

Кровотечения –
краеугольный камень
анти тромботической терапии.
Как оценить риск кровотечения
и другие сложные вопросы
анти тромботической терапии

д.м.н. И.С. Явелов

Апрель 2012



Аспирин и риск кровотечений

Мета-анализ индивидуальных данных 22 рандомизированных исследований (n=113 000)

| | <u>Δ относительного риска</u> | |
|----------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| | первичная профилактика | вторичная профилактика |
| Геморрагический инсульт | + 32% (от 0 до 75) | + 67% (от -3 до +290) |
| Крупные внечерепные кровотечения | + 54% (от 30 до 82) | + 269% (от 25 до 576) |

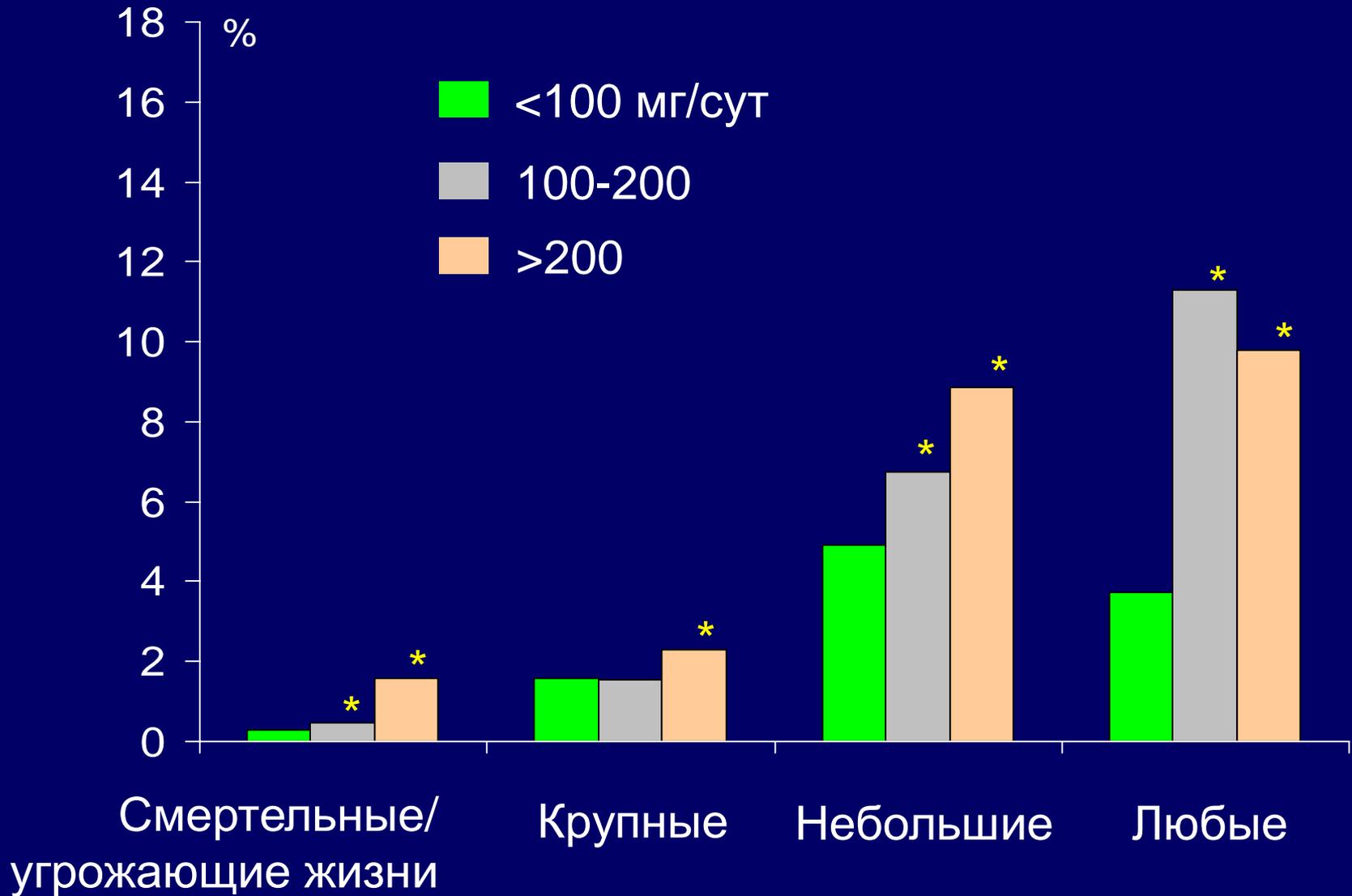
Аспирин и риск кровотечений

Мета-анализ индивидуальных данных 22 рандомизированных исследований (n=113 000)

| | <u>Δ на каждую 1000 в год</u> | |
|----------------------------------|-------------------------------|------------------------|
| | первичная профилактика | вторичная профилактика |
| Геморрагический инсульт | + 0,1 | + 0,8 |
| Крупные внечерепные кровотечения | + 0,3 | + 1,9 |

Доза аспирина и кровотечения

Мета-анализ 31 исследования (n=192 036)



* $p < 0,05$ в сравнении с дозой <100 мг/сут

Сосудистые заболевания, при которых доказана эффективность аспирина и минимальные эффективные дозы

| | Доза, мг/сут |
|--|--------------|
| Ишемический инсульт/ТИА (вторичная профилактика) | 50 |
| Мужчины с высоким сердечно-сосудистым риском | 75 |
| Артериальная гипертензия | 75 |
| Тяжелый стеноз сонной артерии | 75 |
| Стабильная стенокардия | 75 |
| Нестабильная стенокардия | 75 |
| Острый инфаркт миокарда (первый месяц) | 160 |
| Острый ишемический инсульт (первый месяц) | 160 |

Предупреждение внутримозгового кровотечения при применении аспирина

- использование минимальных эффективных доз
 - устранение артериальной гипертензии

Аспирин во вторичной профилактике ишемического инсульта

Исследование ESPS 2 (n=6 602)

Наблюдение 2 года

| | Плацебо | Аспирин 50 мг/сут | p |
|------------------------------------|---------|----------------------|--------|
| Желудочно-кишечные расстройства | 21,2% | 30,4% | 0,042 |
| Кровотечение | 4,5% | 8,2% | <0,001 |

Антитромботические препараты и риск кровотечений из пептической язвы в верхних отделах желудочно-кишечного тракта

Исследование A. Lanas (случай-контроль, n=8 309)

| | Относительный риск* | 95% ДИ |
|-------------------------|---------------------|---------|
| Аспирин 100 мг/сутки | 2,7 | 2,0-3,6 |
| Тиклопидин, клопидогрел | 2,8 | 1,9-4,2 |

* с учетом наличия других факторов

Механизм язвообразования при использовании антиагрегантов

Местное повреждение слизистой оболочки

Системное действие

Снижение уровня простагландинов

Необходимо угнетение ЦОГ-1 и ЦОГ-2

Угнетение функции тромбоцитов

Дефицит про-ангиогенных факторов роста, выделяемых тромбоцитами

- Аспирин в дозе ≤ 325 мг/сутки действует в основном на ЦОГ-1
- Ульцерогенный эффект аспирина растет в сочетании с любым НПВС

- Основной механизм для клопидогрела и тиклопидина



угнетение заживления



Эрозии и мелкие язвы в желудке



Helicobacter pylori



Соляная кислота



Желчные кислоты



Препараты

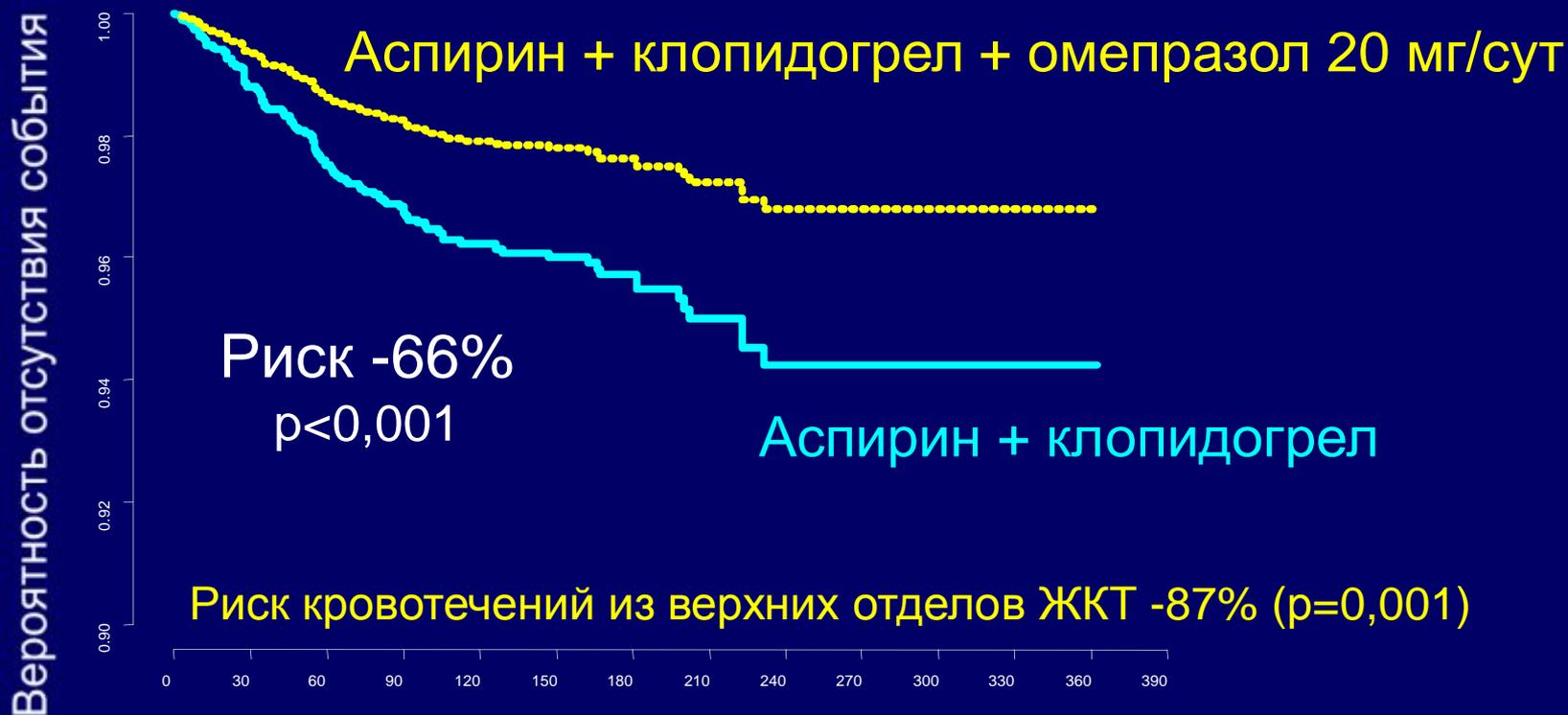
Сочетание аспирина, клопидогрела и омепразола

Результаты исследования COGENT (n=3 761)

[преждевременно прекращено из-за банкротства спонсора]

Больные, получающие сочетание аспирина и клопидогрела
как минимум 1 год (ОКС, стент)

Желудочно-кишечные осложнения



Способы защиты желудка при применении аспирина

Предотвращение желудочно-кишечных кровотечений:

- использование минимальных эффективных доз
 - ингибиторы протонного насоса
 - возможно, H_2 -блокаторы (менее эффективны)

Уменьшение частоты диспепсии и выраженности повреждения слизистой желудка:

- особые лекарственные формы
 - покрытые кишечнорастворимой оболочкой
 - содержащие магния гидроксид

Снижение риска желудочно-кишечных кровотечений Соглашение экспертов Американских Коллегии кардиологов, Коллегии гастроэнтерологов и ассоциации сердца (2008)

Потребность в антиагрегантах

Оценить факторы риска желудочно-кишечных осложнений

Тест на *H.pylori*

- Язвенное осложнение в анамнезе
- Язвенная болезнь в анамнезе (без кровотечения)
- Желудочно-кишечное кровотечение
- Двойная антитромбоцитарная терапия
- Одновременное применение антикоагулянтов, НПВС

Устранить,
если найдена

нет

да

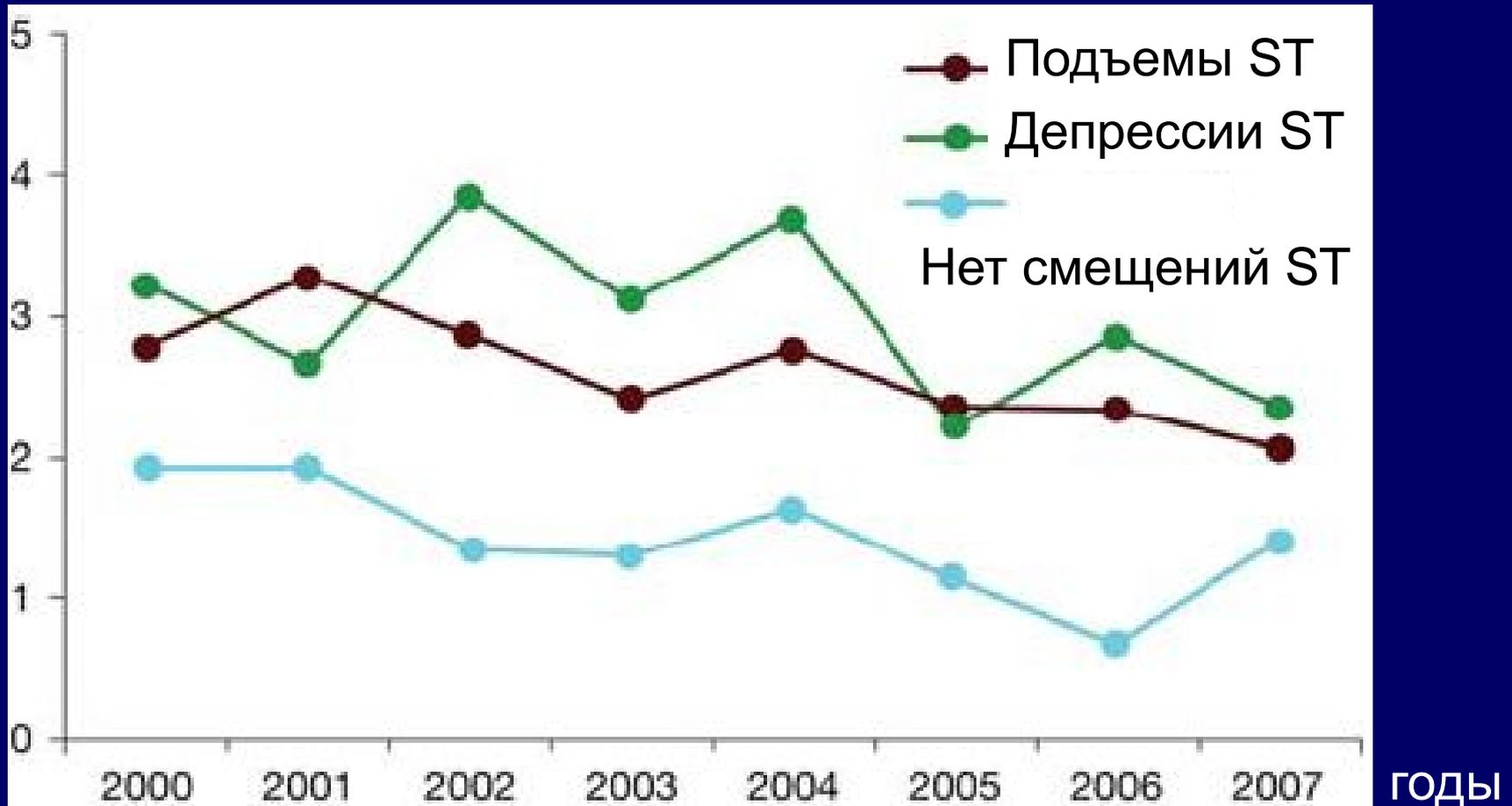
Более 1 фактора риска:

- возраст ≥ 60
- применение кортикостероидов
- диспепсия или пищеводный рефлюкс

Ингибиторы протонного насоса

Частота крупных и внутричерепных кровотечений в стационаре при ОКС

Данные регистра GRACE (n=50 947)



Роль кровотечений и инфаркта миокарда в итоговом эффекте лечения ОКС без \uparrow ST Анализ исследования ACUITY

Относительный риск смерти*

В первые
30 суток:

- инфаркт миокарда



В равной степени
повышают
риск смерти

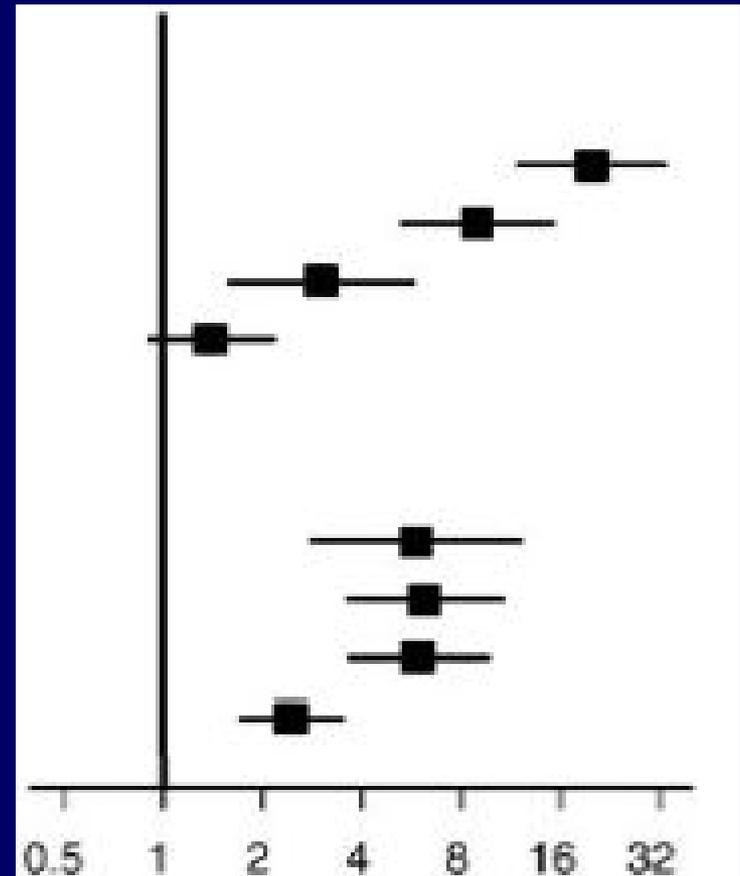


- крупное кровотечение

Время после
события:

0-1 сутки
2-7 суток
8-30 суток
31 сутки - 1 год

0-1 сутки
2-7 суток
8-30 суток
31 сутки - 1 год



* с учетом наличия других факторов риска

Роль кровотечений и инфаркта миокарда в итоговом эффекте инвазивного лечения ОКС с \uparrow ST

Анализ исследования HORIZONS-AMI

Относительный риск смерти*

В первые 30 суток:

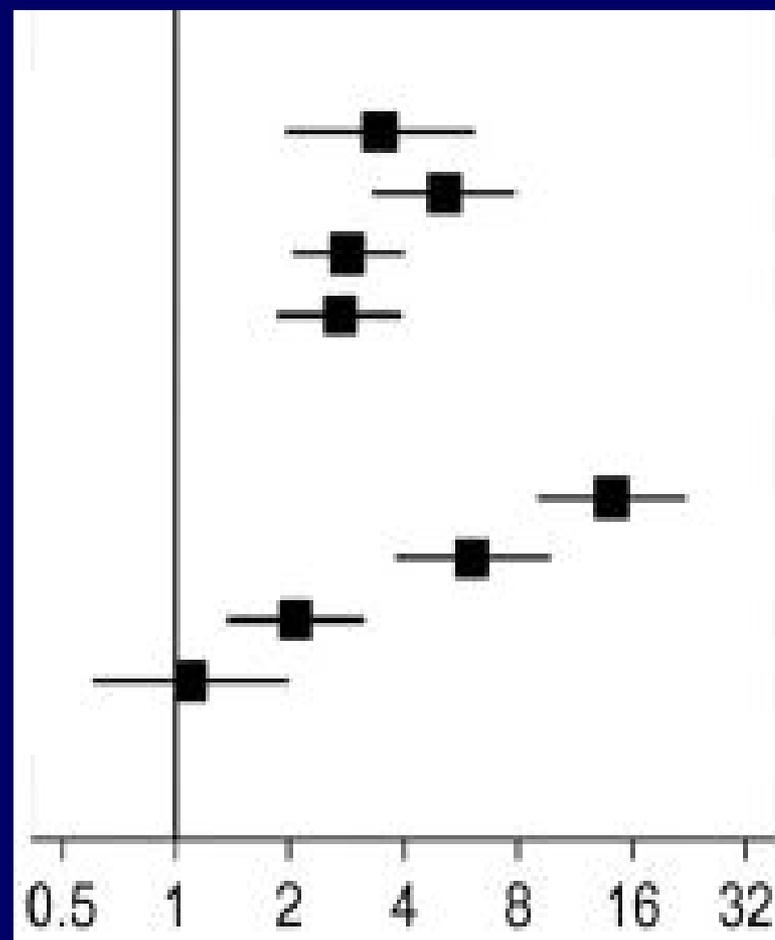
- крупное кровотечение, не связанное с операцией КШ

- инфаркт миокарда

Время после события:

0-1 сутки
2-7 суток
8-30 суток
31 сутки - 1 год

0-1 сутки
2-7 суток
8-30 суток
31 сутки - 1 год



* с учетом наличия других факторов риска

Значение кровотечений при ОКС без ↑ ST

Мета-анализ исследований GUSTO IIb, PURSUIT, PARAGON A и PARAGON B (n=26 452)

Относительный риск смерти с учетом наличия других предрасполагающих факторов

| Смерть ↓ | Тяжесть кровотечения по критериям GUSTO: | | | |
|---|--|----------|-------------|-----------|
| | • нет* | • легкое | • умеренное | • тяжелое |
| Связанные с инвазивными вмешательствами | | | | |
| • за 30 суток | 1,0 | 1,3 | 3,7 | 16,5 |
| • за 6 месяцев | 1,0 | 1,1 | 2,6 | 10,5 |
| Не связанные с инвазивными вмешательствами | | | | |
| • за 30 суток | 1,0 | 2,1 | 2,5 | 10,9 |
| • за 6 месяцев | 1,0 | 1,9 | 2,2 | 8,7 |

* группа сравнения

p<0,05

Взаимосвязи между кровотечением и смертностью

Повышенный риск кровотечения

Кровотечение

Последствия кровотечения

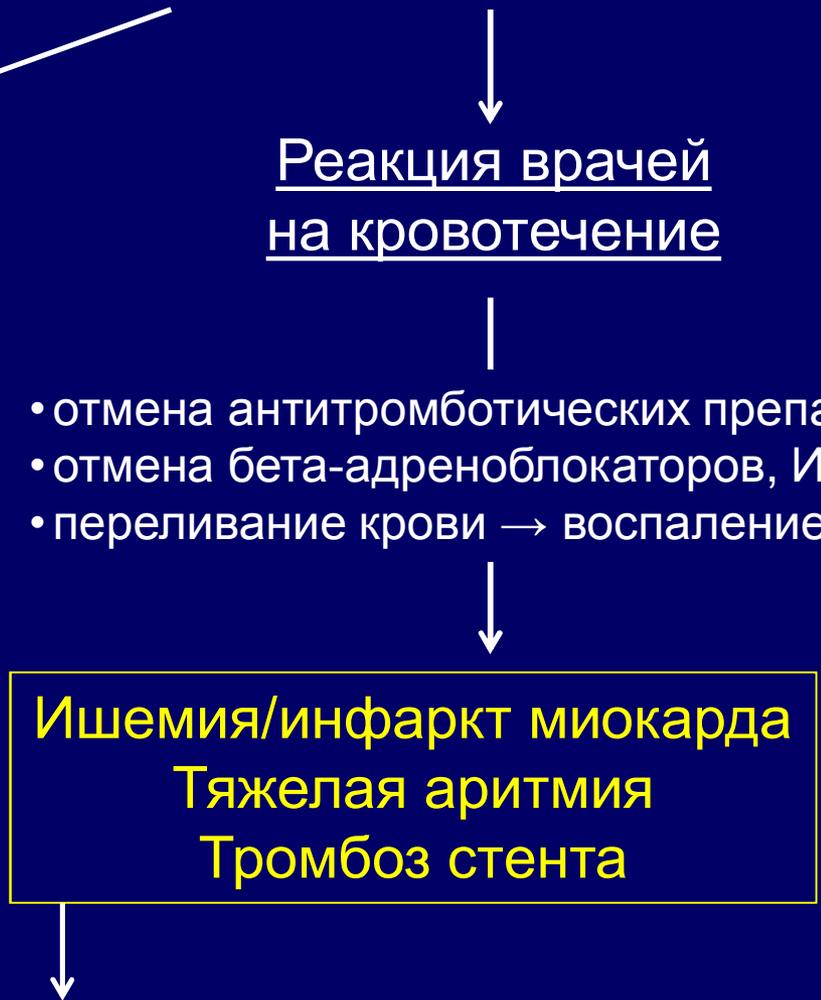
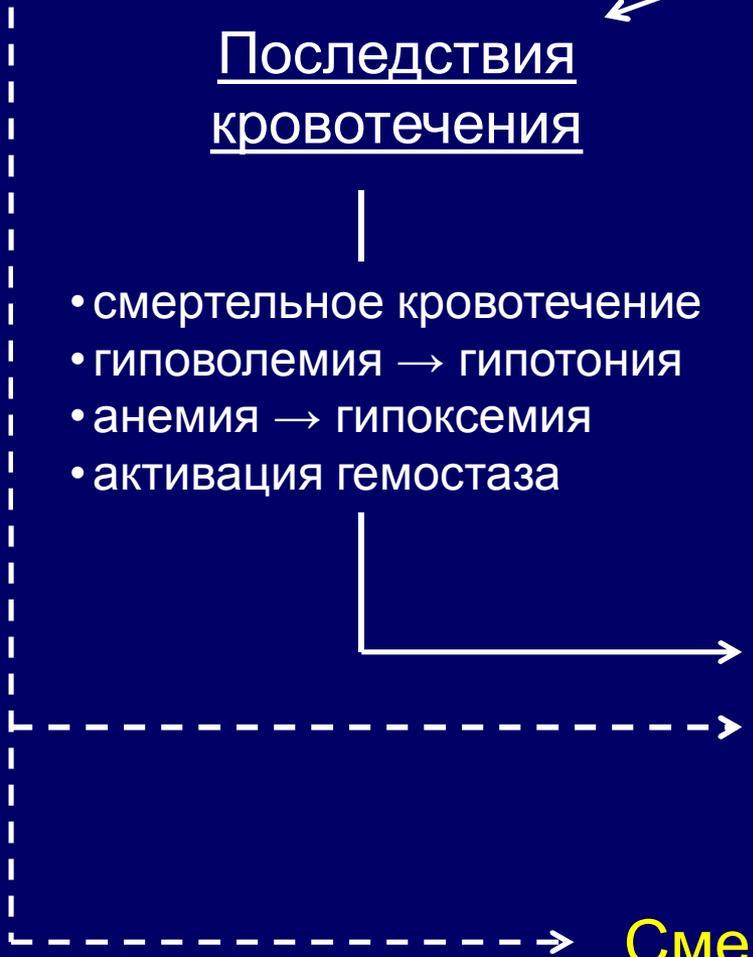
- смертельное кровотечение
- гиповолемия → гипотония
- анемия → гипоксемия
- активация гемостаза

Реакция врачей на кровотечение

- отмена антитромботических препаратов
- отмена бета-адреноблокаторов, ИАПФ
- переливание крови → воспаление

**Ишемия/инфаркт миокарда
Тяжелая аритмия
Тромбоз стента**

Смерть

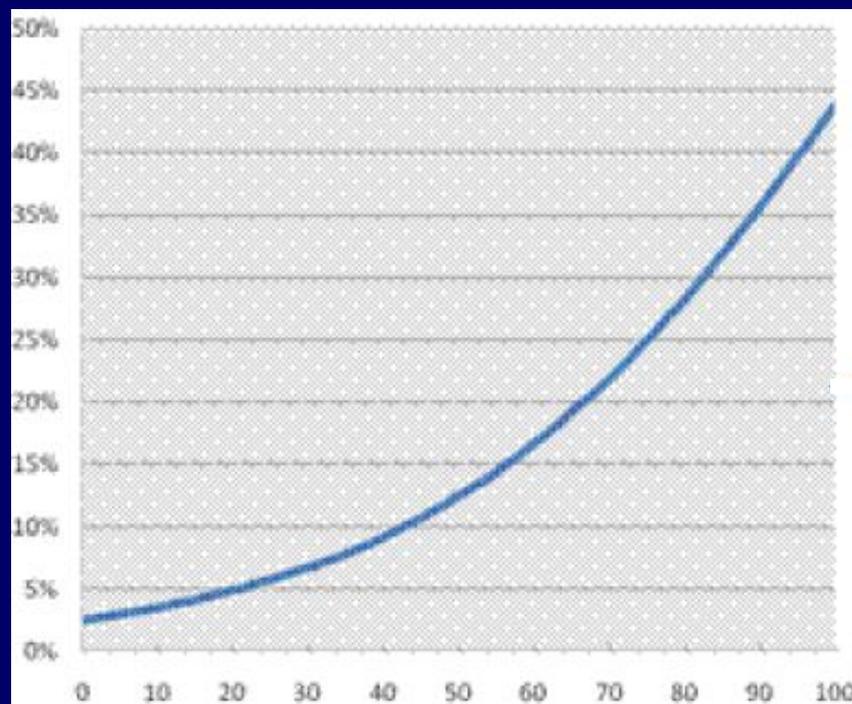


Стратификация риска кровотечений при ОКС без ↑ ST

Анализ регистра CRUSADE (n=89 134)

| Фактор риска | Балл |
|---------------------------------------|------|
| • Исходный гематокрит <31-39,9 | 9-2 |
| • Клиренс креатинина ≤15-120 | 39-7 |
| • ЧСС 71-≥121 | 1-11 |
| • Женский пол | 8 |
| • Застойная сердечная недостаточность | 7 |
| • Предшествующие заболевания сосудов | 6 |
| • Сахарный диабет | 6 |
| • САД ≤90 | 10 |
| 91-100 | 8 |
| 101-120 | 5 |
| 121-180 | 1 |
| 181-200 | 3 |
| ≥201 | 5 |

Крупные кровотечения
в стационаре (%)



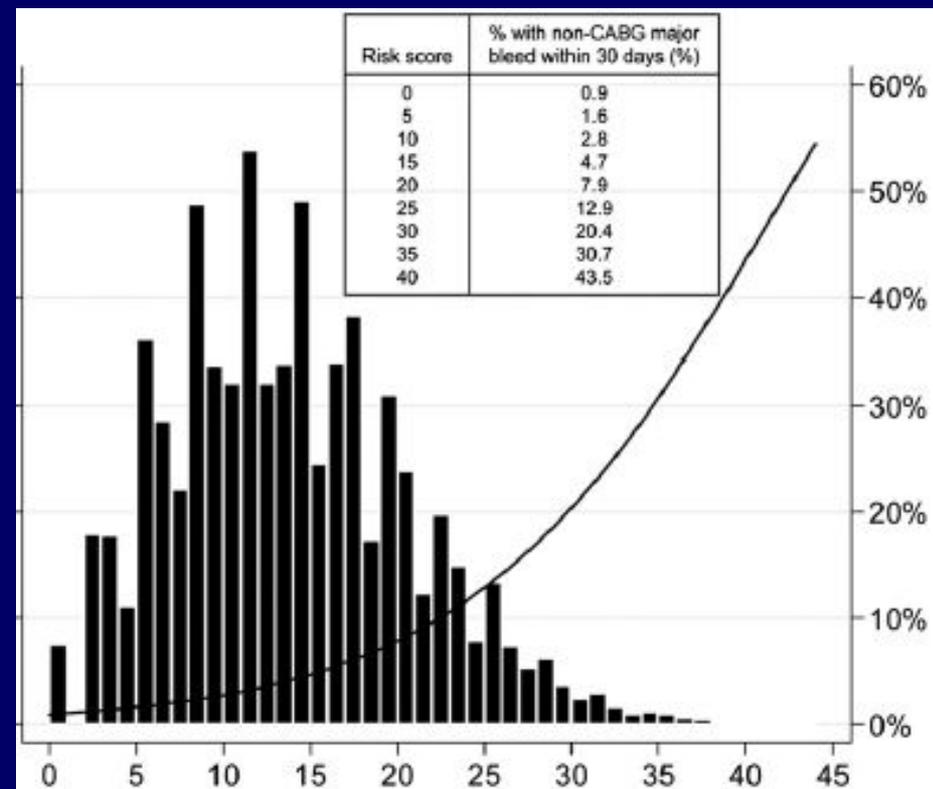
Сумма баллов

Стратификация риска кровотечений при ОКС

Анализ исследований ACUITY и HORIZONS-AMI (n=17 421)

Крупные кровотечения
за 30 суток, не связанные
с операцией КШ (%)

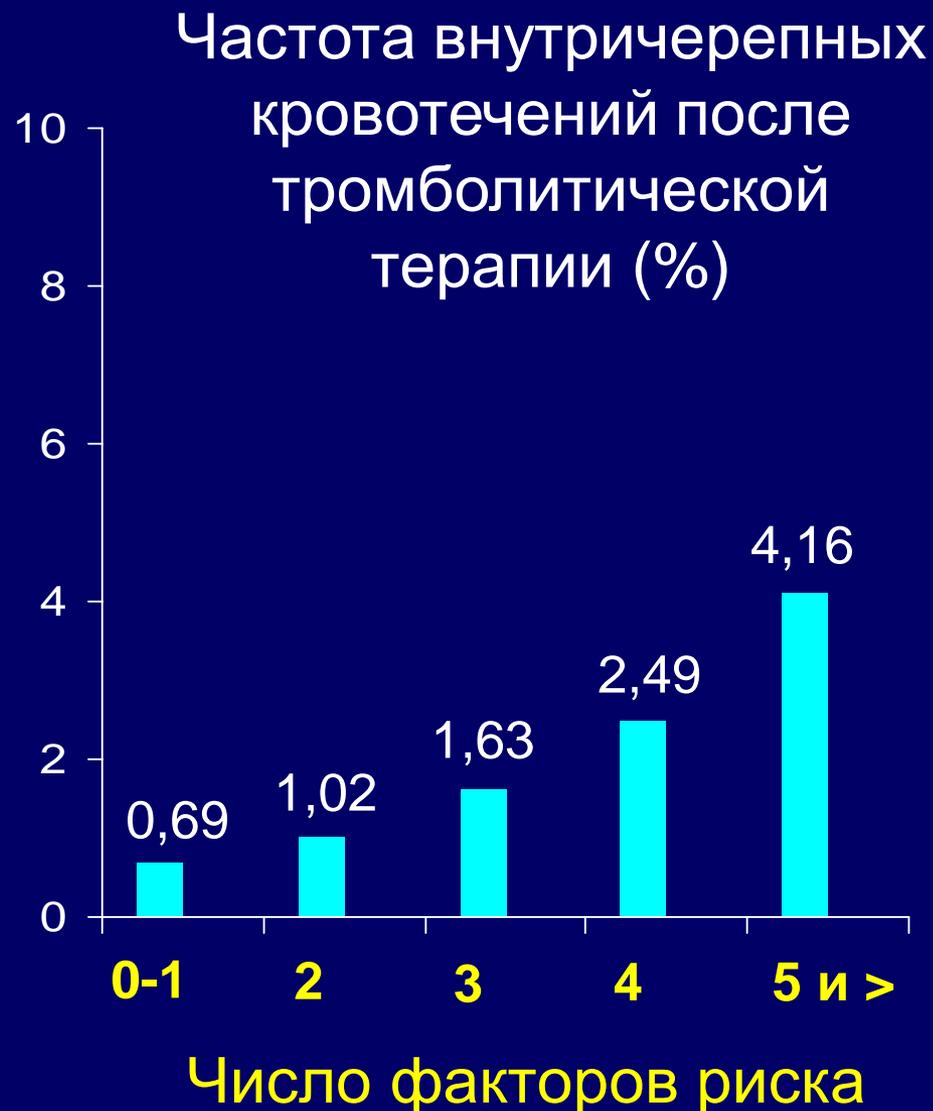
| Фактор риска | Балл |
|--------------------------------|------|
| • Лейкоциты | 0-10 |
| • Креатинин | 0-10 |
| • Возраст | 0-12 |
| • Женский пол | 8 |
| • Анемия | 6 |
| • ОКС с ↑ST | 6 |
| • ОКС без ↑ST с ↑ биомаркерами | 2 |
| • Гепарин + БГП IIb/IIIa | 0 |
| • Монотерапия бивалирудином | -5 |



Сумма баллов

Критерии популяционного исследования ССР (n=31 732, ≥65 лет, 1995-95)

| Фактор риска | Балл |
|--------------------------------|------|
| • Возраст ≥75 | 1 |
| • Вес ≤65 (ж), ≤80 (м), | 1 |
| • САД >160 при поступлении | 1 |
| • САД >170 при поступлении | 1 |
| • Женский пол | 1 |
| • Черная раса | 1 |
| • Инсульт в анамнезе | 1 |
| • rt-PA vs стрептокиназа | 1 |
| • Избыточная антикоагуляция | 1 |



Кровотечения при ОКС: возможности управления рисками

Риск ниже



Антикоагулянты

- бивалирудин
- фондапаринукс
- краткосрочное использование

Антиагреганты

- низкая доза аспирина
- клопидогрел 75 мг/сут

Фибринолитики

- стрептокиназа
- тенектеплаза

Подход к ведению больного

- консервативный
- лучевой доступ

Риск выше



- НФ гепарин
- эноксапарин
- НФ гепарин ↔ эноксапарин
- продленное использование

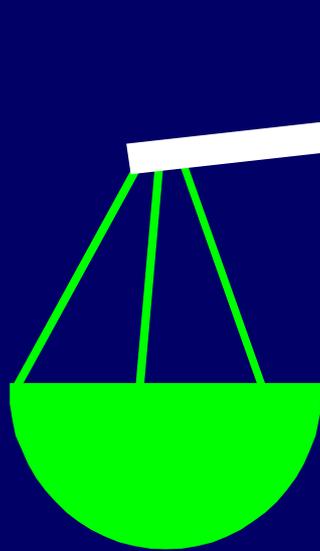
- высокая доза аспирина
- клопидогрел 150 мг/сут
- прасугрел
- тикагрелор (для не связанных с КШ)
- блокаторы ГП IIb/IIIa

- алтеплаза

- инвазивный
- бедренный доступ

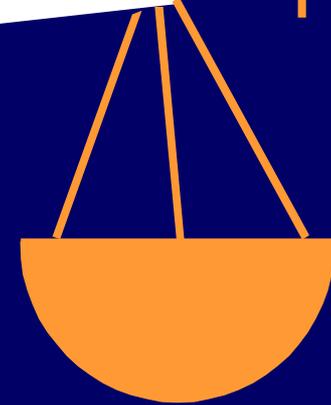
Антагонисты витамина К (в дозе, подобранной по МНО) и группы контроля в профилактике инсульта при неклапанной ФП

Польза



| | Δ в год | Лечить до 1 события |
|----------|-------------------|---------------------------|
| 1-я проф | - 2,7% | 37 |
| 2-я проф | - 8,4% | 12 |

Риск



| Крово- течения | Δ в год | Лечить до 1 события |
|-----------------------------|-------------------|---------------------------|
| В/че- репные | с 0,1% до 0,3% | 500 |
| Крупные внече- репные | с 0,6% до 0,9% | 333 |

Частота кровотечений в недавних клинических исследованиях при использовании антагонистов витамина К у больных с неклапанной ФП (% в год)

| | Крупные | Внутри- черепные | Геморрагический инсульт |
|-----------|---------|---------------------|----------------------------|
| ACTIVE W | 2,21% | | 0,36% |
| ARISTOTLE | 3,09% | 0,80% | 0,47% |
| RE-LY | 3,36% | 0,74% | 0,38% |
| ROCKET-AF | 3,40% | 1,18% | 0,70% |

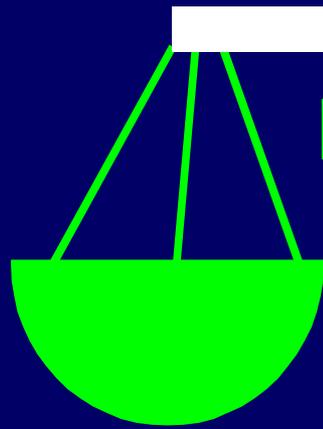
Неблагоприятные исходы у больных с неклапанной ФП при использовании варфарина

Анализ когорты 11 526 больных ≥ 18 лет

| | Варфарин* | Без варфарина | Δ ОР | p |
|-------------------------|-------------|---------------|-------------|---------------|
| Смертность | 4,46% в год | 5,53% в год | - 31% | <0,05 |
| В/черепные кровотечения | 0,46% в год | 0,26% в год | + 94% | Не достоверно |

* поддержание МНО 2-3 более, чем у 60% больных

ТЭЛА: длительная вторичная профилактика



Польза

Частота рецидивов при длительном применении антикоагулянтов снижается как минимум в 2 раза



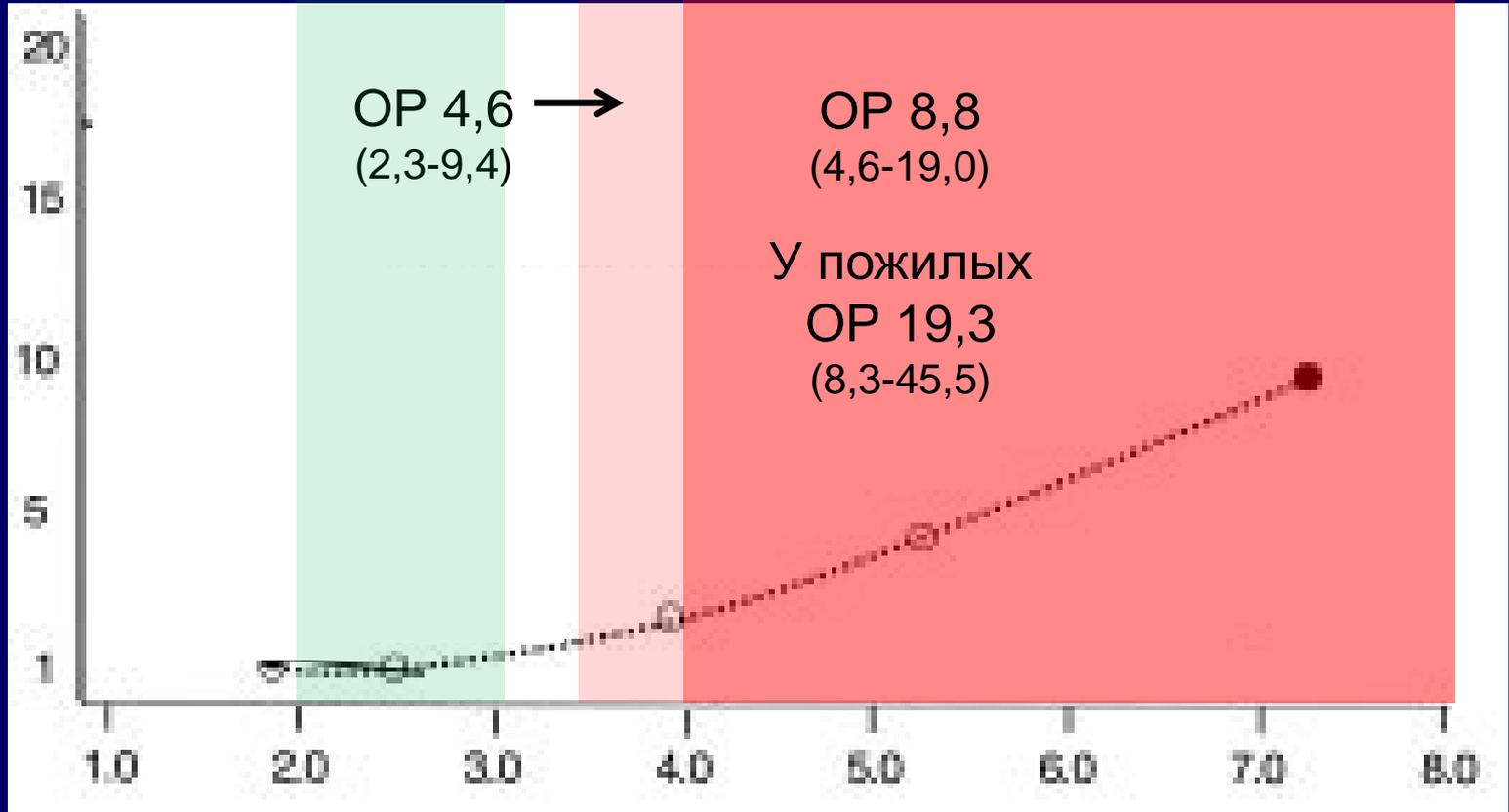
Риск

Мета-анализ 33 исследований (4 374 человеко-лет)

| | Крупные | В/черепные |
|--------------|-------------|-------------|
| Первые 3 мес | 2,06% | 1,48% |
| После 3 мес | 2,74% в год | 0,65% в год |

Риск внутримозговых кровоизлияний при использовании антагонистов витамина К

Относительный риск
с учетом других
предрасполагающих факторов



Международное нормализованное отношение

Неблагоприятные исходы у больных с неклапанной ФП в зависимости от стойкости поддержания целевого МНО

Мета-анализ исследований SPORTIF III и V (n=3 587)

Число событий на 100 человеко-лет на варфарине

| | Доля времени с МНО 2-3: | | |
|----------------------|-------------------------|--------|------|
| | <60% | 60-75% | >75% |
| Крупные кровотечения | 3,67 | 1,61 | 1,47 |

Анализ исследования ACTIVE W (n=3 371)

| | Медиана времени с МНО >3 | |
|---|--------------------------|-------|
| | <14% | >14% |
| Относительный риск крупного кровотечения в сравнении с сочетанием аспирина и клопидогрела | - 44% | + 19% |

Самостоятельное мониторирование МНО: мета-анализ 14 рандомизированных исследований

Самостоятельное мониторирование МНО способствует достоверному снижению:

- риска смерти на 39%
- риска тромбоемболий на 55%
- риска крупных кровотечений на 35%

Самостоятельное мониторирование МНО и коррекция дозы антагониста витамина К способствует достоверному снижению:

- риска смерти на 63%
- риска тромбоемболий на 75%

В обоих случаях
увеличивается время нахождения МНО
в терапевтическом диапазоне

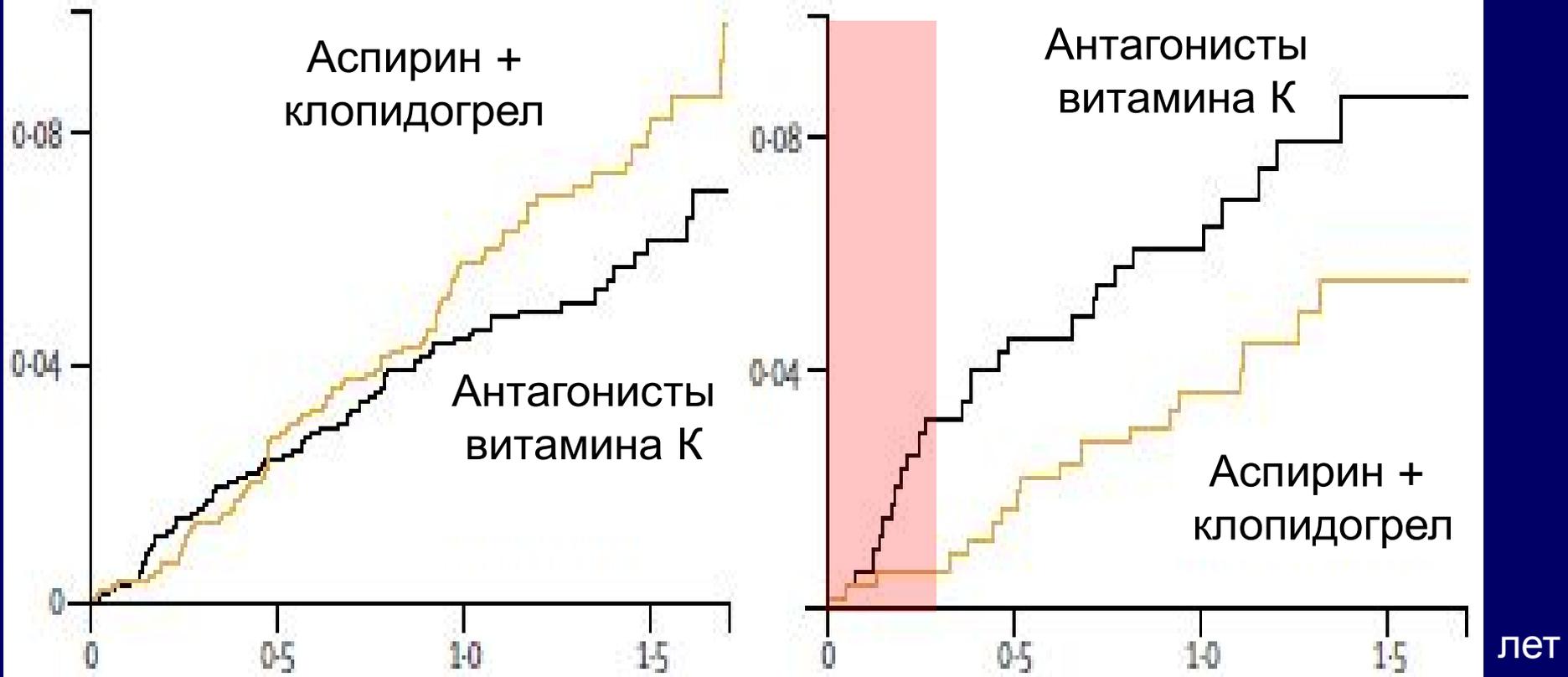
Антагонисты витамина К и сочетание аспирина с клопидогрелом при неклапанной ФП

Исследование ACTIVE W (n=6 706)

Подобранная ранее доза АВК

Первый подбор дозы АВК

Крупные кровотечения



Частота кровотечений у 472 больных ≥ 65 лет
при начале использования варфарина
в коагуляционной клинике (событий на 100 человеко-лет)

| | Крупные | Внутричерепные |
|-----------------|---------|----------------|
| В целом | 7,2 | 2,5 |
| • 65-80 лет | 4,75 | |
| • ≥ 80 лет | 13,08 | |

Один из факторов риска крупного кровотечения –
первые 90 дней от начала приема варфарина (ОР 3,31)

Ожидаемые поддерживающие дозы варфарина (инструкция FDA, 2010)

| VCORC1 | CYP 2C9 | | | | | |
|--------|---------|--------|--|----------|----------|----------|
| | *1/*1 | *1/*2 | *1/*3 | *2/*2 | *2/*3 | *3/*3 |
| | | |  <p>До максимального МНО иногда >2-4 недель</p> | | | |
| GG | 5-7 мг | 5-7 мг | 3-4 мг | 3-4 мг | 3-4 мг | 0,5-2 мг |
| AG | 5-7 мг | 3-4 мг | 3-4 мг | 3-4 мг | 0,5-2 мг | 0,5-2 мг |
| AA | 3-4 мг | 3-4 мг | 0,5-2 мг | 0,5-2 мг | 0,5-2 мг | 0,5-2 мг |

При неизвестном генотипе начинать с 2-5 мг

Антагонисты витамина К – препараты

Антагонисты витамина К

Производные монокумарина

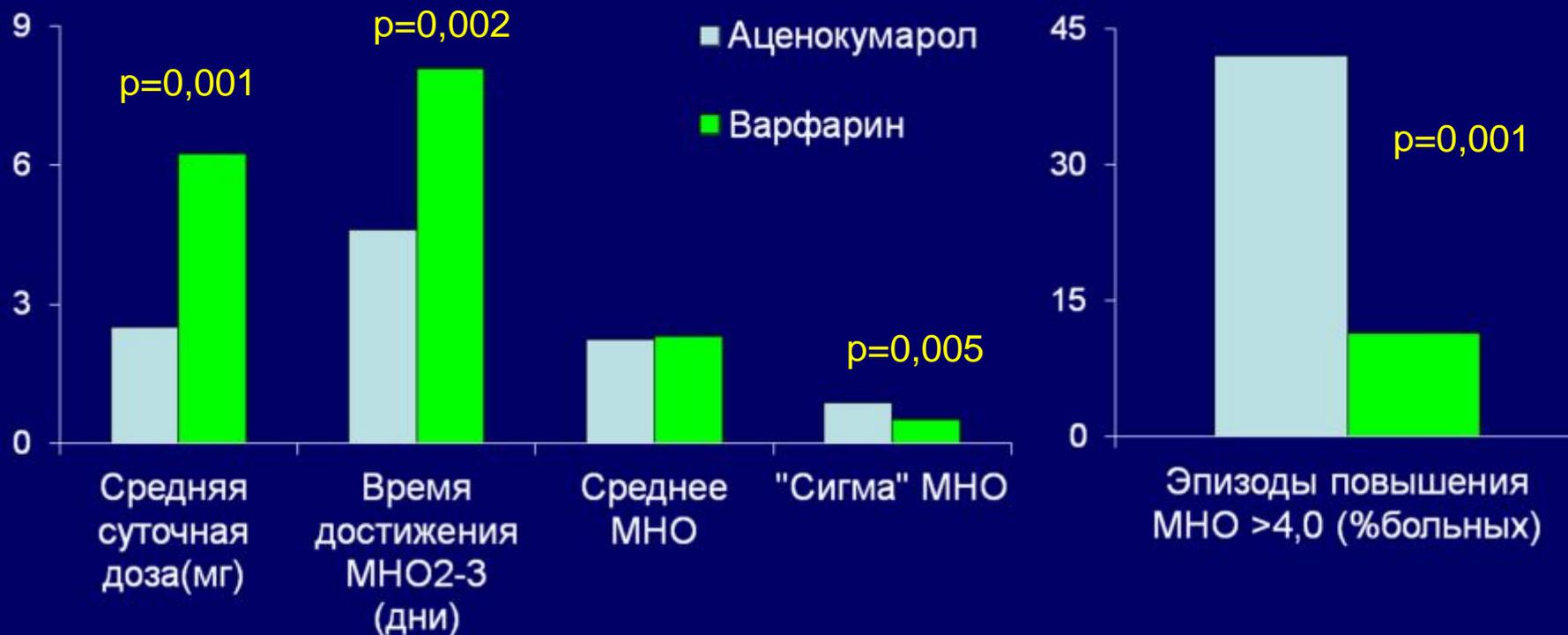
Производные индандиона

- Варфарин (*Варфарин никомед и другие*) → $T_{1/2} \approx 40$ час
- Аценокумарол (*Синкумар*) → $T_{1/2}$ 8-11 час
- Фенкрокумон (*Маркумар*) [нет в РФ] → $T_{1/2}$ 3-5 суток

Флуиндион (*Превискан*) [нет в РФ] → $T_{1/2}$ 30 час

Фениндион (*Фенилин*) → $T_{1/2} \approx 5$ час

Сравнение варфарина (n=35) и аценокумарола (n=100)



Клинические последствия смены препарата варфарина у больных с впервые выявленной фибрилляцией предсердий

Ретроспективный анализ базы данных страховых компаний в США (n=37 756)

Геморрагические осложнения

Тромботические осложнения

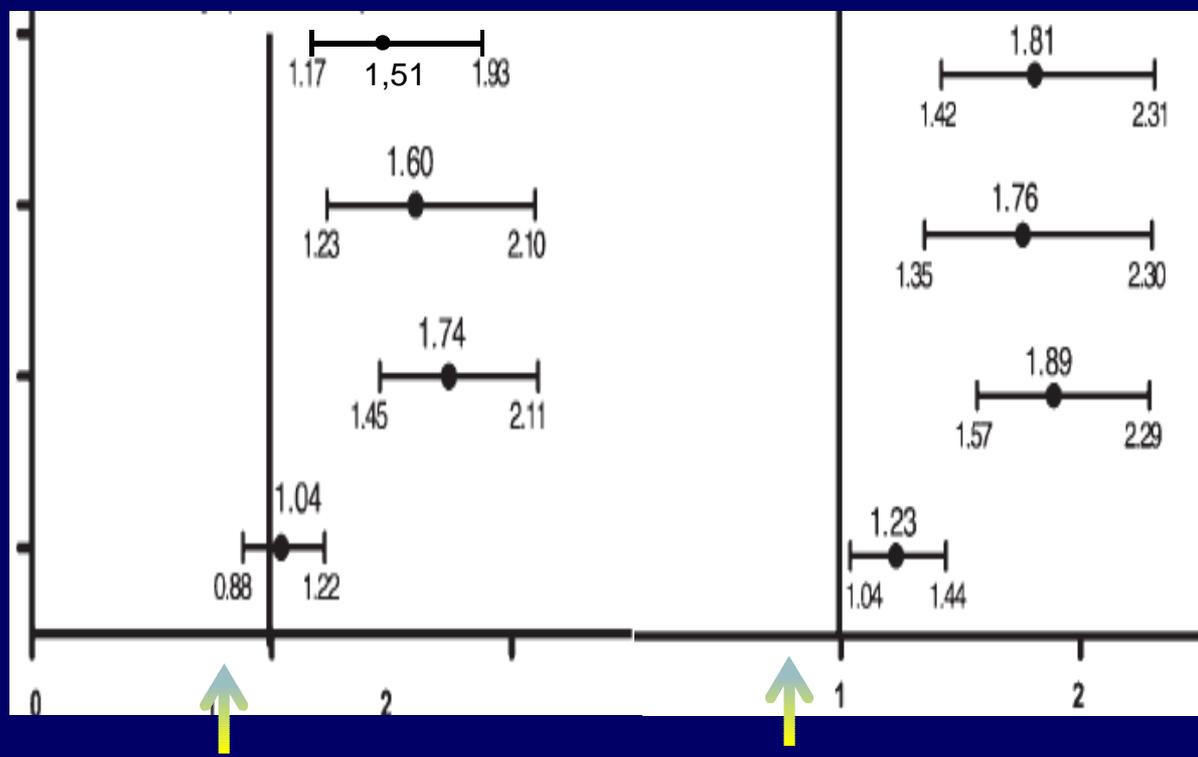
особенно для больных с сопутствующими заболеваниями (индекс Charison ≥ 3)

Оригинальный → генерик

Генерик → оригинальный

Генерик → генерик

Один генерик без перехода



Только оригинальный препарат (сравнение)

Новые пероральные антикоагулянты при неклапанной фибрилляции предсердий: Δ ОР в сравнении с варфарином

| | ARISTOTLE: апиксабан | RE-LY: дабигатран 110x2 | RE-LY: дабигатран 150x2 | ROCKET AF: ривароксабан |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Внутричерепное кровотечение | - 58% (p<0,001) | - 69% (p<0,001) | - 60% (p<0,001) | - 33% (p=0,02) |
| Крупное кровотечение | - 31% (p<0,001) | - 20% (p=0,003) | - 7% (p=0,31) | + 4% (p=0,58) |
| • желудочно- кишечное | - 11% (p=0,37) | + 10% (p=0,43) | + 50% (p<0,001) | + 46% (p<0,001) |

Дабигатран и варфарин при неклапанной ФП

Исследование RE-LY (n=18 113): значение возраста

Частота событий в год:

| | Варфарин | Даби- 110×2 | Даби- 150×2 | * p против варфарина |
|----------------------|----------|----------------|----------------|-------------------------|
| Крупные кровотечения | | | | |
| <75 лет | | | | |
| <u>≥75 лет</u> | 4,37% | 4,43% | <u>5,10%</u> | |
| • внутричерепные | | | | |
| <75 лет | | | | |
| <u>≥75 лет</u> | 1,00% | 0,37%* | 0,41%* | <0,05 |
| • внечерепные | | | | |
| <75 лет | 2,44% | | | |
| <u>≥75 лет</u> | 3,44% | <u>4,10%</u> | <u>4,68%*</u> | <0,05 |

Антагонисты витамина К и новые пероральные антикоагулянты при фибрилляции предсердий

| | Варфарин | Апи-ксабан | Даби-гатран | Рива-роксабан |
|---|--|---|---|---|
| Неклапанная | + | + | + | + |
| Протезы клапанов сердца | + | Не изучен | Не изучен | Не изучен |
| Не скорригированные гемодинамически (клинически) значимые пороки клапанов (митральный стеноз) | + | Не изучен | Не изучен | Не изучен |
| Подготовка к кардиоверсии (у не получавших препарат) | + | Не изучен | Не изучен | Не изучен |
| Вторичная профилактика ОКС | + | Не изучен | Не изучен | Не изучен |
| Недавний инсульт | + | <7 дней | <14 дней; тяжелый <6 месяцев | <14 дней; тяжелый <3 месяцев |
| Тяжелая почечная недостаточность | Не исключено | Противопоказан | Противопоказан | Противопоказан |
| Отдельные лекарственные взаимодействия | Обычно возможно с контролем МНО | Противопоказан/ с осторожностью (нет метода контроля) | Противопоказан/ с осторожностью (нет метода контроля) | Противопоказан/ с осторожностью (нет метода контроля) |

Риск не смертельных и смертельных кровотечений у выписанных из стационара больных с ФП по данным национального регистра в Дании (n=82 854)

Выписанные препараты:

только варфарин → → → →

только аспирин

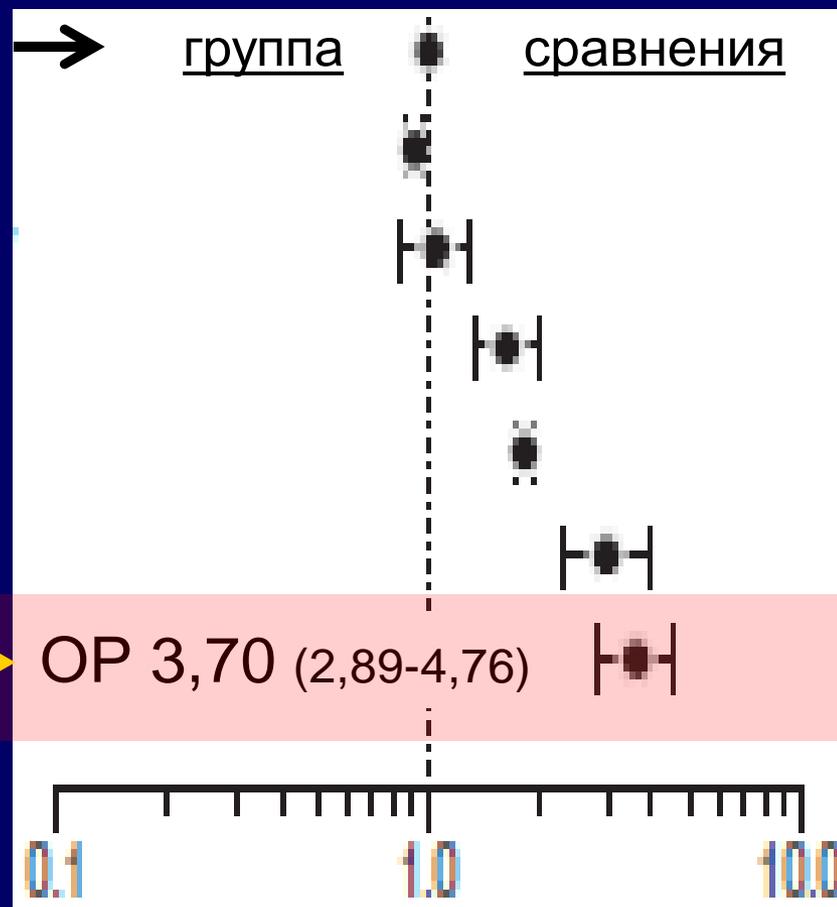
только клопидогрел

аспирин + клопидогрел

варфарин + аспирин

варфарин + клопидогрел

тройная терапия →



Сочетание аспирина, клопидогрела и антагонистов витамина К

- использовать максимально короткое время
- применять минимальные эффективные дозы аспирина (75-80 мг/сутки)
- поддерживать МНО на нижней границе терапевтического диапазона (2,0)
- использовать ингибиторы протонного насоса
- возможно, более частый контроль МНО

Риск крупных кровотечений при ФП (по EuroHeart Survey)

Шкала HAS-BLED: риск высокий при сумме баллов ≥ 3

| Фактор риска | Балл | Сумма баллов | Ожидаемая кровотечений на 100 человеко-лет |
|---|------|--------------|--|
| АГ | 1 | | |
| Нарушенная функция печени | 1 | | |
| Нарушенная функция почек | 1 | 0 | 1,13 |
| Инсульт | 1 | 1 | 1,02 |
| Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям | 1 | 2 | 1,88 |
| Лабильное МНО | 1 | 3 | 3,74 |
| Возраст >65 лет | 1 | 4 | 8,70 |
| Злоупотребление алкоголем | 1 | 5 | 12,5 |
| Прием лекарств, повышающих риск кровотечения | 1 | ≥ 6 | выше |

Оценка риска крупных кровотечений в первые 3 месяца лечения ТГВ/ТЭЛА Анализ регистра RIETE (n=19 274)

| Фактор риска | Балл |
|--|---------------|
| Недавнее крупное кровотечение | 2 |
| Креатинин >1,2 мг/дл | 1,5 |
| Гемоглобин <13 г/л у мужчин или <12 г/л у женщин | 1,5 |
| Рак | 1 |
| Клинически выраженная ТЭЛА | 1 |
| Возраст >75 лет | 1 |
| Частота крупных кровотечений (95% ДИ): | Сумма: |
| • низкая – 0,3% (0,1-0,6) | 0 |
| • средняя – 2,6% (2,3-2,9) | 1-4 |
| • высокая – 7,3% (5,6-9,3) | >4 |

Оценка риска смертельных кровотечений в первые 3 месяца лечения ТГВ/ТЭЛА Анализ регистра RIETE

| Фактор риска | Баллы |
|---|---|
| Метастатический рак | 2 |
| Недавнее крупное кровотечение | 1,5 |
| Возраст >75 лет | 1 |
| Неподвижность ≥ 4 суток | 1 |
| Анемия | 1 |
| Тромбоциты в крови $< 100 \times 10^9/\text{л}$ | 1 |
| Аномальное протромбиновое время | 1 |
| Клиренс креатинина < 30 мл/мин | 1 |
| Дистальный ТГВ | -1 |
| <ul style="list-style-type: none"> • низкая = 0,16 (0,11-0,23) % • средняя = 1,06 (0,85-1,3) % • высокая = 4,24 (2,77-6,2) % | <ul style="list-style-type: none"> <1,5 1,5-4 >4 |

Оценка риска кровотечений при антикоагулянтной терапии

Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (2012)

| | | |
|--------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| Возраст >65 | Печеночная недостаточность | Плохой контроль антикоагулянтов |
| Возраст >75 | Тромбоцитопения | Недавняя операция |
| Кровотечения в анамнезе | Инсульт в анамнезе | Частые падения |
| Рак | Диабет | Антиагреганты |
| Метастатический рак | Анемия | |
| Почечная недостаточность | Злоупотребление алкоголем | |

| | Низкий риск (нет ФР) | Умеренный риск (1 фактор риска) | Высокий риск (≥2 факторов риска) |
|--|-------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Первые 3 месяца лечения антикоагулянтами | | | |
| Исходный риск | 0,6% | 1,2% | 4,8% |
| Увеличение риска | +1,0% | +2,0% | +8,0% |
| Общий риск | 1,6% | 3,2% | 12,8% |
| После первых 3 месяцев лечения антикоагулянтами | | | |
| Исходный риск | 0,3% | 0,6% | ≥2,5% |
| Увеличение риска | +0,5% | +1,0% | ≥4,0% |
| Общий риск | 0,9% | 1,6% | ≥6,5% |

Оценка риска кровотечений и принятие решения о применении антагонистов витамина

Позиция Американской коллегии торакальных врачей (2012)

... исследования на больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и венозными тромбозами не дают возможности выделить группу лиц с настолько высоким риском кровотечений, чтобы отказаться от использования антагонистов витамина К. Клиническое правило для индивидуальной оценки пользы и вреда во время начала лечения антагонистами витамина К желательно, но еще не проверено на практике.

Для больных, у которых начинают лечение антагонистами витамина К, мы предполагаем рутинно не использовать клинические шкалы оценки риска кровотечений как единственный критерий для отказа от использования антагонистов витамина К [2C]