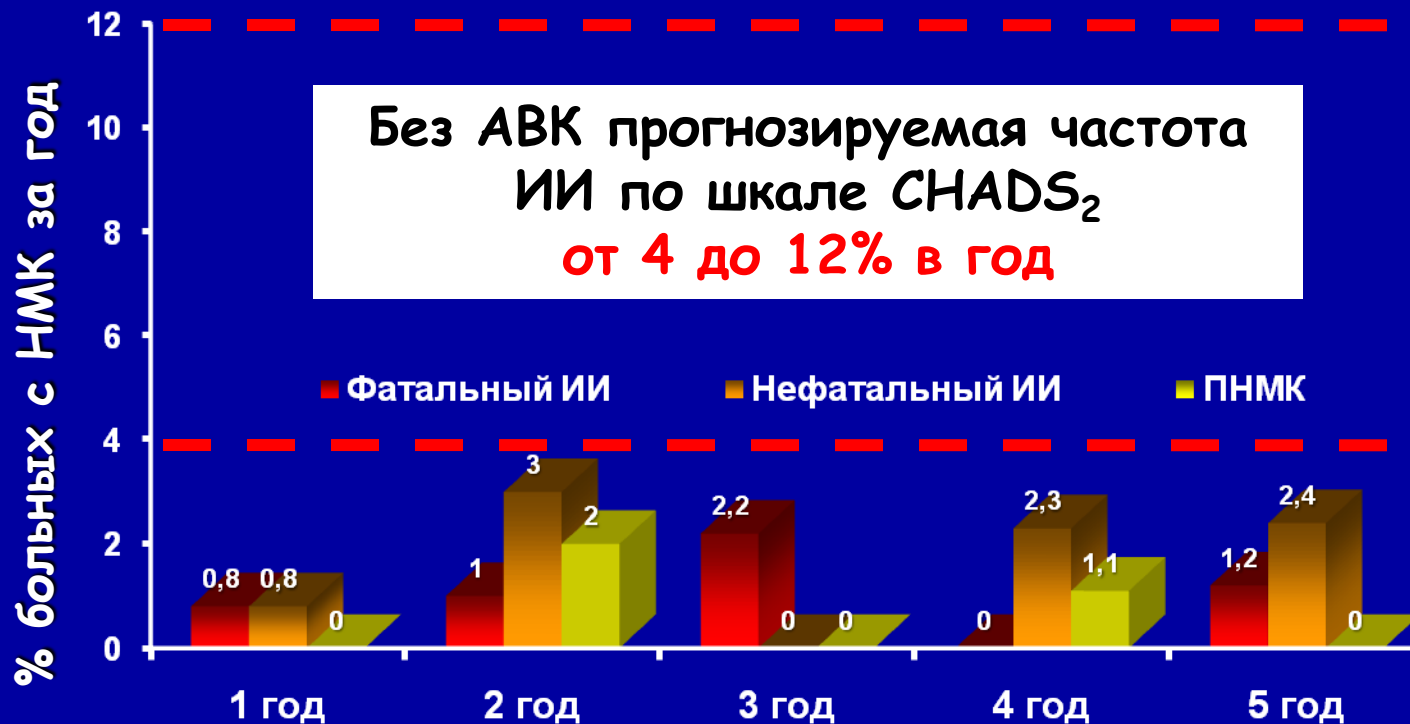
Исходно



Через 12 месяцев АВК

ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ АВК У БОЛЬНЫХ ФТП

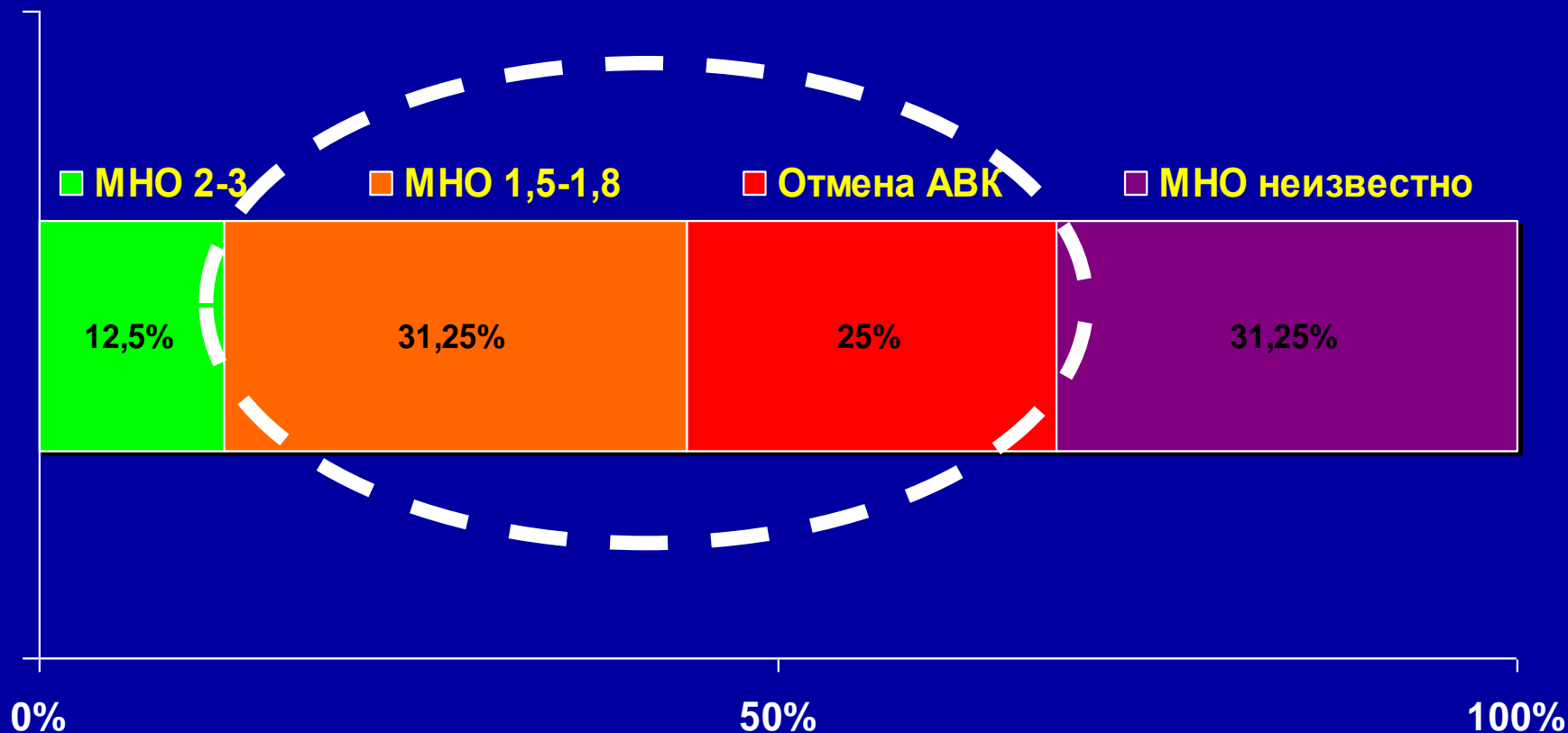
- 126 больных с ФТП, CHADS₂=1,7±1,3
- 5 лет терапии АВК
- Всего:16 НМК (5 фатальных, 8 не фат., 3 ТИА)
- В среднем ИИ- 2,6%/год, Первичн.-1,2%/год, Повторн.-2%/год



■ За 5 лет у 126 больных МА случилось 16 НМК (5 фат., 8 н/фат, 3 ПНМК)

□ Более 50% ИИ случилось в период отмены АВК или при субтерапевтических значениях МНО

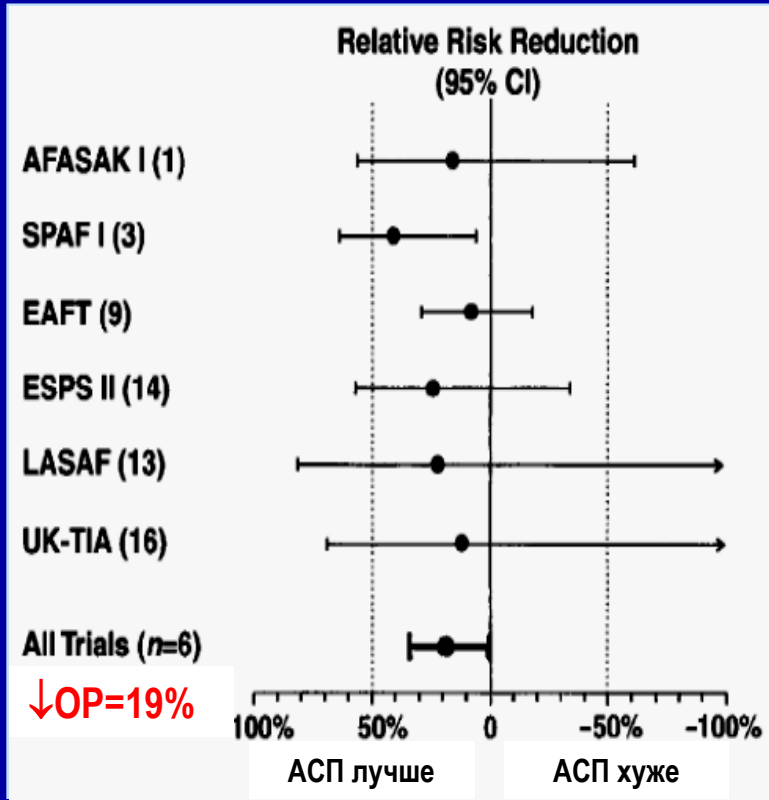
Важно не только назначить АВК, но и добиваться адекватной антикоагуляции (МНО 2,0-3,0)



МНО перед развитием ИИ/ТИА

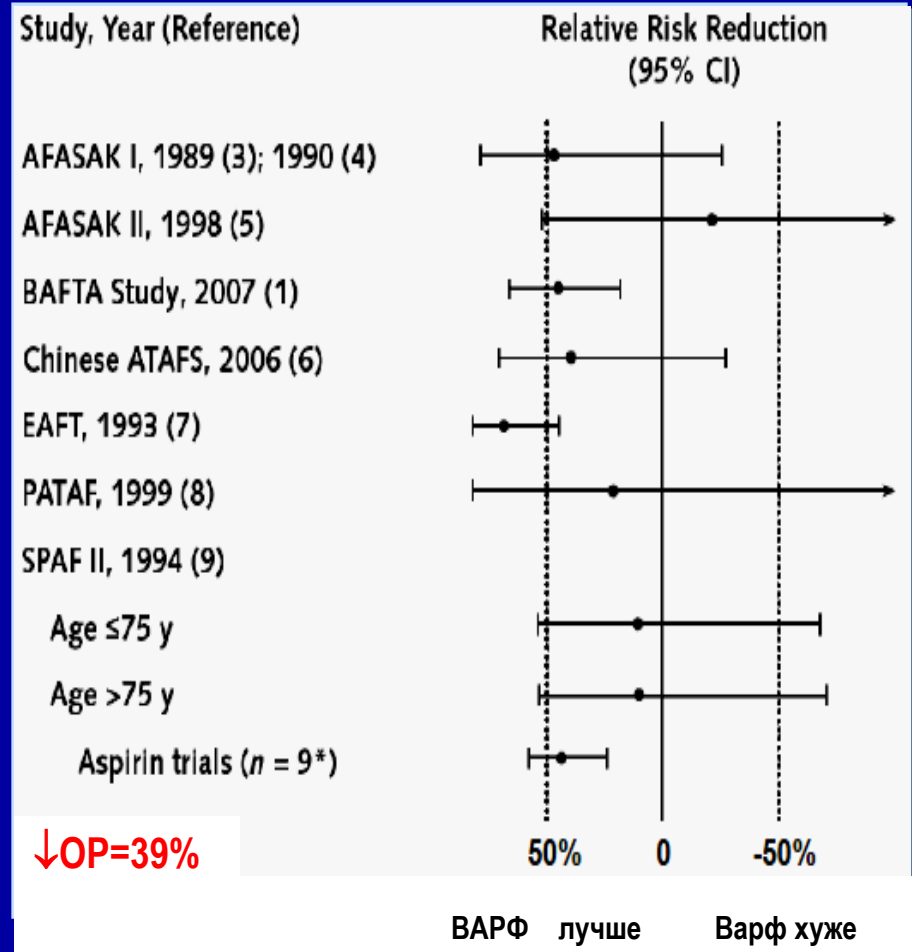
Существует ли реальная
альтернатива варфарину у
больных фибрилляцией
предсердий?

АСПИРИН VS ПЛАЦЕБО



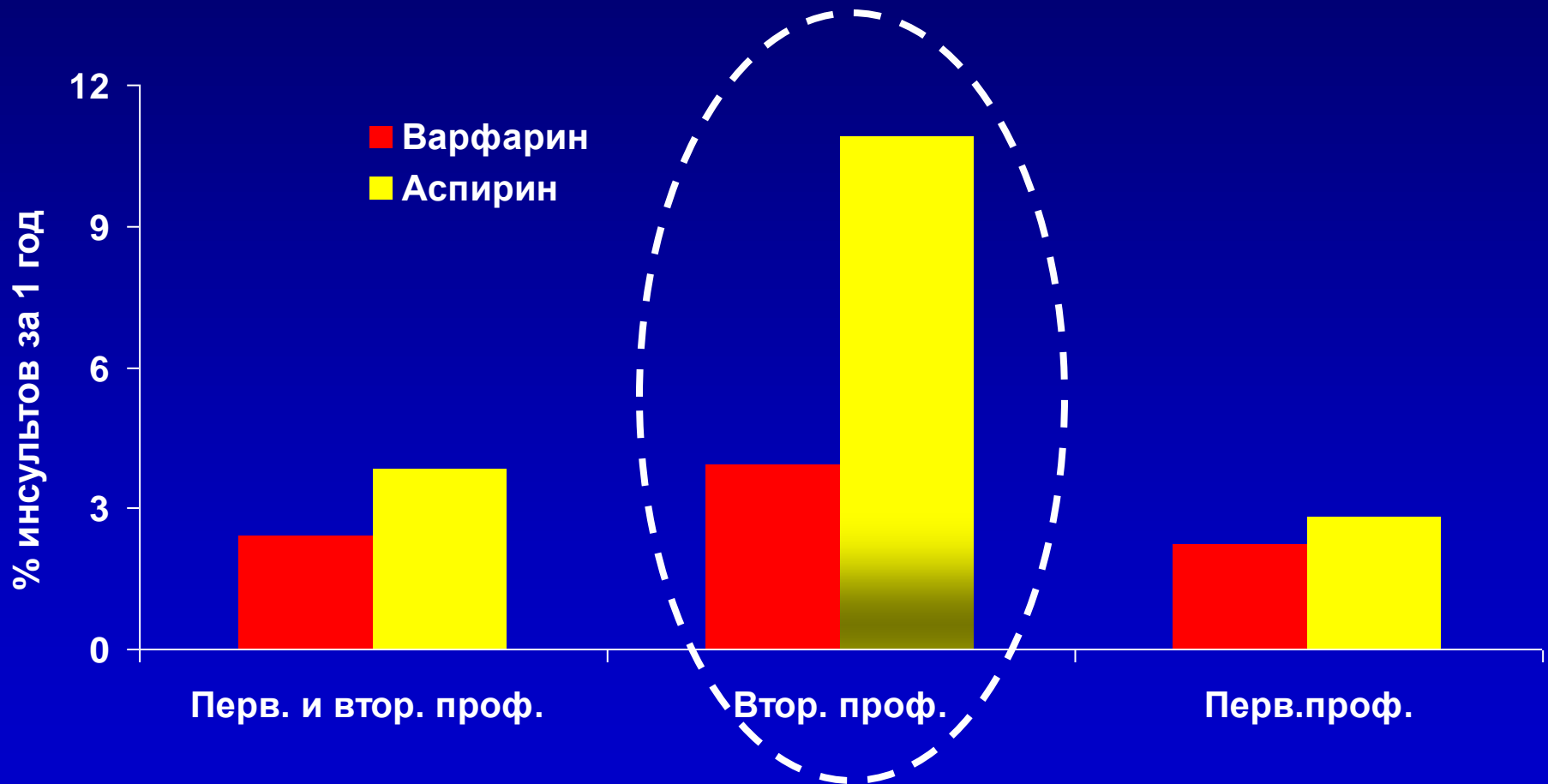
Hart RG et al. Ann Int Med. 1999;131:492-501

ВАРФАРИН (РКИ) VS АСПИРИН



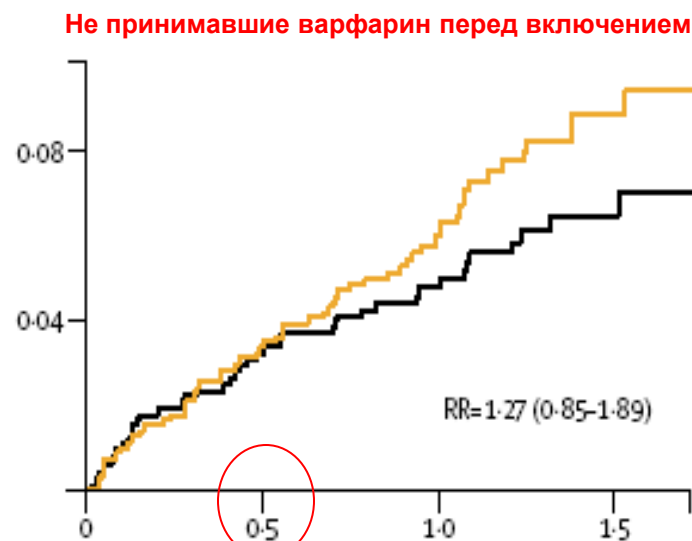
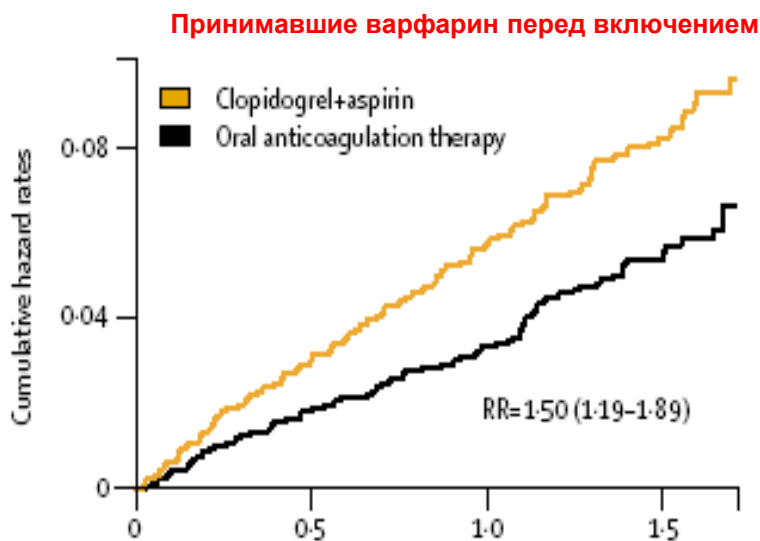
Hart RG et al. Ann Int Med. 2007;147:590-592.

Профилактика инсульта у больных МА. Варфарин или аспирин?



❖ Исследование ACTIVE W продемонстрировало, что преимущества варфарина перед комбинацией двух антиагрегантов у больных мерцательной аритмией начинают сказываться спустя 6-8 мес. от начала терапии

Первичная конечная точка: Σ : ИИ + СТЭ +ИМ +ССС



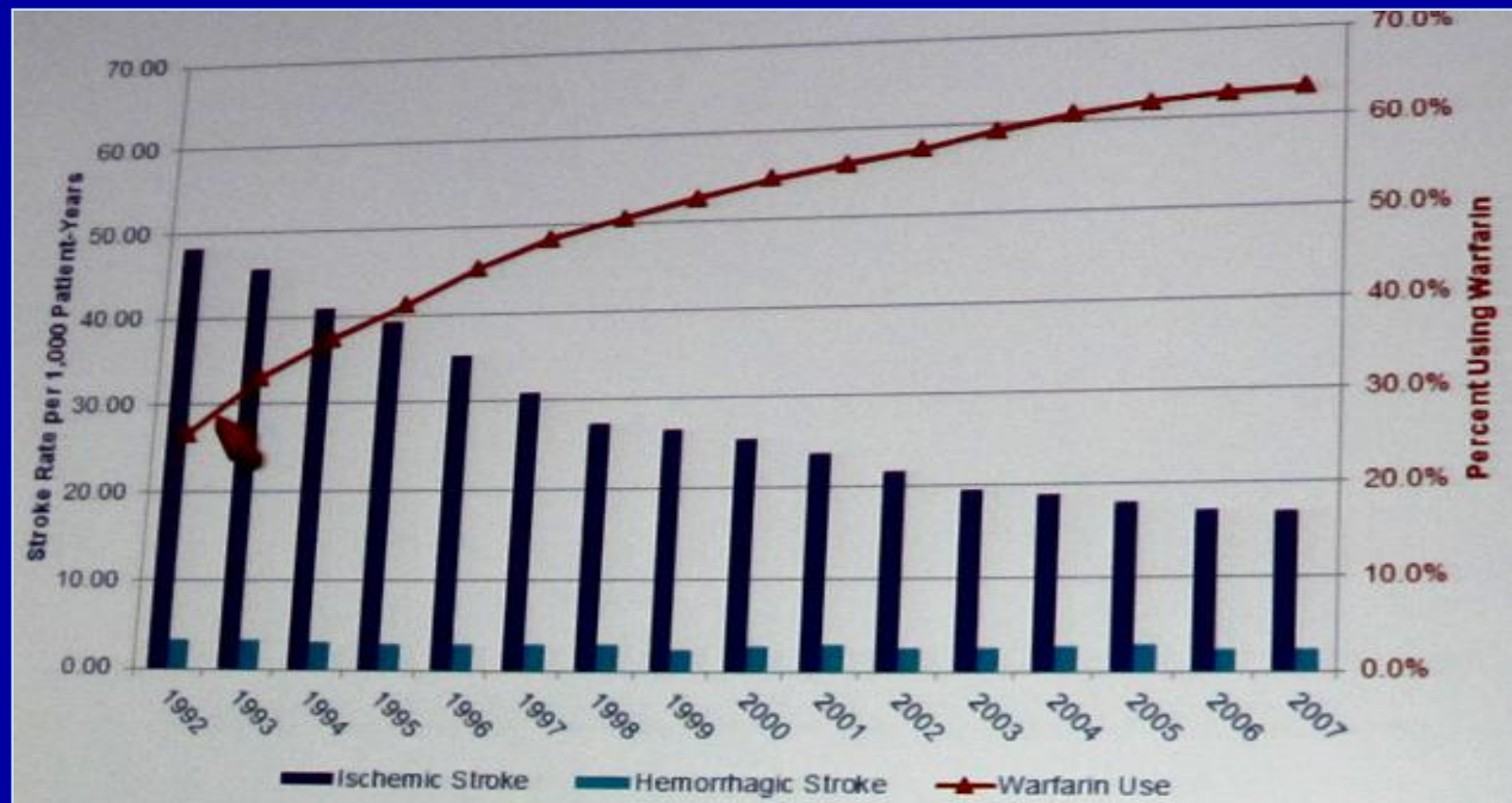
Комбинация ацетилсалициловой кислоты в суточной дозе 75-100 мг и клопидогрела 75 мг в сутки должна быть рассмотрена как вариант профилактики инсульта в случаях, когда больные отказываются от использования антагонистов витамина К или имеются явные противопоказания к их приёму (например, отсутствие возможности регулярно контролировать МНО), при условии низкого риска кровотечений.

| | |
|-----|---|
| IIa | B |
|-----|---|

Назначение варфарина терапевтами и частота инсульта у больных ФП в США

(Результаты 15-летнего наблюдения 1992 – 2007 гг.)

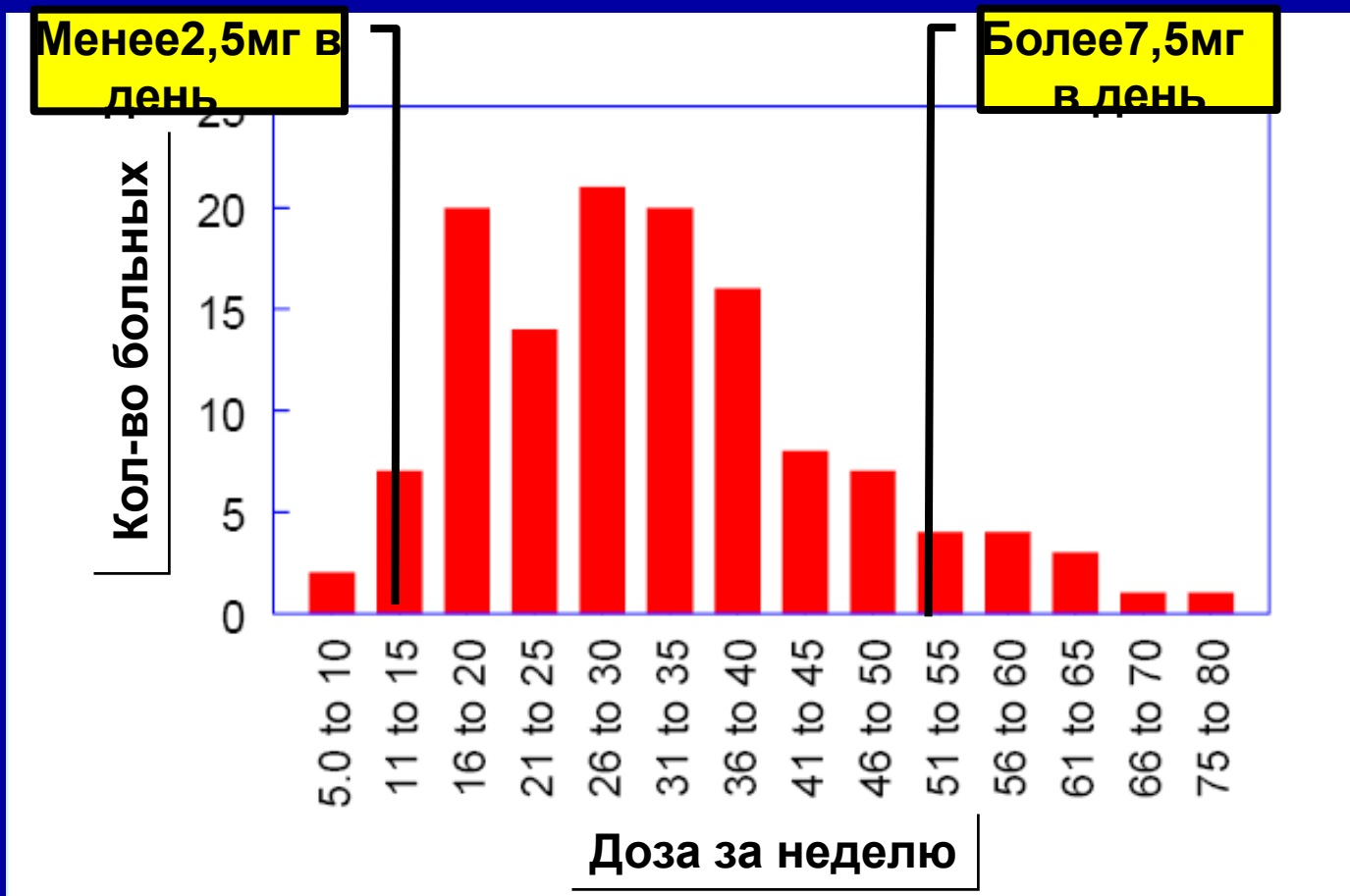
- Назначение варфарина ↑ с 28 до 64%
- Частота ИИ ↓ с 48/1000чел-лет до 18/1000чел-лет
- Частота геморрагического инсульта не изменилась



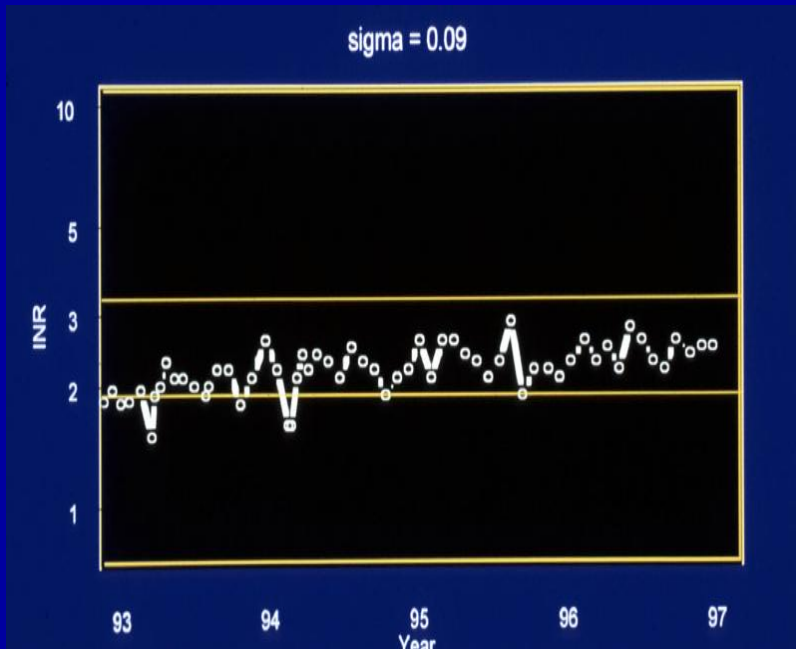
Частота ишемического инсульта в зависимости от приёма варфарина (Результаты 15-летнего наблюдения 1992 – 2007 гг.)



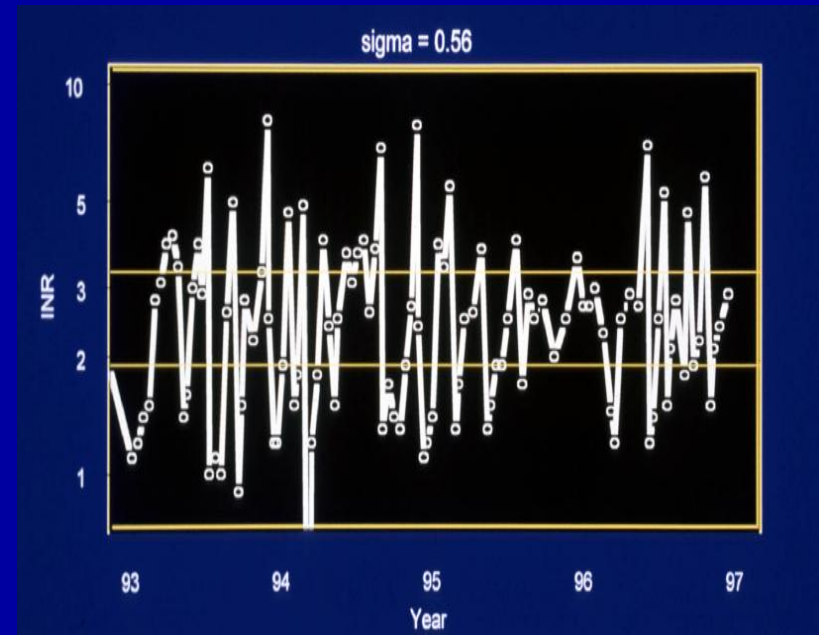
Пациенты различаются по величине поддерживающей дозы варфарина



Больной с низкой вариабельностью МНО



Больной с высокой вариабельностью МНО



Фармакокинетика

Цитохром P4502C9 (CYP2C9)

- Метаболизм варфарина

Носительство полиморфизмов CYP2C9 снижает метаболизм варфарина

- *1/*1 - быстрый метаболизм (доза ВАРФ выше средней)
- *1/*2 - быстрый метаболизм (доза ВАРФ средняя)
- *1/*3 - сниженный метаболизм (доза ВАРФ ниже средней)
- *2/*2 - плохой метаболизм (доза ВАРФ ниже средней)
- *2/*3 - очень плохой метаболизм (доза ВАРФ намного ниже средней)

Фармакодинамика

Витамин К эпоксид редуктаза (VKORC1)

- Молекула-мишень
- Кодирует регенерацию вит. К

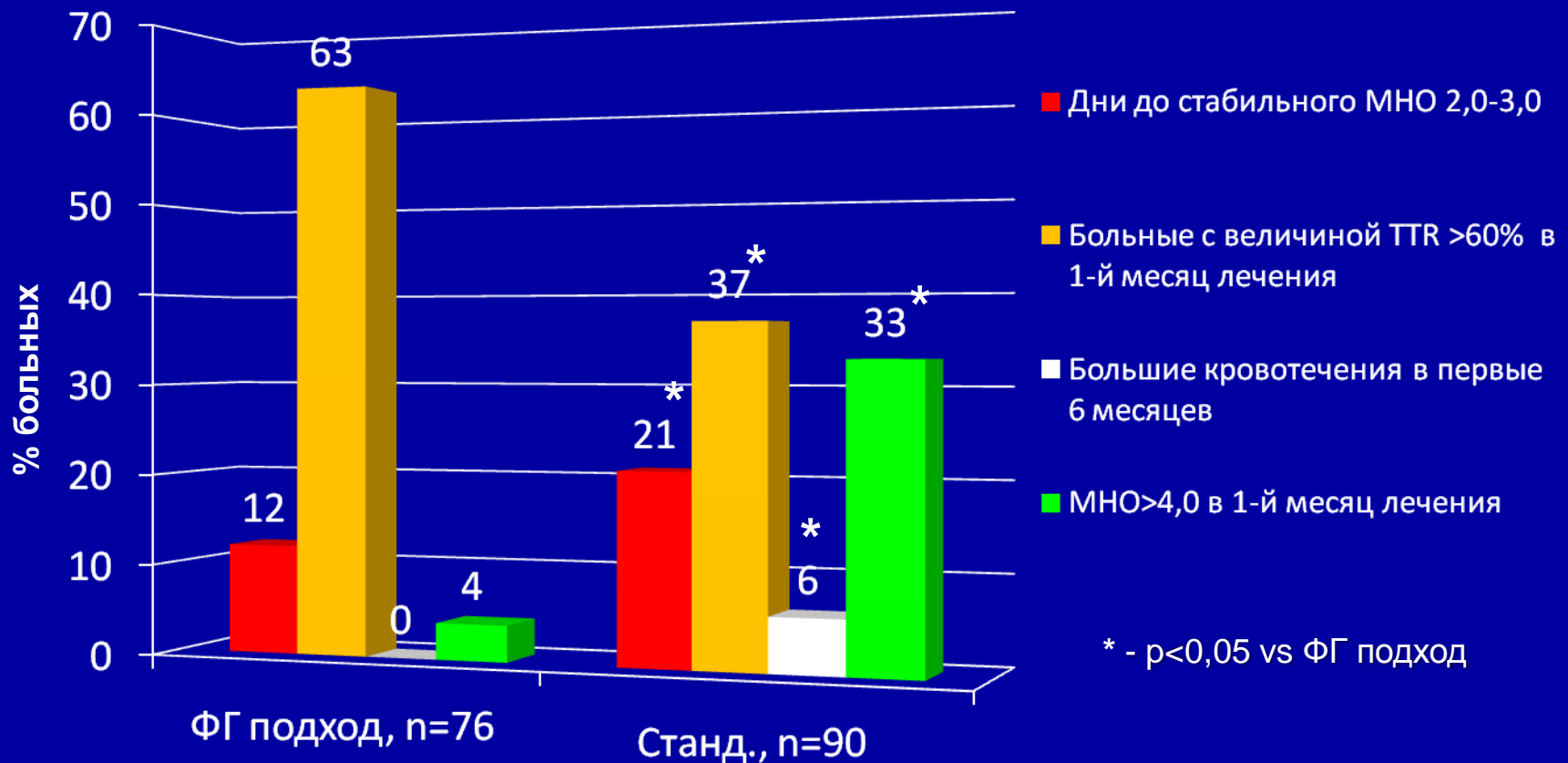
Носительство полиморфизмов генов промоторной зоны снижает синтез витамин К эпоксид редуктазы

VKORC1

- GG - больше белка (доза ВАРФ выше средней)
- GA - меньше белка (доза ВАРФ средняя)
- AA - ещё меньше белка (доза ВАРФ ниже средней)

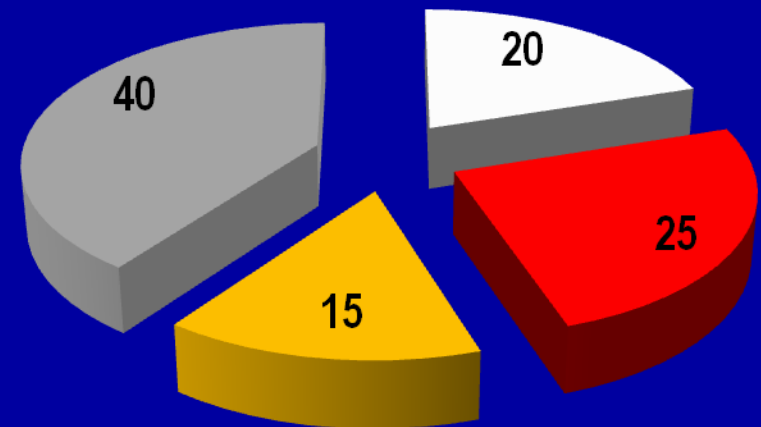
Преимущества фармакогенетического подхода к подбору дозы варфарина (предварительные результаты российского национального исследования WARFAGEN)

- Использование фармакогенетического подхода к подбору дозы варфарина позволяет
1. быстрее и эффективнее достичь терапевтических значений МНО
 2. снизить частоту больших кровотечений в первые 6 месяцев лечения



Доза варфарина определяется КОМПЛЕКСОМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

- *Возраст*
- *Вес*
- *Амиодарон*
- *Др. лекарства*
- *Целевое МНО*
- *Раса*
- *Пол*
- *Содержание вит. К*
- *Декомпенсация ХСН*
- *Активный рак*
- *Генетические особенности*



■ Возраст, пол, вес

■ VKORC1

■ CYP2C9

■ Другие

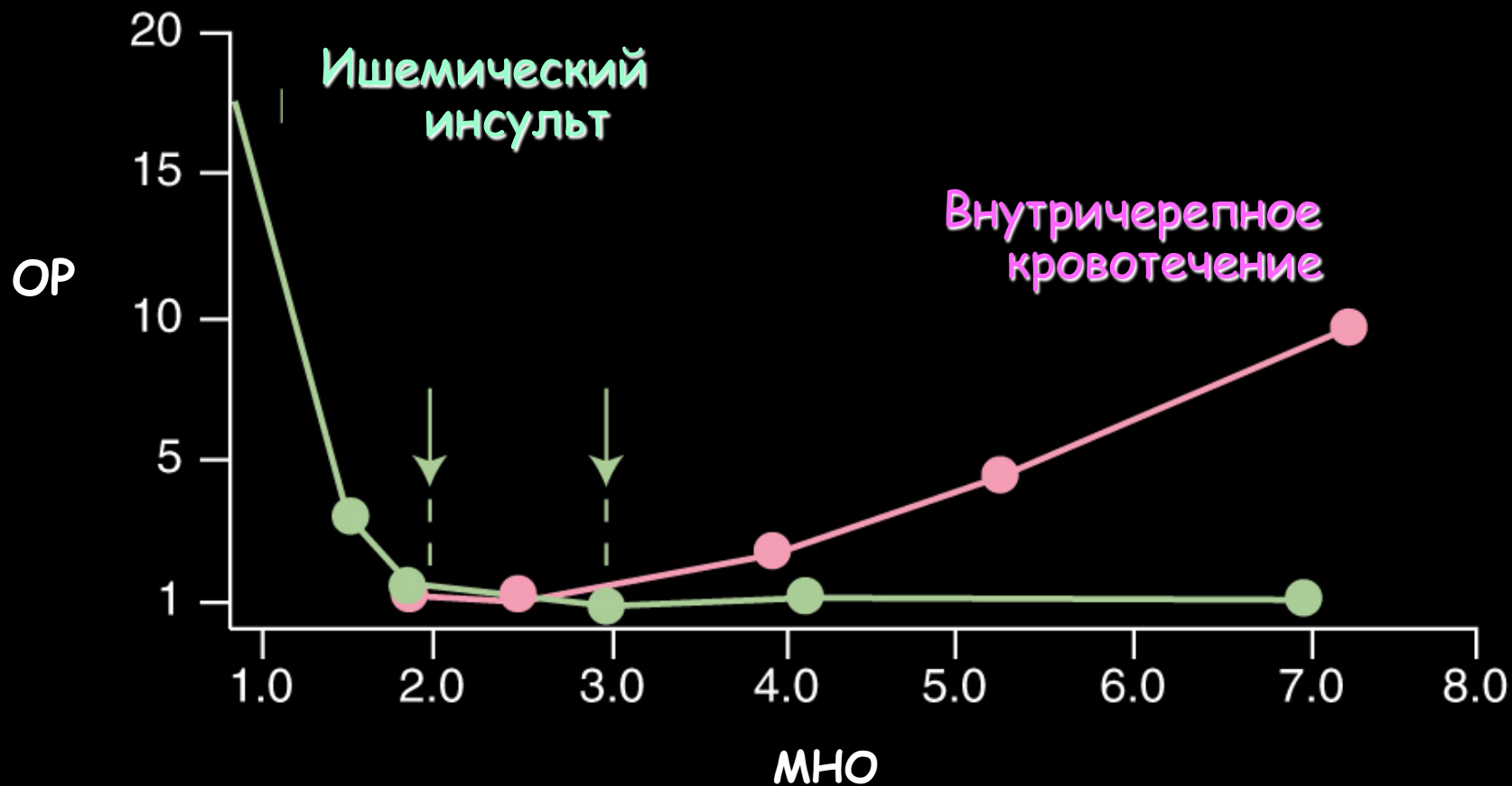
Насколько часто в реальной жизни принимают варфарин больные с фибрилляцией предсердий?

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ (≥ 2 баллов по шкале CHADS₂)

Российские данные регистра RecordAF, 2011, n=487



Узкое терапевтическое окно варфарина



Процент измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон среди больных с ФП в США

Коагуляционные клиники

Samsa, 2000 (n = 43)

Menzin, 2005 (n = 600)

Hylek, 2007 (n = 306)

Nichol, 2008 (n = 351)

В целом

Общая практика

Samsa, 2000 (n = 61)

Samsa, 2000 (n = 125)

McCormick, 2001 (n = 174)

Matchar, 2003 (n = 317)

Matchar, 2003 (n = 317)

Go, 2003 (n = 7445)

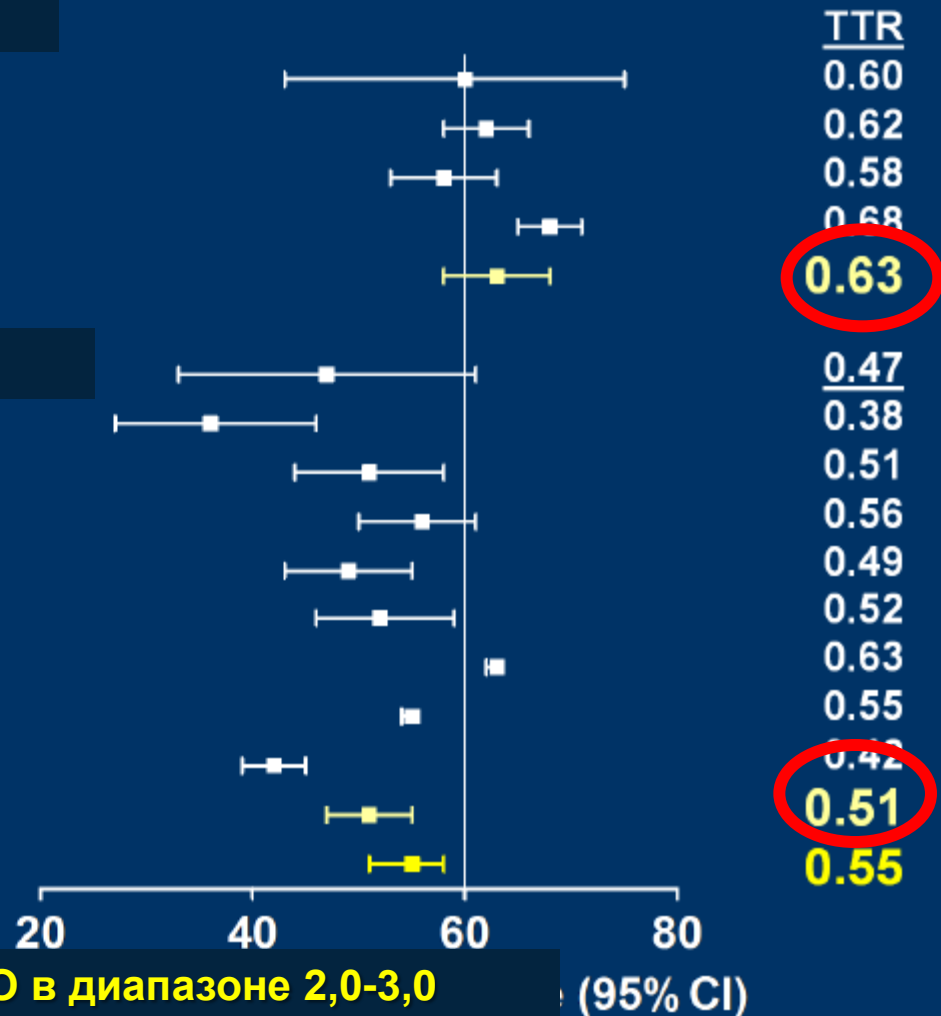
Shen, 2007 (n = 11016)

Nichol, 2008 (n = 756)

В целом

Все

J Manag Care Pharm.
2009;15(3):244-52



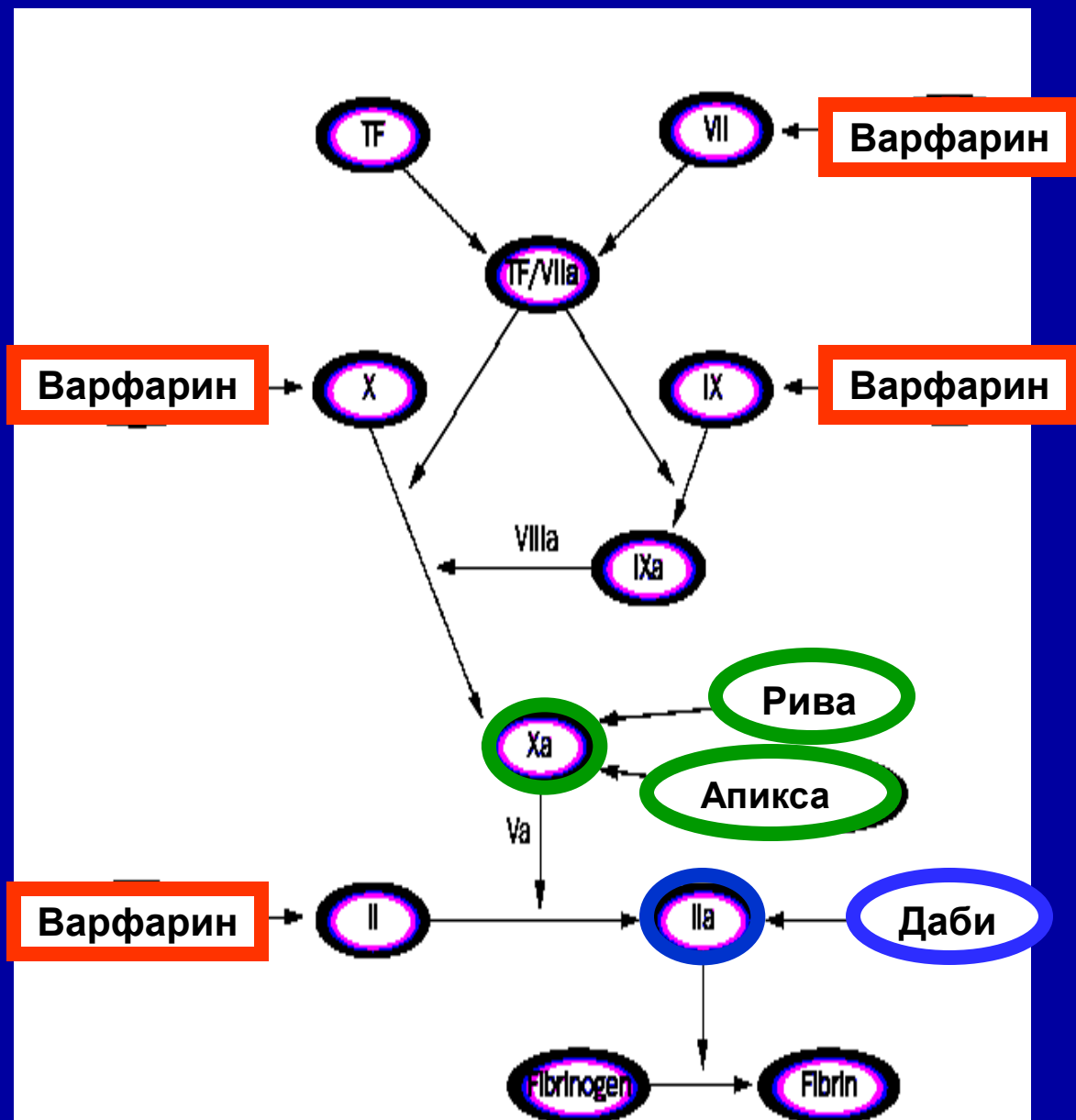
% МНО в диапазоне 2,0-3,0

(95% CI)

**Необходимость
альтернативы варфарину у
больных с фибрилляцией
предсердий**

Три новых пероральных антикоагулянта

1. Прямой ингибитор тромбина - **дабигатран (RELY)**
2. Прямой ингибитор Xa фактора – **ривароксабан (ROCKET-AF)**
3. Прямой ингибитор Xa фактора – **апиксабан (ARISTOTLE)**



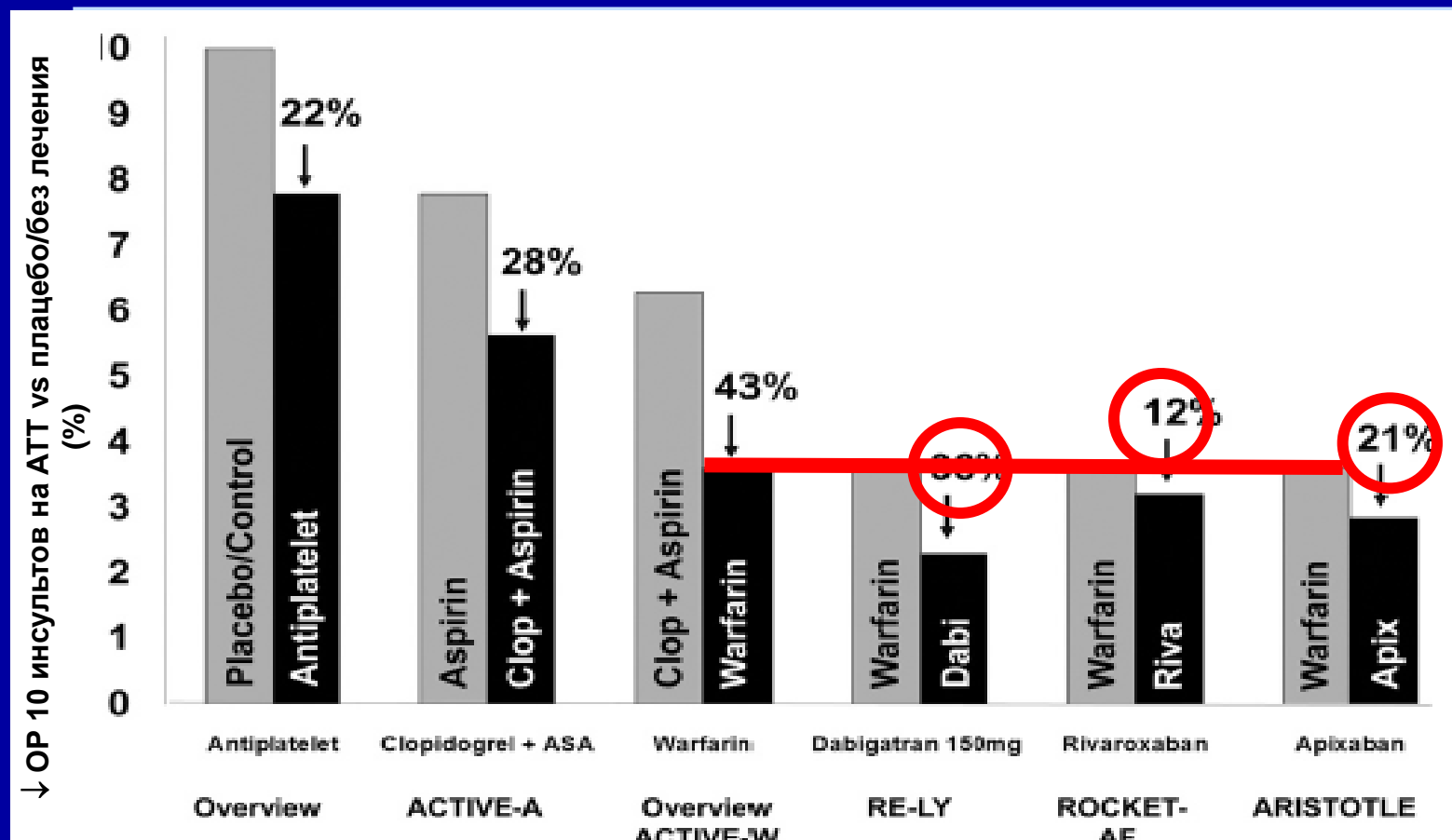
ФАРМАКОЛОГИЯ ВАРФАРИНА И НОВЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

| | Варфарин | Дабигатран | Ривароксабан | Апиксабан | Эдоксабан |
|-------------------------------|---|---|---|--|--|
| Кратность приёма | 1 раз в день | 2 раза в день | 1 раз в день | 2 раза в день | 1 раз в день |
| Мишень | II, VII, IX, X (vit . K зависимые) | IIa | Xa | Xa | |
| Макс. эффект | 3-5 дней | 1 час | 2,5-4 часа | 3 часа | 1-2 часа |
| Доза | индивидуальная | 150 мг x2 р в день 110 мг x2 р в день | 20 мг x1 р в день 15мг x1 р в день при ХТН | 5 мг x2 р в день 2,5мг x1 р в день для ВР | 30 мг x1 р в день 60мг x1 р в день (станд.) |
| T1/2 | 40 часов | 12-14 часов | 7-11 часов | 12 часов | 9-11 часов |
| Взаимодействие | Со многими лекарствами и пищ. продуктами | Инг. P- гликопротеина (амиодарон, верапамил) | Инг.СУР3А4 и P- гликопротеина (антигрибковые, ингибиторы протеаз) | Инг.СУР3А4 и P-гликопротеина (антигрибковые, ингибиторы протеаз) | Инг.СУР3А4 и транспортёров простагландинов |
| Выведение почками (%) | 0 | 80 | 35 | 25 | 40 |
| Необходимость лабор. контроля | Да | Нет | Нет | Нет | Нет |
| Антидот | Витмин К (нет в РФ) | Нет | Нет | Нет | Нет |

Класс-эффект трёх новых антикоагулянтов у пациентов с ФП

1. Как минимум сравнимая с варфарином эффективность в отношении профилактики инсульта и ТЭ
2. Лучшая безопасность в отношении снижения риска геморрагических инсультов
3. Как минимум, тенденция к снижению смертности
4. Тем не менее, в результатах каждого исследования с новым антикоагулянтом имеются особенности

СНИЖЕНИЕ РИСКА ИНСУЛЬТА НА АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ



ИСХОДЫ (1)

| | Варф | Даби 150 | Даби 110 | Варф | Рива | Варф | Апикса |
|----------------------------------|--------------------------|--|---|------------|--|------------|---|
| | (n = 6022) | (n = 6076) | (n = 6015) | (n = 7133) | (n = 7131) | (n = 9081) | (n = 9120) |
| | | (↓ОР, 95% ДИ; Значение P) | (↓ОР, 95% ДИ; Значение P) | | (ОР, 95% ДИ; Значение P) | | (ОР, 95% ДИ; Значение P) |
| Инсульт/ системные эмболии | Исходы (% в год) 1,69 | 1,11 (0,66, 0,53-0,82; P для большей эффективности <0,001) | 1,53 (0,91, 0,74-1,11; P для не меньшей эффективности <0,001) | 2,4 | 2,1 (0,88, 0,75-1,03; P для не меньшей эффективности и <0,001, P для большей эффективности = 0,12) (ИТТ) | 1,6 | 1,27 (0,79, 0,66-0,95; P <0,001 для не меньшей эффективности, P = 0,01 для большей эффективности) |
| Ишемический инсульт | 1,2 | 0,92 (0,76, 0,60-0,98; P = 0,03) | 1,34 (1,11, 0,89-1,40; P = 0,35) | 1,42 | 1,34 (0,94; 0,75-1,17; P = 0,581) | 1,05 | 0,97 (0,92, 0,74-1,13; P = 0,42) |
| Геморрагический инсульт | 0,38 | 0,10 (0,26, 0,14-0,49; P <0,001) | 0,12 (0,31, 0,17-0,56; P <0,001) | 0,44 | 0,26 (0,59; 0,37-0,93; P = 0,024) | 0,47 | 0,24 (0,51, 0,35-0,75; P <0,001) |

ИСХОДЫ (2)

| | Варф | Даби 150 | Даби 110 | Варф | Рива | Варф | Апикса |
|---------------------------------|-----------------|--|--|-----------------|--|-----------------|--|
| | <i>n</i> = 6022 | <i>n</i> = 6076 | <i>n</i> = 6015 | <i>n</i> = 7133 | <i>n</i> = 7131 | <i>n</i> = 9081 | <i>n</i> = 9120 |
| | | (RR, 95% ДИ; <i>P</i>) | (RR, 95% ДИ; <i>P</i>) | | (OR, 95% ДИ; <i>P</i>) | | (OR, 95% ДИ;) |
| Серьезные кровотечения | 3,36 | 3,11 (0,93, 0,81-1,07; <i>P</i> = 0,31) | 2,71 (0,80, 0,69-0,93; <i>P</i> = 0,003) | 3,4 | 3,6 (<i>P</i> = 0,58) | 3,09 | 2,13 (0,69, 0,60-0,80; <i>P</i> < 0,001) |
| Внутричерепные кровотечения | 0,74 | 0,30 (0,40, 0,27-0,60; <i>P</i> < 0,001) | 0,23 (0,31, 0,20-0,47; <i>P</i> < 0,001) | 0,7 | 0,5 (0,67; 0,47-0,93; <i>P</i> = 0,02) | 0,80 | 0,33 (0,42, 0,30-0,58; <i>P</i> < 0,001) |
| Внечерепные кровотечения | 2,67 | 2,84 (1,07, 0,92-1,25; <i>P</i> = 0,38) | 2,51 (0,94, 0,80-1,10; <i>P</i> = 0,45) | - | - | - | - |
| Желудочно-кишечные кровотечения | 1,02 | 1,51 (1,50, 1,19-1,89; <i>P</i> < 0,001) | 1,12 (1,10, 0,86-1,41; <i>P</i> = 0,43) | 2,2 | 3,2 (<i>P</i> < 0,001) | 0,86 | 0,76 (0,89, 0,70-1,15; <i>P</i> = 0,37) |

ИСХОДЫ (3)

| | Варф | Даби 150 | Даби 110 | Варф | Рива | Варф | Апикса |
|---|------------|--|---|------------|--|------------|--|
| | (n = 6022) | (n = 6076) | (n = 6015) | (n = 7133) | (n = 7131) | (n = 9081) | (n = 9120) |
| | | (↓ОР, 95% ДИ; P) | (↓ОР, 95% ДИ; P) | | (ОР, 95% ДИ; P) | | (ОР, 95% ДИ; P) |
| Инфаркт миокарда | 0,64 | 0,81 (1,27, 0,94-1,71; P = 0,12) | 0,82 (1,29, 0,96-1,75; P = 0,09) | 1,1 | 0,9 (0,81; 0,63-1,06; P = 0,12) | 0,61 | 0,53 (0,88, 0,66-1,17; P = 0,37) |
| Смертность от всех причин | 4,13 | 3,64 (0,88, 0,77-1,00; P = 0,051) | 3,75 (0,91, 0,80-1,03; P = 0,13) | 2,2 | 1,9 (0,85; 0,70-1,02; P = 0,07) | 3,94 | 3,52 (0,89, 0,80-0,99; P = 0,047) |
| % отмены препарата на момент окончания наблюдения | 10,2 | 15,5 | 14,5 | 22,2 | 23,7 | 27,5 | 25,3 |
| % отмены препарата в год | 5,1 | 7,8 | 7,3 | 11,7 | 12,5 | 15,3 | 14,1 |

Проблемы новых АКГ

1. Проблемы приверженности к лечению: пропуск дозы для новых АКГ более опасен, чем для Варфар
2. Нет теста для оценки антикоагуляции, в каких случаях это важно:
 - если на фоне приёма нового АКГ произошёл инсульт?
 - если на фоне приёма нового АКГ необходима срочная операция?
 - на фоне приёма нового АКГ случилось кровотечение?
3. Даби выводится почками, как быть при ХПН?
4. Нет антидота
5. Взаимодействие с лекарствами (P-гликопротеин, СУРЗА4) изучено мало
6. Цена (Варфарин ~50\$ в год, Новые АКГ ~3000\$ в год

Проблемы новых АКГ

1. Проблемы приверженности к лечению: пропуск дозы для новых АКГ более опасен, чем для Варфар
2. Нет теста для оценки антикоагуляции, в каких случаях это важно:
 - если на фоне приёма нового АКГ произошёл инсульт?
 - если на фоне приёма нового АКГ необходима срочная операция?
 - на фоне приёма нового АКГ случилось кровотечение?
3. Даби выводятся почками, как быть при ХПН?
4. Нет антидота
5. Взаимодействие с лекарствами (P-гликопротеин, CYP3A4) изучено мало

**6. Стоимость 1 дня лечения новыми
антикоагулянтами
(цены Московских аптек в сентябре 2012 года)**

- Дабигатран - 106 руб.
- Варфарин - 3,5 -4,0 руб.
- 30 руб. (Коагучек на 5 лет жизни)

Открытые вопросы для новых АКГ

1. Не все показания к АВК изучены для новых АКГ (пороки сердца?, искусственные клапаны?, беременность?)
2. Кто идеально подходит для новых АКГ?
 - нестабильное МНО?
 - невозможность контроля МНО?
3. Переводить ли на новые АКГ больных с хорошо контролируемым МНО?

Почему приветствуется появление новых пероральных антикоагулянтов?

Возможность выбрать оптимальный для конкретного больного препарат (учесть особенности пациента)



Возможность повысить приверженность к длительному лечению антикоагулянтами и создать адекватную антикоагуляцию



Улучшение исходов пациентов, нуждающихся в длительной антикоагулянтной терапии



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehq278

ESC GUIDELINES

Guidelines for the management of atrial fibrillation

The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA)[†]

Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Authors/Task Force Members: A. John Camm (Chairperson) (UK)*, Paulus Kirchhof (Germany), Gregory Y. H. Lip (UK), Ulrich Schotten (The Netherlands), Irene Savelieva (UK), Sabine Ernst (UK), Isabelle C. Van Gelder (The Netherlands), Nawwar Al-Attar (France), Gerhard Hindricks (Germany), Bernard Prendergast (UK), Hein Heidbüchel (Belgium), Ottavio Alfieri (Italy), Annalisa Angelini (Italy), Dan Atar (Norway), Paolo Colonna (Italy), Raffaele De Caterina (Italy), Johan De Sutter (Belgium), Andreas Goette (Germany), Bulent Gorenek (Turkey), Magnus Heldal (Norway), Jean-Yves Le Heuzey (France), Stefan H. Hohnloser (Germany), Udo Sechtum (Germany), Per Anton Sirnes (Norway), Michal Tendera (Poland), Adam Torbicki (Poland), Alec Vahanian (France), Stephan Windecker (Switzerland)



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/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 of atrial fibrillation

Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association

Authors/Task Force Members: A. John Camm (Chairperson) (UK)*, Gregory Y.H. Lip (UK), Raffaele De Caterina (Italy), Irene Savelieva (UK), Dan Atar (Norway), Stefan H. Hohnloser (Germany), Gerhard Hindricks (Germany), Paulus Kirchhof (UK)

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Jeroen J. Bax (CPG Chairperson) (The Netherlands), Helmut Baumgartner (Germany), Claudio Ceconi (Italy), Veronica Dean (France), Christi Deaton (UK), Robert Fagard (Belgium), Christian Funck-Brentano (France), David Hasdai (Israel), Arno Hoes (The Netherlands), Paulus Kirchhof (Germany/UK), Juhani Knuuti (Finland), Philippe Kolh (Belgium), Theresa McDonagh (UK), Cyril Moulin (France), Bogdan A. Popescu (Romania), Željko Reiner (Croatia), Udo Sechtum (Germany), Per Anton Sirnes (Norway), Michal Tendera (Poland), Adam Torbicki (Poland), Alec Vahanian (France), Stephan Windecker (Switzerland)

Document Reviewers: Panos Vardas (Review Coordinator) (Greece), Nawwar Al-Attar (France), Ottavio Alfieri (Italy), Annalisa Angelini (Italy), Carina Blomstrom-Lundqvist (Sweden), Paolo Colonna (Italy), Johan De Sutter (Belgium), Sabine Ernst (UK), Andreas Goette (Germany), Bulent Gorenek (Turkey), Robert Hatala (Slovak Republic), Hein Heidbüchel (Belgium), Magnus Heldal (Norway), Steen Dalby Kristensen (Denmark), Philippe Kolh (Belgium), Jean-Yves Le Heuzey (France), Hercules Mavralis (Greece), Lluis Mont (Spain), Pasquale Perrone Filardi (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Bernard Prendergast (UK), Frans H. Rutten (The Netherlands), Ulrich Schotten (The Netherlands), Isabelle C. Van Gelder (The Netherlands), Freek W.A. Verheugt (The Netherlands)



Всероссийское научное общество кардиологов



Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ. Рекомендации ВНОК и ВНОА, 2011 г.

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций

Председатель: проф. Сулимов В.А. (г. Москва).

проф. Панченко Е. П. (г. Москва),
ен-корр. РАМН, проф. Ревиншвили А. Ш.
(г. Санкт-Петербург).

проф. Галвич А.С. (г. Казань); к.м.н. Дошицын В.Л. (г. Москва); д.м.н. Дупляков С.А. (г. Новосибирск); проф. Канорский С.Г. А. (г. Москва); к.м.н. Кропачева Е.С. (г. Москва); проф. Матиошин Г.В. (г. Красноярск); д.м.н. ург); к.м.н. Михайлов С.П. (г. Екатеринбург); проф. Новикова Н.А. (г. Москва); к.м.н. ург); д.м.н. Рычков А.Ю. (г. Тюмень); к.м.н. Татарский Б.А. (г. Санкт-Петербург); проф. Явелов И.С. (г. Москва).

д.м.н. Явелов И.С. (Москва).
проф. Д.Ю.



Всероссийское научное общество кардиологов
Национальное общество по атеротромбозу



Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза

Российские рекомендации

Разработаны Комитетом экспертов
Всероссийского научного общества кардиологов
и Национального общества по атеротромбозу

«Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 2009; 8(6)
Приложение 6

Обновлены в 2011 году

Москва, 2009

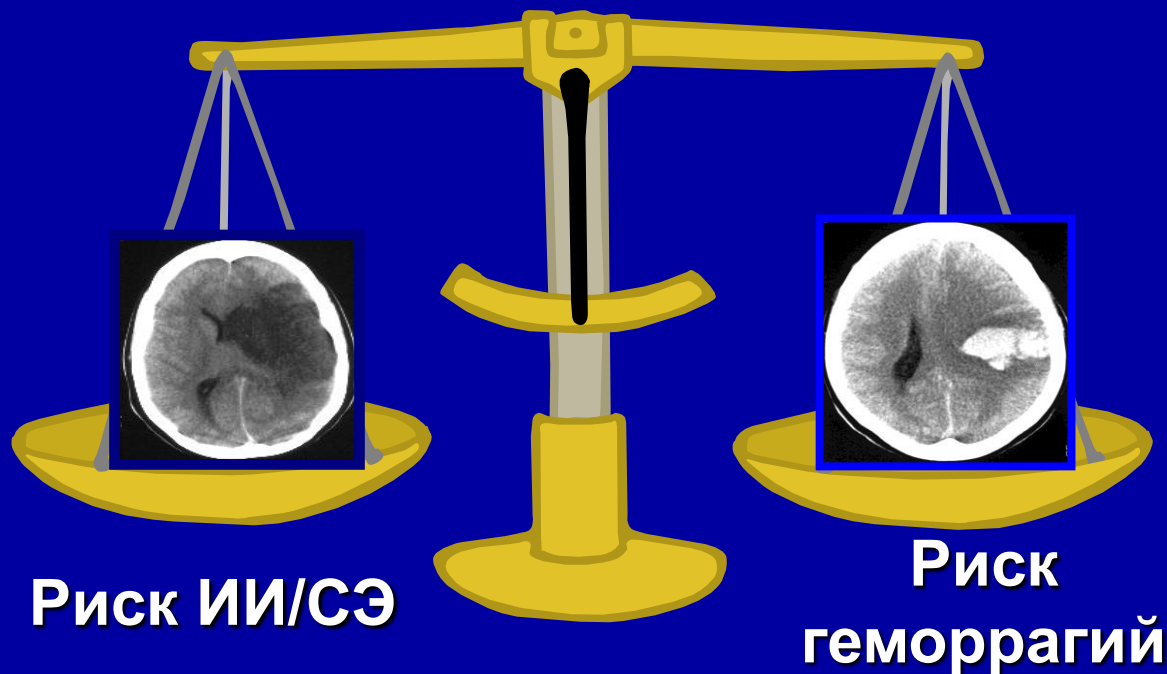
Сравнение шкал CHA₂DS₂ и CHA₂DS₂VASc

| CHA ₂ DS ₂ | | CHA ₂ DS ₂ -VASc | |
|----------------------------------|----------|--|----------|
| Факторы риска | Баллы | Факторы риска | Баллы |
| ХСН | 1 | ХСН | 1 |
| АГ | 1 | АГ | 1 |
| Возраст ≥ 75 | 1 | Возраст ≥ 75 | 2 |
| Диабет | 1 | Диабет | 1 |
| ИИ/ПНМК/СЭ | 2 | ИИ/ПНМК/СЭ | 2 |
| | | Сосудистое заболевание (ИМ в анамнезе, АПАНК, АБ в аорте) | 1 |
| | | Возраст 65-74 лет | 1 |
| | | Женский пол | 1 |
| Максимальная сумма | 6 | Максимальная сумма | 9 |

**Если сумма баллов по шкале
CHA₂DS₂VASc \geq 2**



**показано назначение оральных
антикоагулянтов**



**Перед началом профилактики у
каждого больного необходимо
оценить риск кровотечений**

Риск кровотечений

1. Риск кровотечений у пожилых, по результатам последних исследований, стал меньше - 0,1-0,6% в год
2. Риск падений, как ФР кровотечений преувеличен (нужно упасть >300 раз за год, чтобы риск кровотечений превысил пользу от АВК)
3. Риск кровотечений на аспиристине и АВК близкий, особенно у пожилых

Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLEED

| Буква* | Клиническая характеристика | Число баллов |
|--|---|-------------------|
| H ypertension | Гипертония | 1 |
| A bnormal renal or liver function | Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу за каждое) | 1 или 2 |
| S troke | Инсульт | 1 |
| B leeding | Кровотечение | 1 |
| L abily INRs | Лабильное МНО | 1 |
| E lderly (≥ 65 years) | Возраст ≥ 65 лет | 1 |
| D rugs or alcohol | Лекарства или алкоголь (по 1 баллу) | 1 или 2 |
| | | Максимум 9 баллов |

* Первые буквы английских названий

Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; March 18 [Epub ahead of print].



Шкала оценки риск кровотечений HAS-BLEED

Сумма баллов по шкале HAS-BLEED ≥ 3 указывает на высокий риск кровотечений

Фибрилляция предсердий

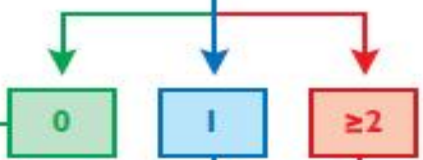
Поражение клапанов Да

Нет поражения клапанов

Да <65лет и нет ФР, включая женщин

Нет

Подсчитайте баллы по шкале CHA₂DS₂Vasc



Пероральные АКГ

Подсчитайте риск кровотечений по шкале HAS-BLED
Оцените состояние и учтите предпочтение больного

Без антитромботической терапии

Новые АКГ

АВК

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



Рекомендации по профилактике тромбоэмболий при неклапанной Ф

| | | |
|---|-----|---|
| Антитромботическая терапия рекомендуется всем пациентам с ФП, кроме групп низкого риска (мужчины и женщины в возрасте <65 лет с изолированной ФП), или при наличии противопоказаний. | I | A |
| Выбор антитромботической терапии должен быть основан на абсолютных рисках инсульта/тромбоэмболии и кровотечения, а также совокупного клинического преимущества для данного пациента | I | A |
| Для оценки риска инсульта при неклапанной ФП рекомендуется использовать шкалу CHA ₂ DS ₂ -VASc | I | A |
| Пациентам с количеством баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0 (т. е., возраст <65 лет и изолированная ФП), что соответствует низкому риску, и отсутствием других факторов риска назначать антитромботическую терапию не рекомендуется. | I | B |
| Пациентам с количеством баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2 рекомендуется терапия АКГ: <ul style="list-style-type: none"> • АВК в подобранной дозе (МНО 2-3); или • прямой ингибитор тромбина (дабигатран); или • пероральный ингибитор фактора Ха (например, ривароксабан, апиксабан)[†] ... при отсутствии противопоказаний. | I | A |
| Пациентам с количеством баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1 рекомендуется терапия АКГ: <ul style="list-style-type: none"> • АВК в подобранной дозе (МНО 2-3); или • прямой ингибитор тромбина (дабигатран); или • пероральный ингибитор фактора Ха (например, ривароксабан, апиксабан)[†] на основании оценки риска кровотечения и предпочтений пациента. | Ila | A |
| Женщины в возрасте <65 и изолированной ФП (но с количеством баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1 за счет женского пола) имеют низкий риск инсульта; в этих случаях антитромботическая терапия не рекомендуется. | Ila | B |
| Если пациенты отказываются принимать любые АКГ (как АВК, так и новые), следует рекомендовать : аспирин 75-100 мг плюс клопидогрел 75 мг ежедневно (при низком риске кровотечения) или — что менее эффективно — аспирин 75-325 мг ежедневно. | Ila | B |

Рекомендации по профилактике тромboэмболий при неклапанной ФП — НОВЫЕ АКГ

| | | |
|--|-------------|---|
| <p>Если пациенту с ФП рекомендуется прием АКГ, но АВК в подобранной дозе (МНО 2-3) нельзя назначить из-за трудностей сохранения терапевтического уровня антикоагуляции, побочных эффектов АВК или невозможности контролировать МНО, рекомендуется назначить один из Новых АКГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • прямой ингибитор тромбина (дабигатран); или • пероральный ингибитор фактора Ха (например, ривароксабан, апиксабан)[†]. | I | B |
| <p>Если рекомендуется прием АКГ, большинству пациентов с неклапанной ФП вместо АВК в подобранной дозе (МНО 2-3) можно назначить один из НПОАК, основываясь на совокупном клиническом преимуществе:</p> <ul style="list-style-type: none"> • прямой ингибитор тромбина (дабигатран); или • пероральный ингибитор фактора Ха (например, ривароксабан, апиксабан)[†]. | IIa | A |
| <p>У большинства пациентов дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки предпочтительнее дозы 110 мг 2 раза в сутки. Доза 110 мг 2 раза в сутки рекомендуется в следующих ситуациях:</p> <ul style="list-style-type: none"> • пожилые пациенты, возраст ≥ 80 лет • одновременный прием препаратов, вступающих в лекарственное взаимодействие (например, верапамила) • высокий риск кровотечения (количество баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3) • умеренная почечная недостаточность (CrCl 30-49 мл/мин). | IIa | B |
| <p>У большинства пациентов ривароксабан в дозе 20 мг ежедневно предпочтительнее дозы 15 мг ежедневно. Доза 15 мг ежедневно рекомендуется в следующих ситуациях:</p> <ul style="list-style-type: none"> • высокий риск кровотечения (количество баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3) • умеренная почечная недостаточность (CrCl 30-49 мл/мин). | IIa | C |
| <p>При назначении любого нового АКГ рекомендуется исходная оценка функции почек (по CrCl). В дальнейшем клиренс креатинина на фоне терапии НПОАК следует определять ежегодно, а у пациентов с умеренной почечной недостаточностью - 2-3 раза в год.</p> | IIa | B |
| <p>Новые АКГ (дабигатран, ривароксабан и апиксабан) не рекомендуются при тяжелой почечной недостаточности (CrCl <30 мл/мин).</p> | I I I | A |

| Рекомендации по профилактике тромбоэмболий при неклапанной ФП — кровотечения | | | |
|--|------------|----------|----------|
| При назначении антитромботической терапии (АВК, новые АКГ, аспирин+клопидогрел или аспирин) рекомендуется оценка риска кровотечений | I | A | |
| Для оценки риска кровотечений рекомендуется использовать шкалу HAS-BLED. Количество баллов ≥ 3 указывает на высокий риск, требующий соблюдения осторожности и регулярного контроля после начала антитромботической терапии, вне зависимости от назначения АКГ или антитромбоцитарной терапии (уровень доказательности - A). Необходимо воздействие на коррегируемые факторы риска кровотечений [АД, лабильное МНО при приеме АВК, сопутствующая терапия (аспирин, НПВП, и т. д.), алкоголь, и т. д.] (уровень доказательности - B). Шкалу HAS-BLED следует использовать для выявления модифицируемых факторов риска кровотечений, но ее не следует применять для исключения терапии АКГ (уровень доказательности = B). | IIa | A | B |
| Риск серьезных кровотечений на фоне антитромбоцитарной терапии (аспирин плюс клопидогрел и – особенно у пожилых – монотерапии аспирином) следует считать таким же, как на фоне ПОАК. | IIa | B | |

Рекомендации по профилактике тромбоэмболий при неклапанной ФП — до и после кардиоверсия

| | | | |
|---|----------|----------|--|
| <p>Пациентам с продолжительностью ФП ≥ 48 часов или неизвестной давностью ФП рекомендуются АКГ (например, АВК с достижением МНО 2-3 или дабигатран) в течение ≥ 3 недель до и в течение ≥ 4 недель после КВ (вне зависимости электрическая или лекарственная КВ).</p> | <p>I</p> | <p>B</p> | |
| <p>У пациентов с ФР инсульта или рецидивами ФП терапию АКГ (АВК -МНО 2,0-3,0 или новые АКГ) следует продолжать пожизненно вне зависимости от кажущегося удержания синусового ритма после КВ.</p> | <p>I</p> | <p>B</p> | |

Возникло кровотечение на новых АКГ

Оцените гемодинамику, базовые коагуляционные тесты (для Дабигатрана – АЧТВ, для Ривароксабана –ПВ, антиХа), функцию почек и т.д.

Малое

Пропустить след. дозу или прекратить лечение

Умеренное - тяжёлое

Симтоматическое или поддерживающее лечение (механическая компрессия сосуда, переливание жидкости, крови, уголь per os)

О.тяжёлое

Рекомбинантный VIIф или комплекс протромбина, угольная ультрафильтрация, гемодиализ

Кровотечения на тройной антитромботической терапии (Датский регистр – национальное когортное исследование)

- 11480 больных ФП + ИМ /ЧКВ за 2000-2009 годы
- 728 (6,3%) кровотечений за 1 год
- 79 (0,7%) фатальных

| | АВК+АСП+КЛОПИ (1) | АВК+АСП/КЛОПИ (2) | АСП+КЛОПИ (3) |
|--|------------------------------|------------------------------|----------------------|
| За 30 дней % кровотечений/ 100человеколет | 22,6 | 20,3 | 14,3 |
| ОР кровотечений за первые 3 мес. | 1,47 vs 2 | | |
| ОР кровотечений за 4-12 мес. | 1,36 vs 2 | | |
| ОР ТЭ | 1,15 vs 2 | | |

Дабигатран для профилактики инсульта у больных с ФП

Больные с фибрилляцией предсердий и ФР ишемического инсульта:
 ИИ/ТИА/ТЭ в анамнезе, ФВ<40%, ХСН ФК NYHA ≥2, возраст ≥75 лет или
 возраст ≥65 лет+СД/ ИБС/АГ

Рассчитать Клиренс Креатинина по формуле Кокрофта-Гаулта

| | <30мл/ МИН | | 30-50 мл/мин | | >50 мл/мин | | |
|--|-----------------------|----------|--------------------------------------|-----------------|------------|-----------------|---|
| | В Европе п/показан | | Высокий риск кровоте- чений | | <75 лет | 75-80 лет | ≥80 лет |
| | | | | | | | Низкий риск ТЭ и высокий риск кровотеч. |
| в США 75 мг х2р, если КлКр 15- 30мл/мин | <u>110мгх2р</u> | 150мгх2р | 150мгх2р | <u>110мгх2р</u> | 150мгх2р | <u>110мгх2р</u> | |

Menno V. Huisman¹; Gregory Y. H. Lip²; Hans-Christoph Diener³; Martina Brueckmann⁴; Joanne van Ryn⁵; Andreas Clemens⁴

doi:10.1160/TH11-10-0718
 Thromb Haemost 2012; 107: