

# Как выбрать оптимальный антикоагулянт больному с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом

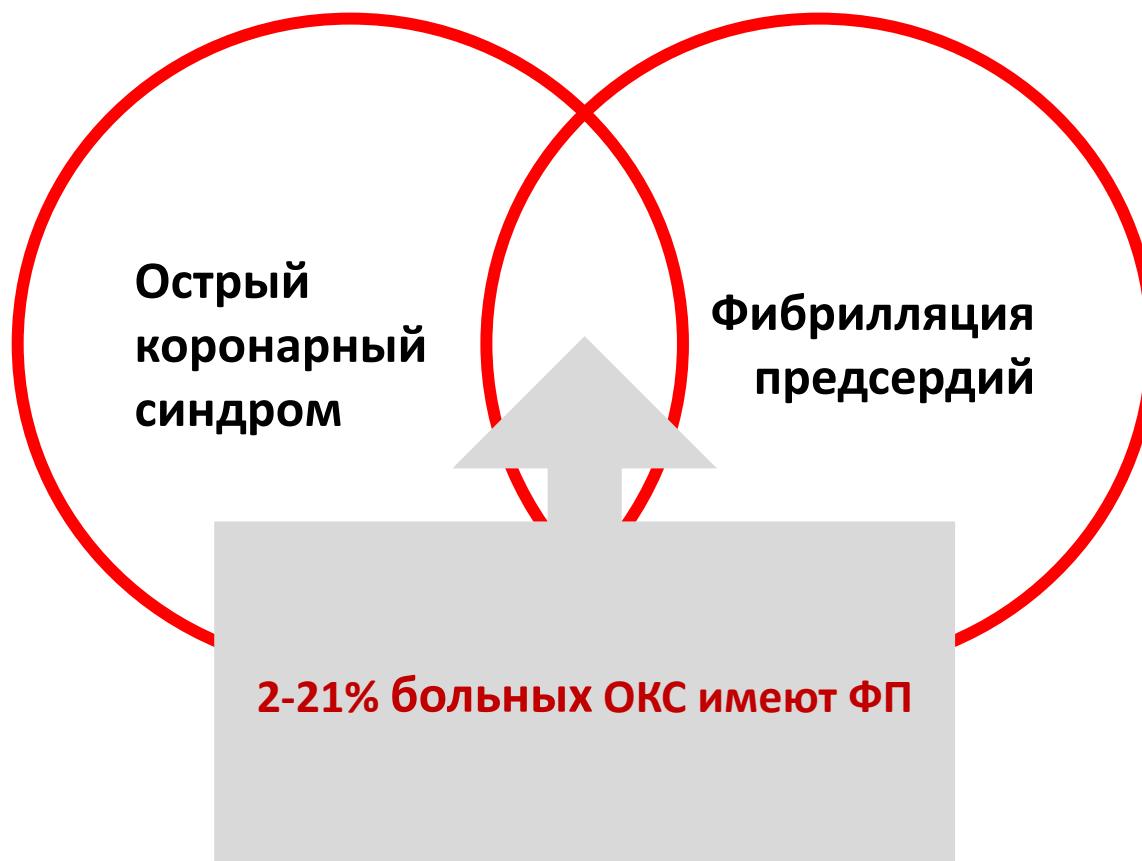
Проф. Е.П.Панченко  
Институт кардиологии ФГБУ РКНПК МЗ РФ  
Москва

26 сентября 2013 г.  
Санкт-Петербург

# СОЧЕТАНИЕ ОКС и ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

У 20-30% больных с ФП диагностируется ИБС

Nieuwlaat et al. *Eur Heart J* 2005;26:422-34; <sup>2</sup>Nabauer M, et al. *Europace* 2009;11:423-34



*Schmitt et al., EHJ.2009; 30:1038-1045*

✓ У больных ФП и ОКС в анамнезе выше риск инсульта/ТЭ и риск кровотечений

Сумма баллов	ОКС (-) N=4966	ОКС (+) N=559	p
CHADS <sub>2</sub>	1.8 ± 1.1	2.3 ± 1.2	<0.001
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	3.1 ± 1.6	4.4 ± 1.6	<0.001
HAS-BLED‡	1.4 ± 0.9	1.8 ± 0.9	<0.001

# Обе патологии требуют антитромботической терапии

**ESC GUIDELINES** The European Society of Cardiology 2011.

ОКС без ↑ ST. Пероральные антиагреганты. (1)		
<u>1. Аспирин</u> (150-300 мг нагрузочная и 75-100 мг поддерживающая дозы) при отсутствии противопоказаний <u>всем, длительно, независимо от стратегии лечения</u>	I	A
<u>2. Ингибитор P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub></u> следует как можно скорее добавить к аспирину и продолжать 12 месяцев, не смотря на то, что это повышает риск кровотечений	I	A
<u>Продление или прекращение приёма ингибиторов P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub></u> в течение 12 месяцев после события, послужившего основанием для их назначения, <u>не одобряется</u> не смотря на возможное наличие показаний.	I	C

3. Парентальный АКГ НФГ/Энокса/Бива/Фонда
4. Ингибиторы IIb/IIIa в/в

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



У больных ФП (без поражения клапанного аппарата сердца), имеющих риск инсульта/ТЭ по шкале CHA2DS2Vasc  $\geq 2$  баллов рекомендована терапия пероральными антикоагулянтами:

- Варфарин МНО 2,0-3,0
- Дабигатран
- Ривароксабан
- Апиксабан

**Доказательная база**  
**Класс I, Уровень A**

■ Антитромбоцитарные препараты

уступают по эффективности

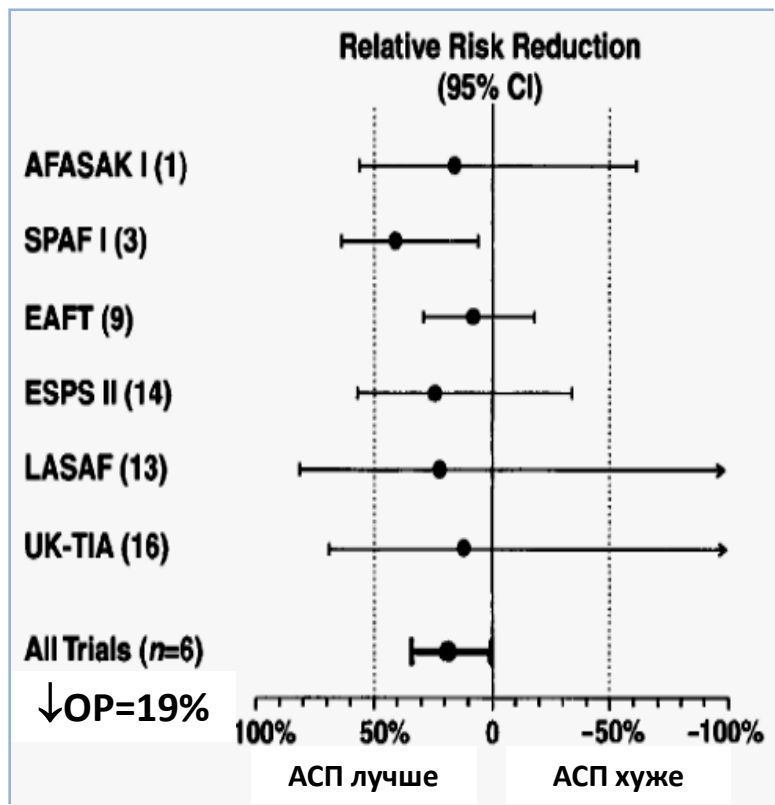
антикоагулянтам в отношении

профилактики инсульта у больных ФП

■ В рекомендациях их практически нет (они опасны также как их варфарин, особенно у больных высокого риска, но менее эффективны)

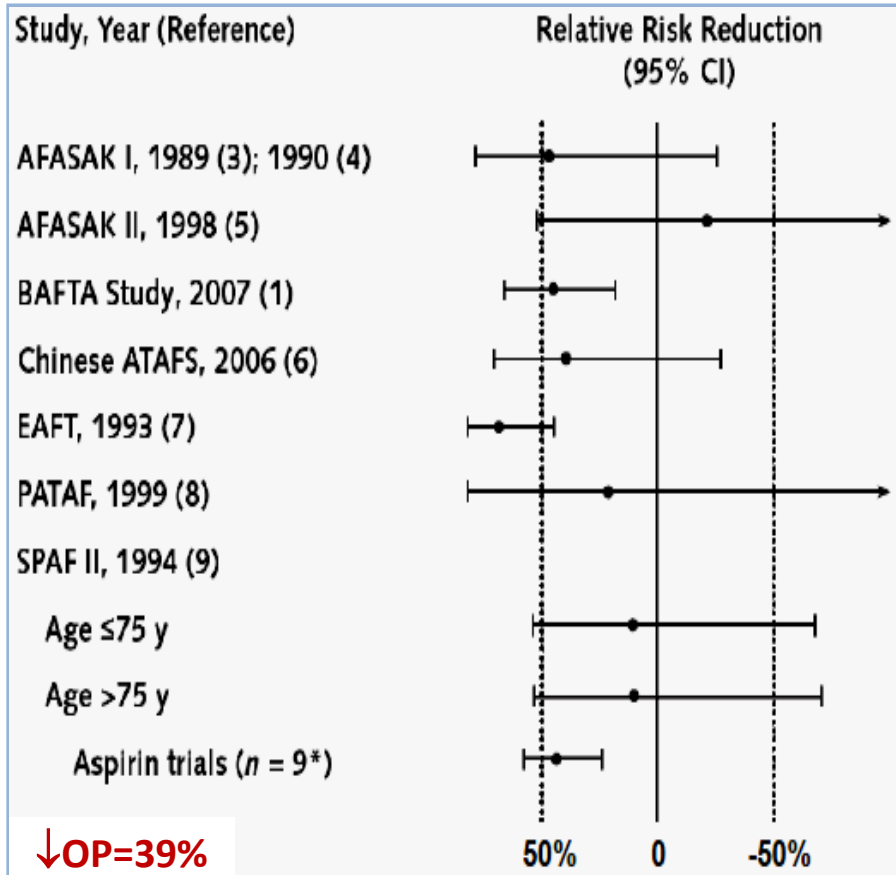
# ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

## АСПИРИН VS ПЛАЦЕБО



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

## ВАРФАРИН (РКИ) VS АСПИРИН

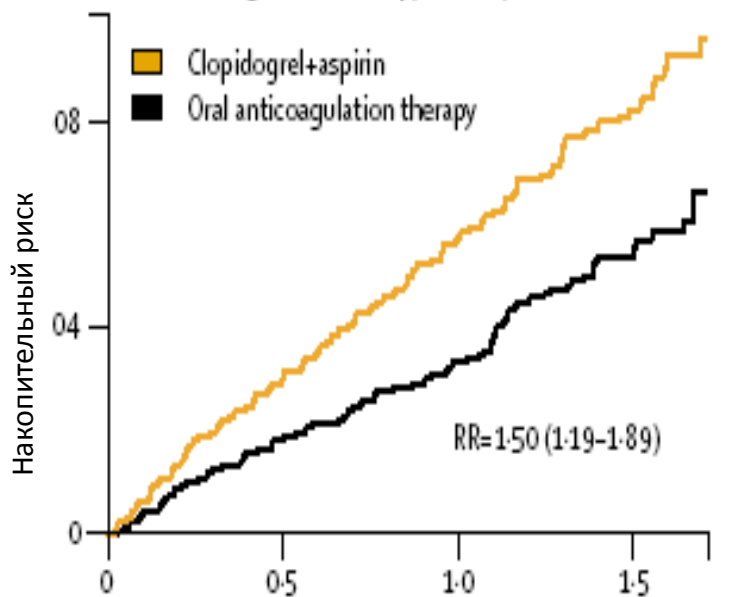


ВАРФ лучше Варф хуже

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

# Антикоагулянты эффективнее антиагрегантов в отношении профилактики инсульта у больных ФП

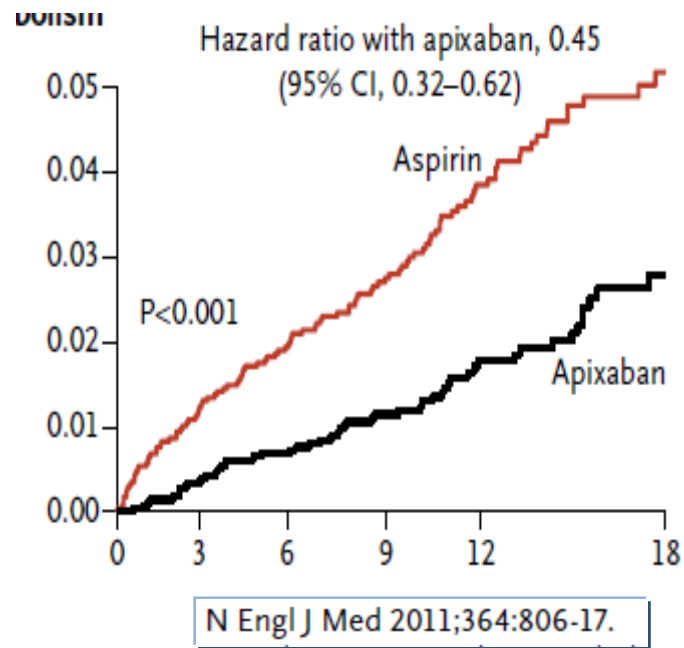
Первичная конечная точка:  $\Sigma$ : ИНСУЛЬТ + СТЭ +ИМ +ССС



The ACTIVE Writing Group Lancet 2006; 367:1903-12

**ACTIVE W**

Первичная конечная точка:  $\Sigma$ : ИНСУЛЬТ + СТЭ



N Engl J Med 2011;364:806-17.

**AVERROES**

# Антитромботические препараты, использовавшиеся для профилактики инсульта при ФП

	Препарат	Характеристика
1	АВК (варфарин)	Антикоагулянт
2	<del>Аспирин</del>	<del>Антиагрегант</del>
3	<del>Аспирин + Клопидогрел</del>	<del>Антиагреганты</del>
4	Дабигатран	Новый антикоагулянт
5	Ривароксабан	Новый антикоагулянт
6	Апиксабан	Новый антикоагулянт

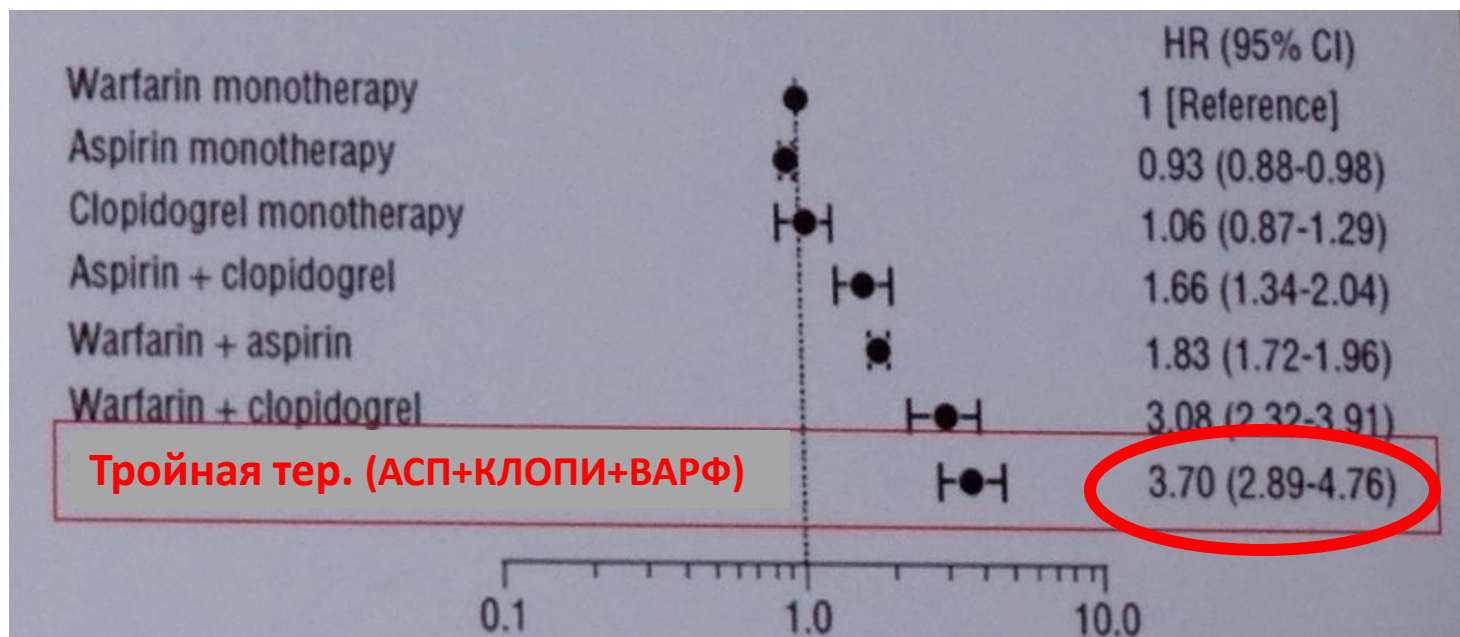


Сочетание антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов увеличивает риск кровотечений  
(результаты регистров)

# РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ФП

(Датский регистр 1997-2006 гг.)

За 3,3 года наблюдения частота всех кровотечений - 11,4%



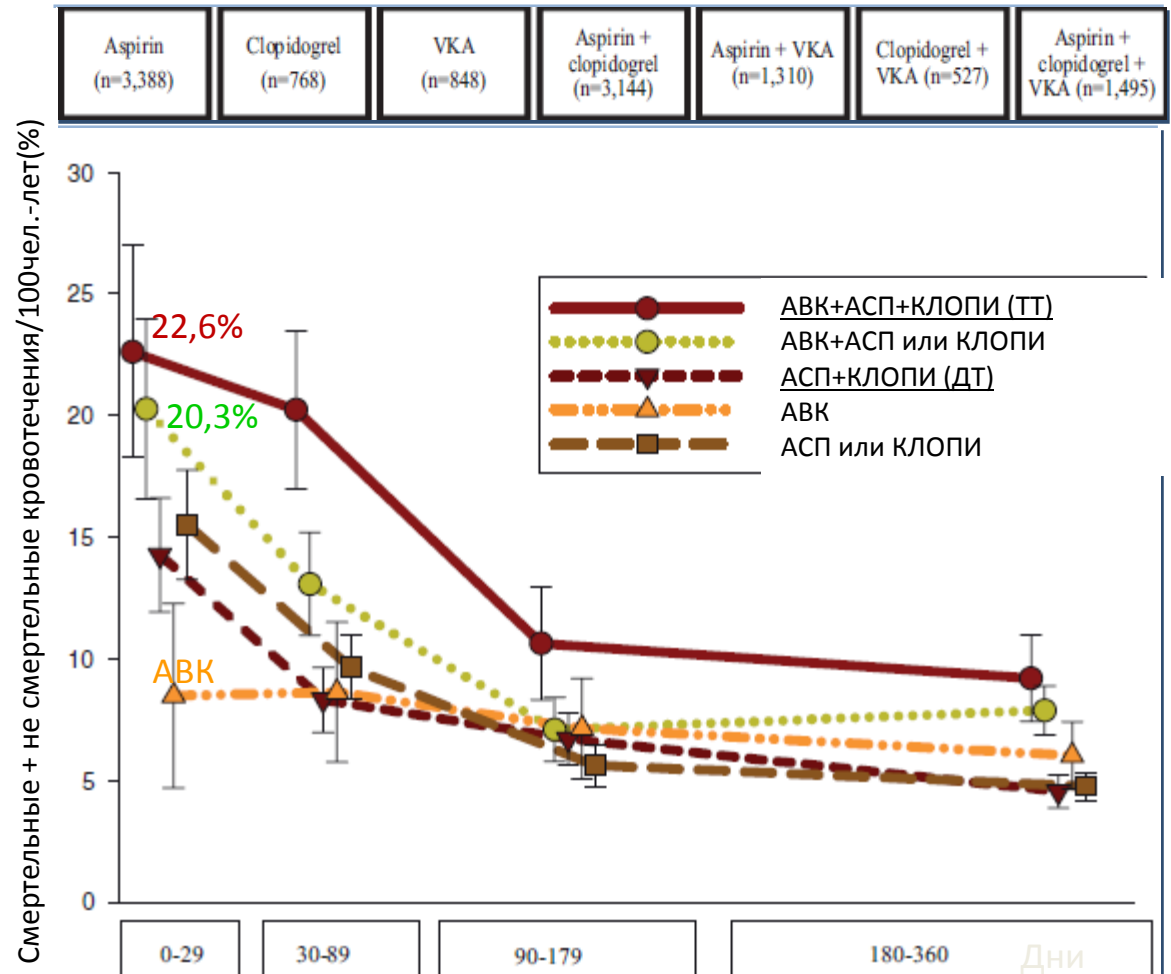
ОР 95% ДИ

# Кровотечения у больных с ФП на двойной и тройной антитромботической терапии (Датский регистр)

- 11480 больных ФП, перенесшие ИМ или ЧКВ
- 2000-2009гг.
- Ср. возраст-75,6 лет
- муж. -60,9%

ОР кровотечений В+А+К vs А+К

	1-3 мес.	4-12 мес.
АВК+АСП+КЛОПИ vs АСП+КЛОПИ	<b>1,47</b>	<b>1,36</b>



# 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

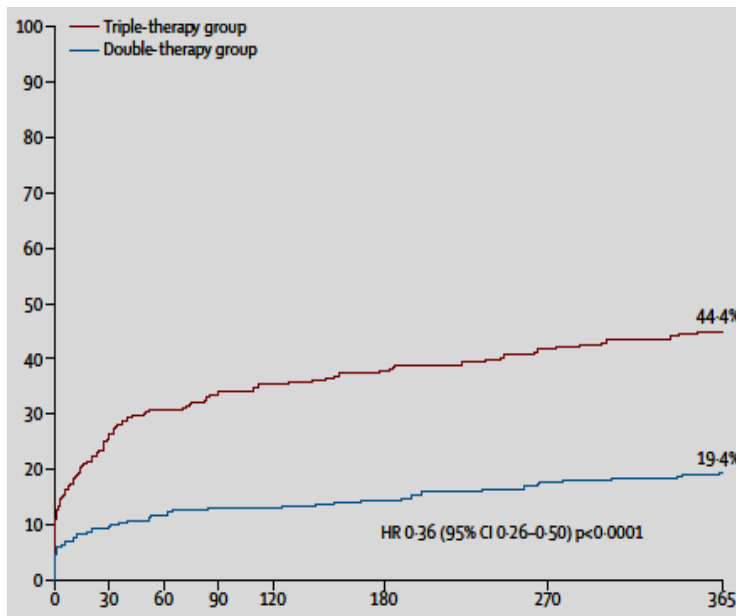
Антитромботическая терапия	ОР	95% ДИ
<b>Варфарин</b>	<b>2,08</b>	<b>1,95-2,23</b>
Клопидогрел	1,57	1,37-1,81
Аспирин	1,25	1,17-1,34
Аспирин+клопидогрел	1,68	1,44-1,97
<b>Варфарин+Аспирин</b>	<b><u>2,87</u></b>	<b>2,58-3,19</b>
<b>Варфарин +Клопидогрел</b>	<b><u>2,74</u></b>	<b>2,14-3,51</b>
<b>Варфарин+Аспирин+Клопидогрел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

Может быть достаточно принимать  
АВК+ КЛОПИДОГРЕЛ?

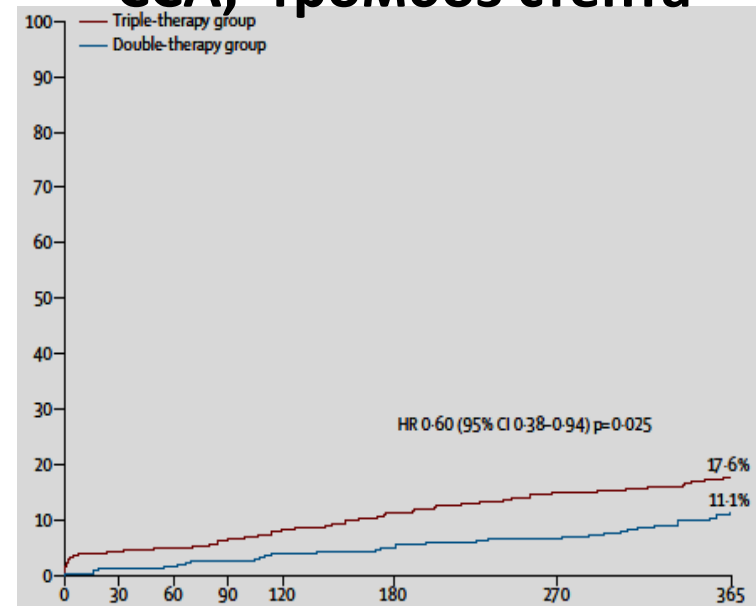
# WOEST. КЛОПИДОГРЕЛ +АВК vs КЛОПИДОГРЕЛ+АСПИРИН+ АВК У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЧКВ

- Открытое, рандомизированное, контролируемое
- 573 больных получающих АВК (ФП-67%, Мех.Клап.-11%, Др.-20%)
- ОКС-25-30%; Исходная ср.ФВ -13-15%; радиальный доступ -25-27%

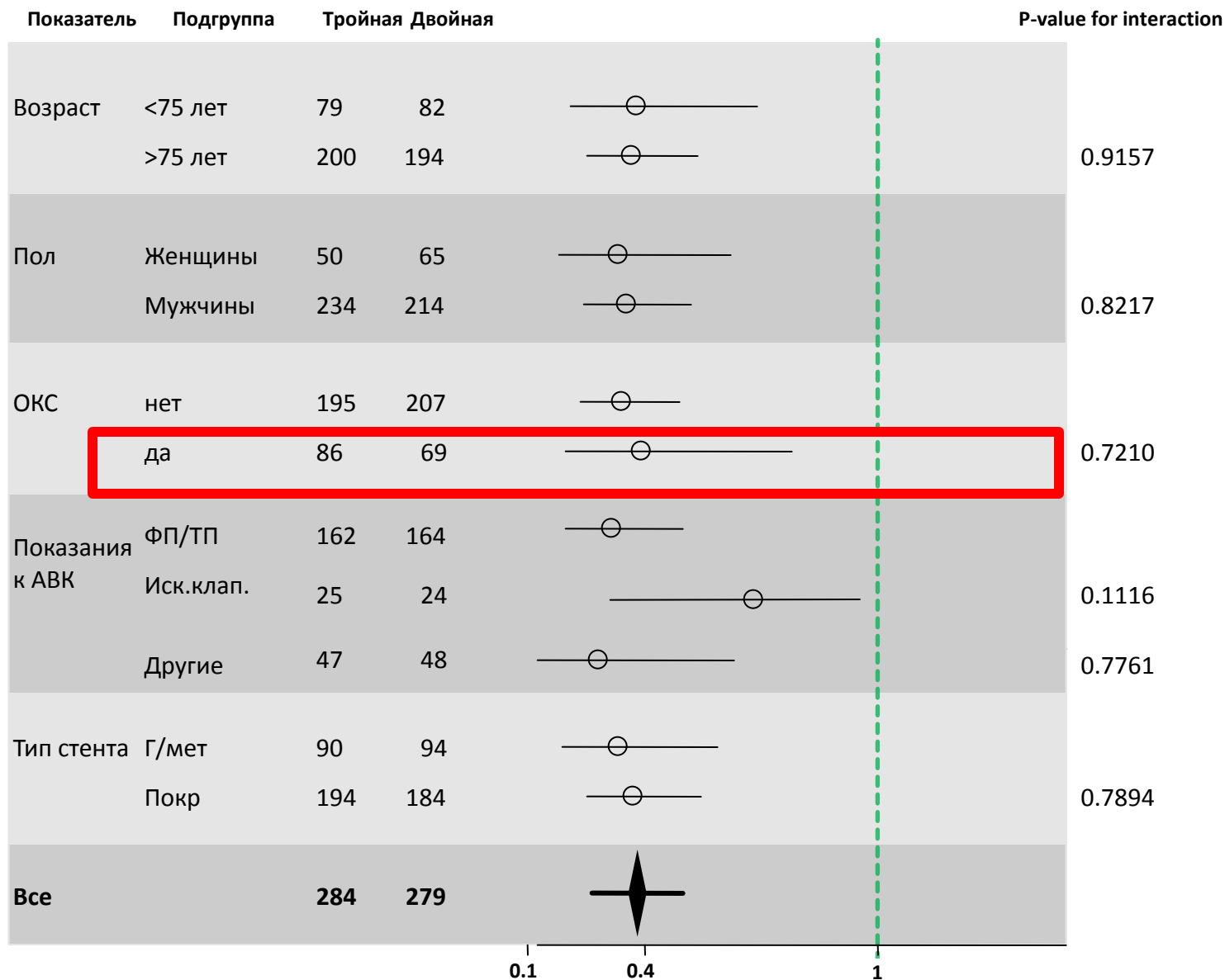
## Все кровотечения



## Смерть, ИМ, ИИ, ЧКВ/АКШ на ССА, тромбоз стента



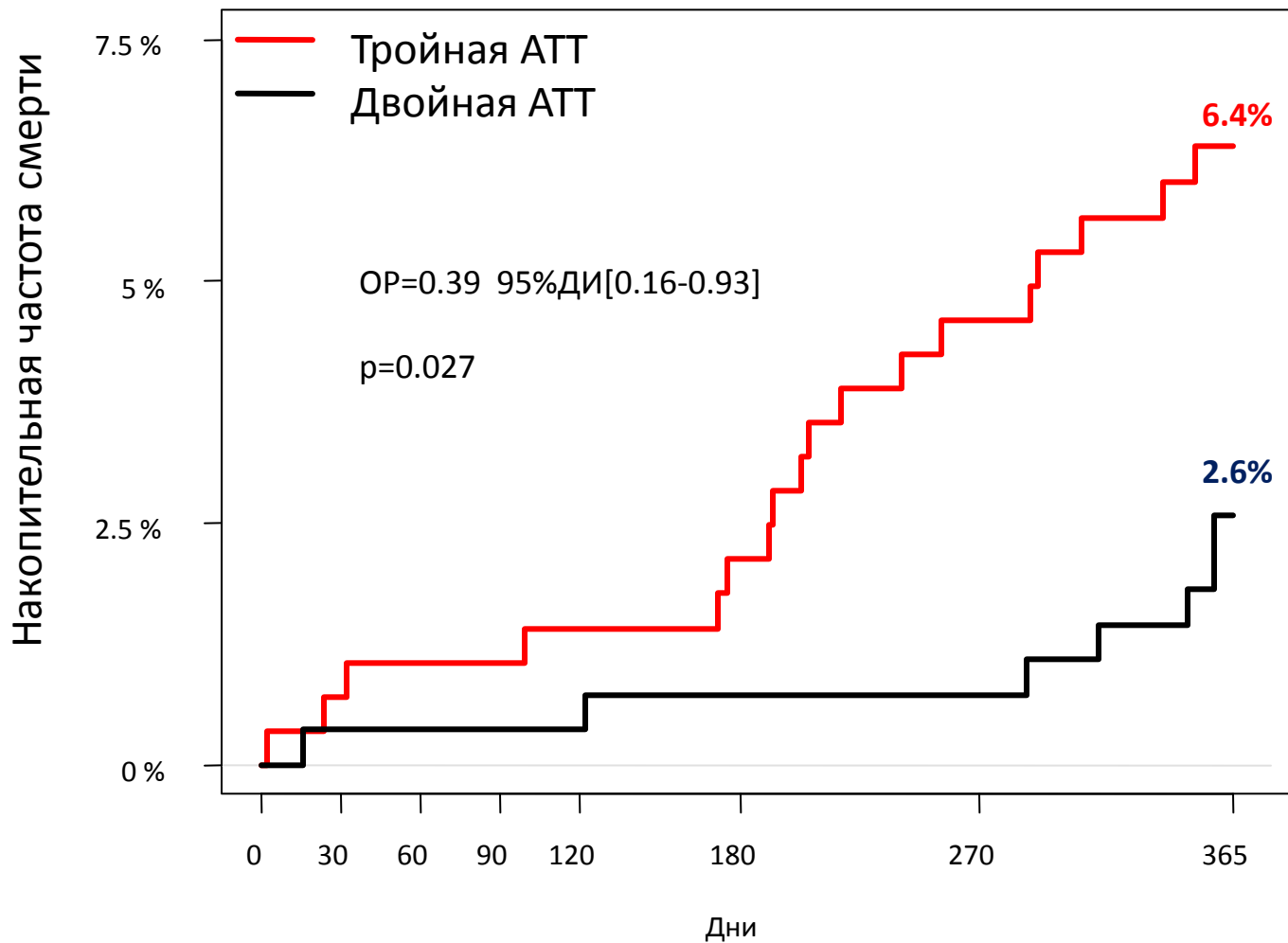
Willem J M Dewilde, Tom Oirbans, Freek W A Verheugt, Johannes C Kelder, Bart J G L De Smet, Jean-Paul Herrman, Tom Adriaenssens, Mathias Vrolix, Antonius A C M Heestermans, Marije M Vis, Jan G P Tijssen, Arnoud W van 't Hof, Jurriën M ten Berg, for the WOEST study investigators



0.1 0.4 1

Двойная терапия лучше <=> Тройная терапия лучше

# Смерть от всех причин



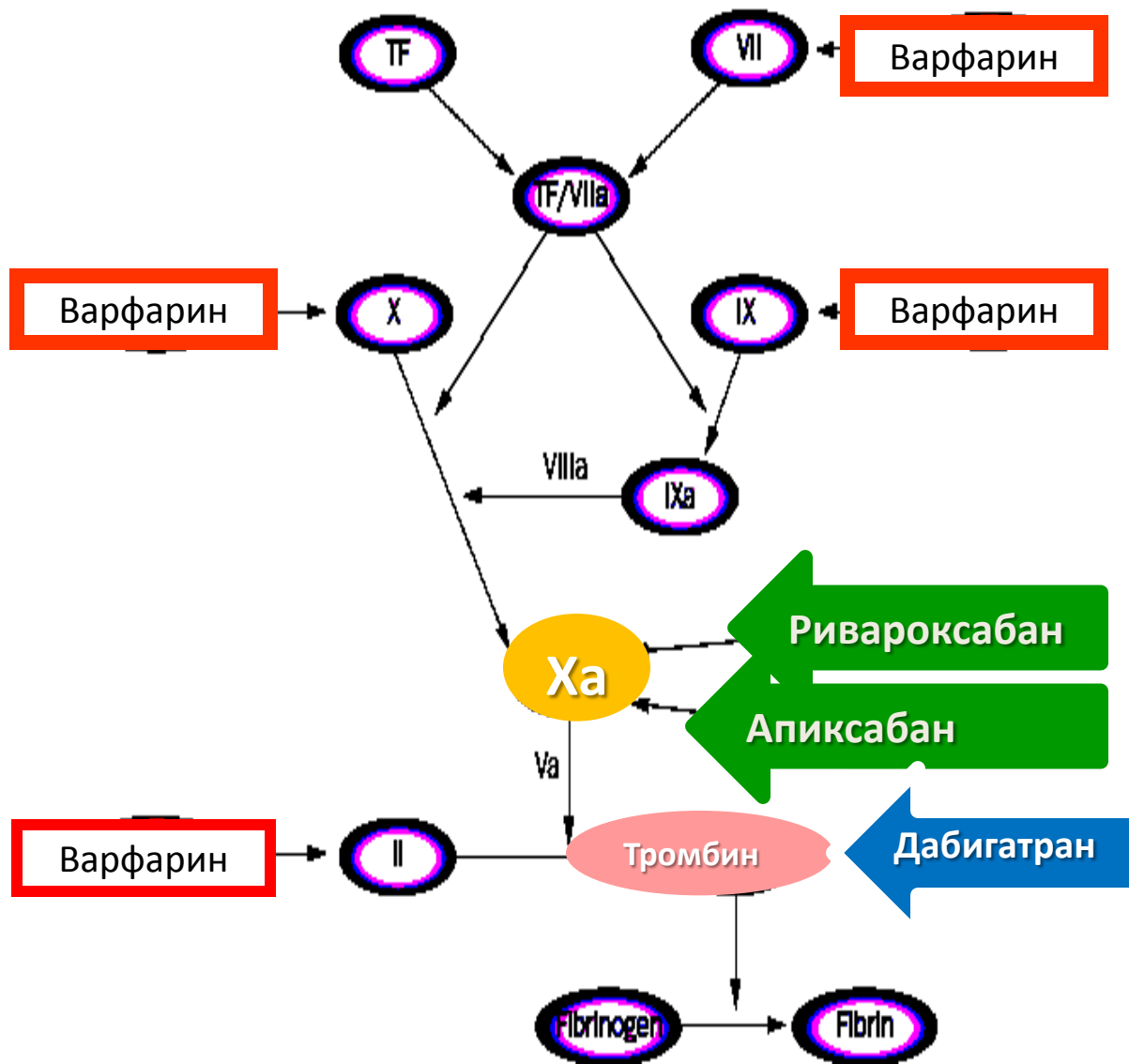


# ВАРФАРИН у больных ОКС

- Варфарин + Аспирин лучше Аспирина предохраняют от повторных событий, а у больных с низким и средним риском кровотечений польза превышает риск кровотечений (WARIS-2)
- Результаты WOEST (АВК+КЛОПИ) не менее эффективна чем тройная (АВК+КЛОПИ+АСП) и безопаснее

## Новые пероральные антикоагулянты

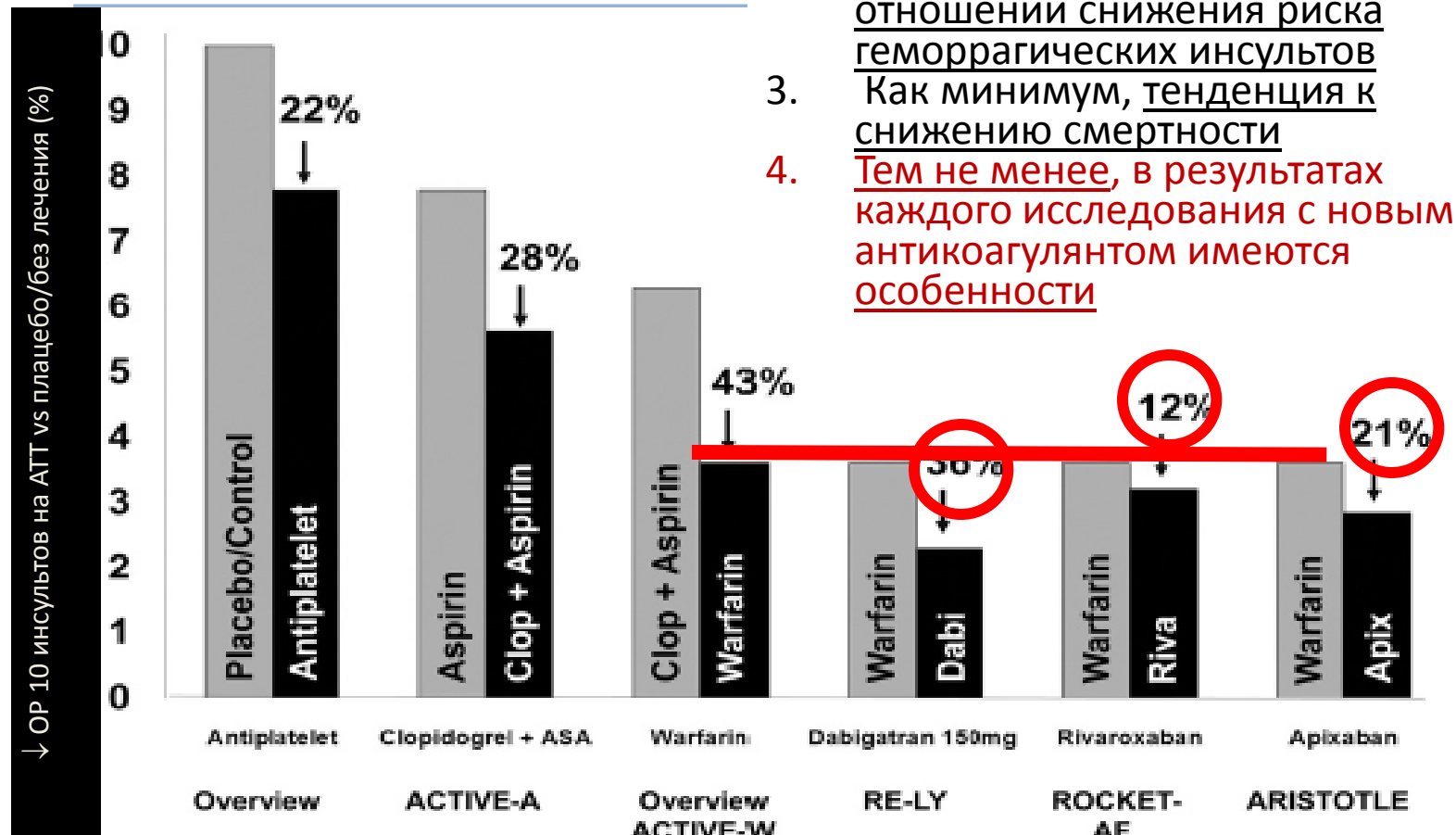
1. Прямой ингибитор тромбина - **дабигатран (RELY)**
2. Прямой ингибитор Ха фактора – **ривароксабан (ROCKET-AF)**
3. Прямой ингибитор Ха фактора - **апиксабан (AVERROES, ARISTOTLE)**



# СНИЖЕНИЕ РИСКА ИНСУЛЬТА НА АИ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛ

## Класс-эффект трёх новых антикоагулянтов у пациентов с ФП

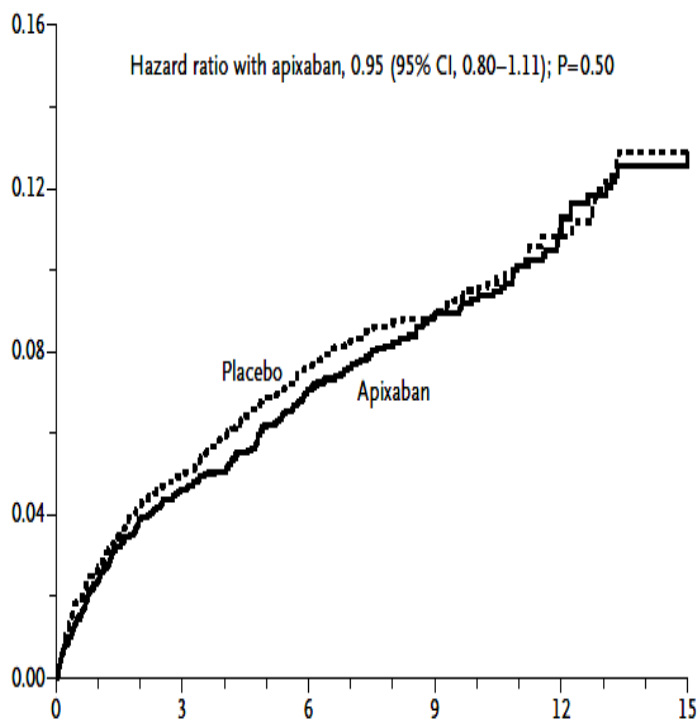
1. Как минимум сравнимая с варфарином эффективность в отношении профилактики инсульта и ТЭ
2. Лучшая безопасность в отношении снижения риска геморрагических инсультов
3. Как минимум, тенденция к снижению смертности
4. Тем не менее, в результатах каждого исследования с новым антикоагулянтом имеются особенности



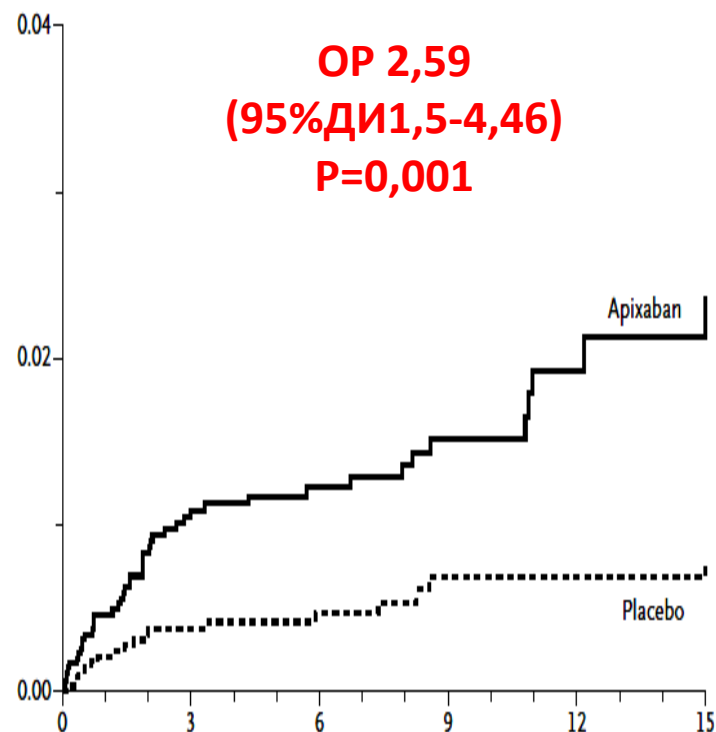
НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ  
АНТИКОАГУЛЯНТЫ  
У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕЖИВШИХ ОКС...

# АПИКСАБАН (5 мгх2р) ВМЕСТЕ С АНТИТРОМБОЦИТАРНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕЖИВШИХ ОКС

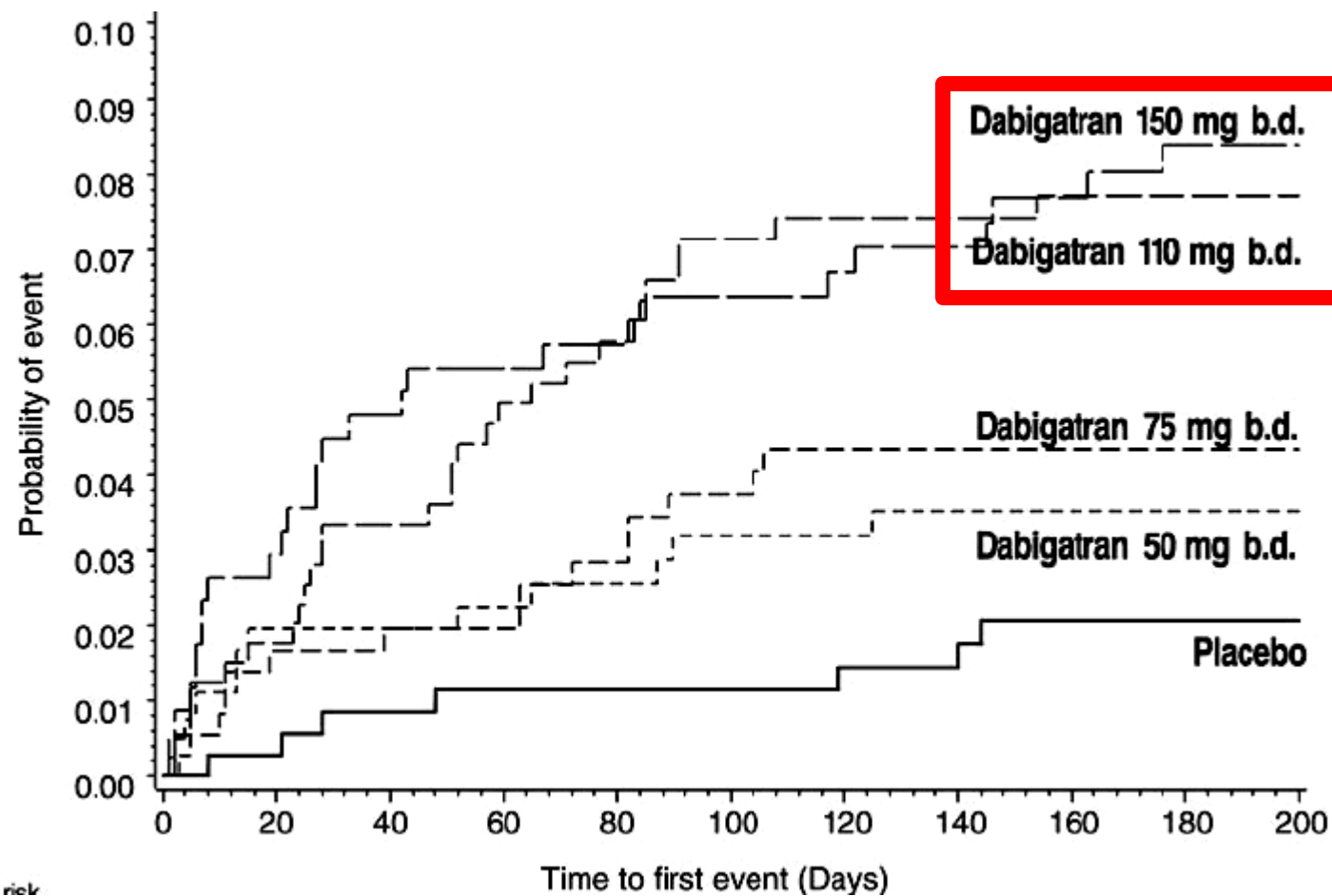
## Вероятность ССС/ИМ/ИИ



## Вероятность Б.кровоотечения ТІМІ



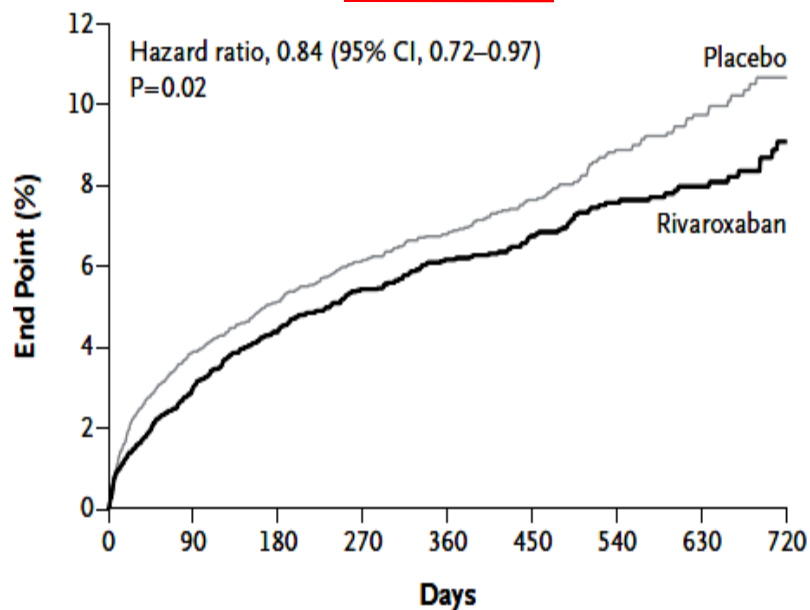
## ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ БОЛЬШОГО И КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО МАЛОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ



## ATLAS ACS 2-TIMI 51

■ У больных, недавно переживших ОКС, РИВАРОКСАБАН ↓ риск ССС/ИМ/ИИ при этом ↑ риск больших и внутричерепных кровотечений, но не фатальных

Primary Efficacy End Point, 2.5 mg Twice Daily



	2.5 mg Twice Daily (N= 5114)	Placebo (N= 5113)
TIMI major bleeding not associated with CABG	65 (1.8)	19 (0.6)
TIMI minor bleeding	32 (0.9)	20 (0.5)
TIMI bleeding requiring medical attention	492 (12.9)	282 (7.5)
Intracranial hemorrhage	<u>14 (0.4)</u>	<u>5 (0.2)</u>
Fatal bleeding	<u>6 (0.1)</u>	<u>9 (0.2)</u>

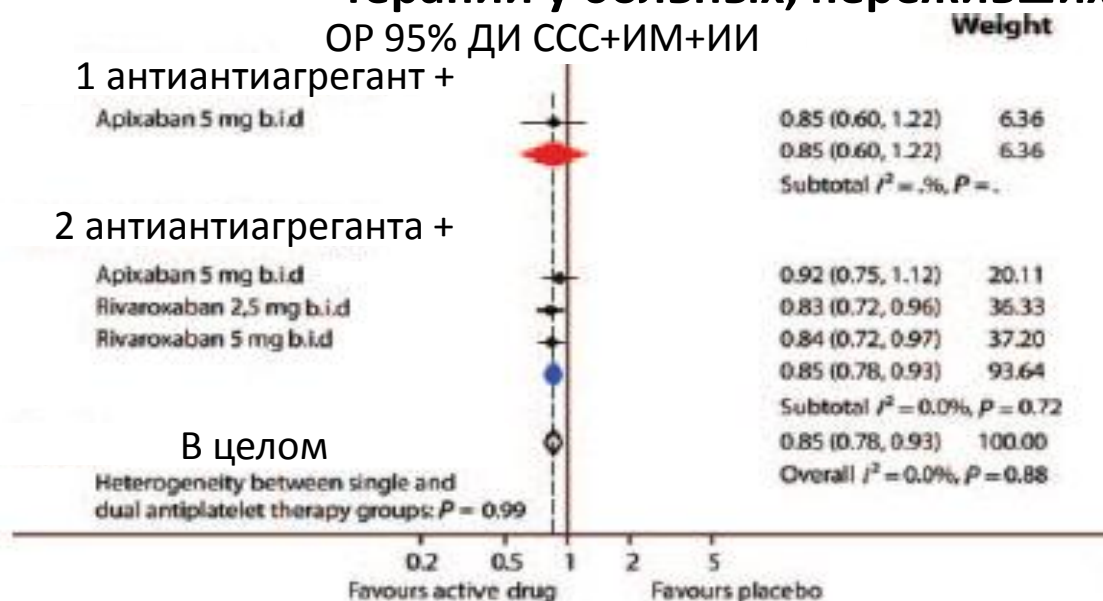
98,7% -получали аспирин  
92,6% -получали клопидогрел

НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ  
АНТИКОАГУЛЯНТЫ В СОСТАВЕ ДВОЙНОЙ  
И ТРОЙНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ  
ТЕРАПИИ

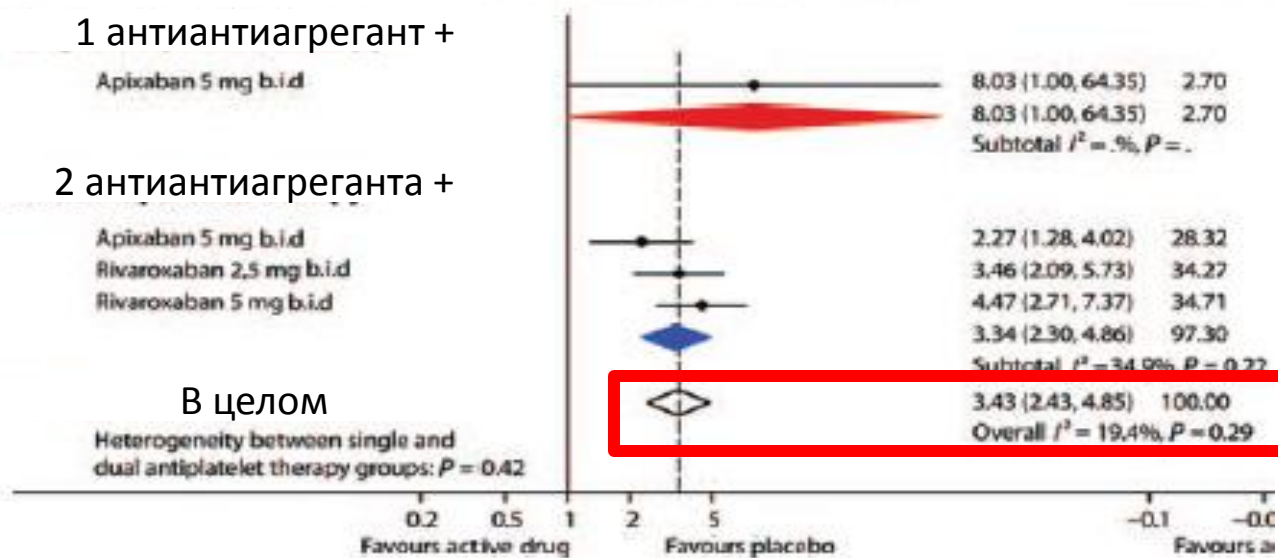


# Новые антикоагулянты в составе двойной и тройной антитромботической терапии у больных, переживших ОКС

ОР 95% ДИ ССС+ИМ+ИИ



ОР 95% ДИ Б.Кровотечения



## Количество инфарктов миокарда в группах больных в исследовании RELY

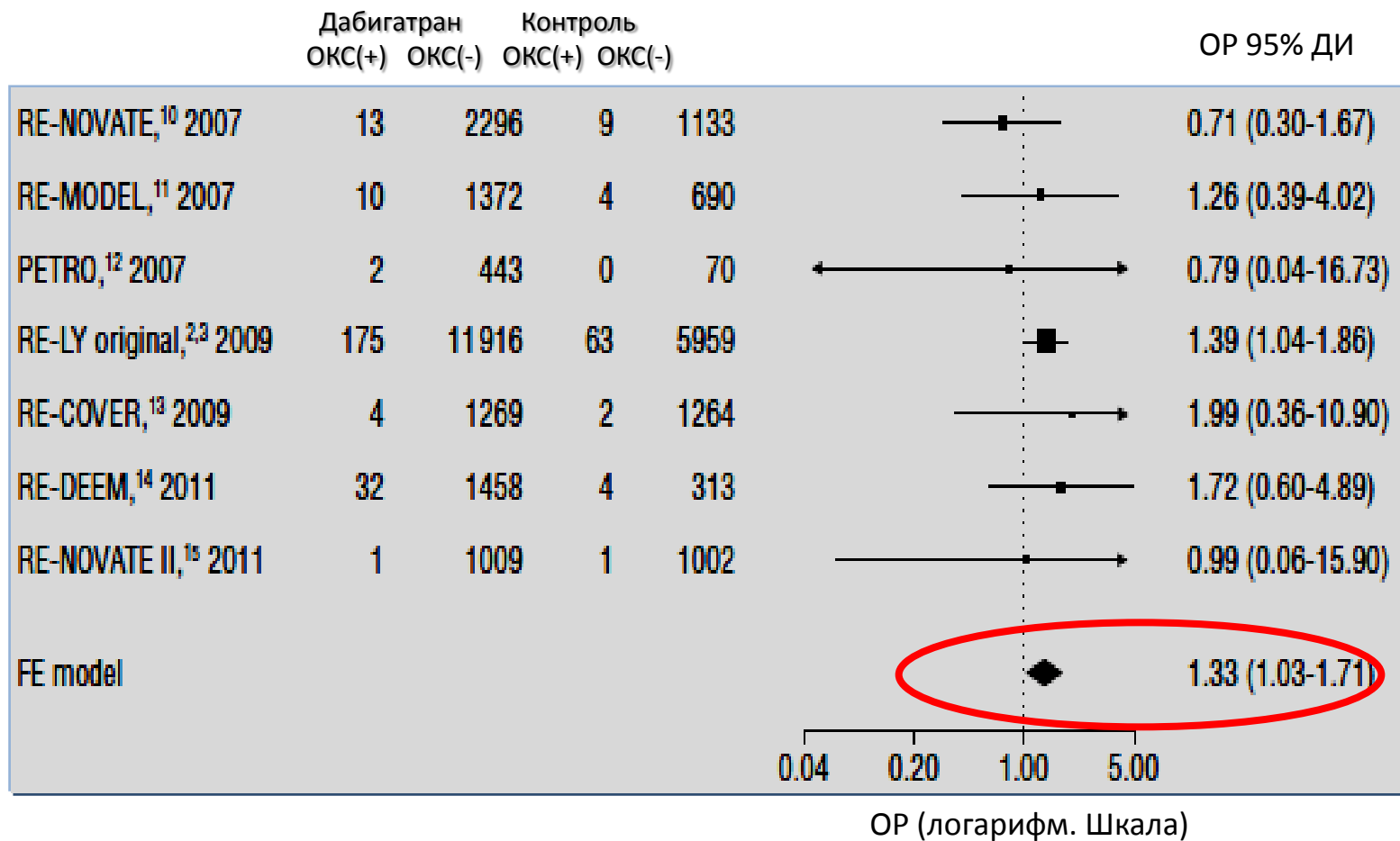
	Даби 110 n	Даби 150 n	Варф n	ОР Даби 110 vs Варф	ОР Даби 150 vs Варф
ИМ исходно <sup>1</sup>	86	89	63	↑ОР на 65%, p=0,07	↑ОР на 62%, p=0,048
ИМ после пересчёта <sup>2</sup>	98	97	75	↑ОР на 29%, p=0,09	↑ОР на 27%, ↑p=0,12

1. Connolly SJ., et al. *NEJM* опубликовано он-лайн 30 августа 2009.  
DOI 10.1056/NEJMoa0905561

2. Connolly SJ., Ezekowitz M, Yusuf S. et al. *NEJM*, 2010; 363:1875-6

# РИСК ИМ/ОКС СРЕДИ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ ДАБИГАТРАН

(мета-анализ 7 исследований)



# СПЕЦИАЛЬНО ОРГАНИЗОВАННЫЙ СУБАНАЛИЗ ИШЕМИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ В ИССЛЕДОВАНИИ RELY

	Частота в год (%)			D110 vs warfarin		D150 vs warfarin	
	D110	D150	War	ОР(95% ДИ)	P value	ОР (95% ДИ)	P value
<b>Всего ИМ</b>	<b>0.82</b>	<b>0.81</b>	<b>0.64</b>	<b>1.29 (0.96–1.75)</b>	<b>0.09</b>	<b>1.27 (0.94–1.71)</b>	<b>0.12</b>
<b>ИМ с клиникой</b>	<b>0.73</b>	<b>0.74</b>	<b>0.56</b>	<b>1.30 (0.95–1.80)</b>	<b>0.10</b>	<b>1.32 (0.96–1.81)</b>	<b>0.09</b>
<b>Немые ИМ</b>	<b>0.09</b>	<b>0.07</b>	<b>0.08</b>	<b>1.22 (0.50–2.93)</b>	<b>0.66</b>	<b>0.87 (0.34–2.27)</b>	<b>0.72</b>
<b>Фатальные ИМ</b>	<b>0.13</b>	<b>0.11</b>	<b>0.10</b>	<b>1.32 (0.63–2.80)</b>	<b>0.46</b>	<b>1.06 (0.49–2.33)</b>	<b>0.88</b>

# Новые пероральные АКГ и ОКС

	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Влияние на частоту ИМ у больных ФП	↑???	Не влияет	Не влияет
Применение у больных, переживших ОКС в составе тройной АТТ	REDEEM 2 фаза Дозозависимое увеличение кровотечений	ATLAS TIMI 51 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Уменьшал ССС+ИМ+ИИ</li> <li>• Увеличивал Б и В/ЧЕР кров, но не фатальные</li> <li>• доза 2,5 мгх2р (существенно меньше чем для ФП!!!)</li> </ul>	APPRAISE-2 5 мгх2р. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Не уменьшал ССС+ИМ+ИИ</li> <li>• Увеличивал Б.кровоотечения</li> <li>• Доза для больных ФП</li> </ul>
+ АСПИРИН +АСПИРИН+ КЛОПИ	<b>Не менее опасны, чем варфарин, мало данных</b>		
Одновремен но с новыми ингибиторам и P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub> (празугрел, тикагрелор)	???	???	???

# **РЕКОМЕНДАЦИИ ВЕДУЩИХ ЭКСПЕРТОВ**

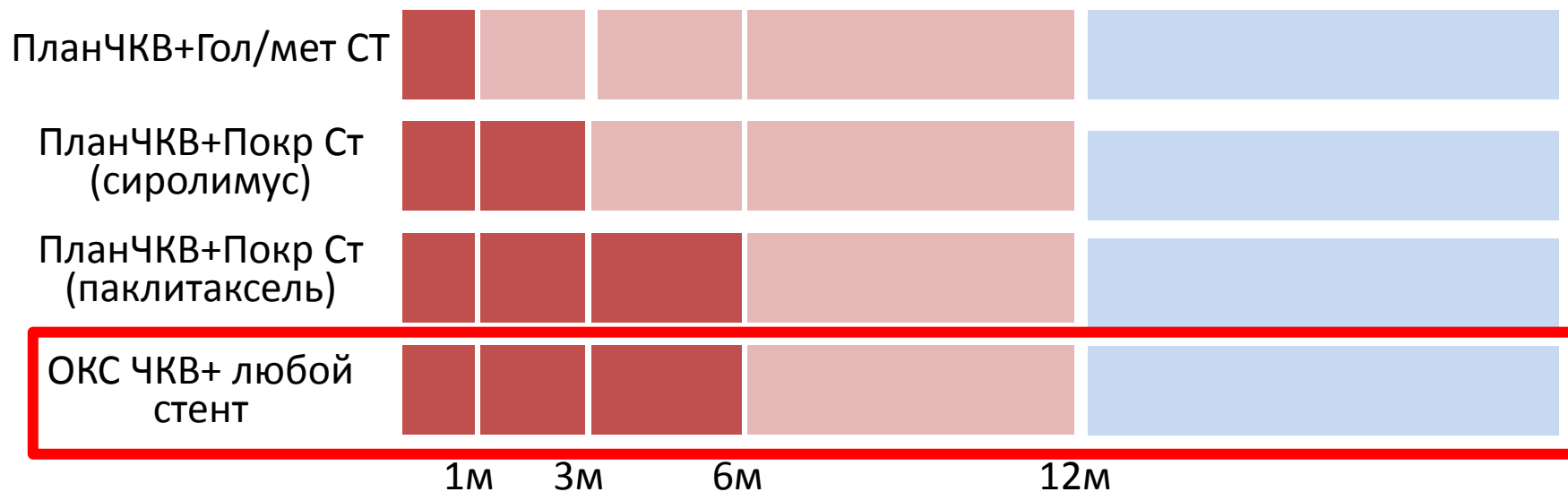
# Мероприятия по уменьшению риска кровотечений у больных ОКС и ФП

(основанные на здравом смысле )

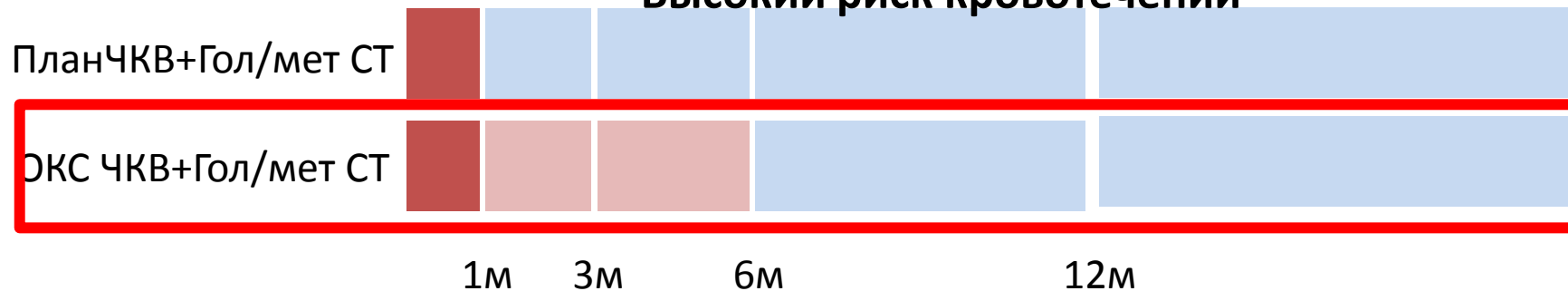
1. Минимальные дозы аспирина 75-100мг
2. Голо-металлические стенты
3. Радиальный доступ

# АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ФП СРЕДНЕГО И ВЫСОКОГО РИСКА

## Низкий риск кровотечений



## Высокий риск кровотечений



■ AVK+АСП+КЛОПИ    ■ AVK+КЛОПИ/АСП    ■ AVK



# European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation

**Hein Heidbuchel<sup>1\*</sup>, Peter Verhamme<sup>1</sup>, Marco Alings<sup>2</sup>, Matthias Antz<sup>3</sup>,  
Werner Hacke<sup>4</sup>, Jonas Oldgren<sup>5</sup>, Peter Sinnaeve<sup>1</sup>, A. John Camm<sup>6</sup>,  
and Paulus Kirchhof<sup>7,8</sup>**

<sup>1</sup>Department of Cardiovascular Medicine, University Hospital Gasthuisberg, University of Leuven, Leuven, Belgium; <sup>2</sup>Department of Cardiology, Amphia Ziekenhuis, Breda, Netherlands; <sup>3</sup>Department of Cardiology, Klinikum Oldenburg, Oldenburg, Germany; <sup>4</sup>Department of Neurology, Ruprecht Karls Universität, Heidelberg, Germany; <sup>5</sup>Uppsala Clinical Research Center and Dept of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden; <sup>6</sup>Clinical Cardiology, St George's University, London, UK; <sup>7</sup>University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, Birmingham, UK; and <sup>8</sup>Department of Cardiology and Angiology, University of Münster, Germany

*Received 7 November 2012; accepted after revision 18 March 2013*

**Основанные в основном на здравом смысле и мнении экспертов  
Остаётся много вопросов...**

# Практические рекомендации для больных ФП, получающих НПАКГ в случае развития ОКС

1. **Временно прекратить НПАКГ**
2. **Немедленно начать двойную антитромбоцитарную терапию** (у больных с ВР кровотечений начать с аспирина, а ингибитор P2Y12 добавить после прекращения действия НПАКГ)
3. **Малые дозы аспирина** (150-300→75-100 мг) + P2Y12 ингибитор (Тика/Празу предпочтительнее клопи)
4. После прекращения действия НПАКГ начать парентеральные АКГ (предпочтительнее фондапаринукс)
5. **В случае ОКС с ↑ST** – предпочтительнее первичное ЧКВ, если возможна только ТЛТ – избегать НФГ/Энокса до окончания действия НПАКГ

# Практические рекомендации для больных ФП, получающих НПАКГ в случае развития ОКС

## 6. В случае ОКС без↑ST:

- если позволяет состояние больного – отложить КАГ/ЧКВ до окончания действия НПАКГ
- при ЧКВ предпочтительней НФГ/Бивалирудин

## 7. В случае ЧКВ:

- **радиальный доступ предпочтительнее**
- иметь в виду, что ТКБА по сравнению со стентированием минимизирует срок приёма тройной терапии
  - предпочтительнее голометаллические стенты, так как они минимизируют длительность тройной АТТ
  - **применять парентеральные АКГ невзирая на время приёма последней дозы НПАКГ**
  - предпочтительнее использовать бивалирудин (как короткоживущий и более безопасный), прекращать сразу после ЧКВ
  - избегать lib/IIIa даже в сложных ситуациях

8. При множественном поражении предпочтительнее АКШ, дабы избежать длительную тройную терапию

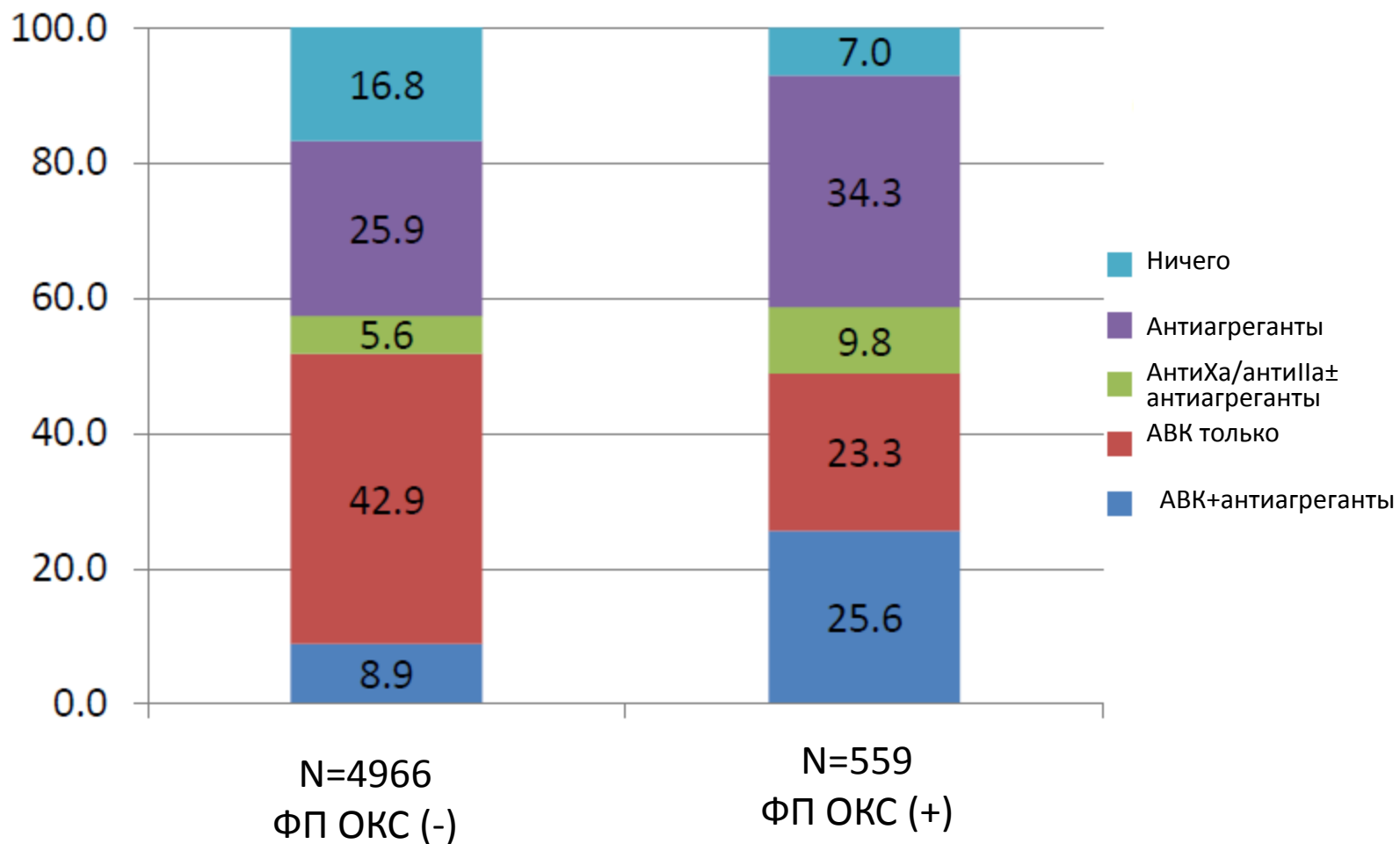
9. При возобновлении НПАКГ иметь ввиду возможность снижения дозы, а также максимально стремиться к укорочению периода двойно и тройной терапии

10. **Празугрел и тикагрелор не изучены в комбинации с АВК/НАКГ. Этих комбинаций разумнее избегать**

## Практические рекомендации для больных, переживших ОКС менее 1 года назад, в случае развития ФП

1. Если риск по ОКС низкий или средний (<118 баллов по GRACE) через 1-3 мес. (в случае покрытых стенов через 6 мес.) монотерапия АВК, особенно если HAS-BLED $\geq$ 3)
2. Если риск по GRACE>118 возможно добавить один антиагрегант (лучше Клопи). Особенно если HAS-BLED<3
3. КЛОПИ+АСП м.б. альтернативой у больных с CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC $\leq$ 1, но с высоким риском по GRACE>118
4. Если показаны НПАКГ, то предпочтительнее анти-Ха
5. Если даби, то лучше 110мг и min дозы аспирина и клопи
6. Рива 2,5x2p+Асп+Клопи не изучался при ФП и не может быть рекомендован

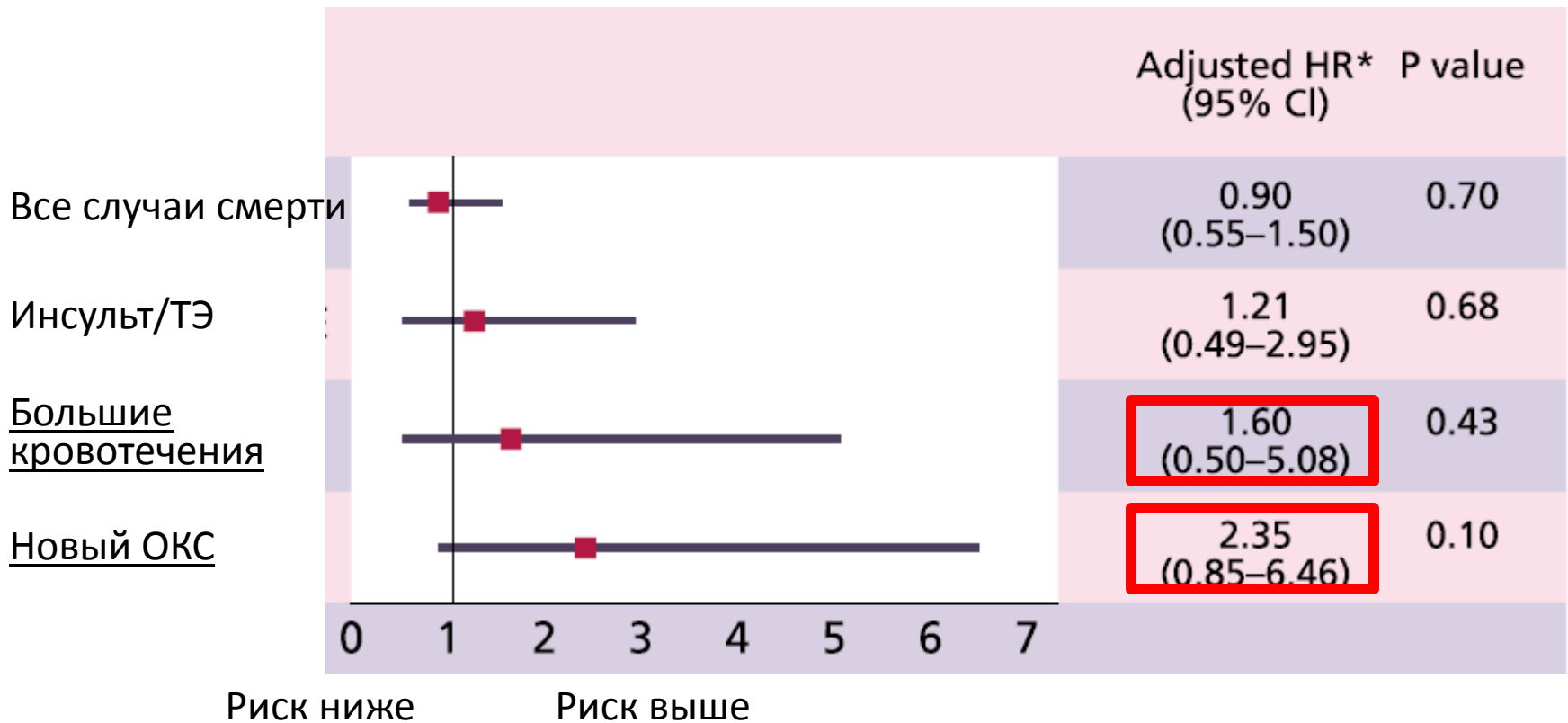
## АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ОБНАРУЖЕНИЯ ФП



## Исходы в течение 1 года после диагностики ФП в зависимости от наличия ОКС в анамнезе

Исходы, n (%)	ФП ОКС (-) N=4684	ФП ОКС (+) N=544
Смерть (вся)	169 (3,6)	34 (6,3)
Инсульт/СЭ	53 (1,1)	13 (2,4)
<b>Большие кровотечения</b>	<b>29 (0,6)</b>	<b>6 (1,1)</b>
<b>Новый ОКС</b>	<b>30 (0,6)</b>	<b>17(3,1)</b>

✓ У больных ФП и пережитым течение 1 года ОКС риск повторного ОКС преобладает над риском кровотечений



«Судить о чём бы то ни было, надо  
опираясь на разум, а не общее мнение»

Мишель Монтень, 1570



# Rivaroxaban in Patients Stabilized After a ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

