

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	<b>+ 32%</b> (от 0 до 75)	<b>+ 67%</b> (от -3 до +290)
Крупные внечерепные кровотечения	<b>+ 54%</b> (от 30 до 82)	<b>+ 269%</b> (от 25 до 576)

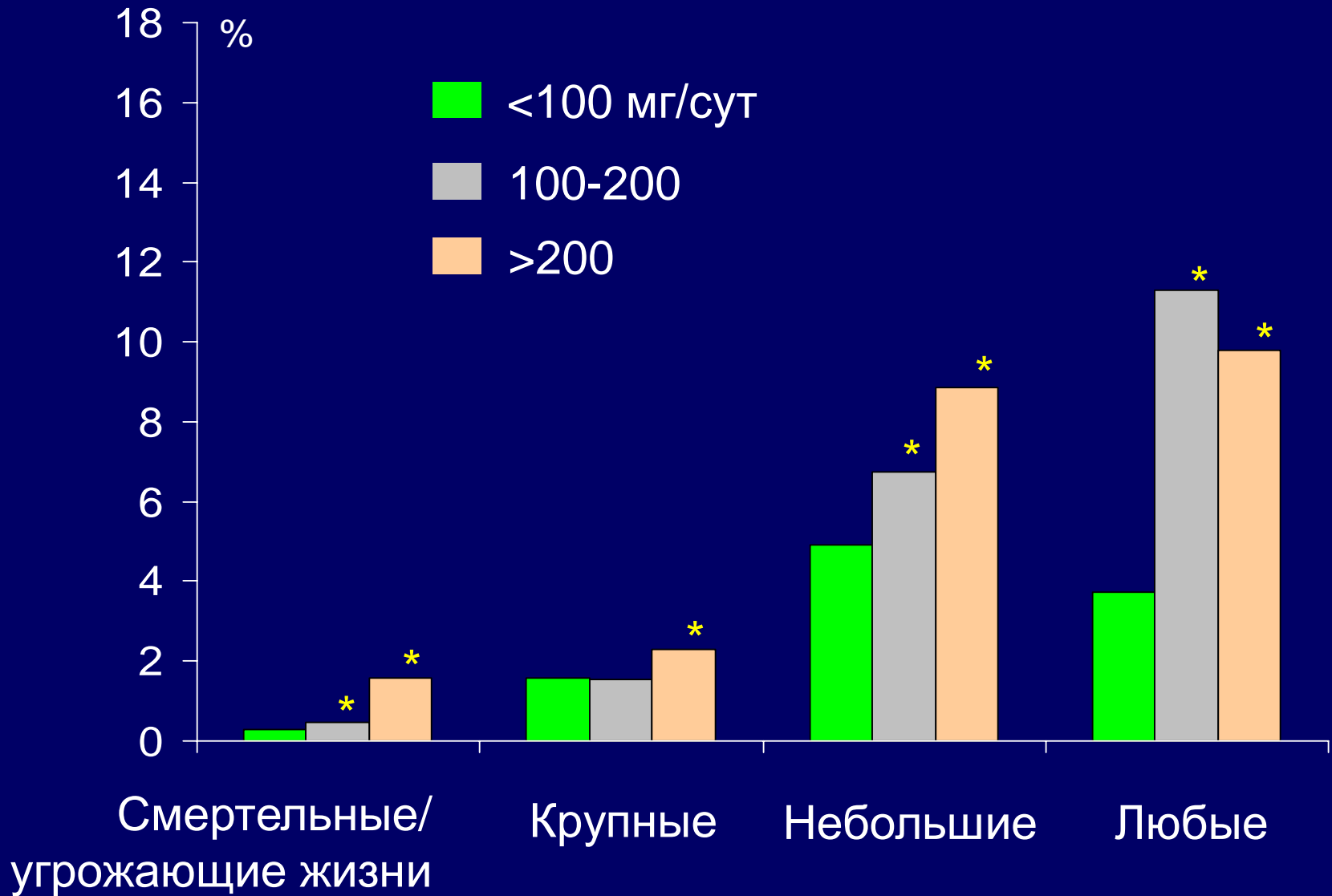
# Аспирин и риск кровотечений

## 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  $\leq 325$  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

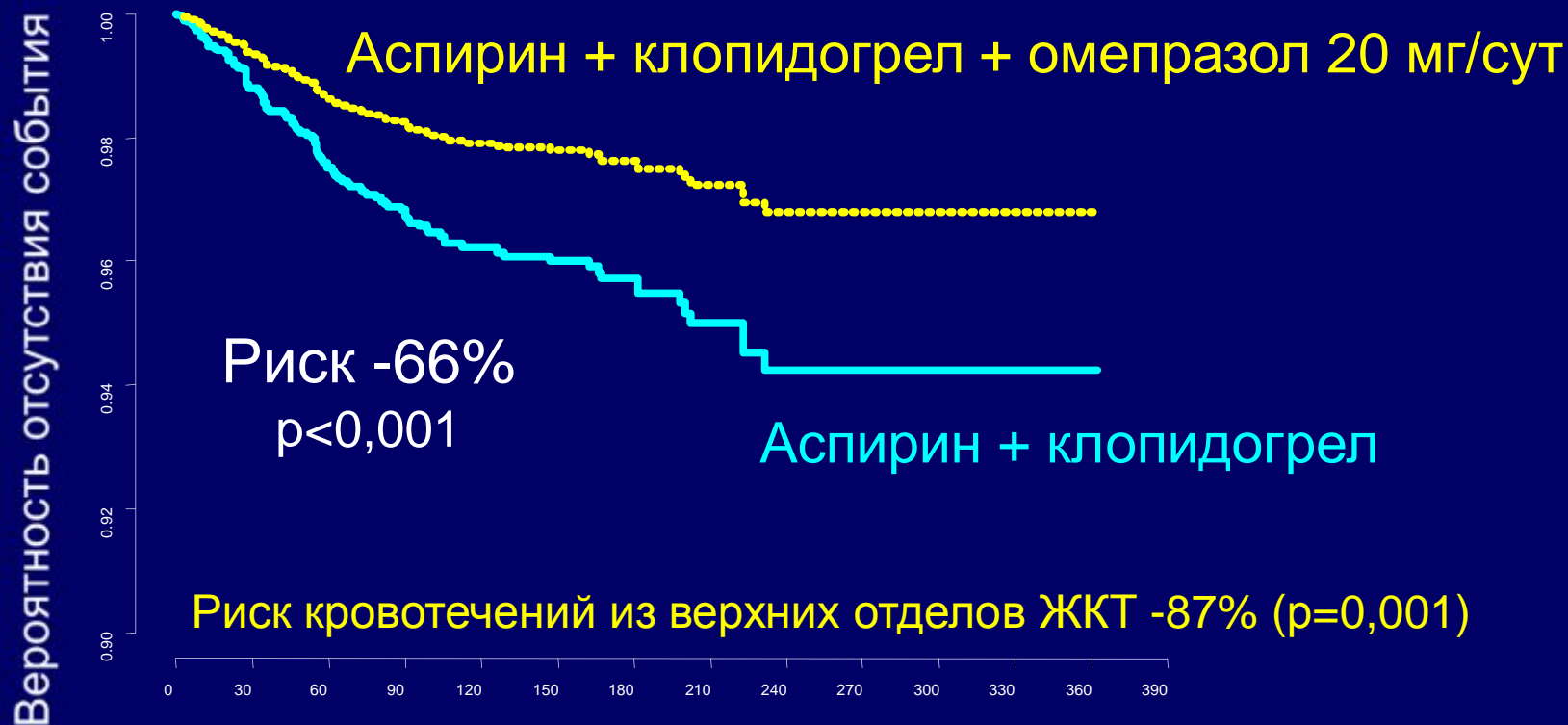
# Сочетание аспирина, клопидогрела и омепразола

## 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

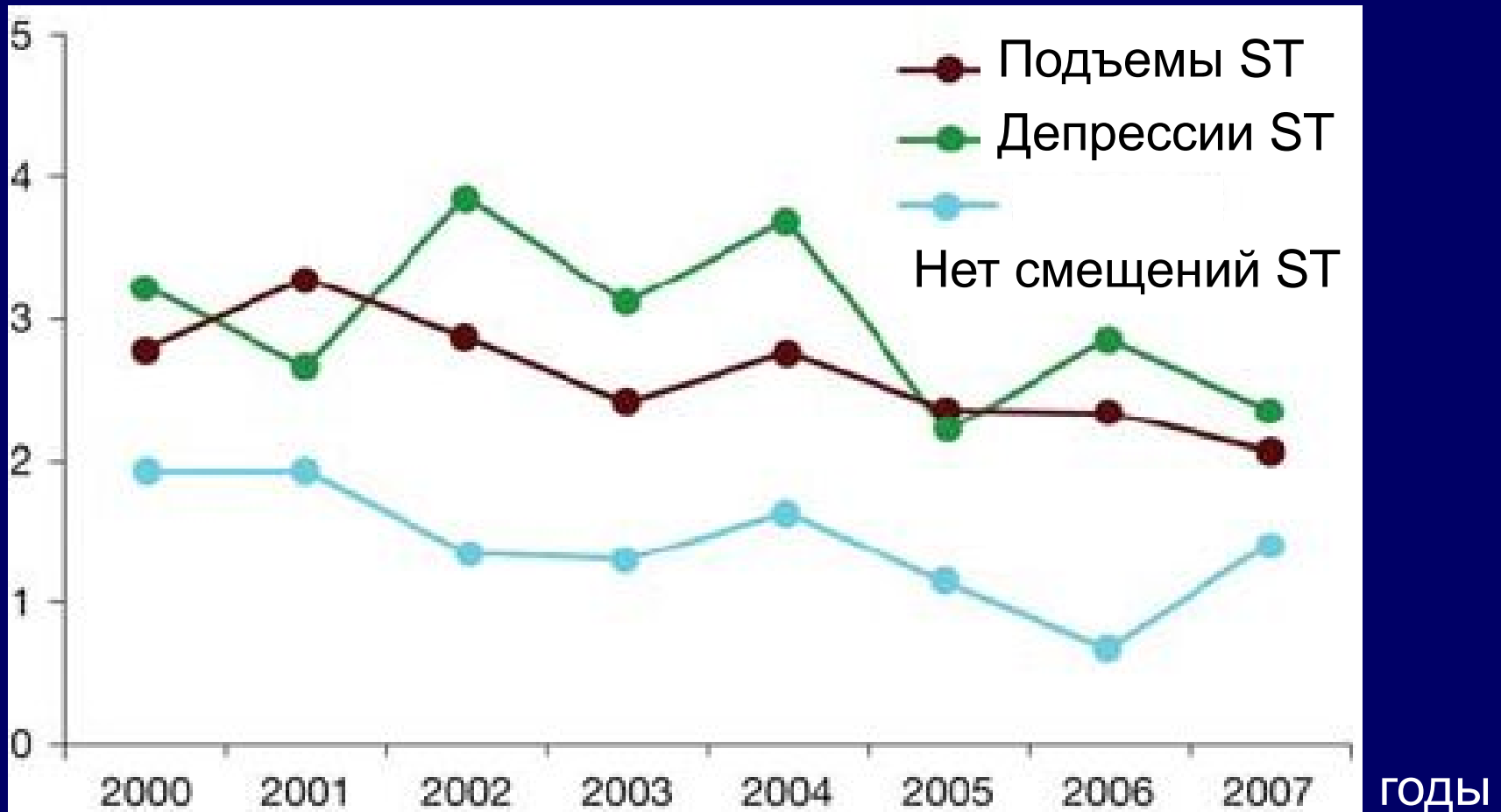
Более 1 фактора риска:

- возраст  $\geq 60$
- 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

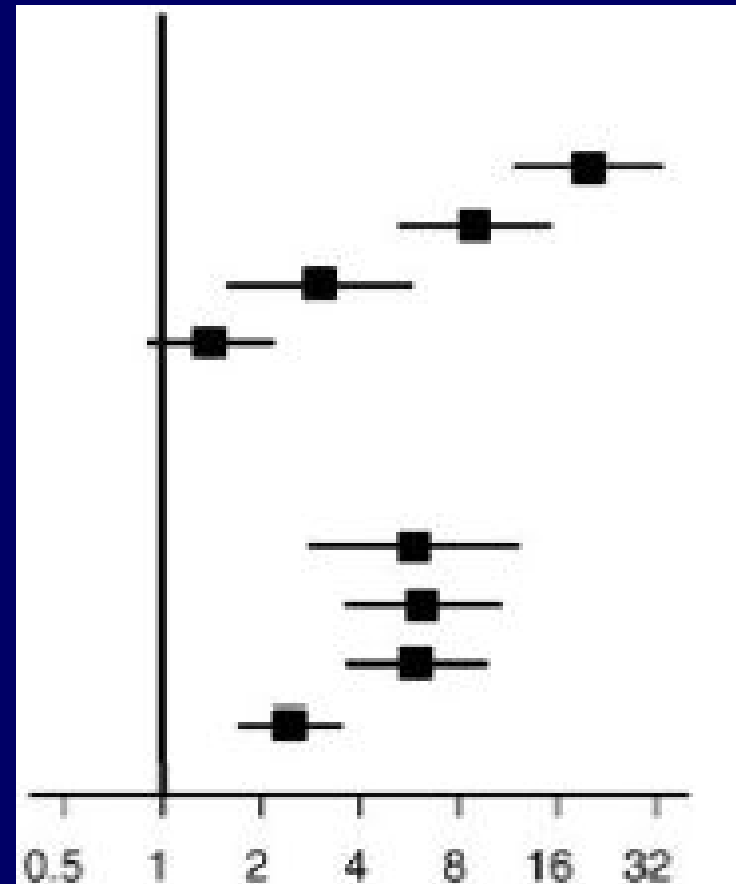


- крупное кровотечение

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:

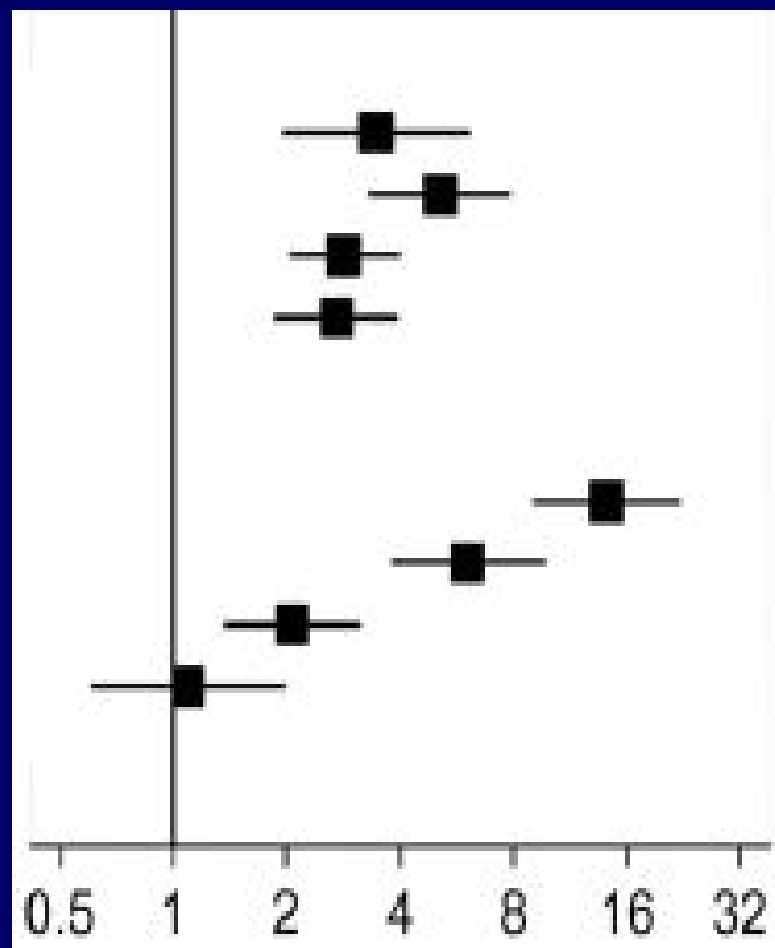
- крупное кровотечение, не связанное с операцией КШ

- 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
<b>Связанные с инвазивными вмешательствами</b>				
• за 30 суток	1,0	1,3	3,7	16,5
• за 6 месяцев	1,0	1,1	2,6	10,5
<b>Не связанные с инвазивными вмешательствами</b>				
• 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

### Последствия кровотечения

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

## Кровотечение

### Реакция врачей на кровотечение

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

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

## Смерть

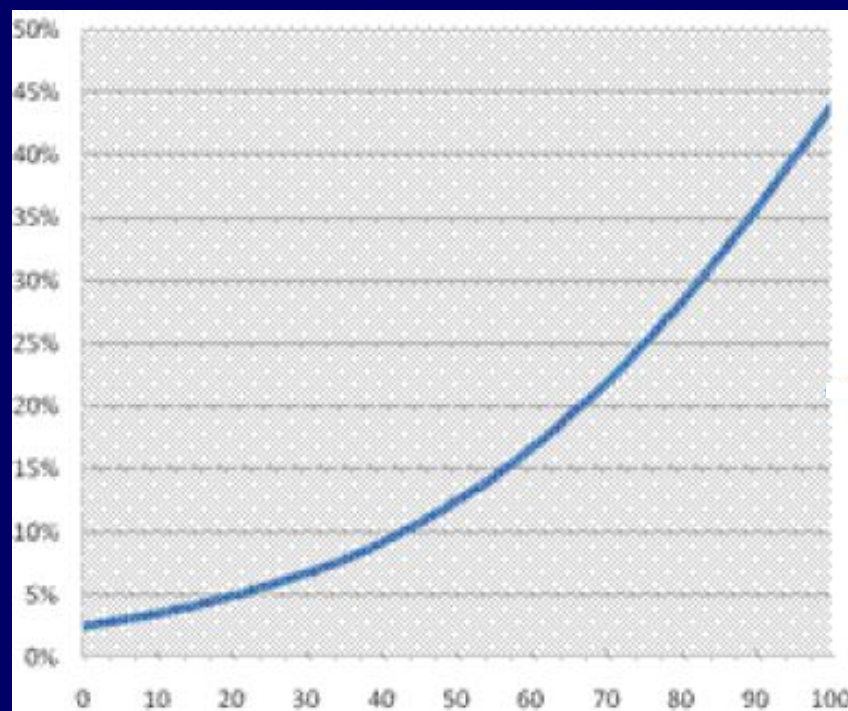


# Стратификация риска кровотечений при ОКС без ↑ ST

## 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 (%)



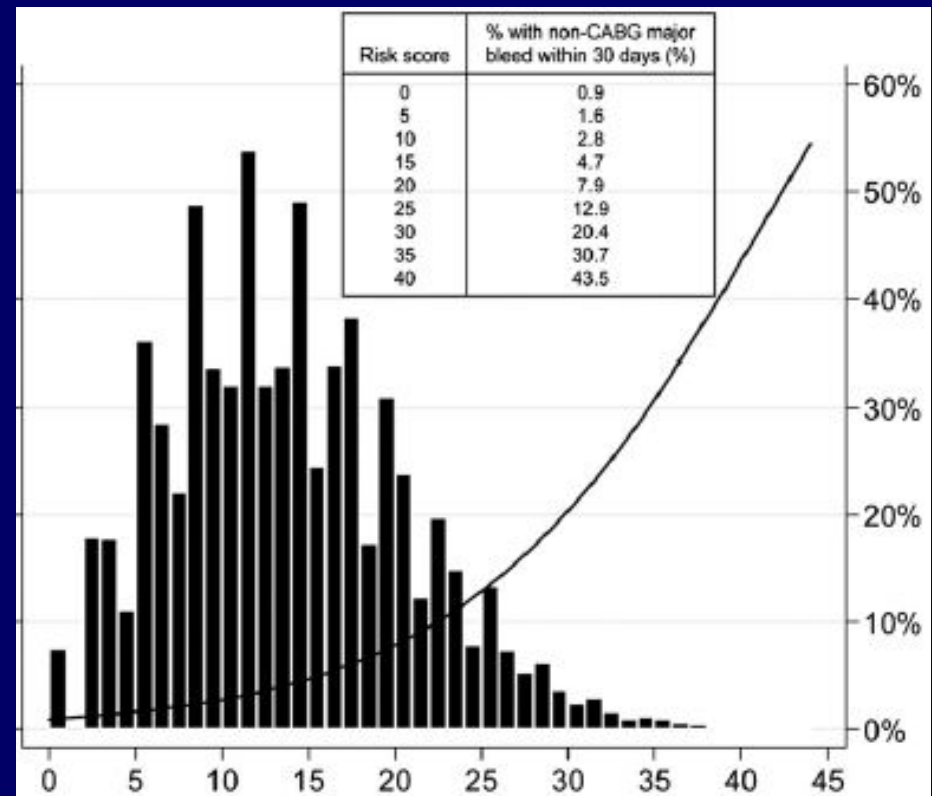
Сумма баллов

# Стратификация риска кровотечений при ОКС

## Анализ исследований ACUTY 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

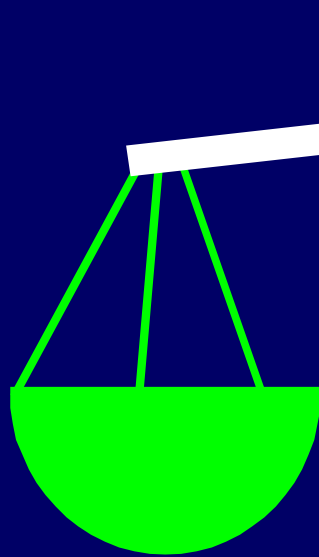
- высокая доза аспирина
- клопидогрел 150 мг/сут
- прасугрел
- тикагрелор (для не связанных с КШ)
- блокаторы ГП IIb/IIIa

- алтеплаза

- инвазивный
- бедренный доступ

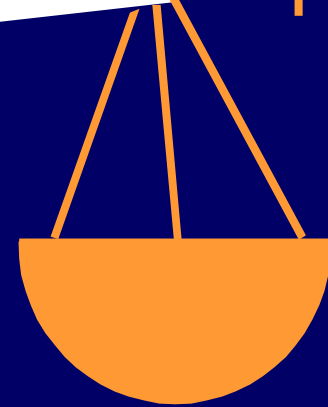
# Антагонисты витамина К (в дозе, подобранной по МНО) и группы контроля в профилактике инсульта при неклапанной ФП

Польза



	$\Delta$ в год	Лечить до 1 события
1-я проф	- 2,7%	37
2-я проф	- 8,4%	12

Риск



Крово- течения	$\Delta$ 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  $\geq 18$  лет

	Варфарин*	Без варфарина	$\Delta$ 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



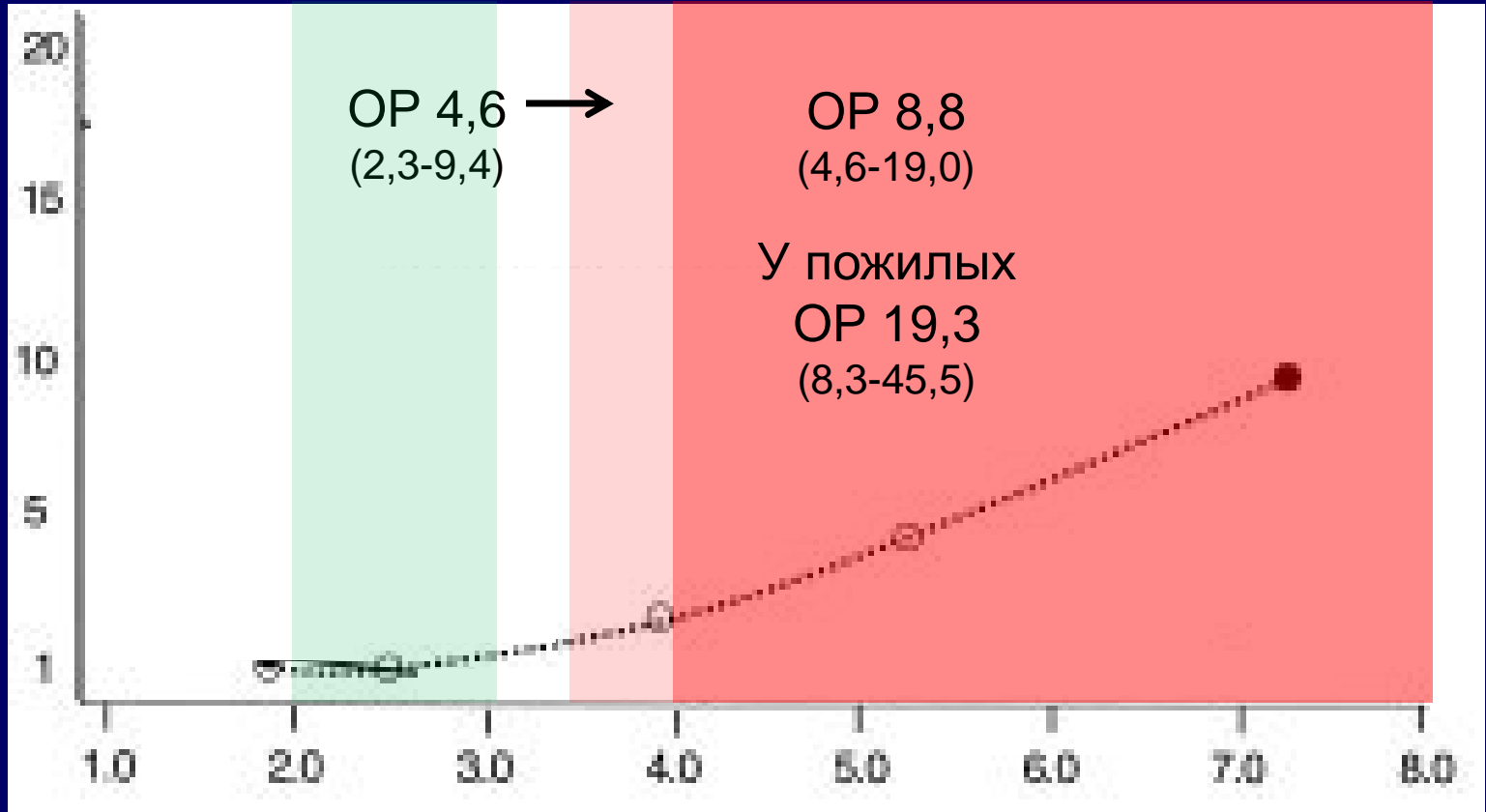
Риск

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 тромбозов на 55%
- риска крупных кровотечений на 35%

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

- риска смерти на 63%
- риска тромбозов на 75%

В обоих случаях  
увеличивается время нахождения МНО  
в терапевтическом диапазоне

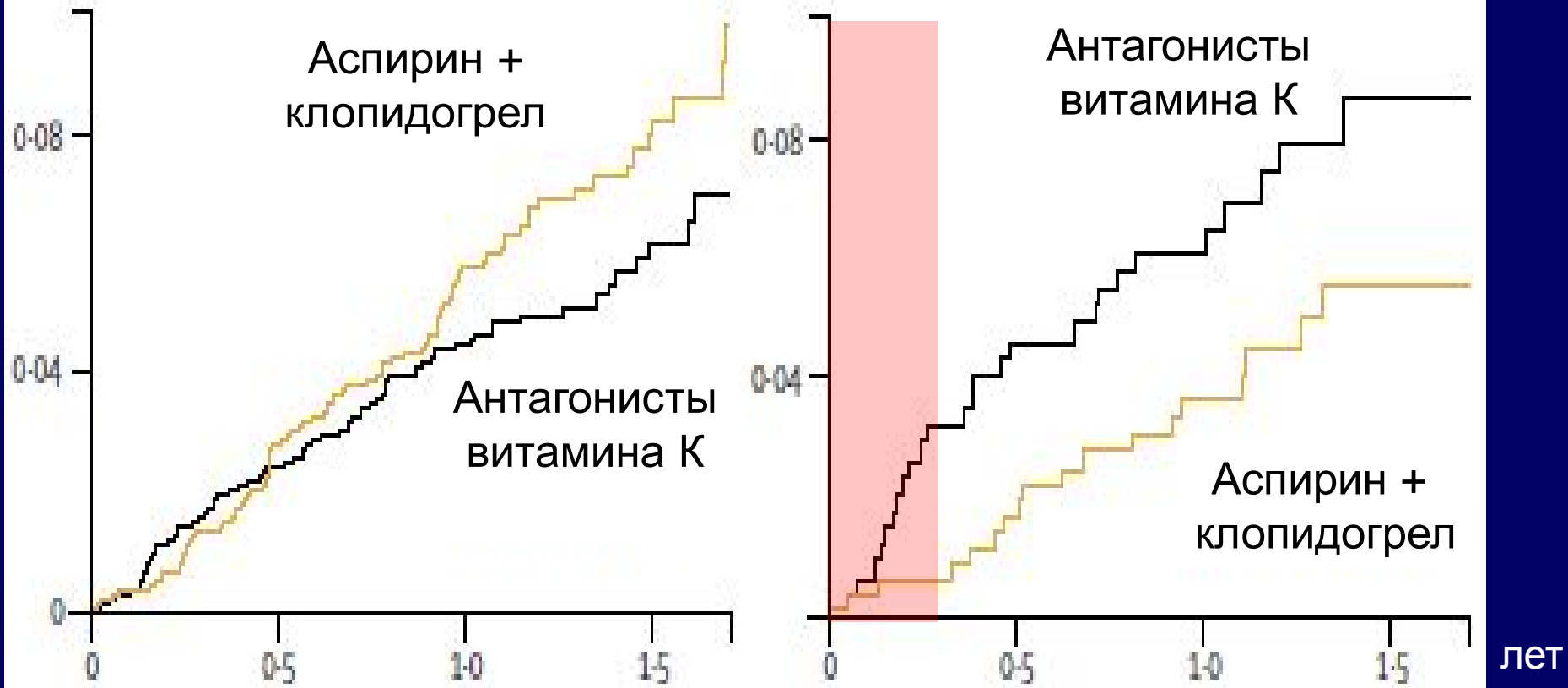
# Антагонисты витамина К и сочетание аспирина с клопидогрелом при неклапанной ФП

## Исследование ACTIVE W (n=6 706)

Подобранная ранее доза АВК

Первый подбор дозы АВК

### Крупные кровотечения




Частота кровотечений у 472 больных  $\geq 65$  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	
• $\geq 80$ 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 &gt;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

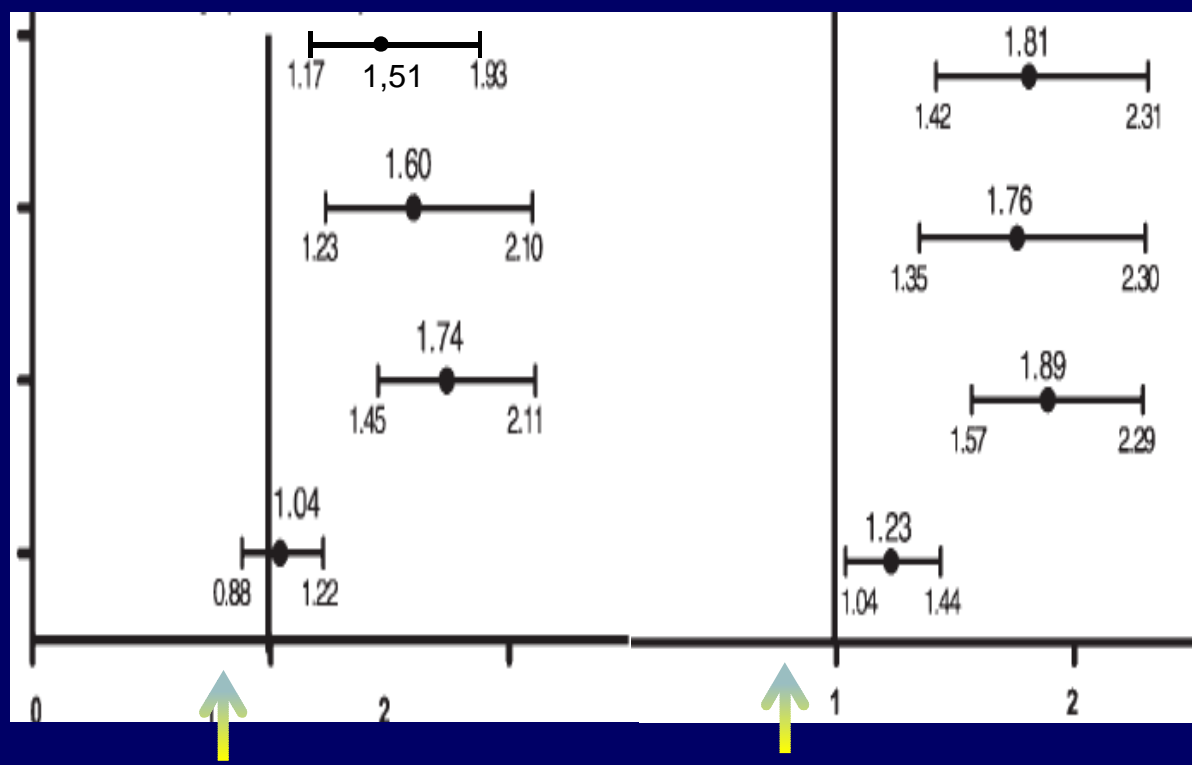
особенно для больных с сопутствующими заболеваниями (индекс Charison  $\geq 3$ )

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:	RE-LY:		ROCKET AF:
	апиксабан	дабигатран 110x2	дабигатран 150x2	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

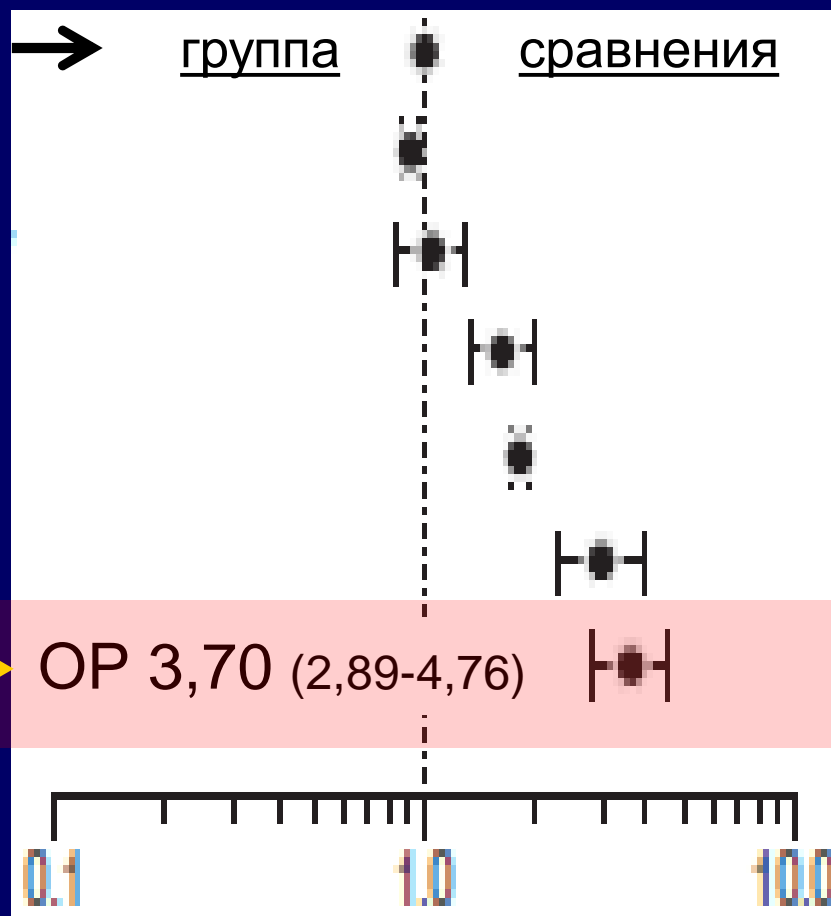
только клопидогрел

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 $\geq 3$

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	$\geq 6$	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
<b>Частота крупных кровотечений (95% ДИ):</b>	<b>Сумма:</b>
• 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 $\geq 4$ 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"> <li>• низкая = 0,16 (0,11-0,23) %</li> <li>• средняя = 1,06 (0,85-1,3) %</li> <li>• высокая = 4,24 (2,77-6,2) %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;1,5</li> <li>1,5-4</li> <li>&gt;4</li> </ul>

# 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)
<b>Первые 3 месяца лечения антикоагулянтами</b>			
Исходный риск	0,6%	1,2%	4,8%
Увеличение риска	+1,0%	+2,0%	+8,0%
Общий риск	1,6%	3,2%	12,8%
<b>После первых 3 месяцев лечения антикоагулянтами</b>			
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]**