

V Республиканская научно-практическая конференция

«Актуальные вопросы гематологии и гемостаза»



г. Донецк, 19 октября 2023 года

Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий

Кардашевская Л.И., Склянная Е.В.
кафедра внутренних болезней и
семейной медицины

Фибрилляция предсердий: потенциальные проблемы для пациента и общества

Симптомы

ГОЛОВО-
КРУЖЕНИЕ

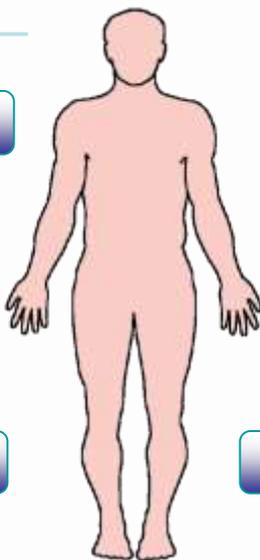
ОЩУЩЕНИЕ
ПЕРЕБОЕВ В
РАБОТЕ
СЕРДЦА

СИНКОПЕ

ОДЫШКА

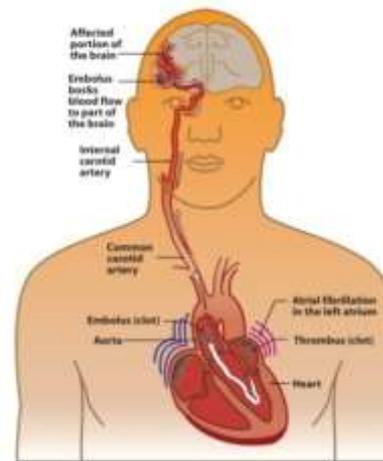
СЛАБОСТЬ

БОЛЬ В
ГРУДИ



ФП может быть бессимптомной

Тромбоэмболия и инсульт



ХСН



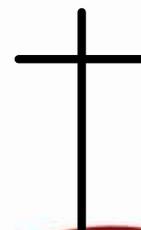
Госпитализация



Инвалидность

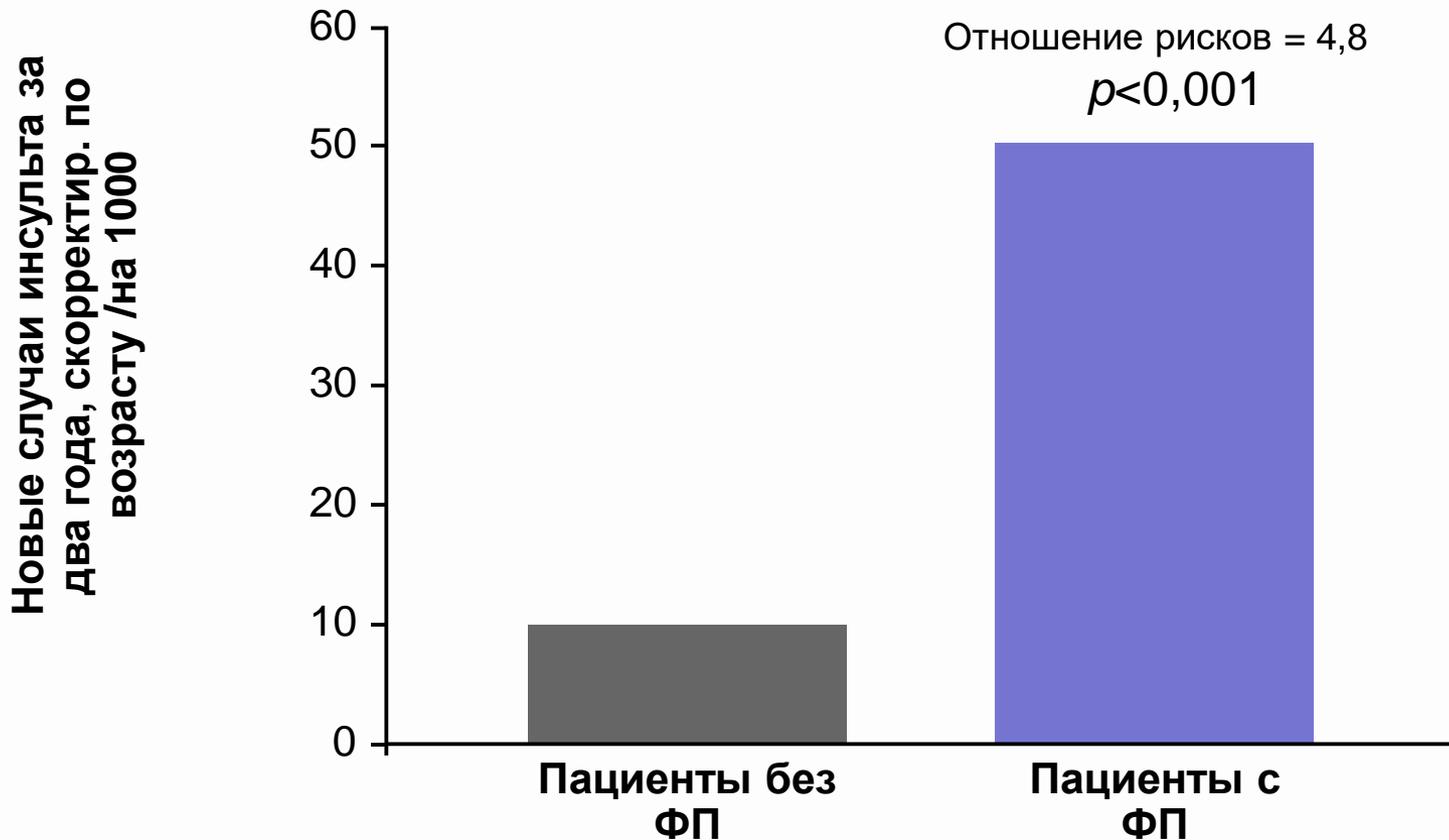


Смерть



У пациентов с ФП риск развития ишемического инсульта повышен в 5 раз

Фрамингамское исследование ССЗ (N=5070)



Исходы ишемического (кардиоэмболического) подтипа инсульта

■ Инсульты с ФП (N=216) ■ Инсульты без ФП (N=845)



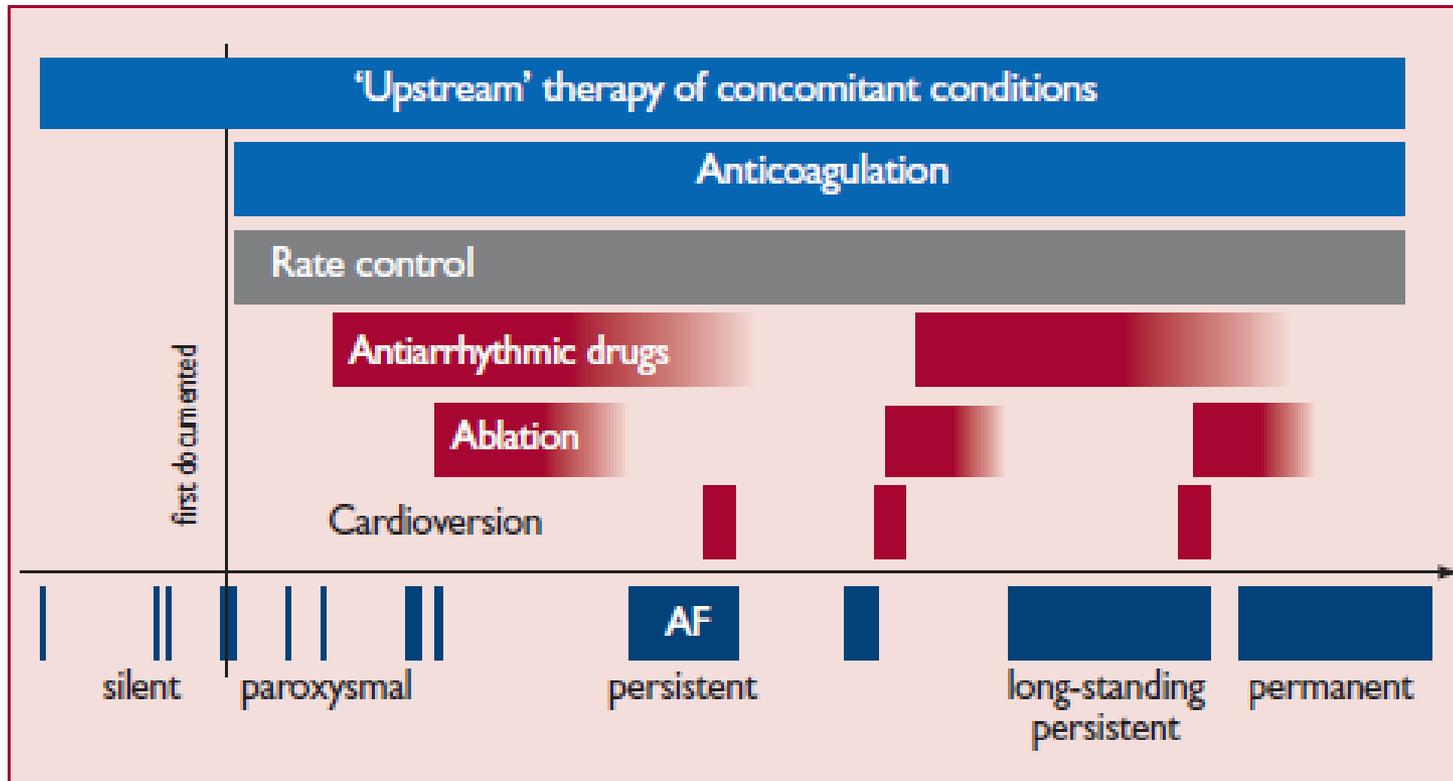
Антикоагулянты в рекомендациях с 2010 года (ESC Guidelines)



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehq278

ESC GUIDELINES

Guidelines for the management of atrial fibrillation



Шкала CHA₂DS₂-VASc (Факторы риска ТЭ у б-х с «неклапанной» ФП):

Фактор риска	Баллы
C – застойная сердечная недостат./наруш. функции ЛЖ	+1
H - гипертензия	+1
A - возраст ≥ 75 лет	+2
D – сахарный диабет	+1
S – инсульт/ТИА/ТЭ	+2
V – заболевание сосудов (ИМ, аорт. бляшка, ЗПС)*	+1
A – возраст 65–74	+1
S - пол (женский)	+1
Общий балл	Диапазон 0–9

Антикоагулянты в профилактике инсульта у пациентов с ФП

- Прием АК с целью проф-ки тромбэмболических осложнений показан пациентам с ФП и индексом CHA2DS2-VASc 2 и более для муж., 3 и более для жен. (класс I A).
- У муж. со значение индекса CHA2DS2-VASc 1 и у жен. со значением индекса CHA2DS2-VASc 2 возможно назначение АК после оценки индивид. характеристик пациента и его предпочтений (класс IIa B).
- Когда АК терапия впервые назначается п-м, которые могут принимать НОАК (апиксабан, дабигатран, ривароксабан, эдоксабан), их прием предпочтительнее, чем АВК (класс I A).

Профилактика риска инсульта у пациентов с ФП



Оценка риска кровотечений

- **HAS-BLED** [артериальная гипертензия, нарушение функции почек или печени, инсульт, кровотечение в анамнезе, лабильное МНО, возраст старше 65 лет (1 балл за каждый фактор)];
- **ORBIT** (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation);
- **ABC** (age, biomarkers, clinical history).

Модифицируемые и немодифицируемые ФР геморрагических осложнений у пациентов, получающих АК (на основе шкал для стратификации риска кровотечений)

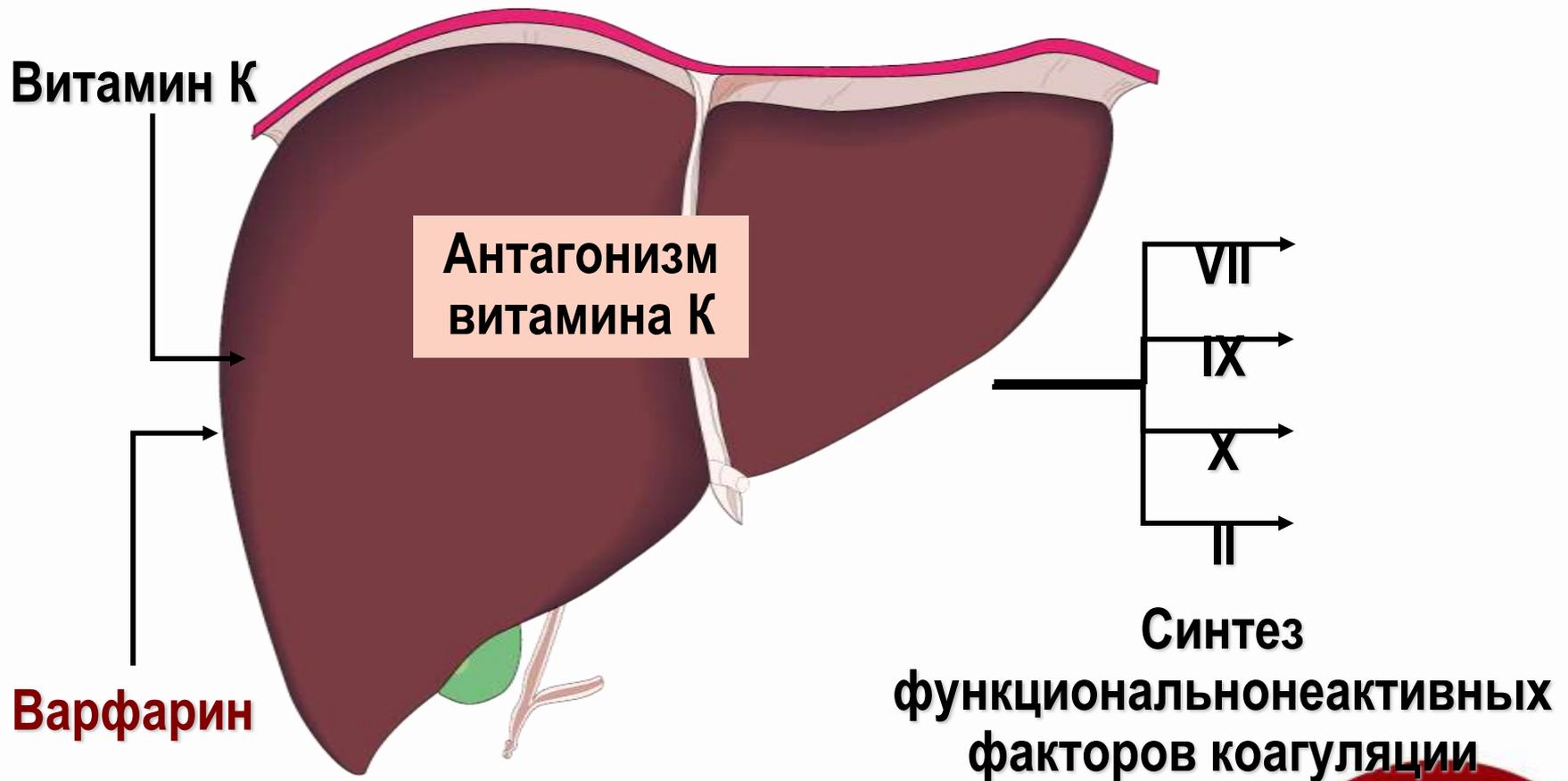
Модифицируемые факторы риска
Артериальная гипертензия (особенно если САД > 160 мм рт.ст.)
Лабильное МНО или время пребывания МНО в целевом диапазоне менее 60% (для принимающих антагонисты витамина К (АВК))
Сопутствующий прием препаратов, повышающих риск кровотечения (антиагреганты или НПВС)
Злоупотребление алкоголем (≥ 8 порций в неделю)
Частично модифицируемые факторы риска
Анемия
Нарушенная функция почек
Нарушенная функция печени
Снижение числа тромбоцитов или нарушение их функции
Не модифицируемые факторы риска
Возраст (> 65 лет), (≥ 75 лет)*
Большое кровотечение в анамнезе
Инсульт в анамнезе
Почечная патология, требующая диализа, либо трансплантация почки
Цирроз печени
Злокачественное новообразование
Генетические факторы
Биомаркеры – факторы риска кровотечений
Высококчувствительный тропонин
Фактор роста дифференцировки 15
Уровень креатинина сыворотки/расчетное значение клиренса креатинина

Пероральные антикоагулянты

- Антагонисты витамина К
 - варфарин
- Другие
 - Прямой ингибитор тромбина – дабигатран
 - ингибиторы активированного X фактора
 - апиксабан
 - эдоксабан
 - ривароксабан

Варфарин

Механизм действия



Варфарин

- Снижает риск инсульта на $2/3$
- Снижает смертность на $1/4$
- Стартовая доза 5 мг
- Контроль МНО каждые 4 дня до достижения целевого уровня, затем как минимум 1 раз в месяц
- Целевое значение МНО 2,0-3,0
- Время в терапевтическом диапазоне более 70%

Профилактика риска инсульта у пациентов с ФП

- *У принимающих АВК время пребывания МНО в целевом диапазоне должно тщательно контролироваться, следует стремиться к его макс. значениям (класс I A).*
- *Если пациент уже принимает АВК, перейти на прием НОАК можно в случае, если время пребывания МНО в целевом диапазоне неудовлетворительное несмотря на хорошую приверженность к терапии, либо ориентируясь на предпочтения самого пациента (если нет противопоказаний, например, искусственных протезов клапанов сердца) (класс IIb A).*

Непрямые антикоагулянты: Ант. Вит. К (Варфарин)

Достоинства

1. Эффективность
2. Пероральный путь приема
3. Подходит для
длительного амбулаторного
применения

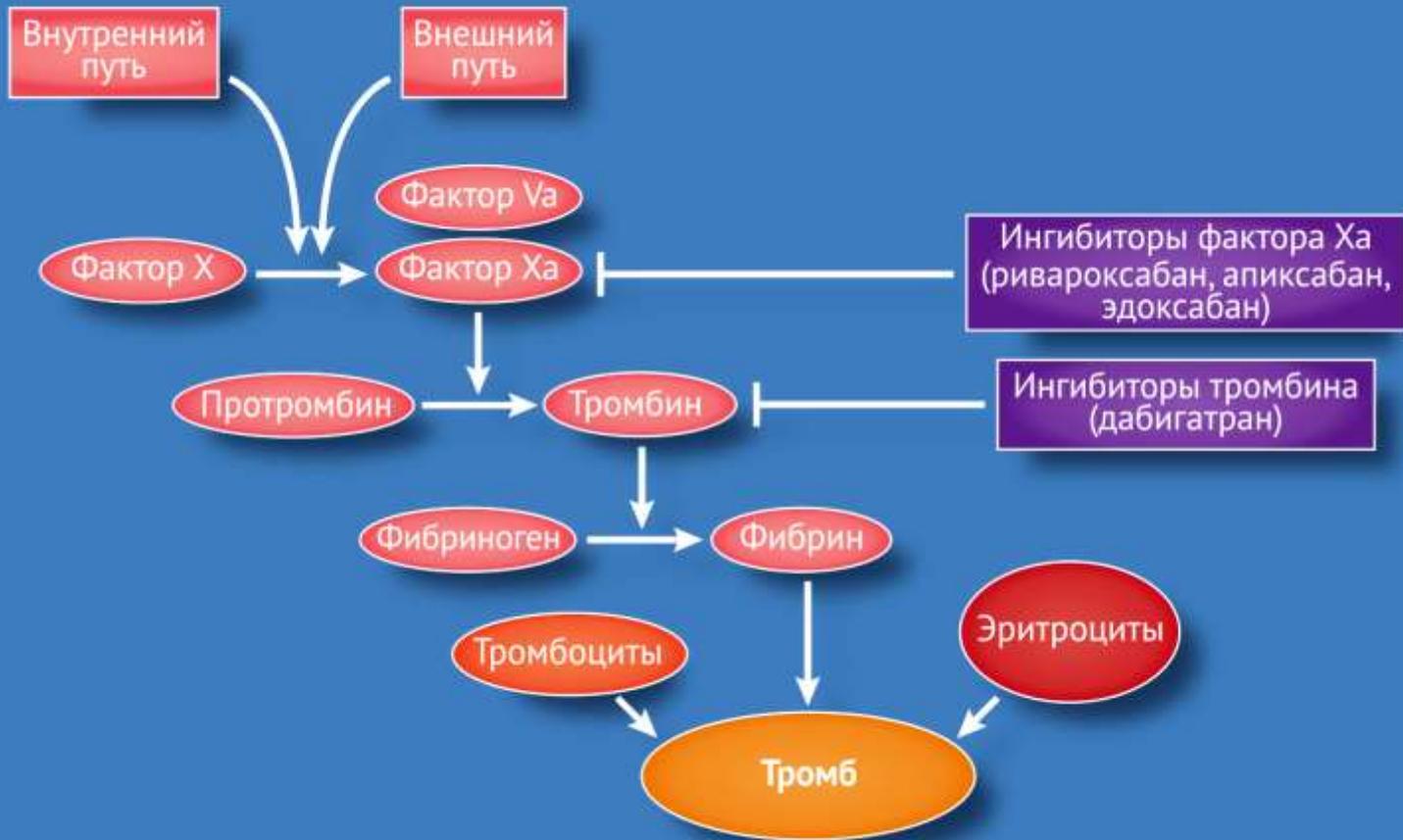
Недостатки

- Требуется частый лабораторный контроль и коррекция дозы
- Полный терапевтический эффект достигается медленно (около 5 дней)
- Многочисленные лекарственные взаимодействия
- Диетические меры предосторожности
- Индивидуальная вариабельность эффекта

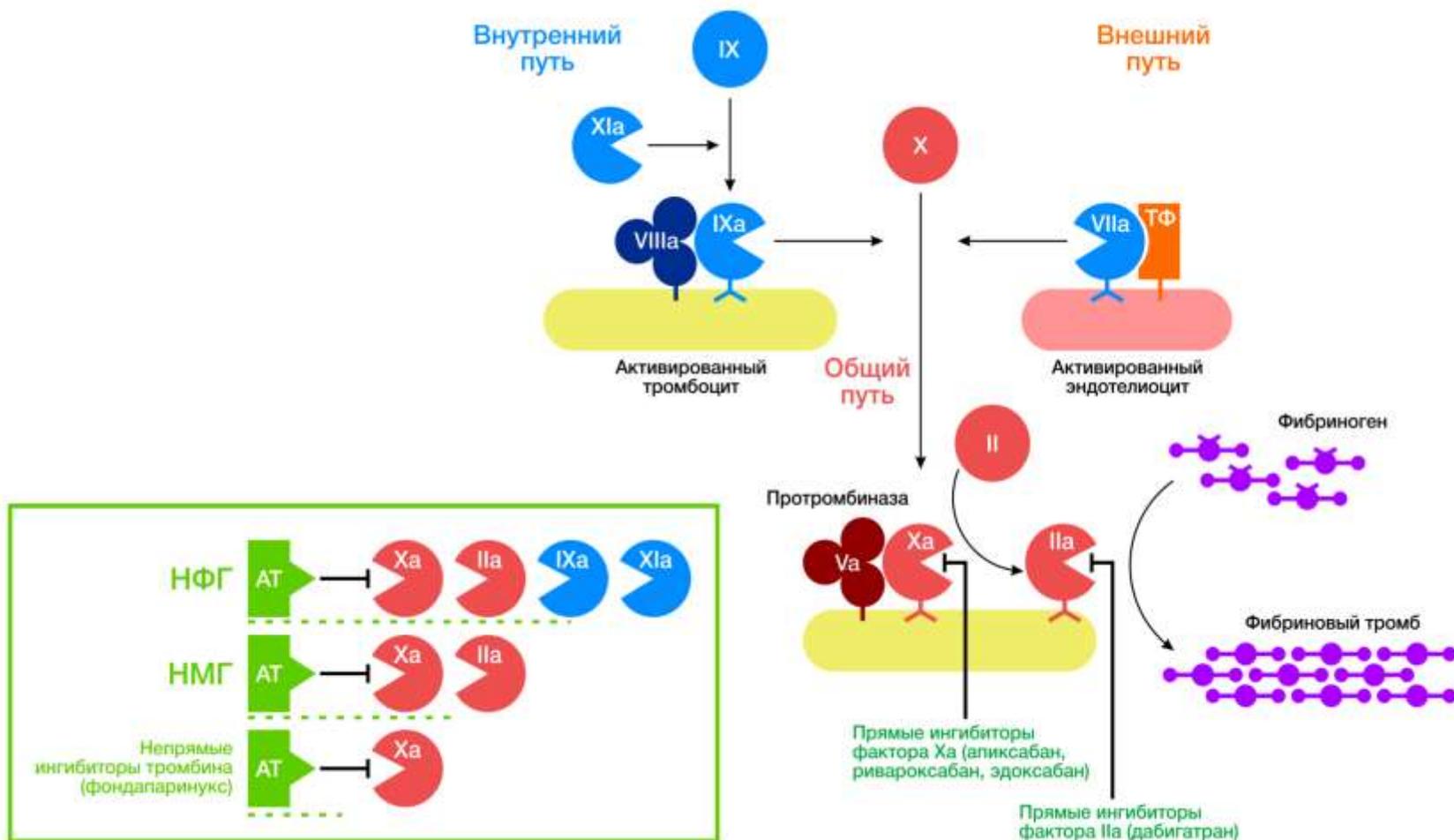
Новые пероральные антикоагулянты против антагониста витамина К

- Эффективны для профилактики инсульта у пациентов с ФП.
- Снижают риск инсульта и системных эмболий на 19% по сравнению с варфарином
- Снижают смертность на 10%

Точки приложения НОАК



Механизм действия Р/А/Э связан с обратимым ингибированием как свободного, так и связанного с тромбом активированного X фактора



Апиксабан (эликвис)

- ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thrombo-embolic Events in Atrial Fibrillation)
- 5 мг x 2 р/день
- Снижает риск инсульта и системной эмболии на 21%
- Снижает смертность на 11%
- Снижает риск больших кровотечений на 31%

Эдоксабан (ликсиана)

- ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48)
- 60 мг x 1 р/день
- Снижает риск инсульта и системной эмболии на 21%
- Снижает риск больших кровотечений на 20%

Ривароксабан (ксарелто)

- ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation)
- 20 мг x 1 р/день (редукция до 15 мг x 1 р/день у пациентов с ХПН)
- Снижает риск инсульта и системной эмболии на 21%

Дабигатран (прадакса)

- RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)
- 150 мг x 2 р/день
 - Снижает риск инсульта и системной эмболии на 35%
- 110 мг x 2 р/день
 - Снижает риск больших кровотечений на 20%

Пероральные антикоагулянты как альтернатива антитромбоцитарной терапии

- НОАК **эффективнее** предотвращают инсульты, системные эмболии и инфаркт миокарда.
- Риск кровотечений **не отличается.**
- **Антитромбоцитарная терапия не показана пациентам с ФП для профилактики инсульта**

Начало или возобновление терапии антикоагулянтами после ишемического инсульта или ТИА.



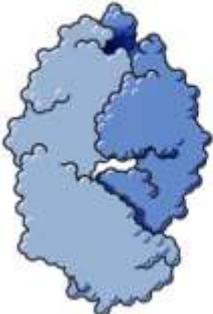
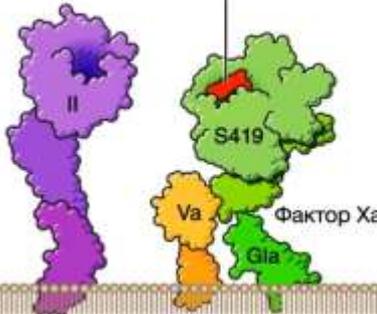
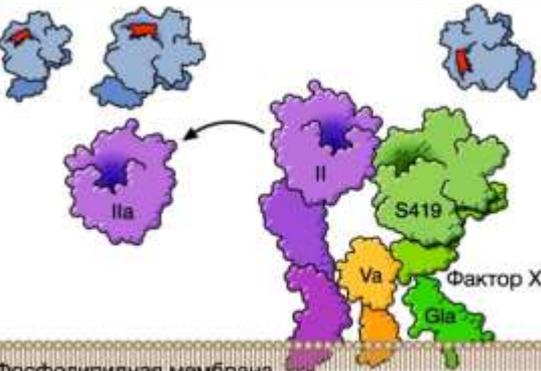
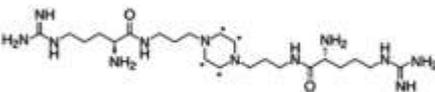
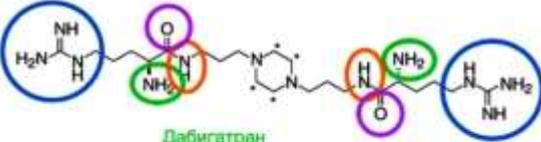
Как уменьшить риск кровотечений при применении антикоагулянтов?

- Контроль АГ;
- Устранение источника желудочно-кишечного кровотечения. При риске кровотечения из ЖКТ применять варфарин или редуцированные дозы новых антикоагулянтов.
- У пациентов старше 75 лет применять дабигатран 110 мг х 2 р/день.
- МНО 2,0-3,0, время в терапевтическом диапазоне более 70% (при невозможности применения НОАК).
- Отказ от алкоголя.
- Не назначать АК пациентам с высоким риском падений и тяжелой деменцией.
- Не применять гепарин и НМГ при вынужденной временной отмене пероральных антикоагулянтов.

Алгоритм прекращения действия НОАК в случае развития тяжелого кровотечения



Антидоты НОАК

Антидот НОАК	Мишень антидота	Механизм действия
 <p>Идаруцизумаб</p>	 <p>Дабигатран</p>	 <p>Идаруцизумаб с высоким аффинитетом связывает дабигатран</p>
 <p>Андексанет альфа</p>	<p>Ингибиторы фактора Ха</p>  <p>Фактор Ха</p> <p>Фосфолипидная мембрана</p>	
 <p>Цирапарантаг</p>	<p>Аликсабан Ривароксабан Эдоксабан Аргатробан Дабигатран Фондапаринукс НМГ НФГ</p>	 <p>Эдоксабан Дабигатран Ривароксабан НФГ/НМГ Фондапаринукс</p> <p>Дабигатран Ривароксабан Аликсабан Аргатробан НФГ/НМГ Фондапаринукс</p> <p>Дабигатран Ривароксабан НФГ/НМГ Фондапаринукс</p> <p>Эдоксабан Аликсабан</p> <p>Цирапарантаг имеет 8 сайтов нековалентного связывания НОАК и гепаринов</p>

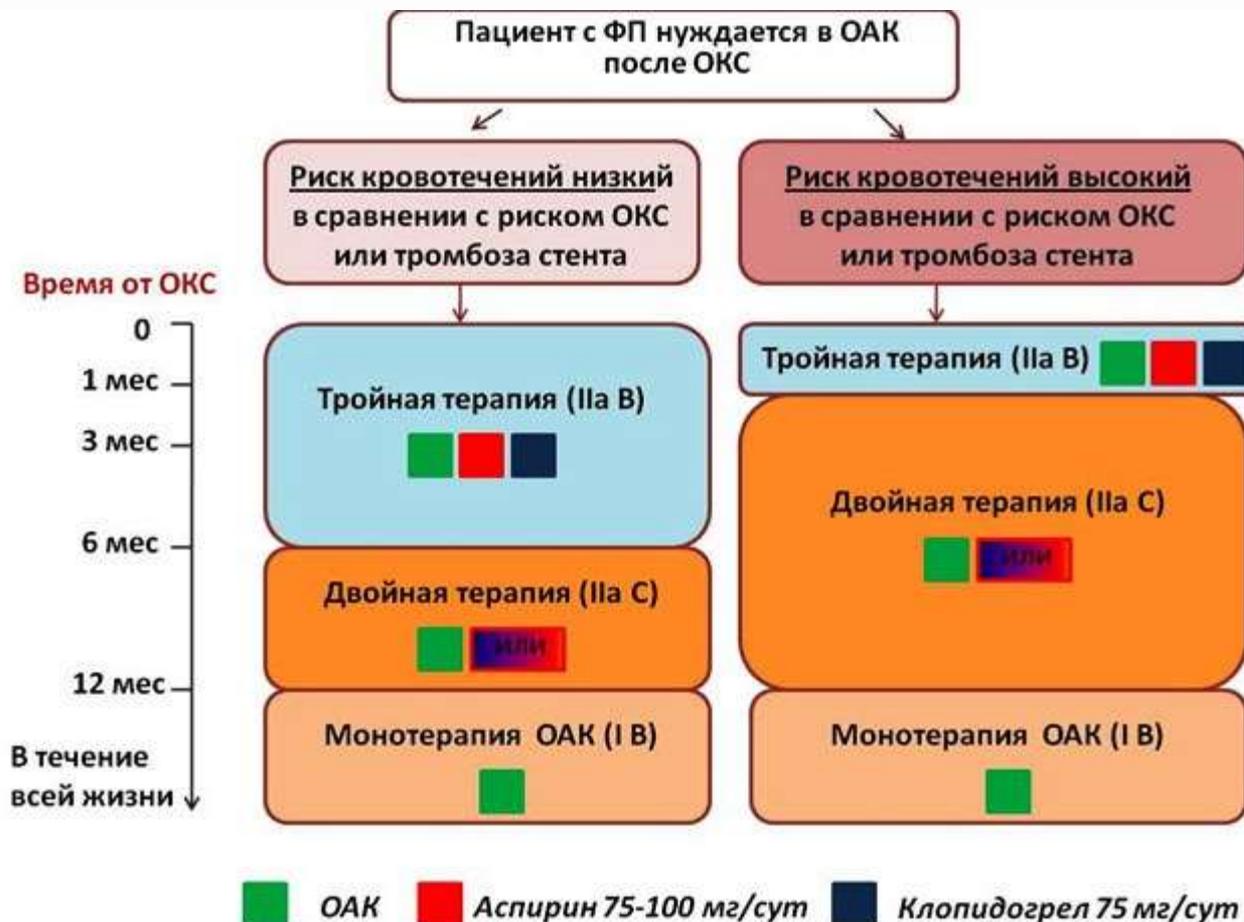
Неотложная помощь при кровотечениях во время приема варфарина

Тяжесть кровотечения	Неотложная помощь
Малое	Отмена варфарина до МНО менее 2,0
Средней тяжести	Восстановление ОЦК, переливание эритроцитарной массы, устранение причины кровотечения (гастроскопия) Решение вопроса о назначении витамина К 1-10 мг в/в
Большое/жизнеопасное	Переливание свежезамороженной плазмы, тромбоконцентрата, препарата протромбинового комплекса

Неотложная помощь при кровотечениях во время приема новых антикоагулянтов

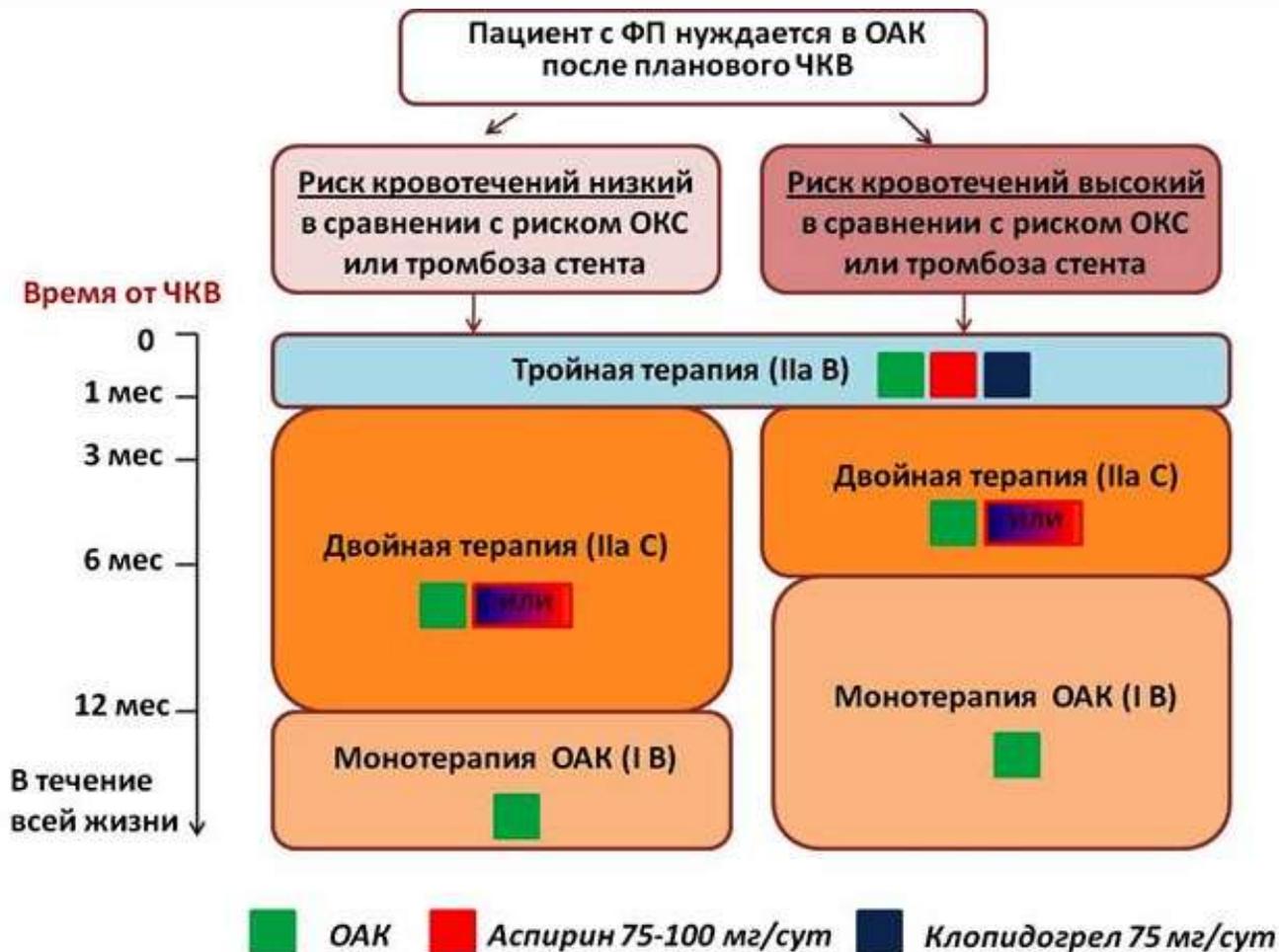
Тяжесть кровотечения	Неотложная помощь
Малое	Отмена препарата на 1 день
Средней тяжести	Восстановление ОЦК, переливание эр. массы, устранение причины кровотечения (гастроскопия). Сорбенты или промывание желудка при приеме последней дозы менее 4 часов назад.
Большое/жизнеопасное	Специфический антидот (идаруцизумаб для дабигатрана, андексанет-альфа для ингибиторов фактора Ха). Переливание свежезамороженной плазмы, тромбоконцентрата, препарата протромбинового комплекса.

Антитромботическая терапия после ОКС у пациентов с ФП, которым требуются АК



P Kirchhof, S Benussi, D Kotecha, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehw210

Антитромботическая терапия после планового ЧКВ у пациентов с ФП, которым требуются АК.



P Kirchhof, S Benussi, D Kotecha, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS.

European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehw210

Антикоагулянты во время и после катетерной аблации по поводу ФП

- Аблация может быть выполнена без отмены АВК (МНО 2-3).
- Накопилось достаточное кол-во данных из высококвалифицированных центров о безопасном проведении аблации на фоне НОАК.
- Во время аблации необходимо вводить НФГ с поддержанием активного времени свертывания более 300 сек. После аблации пероральные АК должны быть назначены мин. на 8 нед. всем пациентам.
- В дальнейшем АК терапия назначается в зависимости от риска инсульта (поскольку сохраняется риск рецидива ФП, в том числе – бессимптомного).

Антикоагулянтная терапия у беременных

- *Беременным пациенткам с ФП и высоким риском инсульта показана АК терапия.*
- *Для минимизации тератогенного эффекта и риска кровотечений во время родов, в I триместре беременности и за 2-4 недели до предполагаемого срока родов следует назначать гепарин (в дозе, корректируемой по массе тела пациентки).*
- *В остальное время может быть использован как гепарин, так и АВК (I B).*
- ***НОАК не следует назначать беременным и женщинам, планирующим беременность (III).***

Антикоагулянтная терапия у беременных

- В 3-м триместре требуется более частый контроль коагулограммы, поскольку зачастую беременным на этом сроке требуются **большие дозы гепарина** или АВК для достижения адекватной антикоагуляции.
- Если беременные с механическим протезом клапана приняли решение прервать прием варфарина на 6-12 неделях беременности, **они в обязательном порядке должны получать НФГ или НМГ с адекватной коррекцией дозы.**

Выбор оральных антикоагулянтов

❑ Варфарин

- ❑ Механические клапаны сердца, порок митрального клапана
- ❑ Первый год после ИМ
- ❑ После ЧКВ
- ❑ Тяжелая ХБП
- ❑ Пропуски приема
- ❑ Ограниченные ресурсы

❑ Дабигатран

- ❑ Нет ИБС или высокого риска ИБС
- ❑ Повышен риск кровотечения (110 мг) – FDA?
- ❑ Нет дисфункции почек (80% экскреция почками)

❑ Ривароксабан

- ❑ Однократный прием
- ❑ Инфаркт миокарда (2.5 мг 2 раза)– FDA?

❑ Апиксабан

- ❑ Повышенный риск больших кровотечений
- ❑ Нетяжелая дисфункция почек

Реже геморр. инсульт Без гепаринового моста Нет контроля МНО

Не лучше варфарина Нет индикаторного теста Дороже Нет антидота Меньше изучены