

# **Проблема кровотечений при длительном применении антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий**

Проф. Е.П.Панченко

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова

ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Москва

# 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



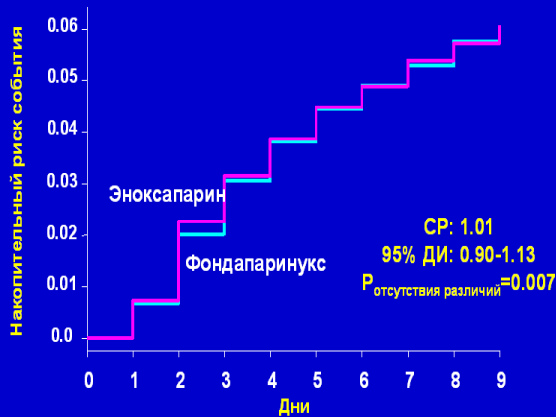
**Геморрагические осложнения –  
краеугольный камень  
антикоагулянтной терапии**

**Кровотечения ухудшают исходы  
больных, получающих  
антитромботическую терапию**



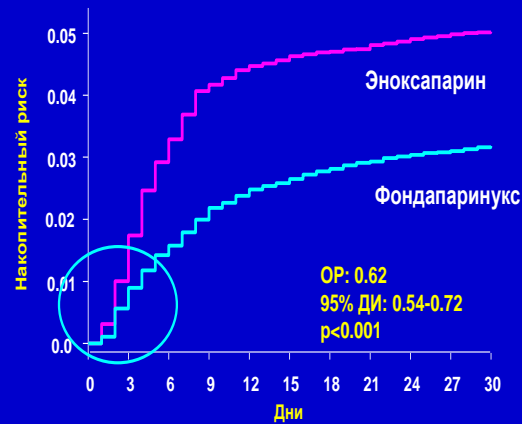
# ЧАСТОТА КРОВОТЕЧЕНИЙ ОПРЕДЕЛЯЕТ ИСХОДЫ У БОЛЬНЫХ ОКС БЕЗ ПОДЪЁМА ST (РЕЗУЛЬТАТЫ OASIS 5)

## СМЕРТЬ, ИМ, РЕФРАКТЕРНАЯ ИШЕМИЯ ЗА 9 ДНЕЙ



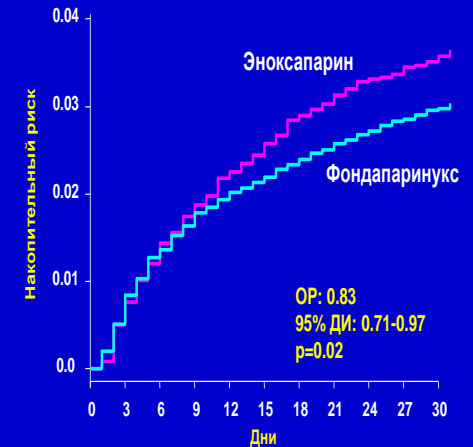
Фондапаринукс: 5.8% (n=579)  
Эноксапарин: 5.7% (n=573)

## Большие кровотечения за 30 дней OASIS-5



Фондапаринукс: 3.1% (n=313)  
Эноксапарин: 5.0% (n=494)

## Смертность за 30 дней OASIS-5



Фондапаринукс: 2.9% (n=295)  
Эноксапарин: 3.5% (n=352)

**Как часто встречаются  
кровотечения при длительной  
антикоагулянтной терапии у  
больных фибрилляцией  
предсердий?**

# Частота больших кровотечений у больных ФП при различных вариантах АТТ

АСПИРИН	АСПИРИН + КЛОПИДОГРЕЛ	ВАРФАРИН
1,3%(ACTIVE-A) 1,2%(AVERROES)	2,0% (ACTIVE-W)	1,5-3,0%

# МНОГОКОМПОНЕНТНАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ФП

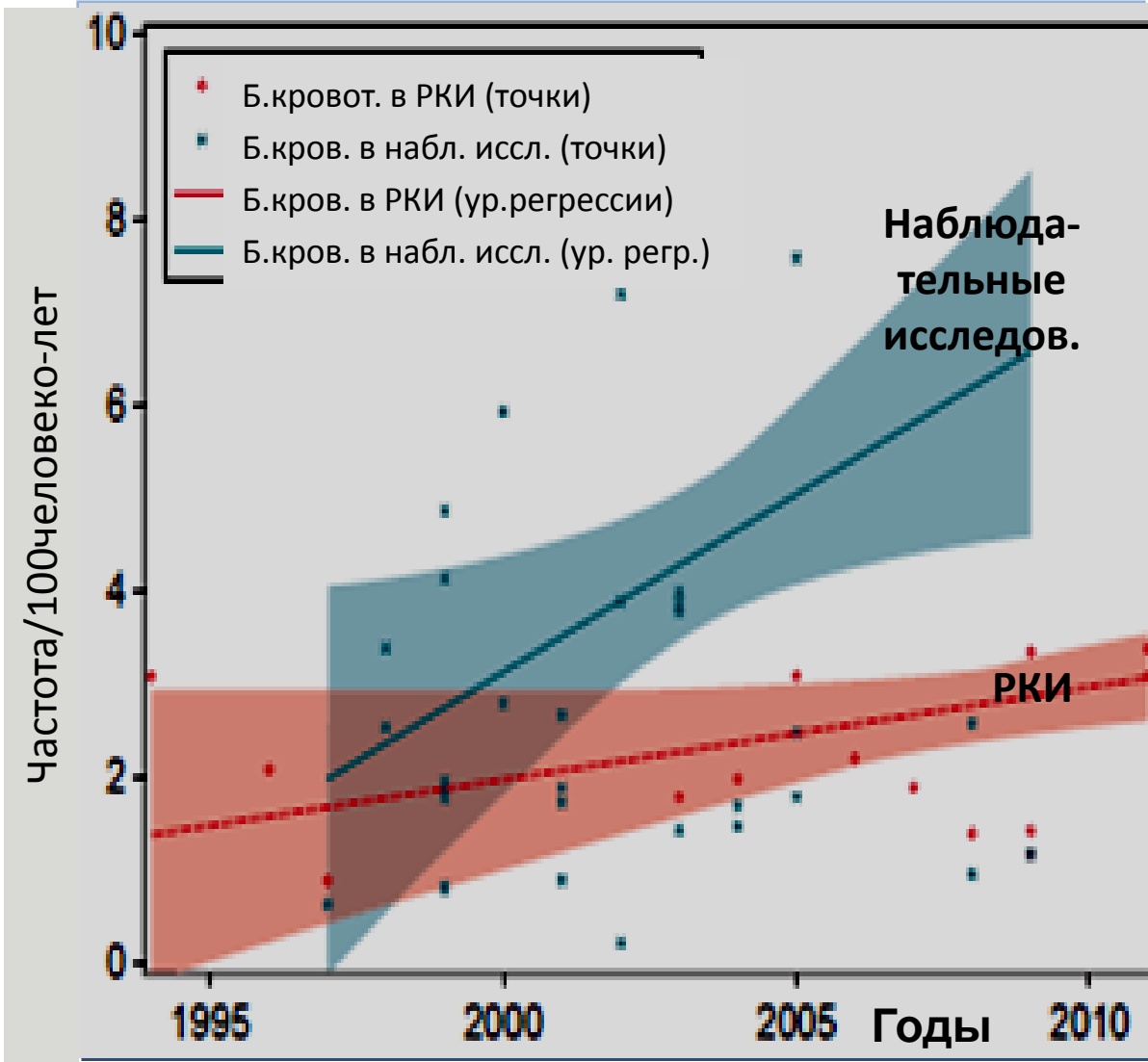
- 70760 больных с вновь диагностированной ФП (UKGPRD)
- 1993-2008 гг.
- 10850 больных имели кровотечения за период наблюдения

Антитромботическая терапия	ОР	95% ДИ
<b>Варфарин</b>	<b>2,08</b>	<b>1,95-2,23</b>
<b>Клопидогрел</b>	<b>1,57</b>	<b>1,37-1,81</b>
<b>Аспирин</b>	<b>1,25</b>	<b>1,17-1,34</b>
Аспирин+клопидогрел	1,68	1,44-1,97
Варфарин+Аспирин	<u>2,87</u>	2,58-3,19
Варфарин +Клопидогрел	<u>2,74</u>	2,14-3,51
Варфарин+Аспирин+Клопидогрел	<u>3,75</u>	2,7-5,19

# **Варфарин и кровотечения у больных ФП**



# Большие кровотечения у больных ФП, получающих АВК



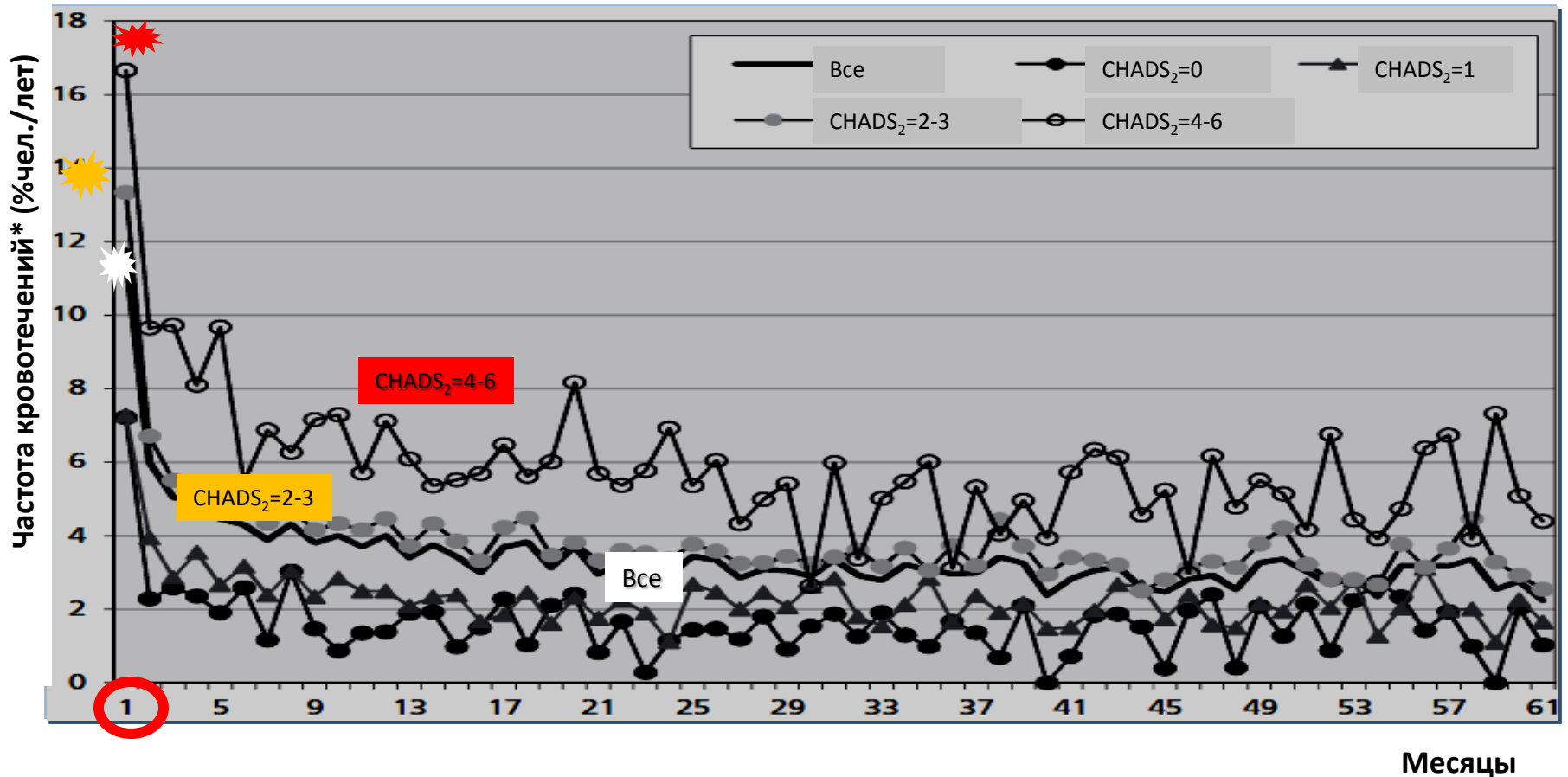
# Частота посещений врача в связи с кровотечениями у больных ФП получающих варфарин

125195 больных ФП, начавших лечение варфарином (1997-2008)

Частота больших кровотечений в целом - 3,8% в год,

В 1-й месяц: у всех -11,8%; у больных ФП с CHADS<sub>2</sub>>4 -16,7%;

За 5 лет - 8,7% обратились в стационар в связи с кровотечением, 18,1% умерли в стационаре или в течение 7 дней после выписки

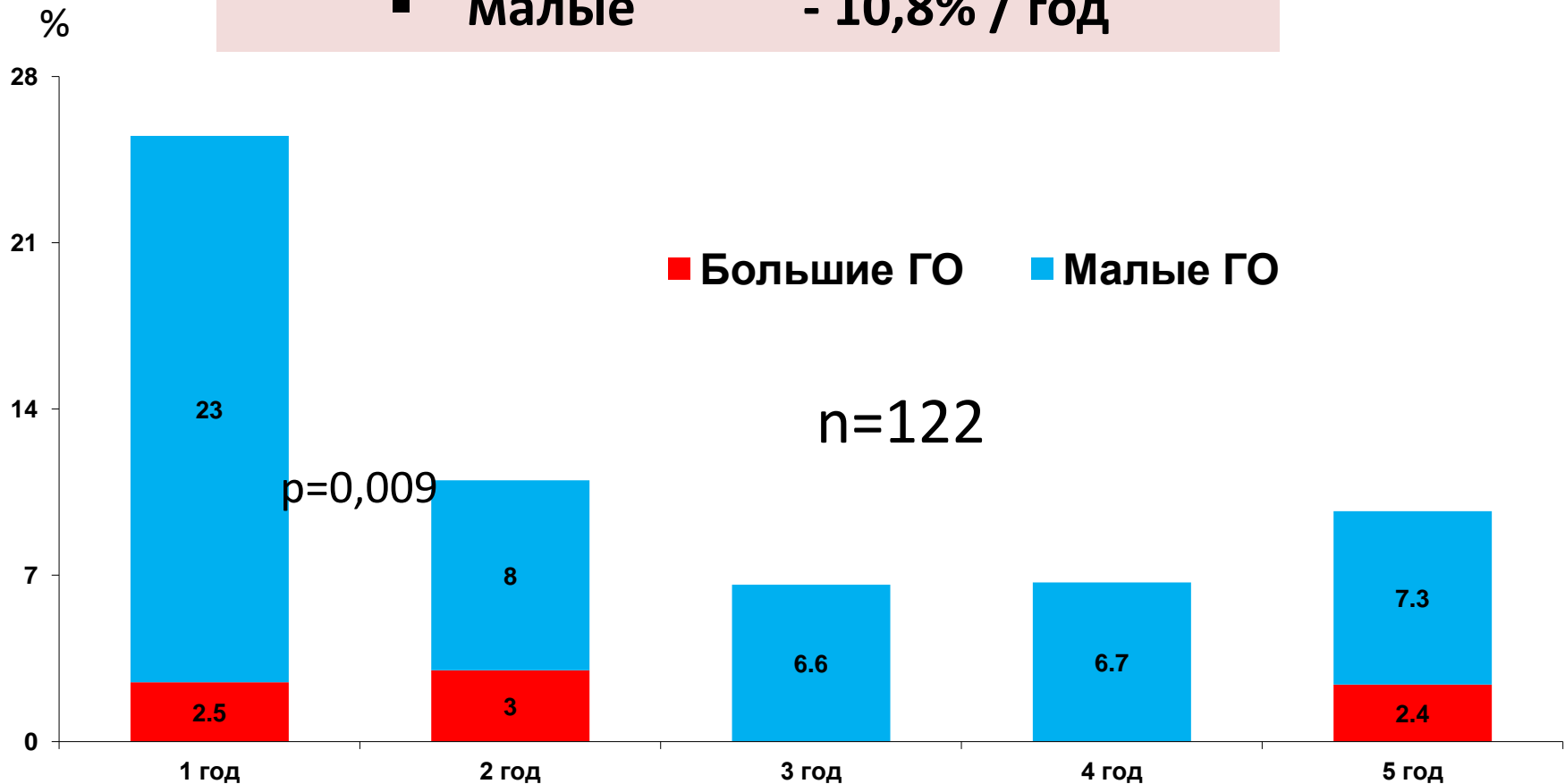


# ЧАСТОТА КРОВОТЕЧЕНИЙ В ТЕЧЕНИЕ 5 ЛЕТ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ

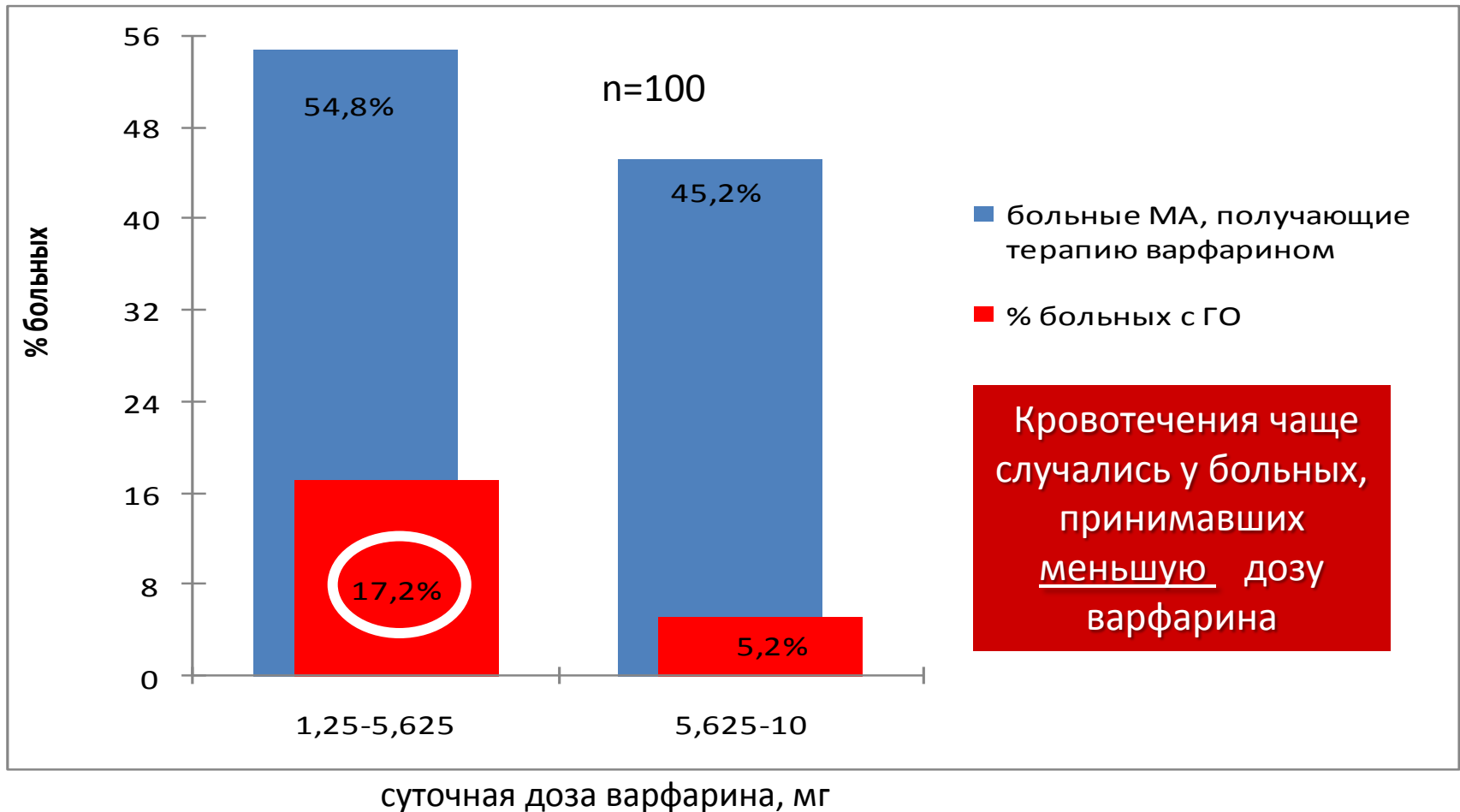
Кровотечения (все) - 12,6% / год

▪ большие - 1,6% / год

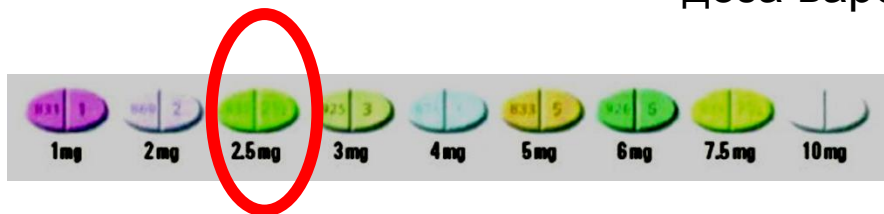
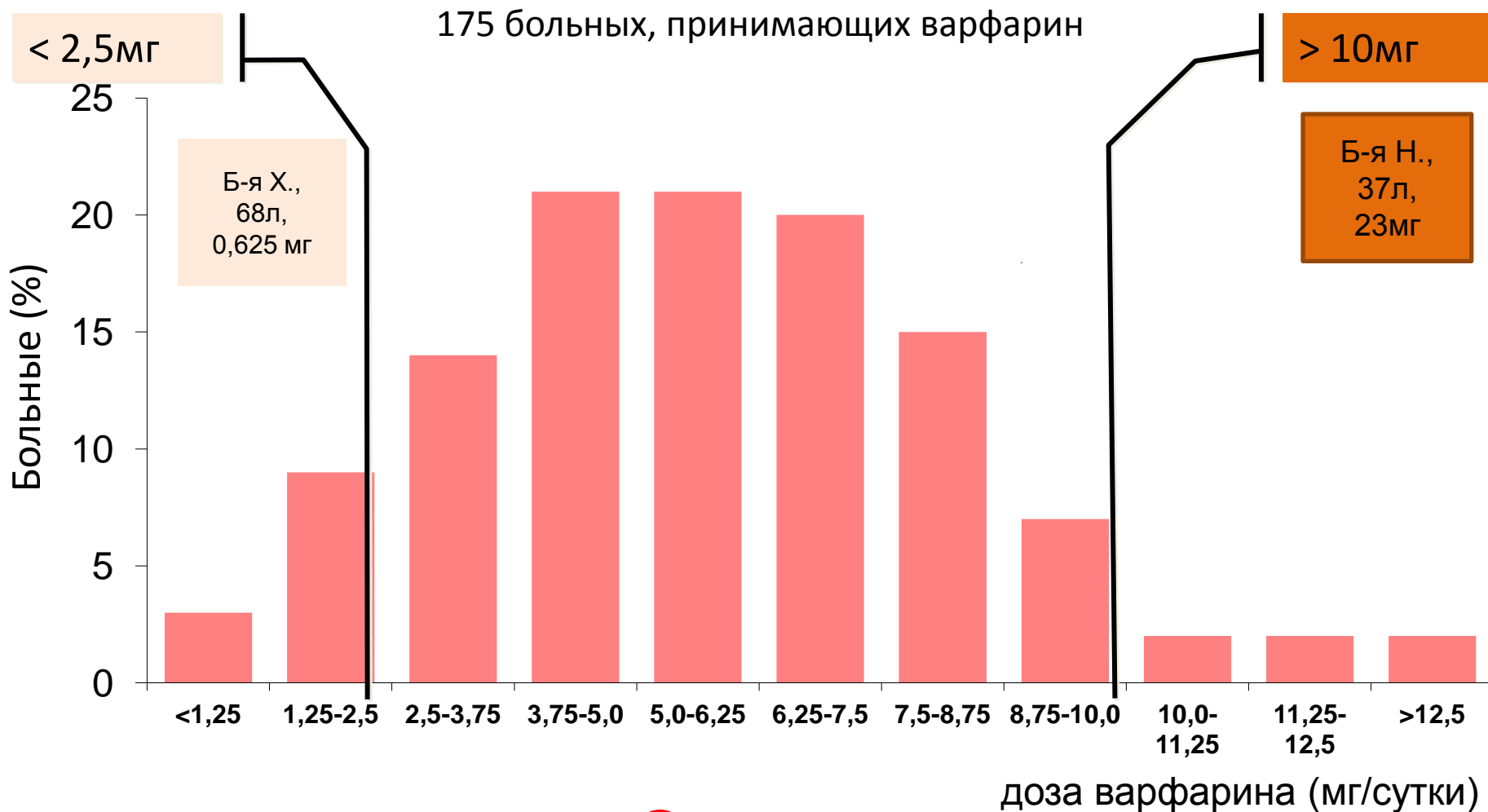
▪ малые - 10,8% / год



# ЧАСТОТА КРОВОТЕЧЕНИЙ И ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ДОЗА ВАРФАРИНА



# ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ДОЗЫ ВАРФАРИНА



## 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)

# Рекомендации FDA по дозам варфарина в США, февраль 2010

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
-1639						
GG	5-7 мг	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2,0 мг
GA	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг
AA	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг

- ✓ Кроме этого, необходимо учитывать возраст, пол и сопутствующую терапию

# Доступный сайт [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org) (алгоритм Gage)

**Required Patient Information**

Age: 72 Sex: Male Ethnicity: Non-Hispanic  
 Race: White, Caucasian, or Middle Eastern  
 Weight: 194 lbs or 88 kgs BSA 2.05  
 Height: (5 feet and 10 inches) or (177 cms)  
 Smokes: No Liver Disease: No  
 Indication: Atrial fibrillation  
 Baseline INR: 1.0 Target INR: 2.5  Randomize & Blind  
 Amiodarone/Cordarone® Dose: 0 mg/day  
 Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor: Atorvastatin/Initor®/Caduet®  
 Any azole (eg. Fluconazole): No  
 Sulfamethoxazole/Septre/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim: No

**Genetic Information**

VKORC1-1639/3673: GG (warfarin insensitive) ←  
 CYP4F2 V433M: Not available/pending  
 GGCX rs11676382: Not available/pending  
 CYP2C9\*2: CC (wildtype) ←  
 CYP2C9\*3: AA (wildtype) ←  
 CYP2C9\*5: Not available/pending  
 CYP2C9\*6: Not available/pending

**генотип GG**  
**генотип 1\*1**

**Required Patient Information**

Age: 71 Sex: Male Ethnicity: Non-Hispanic  
 Race: White, Caucasian, or Middle Eastern  
 Weight: 180 lbs or 82 kgs BSA 1.95  
 Height: (5 feet and 8 inches) or (172 cms)  
 Smokes: No Liver Disease: No  
 Indication: Atrial fibrillation  
 Baseline INR: 1.0 Target INR: 2.5  Randomize & Blind  
 Amiodarone/Cordarone® Dose: 0 mg/day  
 Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor: Atorvastatin/Initor®/Caduet®  
 Any azole (eg. Fluconazole): No  
 Sulfamethoxazole/Septre/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim: No

**Genetic Information**

VKORC1-1639/3673: AA (warfarin sensitive) ←  
 CYP4F2 V433M: Not available/pending  
 GGCX rs11676382: Not available/pending  
 CYP2C9\*2: CC (wildtype) ←  
 CYP2C9\*3: CC (homozygous mutant) ←  
 CYP2C9\*5: Not available/pending  
 CYP2C9\*6: Not available/pending


**генотип AA**  
**аллельный вариант CYP2C9\*3 \*3**

**Estimate of Warfarin Dose**

Estimated therapeutic dose: **6.2 mg/day.\***

\*To have the INR rise quickly, prescribe ~50% more than this dose (e.g., 9 mg) for the initial 1 or 2 days.

[Click here](#) to get an IWPC estimate.

Today's prescribed dose:  mg. 


**поддерживающая доза 6,2мг**

**Estimate of Warfarin Dose**

Estimated **mini-loading dose: 3.2 mg** for initial w  
 Estimated therapeutic dose: **1.4 mg/day.\***

\*To have the INR rise quickly, prescribe ~50% more than the mini-loading dose (e.g., 4.5 mg) for the initial 1 or 2 days.

[Click here](#) to get an IWPC estimate.

Today's prescribed dose:  mg. 

**насыщающая доза 3,2мг, поддерживающая доза 1,4мг**



## Распределение генотипов больных (%)

N=236	CYP2C9						Total VKORC1
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3	
G/G	26,87	7,93	2,64	0,44	0,88	0	38,76
A/G	29,99	5,29	8,81	0,44	2,2	0	46,7
A/A	11,45	0,44	1,76	0	0,44	0,44	14,53
Total CYP2C9	68,28	13,66	13,21	0,88	3,52	0,44	100

☐ Частота комбинаций с наибольшей чувствительностью к варфарину  
(AA VKORC1 +CYP2C9\*2/\*2 +CYP2C9\*3/\*3 + CYP2C9\*2/\*3 **-19,37%**)

# Конечные точки: эффективность и безопасность

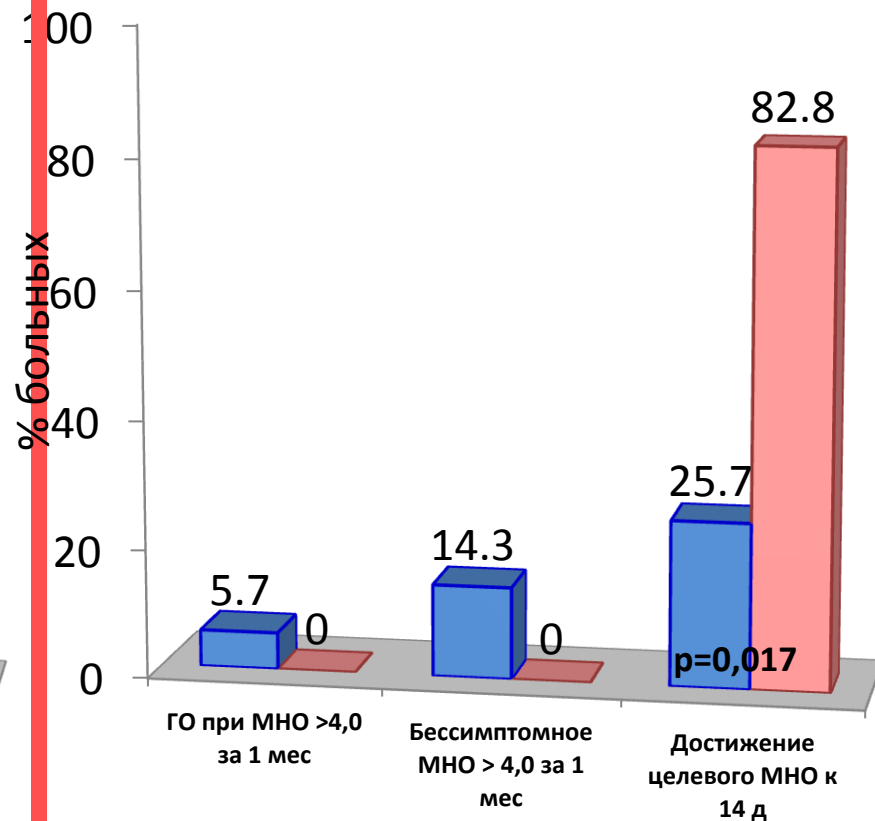
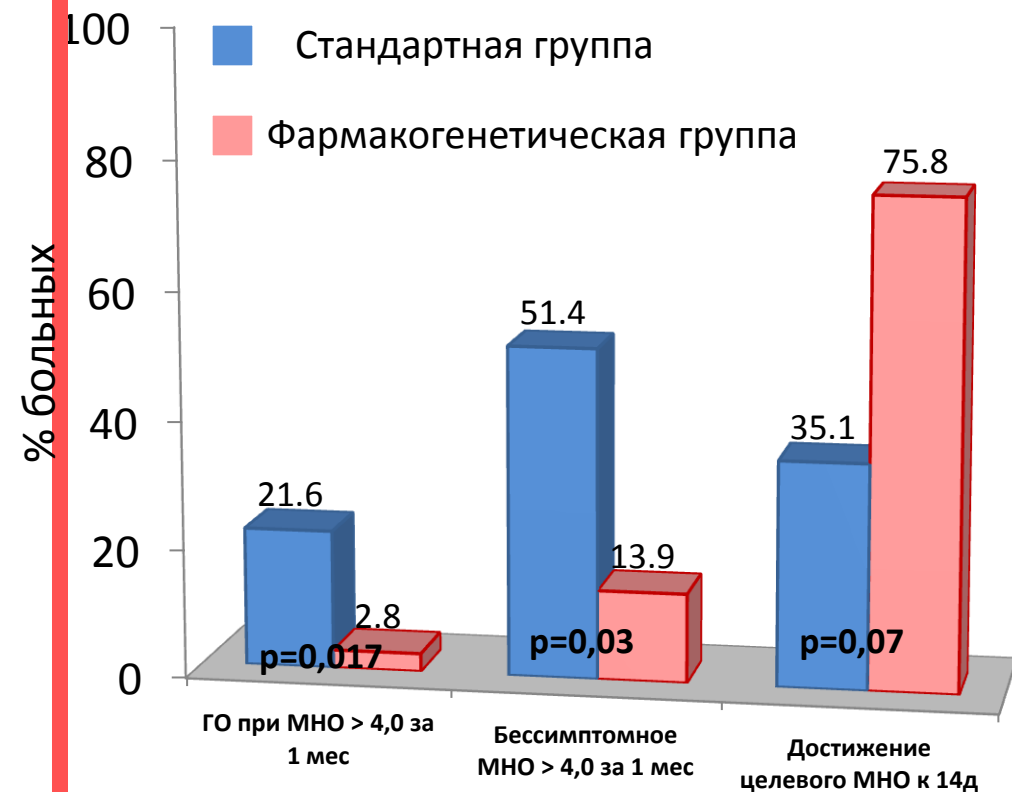
Показатель	Группа 1 Фармакогенетическая N=110	Группа 2 Стандартная N=117	P
Время до достижения целевого МНО, дни	12,4±5,0	19,8±8,14	0,047
% больных с величиной TTR*≥60%	68,2	35	0,0059
Все кровотечения за 1-й месяц, %	12,7	14,5	NS
Кровотечения за 1-й месяц при МНО≥4,0, %	2,7	10,3	0,035
Частота значений МНО≥4,0 за 1-й месяц	9,1	29,9	0,0016
Все кровотечения за 6 месяцев, %	18,2	23,1	NS
- из них большие	0	5,1	0,030
- из них малые	18,2	18	NS

\*- TTR – процент измерений МНО, попавших в целевой диапазон

# Кому фармакогенетический подход принесёт очевидную пользу ?

Носители:  $*2/*2 + *3/*3 + *2/*3 + AA VKORC1 +$   
 одновременное носительство как минимум двух  
 гетерозигот *CYP2C9* и *VKORC1* (33,47%)

Носители «дикого генотипа» генов *VKORC1*  
 и *CYP2C9* (26,9%)



Исследование фармакогенетики варфарина позволяет быстрее подобрать адекватную дозу варфарина и уменьшает частоту кровотечений, связанных с передозировкой варфарина, но только у 20% от всех нуждающихся в терапии

**Частота кровотечений на аспирине и  
комбинации аспирин + клопидогрел  
у больных ФП**

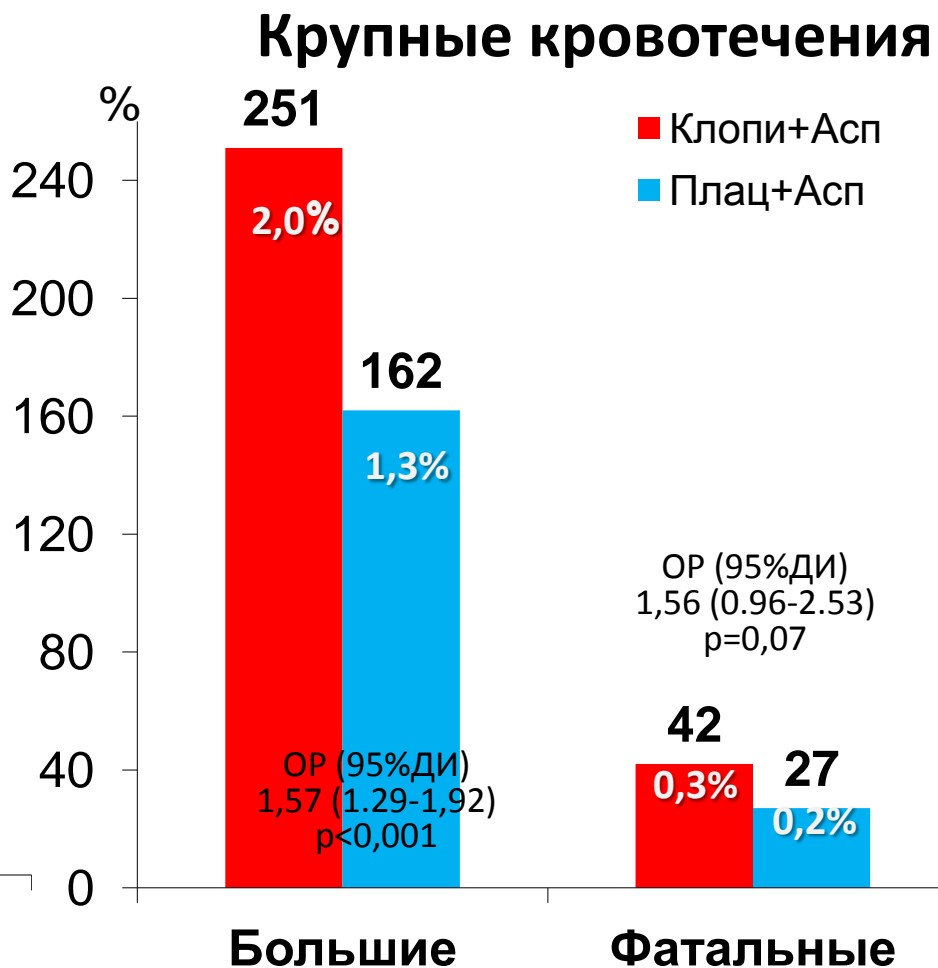
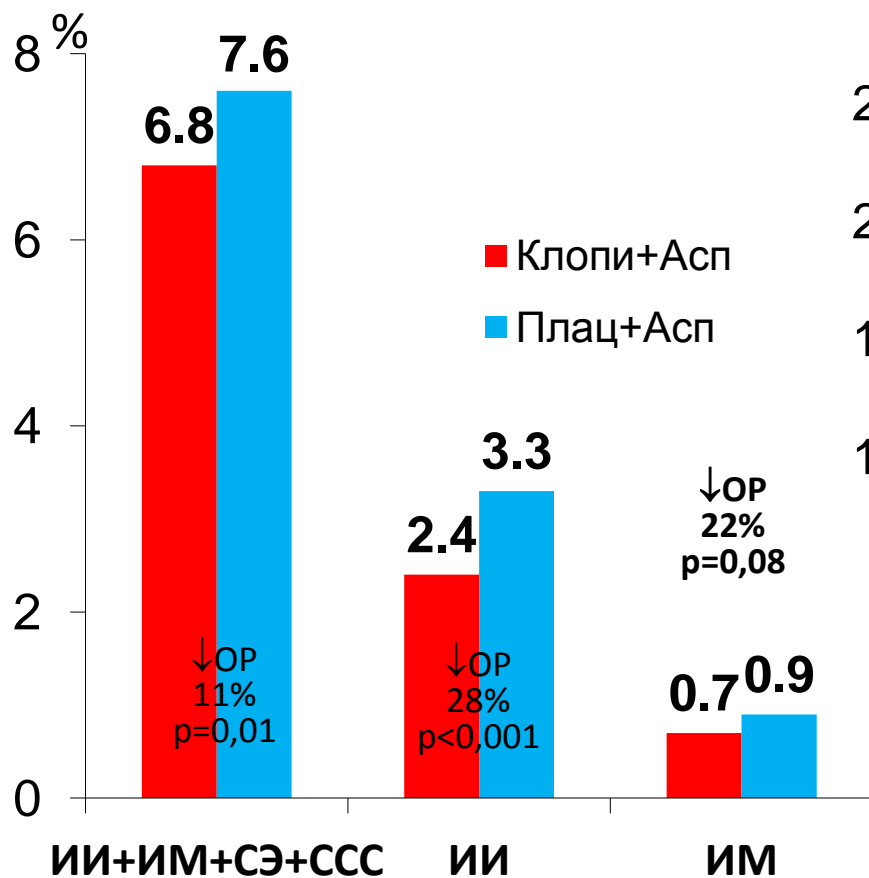
# КРОВОТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ФП, получающих АСПИРИН

( по данным исследования AVERROES, n=2791)

Вид кровотечения	% в год
<b>БОЛЬШИЕ</b>	<b>1,2</b>
- В/черепные	0,4
- Субдуральные	0,1
- Др. в/черепные	0,1
- <b>Экстракраниальные</b>	<b>0,9</b>
- ЖКТ	0,4
- Не ЖКТ кровотечения	0,4
- Фатальные	0,2
<b>КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ</b>	<b>2,7</b>
<b>МАЛЫЕ</b>	<b>5,0</b>

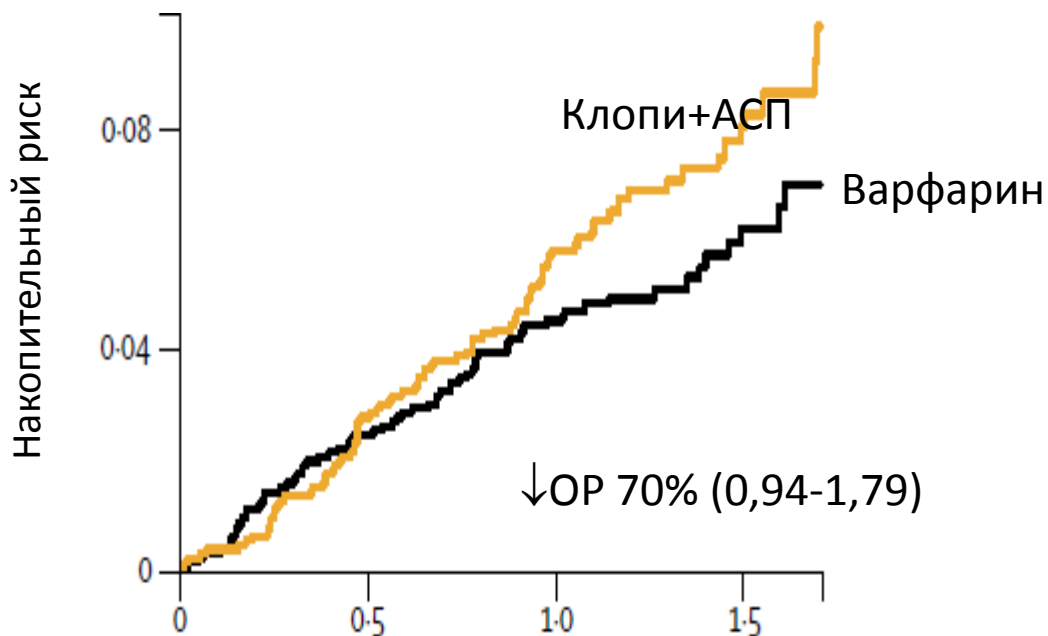
# АСПИРИН+КЛОПИДОГРЕЛ ПРОТИВ АСПИРИНА У БОЛЬНЫХ ФП (ACTIVE-A)

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

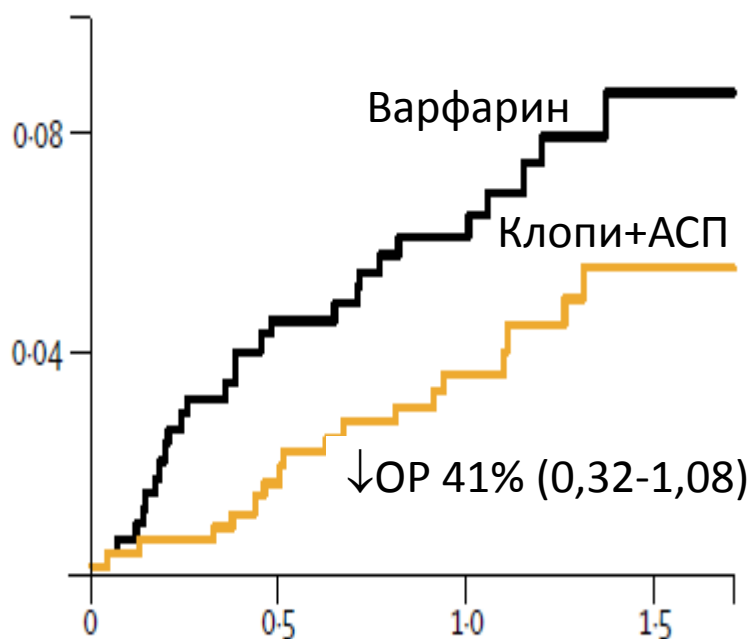


# Варфарин против АСП+КЛОПИ для профилактики инсульта у больных ФП ACTIVE-W

## БОЛЬШИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ



С опытом приёма варфарина



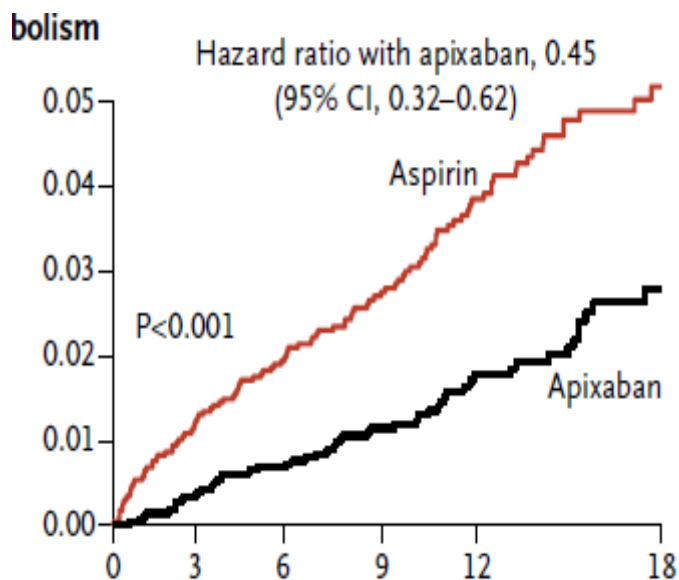
Без опыта приёма варфарина



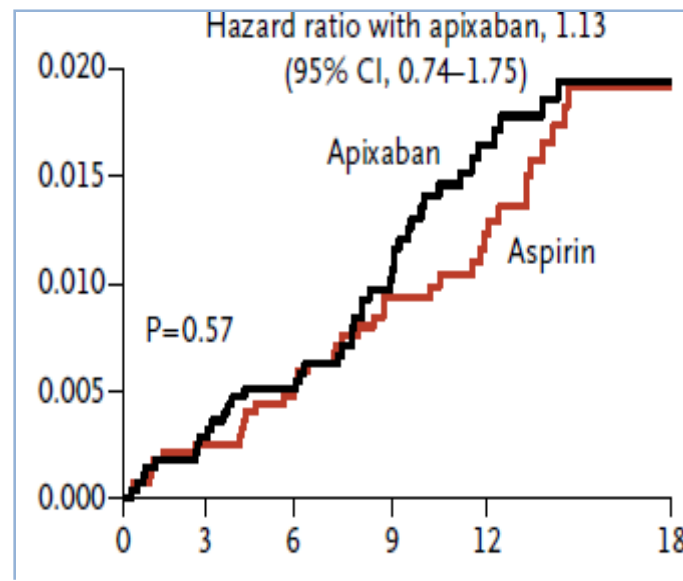
# Апиксабан эффективнее аспирин при профилактике инсульта у больных ФП

Первичная конечная точка:

$\Sigma$ : ИНСУЛЬТ + СТЭ



Большие кровотечения



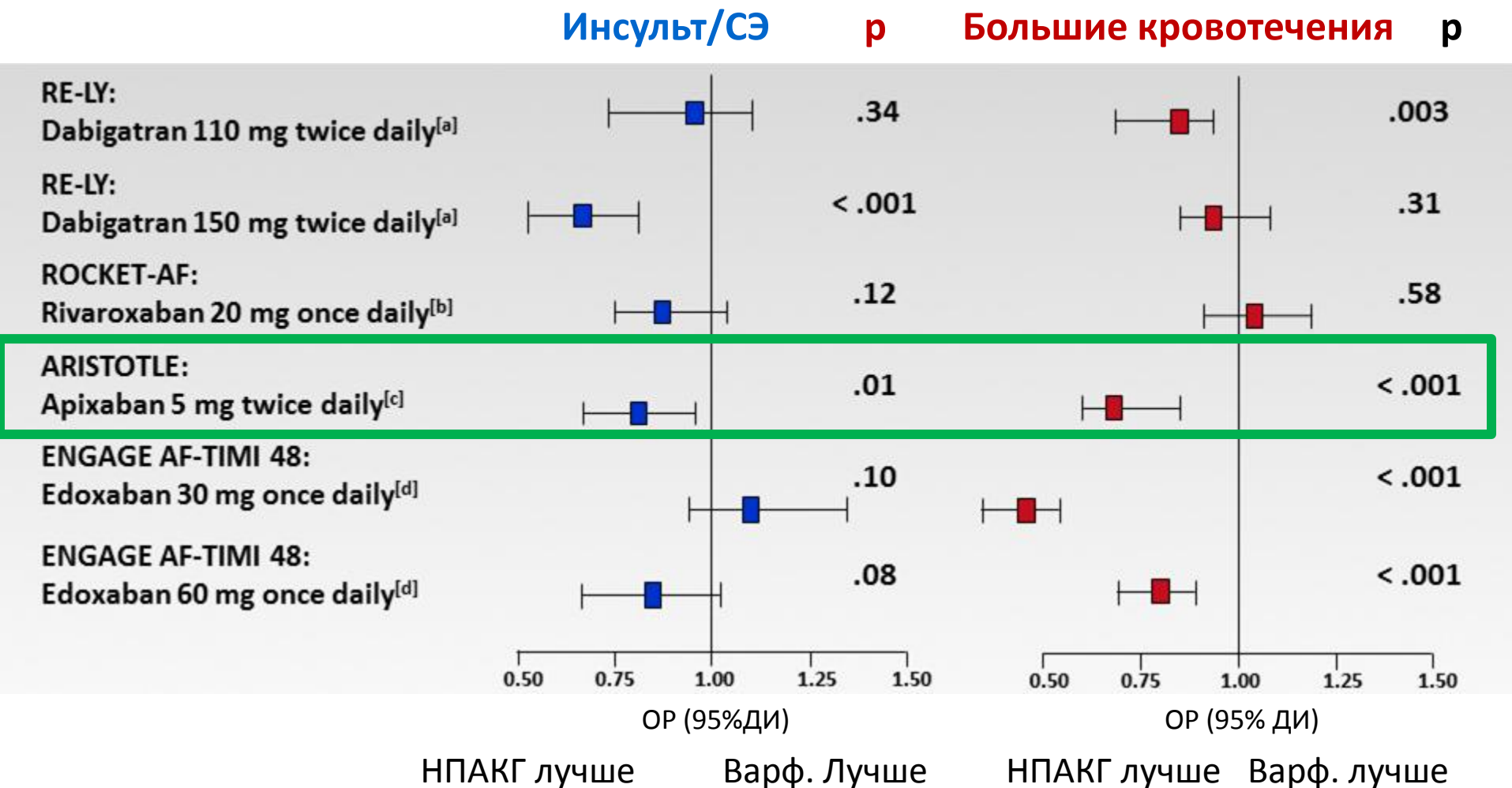
Исследование AVERROES

# СТРУКТУРА КРОВОТЕЧЕНИЙ В ИССЛЕДОВАНИИ AVERROES АПИКСАБАН vs ВАРФАРИНА У БОЛЬНЫХ ФП

	Apixaban (N=2808)		Aspirin (N=2791)		Hazard Ratio with Apixaban (95% CI)	P Value
	<i>no. of patients with first event</i>	<i>%/yr</i>	<i>no. of patients with first event</i>	<i>%/yr</i>		
Большие	44	1.4	39	1.2	1.13 (0.74–1.75)	0.57
в/черепные	11	0.4	13	0.4	0.85 (0.38–1.90)	0.69
субдуральные	4	0.1	2	0.1	—	—
другие в/черепные	1	<0.1	2	0.1	—	—
Экстракраниальные	33	1.1	27	0.9	1.23 (0.74–2.05)	0.42
ЖКТ	12	0.4	14	0.4	0.86 (0.40–1.86)	0.71
Не ЖКТ	20	0.6	13	0.4	1.55 (0.77–3.12)	0.22
Фатальные	4	0.1	6	0.2	0.67 (0.19–2.37)	0.53
Клинически значимые	96	3.1	84	2.7	1.15 (0.86–1.54)	0.35
Малые	188	6.3	153	5.0	1.24 (1.00–1.53)	0.05

**Риск кровотечений на новых  
пероральных антикоагулянтах  
в сравнении с варфарином**

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НОВЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ



a. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-1151.  
 b. Patel MR, et al. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891.  
 c. Granger C, et al. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-992.  
 d. Giugliano RP, et al. *N Engl J Med.* 2013; 369(22):2093-2104.

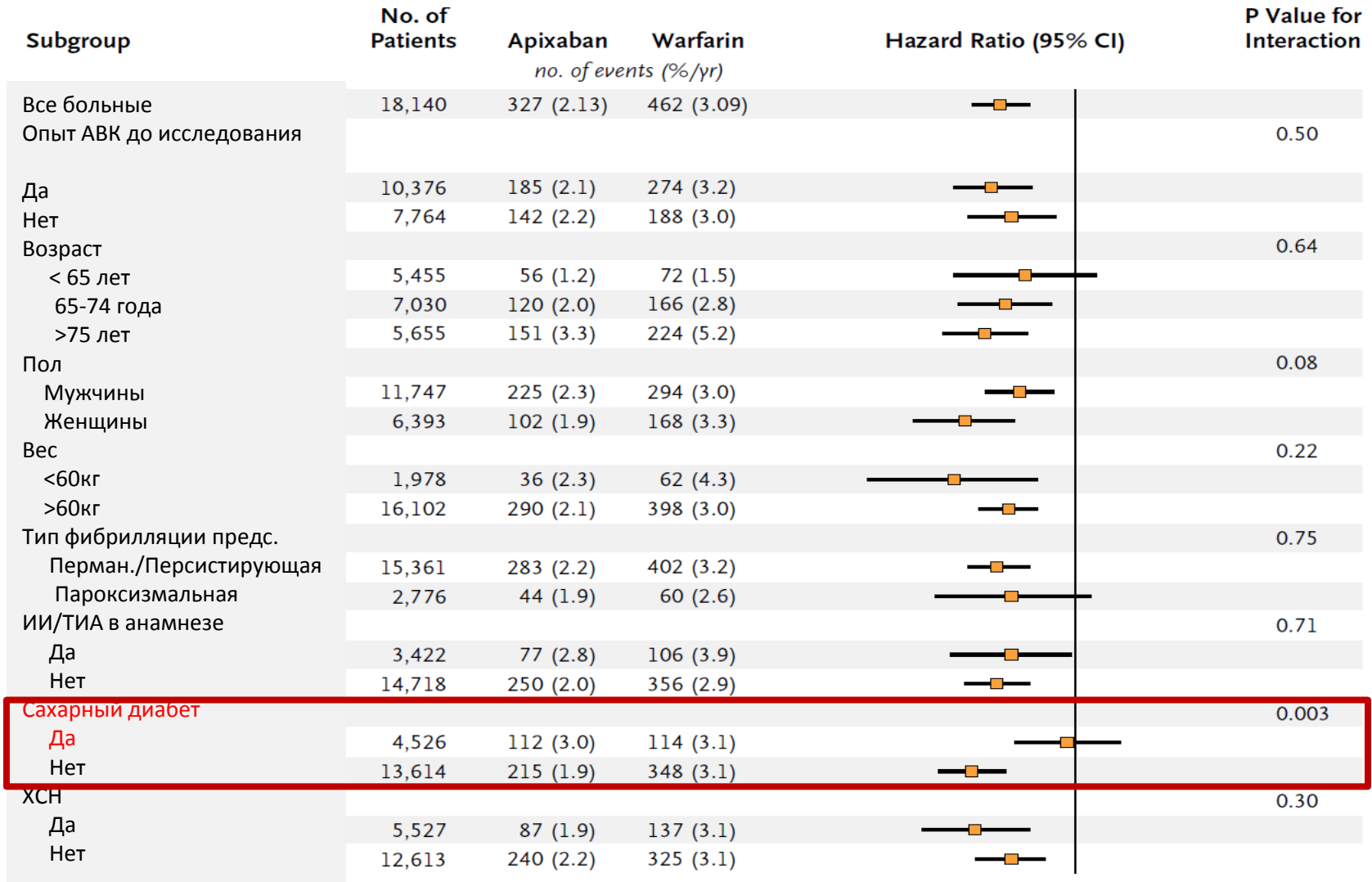
# Структура кровотечений в исследовании ARISTOTLE

## Апиксабан vs Варфарин у больных ФП

Кровотечение	Апиксабан (N=9088)	Warfarin (N=9052)	ОР (95% ДИ)	P
	Частота (%/год)	Частота (%/год)		
<b>Большое (ISTH)</b>	<b>2.13</b>	<b>3.09</b>	<b>0.69 (0.60, 0.80)</b>	<b>&lt;0.001</b>
- В/черепное	0.33	0.80	0.42 (0.30, 0.58)	<0.001
- ЖКТ	0.76	0.86	0.89 (0.70, 1.15)	0.37
<b>Большое или клинически значимое</b>	4.07	6.01	0.68 (0.61, 0.75)	<0.001
<b>Большое (GUSTO)</b>	0.52	1.13	0.46 (0.35, 0.60)	<0.001
<b>Большое (TIMI)</b>	0.96	1.69	0.57 (0.46, 0.70)	<0.001
<b>Все</b>	18.1	25.8	0.71 (0.68, 0.75)	<0.001

# Большие кровотечения в исследовании ARISTOTLE

## Апиксабан vs Варфарин у больных ФП. Анализ подгрупп (1)



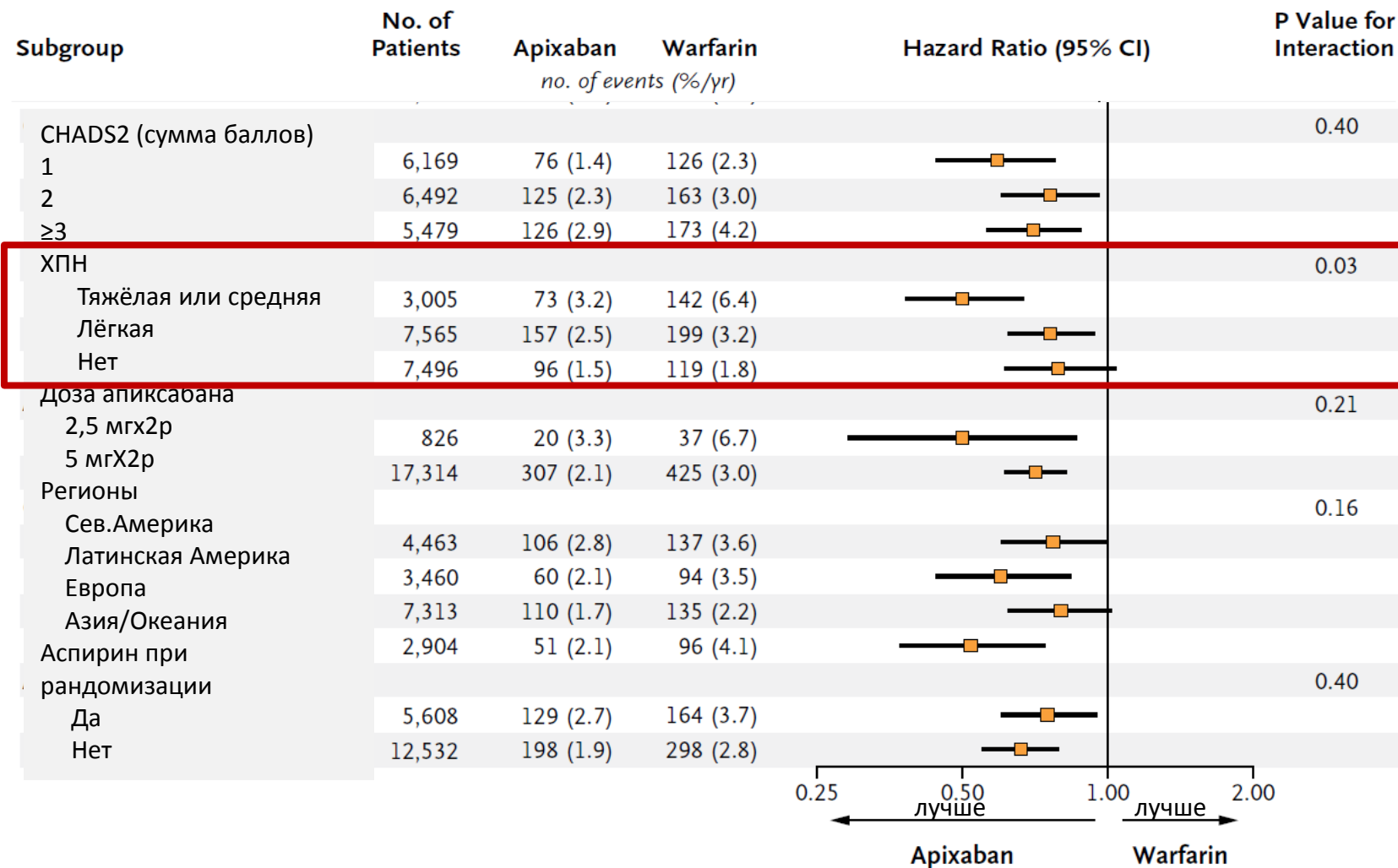
0.25 0.50 1.00 2.00

Apixaban  
лучше

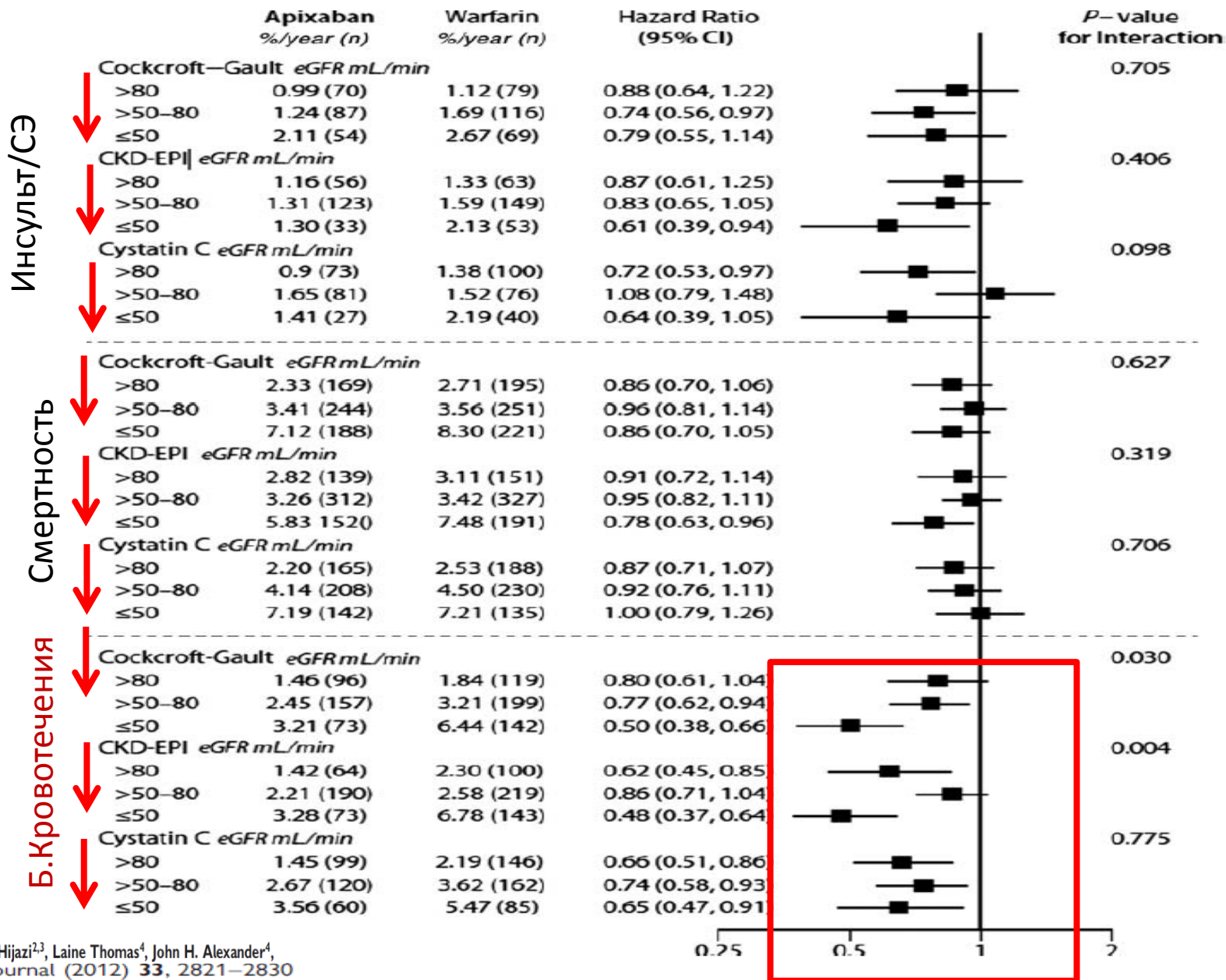
Warfarin  
лучше

# Большие кровотечения в исследовании ARISTOTLE

## Апиксабан vs Варфарин у больных ФП. Анализ подгрупп (2)



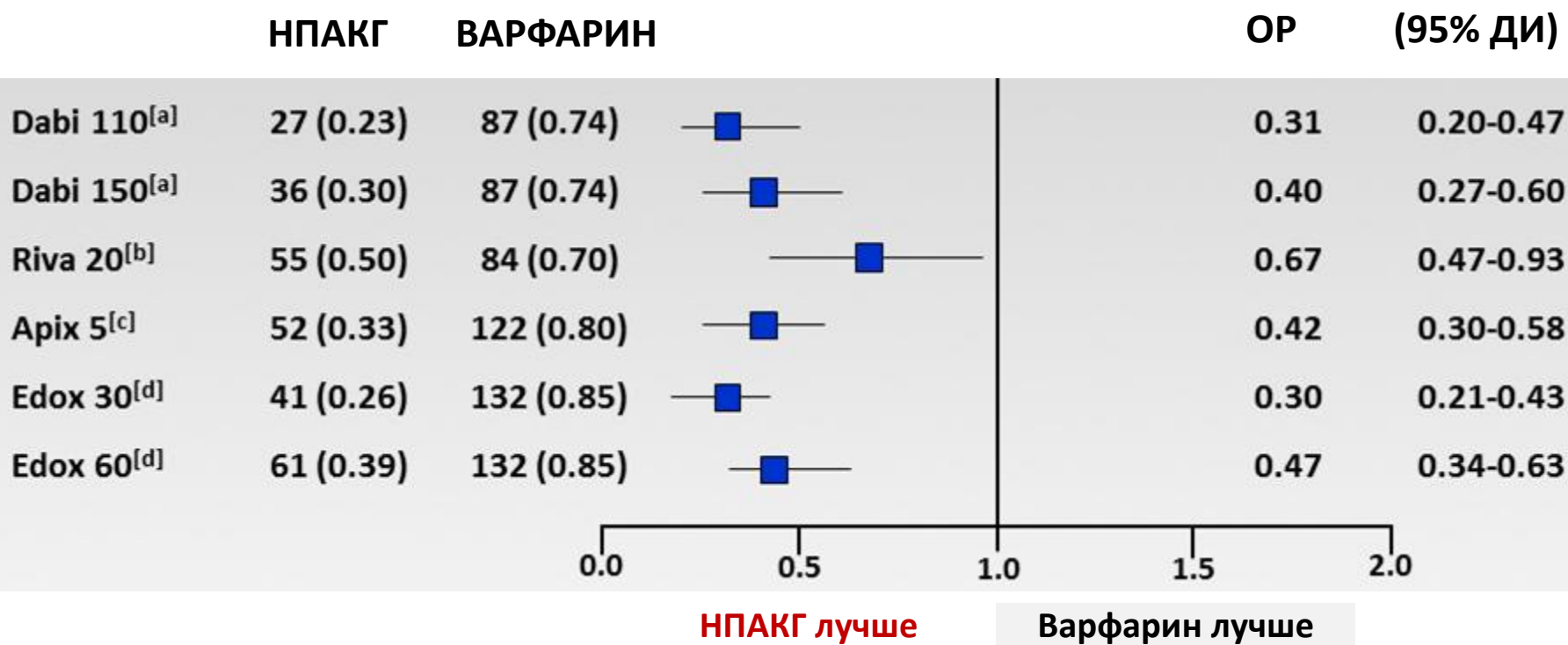
# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АПИКСАБАНА И ФУНКЦИЯ ПОЧЕК





# ВСЕ НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРИ СРАВНЕНИИ С ВАРФАРИНОМ УМЕНЬШАЮТ РИСК ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ФП

Больные с В/ЧЕР кров (% за год)



a. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-1151.

b. Patel MR, et al. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891.

c. Granger C, et al. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-992.

d. Giugliano RP, et al. *N Engl J Med.* 2013; 369(22):2093-2104.

# Дабигатран 150 мг и Ривароксабан при сравнении с варфарином повышают риск кровотечений из ЖКТ у больных ФП

	Даби 110 мг x2p. <sup>a</sup>	Даби 150 мг x2p. <sup>a</sup>	Рива 20 мг x1p <sup>b</sup>	Апикса 5 мг x2p. <sup>c</sup>	Эдокса 30 мг x1p <sup>d</sup>	Эдокса 60 мг x1p. <sup>d</sup>
Всего больных	6015	<b>6076</b>	<b>7111</b>	9088	7002	7012
CHADS <sub>2</sub>	2,1±1,1	<b>2,2±1,2</b>	<b>3,48±0,94</b>	2,1±1,1	2,8±1,0	2,8±1,0
Большие ЖКТ кровотечения (n)	133	<b>182</b>	<b>224</b>	105	129	232
Большие ЖКТ кровотечения (% в год)	1,12	<b>1,51</b>	<b>3,15</b>	0,76	0,82	1,51
ОР (95%ДИ) vs варфарина	1,10 (0,86-1,41)	<b>1,50 (1,19-1,89)</b>	<b>Нет данных</b>	0,89 (0,70-1,15)	0,67 (0,53-0,83)	1,23 (1,02-1,50)
p vs варфарина	0,43	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	0,37	<0,001	0,03

a. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-1151.

b. Patel MR, et al. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891.

c. Granger C, et al. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-992.

d. Giugliano RP, et al. *N Engl J Med.* 2013; 369(22):2093-2104.

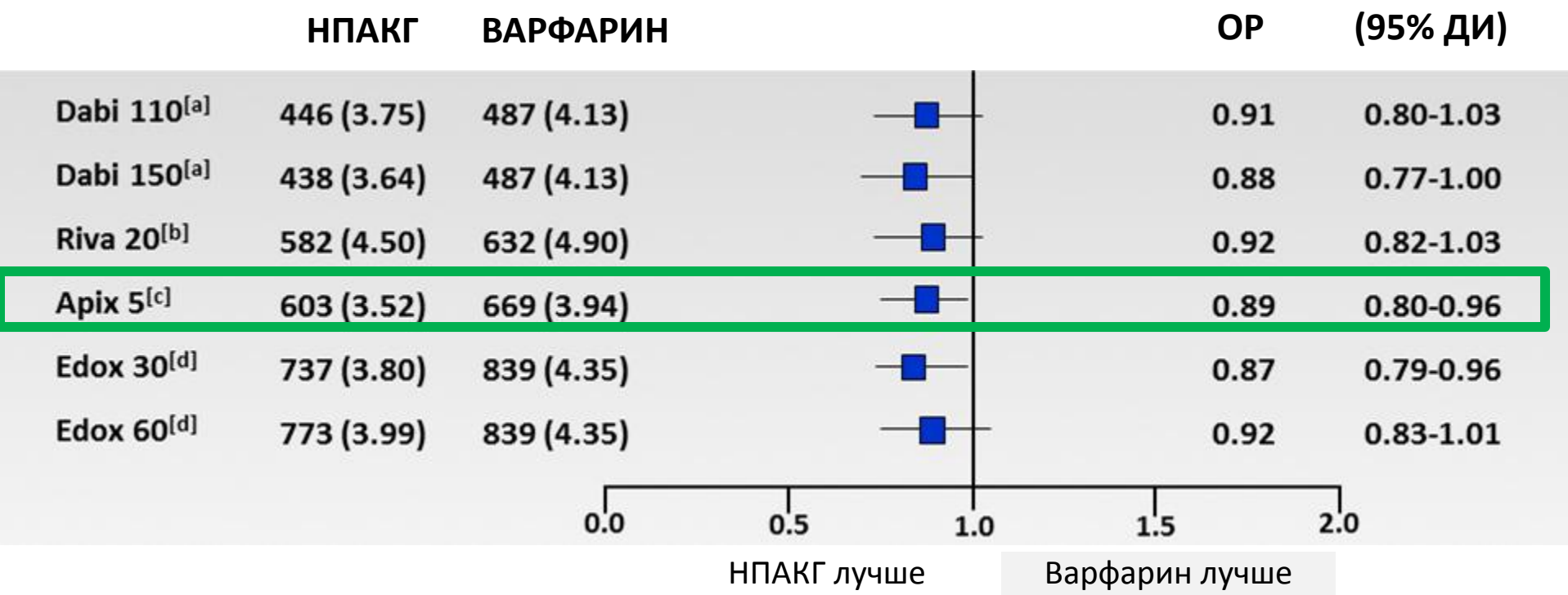
# Большие кровотечения в исследованиях с новыми антикоагулянтами при сравнении с варфарином

	Варф	Даби 150	Даби 110	Варф	Рива	Варф	Апикса
	n = 6022	n = 6076	n = 6015	n = 7133	n = 7131	n = 9081	n = 9120
	% в год	% в год	% в год	% в год	% в год	% в год	% в год
Большие кровотечения	3,36	3,11	<b>2,71 лучше</b>	3,4	3,6	3,09	<b>2,13 лучше</b>
Внутричерепные кровот.	<u>0,74</u>	<b><u>0,30</u> лучше</b>	<b><u>0,23</u> лучше</b>	<u>0,7</u>	<b><u>0,5</u> лучше</b>	<u>0,80</u>	<b><u>0,33</u> лучше</b>
Желудочно-кишечные кровотечения	1,02	<b><u>1,51</u> хуже</b>	1,12	2,2	<b><u>3,2</u> хуже</b>	0,86	0,76

**Чем меньше кровотечений,  
тем лучше исходы у больных  
ФП, получающих  
антикоагулянты!**

# НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ У БОЛЬНЫХ ФП СМЕРТНОСТЬ

Умершие, n (% за год)



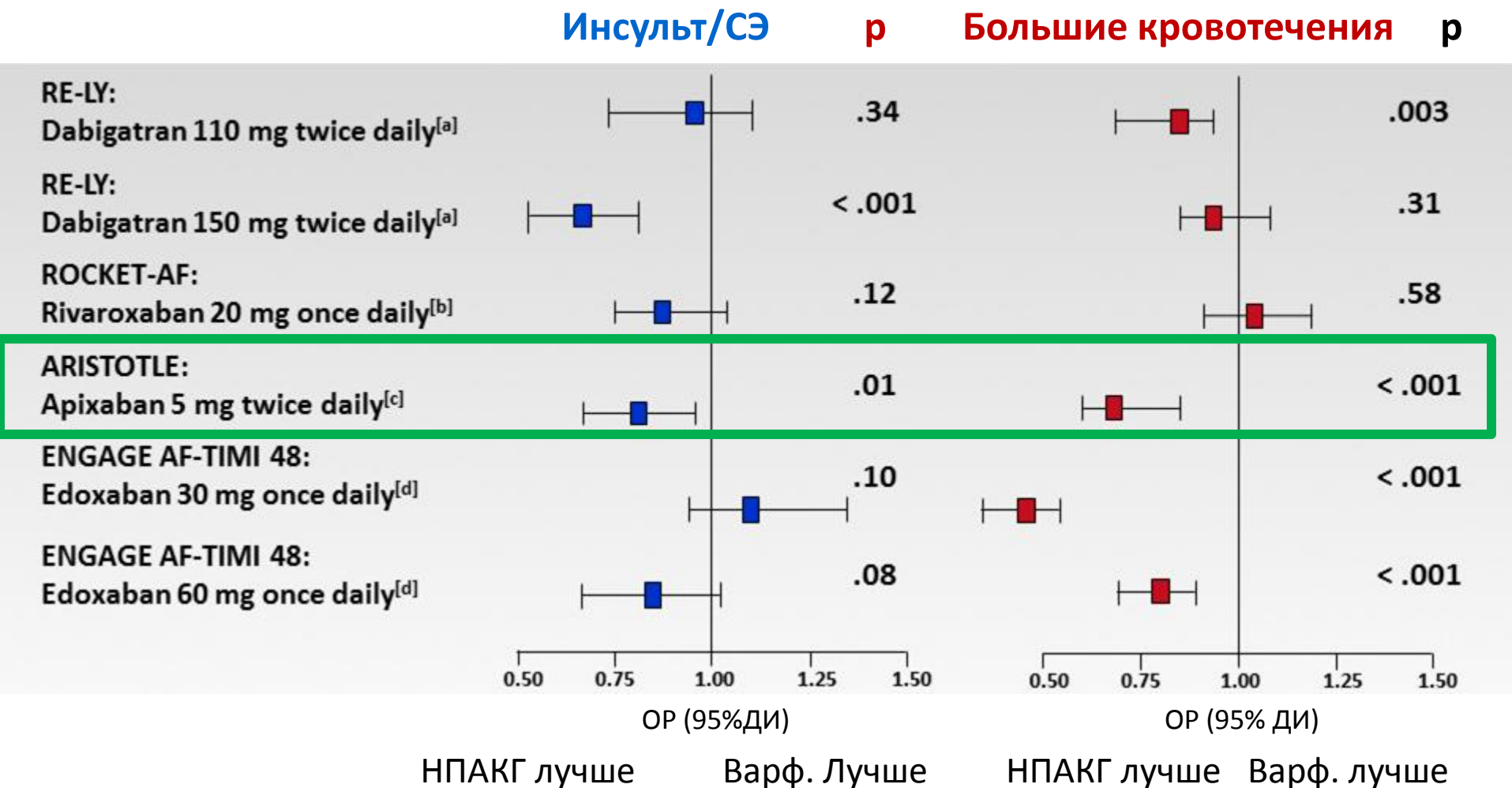
a. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-1151.

b. Patel MR, et al. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891.

c. Granger C, et al. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-992.

d. Giugliano RP, et al. *N Engl J Med.* 2013; 369(22):2093-2104.

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НОВЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ



a. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-1151.  
 b. Patel MR, et al. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891.  
 c. Granger C, et al. *N Eng J Med.* 2011;365(11):981-992.  
 d. Giugliano RP, et al. *N Engl J Med.* 2013; 369(22):2093-2104.

НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ  
АНТИКОАГУЛЯНТЫ В СОСТАВЕ ДВОЙНОЙ  
И ТРОЙНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ  
ТЕРАПИИ???

# МНОГОКОМПОНЕНТНАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ФП

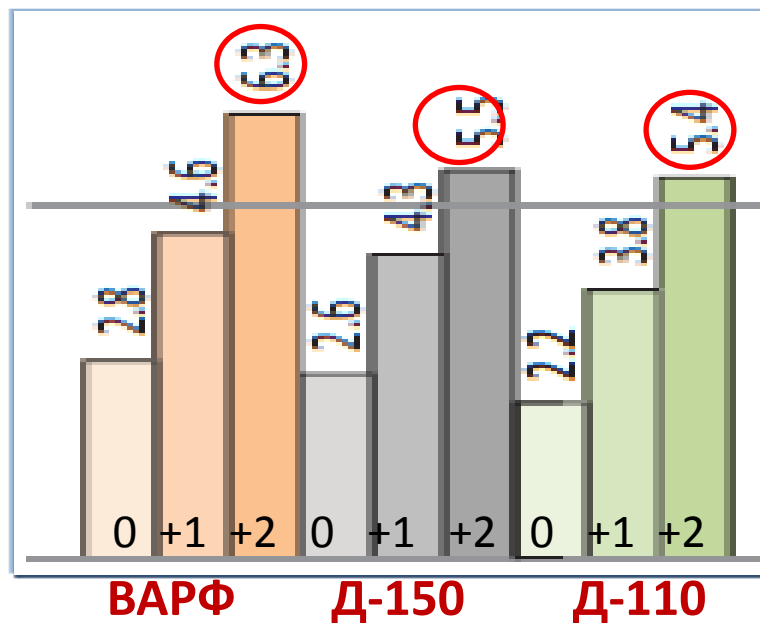
- 70760 больных с вновь диагностированной ФП (UKGPRD)
- 1993-2008 гг.
- 10850 больных имели кровотечения за период наблюдения

Антитромботическая терапия	ОР	95% ДИ
<b>Варфарин</b>	<b>2,08</b>	<b>1,95-2,23</b>
Клопидогрел	1,57	1,37-1,81
Аспирин	1,25	1,17-1,34
Аспирин+клопидогрел	1,68	1,44-1,97
<b>Варфарин+Аспирин</b>	<b><u>2,87</u></b>	<b>2,58-3,19</b>
<b>Варфарин +Клопидогрел</b>	<b><u>2,74</u></b>	<b>2,14-3,51</b>
<b>Варфарин+Аспирин+Клопидогрел</b>	<b><u>3,75</u></b>	<b>2,7-5,19</b>



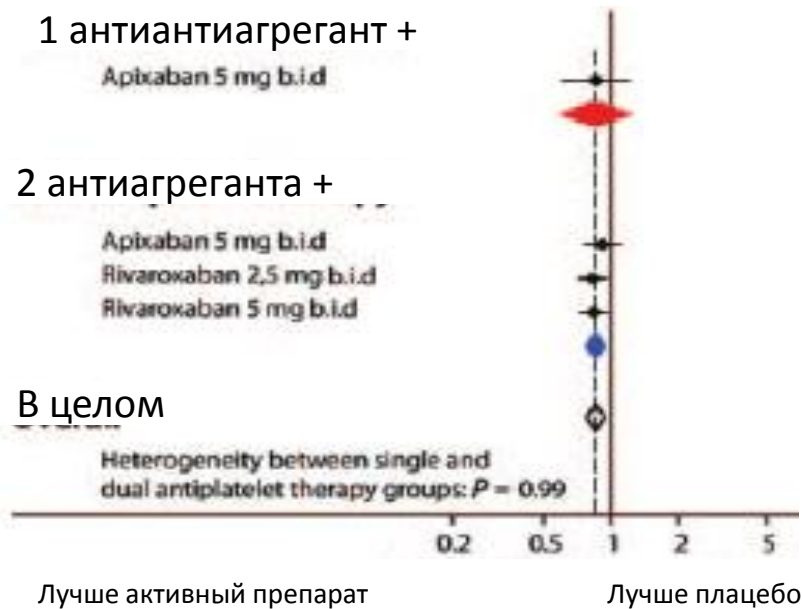
# Дабигатран. Большие кровотечения при двойной и тройной антитромботической терапии

- ❑ 18 113 больных с ФП в исследовании RELY
- ❑ 6952 пациента помимо антикоагулянта получали антиагрегант
  - n=5789 - аспирин
  - n=351 - клопидогрел
  - **812 пациентов - аспирин+ клопидогрел**

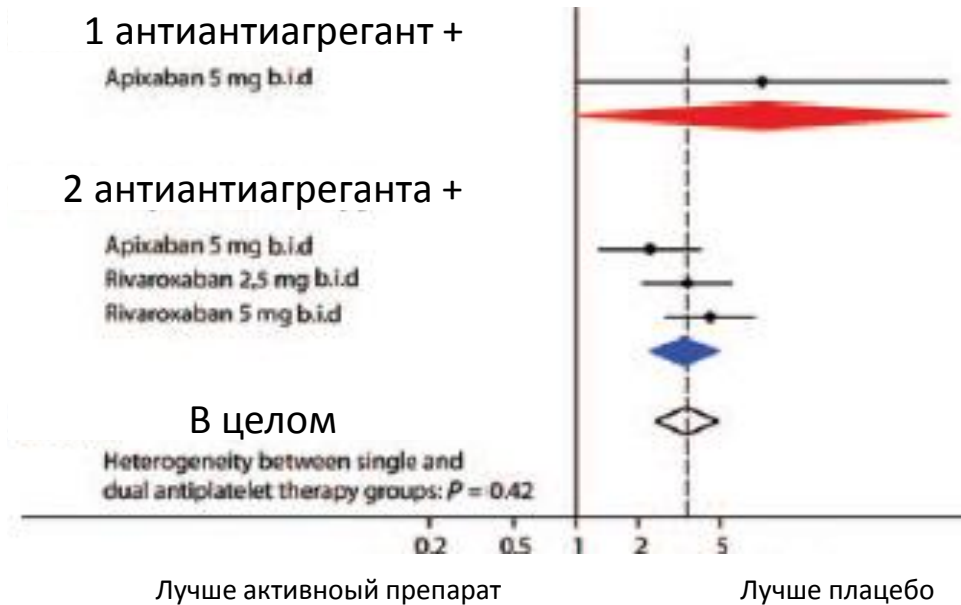


# Новые антикоагулянты в составе двойной и тройной АТТ у больных, переживших ОКС

## ОР 95% ДИ ССС+ИМ+ИИ



## ОР 95% ДИ Б.Кровотечения





## Guidelines for the management of atrial fibrillation

The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation  
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), Gregory Y. H. Lip (UK), Ulrich Schotten (The Netherlands), Sabine Ernst (UK), Isabelle C. Van Gelder (The Netherlands), Gerhard Hindricks (Germany), Bernard Prelevic (Belgium), Ottavio Alfieri (Italy), Annalisa Angelini (Italy), Paolo Colonna (Italy), Raffaele De Caterina (Italy), Johanna M. Andersen (Denmark), Andreas Goette (Germany), Bulent Gorenek (Turkey), Stefan H. Hohnloser (Germany), Paulus Kirchhof (UK)



## 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), Zeljko Reiner (Croatia), Udo Sechtem (Germany), Per Anton Sirnes (Norway), Michal Tendera (Poland), Adam Torbicki (Poland), Alec Vahanian (France),

ISSN 1728-8800

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

## Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

## 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society

Craig T. January, L. Samuel Wann, Joseph S. Alpert, Hugh Calkins, Joseph C. Cleveland, Jr, Joaquin E. Cigarroa, Jamie B. Conti, Patrick T. Ellinor, Michael D. Ezekowitz, Michael E. Field, Katherine T. Murray, Ralph L. Sacco, William G. Stevenson, Patrick J. Tchou, Cynthia M. Tracy and Clyde W. Yancy

Circulation published online March 28, 2014;  
Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231  
Copyright © 2014 American Heart Association, Inc. All rights reserved.  
Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539



American Heart Association

### Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций

Председатель: проф. Сулимов В.А. (г. Москва).  
Члены рабочей группы: проф. Голицын С. П. (г. Москва), проф. Панченко Е. П. (г. Москва), проф. Попов С. В. (г. Томск), член-корр. РАМН, проф. Ревихвали А. Ш. (г. Москва), проф. Шубик Ю. В. (г. Санкт-Петербург).

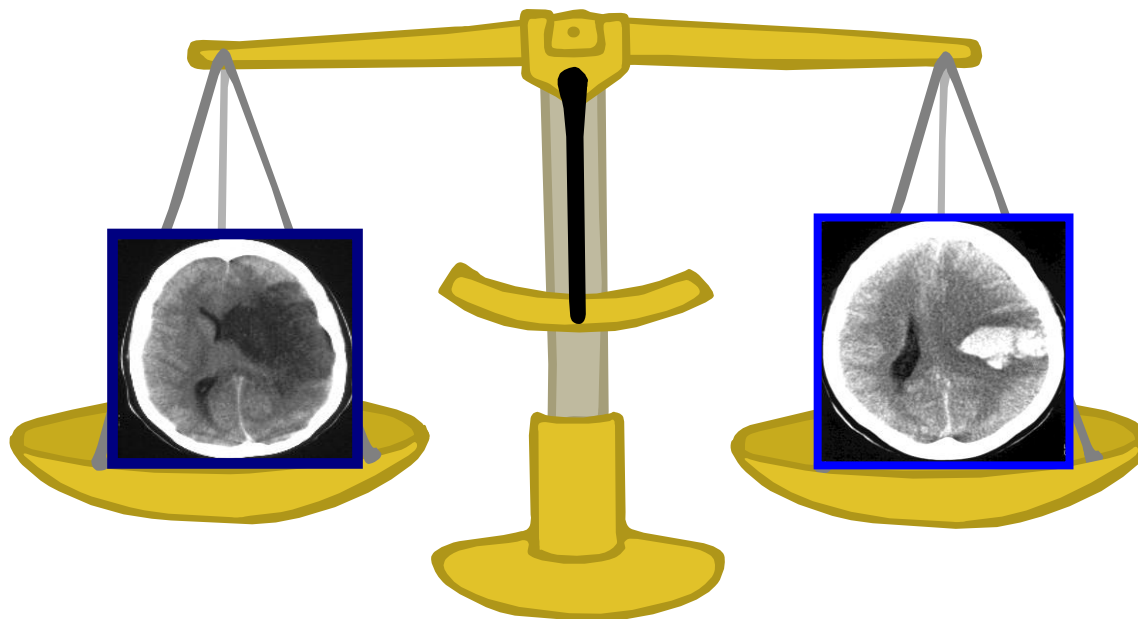
Российское кардиологическое общество  
Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции  
Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов



## Диагностика и лечение фибрилляции предсердий

Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ

Москва 2012



Риск геморрагий

Риск ИИ/СЭ

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

# Факторы риска кровотечений на фоне антитромботической терапии

- 1. Доза препарата (для АВК – значение МНО).**
- 2. Сопутствующие медикаменты** (АТТ; воздействующие на фармакокинетику противосвертывающих препаратов; НПВС; глюкокортикостероиды)
- 3. Возраст пациента.** Вероятность геморрагических осложнений значительно повышается у пациентов старше 65 лет.
- 4. Генетическая предрасположенность** (носительство полиморфных аллелей генов, приводящее к усилению действия препарата или его избыточному накоплению в организме). **Варфарин** (CYP2C9\*2, CYP2C9\*3, генотип AA по G3673A гена VKORC1). **Клопидогрел** ( CYP2C19\*17)
- 5. Кровотечения в анамнезе**
- 6. Анемия**
- 7. Тромбоцитопения (менее 100 тыс/мкл), тромбоцитопатии, коагулопатии.**
- 8. Почечная недостаточность.** Риск кровотечения возрастает при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин. Имеет особое значения для препаратов, элиминирующихся почками – НМГ, ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa, **новых пероральных АКГ.**
- 9. Печеночная недостаточность**
- 10. ОКС** (особенно – с подъемом сегмента ST)
- 11. Перенесенный ранее ишемический инсульт/ТИА**
- 12. Инвазивные процедуры**
- 13. Неконтролируемая АГ**
- 14. Злокачественные новообразования**
- 15. Злоупотребление алкоголем**
- 16. Риск падений???**
- 17. Анамнез эрозивно-язвенного поражения ЖКТ,** наличие другой патологии, потенциально предрасполагающей к кровотечениям (камни в почках, воспалительные процессы мочеполового тракта, геморрой, и т.п.).
- 18. Аневризмы аорты, интракраниальных артерий.**
- 19. Нестабильные значения МНО (для АВК).**



# 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 аспирине и АВК близкий, особенно у пожилых**

*Mant et al, Lancet 2007;370:493-503.*

# Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLEED

Буква*	Клиническая характеристика	Кол-во баллов
<b>H</b> ypertension	Гипертония	1
<b>A</b> bnormal renal or liver function	Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу за каждое)	1 или 2
<b>S</b> troke	Инсульт	1
<b>B</b> leeding	Кровотечение	1
<b>L</b> abile INRs	Лабильное МНО	1
<b>E</b> lderly ( $\geq 65$ years)	Возраст $\geq 65$ лет	1
<b>D</b> rugs or alcohol	Лекарства или алкоголь (по 1 баллу)	1 или 2
		<b>Максимум 9 баллов</b>

\* **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  $\geq 3$  указывает на высокий риск кровотечений



## Рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП – кровотечения

<p>При назначении антитромботической терапии (антагонисты витамина К, новые пероральные антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота/клопидогрел или монотерапия ацетилсалициловой кислотой) рекомендуется оценка риска кровотечений</p>	I	A	
<p>Для оценки риска кровотечений следует рассматривать применение шкалы HAS-BLED, где количество баллов <math>\geq 3</math> указывает на высокий риск, требующий соблюдения осторожности и регулярного контроля после начала антитромботической терапии, как с использованием пероральных антикоагулянтов, так и антитромбоцитарной терапии (уровень доказательности = A). Необходимо воздействие на поддающиеся коррекции факторы риска кровотечений [например, неконтролируемое артериальное давление, лабильное МНО при приеме антагонистов витамина К, сопутствующая терапия (ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты, и т. д.), алкоголь, и т. д.] (уровень доказательности = B).</p>	IIa	A	B
<p>Шкалу HAS-BLED следует использовать для выявления модифицируемых факторов риска кровотечений, но она не должна рассматриваться как единственное основание для отказа от терапии пероральными антикоагулянтами (уровень доказательности = B).</p>			
<p>Риск серьезных кровотечений на фоне антитромбоцитарной терапии (сочетание ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом и – особенно у пожилых – также монотерапия ацетилсалициловой кислотой) следует считать таким же, как на фоне пероральных антикоагулянтов.</p>	IIa	B	

## Что делать при высоких значениях МНО?(1)

МНО	Кровотечение	Тактика
<5,0	Нет большого	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ↓ очередную дозу или пропустить</li> <li>▪ дополнительно МНО</li> <li>▪ при небольшом ↑ МНО, особенно при наличии причины, ничего не менять, дополнительно МНО</li> </ul>
>5,0 но <9,0	Нет большого	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ пропустить 1-2 приёма</li> <li>▪ участить МНО</li> <li>▪ продолжить терапию при терапевтическом МНО в откорректированной дозе (1С)</li> </ul>
>5,0 но <9,0	Нет большого	<p style="text-align: center;"><b>Если высокий риск кровотечения</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ пропустить очередной приём</li> <li>▪ витамин К<sub>1</sub> ( 1-2,5 мг per os)</li> <li>▪ участить МНО</li> <li>▪ продолжить терапию при терапевтическом МНО в откорректированной дозе (2А)</li> </ul>
>5,0 но <9,0	Нет большого	<p style="text-align: center;"><b>Если нужно о. быстро ↓ МНО (экстр.хирург.вмеш.)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ витамин К<sub>1</sub> до 5 мг per os</li> <li>▪ МНО должно нормализовать в течение 24 часов</li> <li>▪ если МНО не снизилось то 1-2мг витамина К<sub>1</sub> per os (2С)</li> </ul>

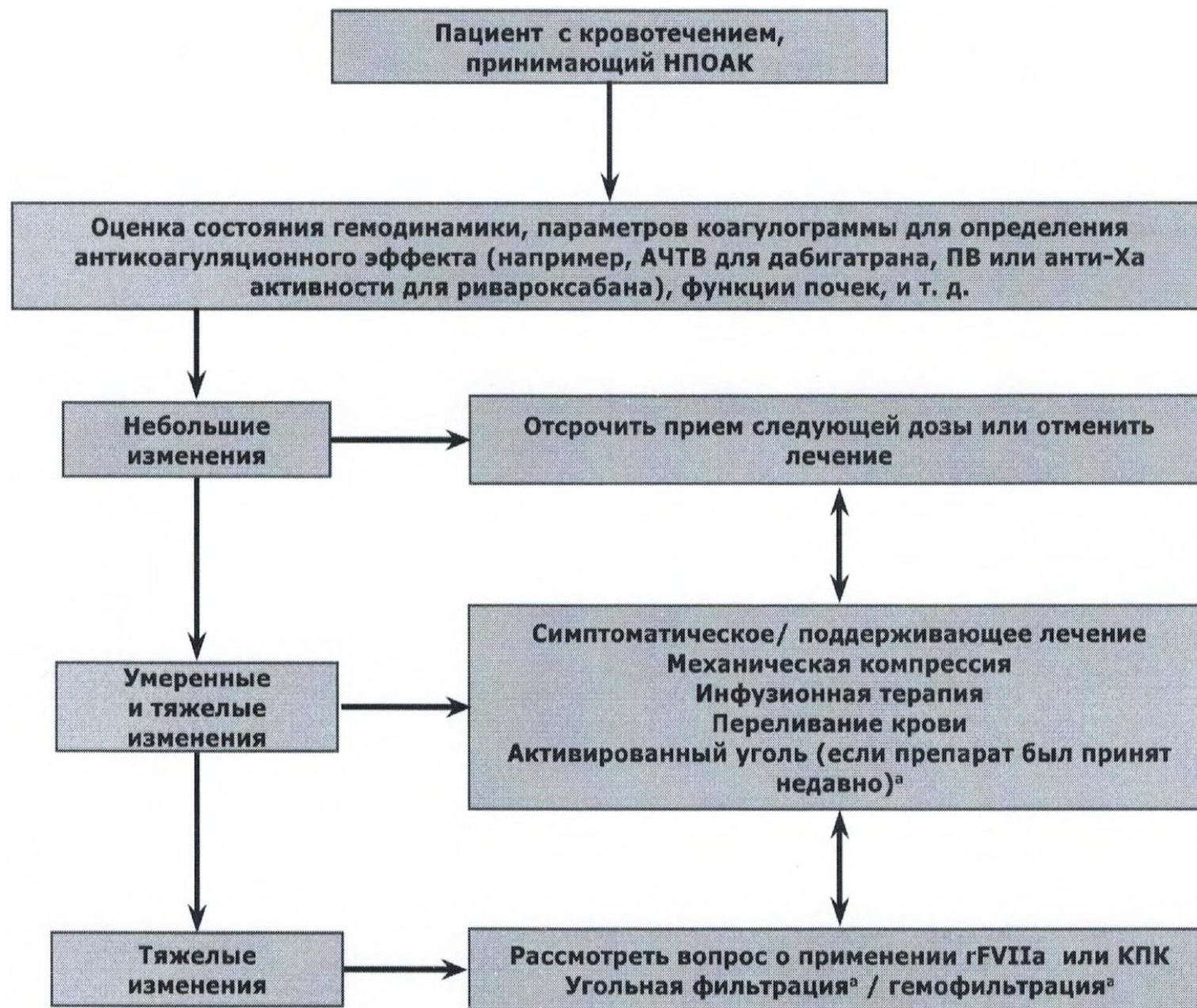
## Что делать при высоких значениях МНО?(2)

МНО	Кровотечение	Тактика
>9,0	Нет большого	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪приостановить терапию варфарином</li> <li>▪витамин К<sub>1</sub> (2,5 -5,0 мг per os)</li> <li>▪МНО должно снизиться в течение 24-48 часов (1B)</li> <li>▪участить МНО, при необх. Вит.К<sub>1</sub>, возобновить терапию в откорректированной дозе при достижении терапевтических значений МНО</li> </ul>
>5,0	Да большое	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Прервать лечение варфарином</li> <li>▪витамин К<sub>1</sub> 10 мг в/в медленно + в зависимости от экстренности ситуации:СЗП, концентрат ПК, рекомб.фVIIa,. Повторить вит. К<sub>1</sub> каждые 12 часов для стабильности МНО (1C)</li> </ul>
> терапевтического уровня	Да жизнеугрожающее	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Прервать лечение варфарином</li> <li>▪витамин К<sub>1</sub> 10 мг в/в медленно+ СЗП, концентрат ПК, рекомб.фVIIa, в зависимости от экстренности ситуации. Повторять при необходимости (1C)</li> </ul>
>5,0 но <9,0	Нет большого	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Если принято решение дать витамин К<sub>1</sub>, то лучше per os чем п/к (1A)</li> </ul>

# Как быстро прекратить действие АВК? Особенности РФ

- Пероральная форма витамина К1 (в дозе 1-2 мг), назначение которых позволяет в течение суток снизить МНО, не зарегистрирована в РФ и отсутствуют на отечественном фармацевтическом рынке.
- Имеющийся в России препарат Викасол не является аналогом пероральной формы витамина К1.
- Викасол способствует синтезу витамин К-зависимых факторов свертывания de novo за счет влияния на процессы карбоксилирования, поэтому его эффект наступает медленно и он бесполезен для быстрого восстановления витамин К зависимых ФСК
- Отечественный вит. препарат Фитоменадион в капсулах по 0,1г, содержит 10% масляный раствор витамина К1, не может использоваться для снижения уровня МНО, так как доза витамина К, равная 10мг, вызывает резистентность к действию АВК на 7-10 дней.
- Что делать?
- Отменить АВК
- Протромплекс-600 - концентрат протромбинового комплекса
- (1-2 упаковки должны быть в любом многопрофильном стационаре для быстрого повышения витамин-К зависимых факторов свёртывания крови, например, при кровотечении на терапии АВК, необходимости срочной операции и т.п.)
- Свежезамороженная плазма

# У пациента с ФП на НПАКГ случилось кровотечение...





# Тактика врача при развитии кровотечений, возникающих на фоне новых пероральных антикоагулянтов

- АКГ эффект прекращается через 12-24 часа после последнего приёма
- Антидотов для практики пока нет (но есть надежда!!! АТ для ДАБИ, Andexanet alfa (PRT 4445)# - для ингибиторов Ха ф)
- Переливание СЗП не эффективно (избыток препарата свяжет поступающие ФСК)
- При снижении тромбоцитов менее 60 тыс в 1 мкл → тромбомасса
- При коагулопатии → десмопрессин
- Транэксамовая кислота
- При продолжающемся крупном кровотечении – КПК (Протромплекс 600), активированный концентрат комплекса протромбина (Feiba), Novoseven (рекомбинантный активированный ф.VII) ?

## Дабигатран

- Обеспечить диурез
- Активированный уголь
- Гемодиализ в тяжёлых случаях

## Пероральные прямые ингибиторы Ха фактора (ривароксабан, аписабан)

- связываются с белками плазмы, поэтому не могут быть удалены с помощью диализа
- мониторировать эффективность ингибирования ривароксабана можно с помощью ПВ

# Можно ли возобновить АКГ после кровотечения?

## Малые кровотечения

не являются основанием для прекращения антитромботической терапии

## Большие кровотечения:

1. Причина устранена – можно возобновлять  
*В/черепное посттравматическое кровотечение не является противопоказанием для возобновления АКГ*
2. Оценить риск повторного кровотечения и риск ИИ/ТЭ

# Возобновление антитромботической терапии после эпизода кровотечения

- Последствия ТЭ осложнений чаще гораздо серьезнее, чем большинство кровотечений
- Абсолютное противопоказание к возобновлению АКГ - спонтанное внутричерепное кровоизлияние
- Исключение - пациенты с механическими клапанами сердца. Риск формирования тромбоза на протезе старых конструкций так высок, что лечение варфарином возобновляют через 7-14 дней после внутричерепного кровоизлияния под тщательным контролем за пациентом и МНО.