

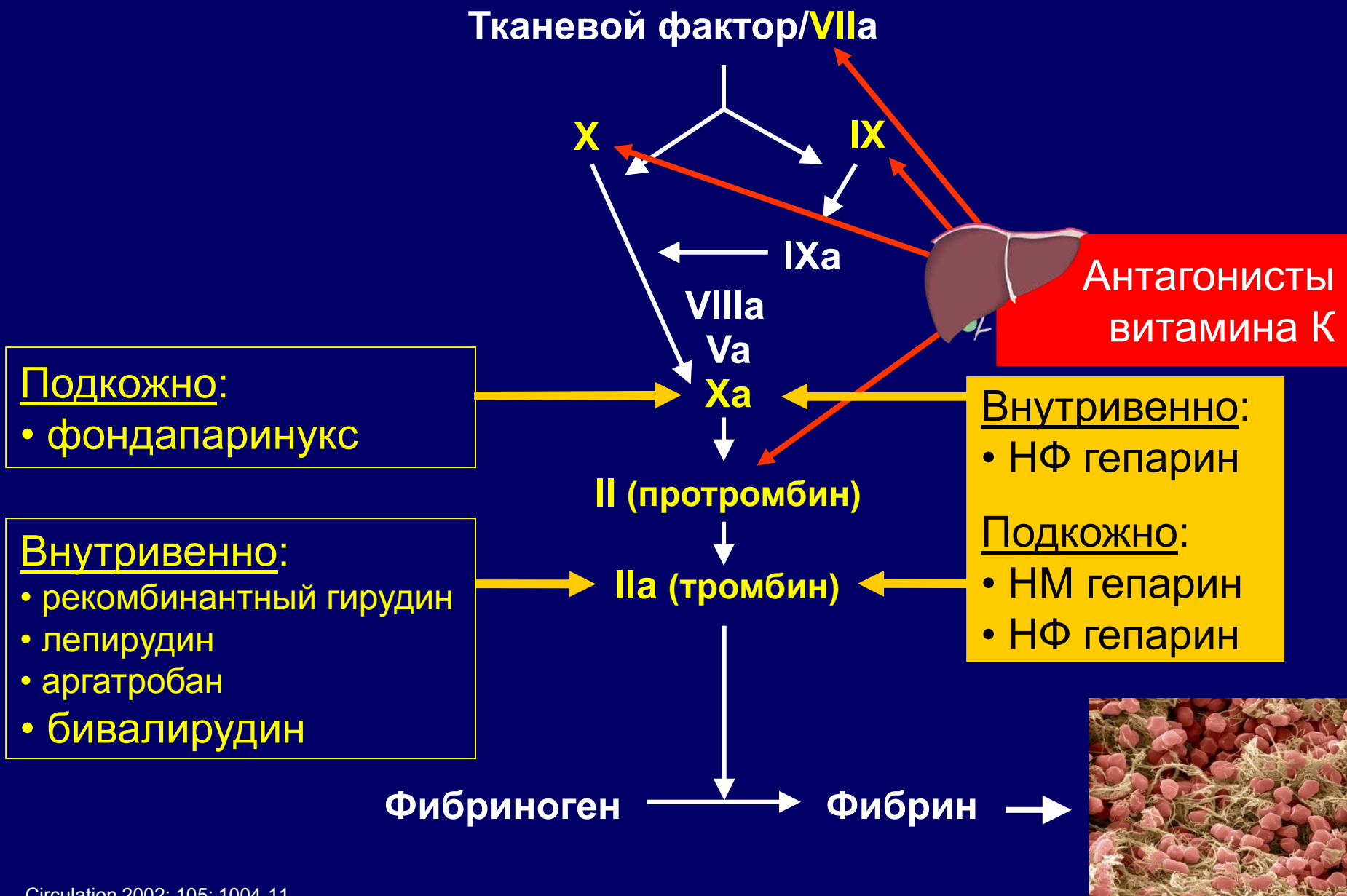
Антикоагулянтные препараты при фибрилляции предсердий: сегодня и завтра

И.С. Явелов

Лаборатория клинической кардиологии
ФГУ НИИ физико-химической медицины ФМБА России

Февраль 2010

Современные антикоагулянты



Антикоагулянты при устранении ФП (2)

- Неотложная кардиоверсия
- Планируется ЧП ЭХО



Лечебная доза гепарина:

- В/в нефракционированный (\uparrow АЧТВ в 1,5-2 раза)
- П/к низкомолекулярный (мало изучено)



Кардиоверсия на фоне терапевтической антикоагуляции

Начало подбора дозы антагониста витамина К с отменой гепарина:

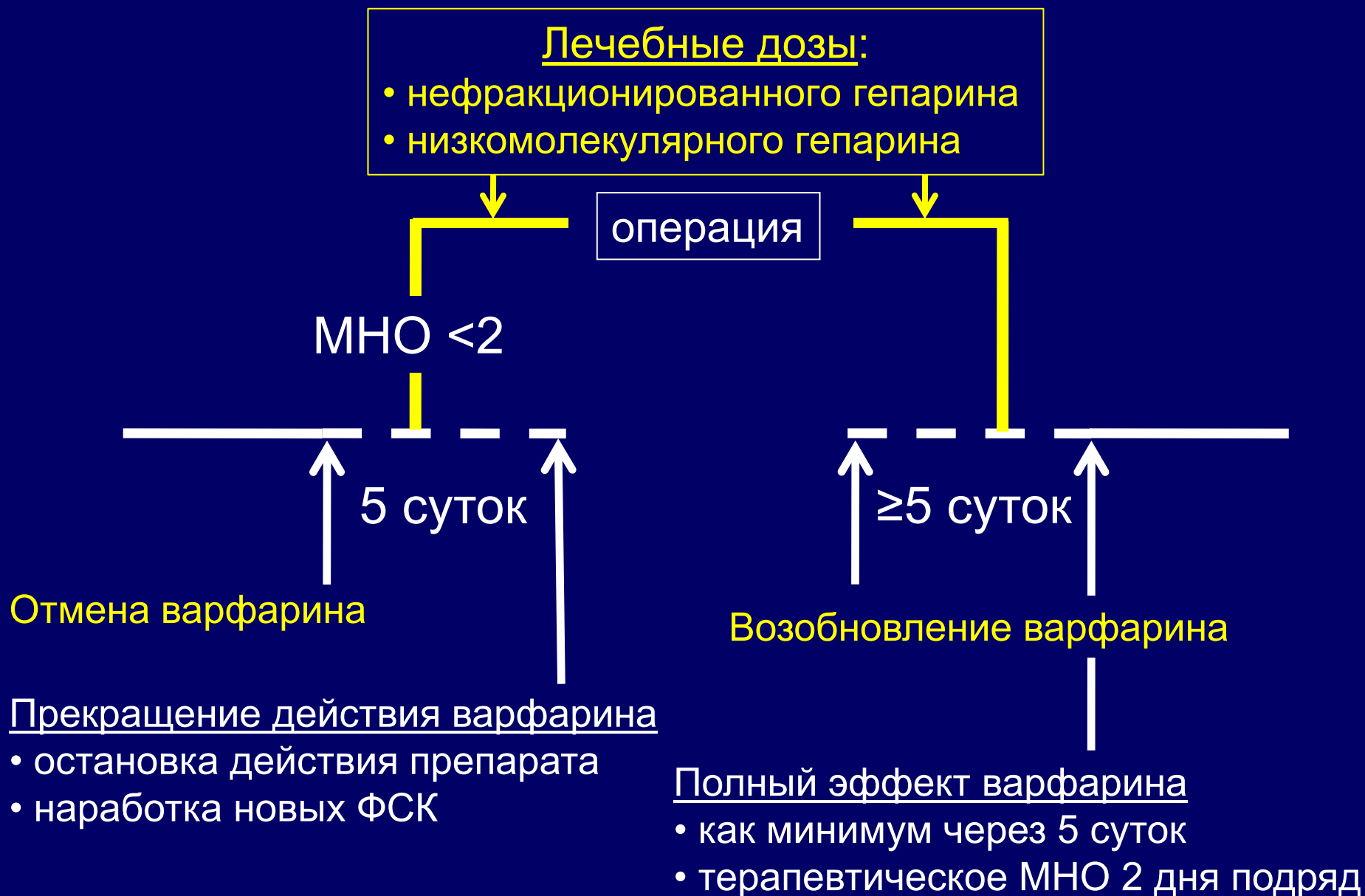
- (1) как минимум через 5 суток от начала приема АВК
- (2) когда МНО станет ≥ 2 два дня подряд



АВК от 4 недель до пожизненного*

* в первые 4 недели вместо АВК можно продолжить НМ гепарин

Использование парентеральных антикоагулянтов в качестве “моста” в период отмены варфарина



Профилактика инсульта и артериальных тромбоэмболий при фибрилляции и трепетании предсердий

Механические и биологические протезы клапанов сердца



- всем без противопоказаний:
- антагонисты витамина К ± аспирин

Не скорригированные пороки сердца (митральный клапан)



- всем без противопоказаний:
- антагонисты витамина К ± аспирин

Отсутствие значимой патологии клапанов сердца

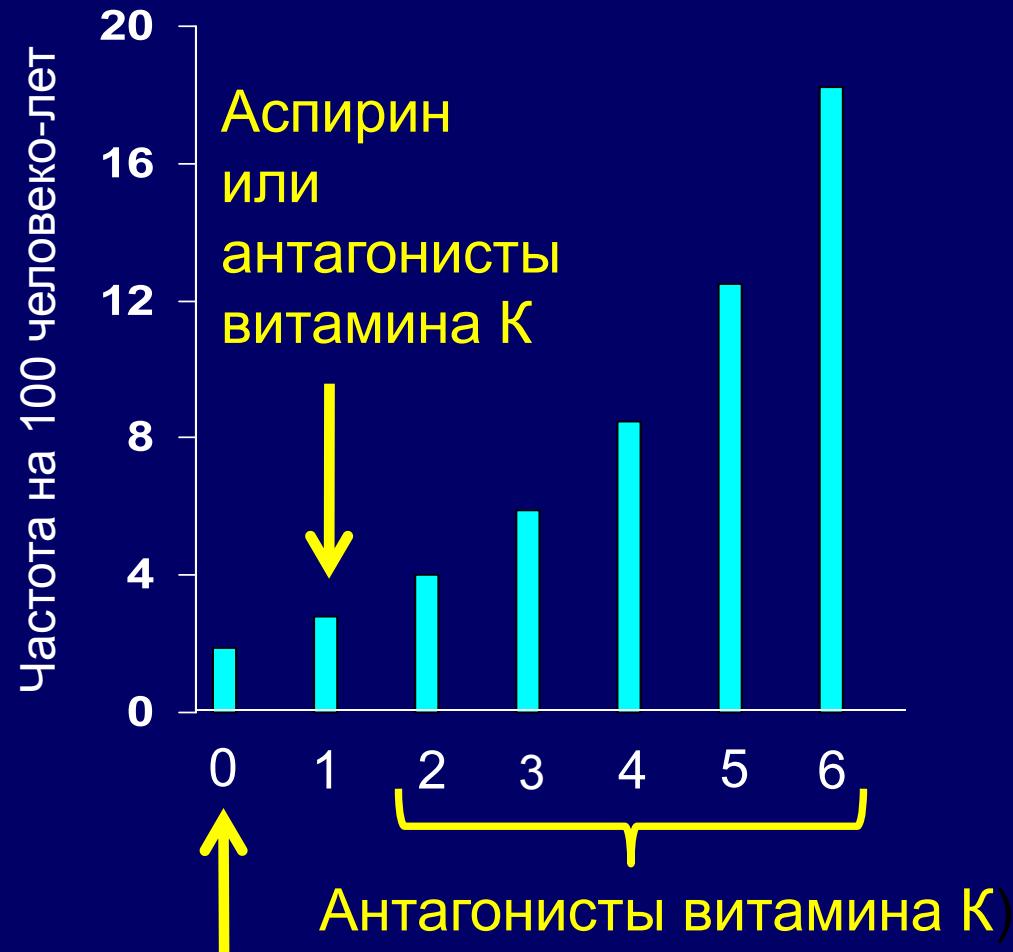


?

Применение антитромботических средств при неклапанной ФП в зависимости от степени риска тромбоэмболических осложнений Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (2008)

Фактор риска	Балл
Инсульт или ПНМК в анамнезе	2
>75 лет	1
АГ	1
Сахарный диабет	1
Умеренное или тяжелое снижение сократимости ЛЖ и/или сердечная недостаточность	1

Сумма баллов по шкале CHADS₂



Аспирин 75-325 мг/сут

Антагонисты витамина К и сочетание аспирина с клопидогрелом при фибрилляции предсердий

Исследование ACTIVE W (n=6 706)

Постоянная или приступообразная неклапанная ФП
 + как минимум 1 фактор риска сосудистых осложнений

Сумма баллов по шкале CHADS ₂	<u>Антагонисты витамина К против аспирина с клопидогрелом</u>	
	инсульт	крупное кровотечение
0	- 1	0
1	- 8 (p=0,01)	- 7 (p=0,11)

Профилактика инсульта и артериальных тромбоэмболий при фибрилляции и трепетании предсердий

Механические и биологические протезы клапанов сердца



- всем без противопоказаний:
 - антагонисты витамина К ± аспирин

Не скорригированные пороки сердца (митральный клапан)



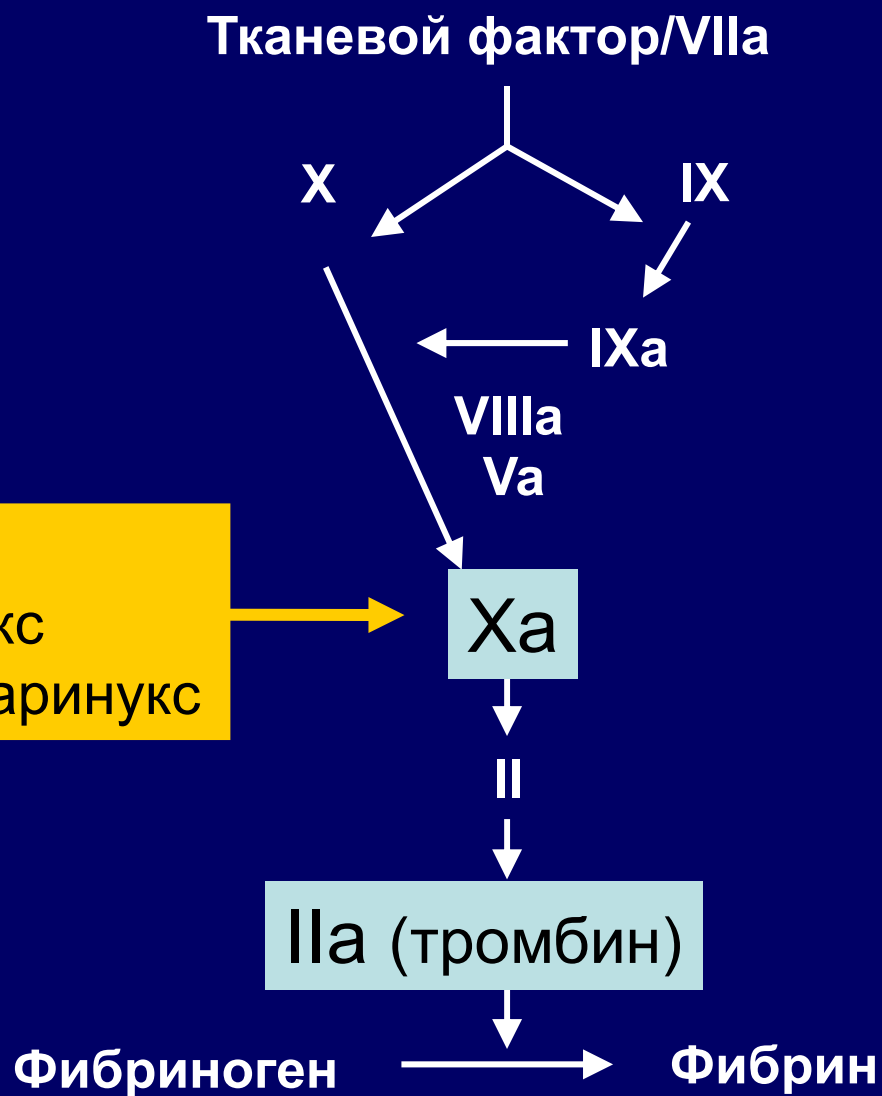
- всем без противопоказаний:
 - антагонисты витамина К ± аспирин

Отсутствие значимой патологии клапанов сердца



- в зависимости от степени риска:
 - антагонисты витамина К
 - аспирин ± клопидогрел

Новые селективные антикоагулянты



Подкожно:

- идрапаринукс
- идрабиотапаринукс

Идрабиотапаринукс при фибрилляции предсердий

Исследование BOREALIS-AF (n≈9 600)

Неклапанная фибрилляция предсердий

плюс инсульт, ТИА или артериальная тромбоэмболия в анамнезе и/или как минимум два: лечение гипертонии, возраст ≥ 75 , диабет, сниженная ФВ и/или ХСН

двойное слепое

Идрабиотапаринукс:

- подкожно 1 раз в неделю

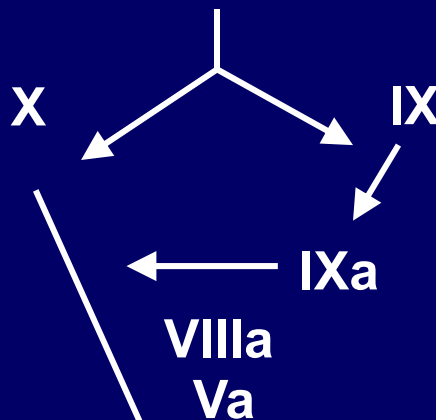
Варфарин внутрь:

- целевое МНО 2-3

1-я цель: установить эквивалентность варфарину в профилактике инсульта или артериальных тромбоэмболий

Новые селективные антикоагулянты

Тканевой фактор/VIIa



Внутри – “ксабаны”:

- апиксабан
- ривароксабан
- эдоксабан
- ...



Xa



II



IIa (тромбин)

Внутри – “гатраны”:

- дабигатран
- ...



Фибриноген



Фибрин

Новые пероральные избирательные антикоагулянты

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none">• прием внутрь	<ul style="list-style-type: none">• у некоторых прием 2 раза в сутки
<ul style="list-style-type: none">• фиксированная доза	<ul style="list-style-type: none">• стоимость
<ul style="list-style-type: none">• предсказуемый ответ	<ul style="list-style-type: none">• изучены на ограниченном контингенте больных
<ul style="list-style-type: none">• нет необходимости в обязательном мониторинговании эффекта	<ul style="list-style-type: none">• нет антидота (для анти-Ха разрабатывается r-Antidote)
<ul style="list-style-type: none">• нет иммунной тромбоцитопении	
<ul style="list-style-type: none">• нет некрозов кожи	
<ul style="list-style-type: none">• мало лекарственных взаимодействий	

Апиксабан (BMS-562247-01)

- ингибитор фактора свертывания крови Ха
 - прямой (не нуждается в кофакторах)
 - избирательный
 - обратимый
 - конкурентный
 - пероральный
- $T_{1/2} \approx 12$ часов
 - минимальные лекарственные взаимодействия
 - не взаимодействует с пищей

Профилактика ТГВ в ортопедии	ADVANCE 1-3
Профилактика ТГВ в терапии	ADOPT
Лечение ТГВ/ТЭЛА	AMPLIFY, AMPLIFY-EXT ADVOCATE
Неклапанная фибрилляция предсердий	ARISTOTLE AVERROES
ОКС, вторичная профилактика	APPRAISE-2

Апиксабан при фибрилляции предсердий

Исследование ARISTOTLE (n≈15 000)

Пароксизмальная, персистирующая или постоянная неклапанная ФП

возраст ≥ 18 плюс как минимум одно:
инсульт/ТИА или артериальная тромбоэмболия в анамнезе, возраст ≥ 75 ,
лечение гипертонии, ХСН и/или $ФВ \leq 40$, диабет

↓
двойное слепое
стратификация: варфарин – варфарин naïve

↓
Апиксабан внутрь:
• 2,5-5 мг 2 раза/сутки

↓
Варфарин внутрь:
• целевое МНО 2-3

↓
До 40 месяцев

1-я цель: установить эквивалентность варфарину
в профилактике инсульта или артериальных тромбоэмболий
(время до первого события)

Апиксабан при фибрилляции предсердий

Исследование AVERROES (n≈5 600)

Пароксизмальная, персистирующая или постоянная неклапанная ФП
у не принимающих антагонисты витамина К

плюс возраст ≥ 50 и как минимум одно:
инсульт или ТИА в анамнезе, ФВ $< 35\%$, ХСН NYHA II-IV, диабет,
возраст ≥ 75 , лечение гипертонии, периферический атеросклероз

двойное слепое

Апиксабан внутрь:

- 2,5-5 мг 2 раза/сутки

Аспирин внутрь:

- 81-324 мг/сутки

До 36 месяцев

1-я цель: установить, нет ли преимущества у апиксабана в профилактике инсульта или артериальной тромбоэмболии (при учете времени до первого события)

Ривароксабан (Xarelto, BAY59-793)

- ингибитор фактора свертывания крови Ха
- прямой (не нуждается в кофакторах)
- избирательный
- обратимый
- конкурентный
- пероральный
 - $T_{1/2}$ 5-9 часов
 - минимальные лекарственные взаимодействия
 - не взаимодействует с антацидами и пищей
 - выводится почками (2/3) и с калом

Профилактика ТГВ в ортопедии	RECORD 1-4
Профилактика ТГВ в терапии	MAGELLAN
Лечение ТГВ/ТЭЛА	EINSTEIN DVT, PE, extension
Неклапанная фибрилляция предсердий	ROCKET-AF
ОКС, вторичная профилактика	ATLAS ACS 2 – TIMI 51

Ривароксабан при фибрилляции предсердий

Исследование ROCKET-AF (n≈14 000)

Пароксизмальная, персистирующая или постоянная неклапанная ФП
плюс инсульт, ТИА или системная ТЭ в анамнезе
или не менее двух: возраст ≥ 75 , гипертония, ХСН и/или ФВ $\leq 35\%$, диабет

двойное слепое

Ривароксабан внутрь:

- 15-20 мг 1 раз/сутки

Варфарин внутрь:

- целевое МНО 2-3

До 32 месяцев (вплоть до 4 лет)

1-я цель: установить эквивалентность варфарину
в профилактике инсульта или артериальных тромбоемболий

Эдоксабан (DU-176b)

- ингибитор фактора свертывания крови Ха
 - прямой (не нуждается в кофакторах)
 - избирательный
 - обратимый
 - конкурентный
 - пероральный
-
- $T_{1/2}$ 5-11 часов
 - взаимодействует с хинидином, верапамилом
 - снижение дозы при почечной недостаточности
 - снижение дозы при низкой массе тела

Лечение ТГВ/ТЭЛА

Исследование фазы III

Неклапанная фибрилляция
предсердий

ENGAGE AF-TIMI 48

Эдоксабан при фибрилляции предсердий

Исследование ENGAGE AF-TIMI 48 (n≈16 500)

Пароксизмальная, персистирующая или постоянная ФП
без ревматического поражения и протезов клапанов
плюс возраст ≥ 21 и CHADS₂ ≥ 2

двойное слепое
стратификация

CHADS₂ 2-3

CHADS₂ 4-6

В каждой подгруппе стратификация по факторам, влияющим на дозу

Эдоксабан внутрь:
• 15-30 мг 1 раз/сутки

Эдоксабан внутрь:
• 30-60 мг 1 раз/сутки

Варфарин внутрь:
• целевое МНО 2-3

Примерно 24 месяца

1-я цель: установить эквивалентность варфарину
в профилактике инсульта или артериальных тромбоемболий

Дабигатран этексилат (Pradaxa, BIBR 1048)

- ингибитор тромбина
- прямой (не нуждается в кофакторах)
- избирательный
- обратимый
- конкурентный
- пероральный
- конвертируется в дабигатран
- $T_{1/2}$ 14-17 часов
- не взаимодействует с пищей
- выводится в основном почками
- в метаболизме не участвует CYP P450

Профилактика ТГВ в ортопедии	RE-NOVATE RE-MODEL RE-MOBILIZE
Лечение ТГВ/ТЭЛА	RE-COVER, RE-SOLVE RE-MEDY, RE-SONATE
Неклапанная фибрилляция предсердий	RE-LY, RE-LY ABLE
Вторичная профилактика после ИМ	RE-DEEM (фаза II)

Дабигатран и варфарин при фибрилляции предсердий

Исследование RE-LY (n=18 113)

Пароксизмальная, персистирующая или постоянная неклапанная ФП

плюс как минимум одно:

инсульт или ТИА в анамнезе, ФВ <40%, ХСН NYHA II-IV,
возраст не менее 75 или возраст 65-74 с диабетом, гипертонией или КБС

открытое

двойное слепое

Дабигатран внутрь:
• 110 мг 2 раза/сутки

Дабигатран внутрь:
• 150 мг 2 раза/сутки

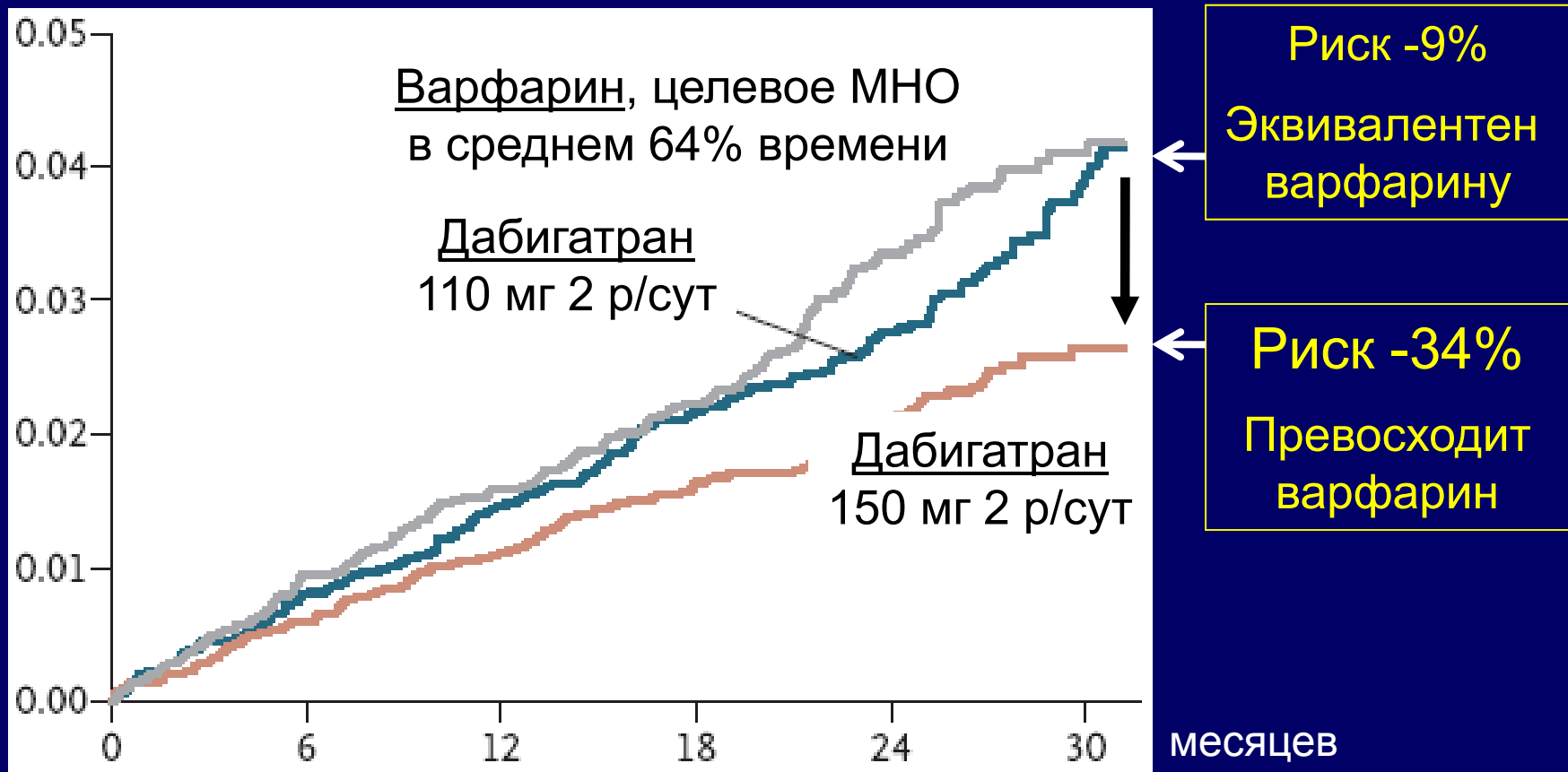
Варфарин внутрь:
• целевое МНО 2-3

Медиана 2 года

1-я цель: установить эквивалентность варфарину
в профилактике инсульта или артериальных тромбозов

Дабигатран и варфарин при фибрилляции предсердий Исследование RE-LY (n=18 113)

Инсульт или артериальная тромбоэмболия



Дабигатран и варфарин при фибрилляции предсердий

Исследование RE-LY (n=18 113)

Инсульт или артериальная тромбоэмболия

Баллы по
CHA₂DS₂:

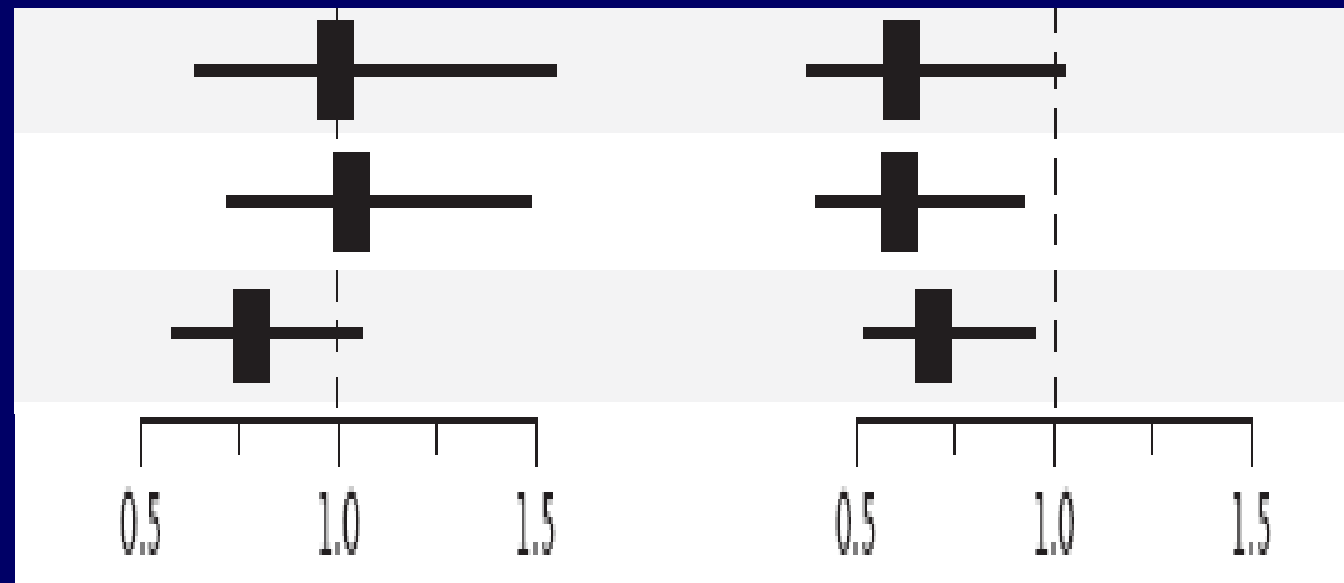
Дабигатран 110×2

Дабигатран 150×2

0-1 (33% больных)

2 (35% больных)

3-6 (32% больных)



← Даби- лучше Варфа- лучше ← Даби- лучше Варфа- лучше →

Дабигатран и варфарин при фибрилляции предсердий

Исследование RE-LY (n=18 113)

Частота событий в год:

	Варфарин	Даби- 110×2	Даби- 150×2	* p против варфарина
Крупное кровотечение	3,36%	2,71% Риск -20%*	3,11%	0,003
• угрожающее жизни	1,80%	1,22% Риск -32%*	1,45% Риск -19%*	<0,05
Геморрагический инсульт	0,38%	0,12% Риск -69%*	0,10% Риск -74%*	<0,001
С-сосудистая смерть	2,69%	2,43%	2,28% Риск -15%*	0,04
Общая смертность	4,13%	3,75%	3,64% Риск -12%*	0,051

Дабигатран и варфарин при фибрилляции предсердий

Исследование RE-LY (n=18 113)

Дабигатран 110×2:

- по эффективности аналогичен варфарину
- меньше крупных кровотечений, включая внутричерепные

Дабигатран 150×2:

- эффективнее варфарина
- сопоставим по частоте крупных кровотечений
- меньше угрожающих жизни и внутричерепных кровотечений

Дабигатран при фибрилляции предсердий

К кому не относятся результаты исследования RE-LY:

- Протезы клапанов сердца
- Гемодинамически значимая патология клапанов сердца
- Тяжелый инсульт в предшествующие 6 месяцев
- Любой инсульт в предшествующие 2 недели
- Повышенный риск кровотечений, в т.ч.
 - не контролируемое АД
 - обострение язвенной болезни в ближайший месяц
 - язвенное кровотечение в ближайший год
 - внутричерепное, глазное-, спинальное, забрюшинное или не спровоцированное травмой внутрисуставное кровотечение в анамнезе
 - крупная операция в ближайший месяц
- Клиренс креатинина ниже 30 мл/мин
- Планируемое хирургическое лечение фибрилляции предсердий
- Активный инфекционный эндокардит
- Активное заболевание печени

Дабигатран при неклапанной фибрилляции предсердий

Сохраняющиеся неясности

- Целесообразность применения у больных с хорошо подобранной дозой варфарина (стабильным МНО)
 - в пользу дабигатрана – реже геморрагический инсульт
- Подход у больных с коронарной болезнью сердца
 - добавить аспирин ? (а какой при этом риск кровотечений ?)
- Целесообразность защиты желудка
 - у каких категорий больных ?
 - каким способом ? (ингибиторы протонного насоса ?)

Профилактика инсульта и артериальных тромбоэмболий при фибрилляции и трепетании предсердий

Механические и биологические протезы клапанов сердца



- всем без противопоказаний:
 - антагонисты витамина К ± аспирин

Не скорригированные пороки сердца (митральный клапан)



- всем без противопоказаний:
 - антагонисты витамина К ± аспирин

Отсутствие значимой патологии клапанов сердца



- в зависимости от степени риска:
 - дабигатран
 - или антагонисты витамина К
 - аспирин ± клопидогрел ?