

# Проблемы и трудности длительной антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий

проф. Е.П.Панченко

Институт кардиологии им. А.Л.Мясникова  
ФГБУ РКНПК МЗ РФ  
Москва

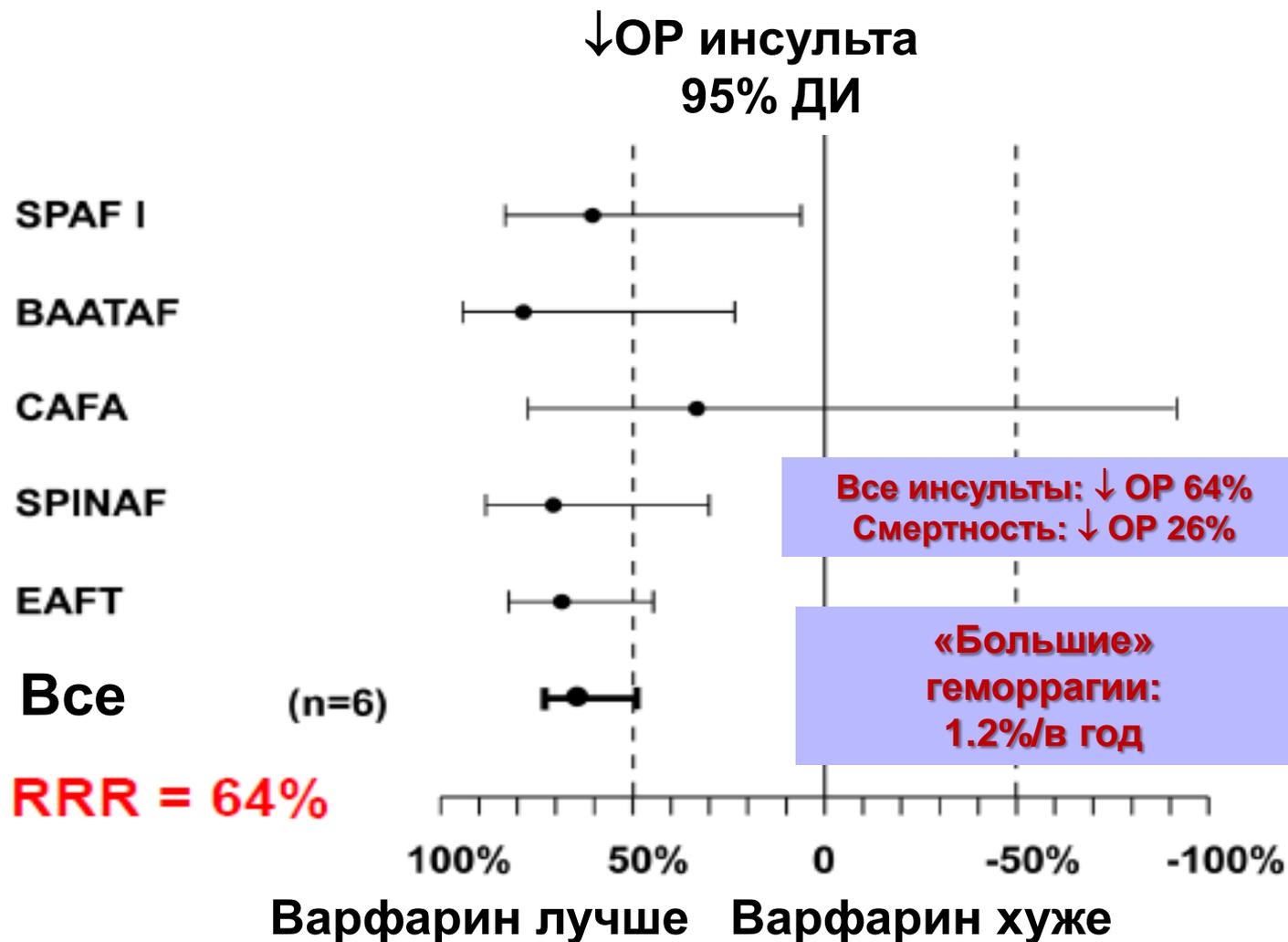
26 сентября 2013 года  
Санкт-Петербург

# Антитромботические препараты, изучавшиеся с целью профилактики инсульта при ФП

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

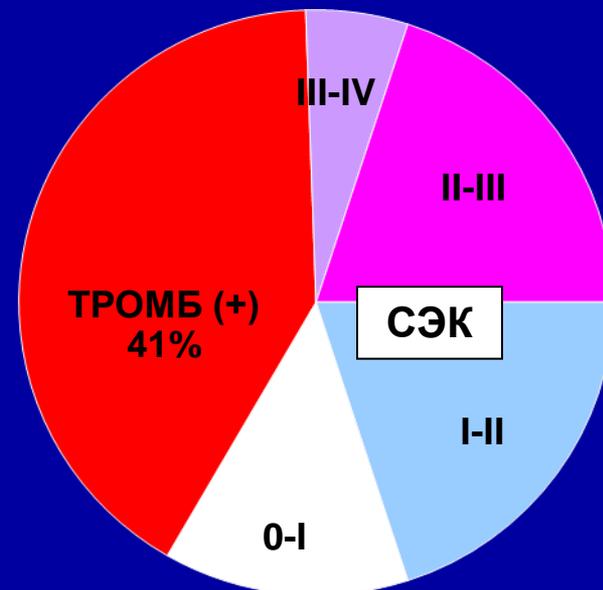
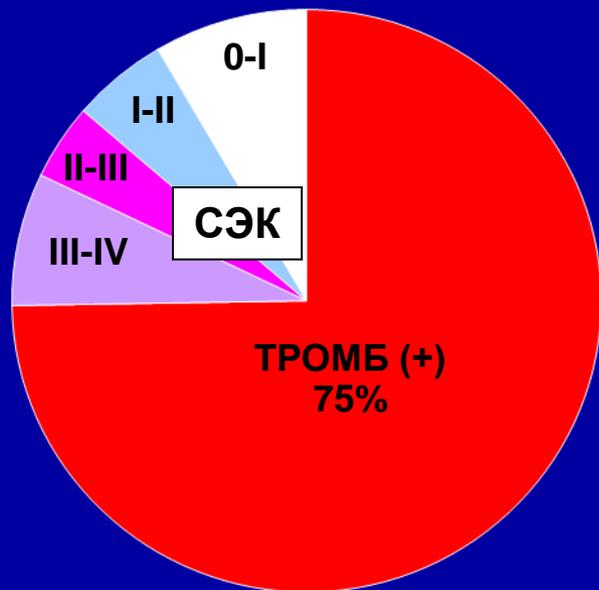
# Профилактика инсульта/тромбоэмболий у больных ФП

## Варфарин vs плацебо/контроль



□ Через 1 год терапии АВК почти у половины больных ФТ исчезает тромб из ушка ЛП

*Е.С.Кропачёва, и соав. 2004*



**Больные ФТ  
(высокий риск ТЭ)**

**n=100**

**ИИ/СЭ - 1% в год**

**Б.гемор. - 2% в год**

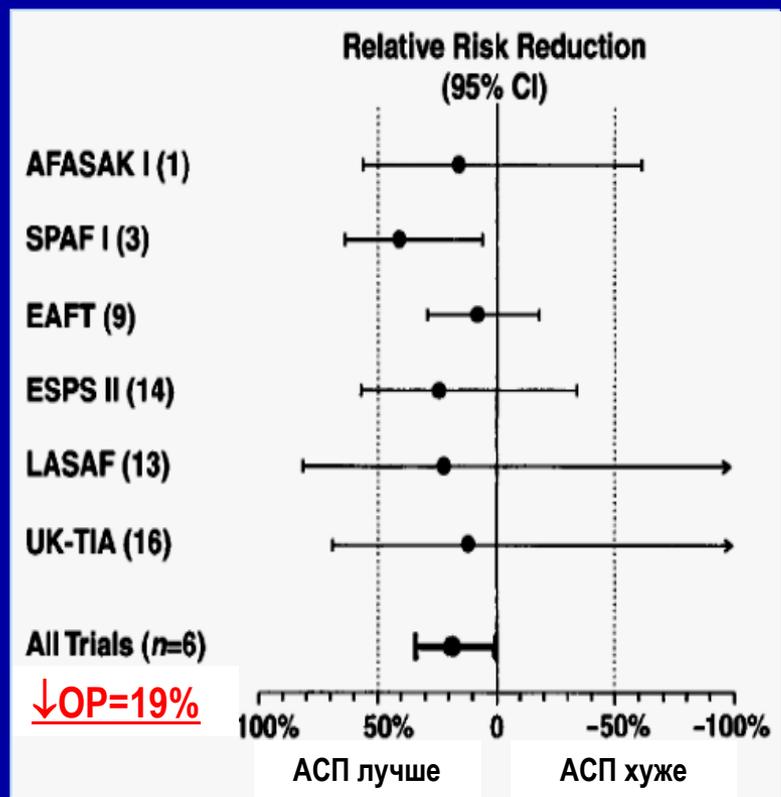


**Исходно**



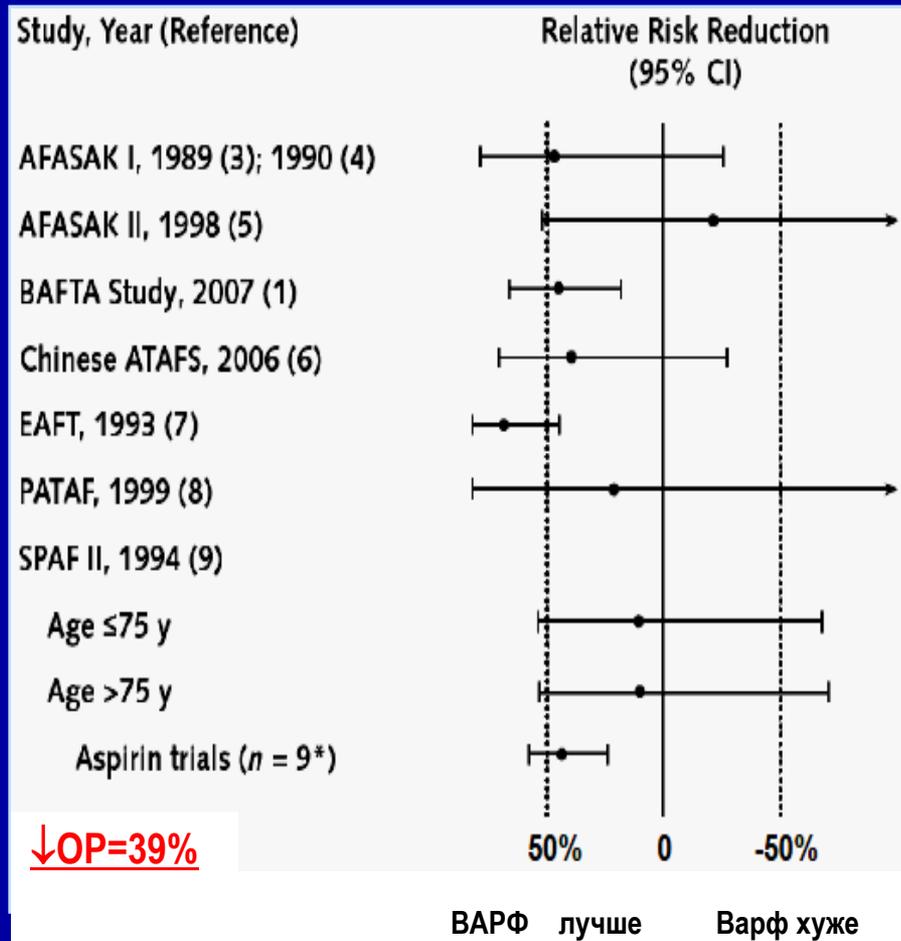
**Через 12 месяцев АВК**

# АСПИРИН VS ПЛАЦЕБО



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

# ВАРФАРИН (РКИ) VS АСПИРИН

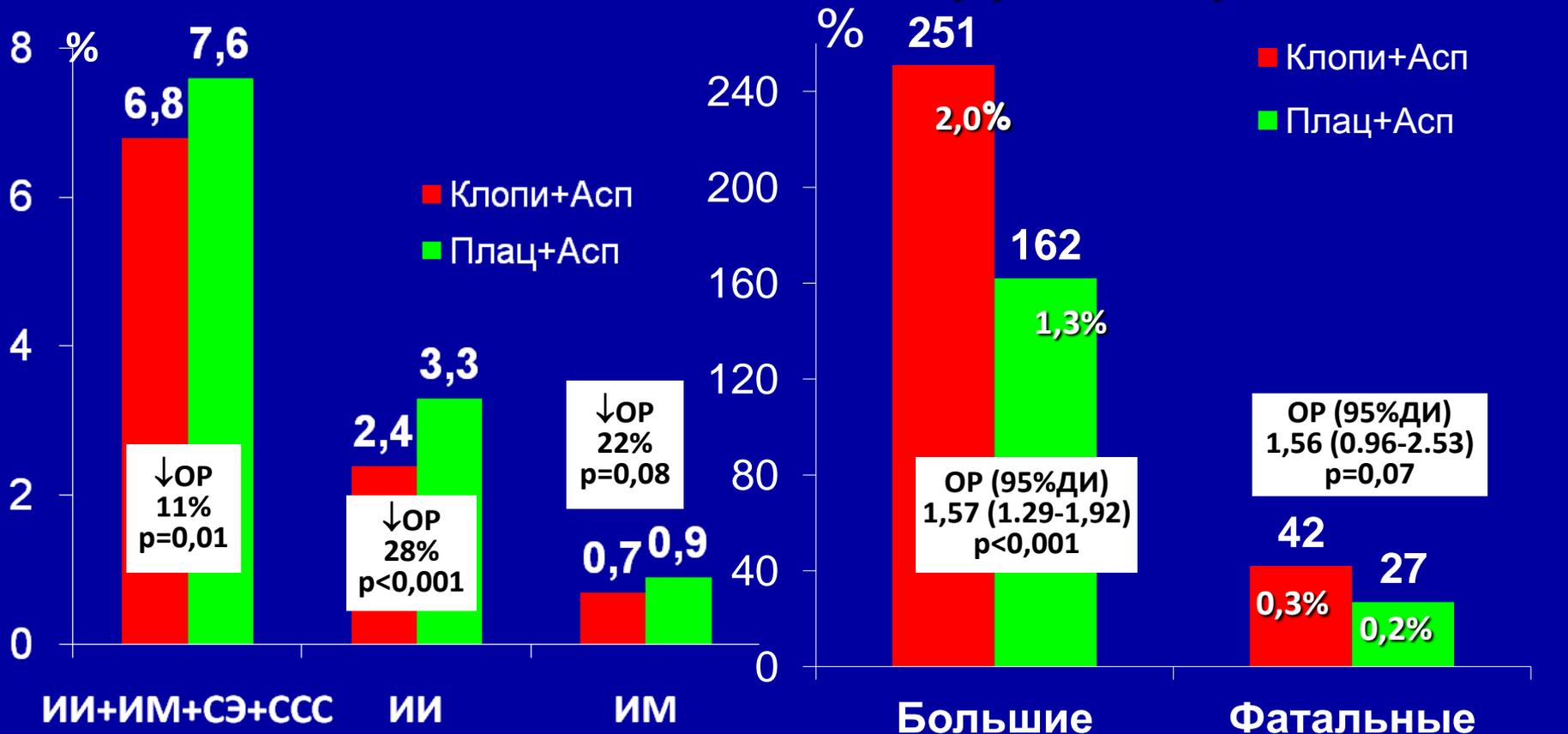


Hart RG et al. Ann Int Med. 2007;147:590-592.

# ACTIVE-A

для больных ФП, которые не могут/не хотят принимать варфарин  
АСП+ ПЛАЦЕБО vs АСП+ КЛОПИ

- 7554 больных ФП, 580 центров
- 33 страны, Наблюдение – 3,6 лет

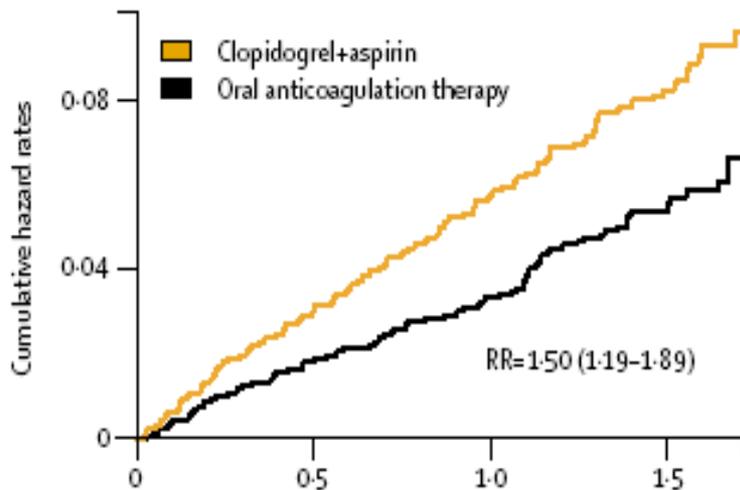


# ACTIVE-W

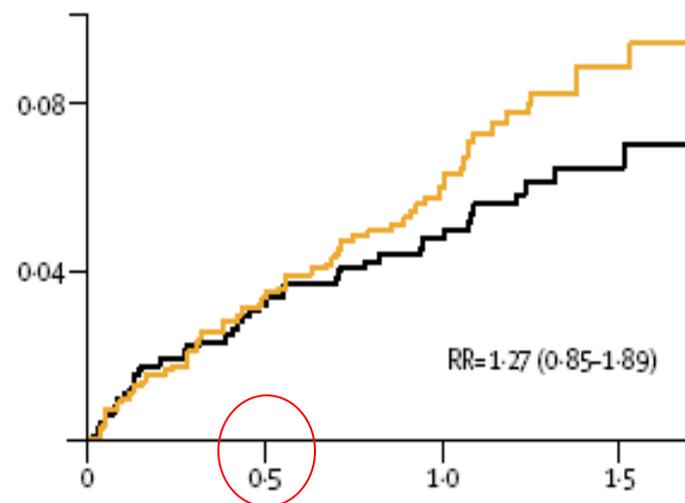
## АСП+ КЛОПИ vs ВАРФАРИН

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

Принимавшие варфарин перед включением



Не принимавшие варфарин перед включением

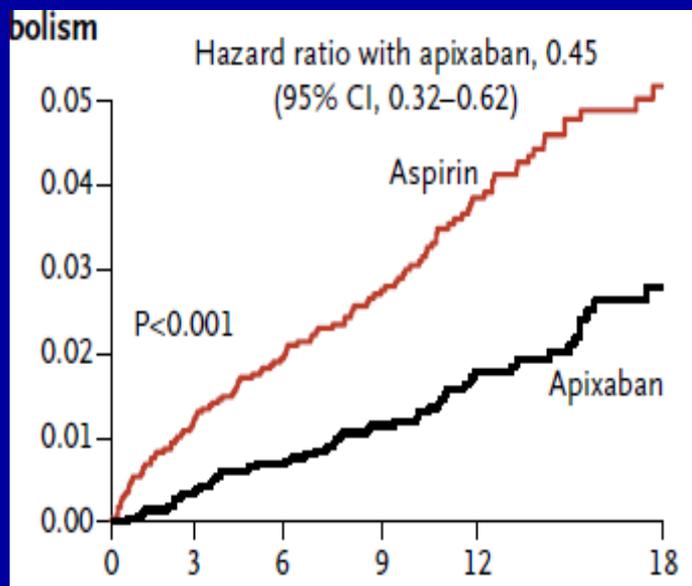


- Исследование ACTIVE W показало, что клинические преимущества варфарина перед комбинацией АСП+КЛОПИ у больных ФП начинают проявляться лишь спустя 6-8 мес. от начала лечения

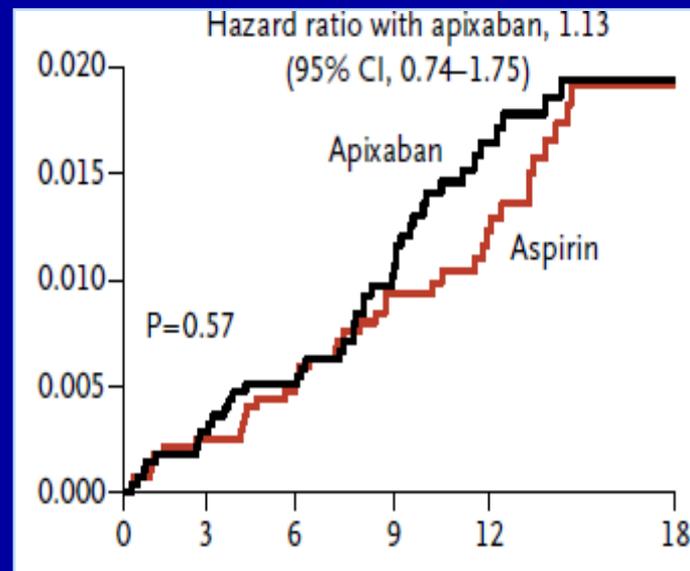
# Апиксабан эффективнее аспирина при профилактике инсульта у больных ФП

Первичная конечная точка:

Σ: ИНСУЛЬТ + СТЭ



Большие кровотечения



Исследование 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

**Насколько часто в реальной жизни  
принимают варфарин больные  
фибрилляцией предсердий?**

# АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

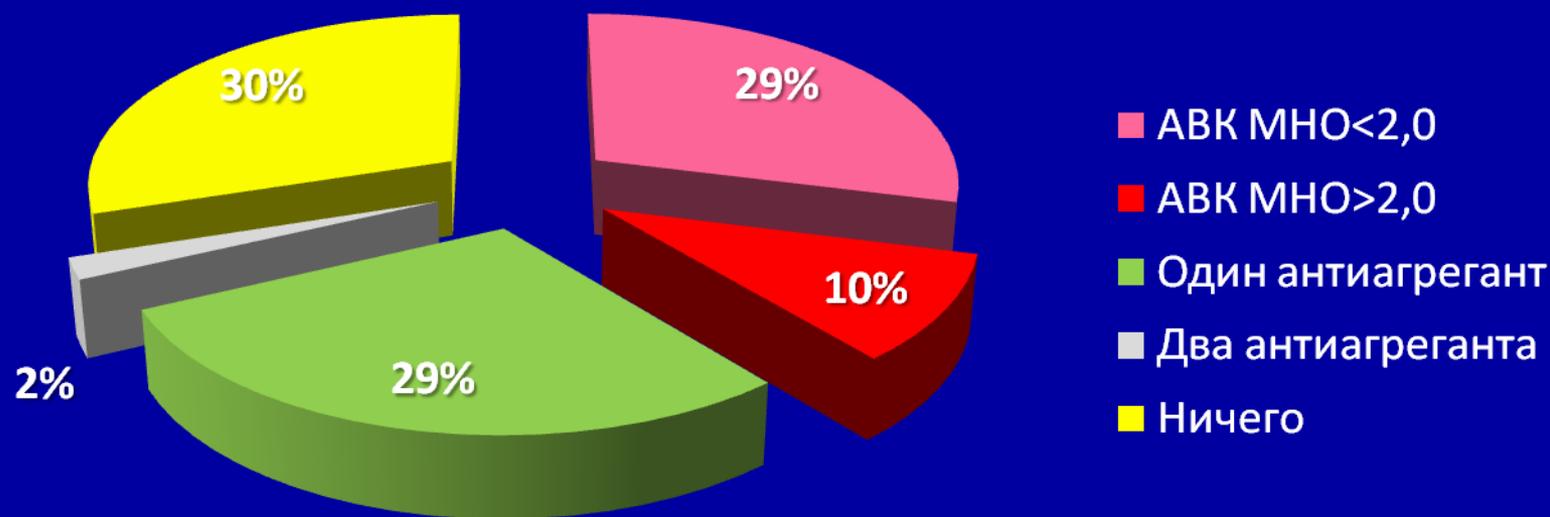
( $\geq 2$  баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>)

*Российские данные регистра RecordAF, 2011, n=487*



# Антитромботическая терапия у больных ФП к моменту развития первого ишемического инсульта

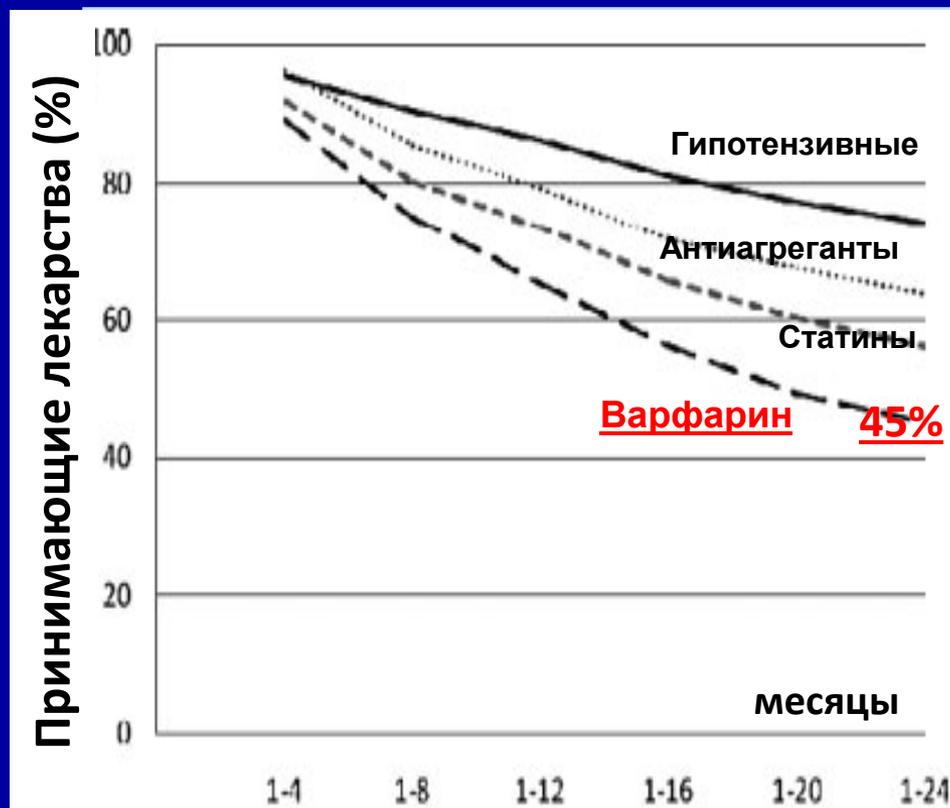
Проспективный регистр по инсульту, n=597, пациенты ФП с высоким риском ИИ/ТЭ



**Только 10% больных получали адекватную терапию АВК**

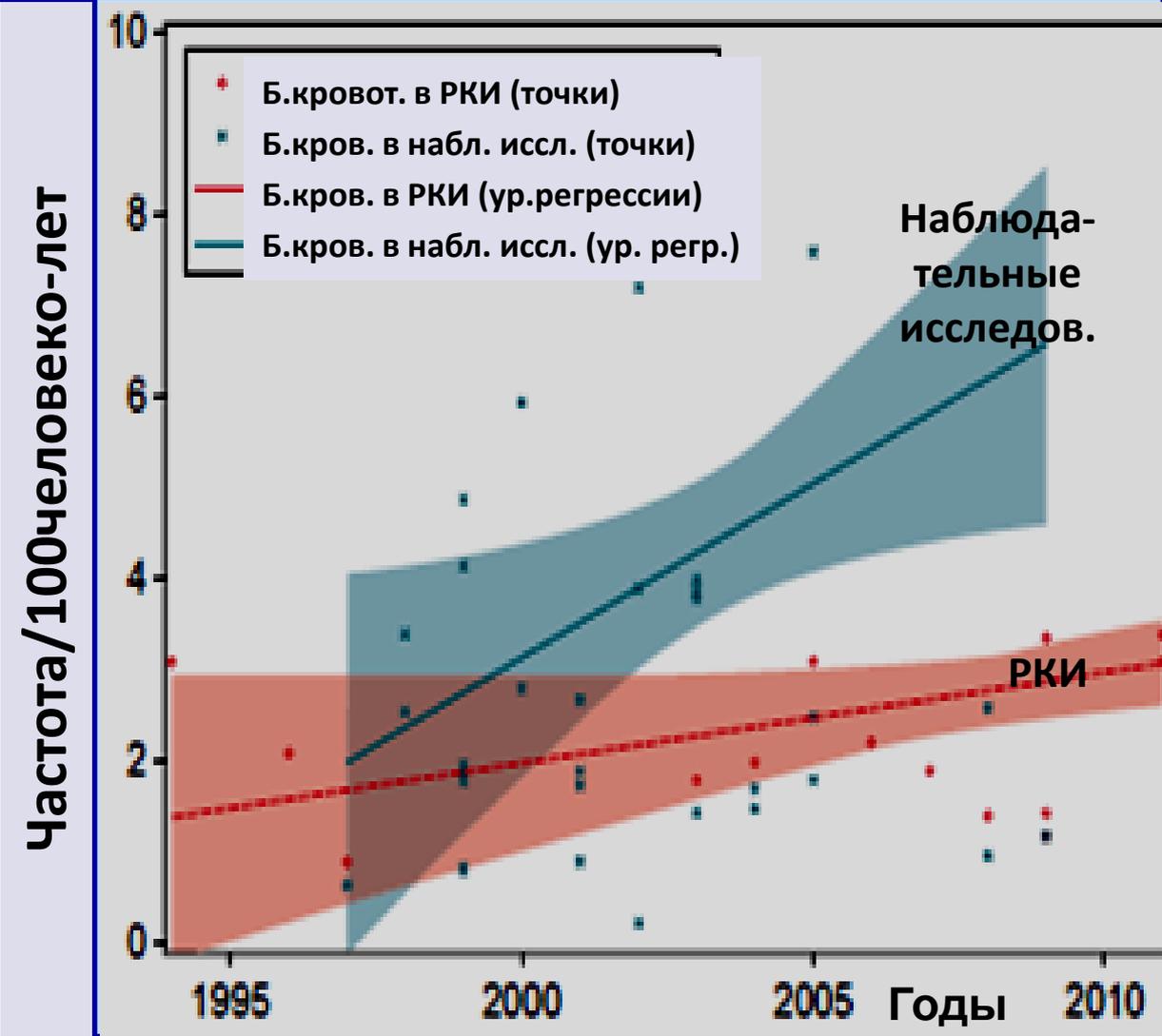
# ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К НАЗНАЧЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ СРЕДИ ПЕРЕЖИВШИХ ИНСУЛЬТ

- Когорта больных из Шведского регистра по инсульту
- 21077 больных, переживших инсульт



**Почему варфарин назначается  
далеко не всем больным с ФП?  
В чём проблема?**

# Большие кровотечения у больных ФП, получающих АВК



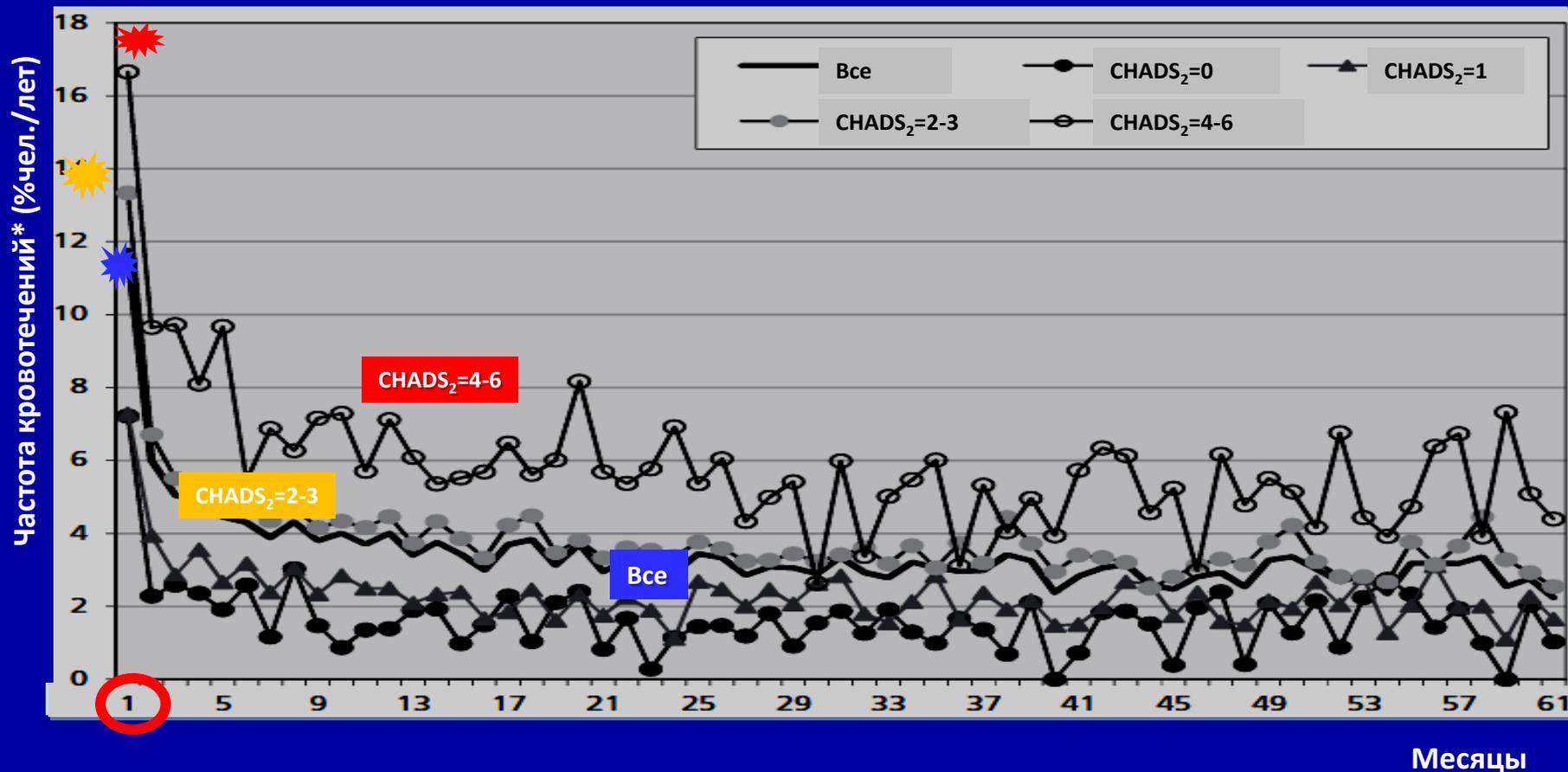
# Частота посещений врача в связи с кровотечениями у больных ФП получающих варфарин

125195 больных ФП, начавших лечение варфарином (1997-2008)

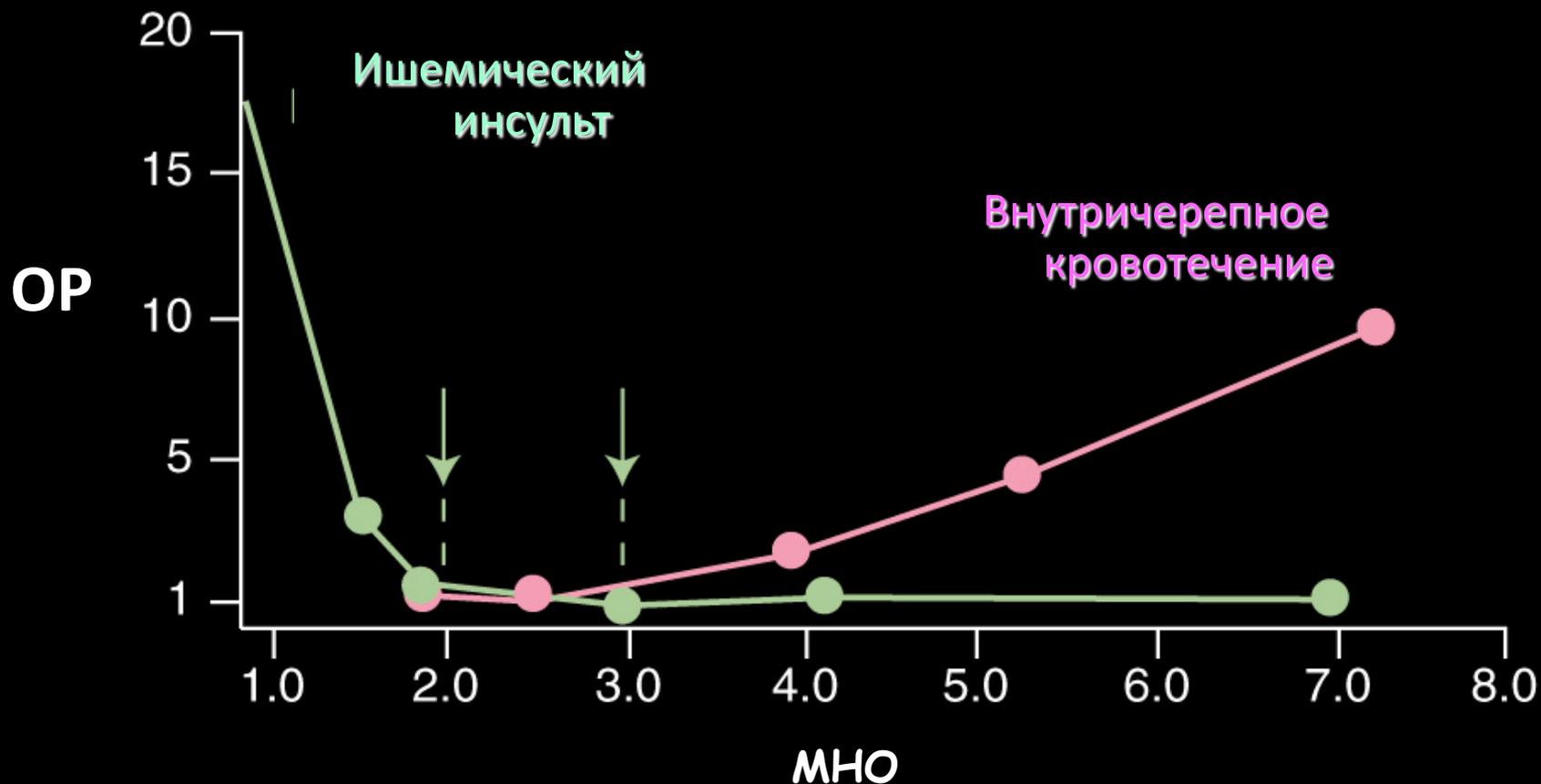
Частота больших кровотечений в целом - 3,8% в год,

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



# Узкое терапевтическое окно варфарина



# Что оказывает влияние на метаболизм АВК?

	Усиливают действие АВК	Ослабляют действие АВК
<b>Лекарства</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Пенициллины</li> <li>▪ Цефалоспорины (2 и 3-го поколения)</li> <li>▪ Монолактамы</li> <li>▪ Эритромицин</li> <li>▪ Тетрациклины</li> <li>▪ Метронидазол</li> <li>▪ <u>Амиодарон</u></li> <li>▪ <u>Пропафенон</u></li> <li>▪ <u>Хинидин</u></li> <li>▪ <u>Дизопирамид</u></li> <li>▪ Аспирин</li> <li>▪ НПВС</li> <li>▪ Анаболические стероиды</li> <li>▪ H<sub>2</sub>-блокаторы</li> <li>▪ Ингибиторы протонной помпы</li> <li>▪ Циметидин</li> <li>▪ Омепразол</li> <li>▪ Изоннозид</li> <li>▪ Ловастатин</li> <li>▪ Аллопуринол</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Барбитураты</li> <li>▪ Карбамазепин</li> <li>▪ Азатиоприн</li> <li>▪ Циклоспорин</li> <li>▪ Сукральфат</li> <li>▪ Антациды</li> <li>▪ Рифампицин</li> </ul>
<b>Пищевые продукты</b>	Гинго-билоба, чеснок, дягиль, БАД (шалфей краснокорневищный, дьяволов коготь), болюсы Хуато	▪ <u>Продукты, содержащие большое количество витамина К (салат, шпинат, бобы, авокадо, женьшень)</u>
<b>Состояния</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1-кратное употребление алкоголя</li> <li>▪ печёночная недостаточность</li> <li>▪ усиленная потеря белка</li> <li>▪ плохая усвояемость белка</li> <li>▪ гипертиреоз</li> <li>▪ лихорадка</li> <li>▪ почечная недостаточность*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ почечная недостаточность**</li> <li>▪ хроническое употребление алкоголя</li> </ul>

\* - снижение уровня альбумина плазмы приводит к тому, что бо́льшее число молекул кумарина находится в свободном состоянии, что повышает чувствительность к НАКГ

\*\* - за счет снижения скорости связывания кумаринов с альбумином из-за качественных изменений в последнем

# ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ДОЗЫ ВАРФАРИНА



# Фармакокинетика

## Цитохром P4502C9 (CYP2C9)

- Метаболизм варфарина

## Носительство 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
- Кодирует регенерацию вит. К

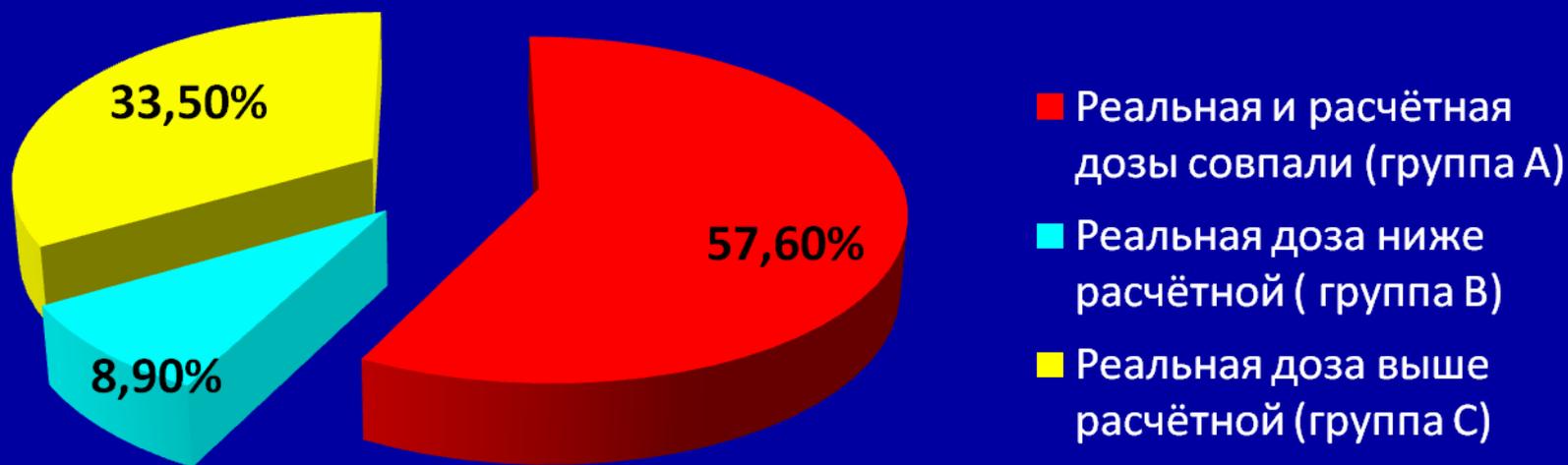
## Носительство полиморфизмов генов промоторной зоны снижает синтез витамин К эпоксид редуктазы

### VKORC1

- GG - больше белка (доза ВАРФ выше средней)
- GA - меньше белка (доза ВАРФ средняя)
- AA - ещё меньше белка (доза ВАРФ ниже средней)

# ЧАСТОТА СОВПАДЕНИЙ\* РЕАЛЬНОЙ И РАССЧИТАННОЙ С ПОМОЩЬЮ АЛГОРИТМА GAGE ДОЗ ВАРФАРИНА

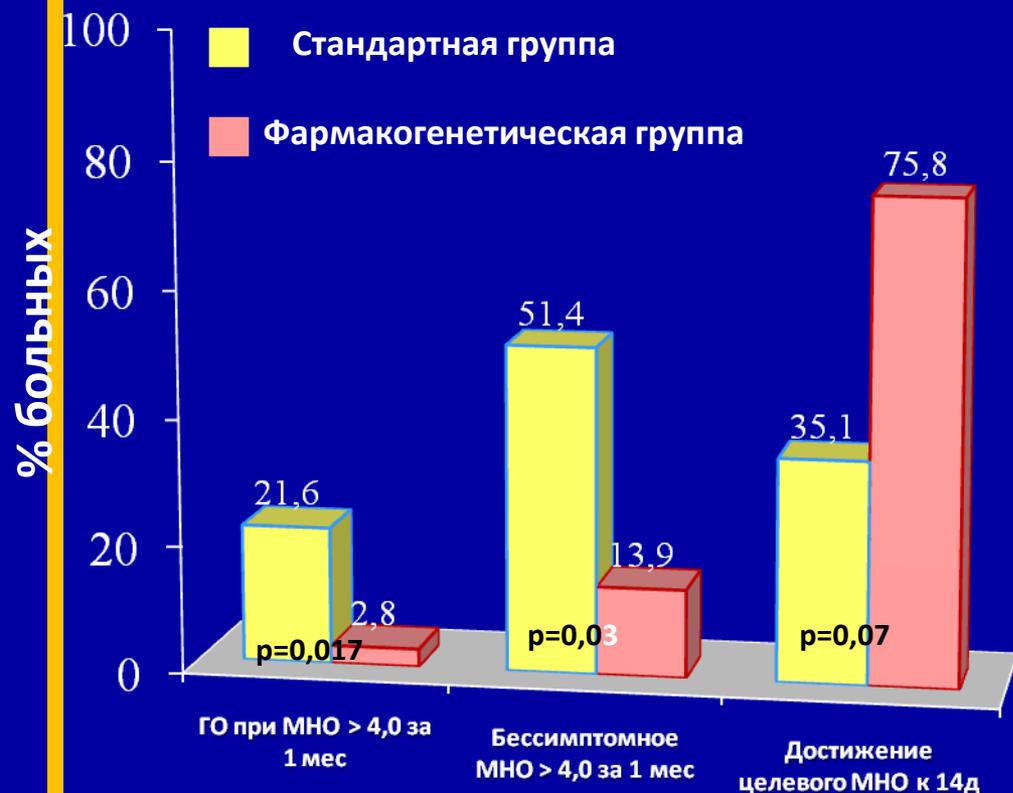
n=236



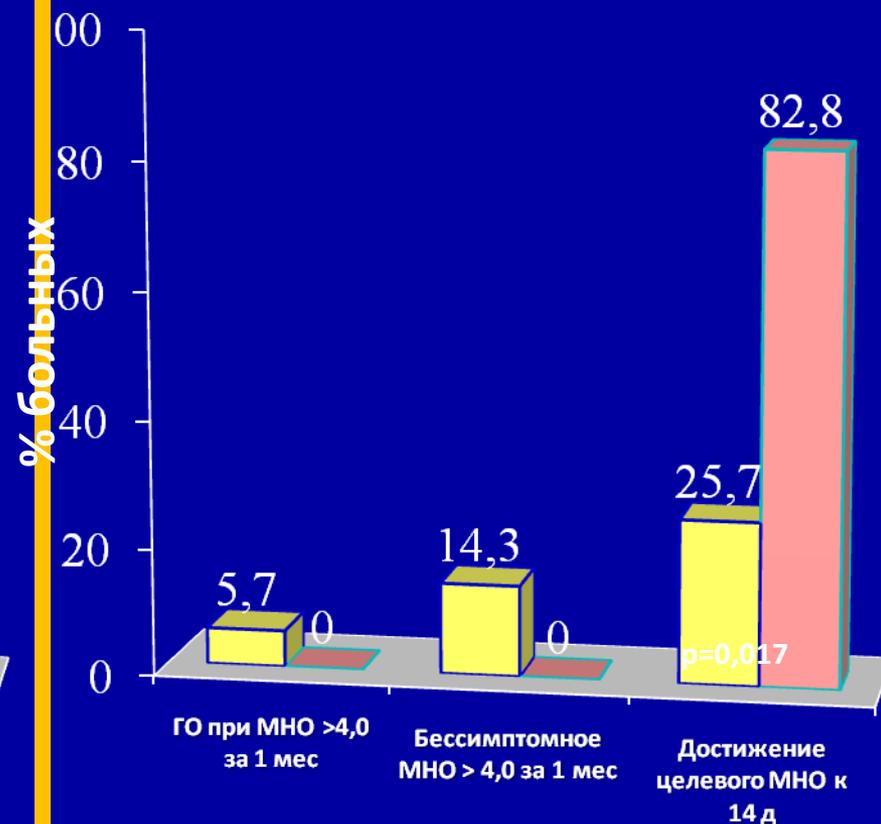
\* - дозы считали совпавшими, если разница между реальной и расчётной была менее 20%

# Кому фармакогенетический подход принесёт очевидную пользу ?

Носители: CYP2C9 \*2/\*2 + CYP2C9 \*3/\*3 + CYP2C9 \*2/\*3 + AA VKORC1 + одновременное носительство двух гетерозиготных полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1 (32,36%)



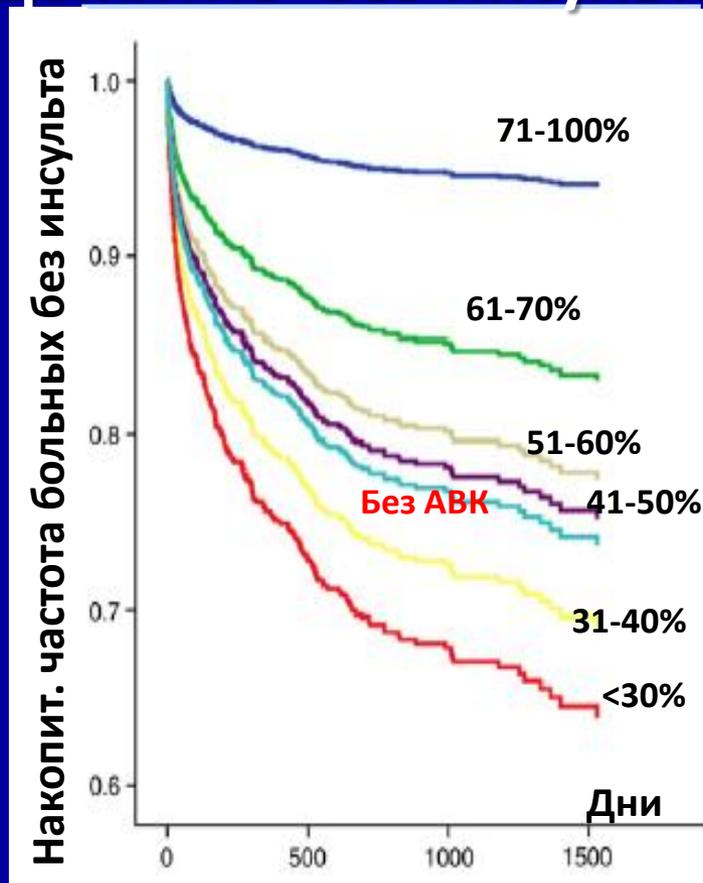
Носители «дикого генотипа» генов VKORC1 и CYP2C9 (26,9%)



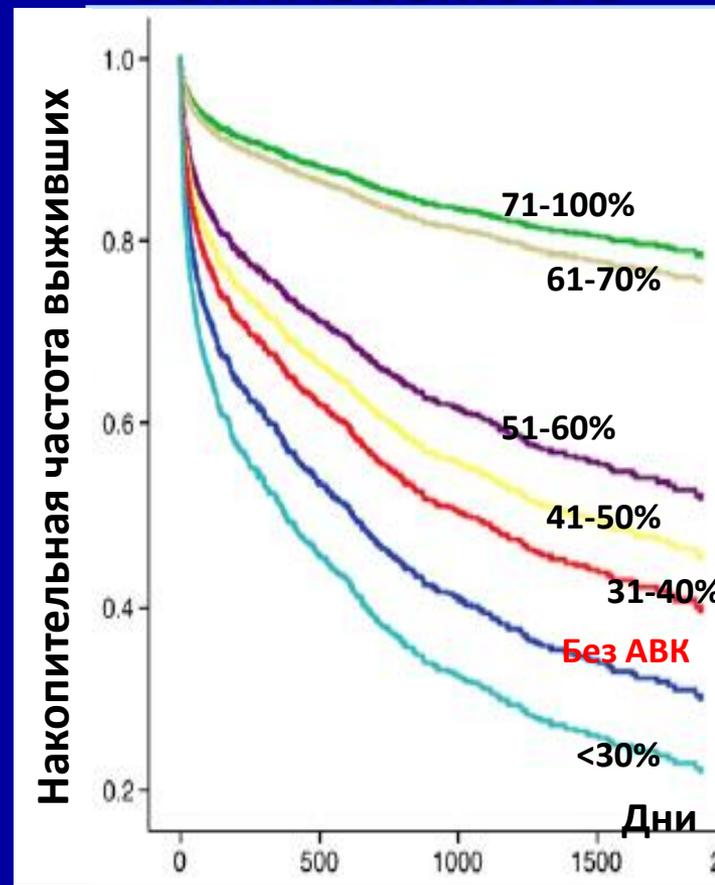
**Исследование фармакогенетики  
варфарина повышает  
эффективность и безопасность  
лечения, но только у 1/3 от всех  
нуждающихся в терапии**

# АДЕКВАТНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯЦИИ (TTR\*) И ИСХОДЫ БОЛЬНЫХ ФП С ВЫСОКИМ РИСКом ИНСУЛЬТА (CHADS<sub>2</sub>≥2)

## Дожитие без инсульта



## Выживаемость



\*-% измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон

*Chr.Morgan et al. Thr.Research 2009,124;37-41.*

# Процент измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон среди больных с ФП в США

## Коагуляционные клиники

Samsa, 2000 (n = 43)

Menzin, 2005 (n = 600)

Hylek, 2007 (n = 306)

Nichol, 2008 (n = 351)

## В целом

## Общая практика

Samsa, 2000 (n = 61)

Samsa, 2000 (n = 125)

McCormick, 2001 (n = 174)

Matchar, 2003 (n = 317)

Matchar, 2003 (n = 317)

Go, 2003 (n = 7445)

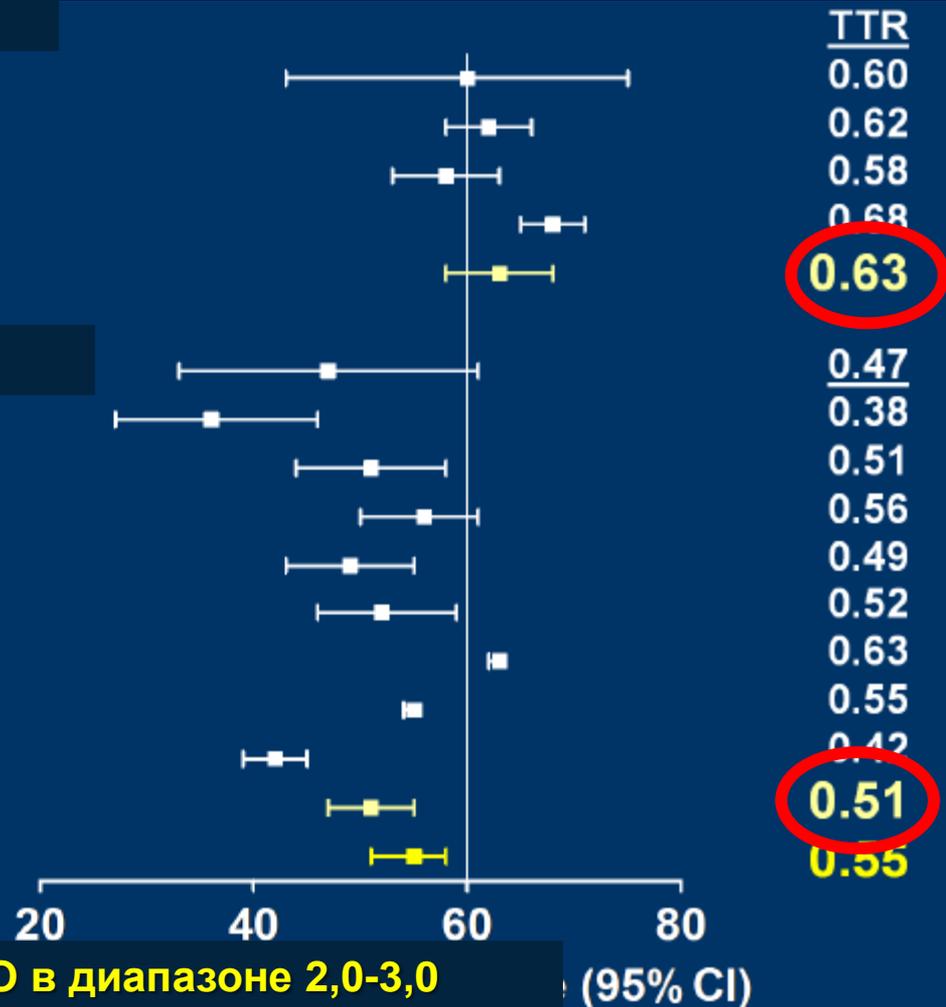
Shen, 2007 (n = 11016)

Nichol, 2008 (n = 756)

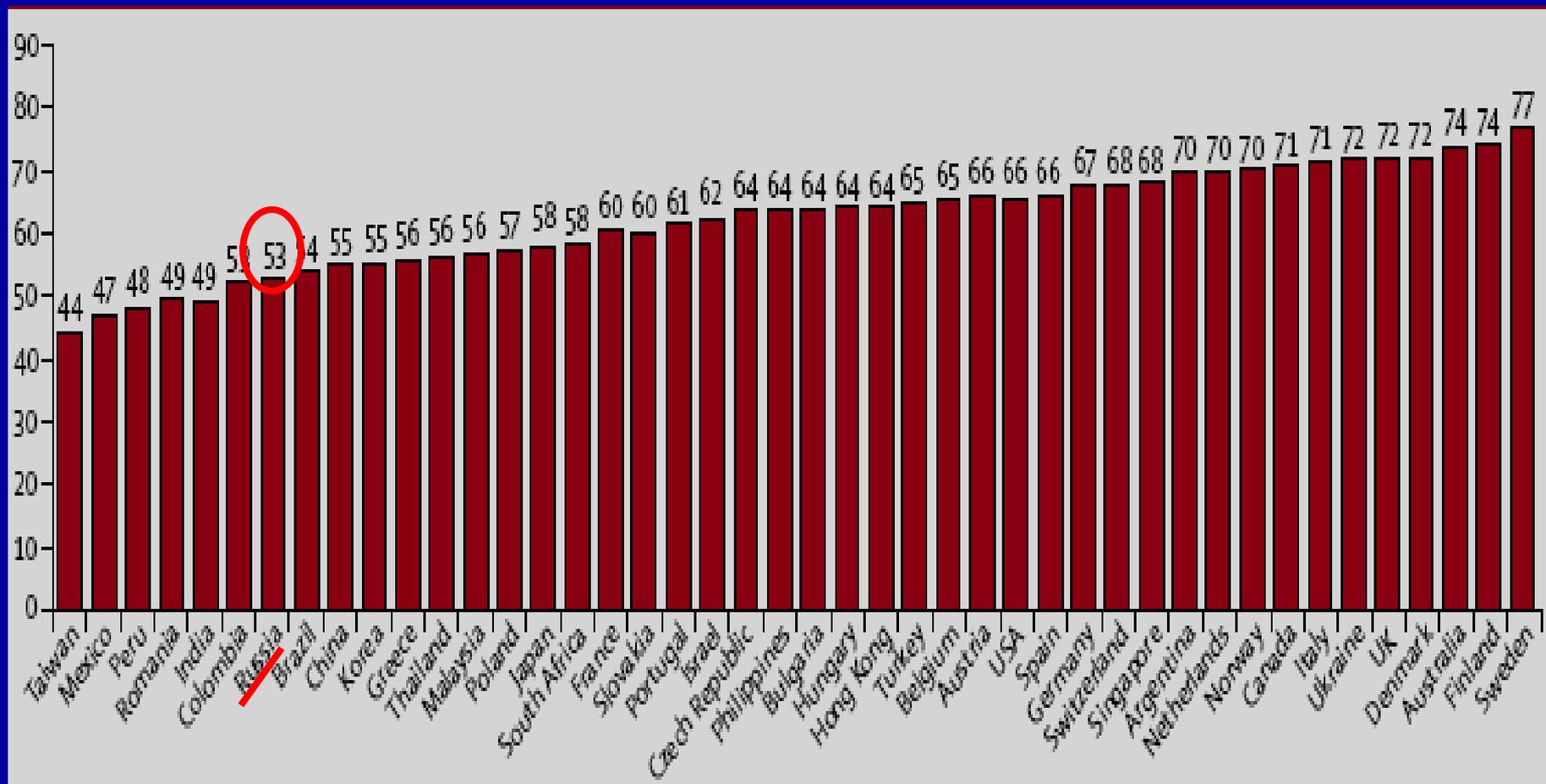
## В целом

## Все

*J Manag Care Pharm.*  
2009;15(3):244-52

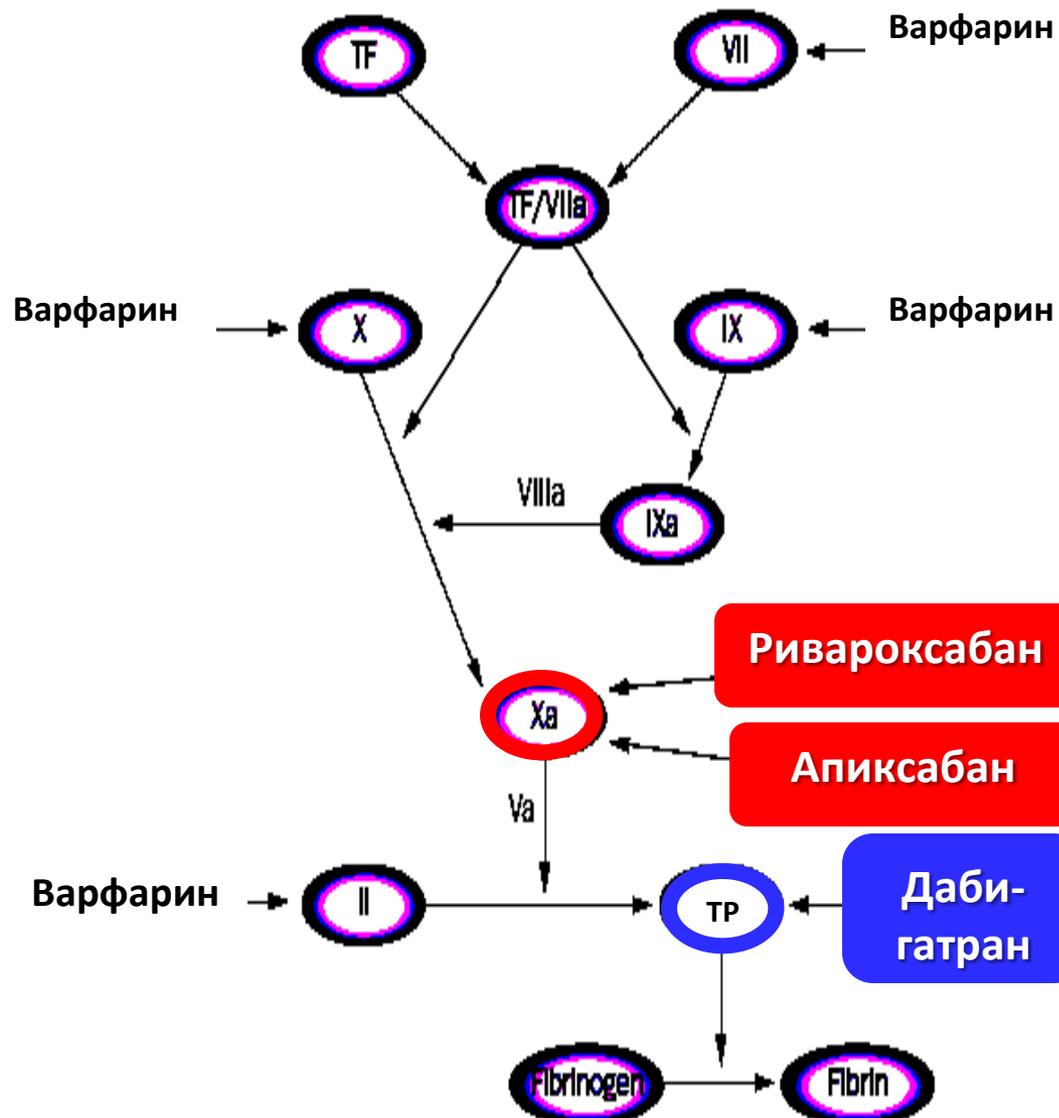


# Распределение стран, участников исследования RELY, по % измерений МНО, находящихся в диапазоне 2,0-3,0



## Новые пероральные антикоагулянты

- ✓ Прямой ингибитор тромбина - **дабигатран (RELY)**
- ✓ Прямой ингибитор Xa фактора – **ривароксабан (ROCKET-AF)**
- ✓ Прямой ингибитор Xa фактора – **апиксабан (AVERROES, ARISTOTLE)**



# Новые пероральные АКГ в сравнении с варфарином

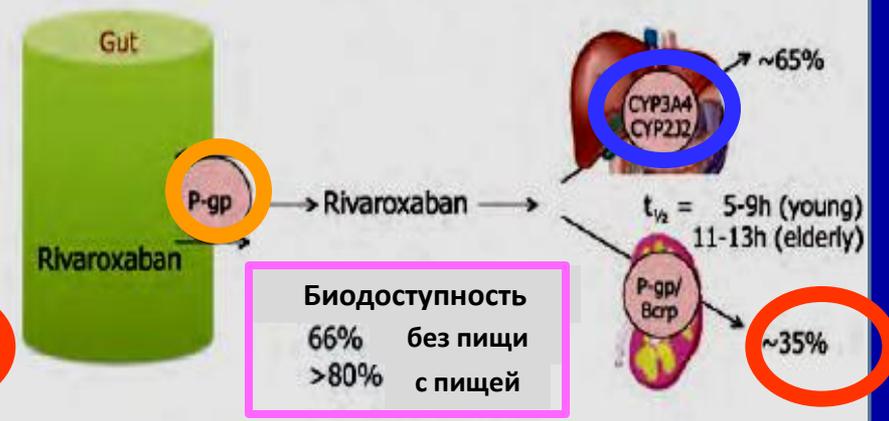
	Инсульт/ ТЭ	ИИ/не уточнённый	Геморрагический инсульт	Большие кровотечения	ЖКТ кровотечения	ССС	Смерть от всех причин
Дабигатран 150	↓ на 34%	↓ на 24%	↓ на 74%	Одинаково	↑ОР на 50%	↓ОР на 15%	↓на 12% P=0,051
Дабигатран 110	Одинаково	Одинаково	↓ на 69%	↓ на 20%	Одинаково	Одинаково	Одинаково
Ривароксабан	Одинаково	Одинаково	↓ на 40%	Одинаково	↑ОР в 3 раза	Одинаково	Одинаково
Апиксабан	↓ на 21%	Одинаково	↓ на 49%	↓ на 31%	Одинаково	Одинаково	↓ на 11%

# Всасывание и метаболизм новых пероральных антикоагулянтов

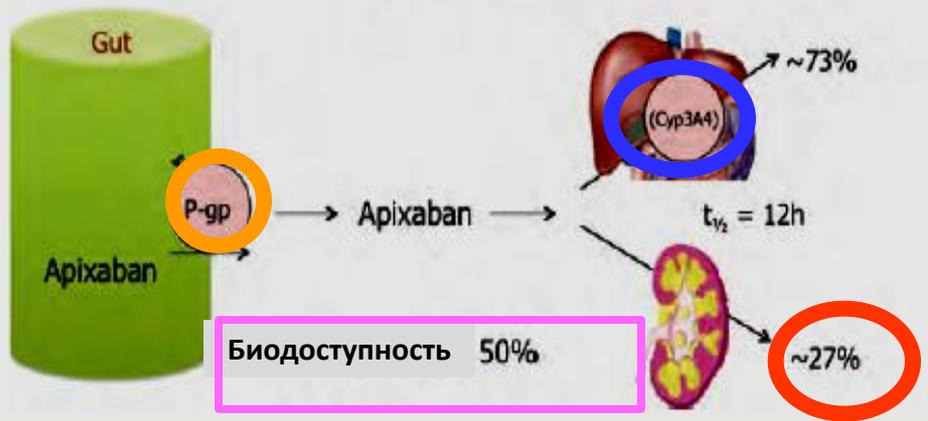
## Dabigatran



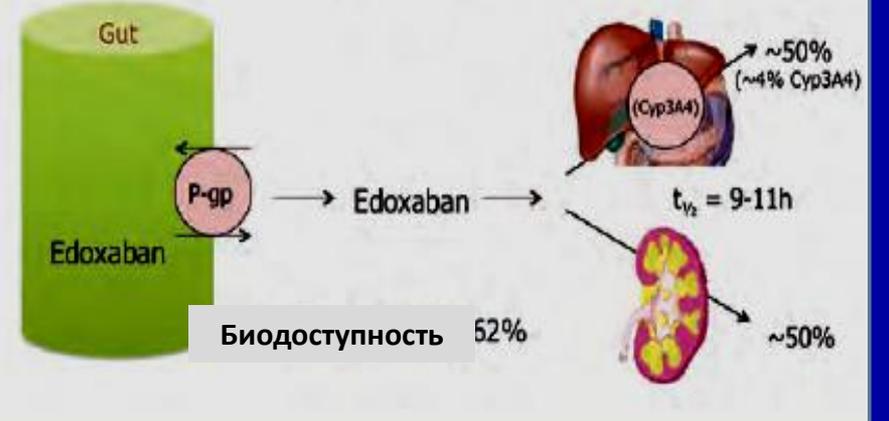
## Rivaroxaban



## Apixaban



## Edoxaban



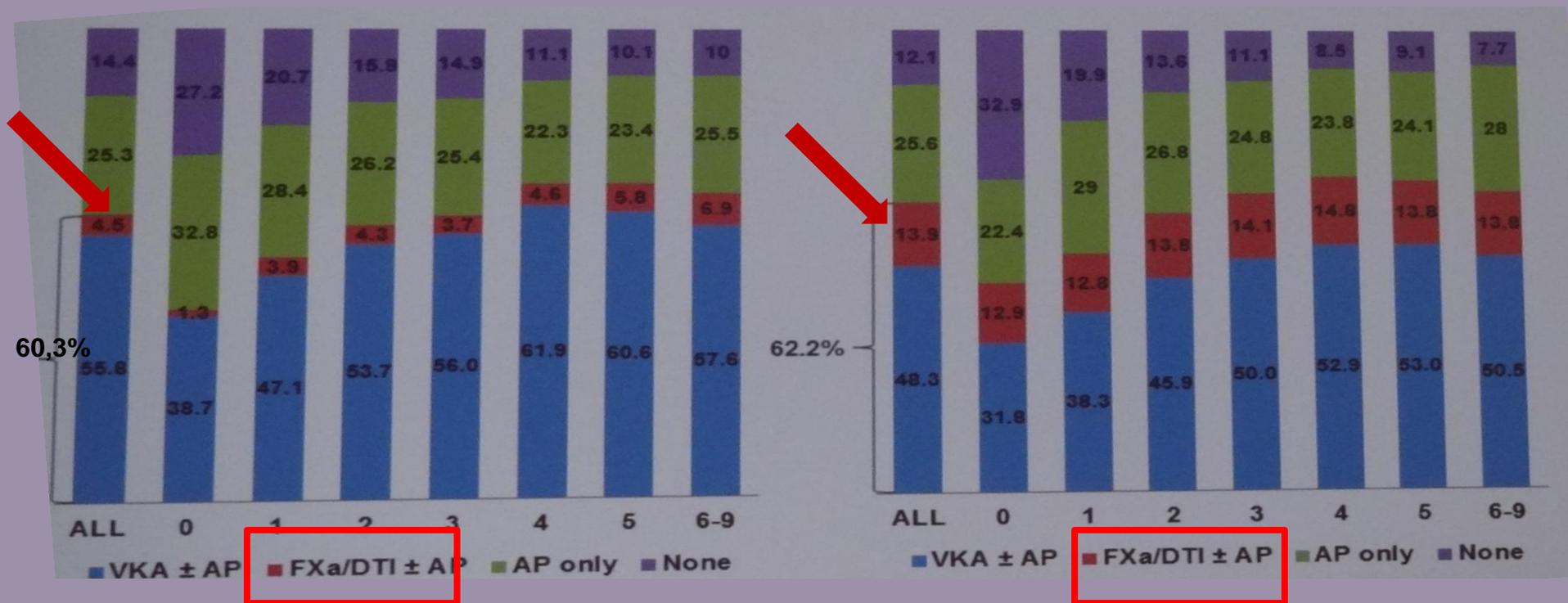
Возможно взаимодействие с лекарствами, всасывающимися с помощью Р-гликопротеина и метаболизирующихся СУР3А4

# Открытые вопросы для новых АКГ

1. Нет адекватного способа контроля за создаваемой антикоагуляцией
2. Опасность пропуска приёма очередной дозы
3. Стоимость выше
4. Взаимодействие с лекарствами, всасывающимися с помощью Р-ГП и метаболизирующихся СУРЗА4
5. Нет антидотов
6. ХПН (в Европе противопоказаны при клиренсе креатинина  $<30$  мл/мин, в США  $<15$  мл/мин)
7. Использование у больных с ФП и пороками сердца и искусственными клапанами

# Антитромботическая терапия у больных ФП в зависимости от величины индекса CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc

## Регистр GARFIELD



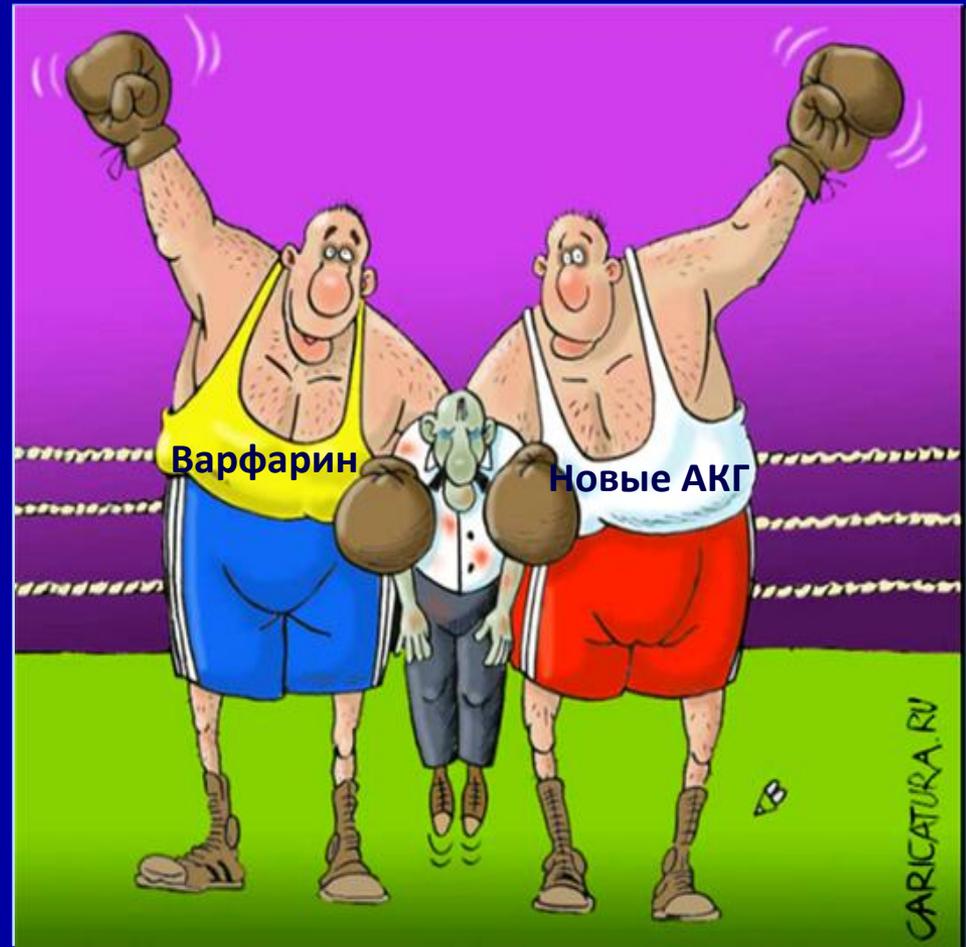
Когорта 1  
Дек.2009-Окт. 2011, n=10514

Когорта 2  
Окт 2011- Май 2013, n=10544

ESC Congress, 2013

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
- Прямой ингибитор тромбина – Дабигатран
- Пероральный ингибитор Ха фактора:  
Ривароксабан,  
Апиксабан



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