

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДНР
ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО»
КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ №3.
КАФЕДРА ПЕДИАТРИИ №3**

**Минимизация риска желудочно – кишечных
кровотечений при терапии новыми оральными
антикоагулянтами**

к.мед.н., доцент Канана Наталья Николаевна

к.мед.н., доцент Баешко Г.И.

Донецк

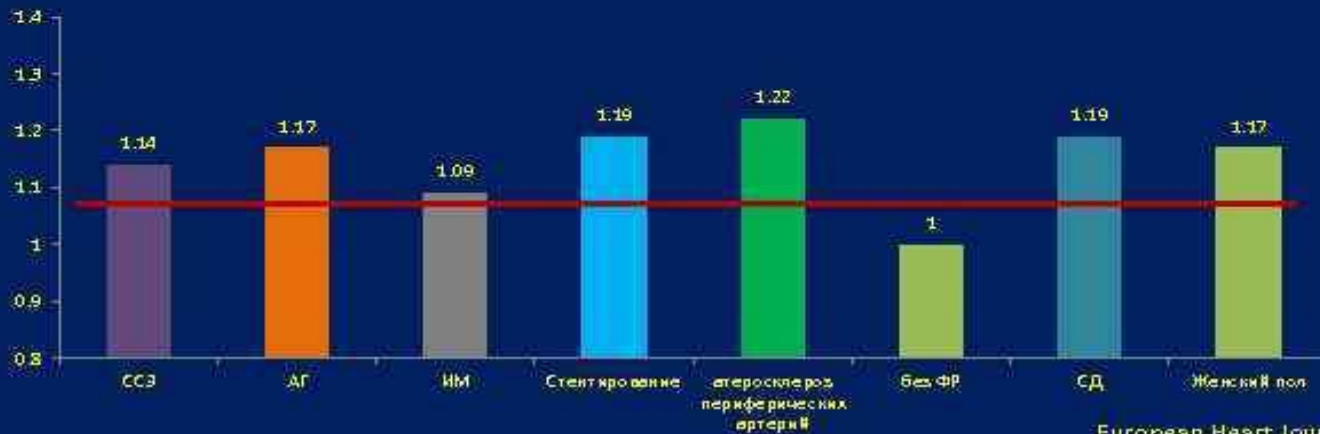
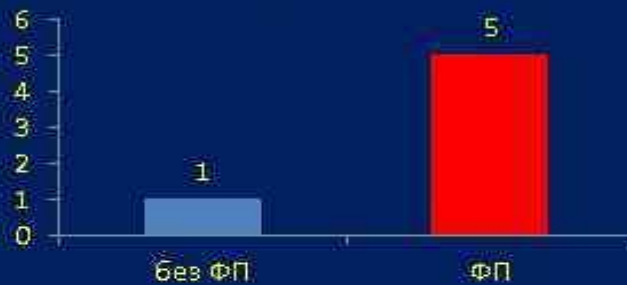
28 мая 2021г

Актуальность проблемы.

- * По данным многочисленных анализов, распространенность и заболеваемость фибрилляцией предсердий глобально растет, и аритмия вносит значительный вклад в инвалидизацию и смертность населения.
- * В общей сложности в мире насчитывается 33.5 миллиона лиц, или 0.5% популяции, с ФП. По словам исследователей, полученные данные можно рассматривать как свидетельство глобальной эпидемии.
- * По данным ВОЗ в Европе больных с ФП до 6 млн. человек. Через 30 лет количество больных увеличится в **2** раза.
- * Опасность осложнений ФП: тромбоз, эмболия, СН, когнитивные нарушения, деменция.
- * С каждым годом увеличивается число пациентов, принимающих новые пероральные антикоагулянты, с целью предупреждения серьезных тромбоэмболических осложнений.
- * Прием НОАК может сопровождается риском развития осложнений в виде кровотечений.

Увеличение риска инсульта у пациентов с ФП

Риск инсульта и ФП



Оценка риска инсульта и кровотечения при приеме НОАК

CHA₂DS₂-VASc	Баллы
ХСН/дисфункция ЛЖ	1
АГ	1
Возраст ≥75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт/ТИА	2
Заболевание сосудов	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1

HAS-BLED	Баллы
АГ (САД>160 mmHg)	1
Нарушение функции почек или печени	1 или 2
Инсульт в анамнезе	1
Кровотечение (в анамнезе или предрасположенность)	1
Лабильное МНО (те ВТД. <60%)	1
Пожилой возраст(>65)	1
Лекарства или алкоголь, по 1 баллу	1 или 2

АСПИРИН ТЕРЯЕТ ПОЗИЦИИ

- * Аспирин теперь не предлагают пациентам с малым риском. Только если есть ФП и балл опасности ишемии и тромбоемболии по шкале CHA2DS2VASc у мужчин выше 1 и у женщин больше 2.
- * Авторы указывают, что в таких случаях можно назначить пероральные антикоагулянты, чтобы снизить риск инсульта. Но указания на препараты ацетилсалициловой кислоты при этом нет.
- * Исключение Аспирина из активных рекомендаций - одно из значимых отличий от издания 2014 года. Но нет подробных разъяснений .
- * Ведь необходимость этого препарата внушалась людям десятки лет. Более четкая позиция по использованию Аспирина помогла бы клиницистам.



Clinical Guidelines & Documents

**2019 AHA/ACC/HRS
Focused Update of the 2014
AHA/ACC/HRS Guideline for
the Management of Patients
With Atrial Fibrillation**

Published January 28, 2019

Выбор антикоагулянта

Риск
кровотечений

**Риск
инсульта**

Особенности
больного/
коморбидность

Предпочтения
пациента

Тип АК
Препарат/доза

Лекарственные
взаимодействия



**Доказанная долгосрочная
эффективность/безопасность**



**Оптимальный выбор: макс снижение риска инсульта (любого типа) без
ущерба безопасности**

Новые пероральные антикоагулянты (НОАК или ПОАК) vs ВАРФАРИН

- * Один из плюсов НОАК в сравнении с варфарином - не нужно постоянно контролировать МНО.
- * Также облегчает жизнь больных увеличение «диетической свободы». Появляется возможность без ограничений есть полезные продукты, такие, как капуста, свежая зелень.

Источник: <https://cardiograf.com/news/noak-i-varfarin.html>

© cardiograf.com

ПОАК улучшают прогноз у больных неклапанной формой фибрилляции предсердий в сравнении с варфарином



Meta-analysis of data from RE-LY®, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48
Ruff et al. Lancet 2013

О каких рисках стоит помнить при назначении ОАК пожилым пациентам с ФП

Пожилые пациенты с ФП

Риск инсульта и кровотечений

Низкая приверженность

«Хрупкость»

Наличие сопутствующих заболеваний (СД, ХСН, нарушение функции почек)

Высокий риск ухудшения функции почек

Высокий риск коронарных событий (ИБС, ОКС)

Антикоагулянты и антиагреганты у пожилых пациентов с ФП

- * Эффективность антиагрегантов в отличие от антикоагулянтов с возрастом снижается.
- * У пациентов старше 85 лет с ФП применение НОАК снижает риск тромбоэмболические осложнения на 36% по сравнению с антиагрегантами или отсутствием антитромботической терапии, не повышая риск кровотечений.

Для уменьшения осложнений антикоагулянтной терапии пожилым пациентам необходимо:

- * Модифицировать ФР кровотечений
- * Корректно подбирать дозу ОАК с учетом риска ТЭ и гемморагических осложнений, согласно оценочных шкал
- * Регулярно оценивать функцию почек и печени
- * Проверять возможные лекарственные взаимодействия

Наиболее частые кровотечения и кровоизлияния в терапевтической практике – кровотечения, ассоциированные с назначением антитромботических препаратов

- * Желудочно – кишечные
- * Интракраниальные
- * Бронхолегочные
- * Из ЛОР – органов
- * Урогенитальные
- * Подкожные и подслизистые



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

Высококочувствительный Tn

GDF-15

Креатинин/КлКр

Кровотечения при фибрилляции: варфарин против НОАК

* Одно из самых важных преимуществ прямых пероральных антикоагулянтов - короткий период полураспада, всего порядка 10 - 12 часов.

* По результатам клинических испытаний - это снизило процент опасных для жизни кровотечений на 50%.

Источник: <https://cardiograf.com/news/noak-i-varfarin.html>

© cardiograf.com

- * С возрастом риски ТЭ и геморрагических осложнений растут.
- * Старше 65 лет в 2 раза
- * Старше 75 лет в 3 раза
- * Старше 85 лет риск тромбоза превышает риск кровотечения !

Клинико-фармакологические особенности Новых оральных антикоагулянтов (НОАК или ПОАК)

	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Механизм действия	Прямой ингибитор Тромбина	Ингибитор Ха фактора	Ингибитор Ха фактора
Время достижения макс. концентрации	0,5 – 2 часа	2-4 часа	3 часа
Кратность приема	2 раза в сутки	1 раз в сутки	2 раза в сутки
Период полувыведения	12-14 часов	5- 13 часов	9-14 часов
Экскреция	Почки – 80%	2/3 – печень 1/3 - почки	25% - почки 75% ЖКТ
Необходимость лабораторного мониторинга коагуляции	Нет	Нет	Нет

Выявление «хрупких» и «прехрупких» пациентов с помощью скринингового опросника «Возраст не помеха»

1	Похудели ли Вы на 5 кг и более за последние 6 месяцев? (Вес)	Да/нет
2	Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения зрения или слуха?	Да/нет
3	Были ли у Вас в течение последнего года травмы, связанные с падением?	Да/нет
4	Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель? (настроение)	Да/нет
5	Есть ли у Вас проблемы с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	Да/нет
6	Страдаете ли Вы недержанием мочи?	Да/нет
7	Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице? (ходьба до 100 м/ подъем на 1 лестничный пролет)	Да/нет



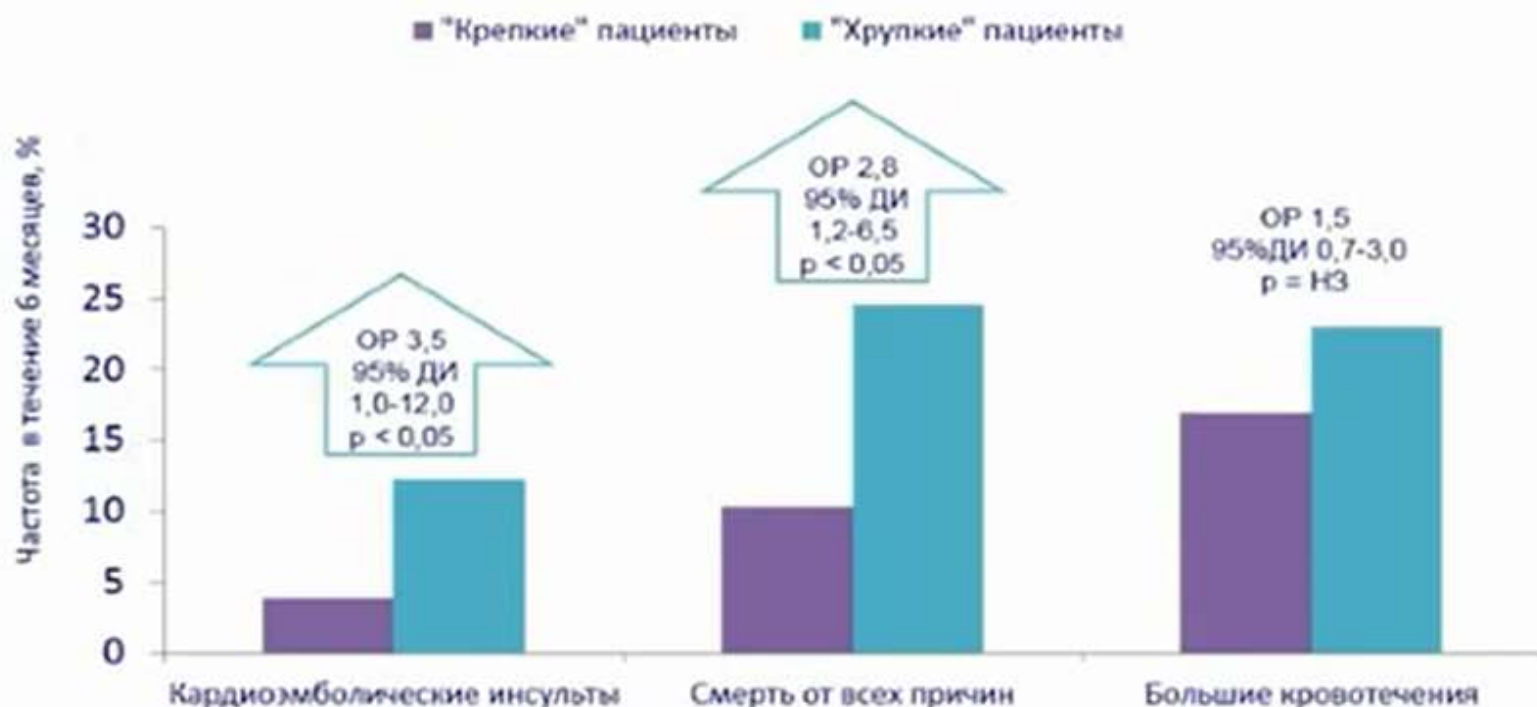
«ХРУПКИЕ» ПАЦИЕНТЫ	«ПРЕХРУПКИЕ» ПАЦИЕНТЫ	«КРЕПКИЕ» ПАЦИЕНТЫ
≥3-х положительных ответов	1-2 положительных ответа	0 положительных ответов
обязательная консультация врача-гериатра, проведение КГО, составление индивидуального плана ведения пациента	целесообразна консультация врача-гериатра	-

КГО – комплексная гериатрическая оценка.

Методические рекомендации по ведению пациентов со старческой астенией для врачей первичного звена здравоохранения Н.К. Румихина, В.С. Остапенко, Н.В. Шарашкина, Э.А.Маттарян, Д.А.Каштанова, Ткачева О.Н., Румихина Н.К., Остапенко В.С. и совет. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. Успехи геронтолог. 2017. Т. 30. № 2. С. 236–242

«Хрупкие» пациенты с ФП имеют более высокий риск инсульта в сравнении с «крепкими» пациентами с ФП

- ✓ «Хрупкость» связана со статистически значимым увеличением риска инсульта и смерти, но не риска больших кровотечений у пациентов с ФП



«Хрупкие» пациенты – обоснованная полипрагмазия

- Полипрагмазия (одновременный прием ≥ 5 лекарств) у «хрупких» пациентов связана с повышением риска развития нежелательных явлений и смертности



Wan M et al, Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2015 Jun;24(6):627-44. doi: 10.1002/pds.3772.

- * Коморбидная патология увеличивает риск развития ЖКК, особенно у пожилых.

Определение ЖКК

* Major gastrointestinal bleeding – «большое» (явное, клинически манифестное, гематемезис, мелена, гематохезия) гастроинтестинальное кровотечение, - кровотечение сопровождающееся падением уровня гемоглобина > 2 г/дл за 24 часа, изменения гемодинамики (падение АД, тахикардия), необходимость инфузии > 2 доз эритроцитарной взвеси.

* Kido K., Scalese M.J., 2017

Частота встречаемости ЖКК при приеме НОАК

- Мета – анализ 43 РКИ (166 289 человек) показал, что общая частота ЖКК при применении НОАК такая же, как и при применении традиционных антикоагулянтов, хотя для Ривароксабана риск возникновения ЖКК оказался более высоким по сравнению с Апиксабаном и Эндоксабаном

(Miller C.S. et al., 2017)

- Мета – анализ Kumar S et al показал, что существенной разницы в частоте ЖКК при приеме Дабигатрана, Ривароксабана и Апиксабана – нет

(Kumar S. et al., 2016)

Причины ЖКК у больных, получающих антитромботическую терапию

Из верхних отделов ЖКТ	n	Из нижних отделов ЖКТ	n
Эрозии и язвы желудка и 12-перстной кишки	135	Дивертикулез кишечника	47
Ангиодисплазия слизистой верхних отделов ЖКТ	13	Ангиодисплазия слизистой нижних отделов ЖКТ	18
Злокачественные опухоли ЖКТ			44
Язвы Дьелафуа	6	Воспалительные заболевания кишечника	16
Синдром Маллори-Вейсса	3	Геморрой	13
Разрыв варикозных вен пищевода и желудка	2		44
Эрозии пищевода	1	•	

Лечении эрозивно-язвенных состояний ЖКТ

Коррекция факторов агрессии

ИПП, H₂-блокаторы:
 блокирование выработки кислоты, уменьшение объема желудочного секрета

Альгинаты, антациды:
 создание рафта, нейтрализация кислоты, постпрандиального «кислотного кармана»



Рис. 21.3. Усиление агрессивных факторов между слизистой желудка и факторами защиты в состоянии дисбаланса

Коррекция факторов защиты

Цитопротекторы:
Препараты висмута
Ребамипид

Эрадикация H. pylori:
 устранение инфекции,
 изменение течения
 заболевания
 профилактика рака желудка

* ЖКТ-желудочно-кишечный тракт

Обоснование выбора препарата ривароксабана у «хрупких» пациентов с ФП

- ✓ «Хрупкие» пациенты с ФП имеют более высокий риск инсульта и смерти по любой причине в сравнении с «крепкими» при сопоставимом риске кровотечений
- ✓ В анализе Martinez et al только терапия ривароксабаном снижала частоту любых инсультов/СЭ, а также ишемических инсультов у «хрупких» пациентов с ФП при отсутствии статистически значимого увеличения риска больших кровотечений

- * При заболевании печени назначение любой антикоагулянтной терапии ассоциировано с серьезными предосторожностями.
- * Все четыре НОАК могут быть противопоказаны при коагулопатии и клинически значимом риске кровотечения, особенно при циррозе. В этой ситуации необходимо пользоваться классификацией Чайлда – Пью
- * Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. et al. (2018) The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. Eur. Heart J., 39 (Issue 16): 1330-1393.

Таблица 4. Стратификация тяжести печеночной недостаточности по Чайлду – Пью

Параметр	1 балл	2 балла	3 балла	
Билирубин, мкмоль/л	<34	34–51	>51	
Альбумин, г/л	>35	28–35	<28	
МНО	<1,7	1,7–2,3	>2,3	
Категория недостаточности по Чайлду – Пью	Дабигатран	Аликсабан	Эдоксабан	Ривароксабан
A (5–6 баллов)	Не снижать дозу	Не снижать дозу	Не снижать дозу	Не снижать дозу
B (7–9 баллов)	Применяйте с осторожностью	С большой осторожностью	С большой осторожностью	Не применять
C (10–15 баллов)	Не применять	Не применять	Не применять	Не применять

Стратегия защиты от кровотечений у пациентов, получающих антикоагулянты

Рекомендации ESC 2017

Оценить геморрагические и ишемические риски, используя шкалы CHA₂DS₂-VASc, ABC, HAS-BLED с акцентом на модифицируемые факторы риска

Рассмотрите использование НОАК вместо АВК (варфарин)

Если используете АВК, рассмотрите возможность контроля МНО по нижней рекомендованной границе, при этом ВТД должно быть выше 65–70%

Рассмотрите сниженные дозировки НОАК, изученные в регистрационных исследованиях

Продолжительность Тройной терапии должна быть как можно короче. Двойная терапия (ОАК + клопидогрел) должна быть рассмотрена вместо Тройной

Клопидогрел – препарат выбора из ингибиторов P2Y₁₂

Используйте низкие дозы аспирина (≤ 100мг)

Рутинное использование препаратов группы ИПП

ВТД – время в терапевтическом диапазоне; НОАК – новые оральные антикоагулянты; ИПП – ингибиторы протонной помпы

Рекомендации лечения кровотечения из верхних отделов ЖКТ

- * Рутинно не рекомендуется назо – или орогастральная аспирация (*Строгие рекомендации, средняя степень доказательности*)
- * Эритромицин в\в (однократно 250мг за 30 -120 мин до ФГДС для улучшения визуализации) пациентам с тяжелым продолжающимся ЖКК. (*Строгие рекомендации, высокое качество доказательств*)
- * Оценить *H. pylori* – инфекцию. При отрицательном результате в остром периоде обследования, повторить тестирование. Назначить антибиотики для эрадикации с контролем эффективности. (*Строгие рекомендации, высокое качество доказательств*)
- * Пациентам, принимающим низкие дозы аспирина для вторичной СС профилактики, следует возобновить прием при снижении риска повторного кровотечения. (*Строгие рекомендации, средняя степень доказательности*)

АНТИДОТЫ ДЛЯ НОАК

- * Для Дабигатрана, естественного ингибитора тромбина, есть специфический антагонист – моноклональное антитело **Praxbind (Идаруцизумаб)**.
 - * Его изучением занималась программа RE-VERSE AD. Она охватывала пациентов с жизнеугрожающими кровотечениями, требующими срочной операции или другой серьезной процедуры.
 - * **Идаруцизумаб** действует быстро. Вводится в виде инъекций двукратно по 2,5 г, всего не больше 5 г. Его сродство к Дабигатрану в 300 раз больше, чем к тромбину.
 - * У пациентов, получающих ривароксабан или апиксабан, в случае развития жизнеугрожающего или неконтролируемого кровотечения, целесообразно использовать андексанет альфа (класс рекомендации IIa).
- Существует еще один антидот – **цирапарантаг**.
- * Он действует на оба типа НОАК, но не прошел полный клинико-испытательный цикл. Нет достаточных подтверждений его эффективности.

По материалам:

2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation

A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society

Craig T. January, L. Samuel Wann, Hugh Calkins, Lin Y. Chen, Joaquin E. Cigarroa, Joseph C. Cleveland Jr, Patrick T. Ellinor, Michael D. Ezekowitz, Michael E. Field.

Originally published 28 Jan 2019 <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000665>Circulation. 2019;0

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000665>

Кровотечение на фоне приема НОАК

- Выяснить время приема последней дозы НОАК
- Анализ крови на уровень гемоглобина, клиренса креатинина и число эритроцитов
- Выяснить в лаборатории возможность быстрого выполнения коагулограммы

Легкое кровотечение

- Пропустить или отложить очередную дозу препарата
- Повторно оценить сопутствующую терапию

Умеренно-тяжелое кровотечение

- Поддерживающие мероприятия:
- Механическая компрессия
 - Эндоскопический гемостаз в случае ЖКК
 - Хирургический гемостаз
 - Инфузионная терапия (при необходимости коллоиды)
 - Переливание эрмассы при необходимости
 - Свежезамороженная плазма (как плазмозамещающий препарат)
 - Переливание тромбомассы (при снижении трц до $\leq 60 \times 10^9/\text{л}$)

Для дабигатрана:

- Поддерживать адекватный диурез
- Обсудить гемодиализ
- Обсудить введение идаруцизумаба 5 г в/в
- (Угольная гемоперфузия?)

Жизнеугрожающее кровотечение

- Для дабигатрана:
- Идаруцизумаб 5 г в/в
- В противном случае обсудить:
- ПСС (напр. Veriplex[®], CoFact[®]) 50 Ед/кг; + 25 Ед/кг если показано
 - аПСС (Feiba[®]) 50 Ед/кг; 200 Ед/кг/сут максимально
 - rVIIa (NovoSeven[®]) 90 мкг/кг; нет данных о дополнительной пользе от введения

Ситуация при передозировке НОАК

- * В зависимости от клинического течения передозировки НОАК необходим ряд последовательных действий:
- * если возможно, дождаться естественного снижения концентрации препарата в крови, при этом возможно поддержание форсированного диуреза;
- * антидотом для дабигатрана является идаруцизумаб (моноклональные антитела), обладающий высоким сродством к дабигатрану;
- * неспецифическая поддержка гемостаза с использованием концентратов факторов коагуляции.
- * Необходимо помнить, что использование свежезамороженной плазмы крови не считается обоснованным, равно как и применение витамина К и протамина при условии, что дефицит витамина К не выявлен, а гепарин не применялся.

Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. et al. (2018) The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. Eur. Heart J., 39 (Issue 16): 1330-1393.

Назначение пероральных антикоагулянтов пациентам, перенесшим кровотечение или характеризующимся высоким риском кровотечения

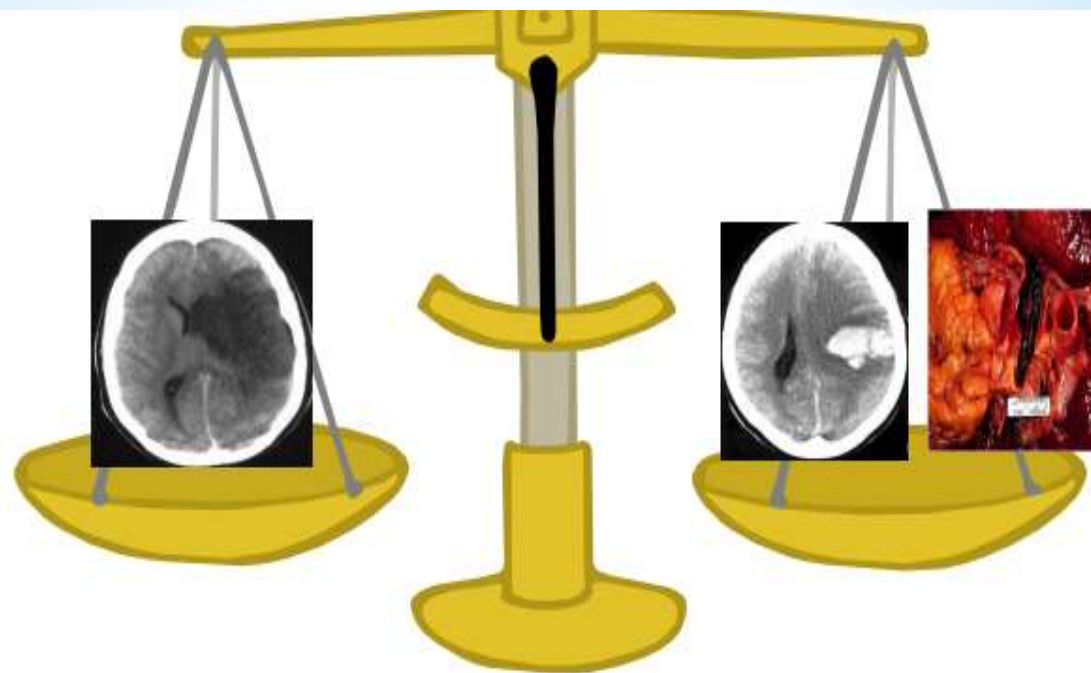
- * Хотя антикоагулянты должны быть прерваны на момент активного кровотечения, отменять их после него нужно в достаточно редких ситуациях.
- * Если пациент перенес кровотечение на фоне какого-либо антикоагулянта, следует сменить препарат.
- * Большая часть причин больших кровотечений, таких как неконтролируемая гипертония, язвенная болезнь или внутричерепная микроаневризма, может быть устранена.

Рекомендации по тактике ведения пациентов с кровотечениями на фоне пероральных антикоагулянтов и профилактике геморрагических осложнений:

- * Получающим антикоагулянты пациентам следует добиваться контроля артериальной гипертензии с целью снижения риска кровотечений (класс рекомендаций IIА, уровень доказанности В).
- * Пациентам старше 75 лет дабигатран следует назначать в сниженной дозе 110 мг 2 раза в день с целью снижения риска кровотечений (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности В).

- * Повторное назначение антикоагулянтов после эпизода кровотечения возможно у большинства пациентов после оценки ситуации мультидисциплинарной командой, с учетом всех возможностей антикоагулянтного лечения и прочих вмешательств для профилактики инсульта, а также после улучшения коррекции факторов риска кровотечений и инсульта (IIa B).
- * В случае острого активного кровотечения рекомендовано прервать лечение пероральными антикоагулянтами до устранения причины кровотечения (I C).

Рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению фибрилляции предсердий 2016



Кровотечения

Тромбозы

- **Любой антитромботический препарат повышает риск кровотечений**
- **Массивные кровотечения ухудшают прогноз больных**
- **Строгое соблюдение показаний к назначению антитромботической терапии и тщательная оценка риска кровотечений у каждого больного**

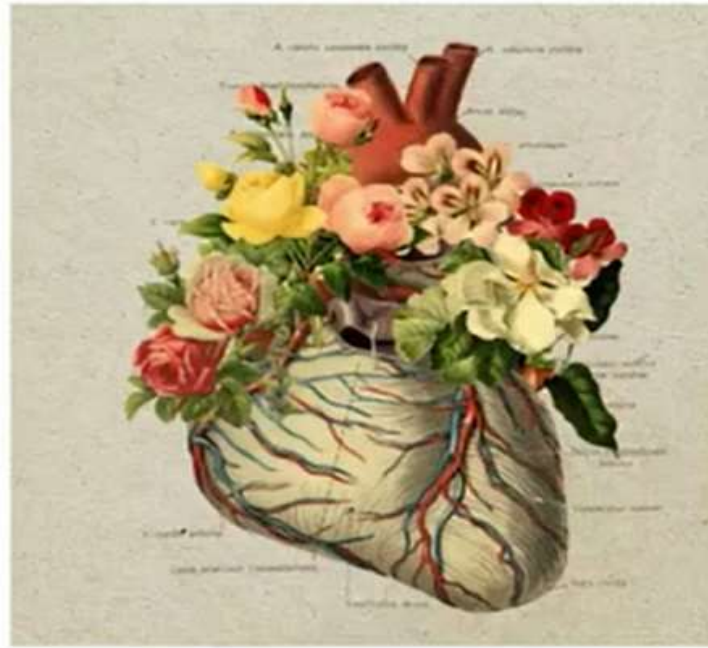
Заключение

- Основными причинами кровотечений в терапевтической практике рассматриваются нарушения сосудистого гемостаза при компрометированном антикоагуляционном.
- Наличие современных антидотов к АК существенно снижает риски неблагоприятных исходов кровотечений и профилактирует их.
- Управление рисками кровотечений – комплекс мер по правильному использованию антитромботических препаратов, применение гастро – и иной протекции, использование антидотов.
- Выбор ПОАК для каждого конкретного пациента индивидуален.

Можно ли сказать какой из антикоагулянтов самый безопасный по частоте больших кровотечений?

Выводы:

- ◆ Нельзя сделать вывод, какой из препаратов лучше, только сравнив цифры – важно смотреть на популяцию пациентов в исследованиях
- ◆ Частота неблагоприятных событий в большей степени определяется профилем риска конкретного пациента в соответствии с оценкой по шкале CHADS₂ и HAS-BLED
- ◆ Риск инсульта у пациентов с ФП всегда выше, чем риск кровотечений, даже при высоких баллах по шкале HAS-BLED
- ◆ Для снижения риска кровотечений необходимо выявлять и модифицировать факторы риска кровотечений
- ◆ В исследование ROCKET AF включались пациенты с более высоким риском инсульта и кровотечений в отличие от исследования ARISTOTLE
- ◆ Ингибиторы Ха-фактора демонстрируют сопоставимо низкую частоту больших кровотечений при изучении у схожих популяций пациентов с ФП в исследованиях XANTUS POOLED и ARISTOTLE
- ◆ Благоприятный профиль эффективности и безопасности ривароксабана сохраняется у пациентов с различным риском неблагоприятных событий



**Благодарю за
внимание!**