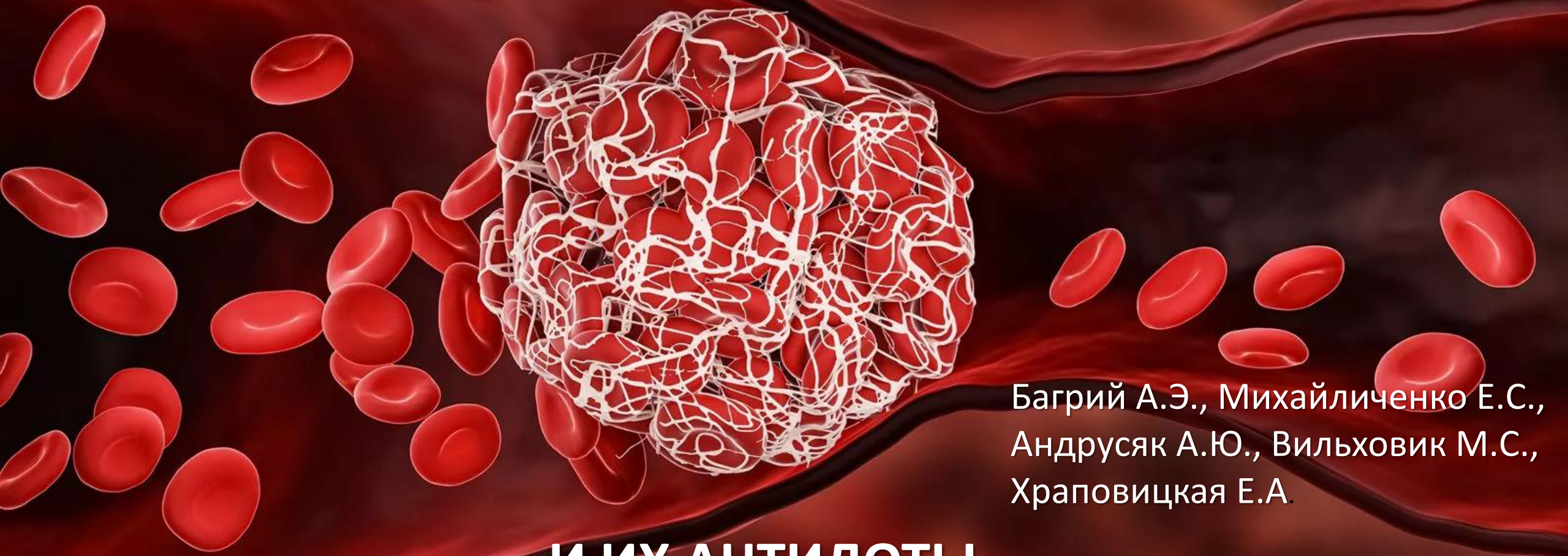


ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М.Горького» МЗ РФ

Кафедра внутренних болезней №2

Новые оральные антикоагулянты при фибрилляции предсердий и тромбоэмболии легочной артерии



Багрий А.Э., Михайличенко Е.С.,
Андрусак А.Ю., Вильховик М.С.,
Храповицкая Е.А.

И ИХ АНТИДОТЫ

«Актуальные вопросы клинической кардиологии» 09.06.2023г.

г.Донецк

Новые пероральные антикоагулянты (НОАК)



Ривароксабан (Ксарелто) – высокоселективный прямой ингибитор Ха фактора – 10, 15, 20 мг

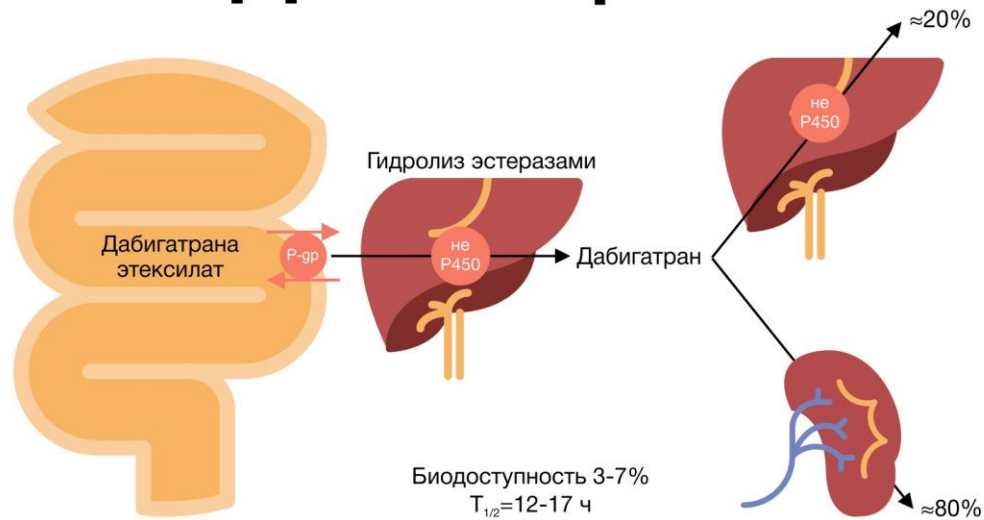
Апиксабан (Эликвис) - высокоселективный прямой ингибитор Ха фактора – 2,5 и 5 мг

Эдоксабан (Ликсиана) – высокоселективный и обратимый прямой ингибитор Ха фактора – 30, 60 мг

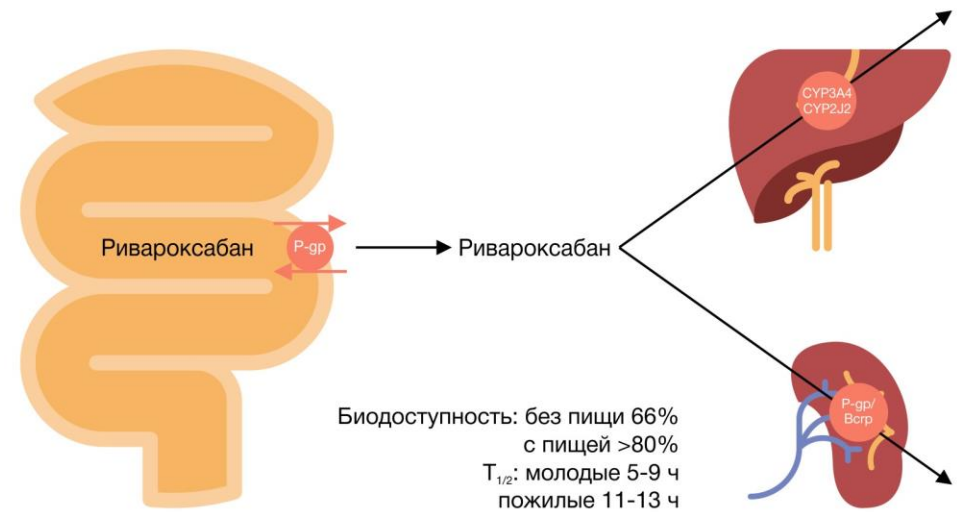
Дабигатран (Прадакса) – прямой ингибитор тромбина 110 и 150 мг



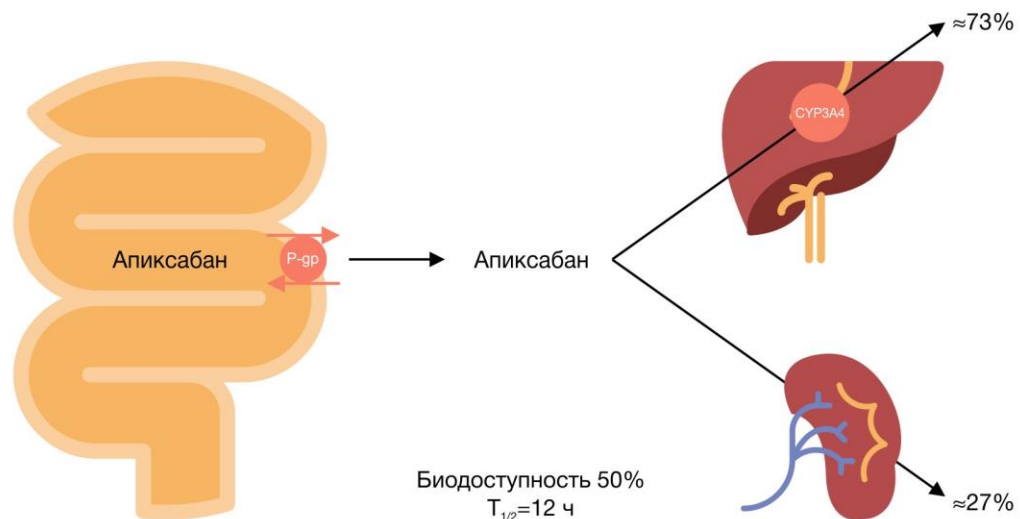
Дабигатран



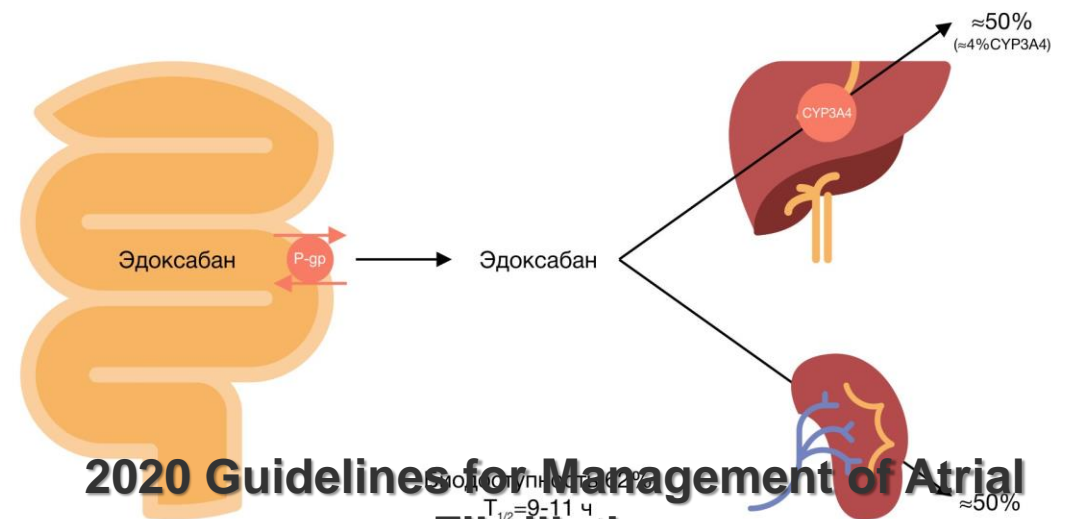
Ривароксабан



Апиксабан



Эдоксабан



НОАК: общая характеристика

	Апиксабан	Дабигатран	Эдоксабан	Ривароксабан
Мишень для действия	Фактор Ха	Фактор IIa	Фактор Ха	Фактор Ха
Пик действия	1-2 часа	1-3 часа	1-2 часа	2-4 часа
Период полужизни	8-14 часов	14-17 часов	5-11 часов	7-11 часов
Выведение почками	27%	80%	50%	33%
Взаимодействие с сопутствующей патологией	Сильные ингибиторы CYP3A4 и P-гликопротеина (противогрибковые производные азола, ингибиторы протеаз ВИЧ)- 50% снижения экспозиции апиксабана	Мощные ингибиторы P-гликопротеина (кетоконазол, циклоспорин, дронедарон). Такролимус. Индукторы P-гликопротеина (рифампицин, фенитоин)	Одновременно с ингибиторами P-гликопротеина (циклоспорин, дронедарон, эритромицин, кетоконазол) – 30 мг/день	Сильные ингибиторы CYP3A4 и P-гликопротеина (противогрибковые производные азола, ингибиторы протеаз ВИЧ)
Противопоказания	КлКр<15 мл/мин , тяжелое повреждение печени	КлКр<30 мл/мин , ингибиторы P-гликопротеинов и КлКр<50 мл/мин	КлКр<15 мл/мин , умеренное или тяжелое поражение печени	КлКр<30 мл/мин , умеренное или тяжелое поражение печени
Антидот	Андексанет	Идаруцизумаб	Андексанет	Андексанет

Фибрилляция предсердий – суправентрикулярная тахиаритмия, характеризующаяся некоординированной электрической активностью предсердий и, как следствие, их неэффективным сокращением

Электрокардиографические характеристики ФП включают в себя:

- Нерегулярные R-R интервалы
 - Отсутствие отчетливых повторяющихся волн P, и
- Нерегулярную активность предсердий

Ведение пациентов: интегрированный алгоритм

ABC

«Atrial fibrillation Better Care»

«А» Антикоагуляция/Профилактика инсульта
(Anticoagulation/Avoid stroke)

«В» Эффективный контроль симптомов (Better symptom management)

«С» Сердечно-сосудистые факторы риска и сопутствующие заболевания – оптимизация лечения (Cardiovascular and Comorbidity optimization)



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Фибрилляция и трепетание предсердий

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

© 2019 BY THE AMERICAN HEART ASSOCIATION, INC., THE AMERICAN COLLEGE OF
CARDIOLOGY FOUNDATION, AND THE HEART RHYTHM SOCIETY

PUBLISHED BY ELSEVIER

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE: FOCUSED UPDATE

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



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2020) **42**, 373–498

doi:10.1093/eurheartj/ehaa612

ESC GUIDELINES

**2020 ESC Guidelines for the diagnosis and
management of atrial fibrillation developed in
collaboration with the European Association for
Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)**

Шкала CHA2DS2-VASc

	Состояние	Баллы
C	Застойная сердечная недостаточность (или систолическая дисфункция левого желудочка)	1
H	Гипертония : артериальное давление стабильно выше 140/90 мм рт. ст. (или гипертонию лечат медикаментозно)	1
A₂	Возраст ≥75 лет	2
D	Сахарный диабет	1
S₂	Предшествующий инсульт , или ТИА , или тромбоэмболия	2
V	Сосудистые заболевания (например, заболевание периферических артерий, инфаркт миокарда, бляшка в аорте)	1
A	Возраст 65-74 лет	1
Sc	Категория пола (то есть женский пол)	1

0 баллов – обычно без анти тромботиков

1 балл – варфарин или НОАК (предпочтительней) или аспирин

Больше 2 баллов - варфарин или НОАК

Шкала HAS-BLED

	Факторы риска и определения	Баллы
H	Неконтролируемая артериальная гипертензия	1
A	Нарушение функции почек и/или печени	1 за каждый признак
S	Инсульт	1
B	Предрасположенность или кровотечение в анамнезе	1
L	Лабильное МНО	1
E	Пожилые	1
D	Прием лекарственных средств или чрезмерное употребление алкоголя	1 за каждый признак

Больше 3 б – высокий риск геморрагических осложнений

Больше 3 б – более низкими должны быть дозы ривароксабана и дабигатрана

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ НОАК ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

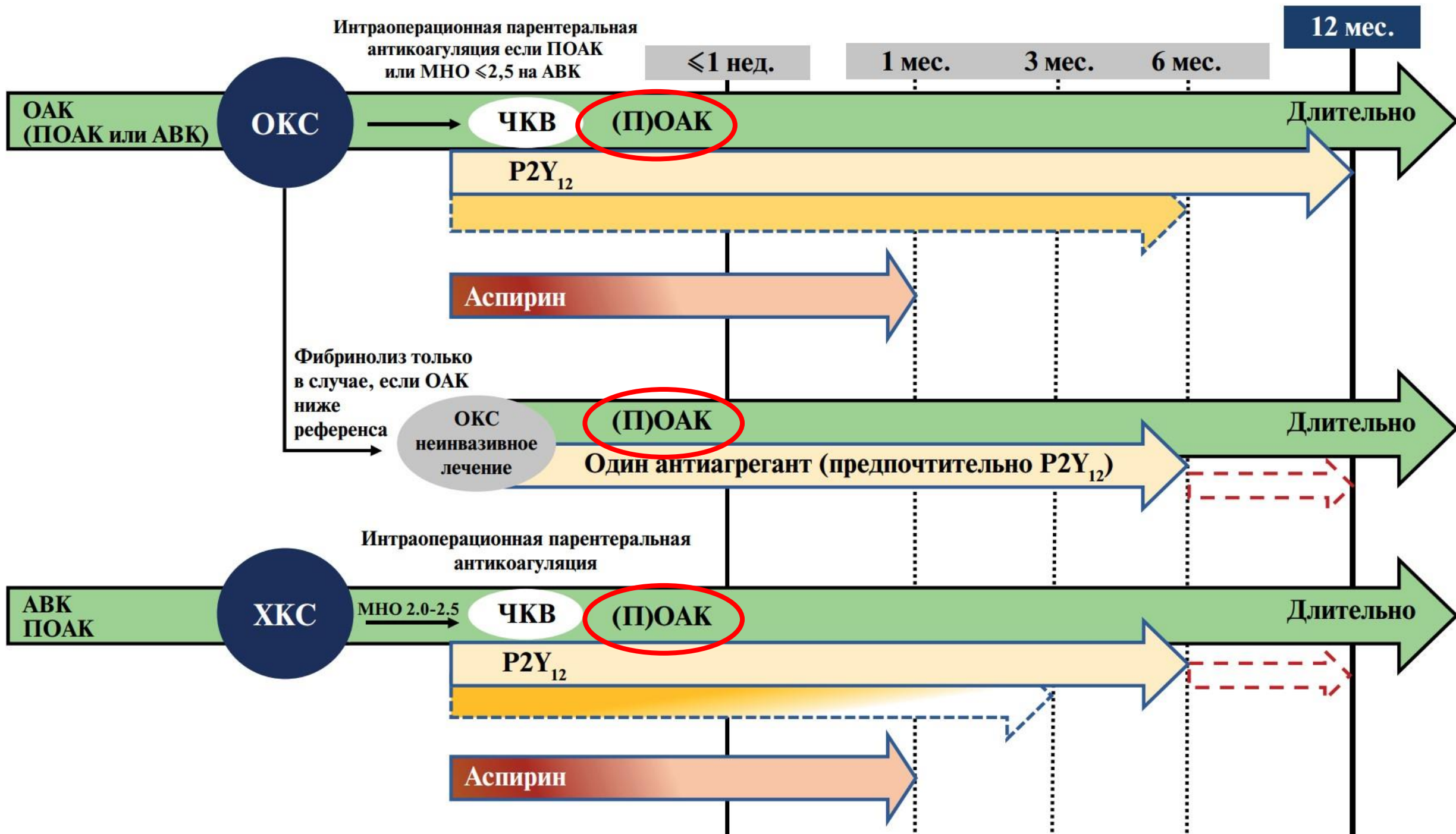
	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан
Стандартная доза	150 мг 2 р/сут	20 мг 1 р/сут	5 мг 2 р/сут	60 мг 1 р/сут
Низкая доза	110 мг 2 р/сут			
Сниженная доза		15 мг 1 р/сут	2,5 мг 2 р/сут	30 мг 1 р/сут
Критерии снижения дозы	Дабигатран 110 мг 2 р/сут назначается пациентам с: <ul style="list-style-type: none">• Возрастом ≥ 80 лет• Одновременным приемом верапамила или• Повышенным риском кровотечения	КлКр 15-49 мл/мин	Минимум 2 из 3 критериев: <ul style="list-style-type: none">• Возрастом ≥ 80 лет• Масса тела ≤ 60 кг или• Креатинин сыворотки ≥ 133 мкмоль/л	При наличии любого из критериев: <ul style="list-style-type: none">• КлКр 15-50 мл/мин• Масса тела ≤ 60 кг• Одновременный прием дронедарона, циклоспорина, эритромицина или кетоконазола

Профилактика инсульта и системных тромбоэмболий при ФП

- Для профилактики инсульта у пациентов с ФП, которым может быть назначена ОАК, предпочтительнее назначить НОАК
- Назначение ОАК рекомендовано пациентам с ФП и показателями по шкале CHA2DS2-VASc ≥ 2 у мужчин или ≥ 3 у женщин
- Для оценки риска кровотечения следует рассмотреть шкалу, основанную на факторах риска, HAS-BLED, чтобы устранить модифицируемые факторы риска кровотечения и выявить пациентов с высоким риском кровотечения (оценка HAS-BLED ≥ 3) для раннего и более частого проведения клинических осмотров и наблюдений
- Для пациентов, получающих терапию АВК с низким ВТД МНО (например, ВТД $< 70\%$), рекомендуется: переход на НОАК при условии хорошей приверженности и регулярности приема или обеспечение улучшений показателей ВТД

Острый коронарный синдром, чрескожные коронарные вмешательства и хронические коронарные синдромы у пациентов с фибрилляцией предсердий

- Пациентам с ФП, которым может быть предложена терапия НОАК, рекомендуется назначение НОАК, а не АВК в сочетании с антиагрегантной терапией
- Пациентам с высоким риском кровотечения (HAS-BLED ≥ 3) следует рассмотреть назначение ривароксабана в дозе 15 мг 1 раз/сут. вместо 20 мг 1 раз/сут. или назначение дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут. вместо 150 мг 2 раза/сут. в период лечения 1-2 антиагрегантными препаратами для снижения риска кровотечения



ТЭЛА: клинические рекомендации

2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT**

**РЕКОМЕНДАЦИИ ЕАК 2021
2021 EAC GUIDELINES**

<https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-6-43>

¹Диагностика и лечение ТЭЛА

**Клинические рекомендации для практических врачей Евразийской ассоциации
кардиологов (2021)**

**DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PULMONARY EMBOLISM
EURASIAN ASSOCIATION OF CARDIOLOGY (EAC)
CLINICAL PRACTICE GUIDELINES (2021)**

ТЭЛА: эпидемиология

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) — собирательное понятие, объединяющее тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочных артерий (ТЭЛА).

Ежегодно в развитых странах Европы и Северной Америки регистрируется 39-115 новых случаев ТЭЛА и 35-115 случаев ТГВ на 100 взрослого населения.

В России заболеваемость ТЭЛА составляет 35–40 случаев на 100 000 населения в год, а смертность — 6%

Таблица 1. Вероятность развития ВТЭО при различных предрасполагающих факторах
Table 1. The likelihood of developing VTEC with various predisposing factors

ФР высоких градаций (вероятность повышена более чем в 10 раз)	ФР средних градаций (вероятность повышена в 2-9 раз)	ФР низких градаций (вероятность повышена менее чем в 2 раза)
<ul style="list-style-type: none">• Протезирование тазобедренного / коленного сустава• Тяжелая травма• Госпитализация в связи с ХСН / ФП <3 мес. назад• ИМ <3 мес. назад• Анамнез ВТЭО• Повреждение спинного мозга	<ul style="list-style-type: none">• Артроскопическая операция на коленном суставе• Перелом нижней конечности• Катетер в центральной вене• Рак (особенно с метастазированием)• Химиотерапия• Выраженная сердечная / дыхательная недостаточность• Лекарства, стимулирующие эритропоэз• Оральные контрацептивы / гормональная заместительная терапия	<ul style="list-style-type: none">• Постельный режим >3 суток• Сахарный диабет• Артериальная гипертония• Длительное положение сидя (напр., авиаперелет >3 часов)• Пожилой возраст• Лапароскопическая операция• Ожирение• Беременность• Варикоз вен н/к

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ НОАК ПРИ ТЭЛА

Препарат	Режим дозирования	Режим дозирования в случае снижения дозы через 6 месяцев
Апиксабан	10 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки	2,5 мг 2 раза в сутки
Ривароксабан	15 мг 2 раза в сутки 3 недели, затем по 20 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки
Дабигатран	Через ≥ 5 суток после парентеральной антикоагуляции- по 150 мг 2 раза в сутки	-
Эдоксабан	Через ≥ 5 суток после парентеральной антикоагуляции- по 60 мг 1 раз в сутки (по 30 мг 1 раз в сутки при СКФ 30-50 мл/мин или при массе тела < 50 кг	-

- Пациентам с впервые возникшей ТЭЛА показан прием НОАК в течение 3 месяцев.
- Пациенты, перенесшие ТЭЛА, должны принимать НОАК более 3 месяцев.
- Пациенты с постоянно рецидивирующей ТЭЛА/пациенты с первым эпизодом ТЭЛА и без определенного фактора риска должны принимать НОАК неопределенно долго.

АКТИВНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ НА ТЕРАПИИ НОАК: ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

Пациент с активным кровотечением

Механическая компрессия места кровотечения если это возможно

Оценка гемодинамики, АД, основных параметров коагуляционного профиля, анализ крови, функции почек

Последний прием НОАК

Тяжесть активного кровотечения

Малое

Умеренно-тяжелое

Тяжелое или жизнеугрожающее

Пропустить 1 дозу
НОАК или 1 день

Назначить симптоматическое лечение: восполнение водного баланса, переливание крови, лечение причины кровотечения (ФГДС) Рассмотреть назначение активированного угля если НОАК принят недавно

Рассмотреть специфический антидот, или КПК если нет антидота Рассмотреть возмещение тромбоцитов если необходимо

АНТИДОТЫ НОАК

В настоящее время разработаны 3 вида антидотов к НОАК:

- специфический для дабигатрана препарат **идаруцизумаб**.

Торговое название – ПРАКСБАЙНД. Представляет собой фрагмент моноклонального антитела, связывающего дабигатран в 350 раз сильнее, чем дабигатран связывается с тромбином.



-класс-специфический препарат, прекращающий действие ингибиторов Ха-фактора – **андексанет альфа**.

Одобен FD A в 2018 году, торговое название – Andexxa. В настоящее время продолжаются исследования эффективности и безопасности препарата. Представляет собой молекулу каталитически неактивного модифицированного человеческого рекомбинантного Ха фактора, которая высокоаффинно связывает прямые ингибиторы Ха фактора, дозозависимо блокируя их эффект.



-универсальный антидот, связывающий НФГ, НМГ, ингибиторы IIa и Ха факторов- **цирапарантаг**.

Представляет собой водорастворимую молекулу малого размера, исходно синтезированную в качестве антидота к гепарину. Связывается со своими мишенями за счет ионных и водородных связей. Препарат проходит клинические испытания.

АНТИДОТЫ НОАК

Антидоты Прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК)

	Идаруцизумаб*	Андексанет**	Цирапантаг (арипазин)**
Мишень	Дабигатран	Ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан)	Все ПОАК, НМГ, НФГ
Молекула	Фрагмент гуманизированного моноклонального антитела	Рекомбинантная форма фактора Ха	Синтетическая молекула
Механизм действия	Взаимодействует со свободным, тромбинсвязанным дабигатраном и его метаболитом – глюкуронидом связывает дабигатран в 350 раз сильнее, чем дабигатран связывается с тромбином	Высокоаффинно связывает прямые ингибиторы фактора Ха и блокирует способность непрямых ингибиторов фактора Ха (фондапаринукса и НМГ) связываться с антиромбином III	Связывается со своими мишенями за счет ионных и водородных связей
Дозировка	болюс 2,5 мг в/в, дважды с интервалом в 15 минут	400 мг болюсно с продолжением инфузии 4 мг/мин в течение 2 часов	Однократно 100 мг внутривенно

**Имеются данные клинического применения – применяется на практике,*

***одобрен FDA.*

Стоимость и наличие препаратов и антидотов

Препараты	Стоимость в Донецке за 1 пластинку
Ривароксабан (Ксарелто) 10 мг 15 мг 20 мг	1771 руб. 1839 руб. 1769 руб.
Апиксабан (Эликвис) 2,5 мг 5 мг	495 руб. 523 руб.
Дабигатран (Прадакса) 110 мг 150 мг	4035 руб.

Дженерик ривароксабана – Риваксан (Беларусь). Стоимость за 1 пластинку – 629 рос.руб.

Праксбайнд 50 мг/мл зарегистрирован в Государственном Реестре Лекарственных Средств РФ от 30.08.2018 г. ЛП-005017,
Эдоксабан (Ликсиана) – от 15.08.2022 ЛП-008436