



Образовательная школа для врачей НОАТ и РКО

«Как обеспечить эффективную и безопасную профилактику инсульта и тромбоэмболий
у больных фибрилляцией предсердий»

Механизмы развития инсульта у больных фибрилляцией предсердий.

Характеристика антитромботических средств для профилактики инсульта и тромбоэмболий при ФП

Проф. Е.П.Панченко

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова

ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Москва

2014г.

Информация о потенциальном конфликте интересов

Клинические
исследования:

Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Boehringer
Ingelheim; SANOFI; AstraZeneca; Daiichi Sankyo
Pharma Development; GlaxoSmithKline DMPK

Лектор:

SANOFI, Takeda-NYCOMED, Boehringer Ingelheim,
Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Lilly,
AstraZeneca, GlaxoSmithKline, MEDICINES

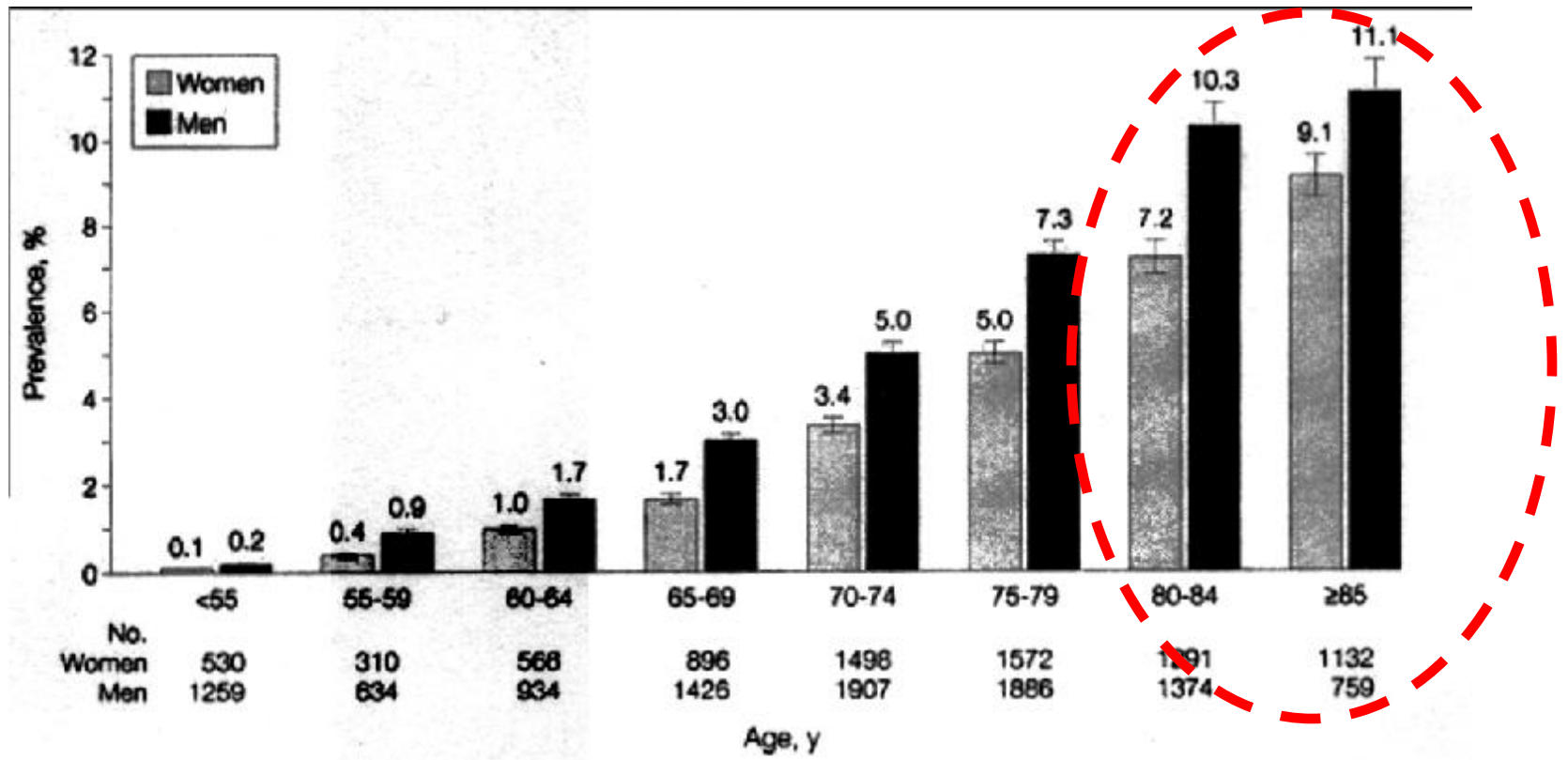
Член научного
(консультативного) совета:

SANOFI, Bayer, Lilly, AstraZeneca; Boehringer
Ingelheim, Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Lilly;
MEDICINES

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ- САМОЕ ЧАСТОЕ НАРУШЕНИЕ РИТМА СЕРДЦА

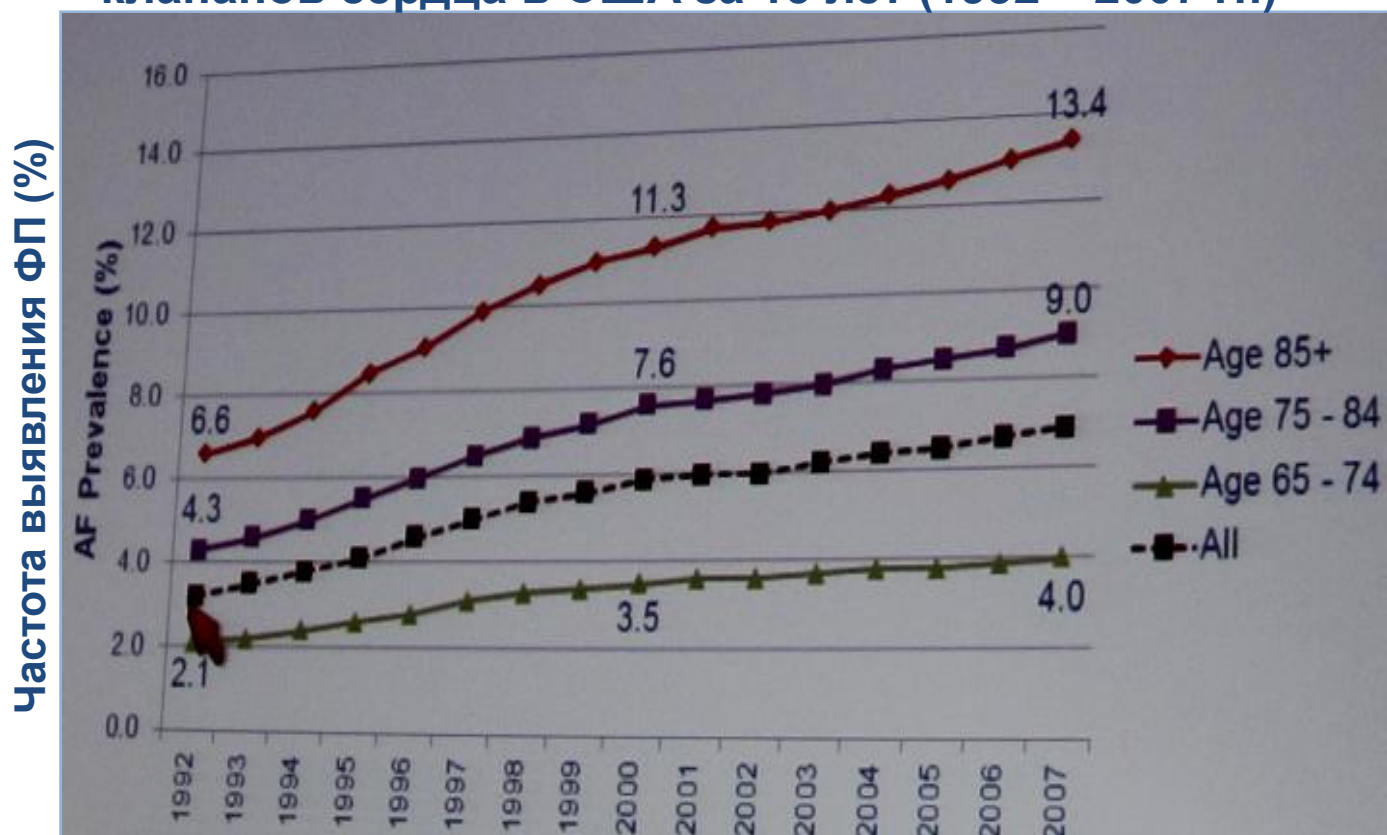
- Частота ФП в популяции – 1-2% (Stewart et al, 2001; Go et al, 2001).
- У 5% больных с острым инсультом по данным ХМ выявляется ФП
- 33% госпитализаций больных по поводу аритмий приходится на ФП
- Смертность больных с ФП увеличивается вдвое, вне зависимости от других ФР (Kirchhof et al, 2007; Stewart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

Вероятность развития ФП увеличивается с возрастом

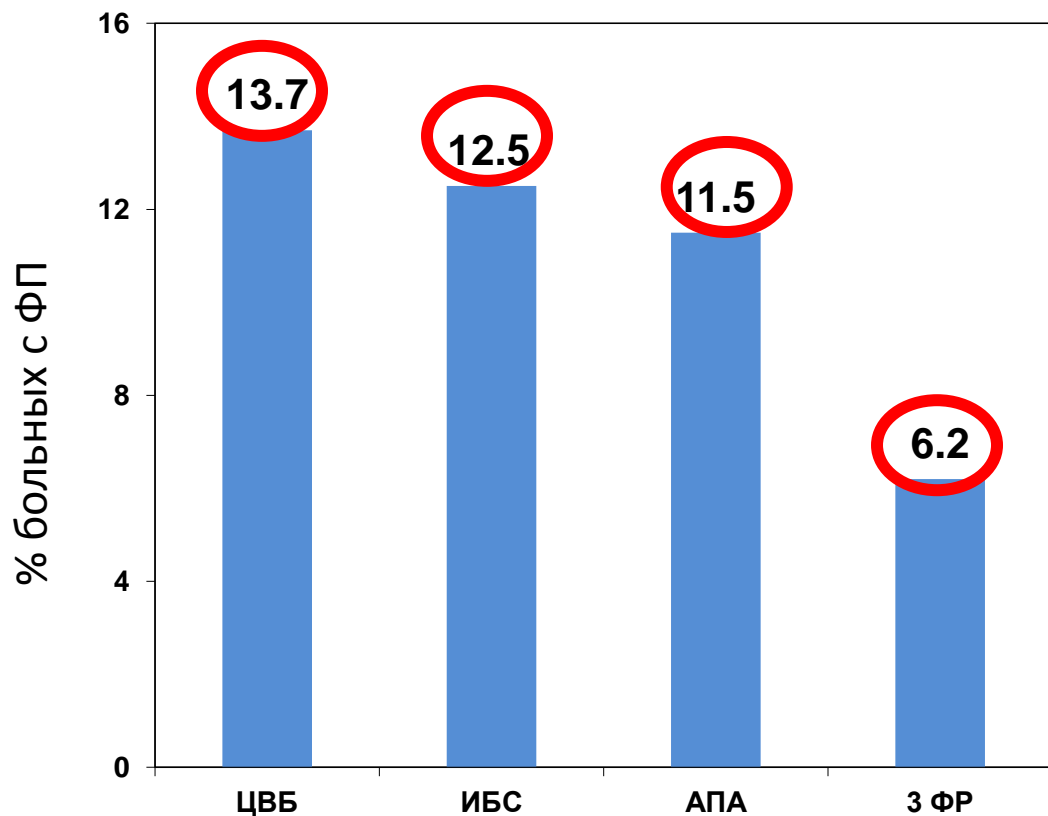


Число больных с ФП неуклонно возрастает

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



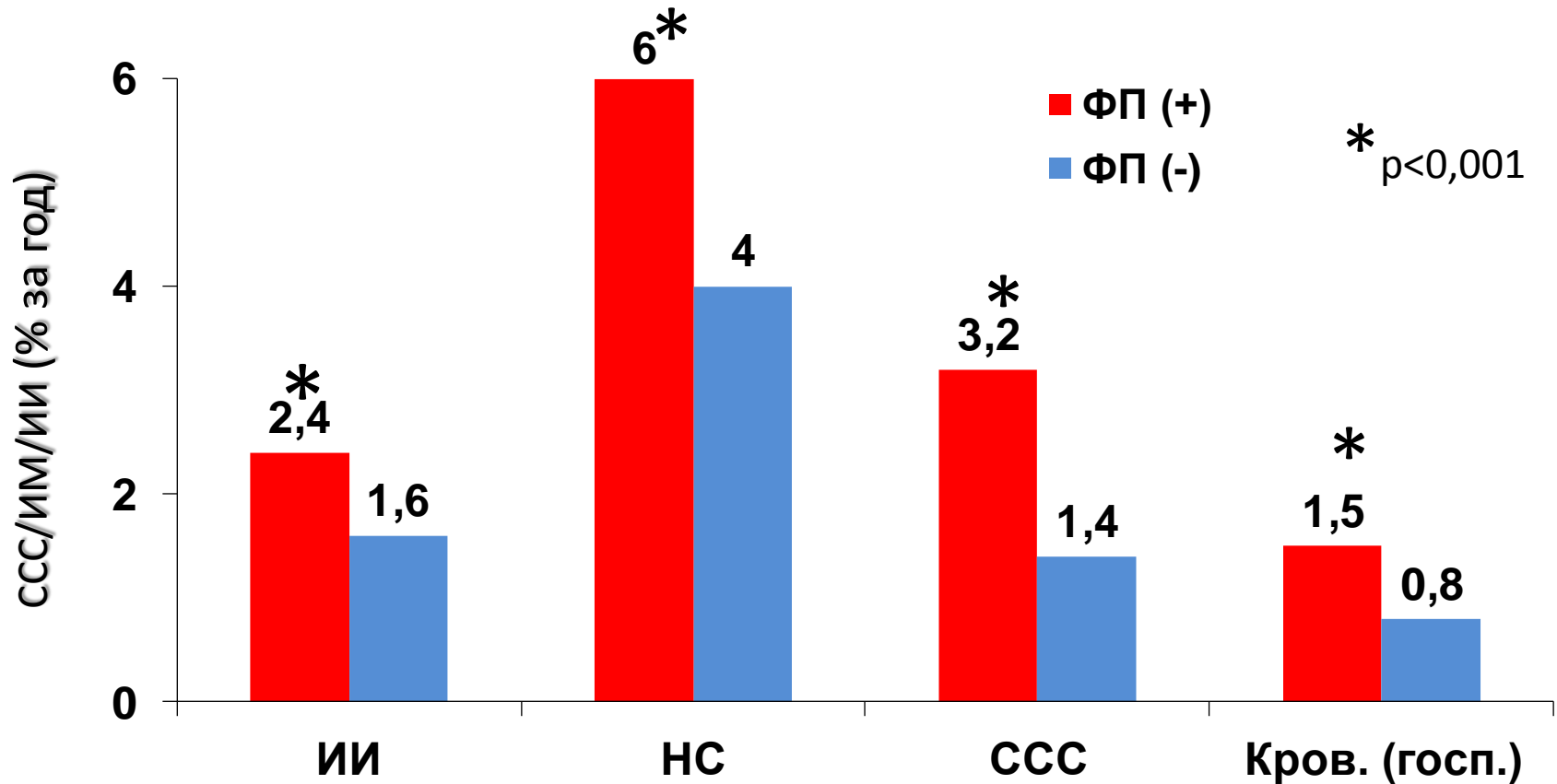
ФП У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ АТЕРОТРОМБОЗА И У ЛИЦ С ФАКТОРАМИ РИСКА



- 63 589 больных со стабильными проявлениями атеротромбоза (регистр REACH)
- **частота ФП - 10,7% (6814) больных**

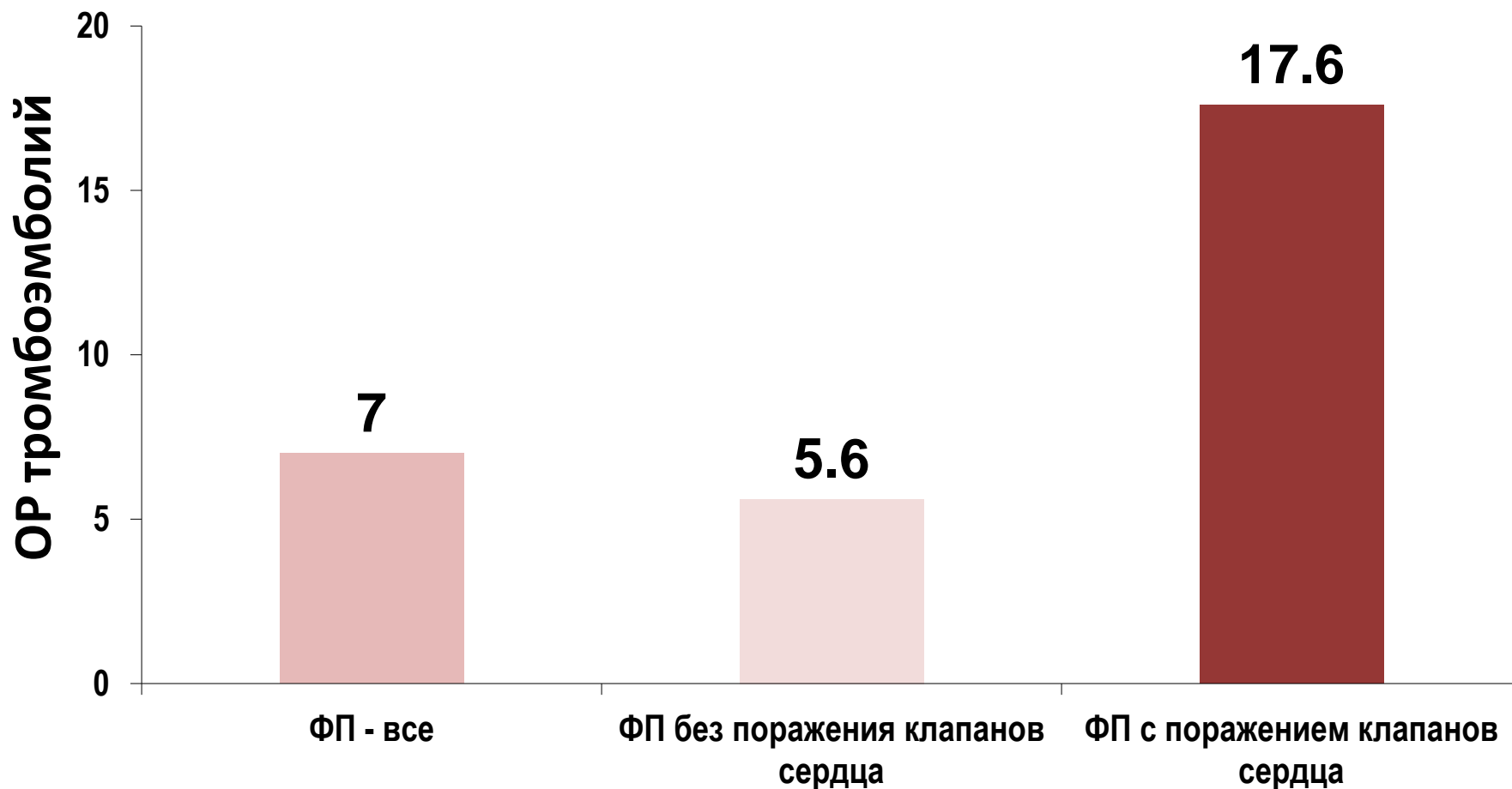
Частота ИМ/ИИ/ССС среди больных ФП – 6,7% в год

- Наличие ФП у больных с атеротромбозом ассоциируется с более частым возникновением инсульта, обострения ИБС, кровотечений и сердечно-сосудистой смерти (*регистр REACH*)

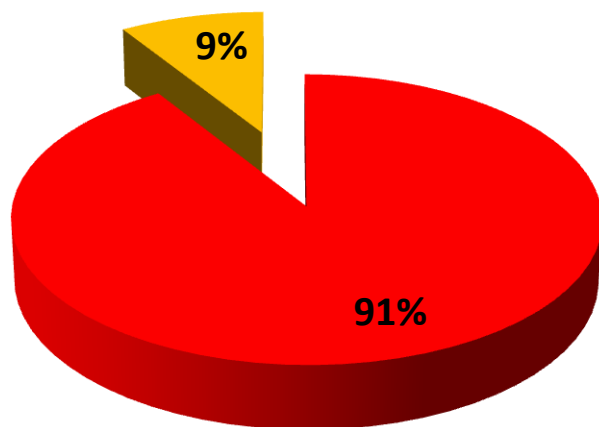


РИСК РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЙ У БОЛЬНЫХ ФП

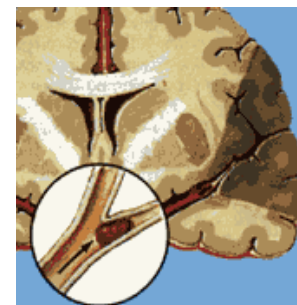
(по данным Фрамингемского исследования, 1978)



Структура тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП



■ Кардиоэмболический инсульт ■ Тромбоэмболии



Особенности кардиоэмболического инсульта

- часто обширный инфаркт мозга
- выраженный клинический дефицит
- часто бассейн СМА
- редко лакунарные инсульты
- чаще смерть в первые 6 месяцев наблюдения
- Среди всех инсультов – 20%

Патогенез тромбоза ушка ЛП при ФП



- **Триада Вирхова:**

- 1) стаз крови**

- 2) дисфункция эндотелия**

- 3) гиперкоагуляция**

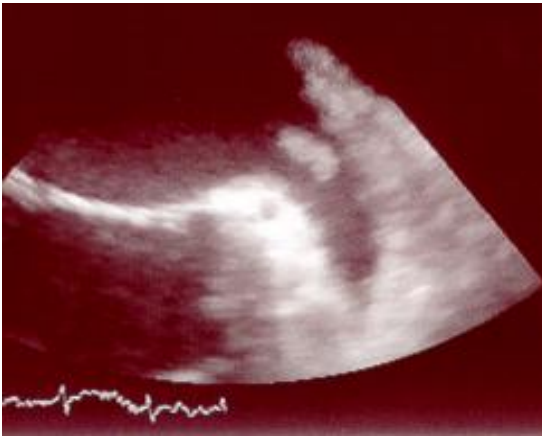
- **Анатомические особенности ушка ЛП:**

- узкая конусовидная форма,

- неровность внутренней поверхности (гребенчатые мышцы и мышечные трабекулы)

ЧПЭХО-КГ- МЕТОД ВЫБОРА ДИАГНОСТИКИ ТРОМБОВ В УШКЕ ЛП

- Причина ИИ при ФП - тромбоз ЛП, и ушка ЛП

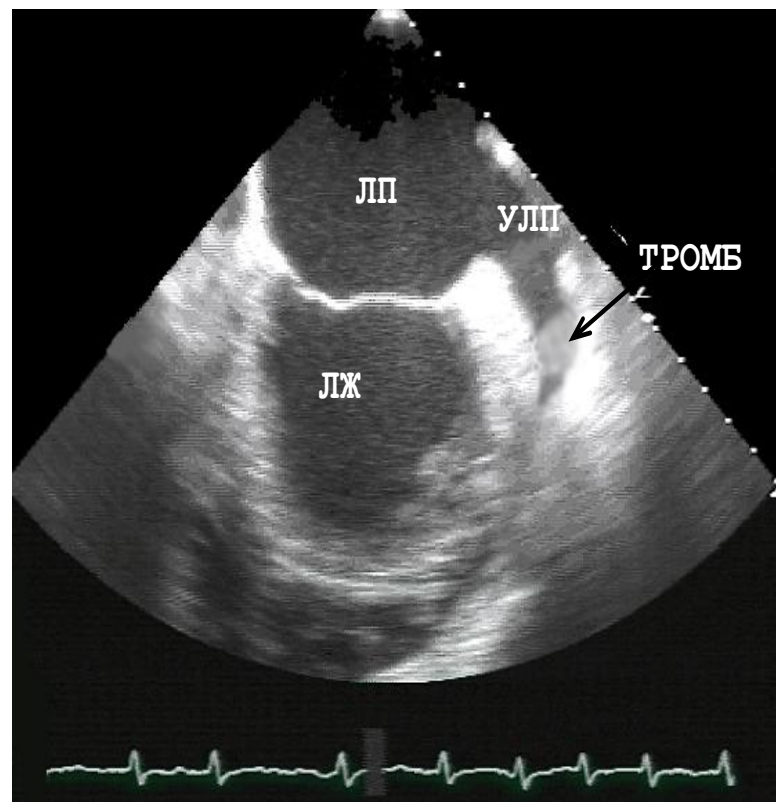


- чувствительность - 92%
- специфичность - 98%
- визуализация тромба
- размеры тромба
- выявление флотирующих участков тромба
- оценка степени СЭ
- оценка гемодинамики ушка ЛП (ПСК и ФВ ушка ЛП)

Тромб ушка левого предсердия

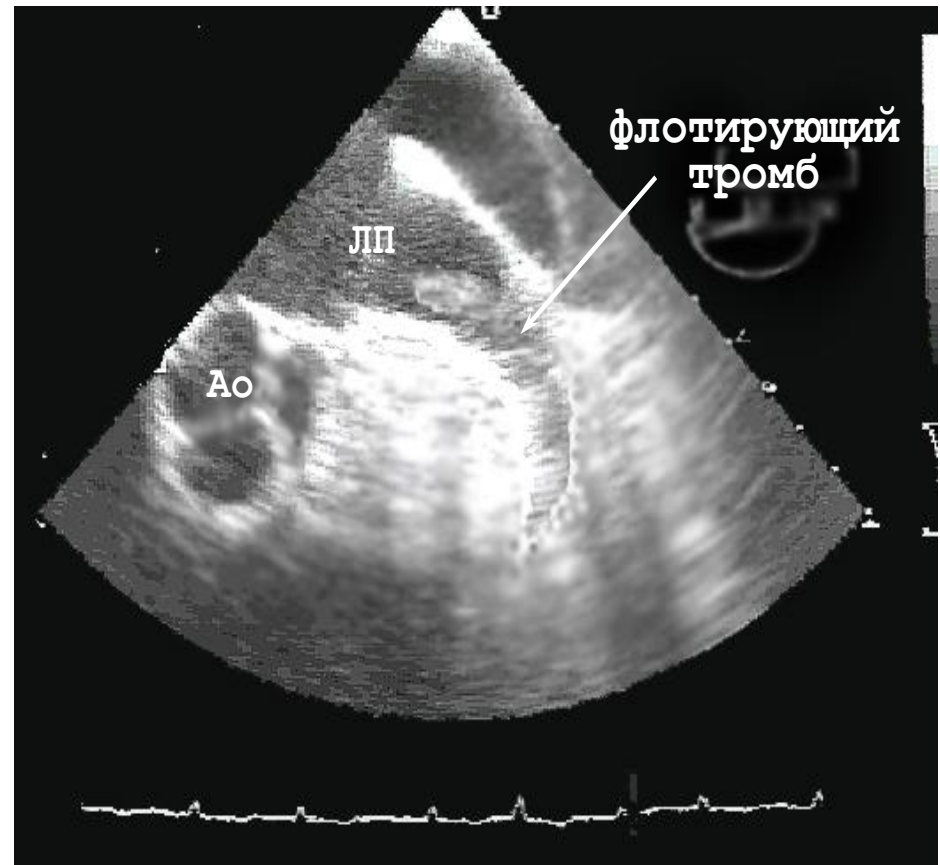
(продольный 2-х камерный срез левых камер сердца)

- В области вершины ушка левого предсердия визуализируется "нежное" эхогенное образование - тромб.



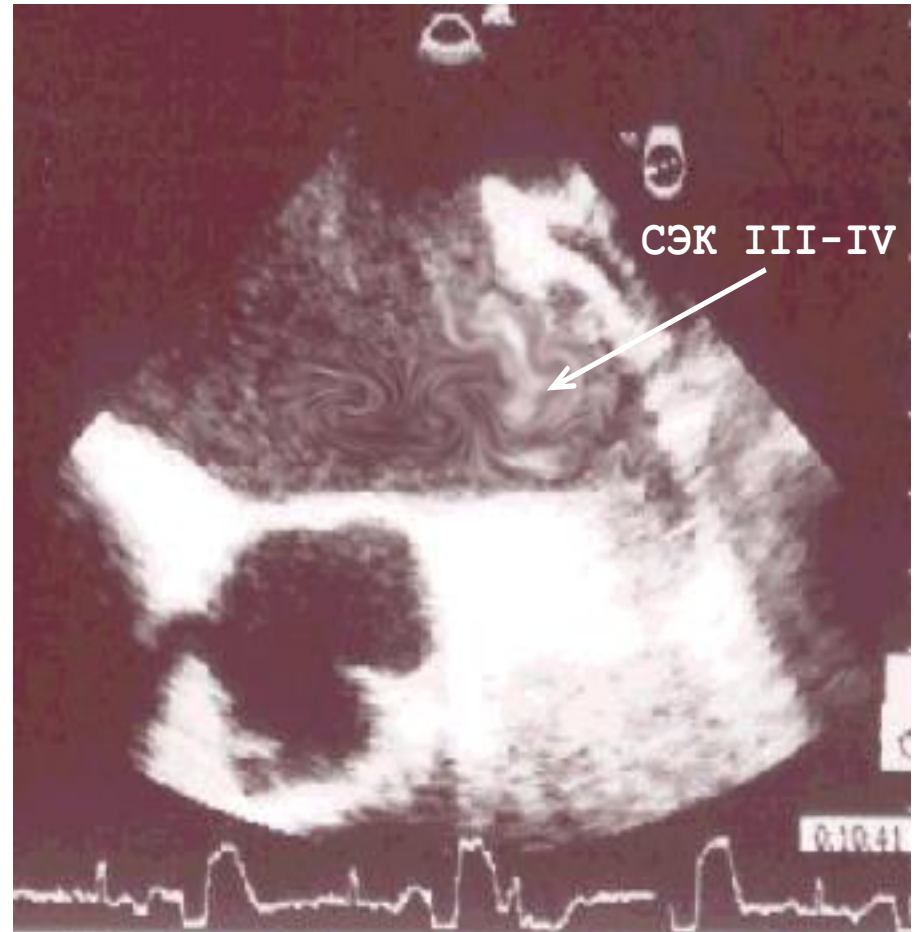
Тромб ушка левого предсердия

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



СПОНТАННОЕ ЭХОКОНТРАСТИРОВАНИЕ III-IV ст. В УШКЕ И ПОЛОСТИ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

- В левом предсердии и его ушке в режиме реального времени визуализируются "клубящиеся", "вихреобразные" потоки, свидетельствующие о замедлении кровотока.



Механизмы развития ишемических инсультов у больных фибрилляцией предсердий



1. Превалирует кардиоэмболическое происхождение
2. 25% ИИ у больных ФП - атеротромботическая природа
Причины: атеросклероз сосудов головного мозга, атероматоз аорты (*Bogousslavsky J, et al, 1990; Miller VT et al, 1993*)
3. 50% -80% больных ФП страдают АГ
4. У 12 % пожилых больных ФП имеются атеросклеротические бляшки в сонных артериях

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

I. ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ПРОЦЕСС СВЁРТЫВАНИЯ КРОВИ

1. Подавление функции тромбоцитов
(антитромбоцитарные препараты или
дезагреганты)
2. Угнетение каскада коагуляции
(антикоагулянты)

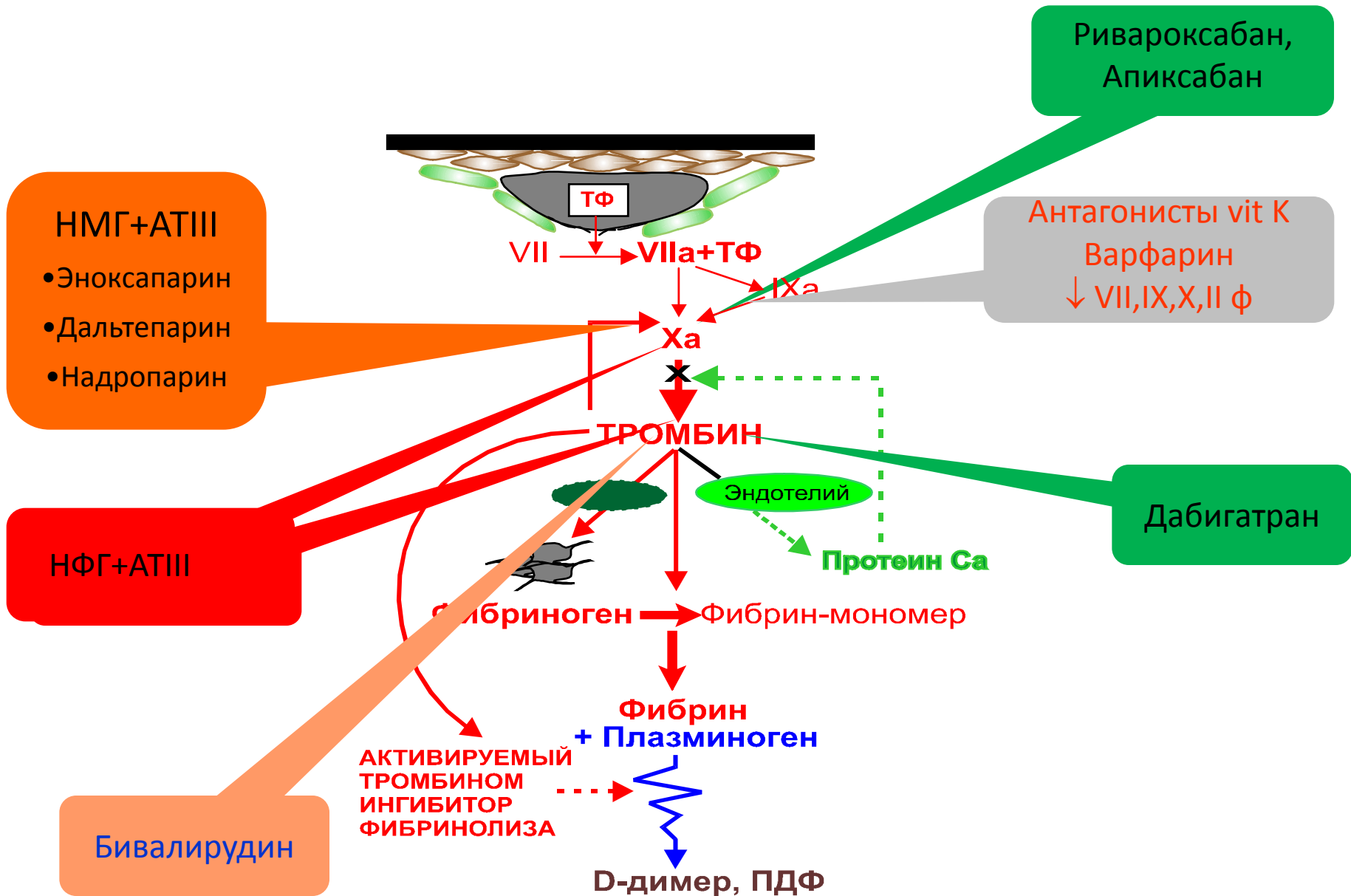
II. РАЗРУШЕНИЕ ТРОМБОВ

тромболитики

Антитромботические препараты, изучавшиеся с целью профилактики инсульта при ФП

	Препарат	Характеристика
1	АВК (варфарин)	Антикоагулянт
2	Аспирин	Антиагрегант
3	Аспирин + Клопидогрел	Антиагреганты
4	Дабигатран	Новый антикоагулянт
5	Ривароксабан	Новый антикоагулянт
6	Апиксабан	Новый антикоагулянт
7	Эдоксабан	Новый антикоагулянт

АНТИКОАГУЛЯНТЫ=АНТИТРОМБИНЫ



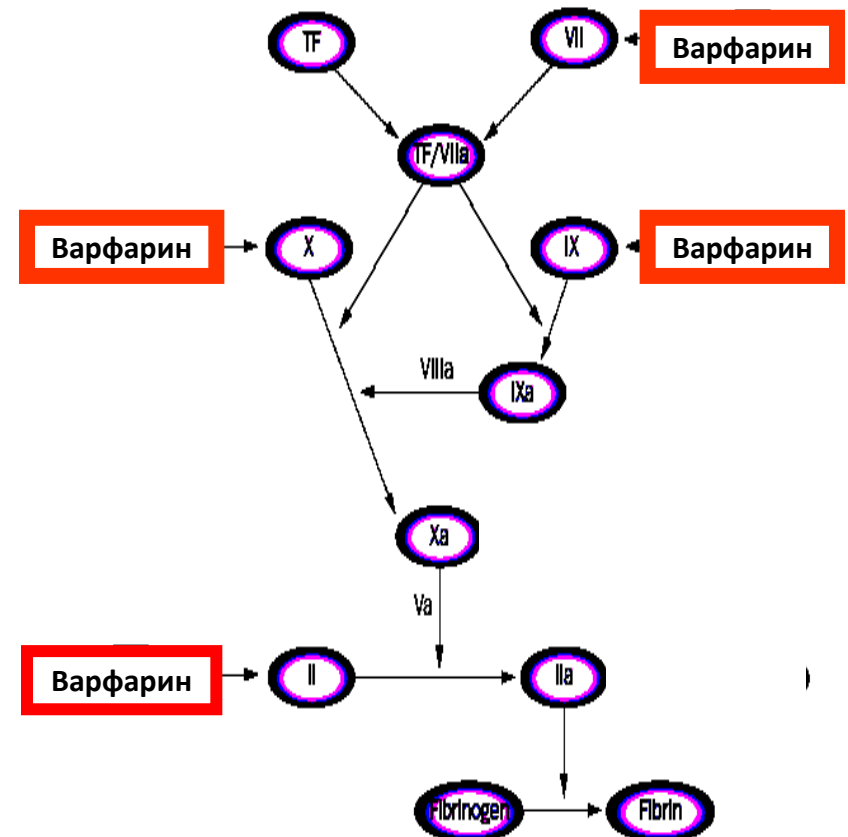
Непрямые антикоагулянты = антагонисты витамина К = оральные антикоагулянты

Производные кумарина
(варфарин, аценокумарол)
– лучше фармакокинетика
и более предсказуемый эффект

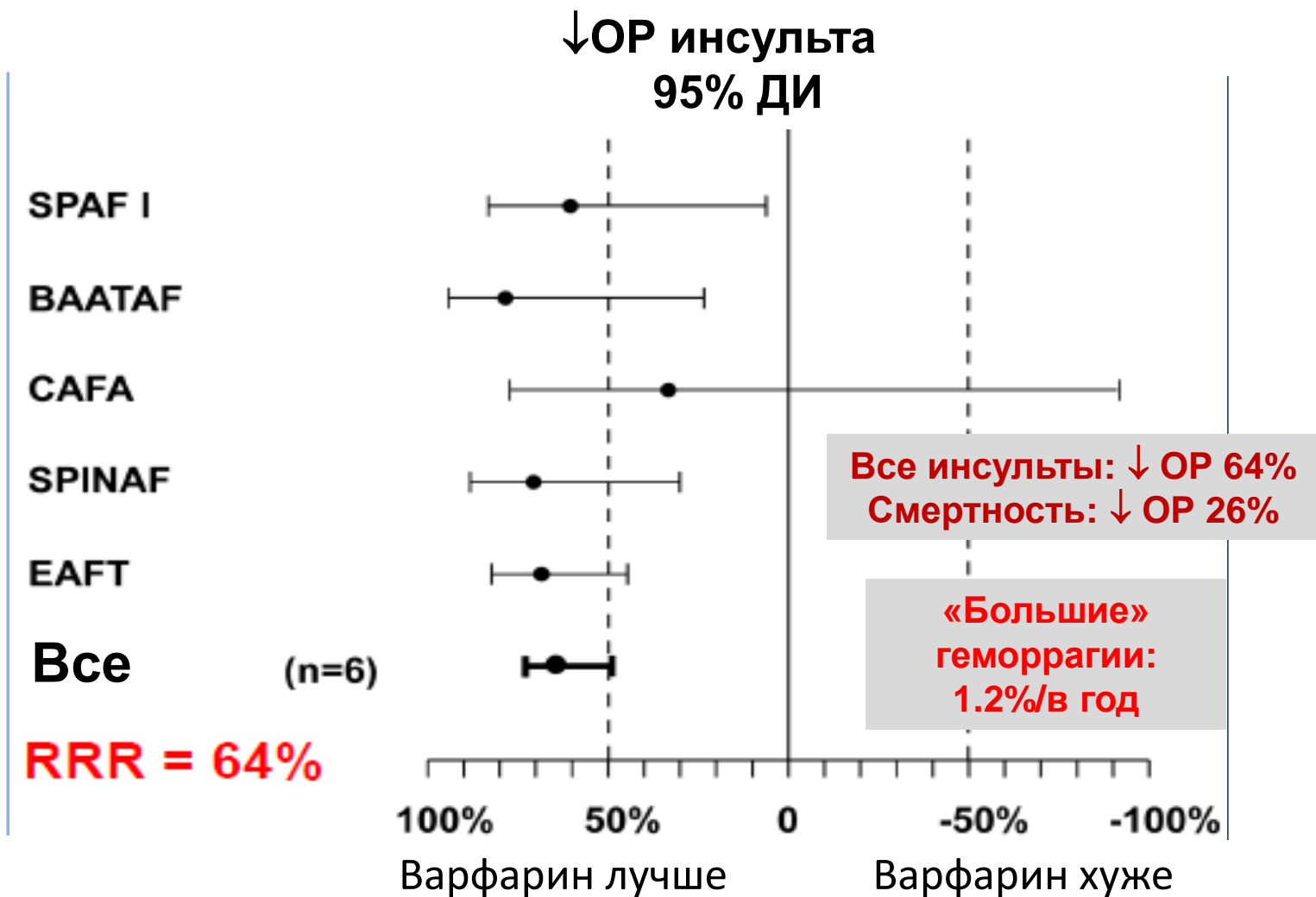
Производные индандиона
(фенилин) – хуже
фармакокинетика

В чём преимущества Варфарина?

1. Лучше фармакокинетика
2. При узком терапевтическом окне - более предсказуемый ответ
3. Стабильнее антикоагуляция
4. Приём удобнее (1 раз в день)
5. В основе доказательной базы – в основном исследования с варфарином

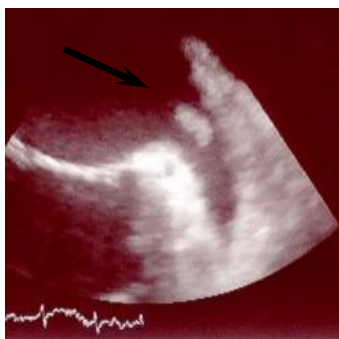
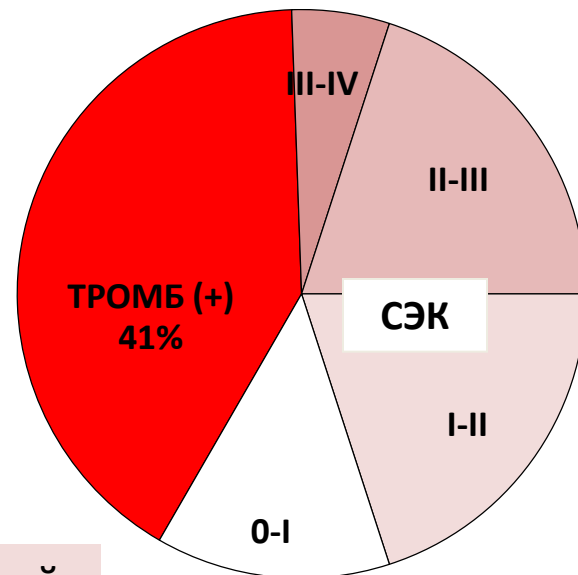
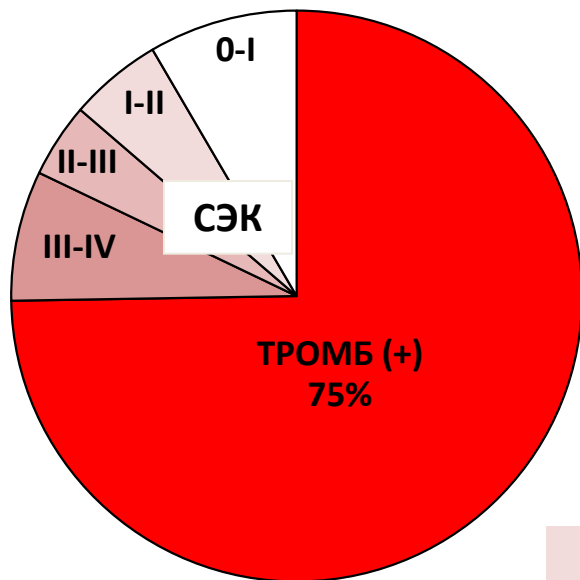


Варфарин vs плацебо/контроль



- Через 1 год терапии АВК у половины больных ФП исчезает тромб из ушка ЛП

Е.С.Кропачёва, и соав.2004



Исходно

Больные ФП (высокий риск ТЭ)

n=100

ИИ/СЭ - 1% в год

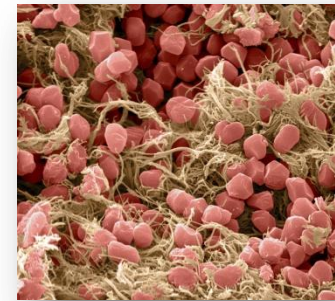
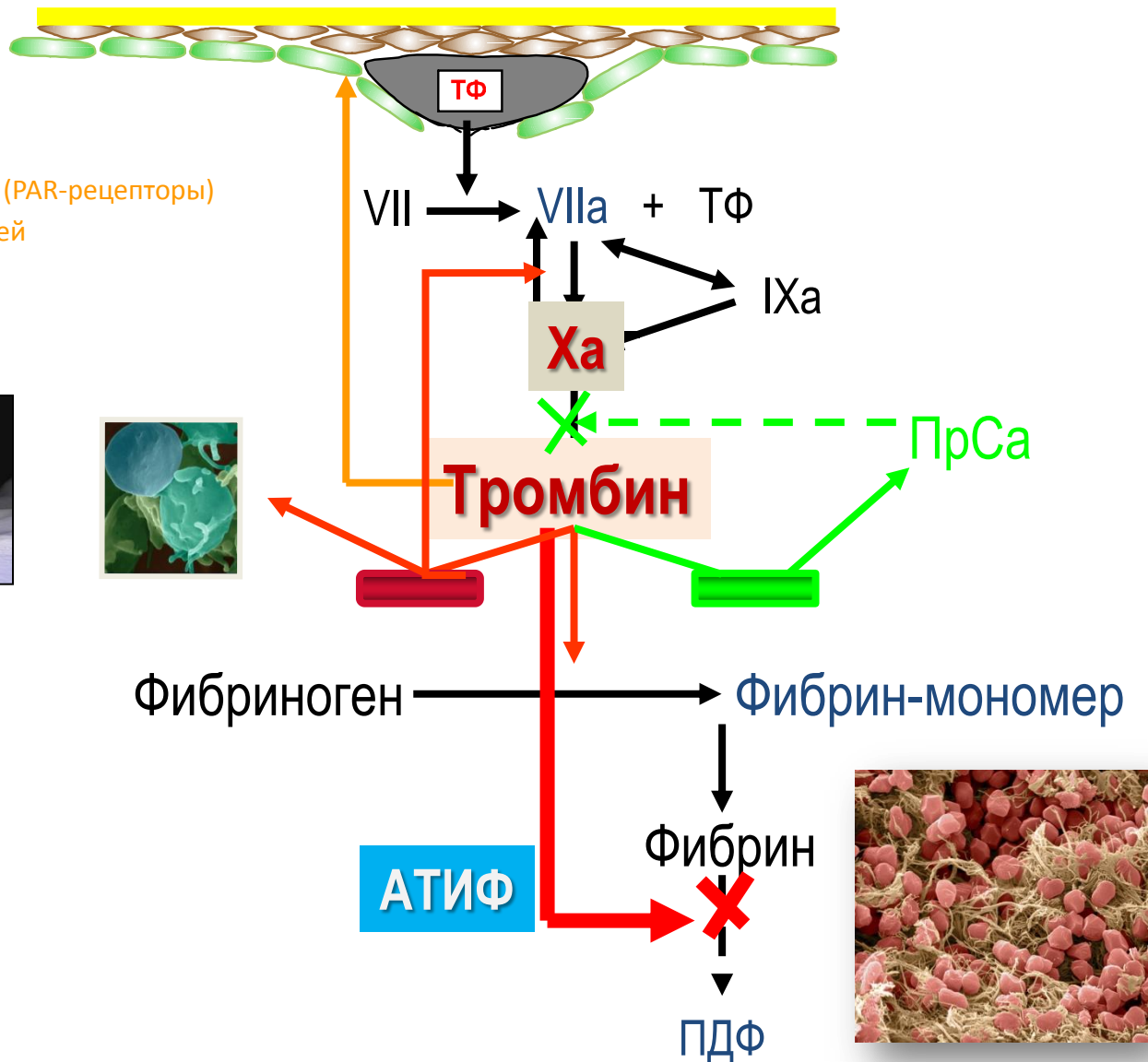
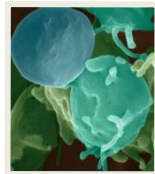
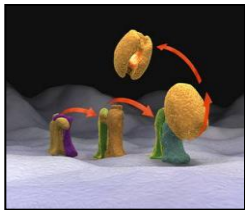
Б.гемор. - 2% в год



Через 12 месяцев АВК

ТРОМБИН – МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ФЕРМЕНТ

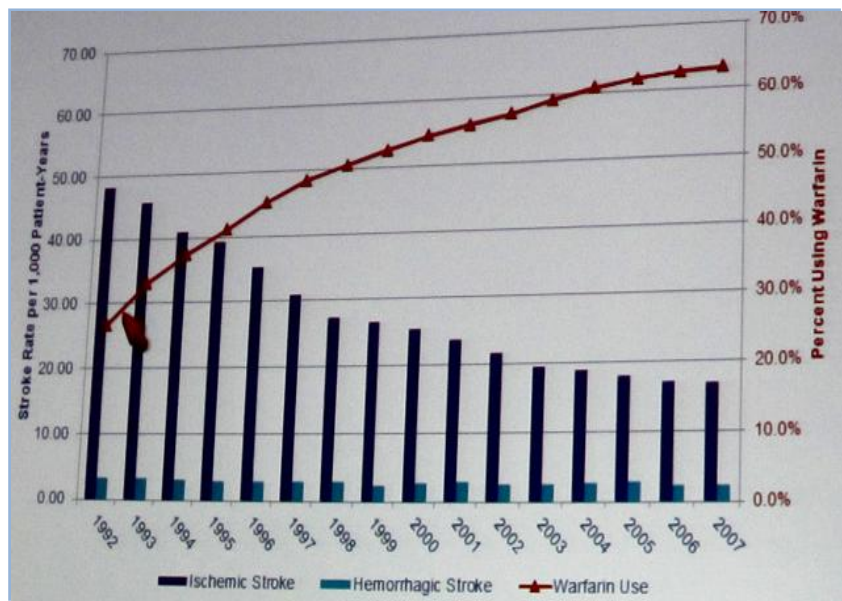
активатор клеток (PAR-рецепторы)
регенерация тканей



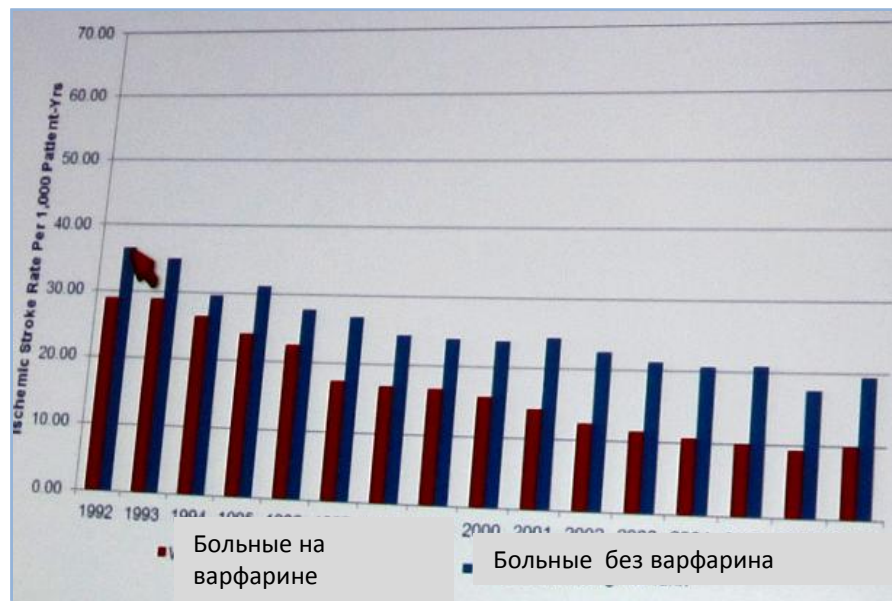
Назначение варфарина терапевтами и частота инсульта у больных ФП в США

(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



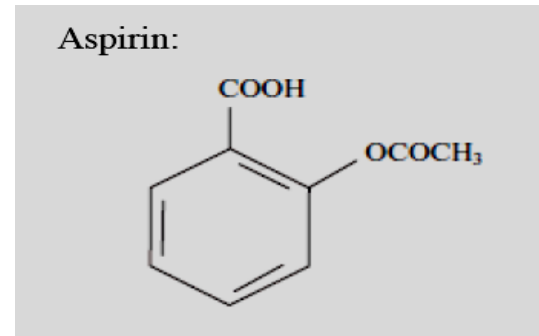
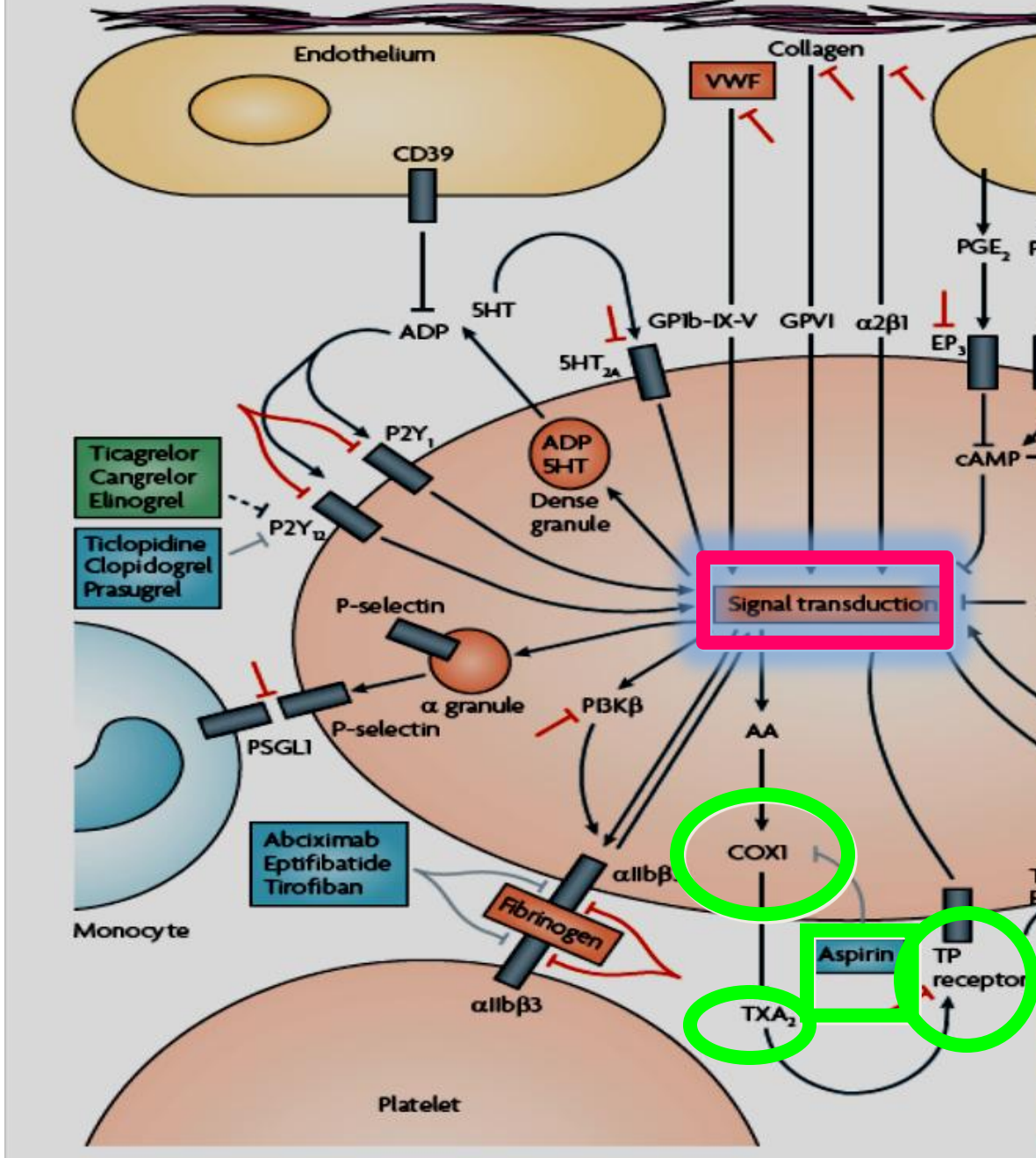
Динамика назначения варфарина и частоты ИИ за 1992-2007гг



Частота ИИ в зависимости от приёма варфарина

Антитромботические препараты, изучавшиеся с целью профилактики инсульта при ФП

	Препарат	Характеристика
1	АВК (варфарин)	Антикоагулянт
2	Аспирин	Антиагрегант
3	Аспирин + Клопидогрел	Антиагреганты
4	Дабигатран	Новый антикоагулянт
5	Ривароксабан	Новый антикоагулянт
6	Апиксабан	Новый антикоагулянт
7	Эдоксабан	Новый антикоагулянт

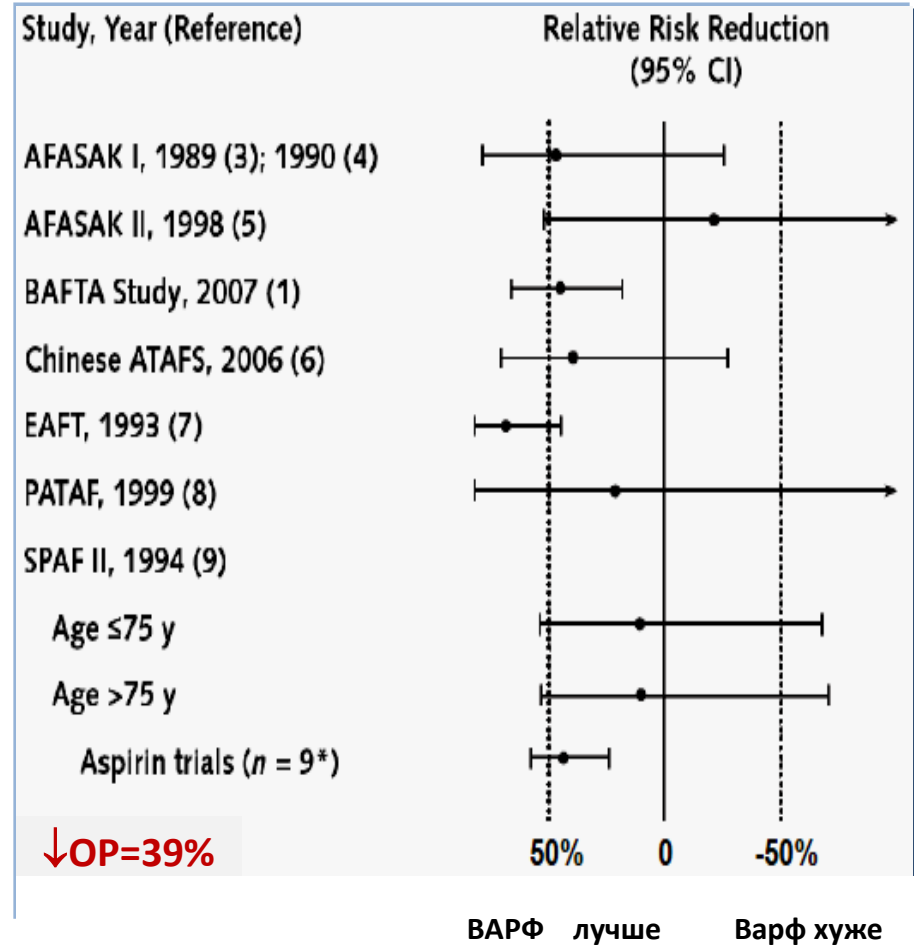


1. необратимо ингибирует ЦОГ-1 → снижается образование TXA₂
2. быстро всасывается в желудке и тонком к-ке
3. пиковая конц-я в плазме через 30-40 минут
4. у киш.-раств. форм пик в плазме через 3-4 часа
5. подавляет функцию тромбоцитов через 60 минут
6. период полужизни всего 15-20 минут
7. из-за необратимости действия на тромбоциты эффект длится весь период жизни тромбоцита (7 дней)

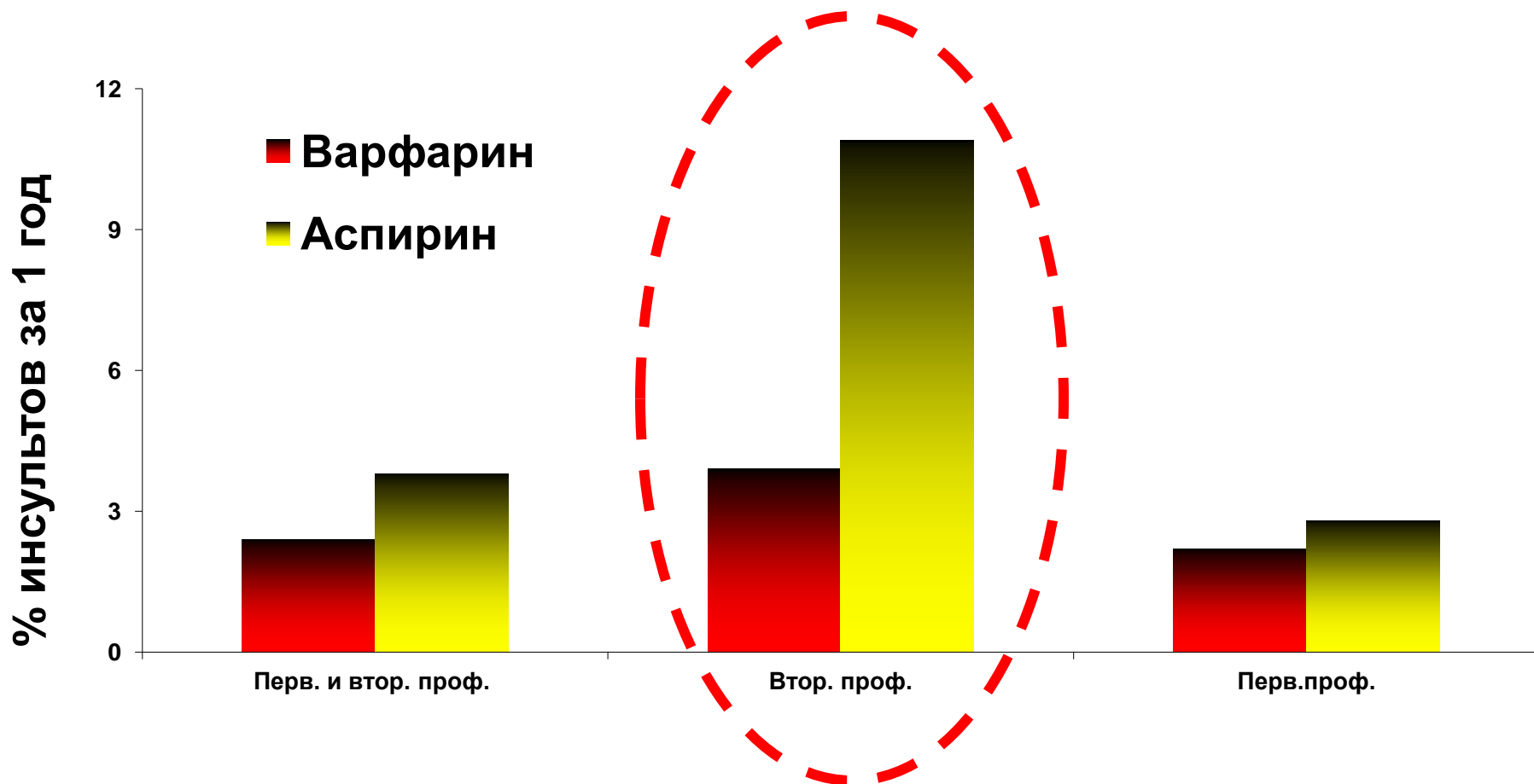
ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ ФП

- Адекватная терапия АВК на 39% эффективнее аспирина
- При отдельном анализе больных ФП с высоким риском ИИ (>6% в год)
↓ ОР инсульта на варфарине против аспирина - 50%

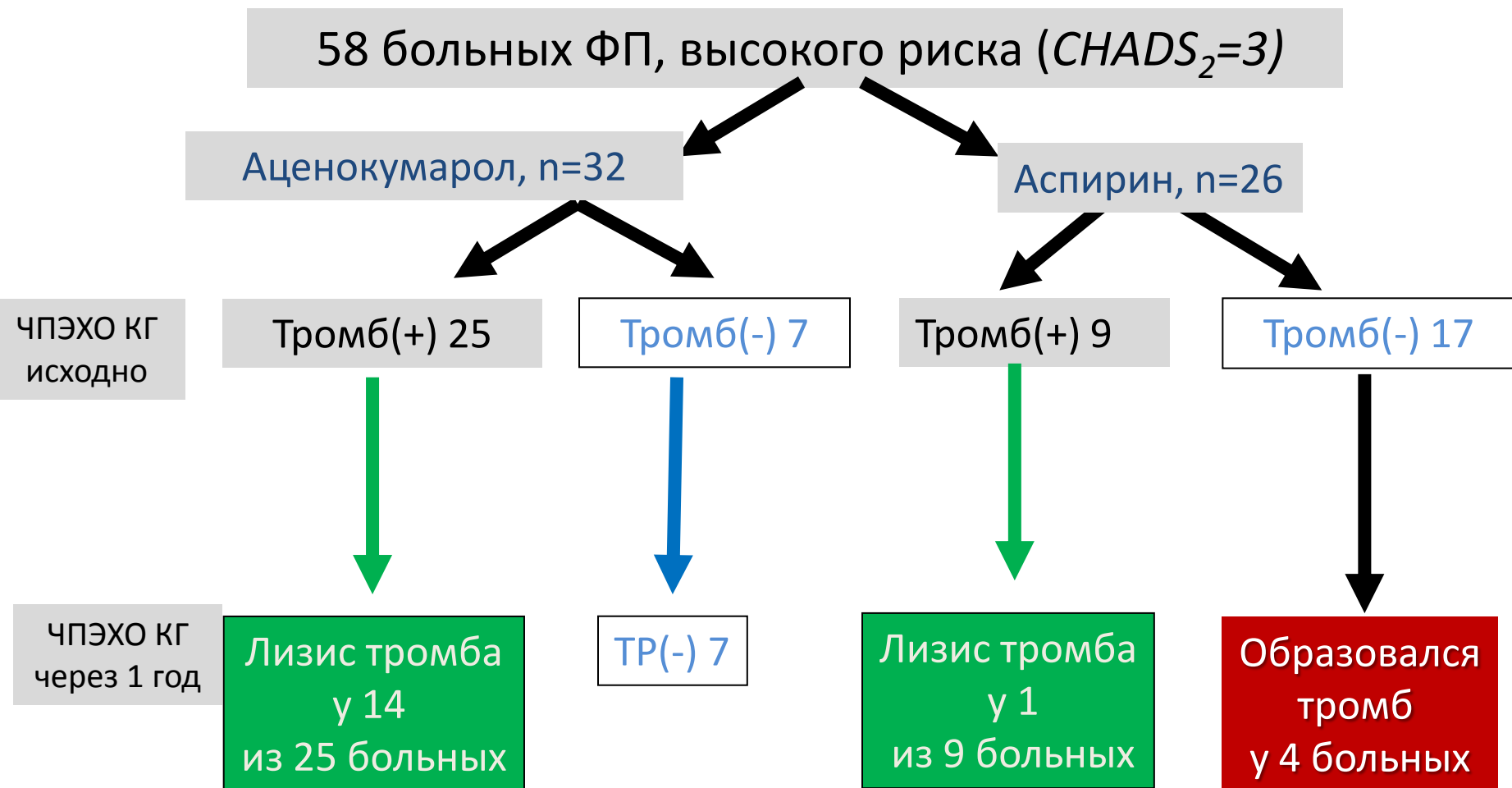
ВАРФАРИН ЛУЧШЕ АСПИРИНА



Профилактика инсульта у больных ФП. Варфарин или аспирин?

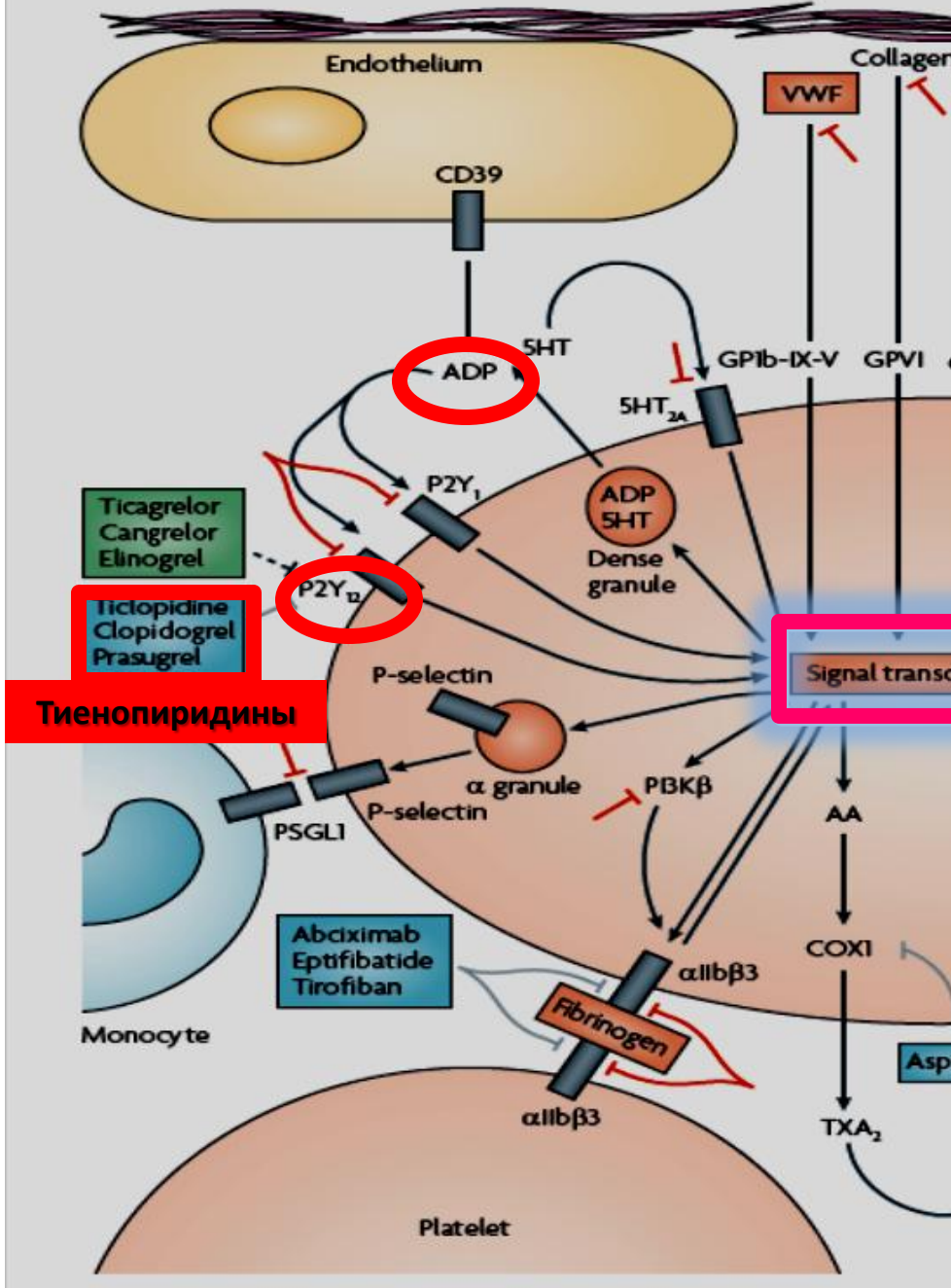


АСПИРИН НЕ ПРЕДОТВРАЩАЕТ ОБРАЗОВАНИЕ ТРОМБОВ В УЛП У БОЛЬНЫХ ФП С ВЫСОКИМ РИСКОМ ТЭ ОСЛОЖНЕНИЙ

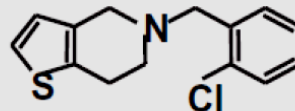


Антитромботические препараты, изучавшиеся с целью профилактики инсульта при ФП

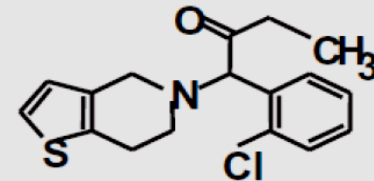
	Препарат	Характеристика
1	АВК (варфарин)	Антикоагулянт
2	Аспирин	Антиагрегант
3	Аспирин + Клопидогрел	Антиагреганты
4	Дабигатран	Новый антикоагулянт
5	Ривароксабан	Новый антикоагулянт
6	Апиксабан	Новый антикоагулянт
7	Эдоксабан	Новый антикоагулянт



Ticlopidine:



Clopidogrel:

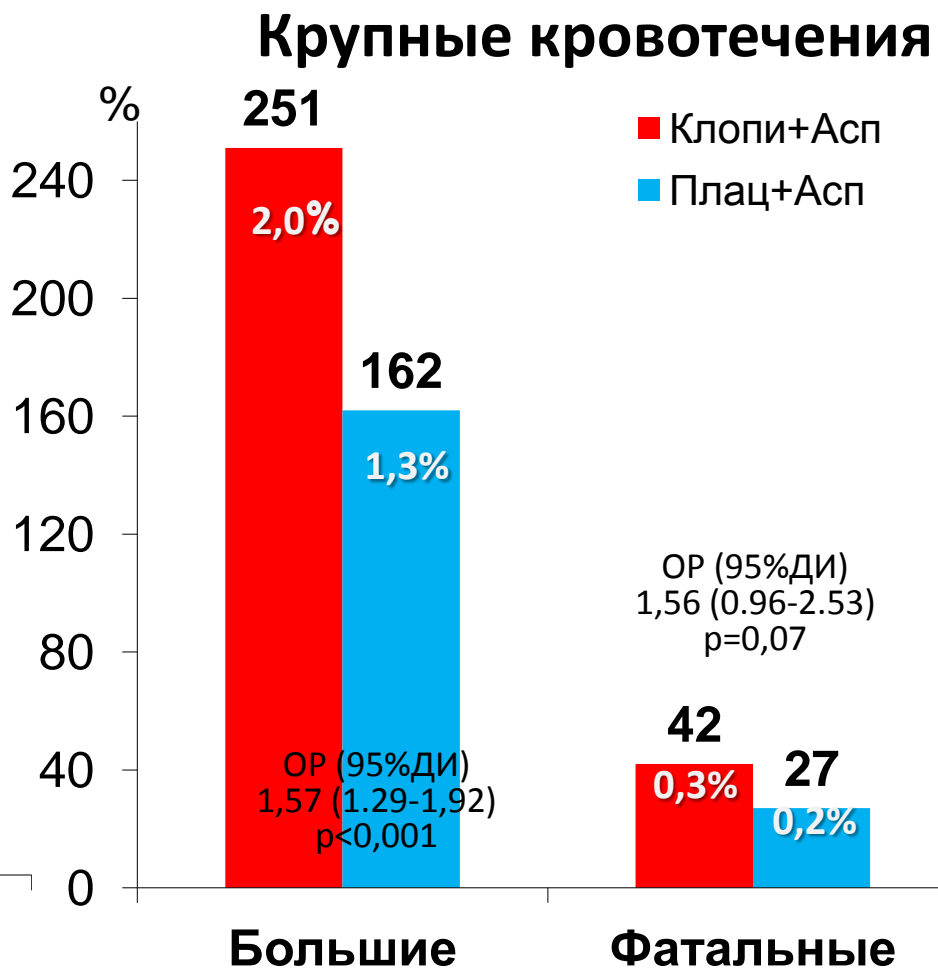
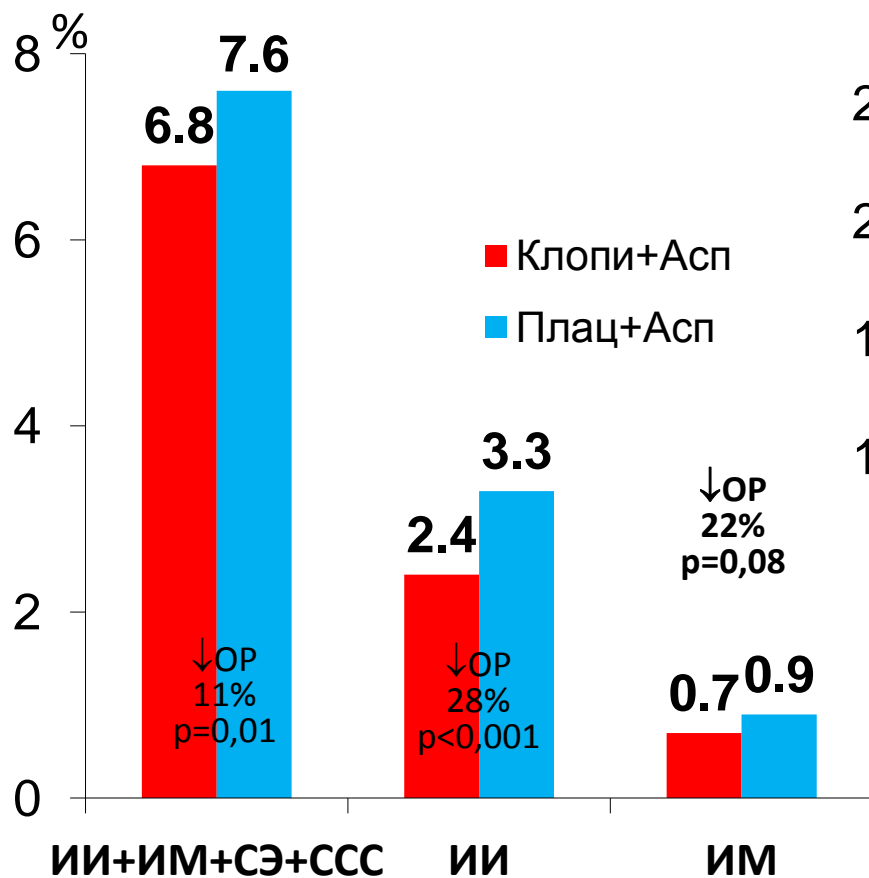


КЛОПИДОГРЕЛ

- селективная блокада АДФ-вызванной агрегации тромбоцитов
- пролекарство - действует превращаясь в печени в активный метаболит(ы)
- нет эффекта in vitro
- необратимо модифицирует рецептор P2Y₁₂ → ↓ стимуляции аденилатциклазы с помощью АДФ
- ↓ АДФ-связывающих мест без изменения афинности
- устойчивая модификация P2Y₁₂ рецептора, зависит от длительности приёма, дозы
- макс эффект в дозе 400 мг → 2 часа;
- в дозе 75 мг/день → 4-7 дней (T1/2 = 8ч.)
- функция тромбоцитов восстанавливается через 7 дней после отмены

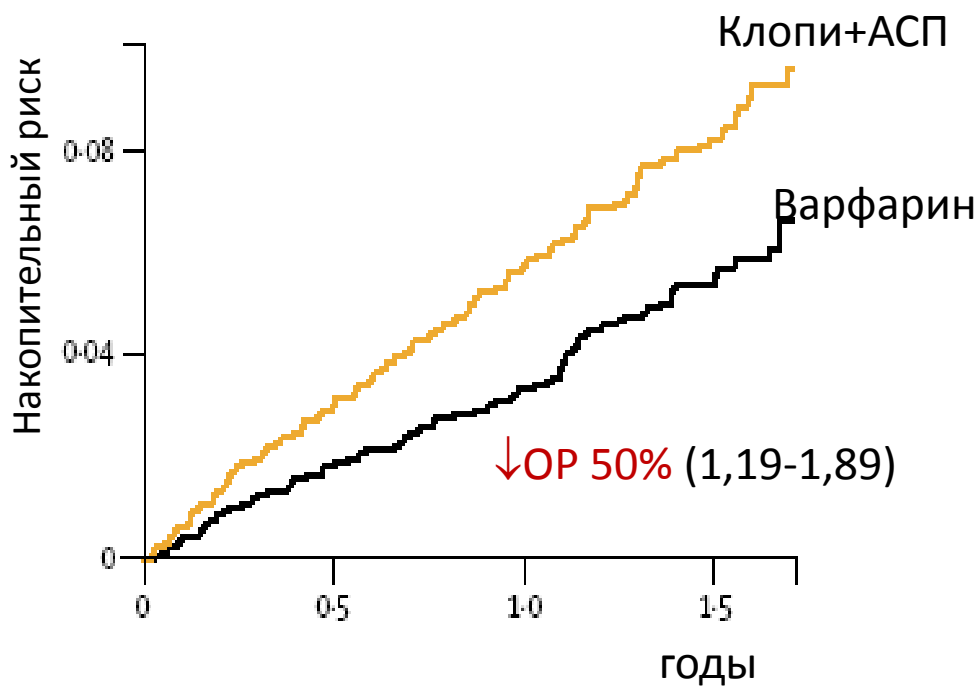
АСПИРИН+КЛОПИДОГРЕЛ ПРОТИВ АСПИРИНА У БОЛЬНЫХ ФП (ACTIVE-A)

- 7554 больных ФП, которые не могли/не хотели принимать варфарин, 580 центров
- 33 страны, Наблюдение – 3,6 лет

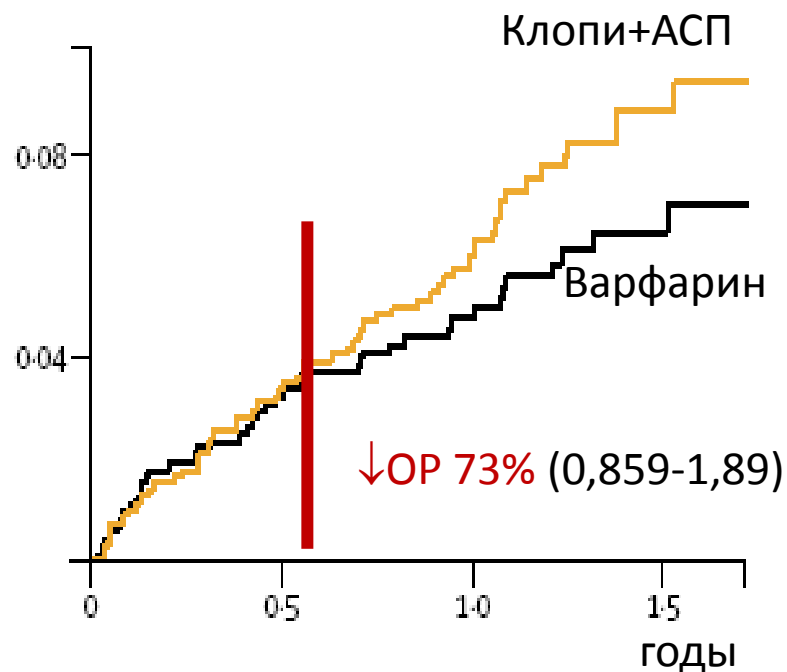


Варфарин эффективнее АСП+КЛОПИ для профилактики инсульта у больных ФП ACTIVE-W

ИНСУЛЬТ + ТЭ +ИМ +ССС



С опытом приёма варфарина

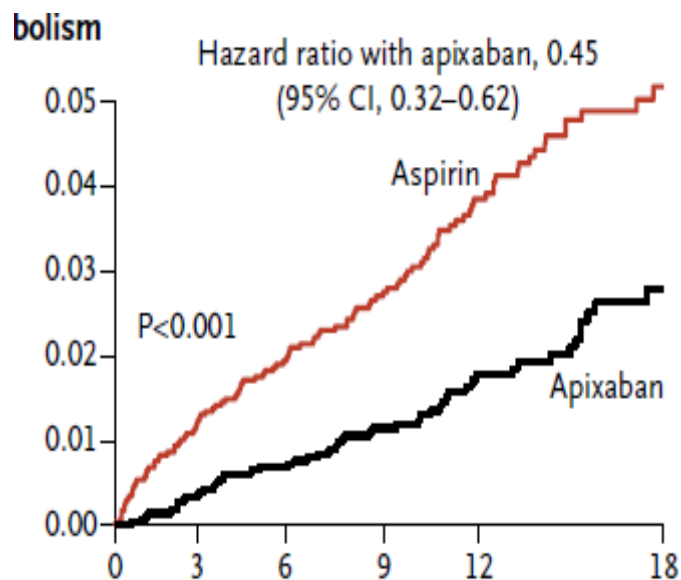


Без опыта приёма варфарина

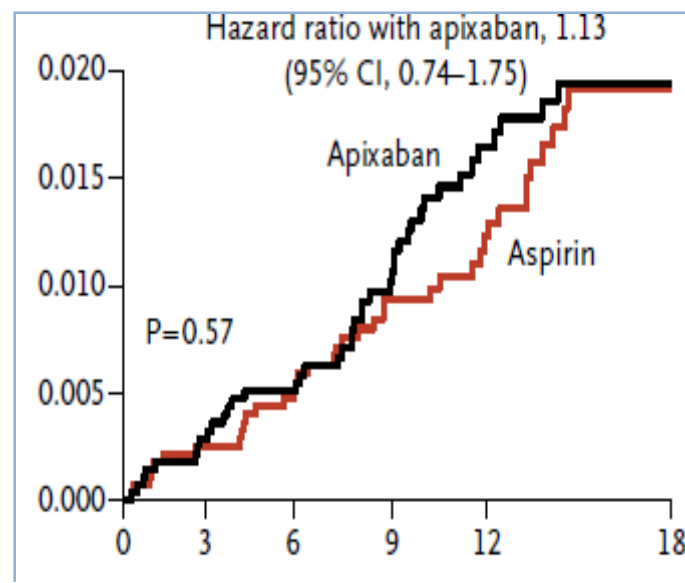
Апиксабан эффективнее аспирина при профилактике инсульта у больных ФП

Первичная конечная точка:

Σ : ИНСУЛЬТ + СТЭ



Большие кровотечения



Исследование AVERROES

Антитромботические препараты, использовавшиеся для профилактики инсульта при ФП

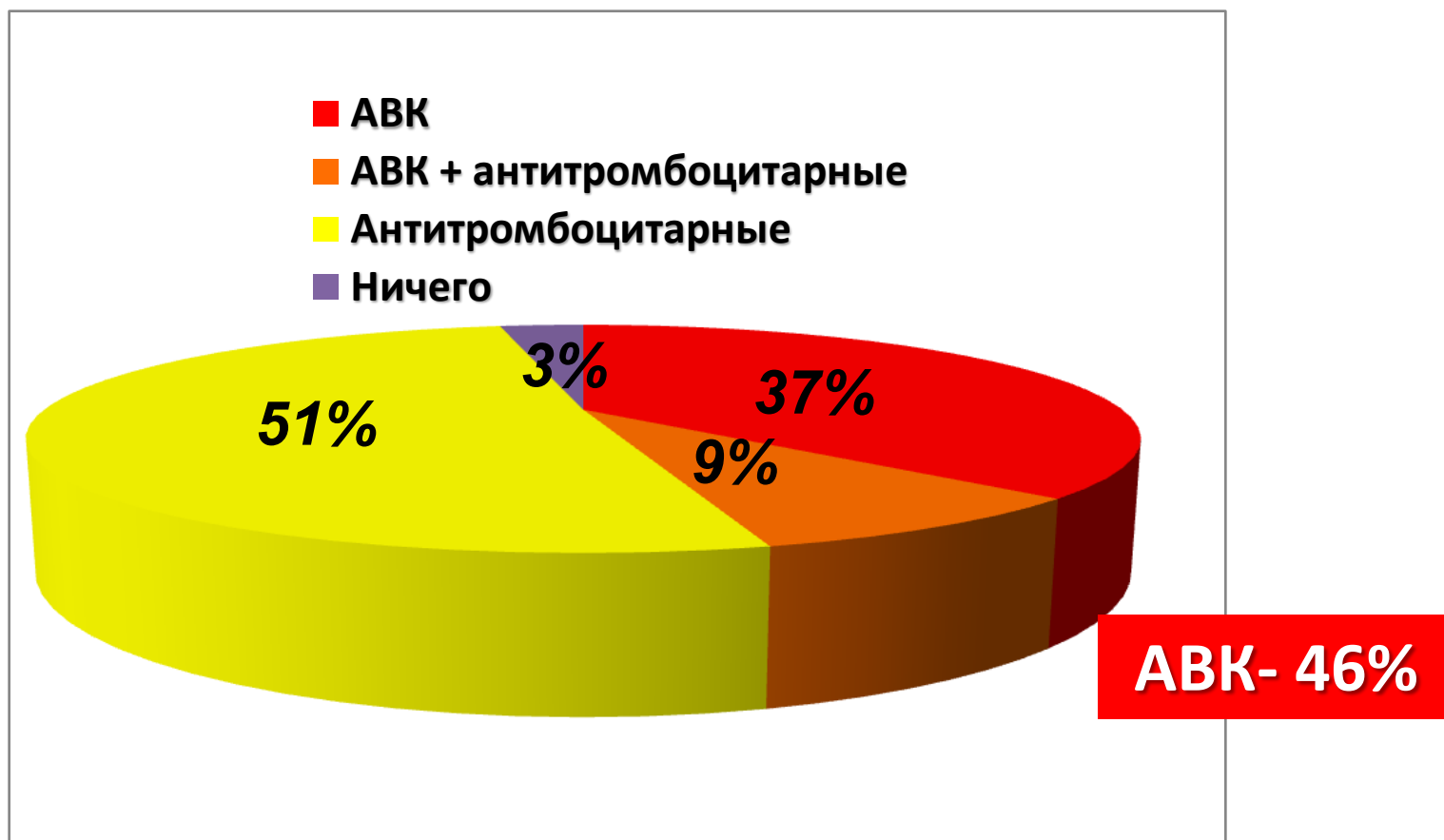
	Препарат	Характеристика
1	АВК (варфарин)	Антикоагулянт
2	Аспирин	Антиагрегант
3	Аспирин + Клопидогрел	Антиагреганты
4	Дабигатран	Новый антикоагулянт
5	Ривароксабан	Новый антикоагулянт
6	Апиксабан	Новый антикоагулянт
7	Эдоксабан	Новый антикоагулянт

Насколько часто в реальной
жизни принимают варфарин
больные фибрилляцией
предсердий?

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

(≥ 2 баллов по шкале CHADS₂)

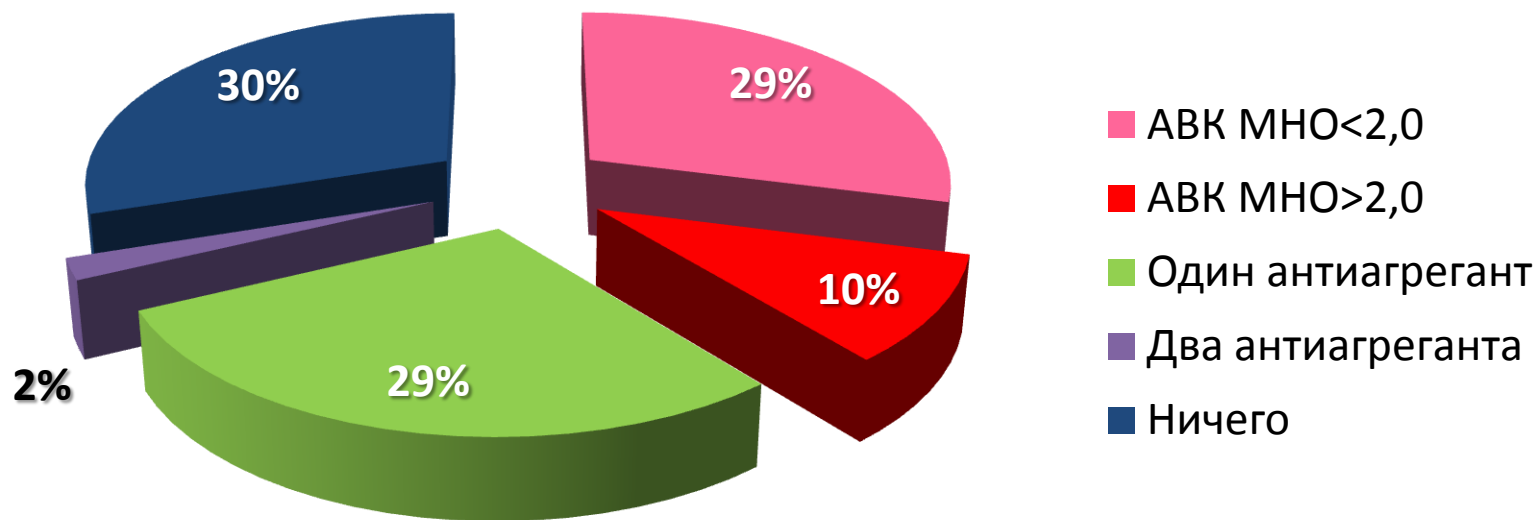
Российские данные регистра RecordAF, 2011, n=487



С.П.Голицын, 2011

Антитромботическая терапия у больных ФП к моменту развития первого ишемического инсульта

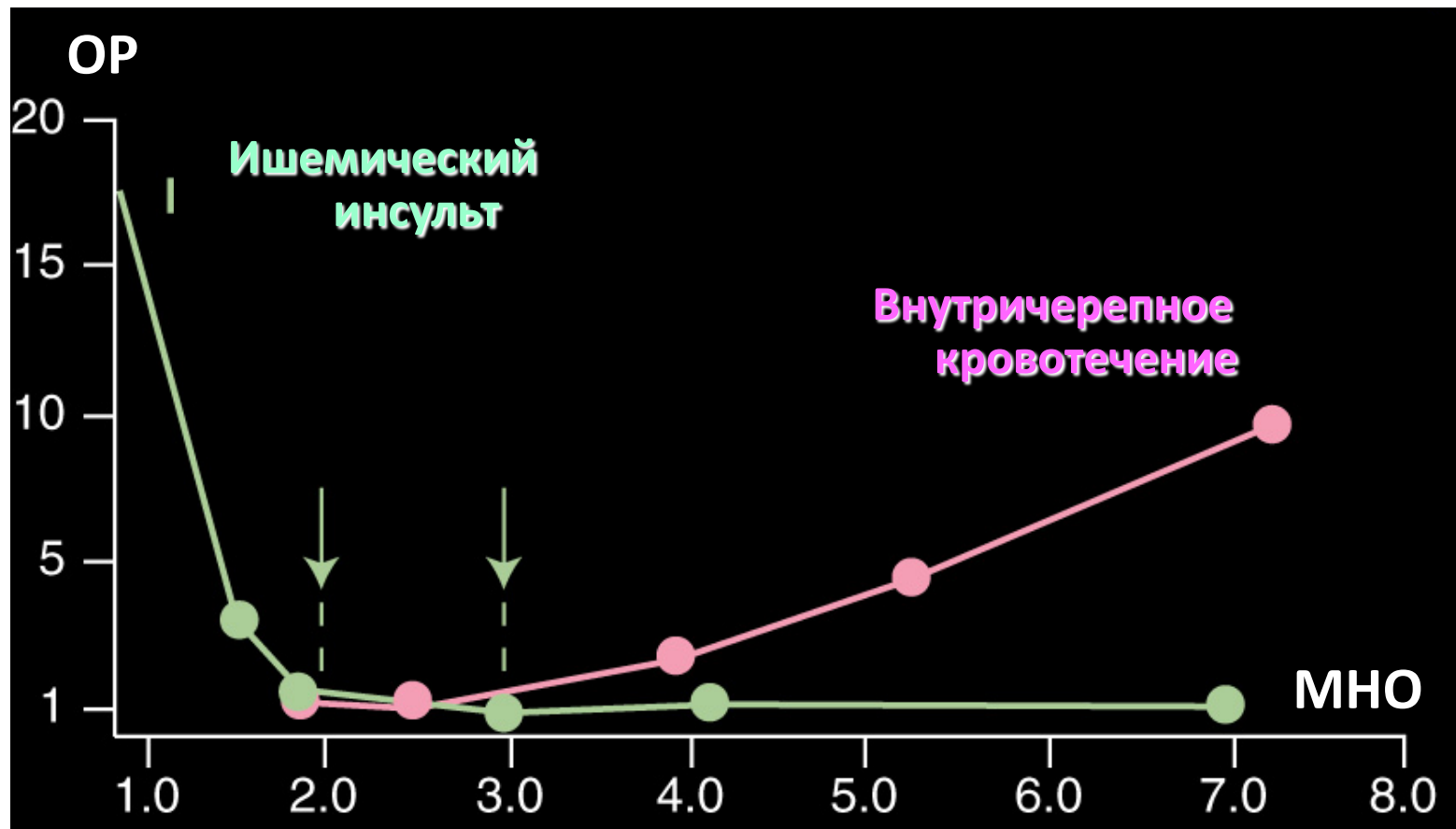
Проспективный регистр по инсульту, n=597, пациенты ФП с высоким риском ИИ/ТЭ



Только 10% больных получали адекватную терапию АВК

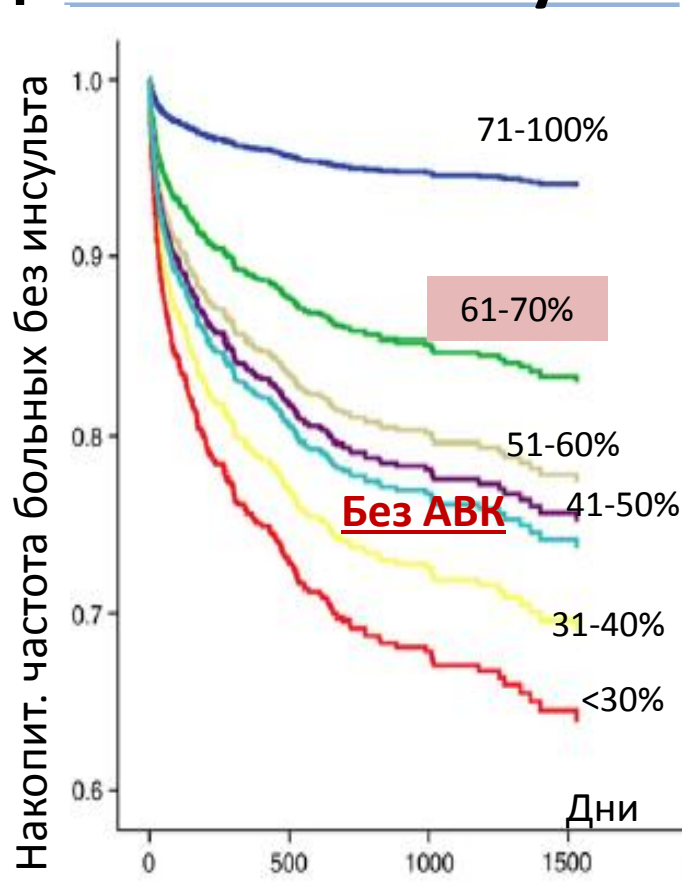
Почему варфарин назначается
далеко не всем больным с ФП?
В чём проблема?

Узкое терапевтическое окно варфарина

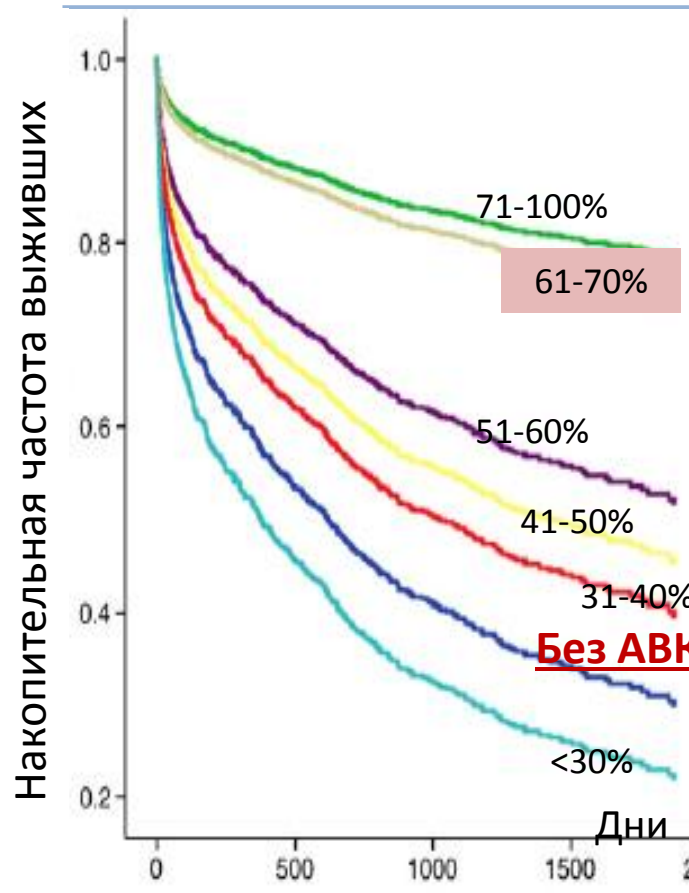


АДЕКВАТНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯЦИИ (ТТТ) И ИСХОДЫ БОЛЬНЫХ ФП С ВЫСОКИМ РИСКом ИНСУЛЬТА (CHADS₂≥2)

Дожитие без инсульта



Выживаемость



Насколько адекватна
антикоагуляция, создаваемая
варфарином у больных с ФП в
реальной жизни?

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

Коагуляционные клиники

Samsa, 2000 (n = 43)
 Menzin, 2005 (n = 600)
 Hylek, 2007 (n = 306)
 Nichol, 2008 (n = 351)

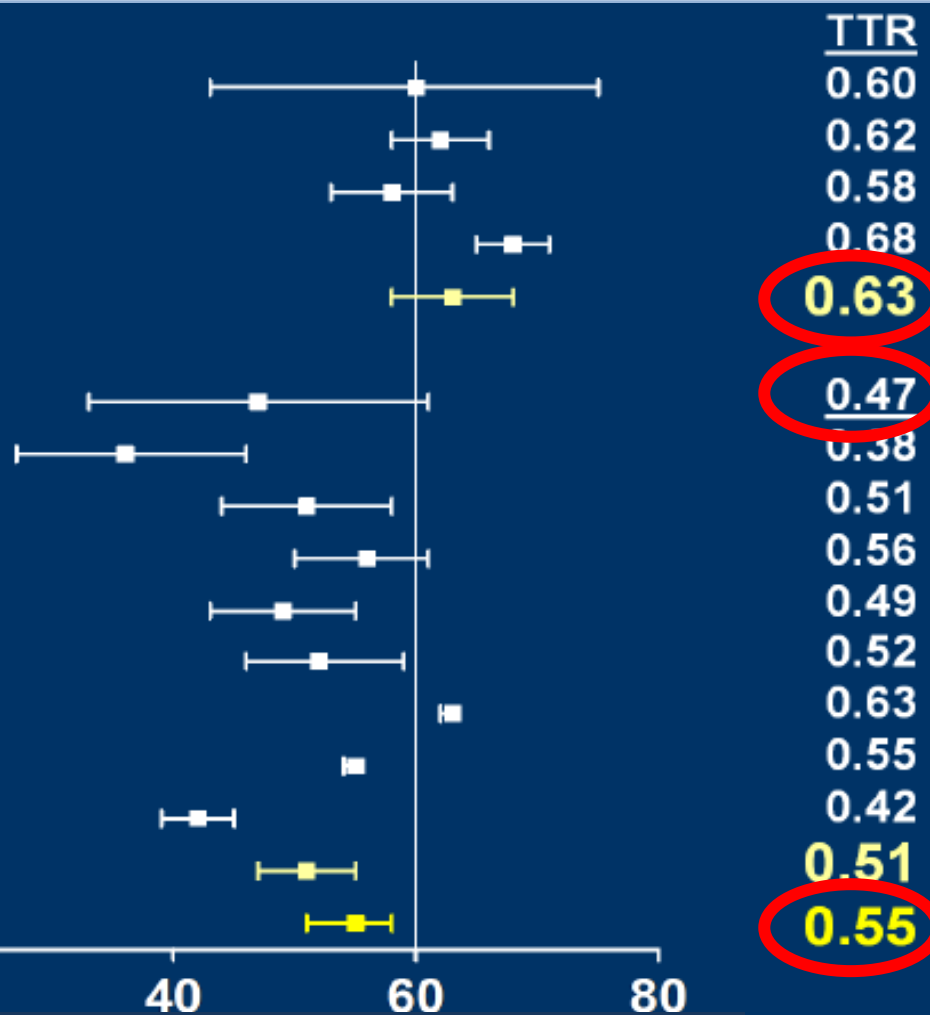
Все

Общая практика

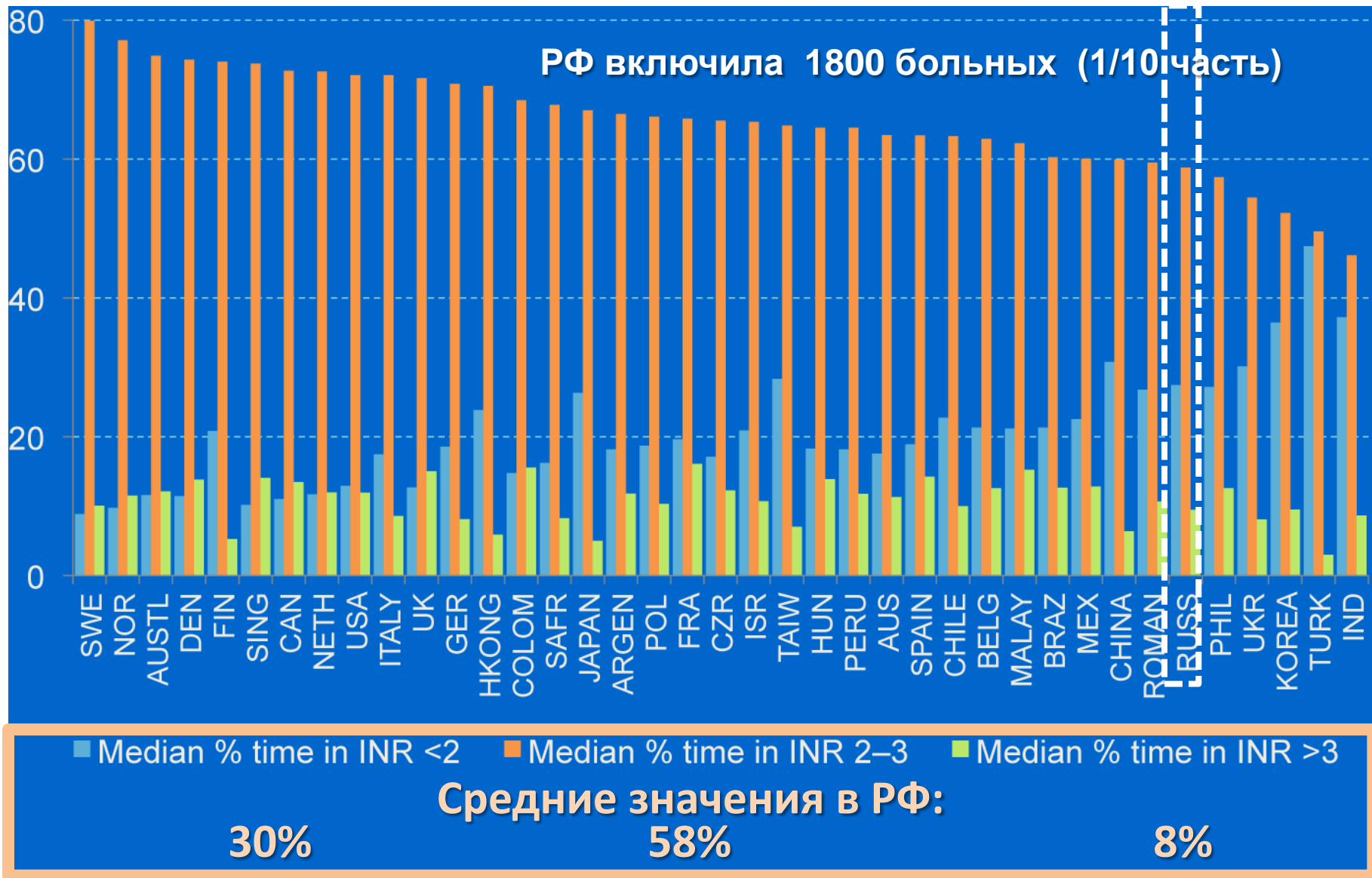
Samsa, 2000 (n = 61)
 Samsa, 2000 (n = 125)
 McCormick, 2001 (n = 174)
 Matchar, 2003 (n = 317)
 Matchar, 2003 (n = 317)
 Go, 2003 (n = 7445)
 Shen, 2007 (n = 11016)
 Nichol, 2008 (n = 756)

Все

Все



Медианы TTR* в группах варфарина в странах участниках исследования ARISTOTLE

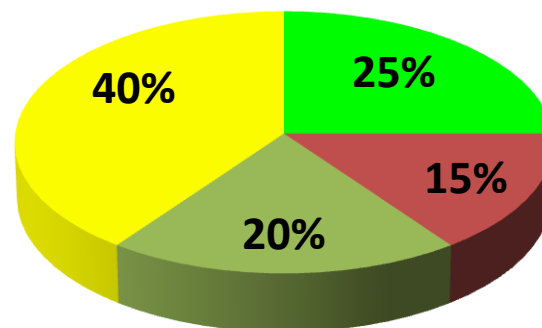


*- показатель TTR соответствует % измерений МНО, попавших в целевой диапазон, за период наблюдения

Факторы, оказывающие влияние на поддерживающую дозу варфарина

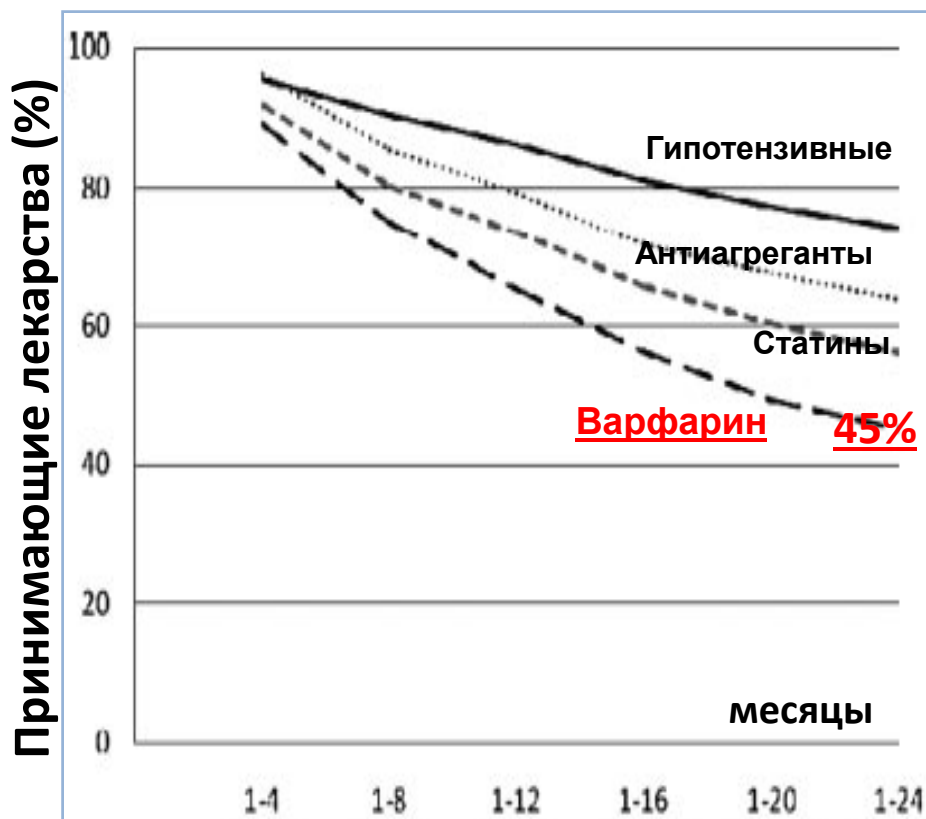
- Возраст
- Пол
- Вес
- Амиодарон
- Другие лекарства (ацетаминофен)
- Раса
- Содержание витамина К
- Декомпенсированная ХСН
- Активный рак
- Фармакогенетика варфарина

■ VKCORC1 ■ CYP2C9 ■ Возраст, пол, вес ■ Другие



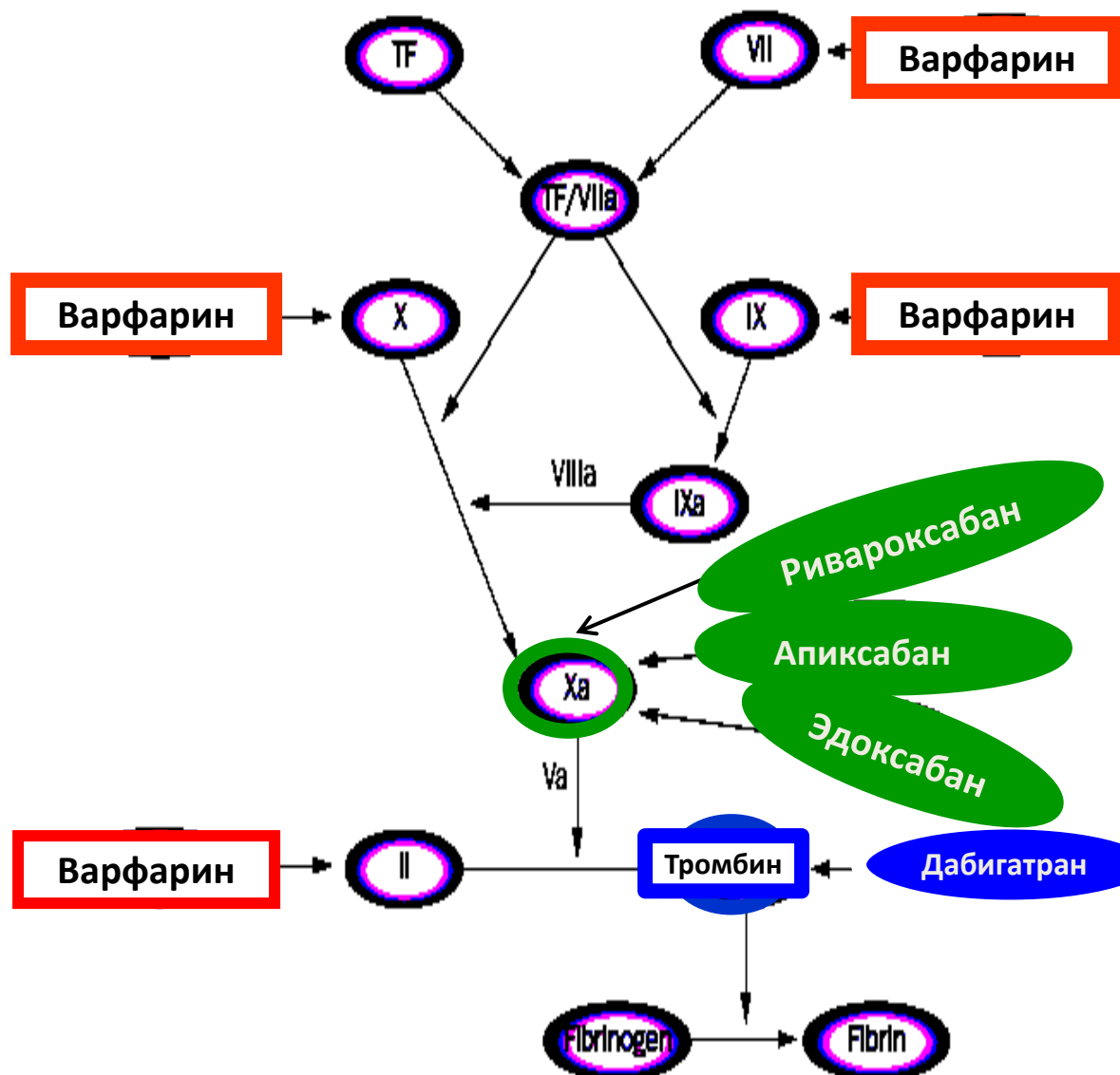
ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К НАЗНАЧЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ СРЕДИ ПЕРЕЖИВШИХ ИНСУЛЬТ

- Когорта больных из Шведского регистра по инсульту
- 21077 больных, переживших инсульт



Новые пероральные антикоагулянты

1. Прямой ингибитор тромбина – **дабигатрана этаксилат**
2. Прямой ингибитор Xa фактора – **ривароксабан**
3. Прямой ингибитор Xa фактора – **апиксабан**
4. Прямой ингибитор Xa фактора – **эдоксабан**



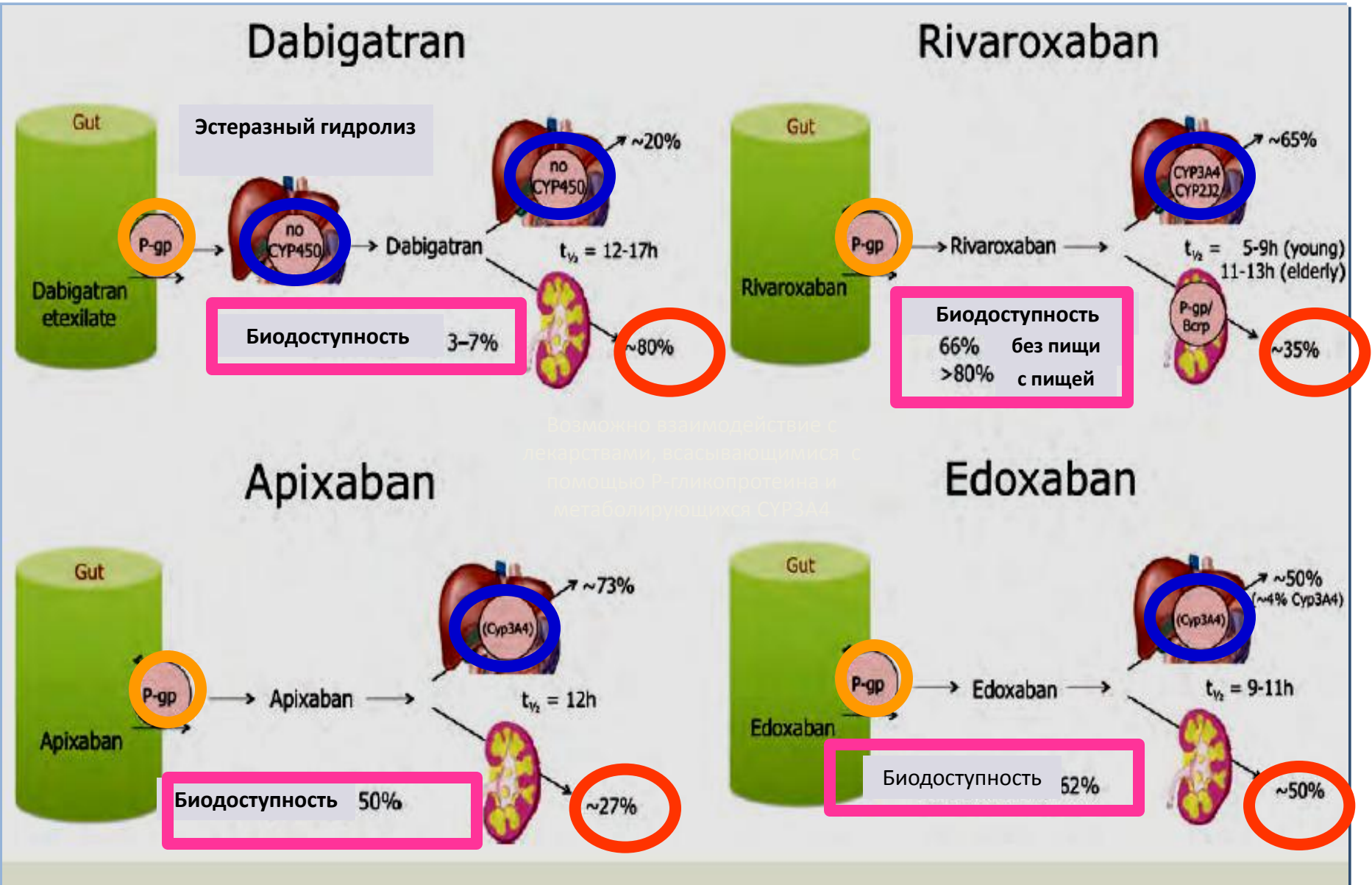
ФАРМАКОЛОГИЯ ВАРФАРИНА И НОВЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

	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 . К зависимые)	IIa	Ха	Ха	Ха
Макс.эффект	3-5 дней	1 час	2,5-4 часа	3 часа	1-2 часа
Доза	индивидуальная	150 мг х2 р в день 110 мг х2 р в день	20 мг х1 р в день 15мг х1 р в день при ХПН	5 мг х2 р в день 2,5мг х1 р в день для ВР	30 мг х1 р в день 60мг х1 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. Р-гликопротеина (амиодарон, верапамил)	Инг.СУР3А4 и Р-гликопротеина (антигрибковые, ингибиторы протеаз)	Инг.СУР3А4 и Р-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	Витамин К1 (нет в РФ)	Dabiga-bind (Fab-fragment)*	Andexanet alfa (PRT 4445)# Антидот к ингибиторам Ха ф		

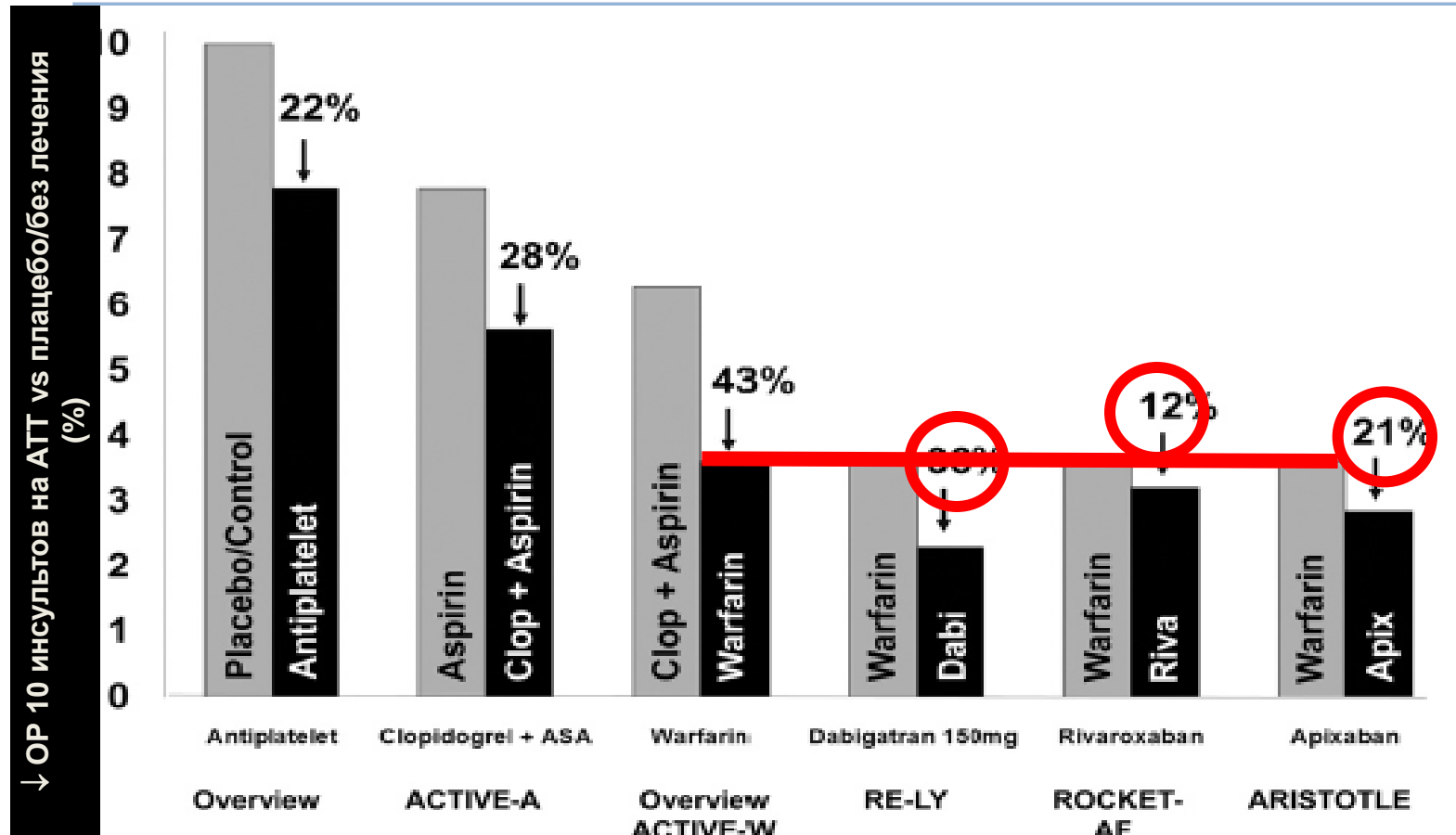
*- Schiele et al, Blood.2013 May 2;12(18):3554-62.

#- Nature Medicine, 2013, 19: 402-404

Всасывание и метаболизм новых пероральных антикоагулянтов



СНИЖЕНИЕ РИСКА ИНСУЛЬТА НА АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ



Christopher B. Granger, MD; Luciana V. Armaganijan, MD (Circulation. 2012;125:159-164.)

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

Проблемы новых антикоагулянтов

Свойство	Чем опасно при сравнении с варфарином
Короткий период T1/2	Пропуск препарата более опасен рикошетными ТЭ
Нет возможности контролировать степень создаваемой антикоагуляции	<ol style="list-style-type: none">1. Всем одинаковую дозу???2. Невозможно отследить приверженность к лечению3. Невозможно отследить степень антикоагуляции в urgentных ситуациях (Кровотечение? Срочная операция? Инсульт ?)
Нет антидота	Невозможно быстро ингибировать созданную антикоагуляцию
Взаимодействие с лекарствами (P-гликопротеин, CYP3A4)	Изучено мало
Стоимость	Стоимость 1 дня лечения (цены Московских аптек в сентябре 2012 года) <input type="checkbox"/> Дабигатран -106руб. <input type="checkbox"/> Варфарин - 3,5 -4,0 руб. - 30 руб. (Коагучек и 5 лет жизни)
ХПН	в Европе противопоказаны при клиренсе креатинина <30 мл/мин, в США <15 мл/мин
ФП + пороки сердца/иск. клапаны	Не изучено. У дабигатрана – отрицательный опыт

noat.ru