

# **Кровотечения - краеугольный камень длительной антикоагулянтной терапии**

Проф. Е.П.Панченко

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова

ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Москва

2017г.

# Информация о потенциальном конфликте интересов

Клинические  
исследования:

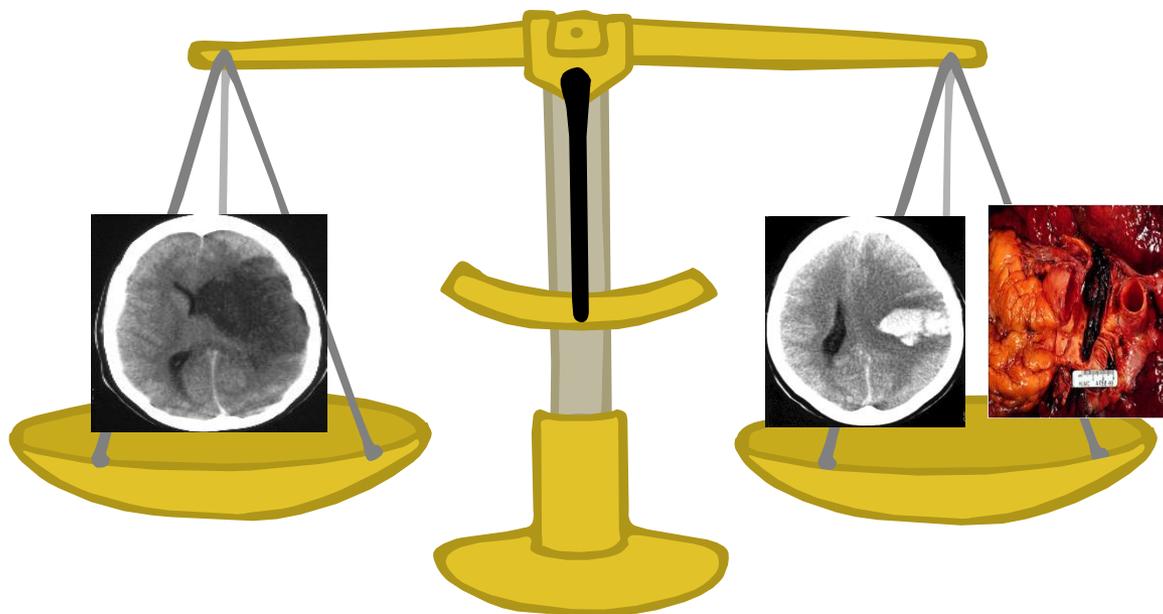
Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Boehringer  
Ingelheim; SANOFI; AstraZeneca; Daiichi Sankyo  
Pharma Development; GlaxoSmithKline DMPK

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



**Кровотечения**

**Тромбозы**

- **Любой антитромботический препарат повышает риск кровотечений**
- **Массивные кровотечения ухудшают прогноз больных**
- **Основная задача выбрать наиболее эффективный и одновременно безопасный препарат**

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

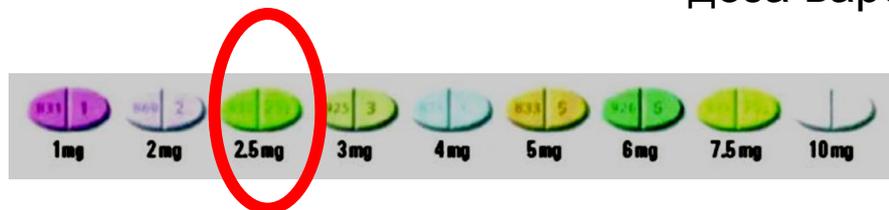
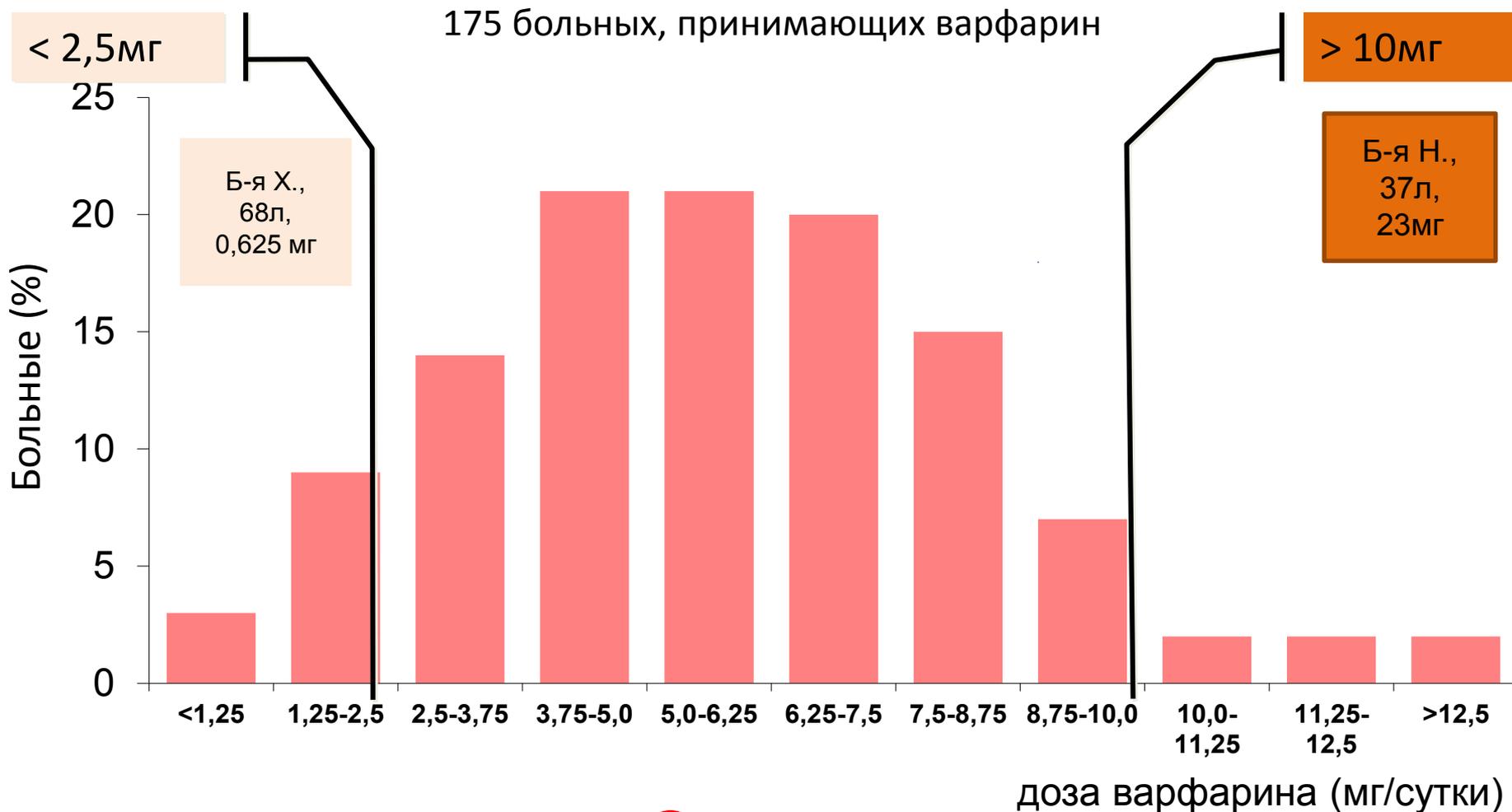
# Частота больших кровотечений у больных ФП на антитромботической терапии

*Рандомизированные исследования*

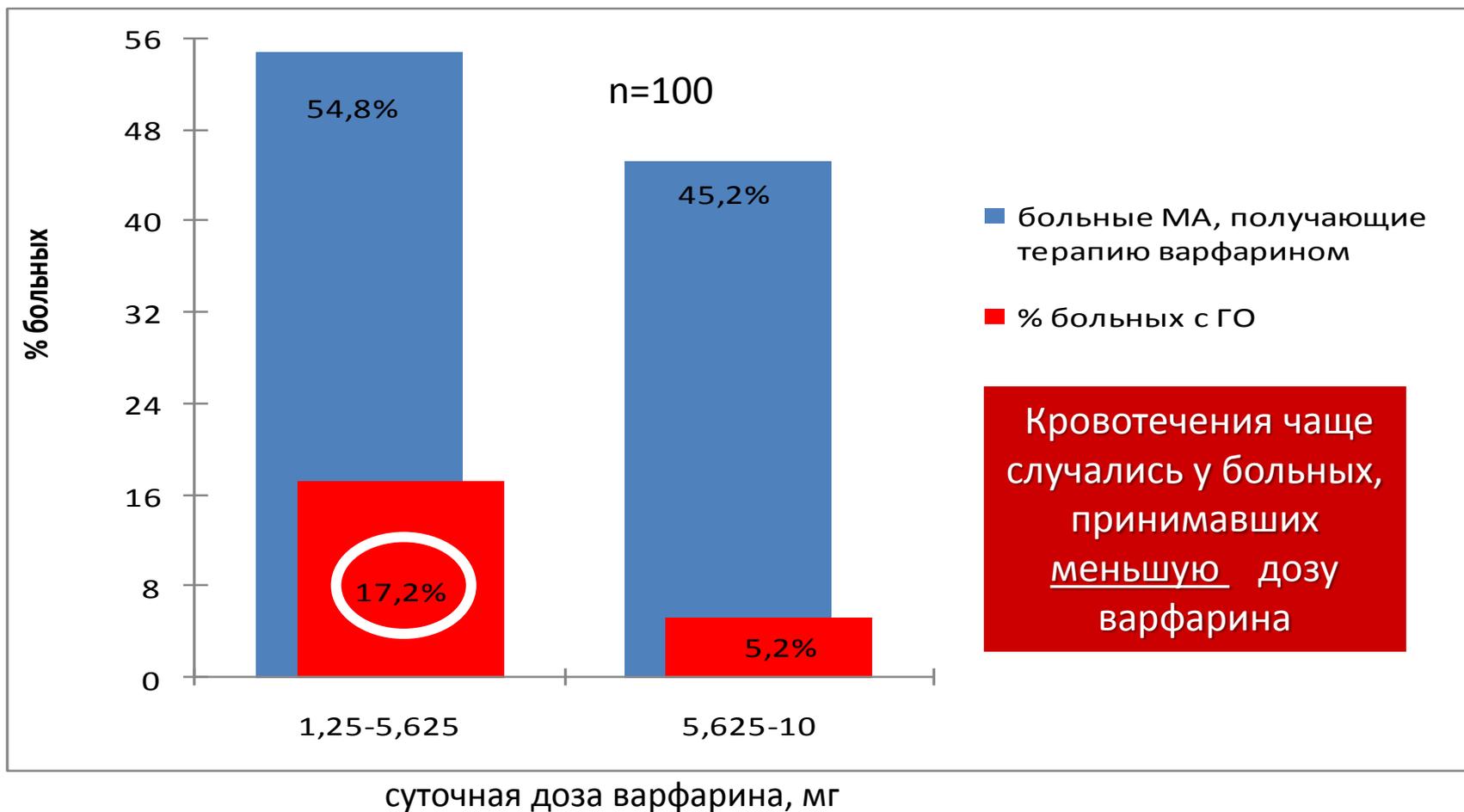
Aspirin	Aspirin + Clopidogrel
1,3%(ACTIVE-A) 1,2%(AVERROES)	2,0% (ACTIVE-W)

RELY			ROCKET-AF		ARISTOTLE	
Варф			Варф		Варф	
3,36			3,4		3,09	

# ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ДОЗЫ ВАРФАРИНА



# ЧАСТОТА КРОВОТЕЧЕНИЙ И ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ДОЗА ВАРФАРИНА



# Фармакокинетика

Цитохром P4502C9 (CYP2C9)  
окисляет и метаболизирует  
варфарин

**Ген CYP2C9 кодирует цитохром  
P450 2C9**

Носительство \*2 и \*3  
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 для варфарина  
Ингибирование VKORC приводит к  
усилению антикоагулянтного  
эффекта варфарина

**Ген VKORC1 кодирует субъединицу 1  
комплекса Витамин К эпоксид  
редуктазы**

Различная чувствительность к  
варфарину связана с носительством  
полиморфизма VKORC1-1639 G>A

- GG – больше VKORC1 - доза Варф больше средней
- GA - нормальное содержание VKORC1- доза Варф средняя
- AA - меньше VKORC1 – доза Варф меньше средней

# 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/Lipitor®/Caduet®  
 Any azole (eg. Fluconazole): No  
 Sulfamethoxazole/Septtra/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**

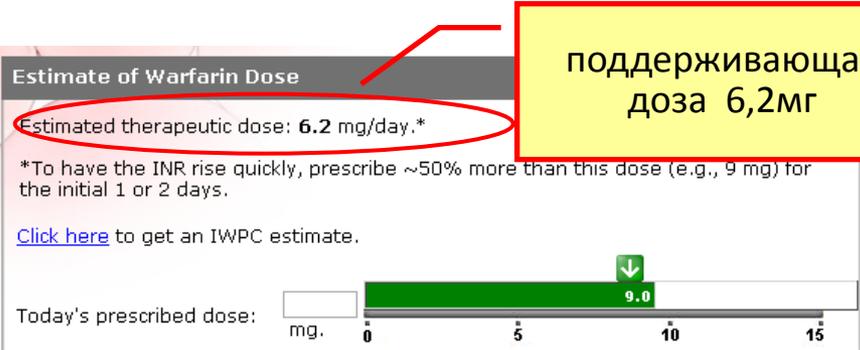
**Required Patient Information**

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/Lipitor®/Caduet®  
 Any azole (eg. Fluconazole): No  
 Sulfamethoxazole/Septtra/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim: No

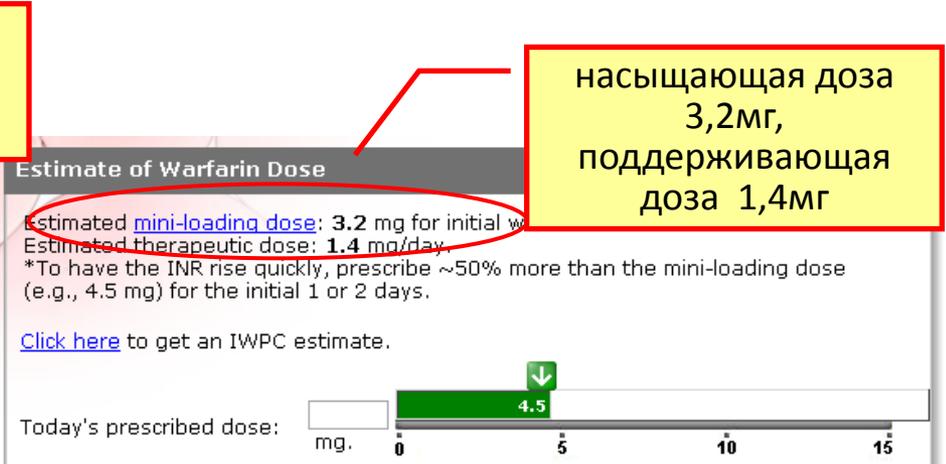
**Genetic Information**

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**



**поддерживающая доза 6,2мг**



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

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ  
ВАРФАРИНА И КЛОПИДОГРЕЛА  
ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ  
АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Коллектив авторов

Подготовка текста пособия: Е. С. Кропачева<sup>1</sup>, А. Л. Комаров<sup>1</sup>, А. Е. Донников<sup>2</sup>, О. А. Землянская<sup>1</sup>, А. Б. Добровольский<sup>1</sup>, Е. П. Панченко<sup>1</sup>. Авторы, материалы которых использованы при подготовке пособия: О. О. Шахматова<sup>1</sup>, Г. В. Джалилова<sup>1</sup>, М. О. Митрошкина<sup>1</sup>, участники исследования ВАРФАГЕН: Н. Н. Боровков<sup>3</sup>, Т. В. Вавилова<sup>4</sup>, Н. К. Верейна<sup>5</sup>, Н. А. Воробьева<sup>6</sup>, Л. В. Грехова<sup>7</sup>, А. В. Гронтковская<sup>8</sup>, Н. И. Жолобова<sup>9</sup>, К. А. Загородникова<sup>4</sup>, Д. А. Затейщиков<sup>8</sup>, И. В. Зотова<sup>8</sup>, Г. А. Колеватова<sup>1</sup>, Н. В. Кох<sup>8</sup>, П. А. Лавринов<sup>8</sup>, Г. И. Лифшиц<sup>8</sup>, А. С. Рогозина<sup>8</sup>, С. П. Синицын<sup>8</sup>, А. Слепухина<sup>8</sup>, О. В. Сироткина<sup>4</sup>, Е. В. Титаева<sup>1</sup>, О. Г. Федюшина<sup>8</sup>, В. С. Чулков<sup>8</sup>, Г. А. Цветовская<sup>9</sup>. Обеспечение фармакогенетических исследований: Д. Ю. Трофимов<sup>8</sup>, И. С. Галкина<sup>8</sup>, А. Е. Донников<sup>2</sup>, О. О. Максимова<sup>8</sup>.

<sup>1</sup> – институт кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва

<sup>2</sup> – ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва

<sup>3</sup> – Нижегородская ГМА, Кафедра госпитальной терапии

<sup>4</sup> – СПбГМА им. И. И. Мечникова, Кафедра госпитальной терапии. Курс клинической лабораторной диагностики

<sup>5</sup> – Челябинская ГМА, Кафедра внутренних болезней и эндокринологии, Городской отдел патологии гемостаза, ГКБ №11

<sup>6</sup> – Северный филиал ФГУ Гематологического Научного Центра МЗ и СР РФ, Архангельск

<sup>7</sup> – ОГУЗ «Кировский областной кардиологический диспансер», Вятка

<sup>8</sup> – ФГУ Учебно-научный медицинский центр УДП РФ, Москва

<sup>9</sup> – ИХБФМ СО РАН, Лаборатория персонализированной медицины, Новосибирск

Расчет дозировки варфарина

Справка



Возраст:  лет      Пол:

Вес:  кг      Раса:

Рост:  см      Курение:

Показание:       Амиодарон:

Целевое МНО:       Статины:

VKORC1 -1639:

CYP2C9:

CYP4F2 V433M:

## Подбор дозы варфарина на основе фармакогенетического исследования позволяет:

- быстрее достичь целевое МНО
- уменьшает частоту кровотечений, связанных с передозировкой варфарина
- уменьшает частоту крупных кровотечений в первые 6 месяцев лечения

# КРОВОТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ФП, получающих АСПИРИН

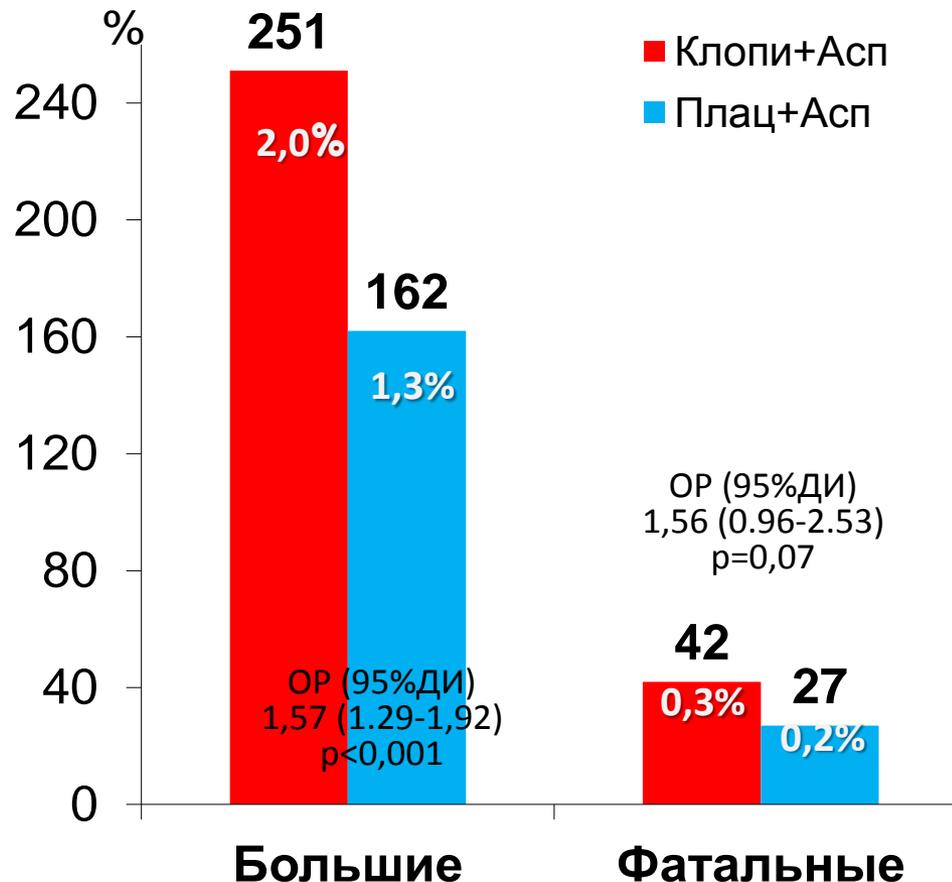
( по данным исследования AVERROES, n=2791)

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

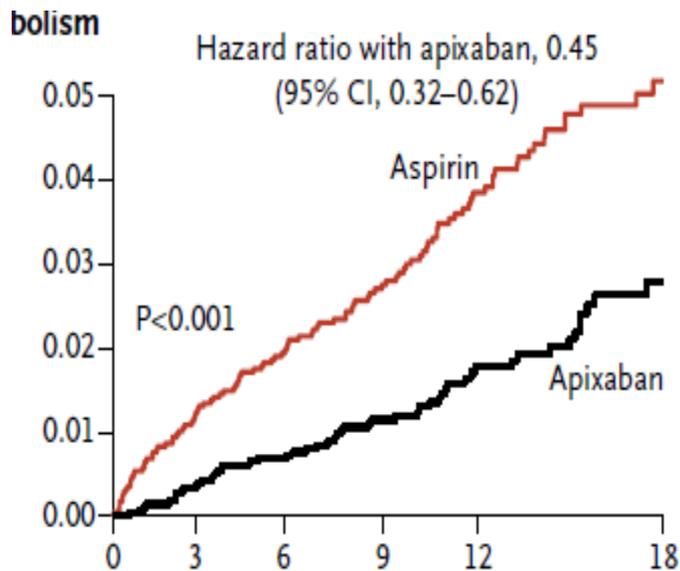
## Крупные кровотечения



## Апиксабан эффективнее аспирина при профилактике инсульта у больных ФП

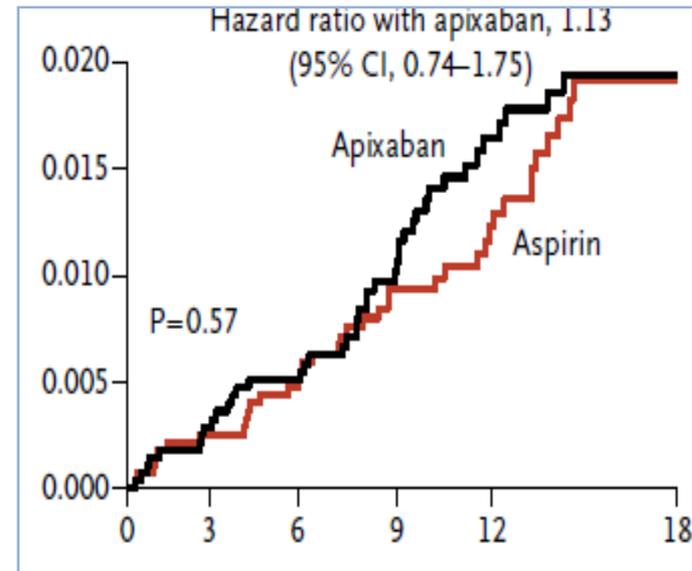
Первичная конечная точка:

$\Sigma$ : ИНСУЛЬТ + СТЭ



## Апиксабан не опаснее аспирина в отношении крупных кровотечений у больных ФП

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

# Частота больших кровотечений у больных ФП на антитромботической терапии

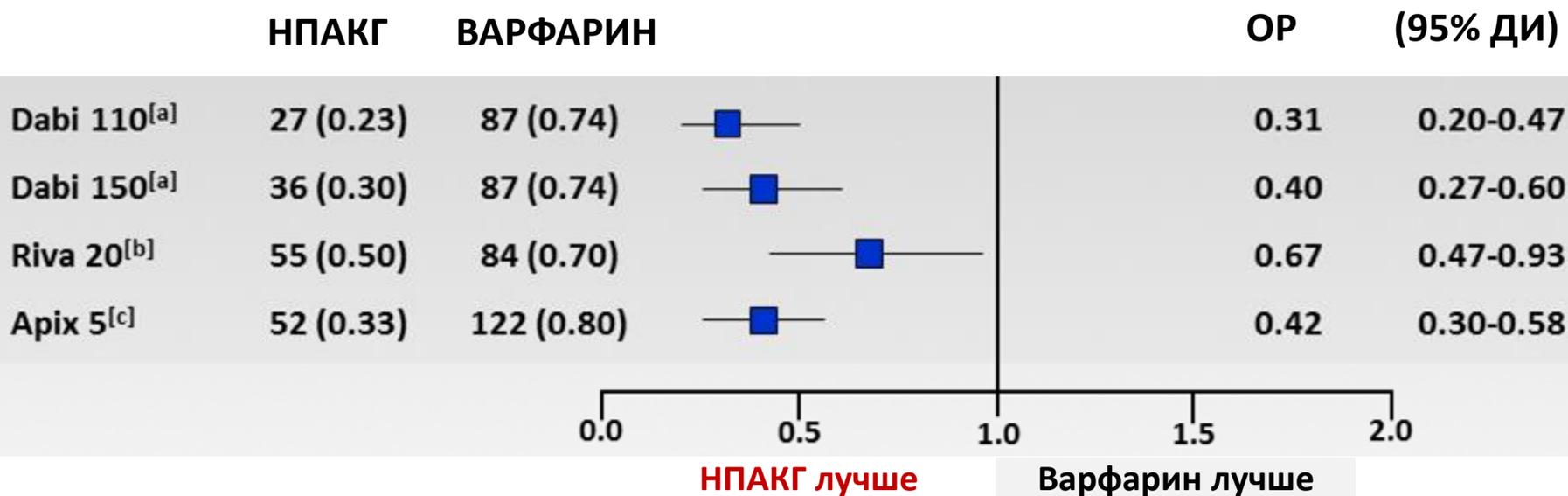
*Рандомизированные исследования*

Aspirin	Aspirin + Clopidogrel
1,3%(ACTIVE-A) 1,2%(AVERROES)	2,0% (ACTIVE-W)

RELY			ROCKET-AF		ARISTOTLE	
Варф	Даби 150	Даби 110	Варф	Рива	Варф	Апикса
<b>3,36</b>	<b>3,11</b>	<b>2,71</b> <b>лучше</b>	<b>3,4</b>	<b>3,6</b>	<b>3,09</b>	<b>2,13</b> <b>лучше</b>

# 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.

# НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ У БОЛЬНЫХ ФП

## ЧАСТОТА БОЛЬШИХ ЖКТ КРОВОТЕЧЕНИЙ

	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</b> <b>(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.

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

# Уменьшение больших кровотечений улучшает показатели смертности у больных ФП

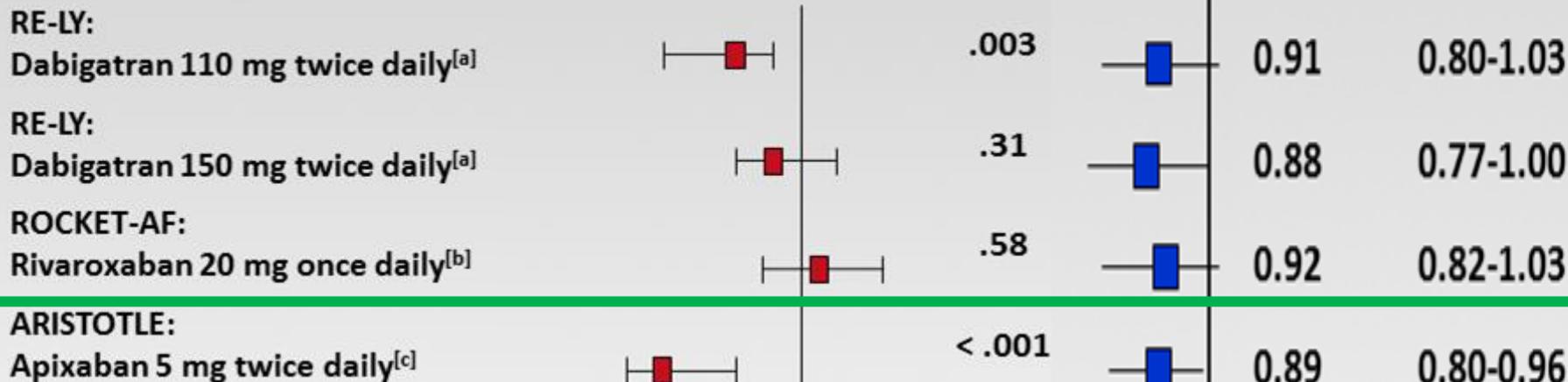
## Большие кровотечения

## Смерть (вся)

ОР (95% ДИ)

ОР

(95% ДИ)



0.0

0.5

1.0

1.5

1.0

1.5

НПАКГ лучше Варф. лучше

НПАКГ лучше Варф. лучше

НПАКГ лучше

Варфарин лучше

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.

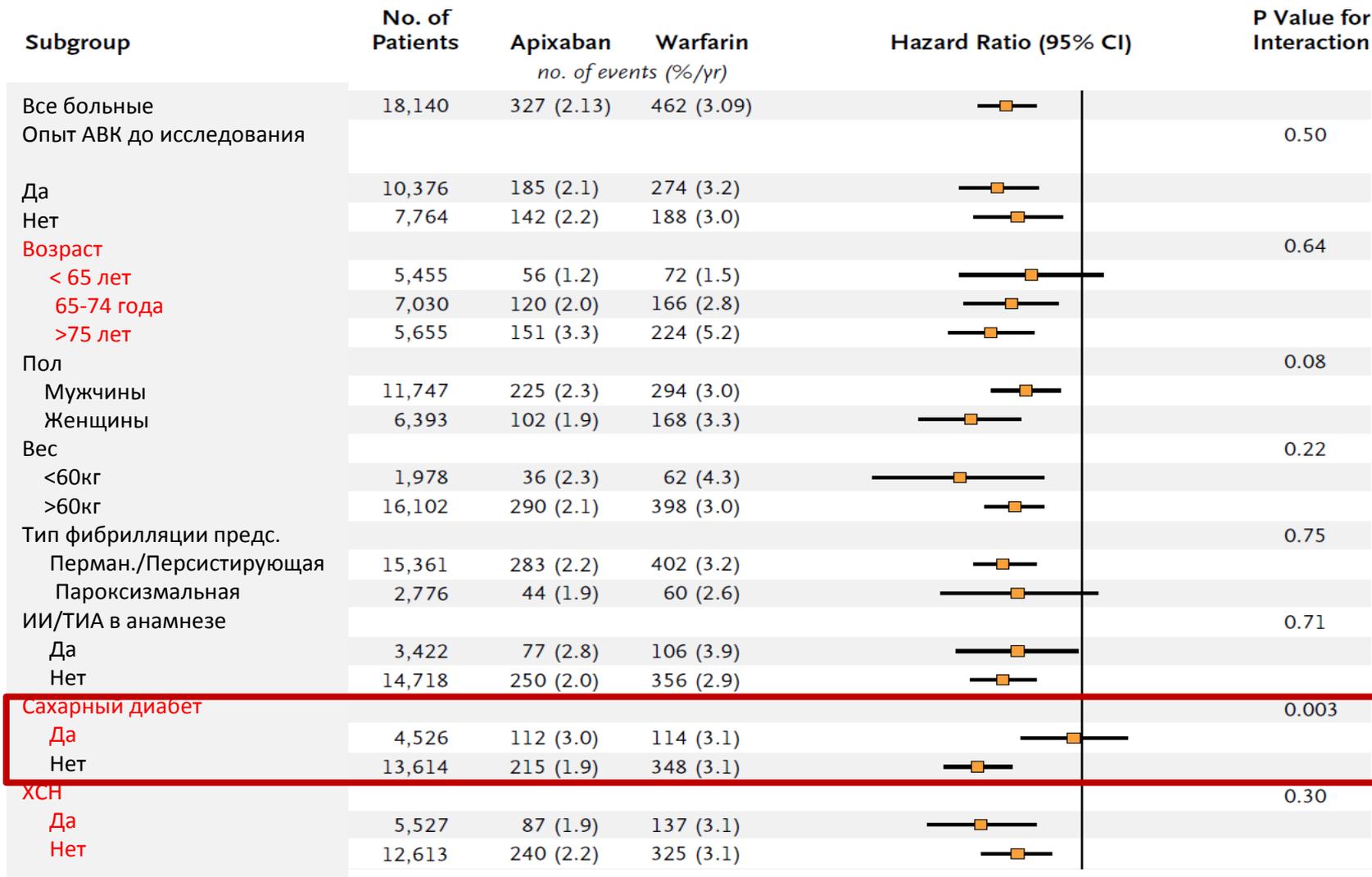
# Структура кровотечений в исследовании ARISTOTLE

## 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)



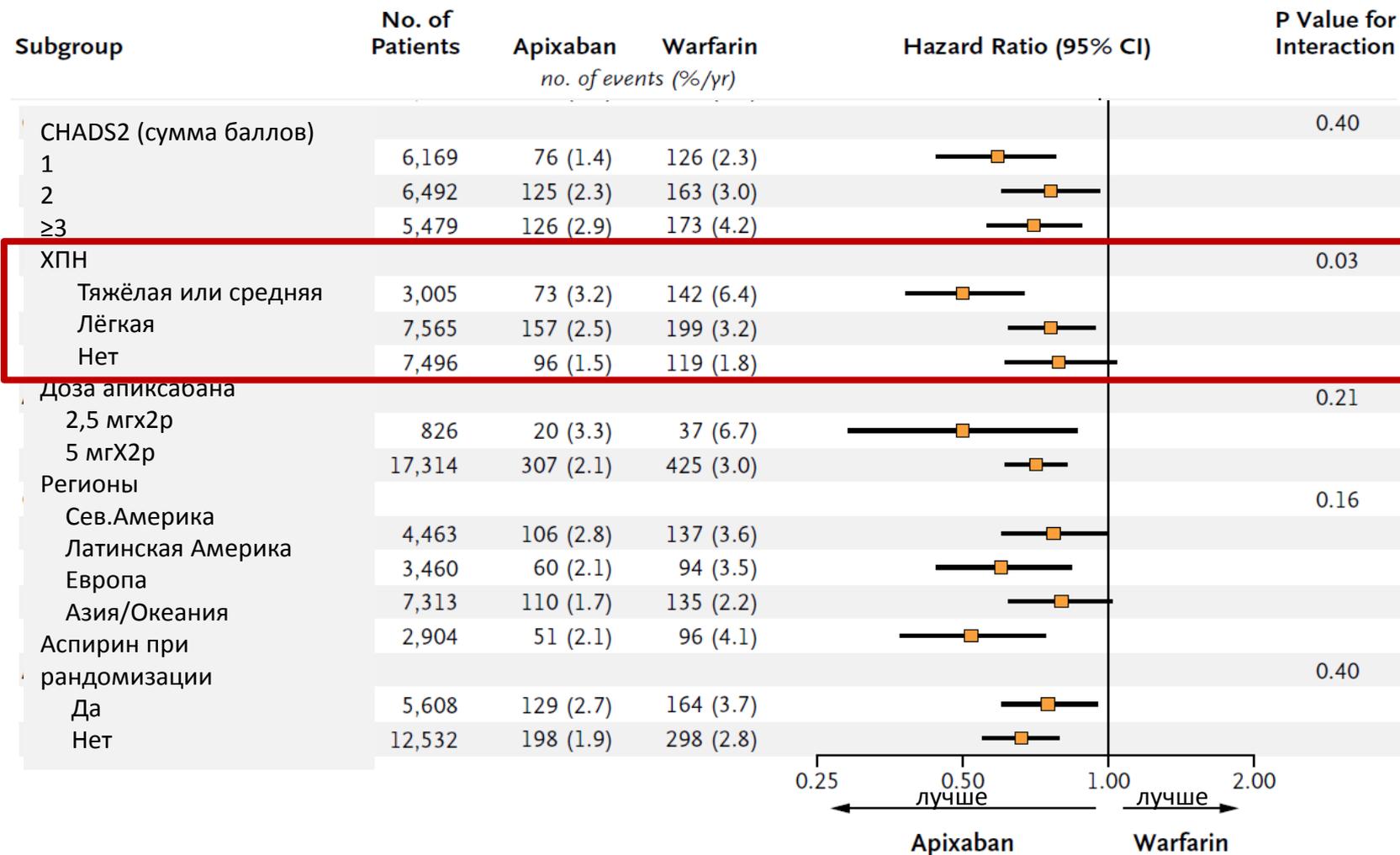
0.25 0.50 1.00 2.00

Апиксабан  
лучше

Варфарин  
лучше

# Большие кровотечения в исследовании ARISTOTLE

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



**Начало лечения любыми  
антикоагулянтами наиболее  
опасный период**

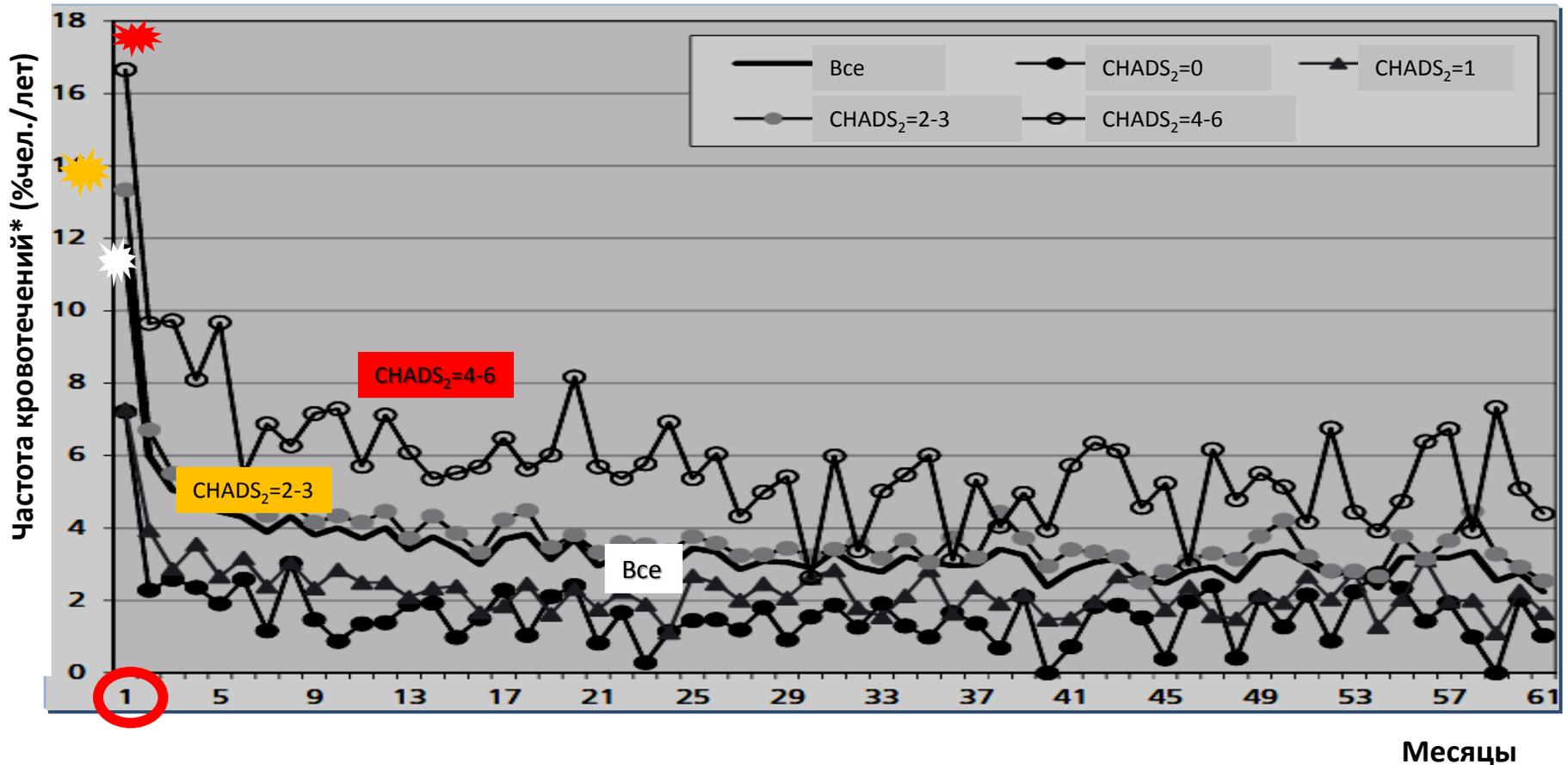
# Частота посещений врача в связи с кровотечениями у больных ФП получающих варфарин

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%;

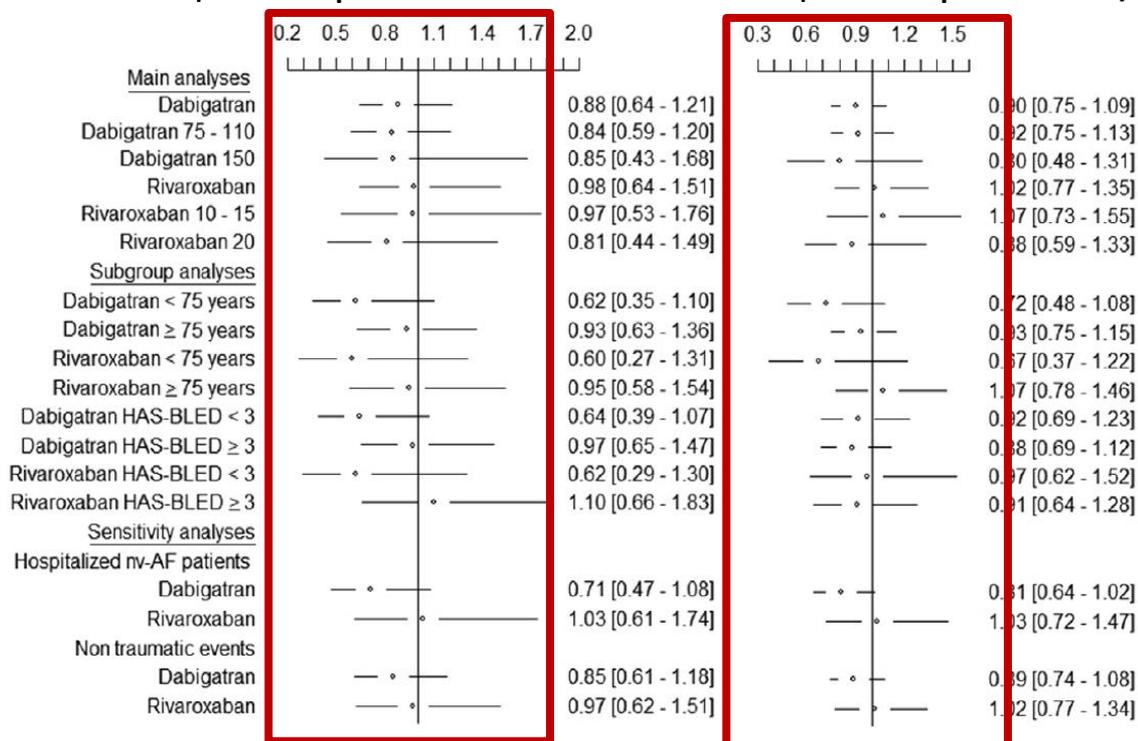
За 5 лет - 8,7% обратились в стационар в связи с кровотечением, 18,1% умерли в стационаре или в течение 7 дней после выписки



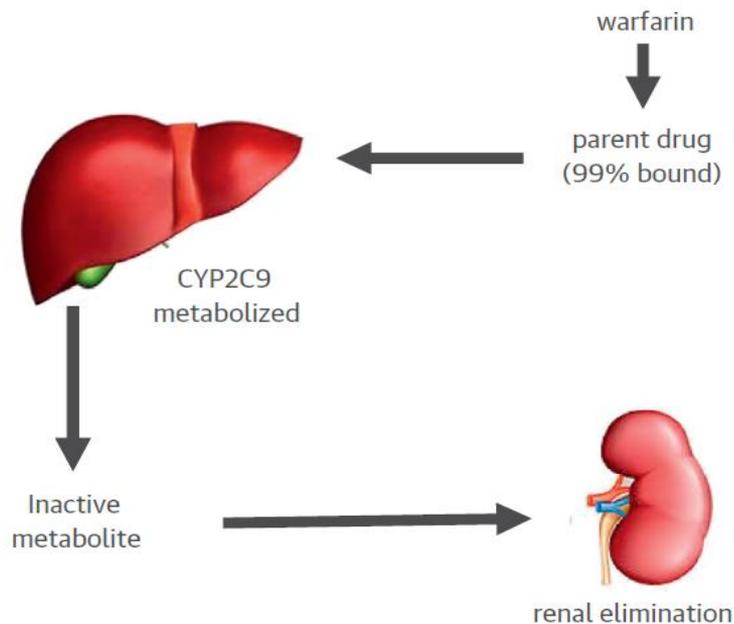
# Риск кровотечений у «наивных» больных ФП в первые 3 месяца одинаковый при лечении любым антикоагулянтом (A French Nationwide Propensity-Matched Cohort Study)

## Госпитализация из-за кровотечения

## Госпитализация из-за кровотечения/смерть



## Фармакокинетика варфарина



**Варфарин не выводится почками**

**Большие кровотечения у больных, получающих варфарин в зависимости от функции почек**

Kidney Function	Major Bleeding (Events per 100 Patient-Years)
CrCl $\geq$ 60 ml/min	6.2 (4.1-8.9)
CrCl 30-59 ml/min	8.3 (5.1-12.8)
CrCl <30 ml/min	30.5 (17.0-50.3)
Dialysis	54-100

17. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:912-21.

64. Elliott MJ, Zimmerman D, Holden RM. Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Am J Kidney Dis* 2007;50:433-40.

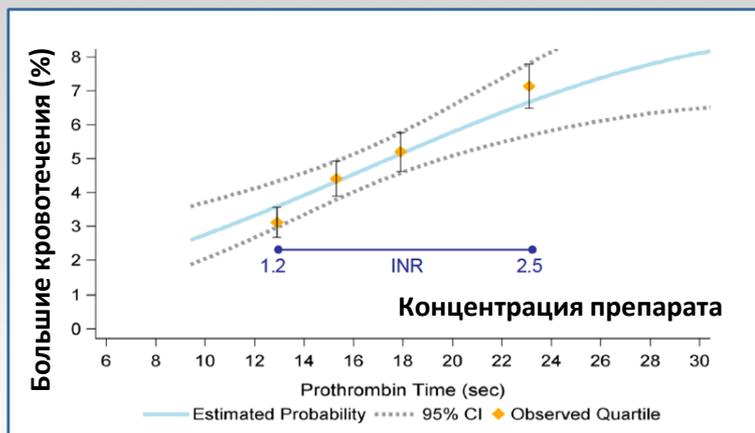
# **Новые пероральные антикоагулянты**

**Риск кровотечений зависит от  
концентрации препарата в крови**

# Риск кровотечений зависит от концентрации препарата в крови

## Ривароксабан

### ROCKET-AF: Prothrombin Time and ISTH Major Bleeding



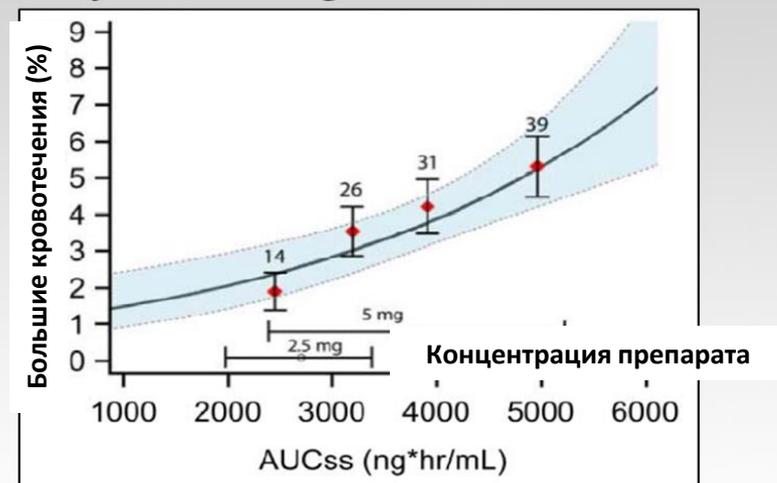
ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/ucm270796.pdf>

Medscape  
EDUCATION

## Апиксабан

### ARISTOTLE: Apixaban Concentration and ISTH Major Bleeding



AUCss = area-under-the-curve at steady state

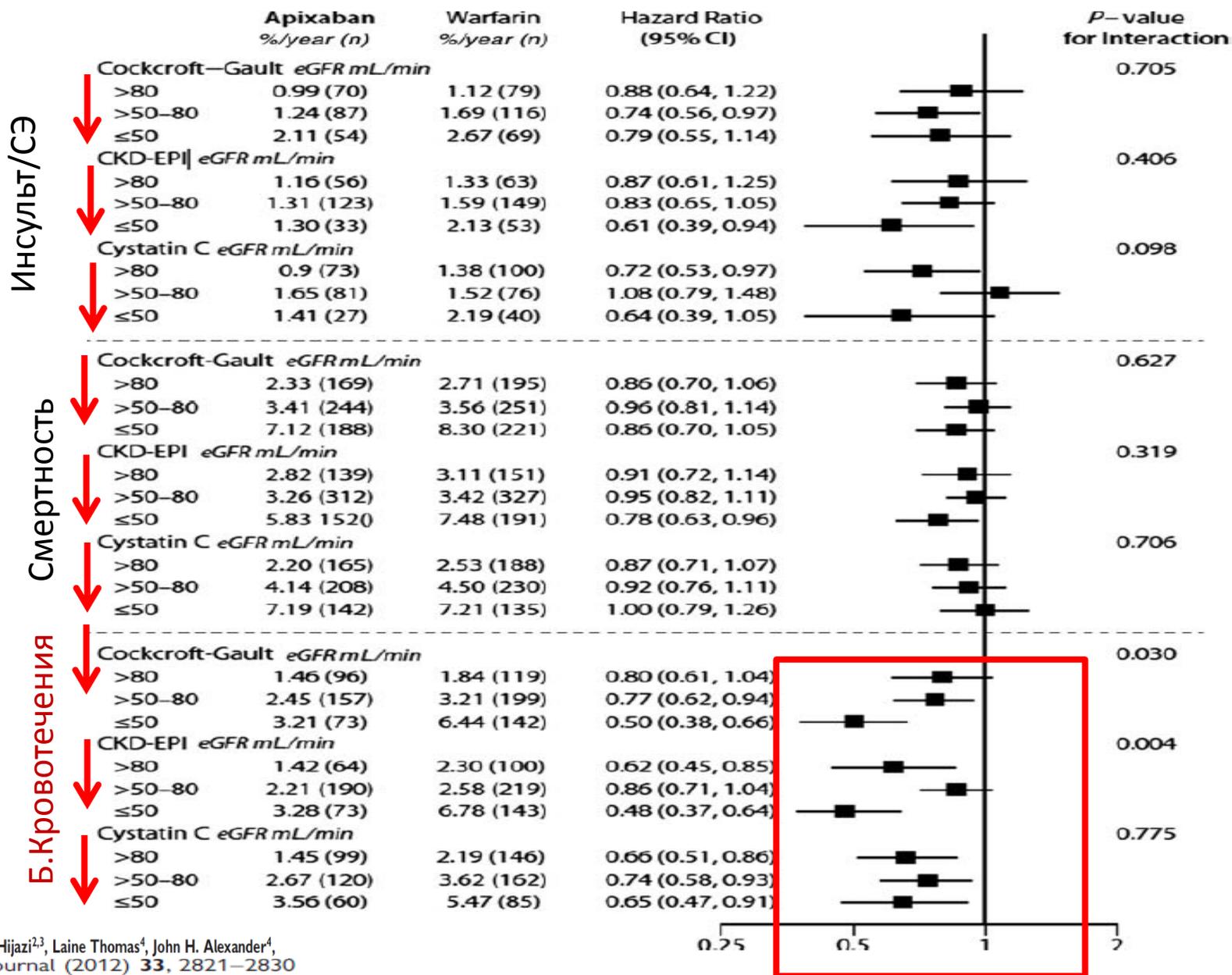
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/202155Orig1s000MedR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202155Orig1s000MedR.pdf)

Medscape  
EDUCATION

# Прямые пероральные антикоагулянты и хроническая болезнь почек (по результатам исследований III фазы)

	<b>Dabigatran (RE-LY)</b> <sup>318, 425</sup>	<b>Rivaroxaban (ROCKET-AF)</b> <sup>320, 426</sup>	<b>Apixaban (ARISTOTLE)</b> <sup>319, 427</sup>
Выведение почками	80%	35%	25%
Number of patients	18 113	14 264	18 201
<b>Дозы</b>	150 mg or 110 mg twice daily	20 mg once daily	5 mg twice daily
Exclusion criteria for CKD	CrCl <30 ml/min	CrCl <30 mL/min	Serum creatinine >2.5 mg/dL or CrCl <25 mL/min
<b>Зависимость дозы от КЛкр</b>	None	15 mg once daily if CrCl <30–49 mL/min	2.5 mg twice daily if serum creatinine ≥1.5 mg/dL (133 μmol/L) plus age ≥80 years or weight ≤60 kg
% больных с ХБП	20% with CrCl 30–49 mL/min	21% with CrCl 30–49 mL/min	15% with CrCl 30–50 mL/dL
<b>Снижение ОР ИИ и СЭ</b>	Нет взаимодействия с состоянием функции почек		
Уменьшение риска больших кровотечений vs варфарина	↓риска больших кровотечений было больше у больных со СКФ>80мл/мин на обеих дозах	Частота больших кровотечений была одинаковой	Частота больших кровотечений была меньше в группе апиксабана

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АПИКСАБАНА И ФУНКЦИЯ ПОЧЕК



# Фармакокинетический профиль дабигатрана при нарушении функции почек

85 % дабигатрана выводится через почки

Клиренс креатинина	AUC/AUC(норм)	C max/Cmax (норм)	T1/2
<30 мл/мин	x6,3	x2,1	27,5
30-49 мл/мин	x3,2	x1,7	18,7
≥50 мл/мин	x1,5	x1,1	16,6

Приведены данные по однократному приему дозы 150 мг

AUC – площадь под кривой концентрация-время

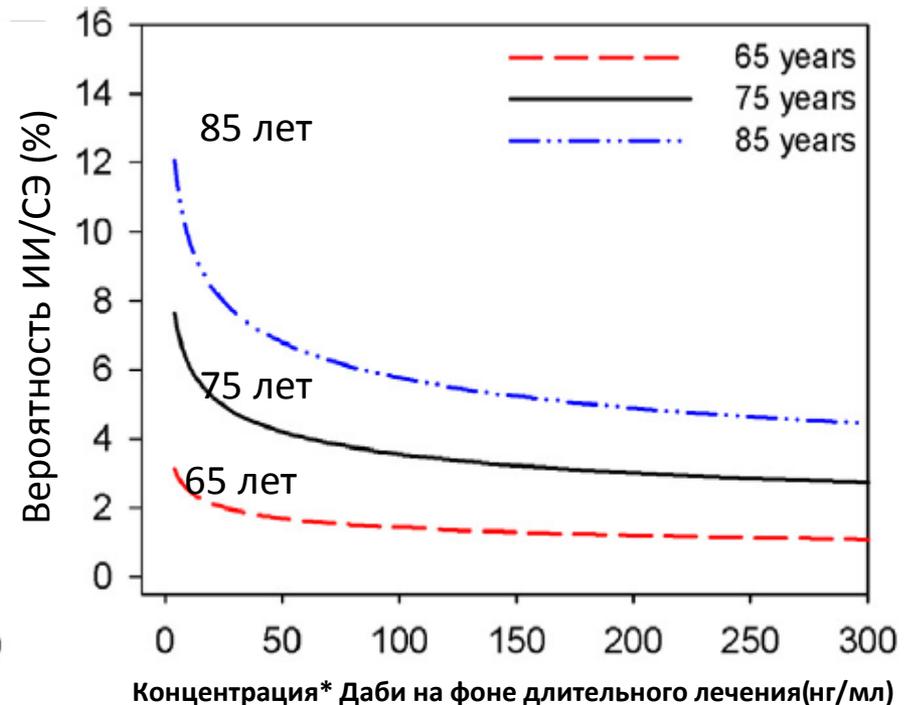
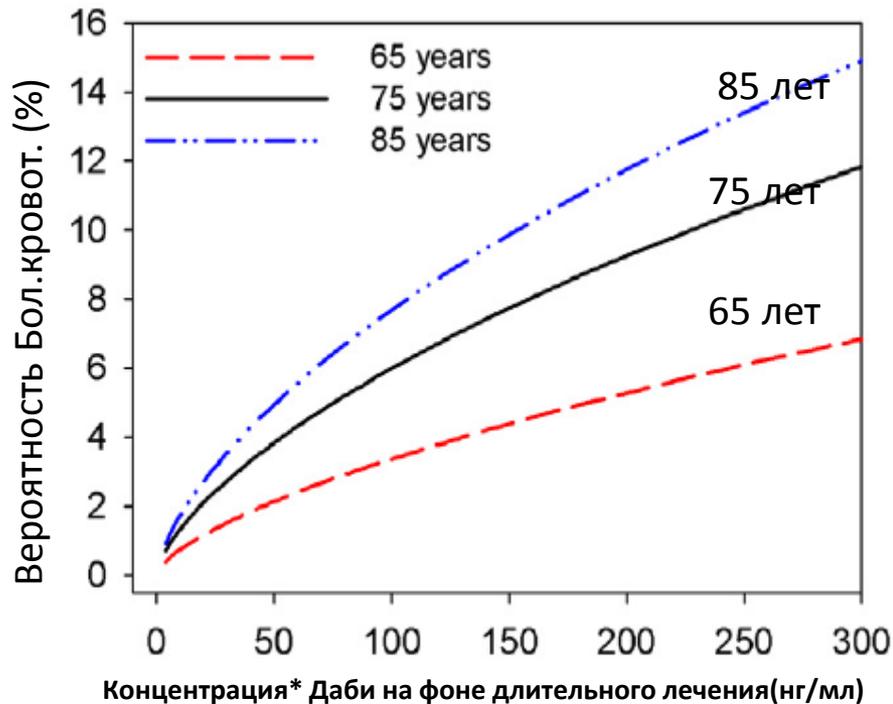
Cmax – максимальная концентрация в плазме крови

T1/2 – период полувыведения

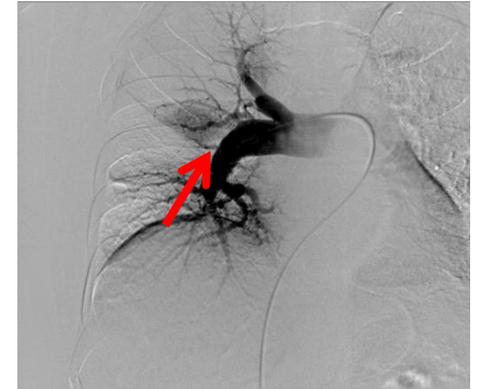
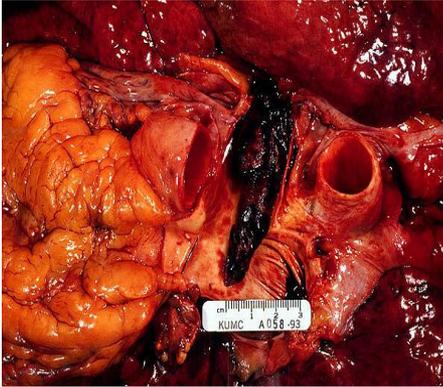
# КОНЦЕНТРАЦИЯ ДАБИГАТРАНА В ПЛАЗМЕ И ЧАСТОТА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И КРУПНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

N=9183 больных из RELY –измерена концентрация Даби

- Влияние концентрации дабигатрана в плазме на исходы больных ФП определялось возрастом и функцией почек
- Функция почек – является определяющим фактором в содержании дабигатрана в плазме



\*- т.н. «trough» минимальная концентрация (перед приёмом очередной капсулы)



# ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

# Частота больших кровотечений у больных, получающих антикоагулянты

*Рандомизированные исследования*

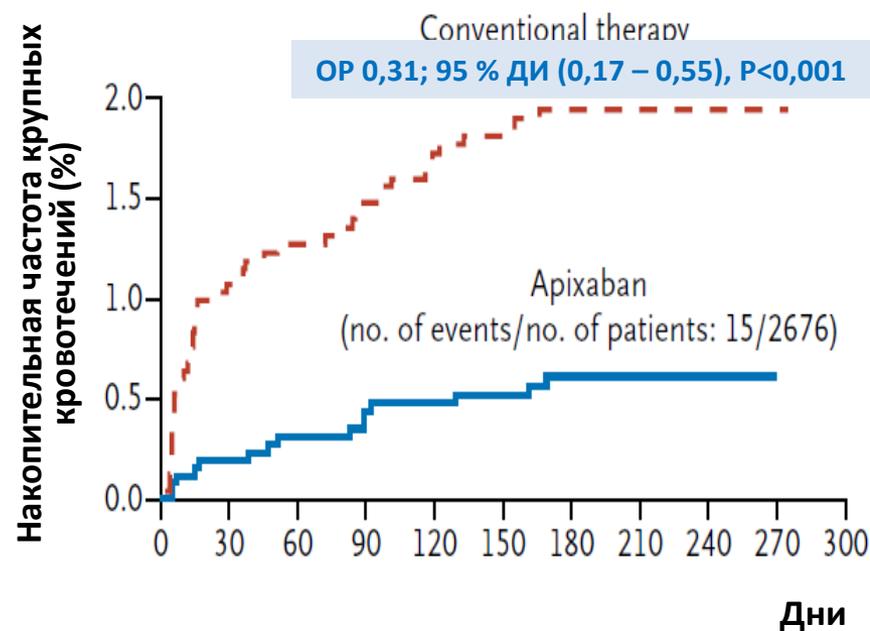
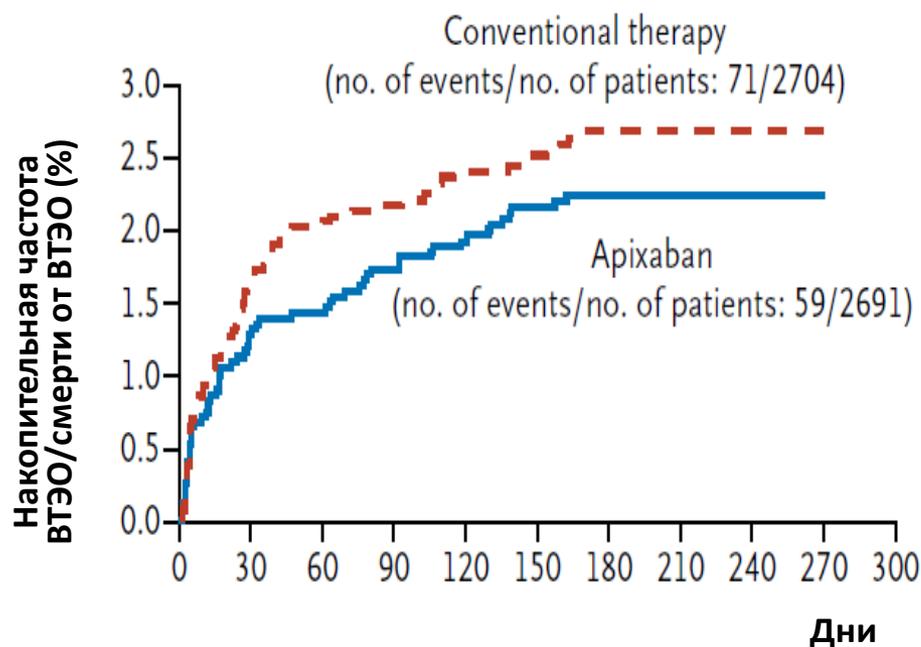
## Венозные тромбозы (ТГВ/ТЭЛА)

RE-COVER		EINSTEIN-DVT Большие и кл.знач		AMPLIFY	
Варф	Даби 150	Варф	Рива	Варф	Апикса
<b>1,9</b>	<b>1,6</b>	<b>8,1</b>	<b>8,1</b>	<b>1,8</b>	<b>0,6</b> <b>лучше</b>

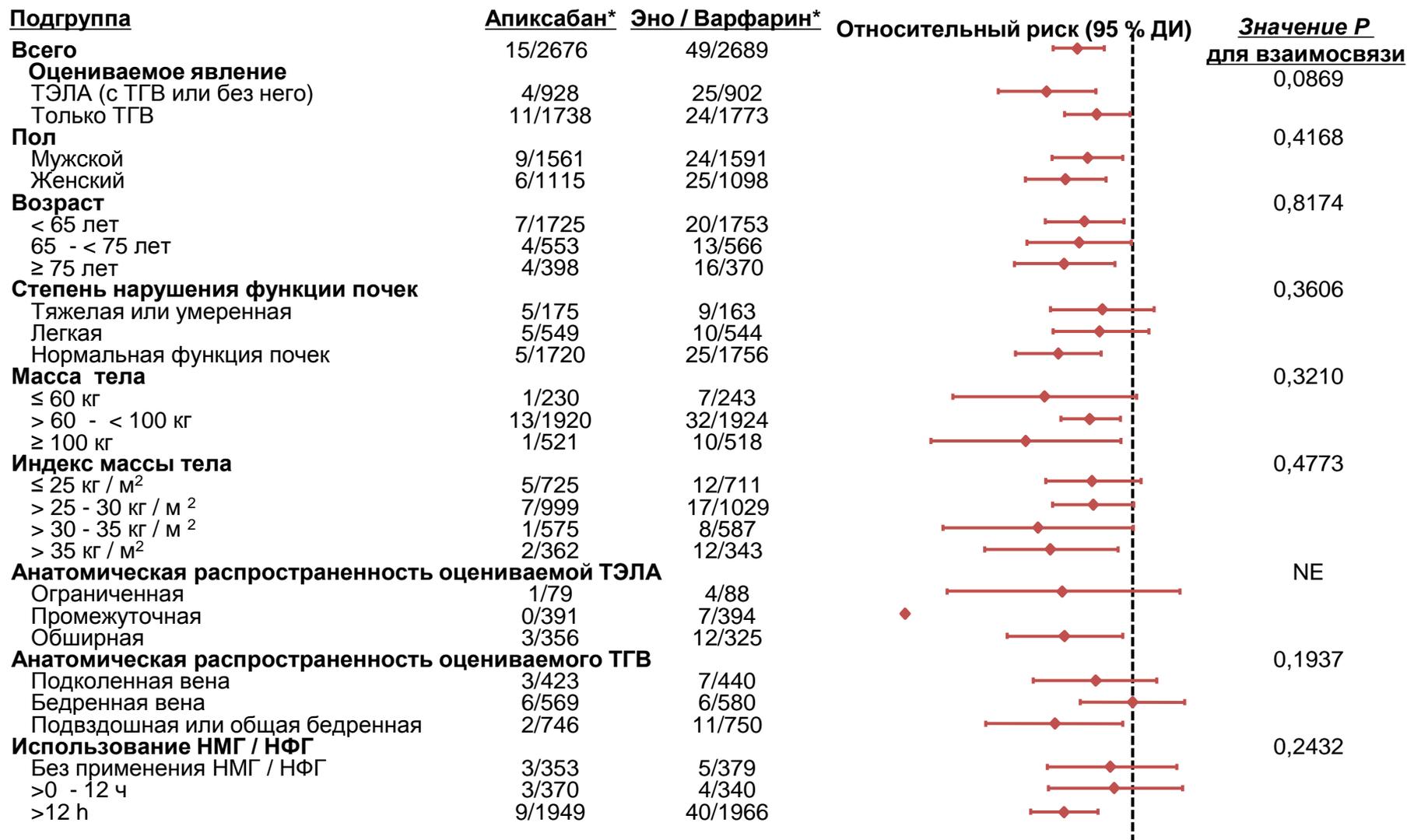
## Фибрилляция предсердий

RELY			ROCKET-AF		ARISTOTLE	
Варф	Даби 150	Даби 110	Варф	Рива	Варф	Апикса
<b>3,36</b>	<b>3,11</b>	<b>2,71</b> <b>лучше</b>	<b>3,4</b>	<b>3,6</b>	<b>3,09</b>	<b>2,13</b> <b>лучше</b>

# ЧАСТОТА РЕЦИДИВОВ ВТЭО И КРУПНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ В ИССЛЕДОВАНИИ AMPLIFY



# Анализ подгрупп: Большие кровотечения



- Количество явлений / количество пациентов;
- NE = нельзя оценить

0,01 0,02 0,05 0,1 0,4 1,0 2,7 7,3  
Апи лучше Эно/варф лучше

# Лечение ВТЭО: новые антикоагулянты против НМГ+АВК

- Мета-анализ 45 исследований, 44989 больных ВТЭО

Рецидив ВТЭО и Б.кровотечения

ОР (95%ДИ)

Лучше сравниваемый

Лучше НМГ+АВК

## НФГ + АВК

Recurrent VTE

1.42 (1.15-1.80)

Major bleeding

1.19 (0.90-1.58)

## Fondaparinux + vitamin K antagonist

Recurrent VTE

1.01 (0.65-1.62)

Major bleeding

1.07 (0.65-1.70)

## НМГ + Дабигатран

Recurrent VTE

1.11 (0.67-1.80)

Major bleeding

0.74 (0.46-1.26)

## Low-molecular-weight heparin + edoxaban

Recurrent VTE

0.83 (0.46-1.49)

Major bleeding

0.84 (0.51-1.39)

## Ривароксабан

Recurrent VTE

0.90 (0.57-1.41)

Major bleeding

0.55 (0.35-0.89)

## Апиксабан

Recurrent VTE

0.84 (0.46-1.51)

Major bleeding

0.31 (0.15-0.62)

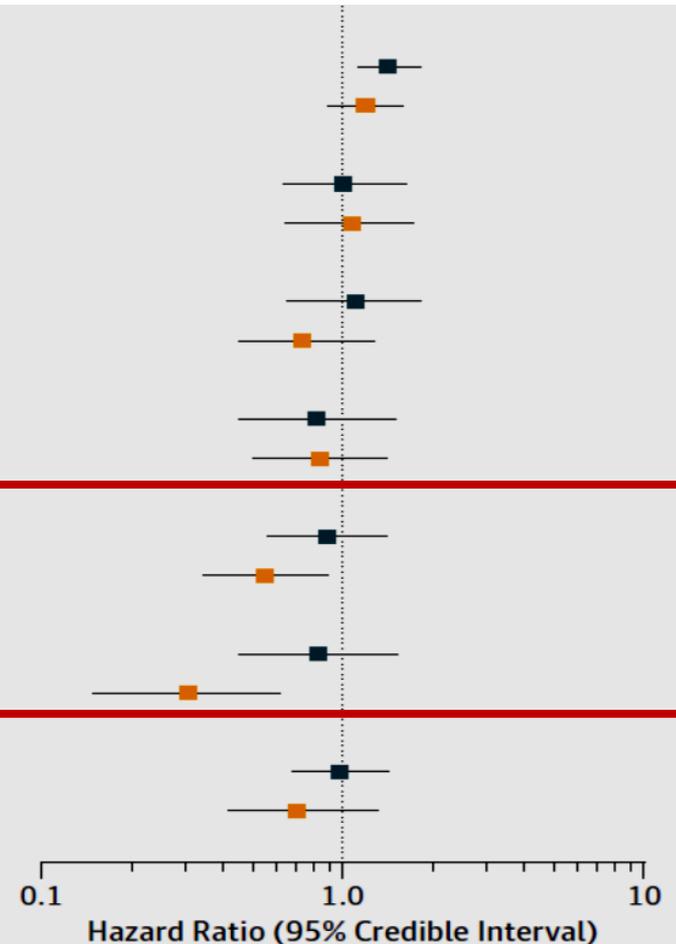
## НМГ

Recurrent VTE

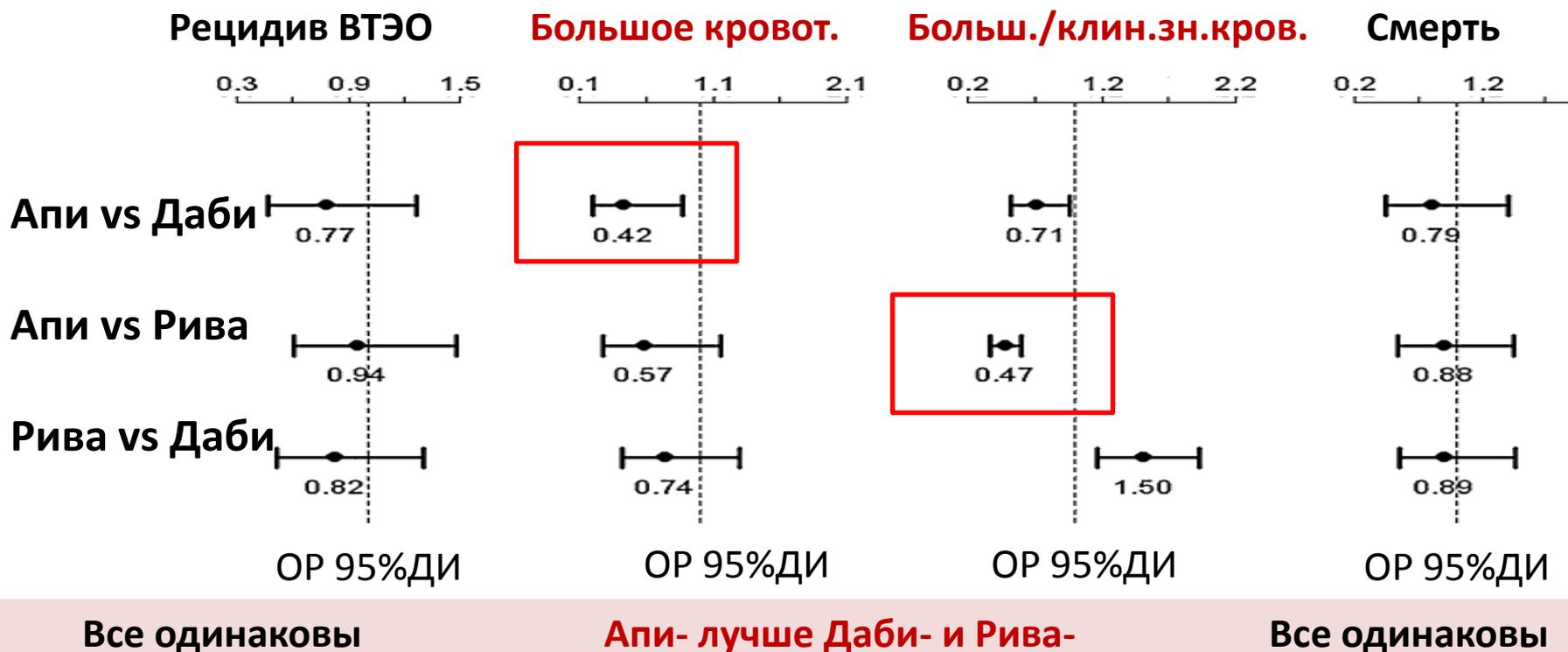
0.99 (0.70-1.42)

Major bleeding

0.71 (0.42-1.31)



# Непрямое сравнение Дабигатрана, Ривароксабана, Аписабана при лечении ВТЭО



**БЕЗОПАСНОСТЬ ПЕРОРАЛЬНЫХ  
АНТИКОАГУЛЯНТОВ В СОСТАВЕ  
ДВОЙНОЙ И ТРОЙНОЙ  
АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ  
???**

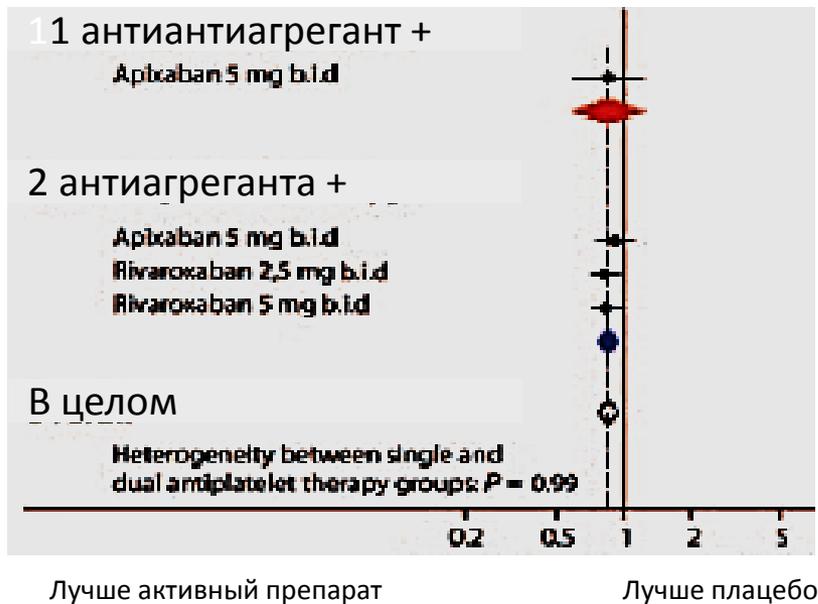
# МНОГОКОМПОНЕНТНАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ФП

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

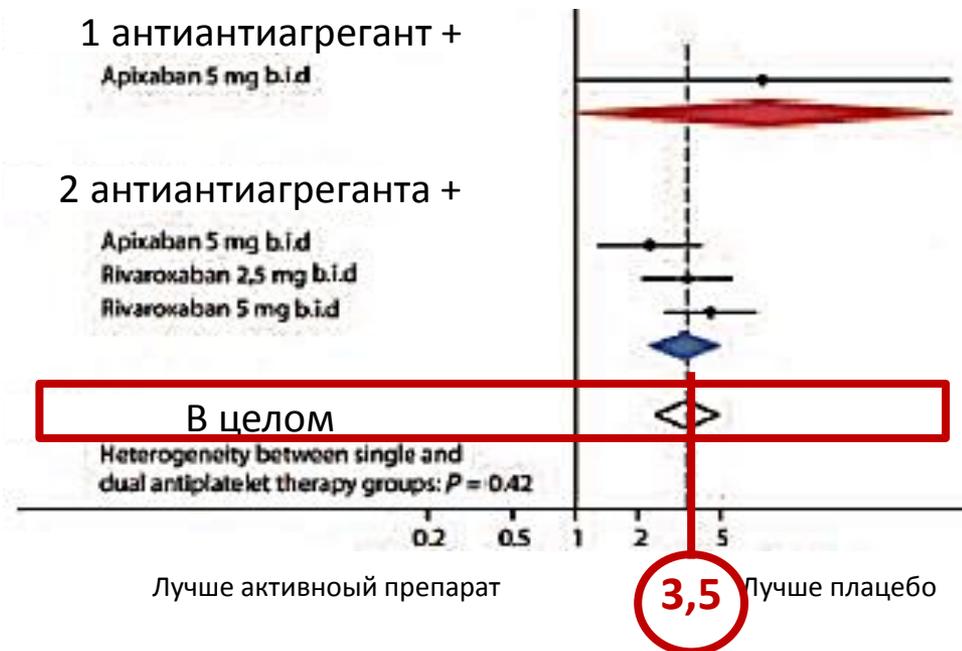
Антитромботическая терапия	ОР	95% ДИ
<b>Варфарин</b>	<b>2,08</b>	<b>1,95-2,23</b>
Клопидогрел	1,57	1,37-1,81
Аспирин	1,25	1,17-1,34
Аспирин+клопидогрел	1,68	1,44-1,97
<b>Варфарин+Аспирин</b>	<b><u>2,87</u></b>	<b>2,58-3,19</b>
<b>Варфарин +Клопидогрел</b>	<b><u>2,74</u></b>	<b>2,14-3,51</b>
<b>Варфарин+Аспирин+Клопидогрел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

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

## ОР 95% ДИ ССС+ИМ+ИИ



## ОР 95% ДИ Б.Кровотечения



# Оценка риска инсульта и кровотечения

Рекомендация	Класс	Уровень
Для оценки риска инсульта у больных ФП рекомендуется использовать шкалу CHA2DS2-VASc	I	A
У больных ФП, получающих АКГ <b>следует оценить риск кровотечения для выявления модифицируемых ФР больших кровотечений</b>	IIa	B
Биомаркёры (в.ч.-TnT/I и pro-BNP) можно иметь в виду для оценки прогноза ИИ и кровотечений	IIb	B

# Факторы риска кровотечений у больных ФП, получающих антикоагулянты

## Модифицируемые

АГ (особенно, если АД > 160 мм рт.ст.)

Лабильное МНО или TTR < 60% у больных, принимающих варфарин

Приём препаратов повышающих риск кровотечения (антитромбоцитарные, НПВС)

Употребление алкоголя (≥ 8 доз в неделю)

## Потенциально модифицируемые

Анемия

Нарушение функции почек

Нарушение функции печени

Снижение количества тромбоцитов

## Не модифицируемые

Возраст (< 65 лет) (≥ 75 лет)

Большое кровотечение в анамнезе

Инсульт в анамнезе

ХБП (диализ или трансплантант)

Цирроз

Рак

Генетические факторы

## Биомаркёры

Высокочувствительный Тп

GDF-15

Креатинин/КлКр

# **Тактика врача при кровотечениях**

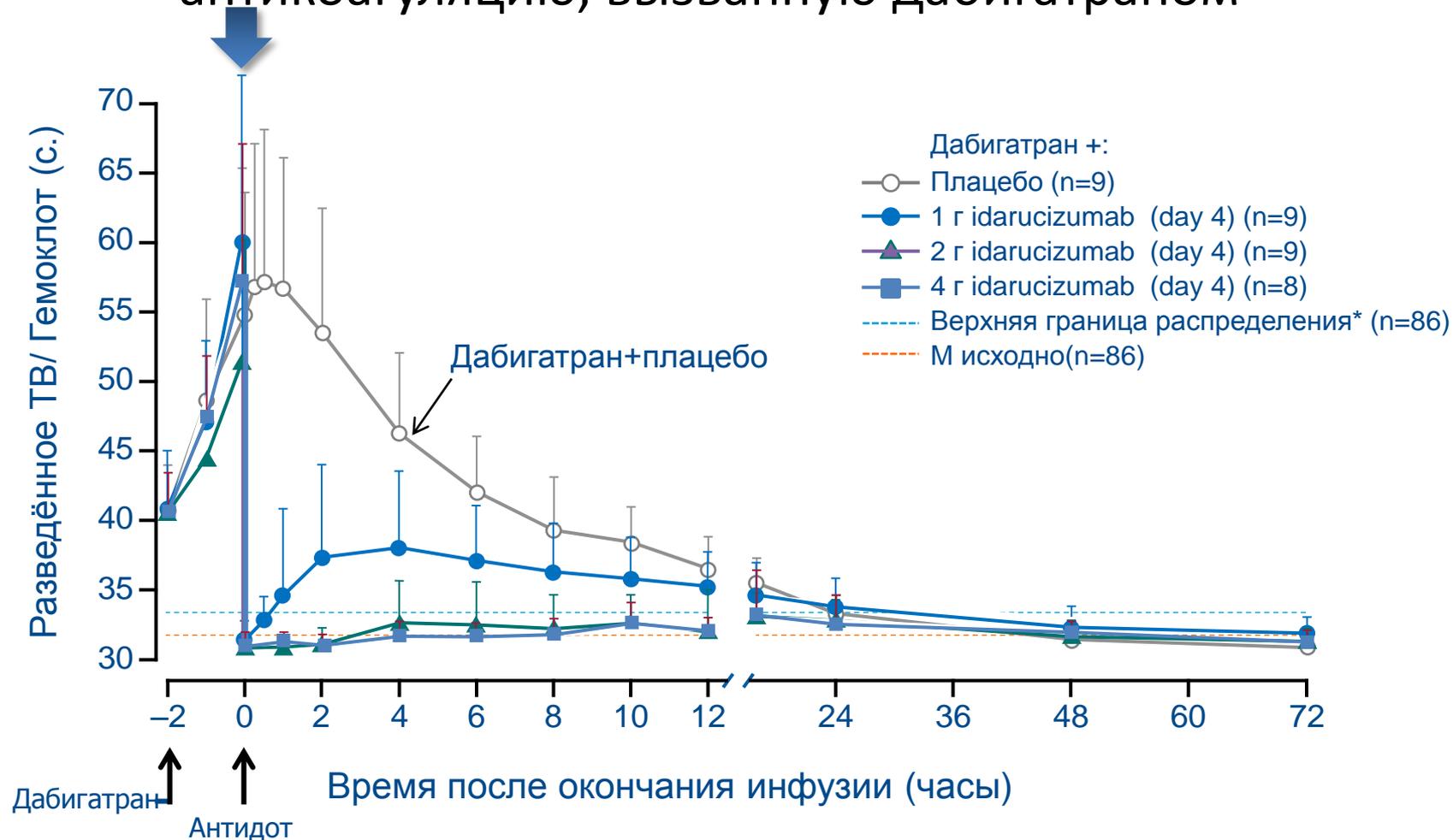
# Как быстро прекратить действие АВК? Особенности РФ

- 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

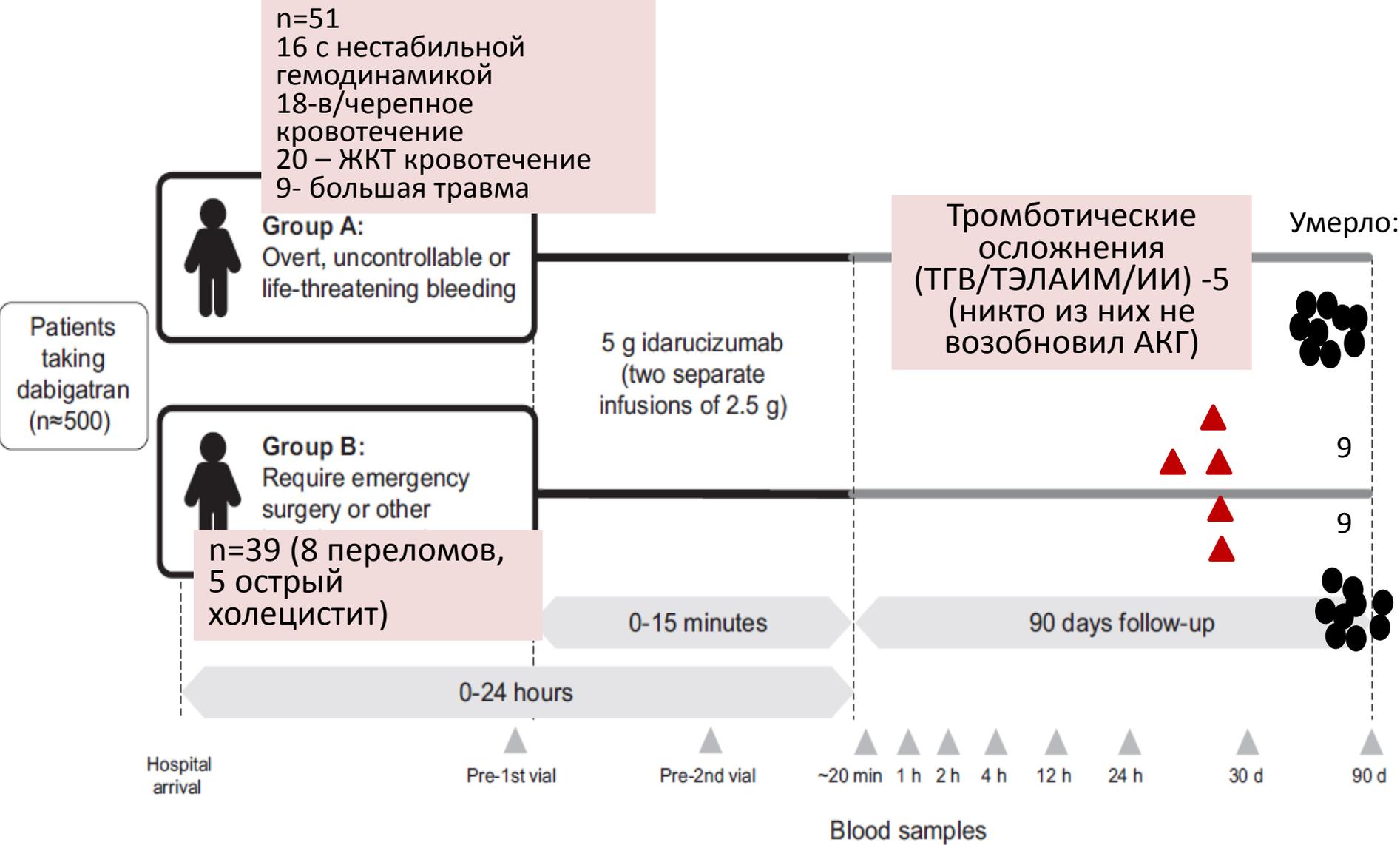
# Ведение пациентов с ФП и кровотечением на фоне приема антикоагулянтов



# Idarucizumab быстро, полноценно и стабильно подавляет антикоагуляцию, вызванную дабигатраном



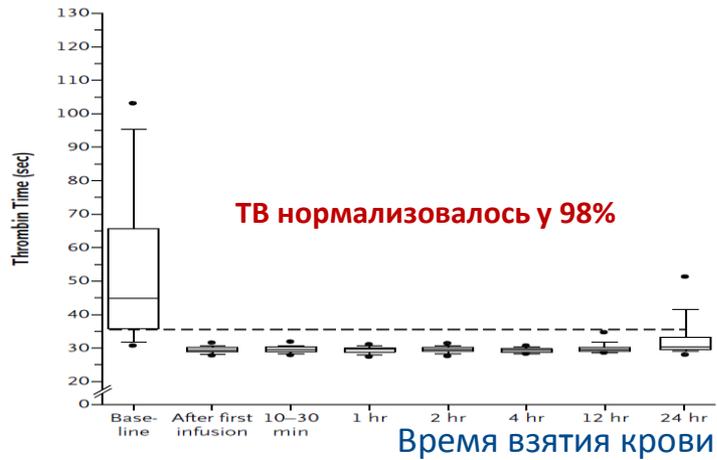
\* (M+2SD) из 86 измерений у 51 добровольца



**Primary Endpoint:** Maximum % reversal of the anticoagulant effect of dabigatran within 4 hours, based on central laboratory determination of the dTT or ECT

# Больные с кровотечениями, n=51, Идаруцизумаб 5 г (2,5 г x2р)

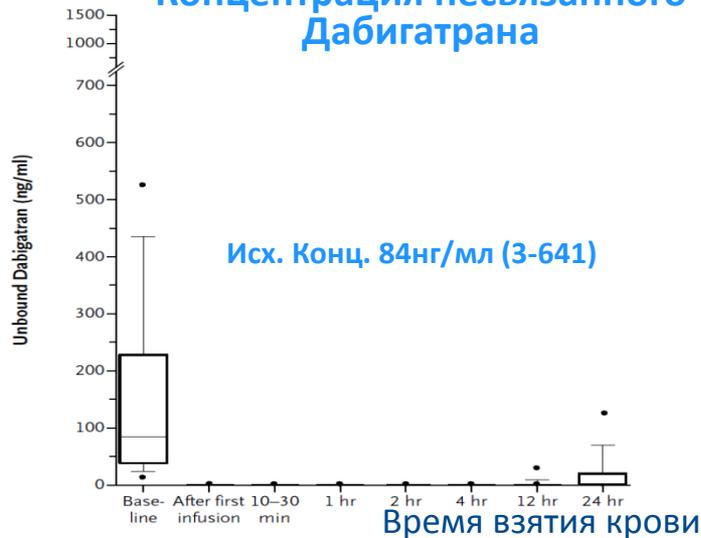
## Разведённое тромбиновое время



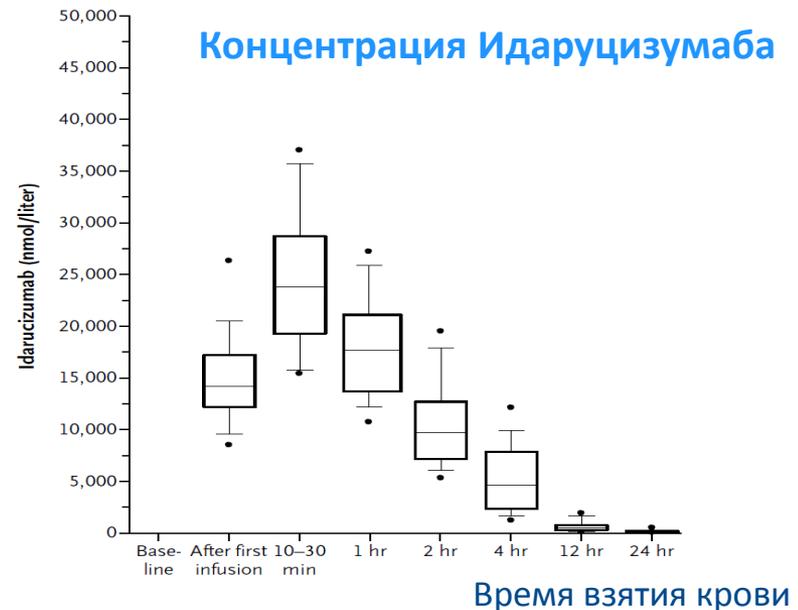
## Разведённое экариновое время



## Концентрация несвязанного Дабигатрана



## Концентрация Идаруцизумаба



Кровотечение или необходимость срочной операции

Убедиться, что кровотечение обусловлено дабигатраном : дневник больного, опрос родственников, рецепт, определить степень антикоагуляции (АЧТВ, ТВ, рТВ)

Лёгкое и умеренное кровотечение

Неконтролируемое или жизнеугрожающее кровотечение

Необходимость срочной операции или инвазивной процедуры в ближайшие 8 часов

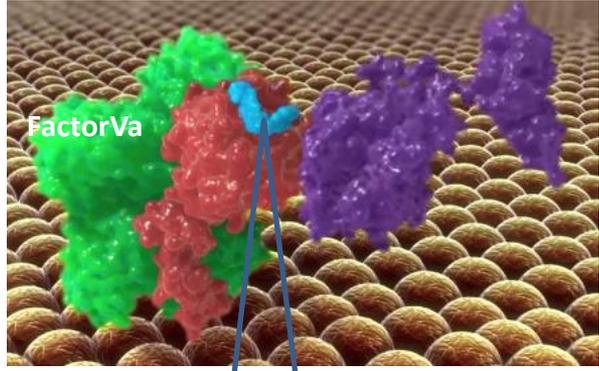
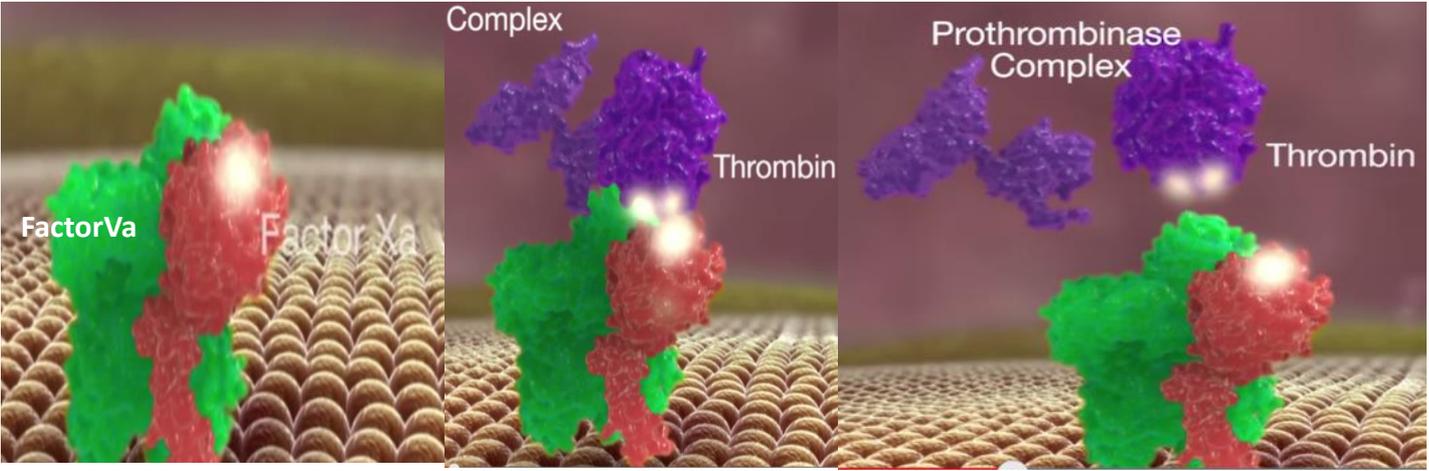
**Идаруцизумаб 5 г**

Используйте локальный протокол по лечению кровотечений (быстрому устранению антикоагуляции)

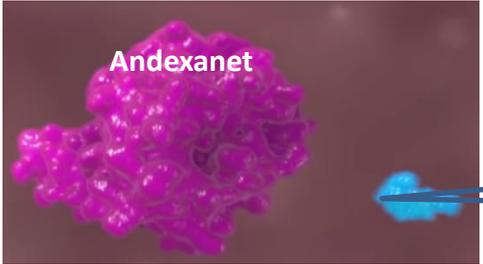
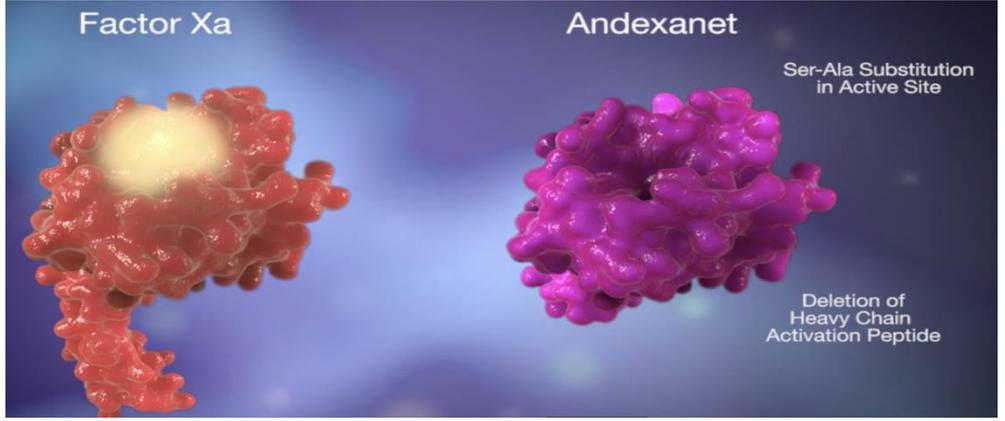
Немедленно выполняйте операцию или инвазивную процедуру, если позволяет время проконтролируйте АЧТВ/ТВ/рТВ

Возобновите антикоагуляцию в соответствии с соотношением тромбоз/кровотечение

# Андексанет– «ловушка» для ингибиторов Ха фактора



Ингибитор Ха фактора



Ингибитор Ха ф:  
апиксабан,  
ривароксабан

# 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

# Начало или возобновление антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП после внутричерепного кровоизлияния



Данный подход основан на соглашении экспертного сообщества, а не на доказательствах

# Рекомендации по контролю кровотечения

Рекомендации	Класс	Уровень
Контроль артериального давления у пациентов с гипертензией, получающих антикоагулянтную терапию, следует рассматривать в качестве меры по снижению риска кровотечений	IIa	B
В случае использования дабигатрана, снижение дозы (110 мг 2 раза в день) может быть рассмотрено для пациентов старше 75 лет для снижения риска кровотечений	IIb	B
У пациентов с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения, АВК или другой НОАК следует считать предпочтительным перед дабигатраном 150 мг 2 раза в день, ривароксабаном 20 мг 1 раз в день, или эдоксабаном 60 мг 1 раз в день	IIa	B
Следует консультировать и лечить всех пациентов с фибрилляцией предсердий, злоупотребляющих алкоголем, которым планируется терапия пероральными антикоагулянтами	IIa	C
Генетическое тестирование перед назначением АВК не рекомендуется	IIIb (нет пользы)	B
Возобновление приема НОАК после кровотечения следует рассматривать мультидисциплинарным консилиумом для всех подходящих пациентов, принимая во внимание различные антикоагулянты и меры по профилактике инсульта, которые улучшат управление факторами риска инсульта и кровотечения	IIa	B
У всех пациентов с ФП с серьезными активными кровотечениями рекомендуется прервать терапию пероральными антикоагулянтами до остановки кровотечения	I	C