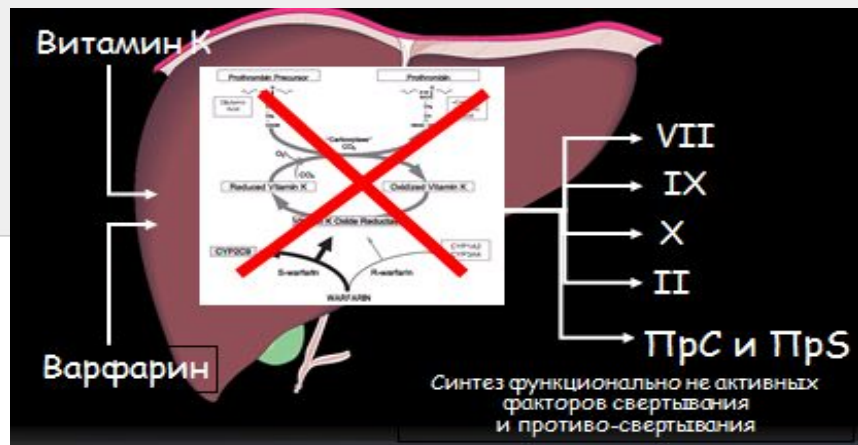


# Антикоагулянты



Внутренний путь  
(контактный)

Внешний путь  
(тканевой фактор)

XIIa

XIa

IXa

VIIa

Xa

Тромбин (IIa)

Тромбин-Фибрин  
сгусток

**Фондапаринукс**

**Гепарин (НФГ)**

**Ривароксабан  
/ Апиксабан**

**Дабигатран**

**НМГ  
(фраксипарин/эноксапарин)**

# Основной принцип лечения варфарином:



индивидуальный подбор дозы с  
учетом чувствительности пациента к  
варфарину

(целевое МНО 2,0-3,0)

$$\text{МНО} = \left( \frac{\text{ТТВ пациента, сек.}}{\text{Среднее нормальное ТТВ, сек.}} \right)^{\text{МИЧ}}$$

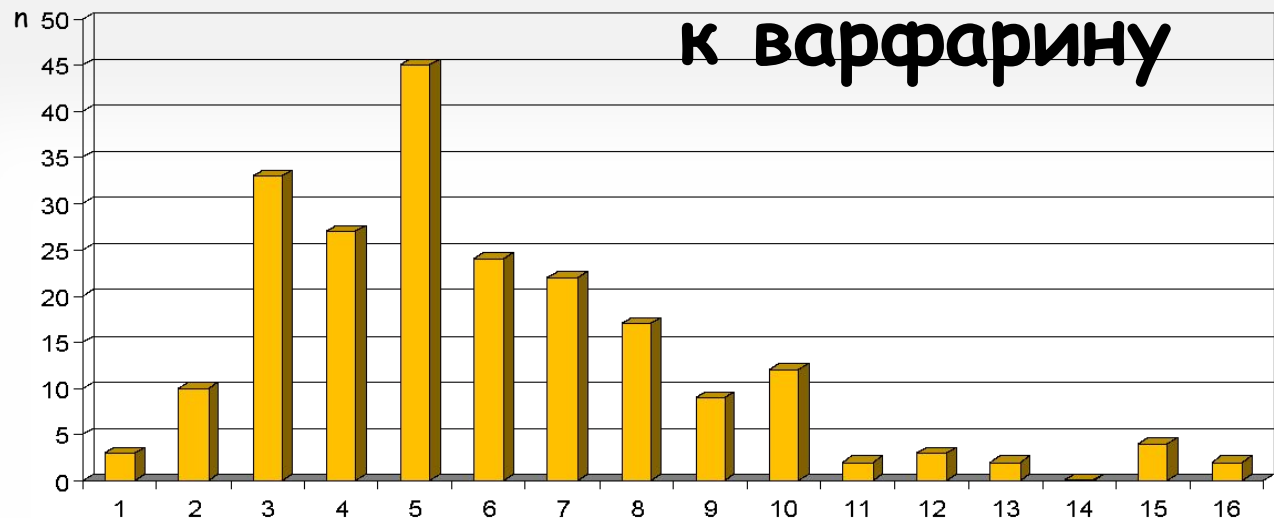
# Подбор дозы варфарина (стандартная схема)

Дни лечения варфарином	МНО (определение в 9—11 ч утра)	Суточная доза варфарина (прием вечером)
1-й	Исходное	5 мг
3-й	< 1,5	↑ дозу на 1,25 мг
	1,5—1,9	↑ дозу на 0,625 мг
	2—3	доза прежняя
	3-4	↓ дозу на 0,625 мг
	> 4	пропустить прием 1 дозы, затем ↓ дозу на 1,25 мг
5-й	< 1,5	↑ дозу на 1,25 мг
	1,5—1,9	↑ дозу на 0,625 мг
	2—3	доза прежняя
	3-4	↓ дозу на 0,625 мг
	> 3	пропустить прием 1 дозы, затем ↓ дозу на 1,25 мг

7-й, 9-й и т.д. – алгоритм соответствует дням 3-й и 5-й

Доза считается подобранной, если дважды МНО в диапазоне 2,0-3,0 и значения МНО отличаются не более, чем на 0,3.

# Индивидуальная чувствительность



- Сопутствующая терапия
- Возраст
- Пол
- Индекс массы тела

• **Генетические особенности (CYP2C9, VKORC)**

Суточная доза, мг

30%

индивидуальной  
чувствительности\*

# ИССЛЕДОВАНИЕ ВАРФАГЕН

признак	Фармакогенетическая группа n= 108 (%)	Стандартная группа n =128 (%)	p
Все ГО	17,6%	22,7%	НД
Всего ГО при МНО > 4	7,4%	13,3%	НД
Всего ГО при МНО < 4	10,2%	9,4%	НД
Большие кровотечения, всего	0	4,7%	0,034
Из них при МНО > 4	0	3,1%	
Из них при МНО < 4	0	1,6%	
Малые кровотечения, всего	17,6%	18,0%	НД
Из них при МНО > 4	7,4%	10,2%	НД
Из них при МНО < 4	10,2%	7,8%	НД
Любое кровотечения (и большие и малые) за 1 мес	12,9%	15,6%	НД
Любое кровотечения (и большие и малые) за 1 мес при МНО > 4	2,8%	10,2%	0,039
МНО при подборе дозы варфарина за 1 месяц > 4,0	11,1%	31,3%	0,003
Комбинация за 1 мес (любое кровотечение + МНО > 4)	21,3%	37,5%	0,055
Кол-во дней для подбора дозы варфарина с достижением терапевтического уровня МНО (сутки)	12,5 ±5,0	19,9 ±8,4	0,047
Больные, достигшие терапевтических значений МНО к 14 дню	68,5%	29,6%	0,0023
Среднее значение время нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне (TTR) за 1 мес	67,3 ± 20,3	49,5 ± 22,1	НД
% больных, имевших TTR>60% за 1 мес	67,6%	35,2%	0,0048

**Расчет дозировки варфарина**

Справка

Возраст  лет Пол

Вес  кг Раса

Рост  см Курение



Показание  Амиодарон

Целевое МНО  Статины

VKORC1 -1639

CYP2C9

CYP4F2 V433M

  Рассчитать

Поддерживающая доза :

Очистить  Закреть

C	O
A	G

# Clarification of Optimal Anticoagulation through Genetics

## **The COAG Trial: A Randomized Trial of a Pharmacogenetic versus a Clinical Algorithm for Warfarin Dosing**

Stephen E. Kimmel, MD, MSCE  
on behalf of the COAG Investigators

American Heart Association  
November 19, 2013



**Perelman**  
School of Medicine  
UNIVERSITY of PENNSYLVANIA



Department of Health and Human Services • National Institutes of Health

National Heart, Lung,  
and Blood Institute

# Primary Outcome - PTTR at 4 Weeks

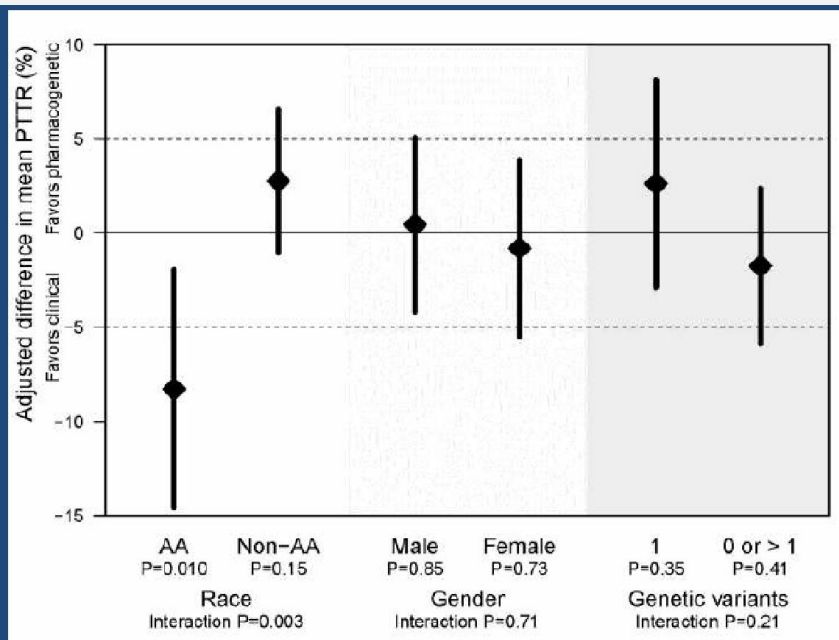


	Genotype-guided dosing Mean (SD)	Clinical-guided dosing Mean (SD)	Mean difference (95% CI) *	P-value
PTTR				
All participants (n=955)	45.2 (26.6)	45.4 (25.8)	-0.18 (-3.4, 3.1)	0.91
Algorithms' Difference				0.63**
≥ 1mg/d (n=392)	45.1 (25.5)	46.5 (27.1)	-1.1 (-6.2, 4.0)	0.67
< 1 mg/d (n=563)	45.2 (27.4)	44.7 (24.8)	0.52 (-3.7, 4.8)	0.81

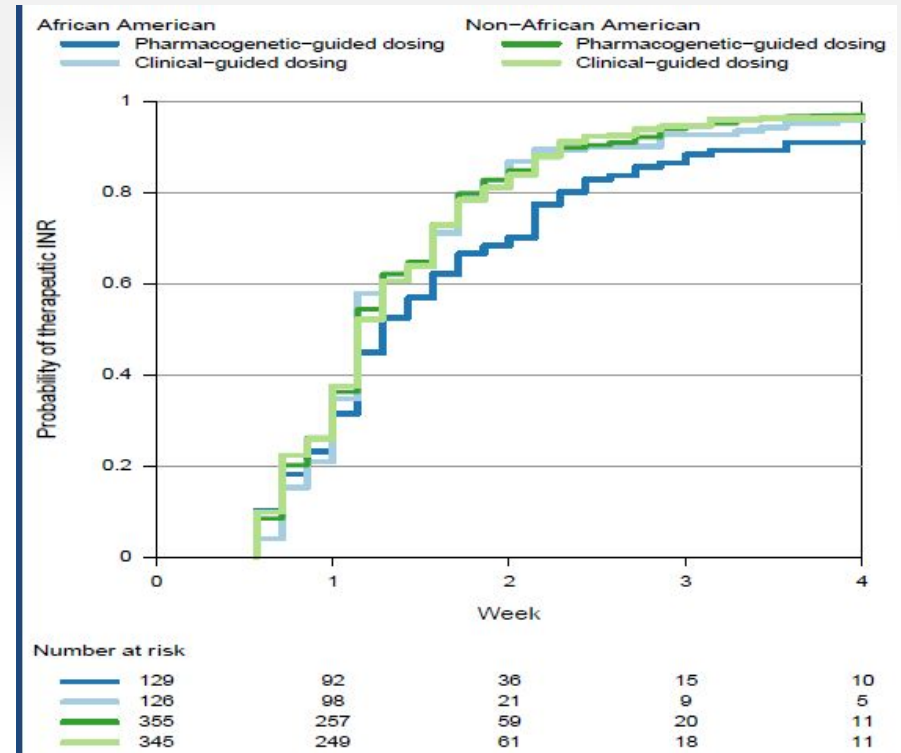
\* Mean difference in PTTR between genotype-guided and clinical-guided dosing groups, estimated from multivariable linear regression models that adjusted for race and clinical center

\*\*Interaction P value to evaluate equality of mean difference between subgroups

# ВЧД в зависимости от расы



**Негроидная раса – 27%**



Что европейцу хорошо...  
Или просто нужно ВСЕГДА  
использовать калькулятор



# FDA: рутинное генетическое тестирование не

## **Исследование COAG (2013):**

Калькулятор с генами/только клиника

Одинаковое значение TTR (1 мес) в группах

Представителям негроидной расы –  
разработанные генетические алгоритмы не  
подходят, целесообразно использовать  
клинический калькулятор

## **По клинике – всем, + генетика:**

Высокий геморрагический риск

Осложнения в анамнезе

Доступность теста

# WARFARINDOSING

www.WarfarinDosing.org

- > [Warfarin Dosing](#)
- > [Outcomes](#)
- > [Hemorrhage Risk](#)
- > [Patient Education](#)
- > [Contact Us](#)
- > [References](#)
- > [Glossary](#)
- > [About Us](#)

User:  
Patient: 0  
Version 14.0  
Build : Apr 29, 2008

## Required Patient Information

**Age:**       **Sex:**       **Ethnicity:**

**Race:**

**Weight:**  lbs or  kgs      **BSA:**

**Height:** ( feet and  inches) or ( cms)

**Smokes:**       **Liver Disease:**

**Indication:**

**Baseline INR:**       **Target INR:**

**CYP2C9 Genotype:**        Randomize & Blind

**VKORC1-1639/3673 Genotype:**

**Amiodarone/Cordarone® Dose:**  mg/day

**Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor:**

**Any azole** (eg. Fluconazole):

**Sulfamethoxazole/Sepra/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim:**

[Accept Terms of Use](#)

> ESTIMATE WARFARIN DOSE

### Required Patient Information

**Age:** 77      **Sex:** Female ▼      **Ethnicity:** Non-Hispanic ▼  
**Race:** White, Caucasian, or Middle Eastern ▼  
**Weight:** 147 lbs or 67 kgs      **BSA:** 1.67  
**Height:** (5 feet and 1 inches) or (156 cms)  
**Smokes:** No ▼      **Liver Disease:** No ▼  
**Indication:** Atrial fibrillation ▼  
**Baseline INR:** 1,2      **Target INR:** 2,5       Randomize & Blind  
**Amiodarone/Cordarone® Dose:** 200 mg/day  
**Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor:** Atorvastatin/Lipitor®/Caduet® ▼  
**Any azole** (eg. Fluconazole): No ▼  
**Sulfamethoxazole/Septtra/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim:** No ▼

### Genetic Information

**VKORC1-1639/3673:** Not available/pending ▼

### Estimate of Warfarin Dose

Estimated therapeutic dose: **2.8 mg/day.\***

\*To have the INR rise quickly, prescribe ~50% more than this dose (e.g., 4 mg) for the initial 1 or 2 days.

[Accept Terms of Use](#)

**> ESTIMATE WARFARIN DOSE**

# Применение калькулятора: Терапевтический диапазон МНО: 2-3

МНО = 2

Estimated therapeutic dose: **2.5 mg/day.\***

\*To have the INR rise quickly, prescribe ~50% more than this dose (e.g., 3.5 mg) for the initial 1 or 2 days.

МНО=2,5

#### Estimate of Warfarin Dose

Estimated therapeutic dose: **2.8 mg/day.\***

\*To have the INR rise quickly, prescribe ~50% more than this dose (e.g., 4 mg) for the initial 1 or 2 days.

МНО = 3

Estimated therapeutic dose: **3.1 mg/day.\***

\*To have the INR rise quickly, prescribe ~50% more than this dose (e.g., 4.5 mg) for the initial 1 or 2 days.

Расчетный диапазон доз от 2,5 до 3,1 мг в сутки



# Подбор дозы варфарина (с расчётом дозы)

Дни лечения варфарином	МНО (определение в 9—11 ч утра)	Суточная доза варфарина (прием вечером)
1-й	Исходное	Расчет начальной дозы ( <a href="http://warfarin.ru/warfarindosing.org">warfarin.ru/warfarindosing.org</a> )
3-й	< 1,5	↑ дозу на 0,625 мг
	1,5—1,9	доза прежняя
	2—3	доза прежняя
	3-4	↓ дозу на 0,625 мг
	> 4	пропустить прием 1 дозы, затем ↓ дозу на 1,25 мг
5-й	< 1,5	↑ дозу на 0,625 мг
	1,5—1,9	доза прежняя
	2—3	доза прежняя
	3-4	↓ дозу на 0,625 мг
	> 3	пропустить прием 1 дозы, затем ↓ дозу на 1,25 мг

7-й, 9-й и т.д. – алгоритм соответствует дням 3-й и 5-й

Доза считается подобранной, если дважды МНО в диапазоне 2,0-3,0 и значения МНО отличаются не более, чем на 0,3.

Потенцируют действие варфарина	Угнетают действие варфарина	Взаимодействие отсутствует
<b>Данные доказаны</b>		
Амидарон, пропранолол, клофибрат, сульфинпиразон, дилтиазем, фенофибрат, рыбий жир, циталопрам, триметоприм/сульфаме токсазол, эритромицин, флуконазол, изониазид, метронидазол, миконазол, омепразол, циметидин, парацетамол, фенилбутазон, пироксикам, анаболические стероиды. Алкоголь (при поражении печени), манго	Холестирамин, гризеофульвин, нафциллин, рифампицин, рибавирин, месалазин, меркаптопурин, барбитураты, карбамазепин, хлордиазепоксид. Продукты, содержащие большое количество витамина К	Метопролол, фелодипин, фондапаринукс, клопидогрел, лозартан, эноксацин, кеторолак, напроксен, низатидин, антациды, фамотидин, псилиум, ранитидин, дронедорон. Алкоголь
<b>Данные высоковероятны</b>		
Хинидин, ацетилсалициловая кислота, флувастатин, симвастатин, хлоралгидрат, левофлоксацин, декстропропоксифен, дисульфирам, итраконазол, фенитоин, тамоксифен, тетрациклин, кларитромицин, трамадол, троглитазон, левамизол. Грейпфрутовый сок	Бозентан, кандесартан, диклоксациллин, азатиоприн, ралоксифен. Соевое молоко, мультивитаминные добавки, содержащие витамин К	Колесевелам, левосимендан, ибупрофен, кетоконазол
<b>Данные вероятны</b>		
Ловастатин, аторвастатин, розувастатин, правастатин, орлистат, дизопирамид, атенолол, кофеин, фторурацил, ифосфамид, кетопрофен, метолазон, морацизин, налидиксовая кислота, норфлоксацин, моксифлоксацин,	Телмисартан, циклоспорин, этретинат, тразодон, тербинафин, пропофол, женьшень, зверобой, противогриппозные вакцины, ментол. Суши с морскими водорослями, виноград	

## Варфарин: лекарственные взаимодействия



✓ **Обязателен дополнительный контроль МНО при изменениях в сопутствующей терапии и диете**

# Влияние пищевых продуктов



ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНА К - авокадо, шпинат, зеленый чай, женьшень, зверобой, говяжья печень, некоторые пищевые добавки, зондовое питание и др. - **ОСЛАБЛЯЮТ ЭФФЕКТ ВАРФАРИНА**

Чеснок, шалфей, папайя, гинко - **УСИЛИВАЮТ ЭФФЕКТ ВАРФАРИНА**

**ПОСТОЯНСТВО ДИЕТЫ!!!**







# Варфарин: основные рекомендации



- ✓ Доза считается подобранной если дважды МНО в диапазоне 2,0-3,0
- ✓ Контроль МНО в начале лечения - 2-3 раза в неделю → в течение первого месяца лечения 1 раз в неделю
- ✓ При длительной терапии варфарином и подобранной дозе контроль МНО - 1 раз в месяц (возможно 1 р в 3 мес)
- ✓ **Обязателен дополнительный контроль МНО при изменениях в сопутствующей терапии и диете**

# Вероятность поддержания МНО в целевом диапазоне: шкала $SAME-TT_2R_2$

Параметры	Баллы
Женский пол	1
Возраст моложе 60 лет	1
>2 заболеваний заболевания (АГ, СД, ИБС, ХСН, атеросклероз сосудов н/к, заболевания легких, печени или почек)	1
Стратегия поддержания ритма (амиодарон)	1
Курение	2
Не белая раса	2

**ВЦД >60% в рутинной практике: 0-1 балл**

**ВЦД <60% в рутинной практике  $\geq 2$  баллов**

**(без дополнительных усилий)**

Не так страшен черт, как его малюют...

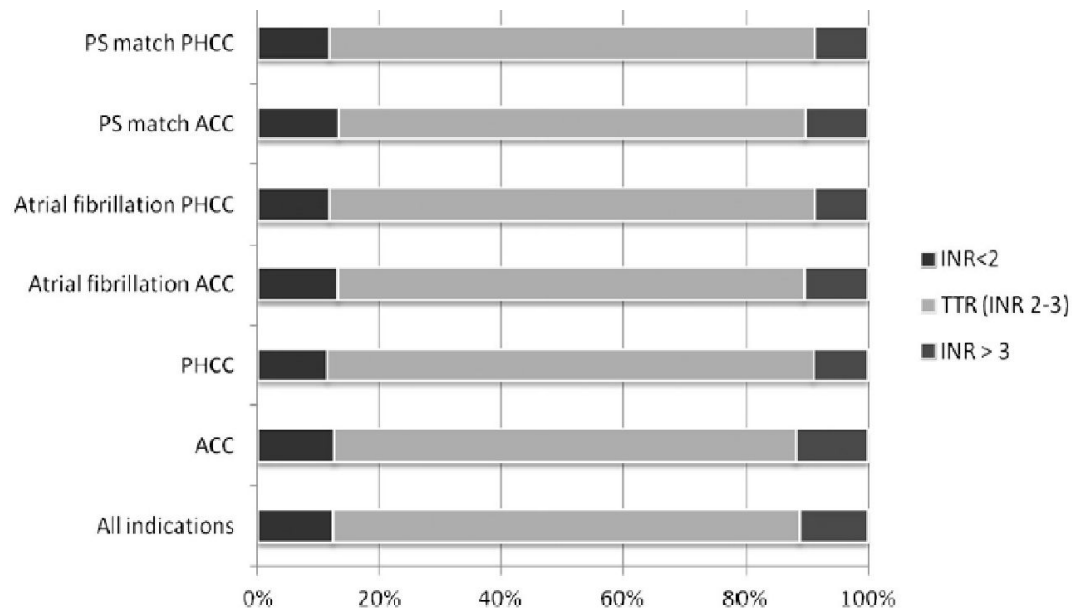
# Варфарин: контроль МНО



- **Обучение  
больного/родственников**
- **Административная помощь в  
обеспечении контроля МНО**
- **Самоконтроль МНО**

# Добиться хорошего контроля МНО реально!

Шведский регистр: 2006-2011 гг, n=77058



**TTR=75%!**

# Смена препаратов Варфарина

- Ретроспективный анализ назначения препаратов Варфарина по базам данных страховых компаний
- В исследование было включено 37 756 пациентов, принимавших Варфарин, у 996 препарат был заменен в процессе лечения

12

**Оригинальный → дженерик**

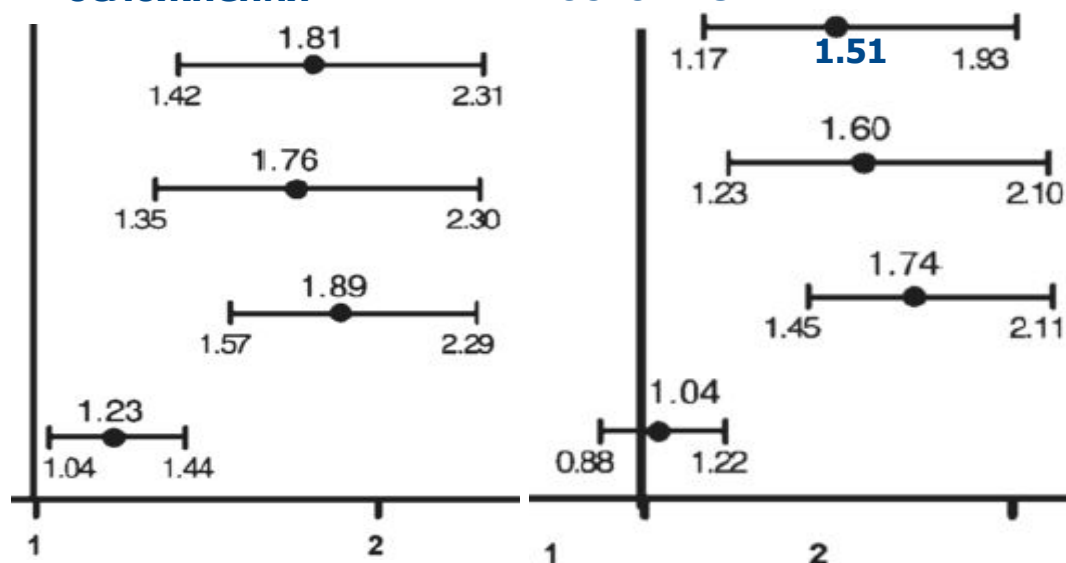
**Дженерик → оригинальный**

**Дженерик → дженерик**

**Только дженерик (без смены)**

**Тромботические осложнения**

**Геморрагические осложнения**



**Отношение шансов события по сравнению с постоянной терапией оригинальным препаратом**

Ghate S., Biskupiak J., Ye X. Hemorrhagic and thrombotic events associated with generic substitution of warfarin in patients with atrial fibrillation: a retrospective analysis. Ann Pharmacother. 2011; 45(6): 701-12

# Основные отличия между прямыми и непрямыми антикоагулянтами

Непрямые оральные антикоагулянты	Прямые оральные антикоагулянты
Препятствуют активации свертывания за счет уменьшения концентрации неактивных факторов свертывания	Ингибируют какой-либо определенный уже активированный фактор свертывания
Время начала и длительность эффекта зависит от времени жизни факторов свертывания в крови и скорости их синтеза	Действие строго зависит от сиюминутной концентрации лекарства
Для достижения эффекта используются подбираемые дозы препарата	Используются фиксированные дозы
Есть способ контроля эффективности/безопасности	Способы контроля не разработаны

## Сравнение фармакологических характеристик НОАК

Показатель	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Точка приложения	Тромбин	Фактор Ха	Фактор Ха
Биодоступность	6.5%	<b>80-100%*</b>	~66%
Связывание с белками плазмы	34-35%	92-95%	87%
Дозировка для профилактики инсульта при ФП	2 р/д	<b>1 р/д</b>	2 р/д
Пролекарство	Да	Нет	Нет
Период полувыведения (ч)	12-14	5-9 (молодые здоровые) 11-13 (пожилые)	8-13
T <sub>max</sub> (ч)	~6	2-4	1-3
Мониторинг свертывания	<b>Нет (АЧТВ)</b>	<b>Нет (ТТВ)</b>	<b>Нет (?)</b>



# Сопоставление фармакологических характеристик НОАК

Параметр	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Почечные клиренс	80%	33%; дополнительно 33% выводится после метаболлического преобразования	~25%

КК 30-49 мл/мин -  
**ВСЕ НОАК - контроль**  
 КК 1 р в 6 мес

Почечная функция и экспозиция (AUC) дабигатрана и ривароксабана в крови



Eriksson BI *et al*, 2011; Xarelto Summary of Product Characteristics 2011.

Xarelto® PM, July 18, 2012; 2. Pradaxa®

PRESCRIBING INFORMATION FDA Декабрь, 2012

# Выбор антикоагулянта и функция почек

## Оценить функцию почек ДО начала лечения

- СКФ < 15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> – варфарин (КОНСИЛИУМ!)

**НОАК запрещены**

- СКФ 15-29 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> – варфарин или ривароксабан или апиксабан в сниженной дозе (КОНСИЛИУМ!)

- СКФ ≥30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> – варфарин / или

дабигатран или ривароксабан или апиксабан

Интервал	Характеристика пациента
Ежегодно	Стадия I–II (СКФ ≥60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )
Раз в 6 месяцев	Стадия III, пожилые (>75 лет) или пациенты со слабым здоровьем, принимающие дабигатран (СКФ 30–60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )
Раз в 3 месяца	Стадия IV (СКФ ≤30 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )

# Оценить возможные межлекарственные взаимодействия (I)

		Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
Аторвастатин	P-gp/ CYP3A4	+18%	Еще нет данных	Не влияет
Дигоксин	P-gp	Не влияет	Еще нет данных	Не влияет
Верапамил	P-gp/ сл. CYP3A4	+12–180% (уменьшение дозы)	Еще нет данных	Незначительное влияние
Дилтиазем	P-gp/ сл. CYP3A4	Не влияет	+40%	Незначительное влияние
Хинидин	P-gp	+50%	Еще нет данных	+50%
Амиодарон	P-gp	+12–60%	Еще нет данных	Незначительное влияние (при КК менее 50)
Дронедарон	P-gp/CYP3A4	+70–100%	Еще нет данных	запрещен
Кетоконазол; итраконазол; вориконазол; позаконазол	P-gp и BCRP/ CYP3A4	+140–150%	+100%	До +160%

# Оценить возможные межлекарственные взаимодействия (II)

	Взаимодействие	Дабигатра н	Апиксабан	Ривароксабан
Флуконазол	CYP3A4	Нет данных	Нет данных	+42%
Напроксен	P-gp	Нет данных	+55%	Нет данных
Циклоспорин; такролимус	P-gp	Сильное повышение	Нет данных	+50%
Кларитромицин; эритромицин	P-gp/ CYP3A4	+15–20%	Нет данных	+30–54%
Ингибиторы ВИЧ-протеазы	P-gp и BCRP/ CYP3A4	Сильное повышение	Сильное повышение	до +153%
Рифампицин; зверобой; карбамазепин; фенитоин; фенобарбитал	P-gp и BCRP/ CYP3A4/CYP2J2	-66%	-54%	до -50%
<b>Антациды, ИПП, H2- блокаторы</b>	<b>ГИ всасывание</b>	<b>-12–30%</b>	<b>Не влияет</b>	<b>Не влияет</b>

## Значимые особенности фармакокинетики НОАК

		Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
Возраст $\geq 80$ лет	Увеличение концентрации в плазме	Оранжевый	Желтый	Желтый
Возраст $\geq 75$ лет	Увеличение концентрации в плазме	Желтый	Желтый	Желтый
Вес $\leq 60$ кг	Увеличение концентрации в плазме	Желтый	Желтый	Желтый
Почечная функция	Увеличение концентрации в плазме	Желтый	Желтый	Желтый

Другие  
причины  
повышения  
риска  
кровотечения



Фармакодинамические взаимодействия – антиагрегантные препараты, НПВС  
 Лечение системными кортикостероидами  
 Другие антикоагулянты  
 Недавно перенесенная операция на критическом органе (головной мозг, глаз)  
 Тромбоцитопения (например, химиотерапия)  
 HAS-BLED  $\geq 3$

Красный = противопоказано; оранжевый = коррекция дозы; желтый = рассмотрите снижение дозы, если присутствуют два одновременных желтых взаимодействия

НПВС = нестероидные противовоспалительные средства

Heidbuchel H et al. Eurpace 2013;15:625–51

# Реальная клиническая практика: Дабигатран лучше назначать пациентам, принимающим аторвастатин или розувастатин

Statin	No. (%)		OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
	Cases <i>n</i> = 1117	Controls <i>n</i> = 4465		
Atorvastatin, pravastatin, fluvastatin or rosuvastatin (ref)	984 (88.1)	4069 (91.1)	1.00	1.00
Simvastatin or lovastatin	133 (11.9)	396 (8.9)	1.39 (1.13–1.71)	1.46 (1.17–1.82)

**Association between statin use and ischemic stroke  
or major hemorrhage in patients taking dabigatran  
for atrial fibrillation**

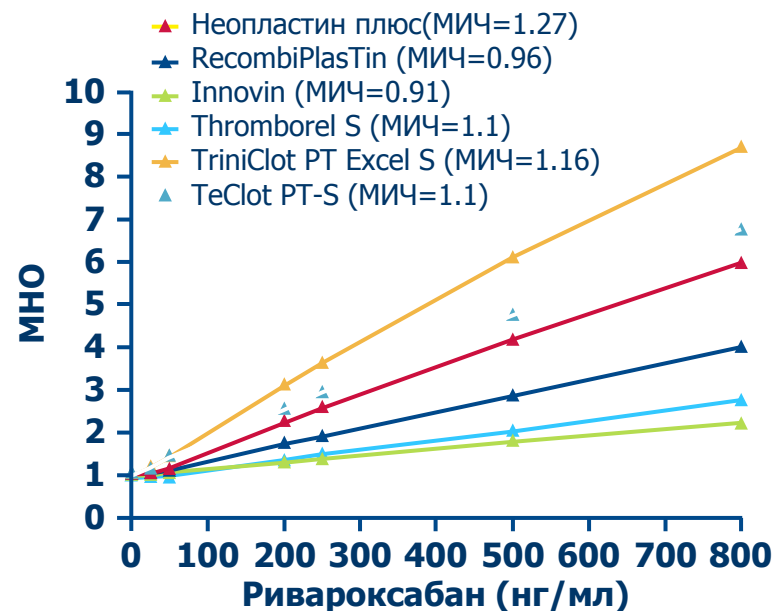
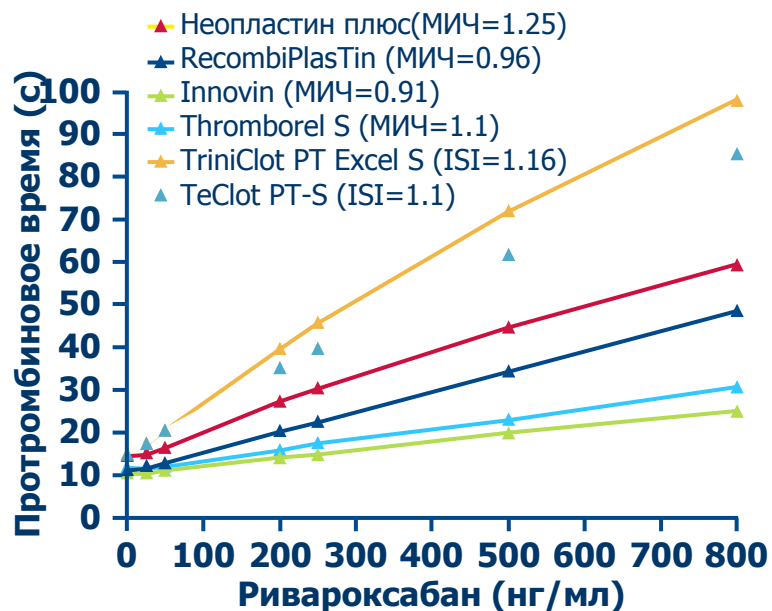
*CMAJ* 2016. DOI:10.1503/  
cmaj.160303

Tony Antoniou PhD, Erin M. Macdonald MSc, Zhan Yao MSc, Simon Hollands MSc, Tara Gomes MHSc,  
Mina Tadrous PharmD PhD, Muhammad M. Mamdani PharmD MPH, David N. Juurlink MD PhD;  
for the Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network

# Измерение антикоагулянтного эффекта НОАК

	<b>Дабигатран</b>	<b>Апиксабан</b>	<b>Ривароксабан</b>
ПВ	Не может использоваться	Не может использоваться (кроме TriniCLOT PT Excel S )	Удлинено: может указывать на чрезмерный риск кровотечения , но требуется местная калибровка (оптимально Неопластин/Неопластин плюс, нельзя Инновин)
МНО	Не может использоваться	Не может использоваться	Не может использоваться
АЧТВ	<b>&gt;2-2,5x ВГН: предполагается чрезмерный риск кровотечения</b>	Не может использоваться	Не может использоваться
ТВ		Не может использоваться	Не может использоваться
Hemoclot (dTT)	>200 нг/мл ≥65с: чрезмерный риск кровотечения	Не может использоваться	Не может использоваться
Анализ анти-FXa	Не используется	Количественный; нет данных о пороговых значениях для кровотечения или тромбоза (1,4-4,8Ед/мл)	Количественный; нет данных о пороговых значениях для кровотечения или тромбоза (6-239 мкг/л)
Экариновое время свертывания	>3x ВГН: чрезмерный риск кровотечения	Не используется	Не используется

# ПВ и МНО



- Дозозависимое удлинение ПВ
  - Используемый реагент влияет на результат
  - Не следует использовать МНО
  - Результаты должны быть представлены в виде концентрации Ривароксабана в плазме
- Схожие результаты были получены для Апиксабана и Дарексабана

Perzborn, unpublished results; see also: Samama *et al*, 2010; Hillarp *et al*, 2011  
МИЧ – международный индекс чувствительности



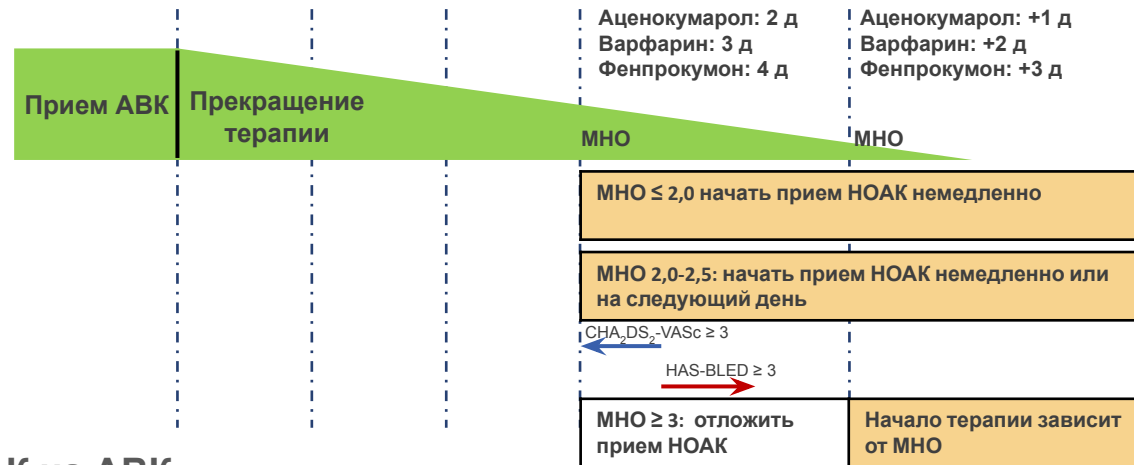
# Измерение антикоагулянтного эффекта НОАК

- Рутинное мониторирование системы свертывания не требуется, но в экстренных ситуациях может потребоваться количественная оценка воздействия препарата:
  - Серьезные кровотечения и тромботические осложнения
  - Экстренная операция
  - Почечная или печеночная недостаточность
  - Возможное межлекарственное взаимодействие
  - Предполагаемая передозировка

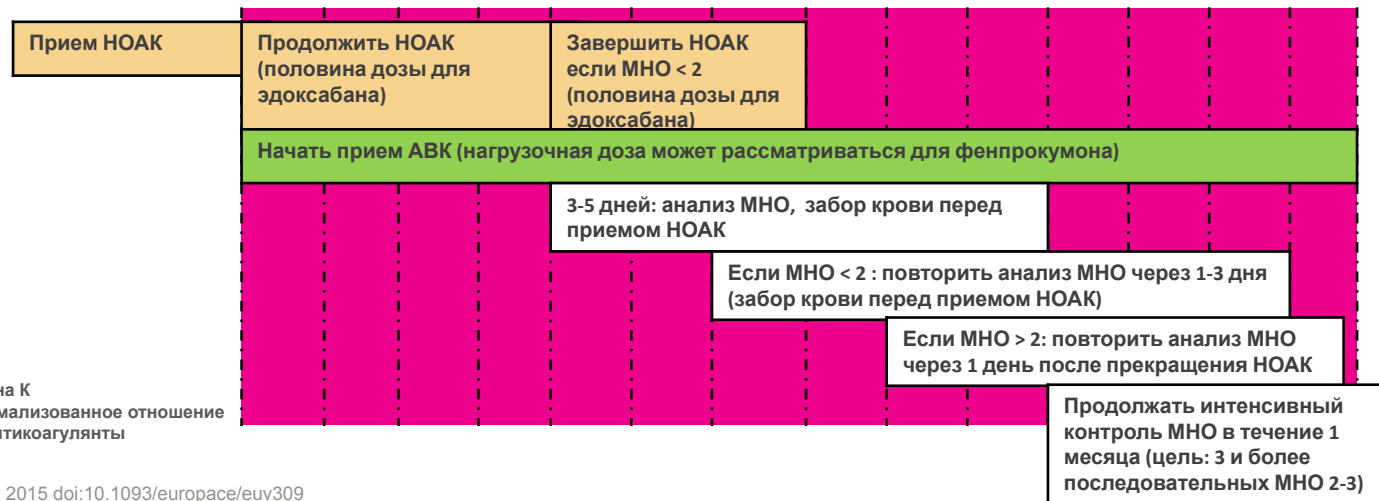
**Нет алгоритмов изменения режима дозирования!!!**

# Переходы с АВК на НОАК и с НОАК на АВК

## с АВК на НОАК



## с НОАК на АВК



АВК – антагонисты витамина К  
 МНО – международное нормализованное отношение  
 НОАК – новые оральные антикоагулянты

# Как справляться с ошибками приема

Ошибка приема	Рекомендации
Пропуск дозы:	2 р/д: примите пропущенную дозу не позднее, чем через 6 ч после планируемого приема. Если это невозможно, пропустите прием и примите следующую планируемую дозу  1 р/д: примите пропущенную дозу не позднее, чем через 12 ч после планируемого приема. Если это невозможно, пропустите прием и примите следующую планируемую дозу
Двойная доза:	2 р/д: пропустите следующий плановый прием и начните прием 2 р/д через 24 часа  1 р/д: продолжайте прием как обычно
Неуверенность в приеме:	2 р/д: продолжайте прием как обычно  1 р/д: примите еще одну дозу, затем продолжайте прием как обычно

Не нарушать целостность капсулы - для Дабигатрана!

# Диспепсия - как бороться?

## по данным исследования RELY-ABLE

- Ничего не делать (-26,7/27,5%)
- ИПП (-91,3/89,1%)
- Прием с пищей (-87,7/89,2%)
- Прием с большим объемом жидкости (-87,8/95,6%)
- Антациды (-98,5/89,3%)
- H<sub>2</sub>-блокаторы (-91,1/82,5%)
- Отмена Даби (-66/75%)
- Выполнить ЭГДС



# CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians

CHEST  
ONLINE

Perioperative Management of Antithrombotic Therapy : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

James D. Douketis, Alex C. Spyropoulos, Frederick A. Spencer, Michael Mayr, Amir K. Jaffer, Mark H. Eckman, Andrew S. Dunn and Regina Kunz

Chest 2012;141:e326S-e350S  
DOI 10.1378/chest.11-2298

The online version of this article, along with updated information and services can be found online on the World Wide Web at:  
[http://chestjournal.chestpubs.org/content/141/2\\_suppl/e326S.full.html](http://chestjournal.chestpubs.org/content/141/2_suppl/e326S.full.html)

Supplemental material related to this article is available at:



EUROPEAN  
SOCIETY OF  
CARDIOLOGY®

Europace (2013) 15, 625–651  
doi:10.1093/europace/eut083

**EHRA PRACTICAL GUIDE**

## European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation

Downloaded from [chestjournal.chestpubs.org](http://chestjournal.chestpubs.org) by guest on February 10, 2012  
© 2012 American College of Chest Physicians

*Chest 2012;141:e326S-e350S*

# Плановые операции у больных, получающих ОАК

## Ситуации, когда АТТ (любую!!!) можно не отменять

### Вариант – приостановка АТТ (на 1-2 дня)

Категория риска кровотечений	Вид вмешательства
Не требуется прекращение приема антикоагулянтов и антиагрегантов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стоматологические процедуры               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Экстракция 1-3 зубов</li> <li>- Хирургия пародонта</li> <li>- Вскрытие абсцесса</li> <li>- Установка импланта</li> </ul> </li> <li>• Офтальмологические операции (вмешательства по поводу катаракты или глаукомы)</li> <li>• Эндоскопия диагностическая, без хирургического вмешательства</li> <li>• <b>Поверхностные операции (напр., небольшие дерматологические вмешательства, вскрытие абсцесса)</b></li> </ul>

**Все остальные виды вмешательств требуют отмены антикоагулянтов, клопидогрела, иногда аспирина**

# Пациент принимает антикоагулянты

«Большая» хирургия – всегда отмена

- **Если принимает дабигатран/ривароксабан или апиксабан** ничем заменять не надо (отмена – операция – возобновление)
- **Если принимает варфарин** – при высоком тромботическом риске замена на НМГ (отмена – НМГ – операция – возобновление (НМГ+варфарин))

# Пациент принимает варфарин: очень высокий риск тромбоза в переоперационном периоде

## *Пациенты с протезированными клапанами*

- Любые протезы митрального клапана
- «Старые» протезы аортального клапана (монодисковый откидной, шаровый)
- Недавно перенесенное ОНМК или ТИА (последние 6 месяцев) при любом типе протеза

## *Пациенты с мерцательной аритмией*

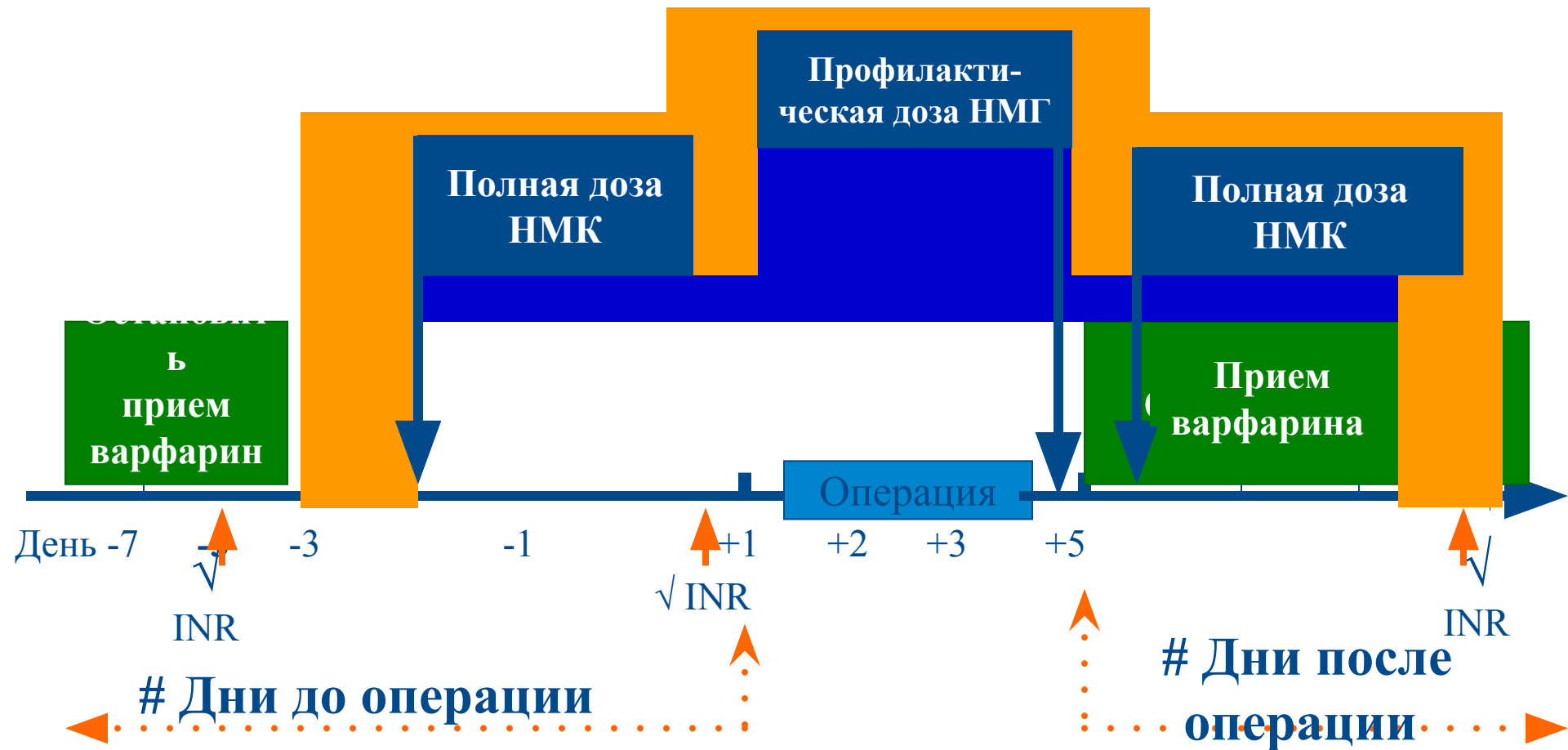
- Индекс CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc более или равен 5
- ОНМК или ТИА (3 месяца)
- Ревматизм

## *Пациенты с венозными ТЭ*

- Эпизод венозной ТЭ в последние 3 месяца
- Выраженная тромбофилия – дефицит протеинов C, S, AT, АФЛС



# Антикоагулянтный МОСТИК



# Когда прекращать прием ПОАК перед плановым хирургическим вмешательством

## Последний прием препарата перед плановым хирургическим вмешательством

	Дабигатран		Ривароксабан -Апиксабан-Эдоксабан	
	Низкий риск	Высокий риск	Низкий риск	Высокий риск
	Нет значимого риска кровотечения и/или возможен местный гемостаз: делайте на фоне остаточных концентраций (т.е. $\geq 12$ часов или 24 часов после последнего приема)			
КлКр $\geq 80$ мл/мин	$\geq 24$ час	$\geq 48$ час	$\geq 24$ час	$\geq 48$ час
КлКр 50–80 мл/мин	$\geq 36$ час	$\geq 72$ час	$\geq 24$ час	$\geq 48$ час
КлКр 30–50 мл/мин <sup>a</sup>	$\geq 48$ час	$\geq 96$ час	$\geq 24$ час	$\geq 48$ час
КлКр 15–30 мл/мин <sup>a</sup>	Не показан	Не показан	$\geq 36$ час	$\geq 48$ час
КлКр $< 15$ мл/мин	Нет официального показания к применению			
Нет необходимости для бриджинга с использованием НФГ или НМГ				

**Возобновить – через 24-72 часов после вмешательства (гемостаз!!!), если возобновление отложено – на этот период НМГ в профилактических дозах**

# Классификация хирургических вмешательств по степени риска кровотечения

*EHRA Practical Guide 2015*

Категория риска	Виды вмешательств
Высокий риск кровотечений	<ul style="list-style-type: none"><li>• Катетерная абляция (в т.ч.. сложная левосторонняя абляция)</li><li>• Спинальная или эпидуральная анестезия, люмбальная пункция,</li><li>• Биопсия почек, печени</li><li>• Серьезные ортопедические операции</li><li>• <b>Абдоминальная хирургия</b></li><li>• Торакальная хирургия</li><li>• Трансуретральная резекция простаты</li><li>• Дистанционная ударно-волновая литотрипсия</li></ul>
Вмешательства с высоким риском кровотечений и ТЭО*	<ul style="list-style-type: none"><li>• Сложная левосторонняя абляция (PVI; варианты VT абляции)</li></ul>
<b>Низкий риск кровотечений</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Эндоскопия с биопсией</li><li>• Биопсия простаты или мочевого пузыря</li><li>• Электрофизиологическое исследование, катетерная абляция при правосторонней наджелудочковой тахикардии</li><li>• Не коронарная ангиография (при коронарной ангиографии и ОКС см. раздел по ФП и ОКС)</li><li>• Имплантация кардиостимулятора или ИКД (кроме сложных анатомических условий, напр. ВПС (врожденные пороки сердца))</li></ul>

# Отмена ПОАК перед вмешательствами: лабораторный контроль

Оценить геморрагический риск операции и

СКФ

Рассчитать по таблице сроки отмены ПОАК

Перед операцией оценить параметры свертываемости для более точной оценки?

Отложить вмешательство на 12-14 часов до нормализации параметров коагулограммы?!

Может быть целесообразным:

- Сочетанный прием антиагрегантов
- Спинальная/эпидуральная анестезия
- Операции очень высокого геморрагического риска

# Показания для пероральных антикоагулянтов

Варфарин	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Мерцательная аритмия (МНО 2-3)	Мерцательная аритмия 150 или 110 мг 2 р/д	Мерцательная аритмия 20 или 15 мг 1 р/д	Мерцательная аритмия 2,5 или 5 мг 2 р/д
ТГВ, ТЭЛА (МНО 2-3)	ТГВ, ТЭЛА 150 мг 2 р/д	ТГВ, ТЭЛА (15 мг 2 р/д затем 20 мг 1 р\д)	ТГВ, ТЭЛА (10 мг 2 р\д затем 5 мг 2 р\д)
Внутрисердечный тромбоз (МНО 2-3)			
Вторичная профилактика после ИМ (передний ИМ, аневризма ЛЖ, ↓ФВЛЖ) МНО 2-3			
Протезированные клапаны (МНО 2-3 или 2,5-3,5)			
ОКС (нет МА, нет других показаний к длительной антикоагулянтной терапии) МНО 2-3		ОКС (вместе с АСК и клопидогрелом) – доза 2,5 мг 2 раза в день	
Разнообразные импланты, кардиомиопатии...	<b>после ортопедических операций на н/к– 220 мг 1 р/д</b>	<b>после ортопедических операций на н/к (10 мг 1 р\д)</b>	<b>после протезирования суставов (2,5 мг 2 р/д)</b>

# Нет доказательств для других антикоагулянтов (1)

## RE-ALIGN: Дабигатран против Варфарина у пациентов с механическими протезами клапанов

Достоверное увеличение числа кровотечений

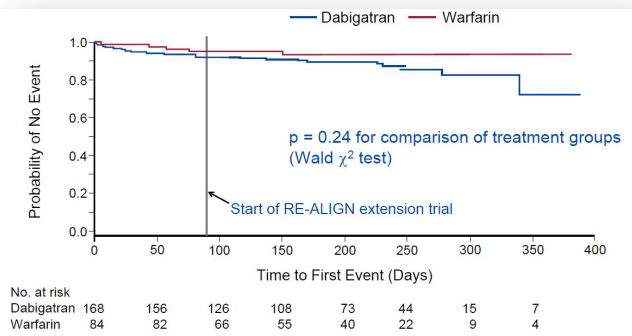
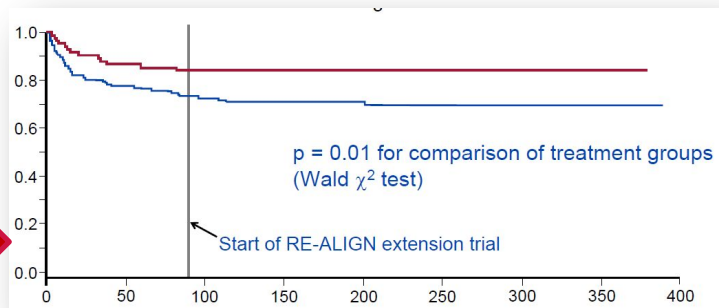


Table 4. Adjudicated Efficacy and Safety Outcomes in the Initial and Extended Trials in the Intention-to-Treat Population.\*

Outcome	Population A		Population B		All Patients		Hazard Ratio (95% CI) <sup>†</sup>	P Value <sup>‡</sup>
	Dabigatran (N=133)	Warfarin (N=66)	Dabigatran (N=35)	Warfarin (N=18)	Dabigatran (N=168)	Warfarin (N=84)		
	<i>number of patients (percent)</i>							
Death	1 (1)	2 (3)	0	0	1 (1)	2 (2)	0.25 (0.02–2.72)	0.26
Stroke	9 (7)	0	0	0	9 (5)	0	NA	NA
Systemic embolism	0	0	0	0	0	0	NA	NA
Transient ischemic attack	2 (2)	2 (3)	1 (3)	0	3 (2)	2 (2)	0.75 (0.13–4.49)	0.75
Myocardial infarction	1 (1)	0	2 (6)	0	3 (2)	0	NA	NA
Death, stroke, systemic embolism, or myocardial infarction	11 (8)	2 (3)	2 (6)	0	13 (8)	2 (2)	3.37 (0.76–14.95)	0.11
Death, stroke, transient ischemic attack, systemic embolism, or myocardial infarction	12 (9)	4 (6)	3 (9)	0	15 (9)	4 (5)	1.94 (0.64–5.86)	0.24
Valve thrombosis without symptoms	2 (2)	0	3 (9)	0	5 (3)	0	NA	NA
<b>Bleeding</b>								
Any	35 (26)	8 (12)	10 (29)	2 (11)	45 (27)	10 (12)	2.45 (1.23–4.86)	0.01
Major	7 (5)	2 (3)	0	0	7 (4)	2 (2)	1.76 (0.37–8.46)	0.48
Major with pericardial location	7 (5)	2 (3)	0	0	7 (4)	2 (2)	1.76 (0.36–8.45)	0.48

\* NA denotes not applicable.

<sup>†</sup> Hazard ratios are for all the patients in the dabigatran group as compared with all those in the warfarin group.

<sup>‡</sup> P values were calculated with the use of the Wald chi-square test.

# ESC 2017: механические протезы клапанов – только АВК

- **Варфарин пожизненно всем больным (МНО 3 МК, МНО 2,5 АК) – IB**
- Эпизод ТЭ на фоне антикоагулянтов – к варфарину добавить АСК 75-100 мг – IIaC
- Сочетание варфарина с АСК больным с протезами и атеросклерозом – IIbC
- Терапия «моста» НМГ/НФГ в случае прерывания показана всем больным – IC
- Тройная терапия (варфарин+АСК+клопидогрел) на 1 мес после ЧКВ (независимо от типа стента и клинической ситуации – ОКС/плановое ЧКВ) – IIaB
- Продленная тройная терапия в ситуациях высокого тромботического риска (ЧКВ по поводу ОКС/анатомические особенности) – IIaB
- Двойная терапия после ЧКВ (АВК+клопидогрел) при высоком геморрагическом риске - IIaA

АВК с МНО 3,0 механический протез МК - IB

АВК с МНО 2,5 механический протез АК без ФР - IB

АВК с МНО 3,0 мех протез АК + МА, Э, ФВ ЛЖ, старые «шаровые» протезы - IB

АСК 75-100 мг дополнительно к АВК при механических протезах - IA

Nishimura, et al.  
2017 AHA/ACC Focused Update on VHD

2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for  
the Management of Patients With Valvular Heart Disease

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

# Ревматический стеноз МК

## только варфарин!!!



ESC

European Society  
of Cardiology

European Heart Journal (2017) 38, 2739–2786  
doi:10.1093/eurheartj/ehx391

ESC/EACTS GUIDELINES

### 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease

The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of  
the European Society of Cardiology (ESC) and the European  
Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Показания	Диапазон МНО	Уровень рекомендаций
Ревматический стеноз МК +ФП	2,0 – 3,0	1A
Ревматический стеноз МК + синусовый ритм + эмболии в анамнезе и/или тромбоз ЛП	2,0 – 3,0	1C
Ревматический стеноз МК + Синусовый ритм + ЛП > 50 мм/60 мл или спонтанное эхоконтрастирование (1A)	2,0 – 3,0	IIaC
<del>Ревматический порок +МА</del> +тромбоз (на фоне АК)	2,5 – 3,5	1C



# ESC 2017: биопротезы

## Если антикоагулянт – то АВК

### 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease

The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

- Варфарин пожизненно всем больным при наличии дополнительных показаний к антикоагулянтам – IC
- Варфарин на три месяца после протезирования митрального или трикуспидального клапанов – IIaC
- АСК 75-100 мг на первые три месяца после протезирования АК – IIaC
- Варфарин на первые три месяца после протезирования аортального клапана – IIbC
- Чрескожная имплантация АК – ДААТ на 3-6 мес, затем монотерапия антиагрегантом при отсутствии доп показаний к антикоагулянтам – IIaC/или сразу монотерапия при высоком геморрагическом риске - IIbC

АСК всем больным с биопротезами АК/МК - IIaB

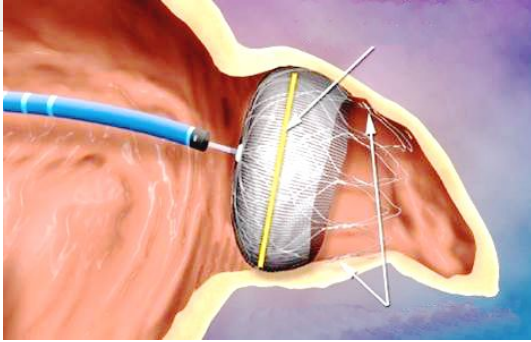
АВК на 3-6 мес всем больным с биопротезами (МК/АК) при низком риске кровотечений - IIaB

Nishimura, et al.  
2017 AHA/ACC Focused Update on VHD

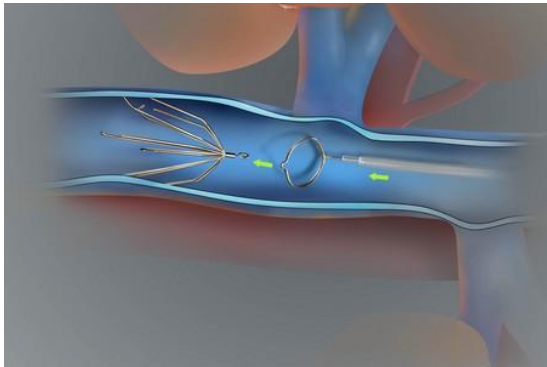
2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease

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

# ПОАК - нет доказательной базы (3)

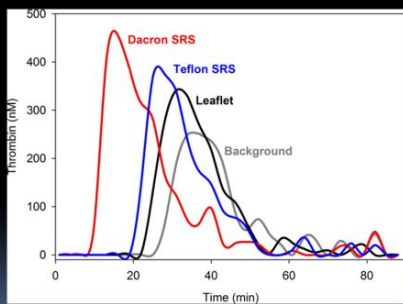


- **Имплантация окклюдера в УЛП: варфарин на 1,5-3 месяца**



- **Имплантация кава-фильтра: варфарин на 3 месяца**  
(продолжить на неопределенно долгий срок?)

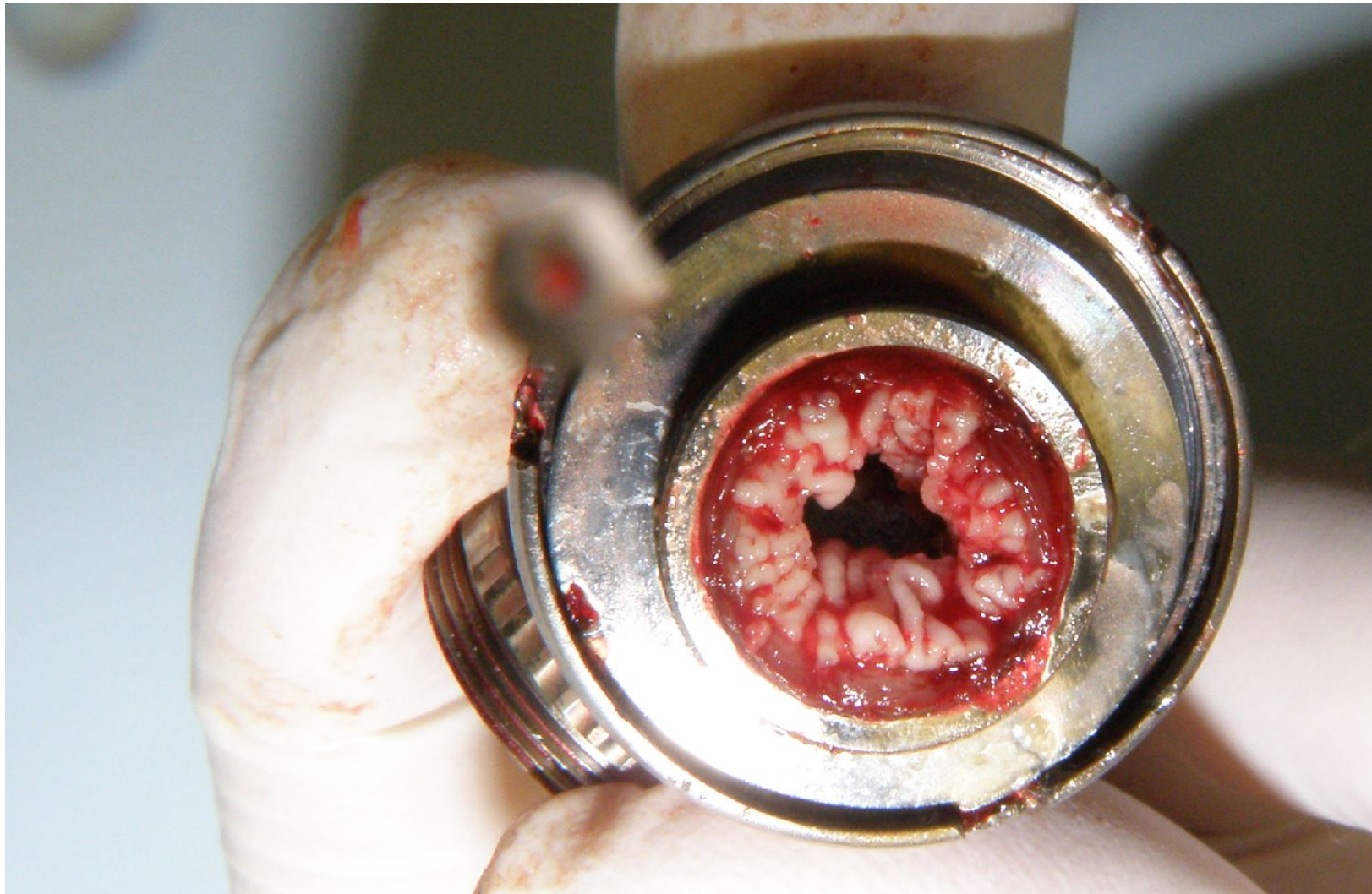
Генерация тромбина под действием искусственных структур



Iqbal H. Jaffer et al. J Am Heart Assoc 2015;4:e002322

- **Прочие импланты при наличии показаний к антикоагулянтам**

Имплантируемые устройства вспомогательного кровообращения требуют антикоагулянтного сопровождения



# Антитромботическое сопровождение устройств вспомогательного кровообращения

- Нет крупных исследований
- Частота тромбозов от 5 до 40%
- Наиболее часто рекомендуется сочетание:
  - АСК (81-325 мг/с)/клопидогрел (75 мг/с)
  - **ВАРФАРИН (МНО 2-3)**

# Тактика ведения больного с тромбозом левого желудочка

- Активное выявление тромбоза левого желудочка (золотой стандарт – МРТ с гадолиниевым усилением)
- **Лечение непрямыми антикоагулянтами (варфарином)**  
**МНО 2-3** – не менее 6 мес, с последующей оценкой наличия тромба
- Решение об отмене варфарина принимается после исчезновения тромба или при очень высоком риске кровотечения

# **Беременность – нет доказательной базы ПОАК (5)**

- **Варфариновая эмбриопатия (гипоплазия хрящевой ткани) с разными фенотипическими проявлениями – около 6% новорожденных**
- **При наличии механических протезов клапанов – варфарин самый безопасный АК для матери**
  - варфарин: тромбозы/эмболии 2,9-3,9%
  - НМГ: тромбозы/эмболии 4-16%
  - НФГ: тромбозы/эмболии 13-33%, риск остеопороза и тромбоцитопении

# АССР, 2012

**Если беременной антикоагулянты назначены не в связи с механическими клапанами (ТГВ/ТЭЛА, ревматизм, тромбофилии...)**

- НМГ предпочтительнее НФГ (1B)
- НМГ предпочтительнее АВК в первом (1A), втором и третьем (1B) триместрах
- При планировании беременности рекомендуется ранее проведение теста на беременность для своевременной замены АВК а НМГ
- Запрещены ПОАК (1C)

## Management of Pregnancy in Patients With Complex Congenital Heart Disease

A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association

- $\leq 5$  мг/день – вести беременность не варфарине
- $> 5$  мг/день – в первом триместре заменить варфарин на НФГ (в\в кап, АЧТВ 2ВГН) или п\к НМГ 2 р\д в лечебных дозах – 1 мг/кг 2 р\д для эноксапарина (антиХа активность 0,8-1,2 Ед/мл через 4-6 часов после введения!!!, 0,6 Ед/мл перед введением?)
- п\к НФГ не рекомендуется
- С начала 2-го триместра все переводятся на варфарин
- Минимум еженедельный контроль МНО, АЧТВ или антиХа (в зависимости от препарата)
- Всем АСК 75-100 мг
- Перед родами отменить варфарин за 1 неделю, если роды на варфарине – только кесарево сечение
- Часто преждевременные рода, целесообразно с 32-34 недели перевести на НМГ/НФГ
- НМГ отменить за 36 часов до родов, начать НФГ, с момента начала родов – отменить НФГ
- Возобновить НФГ через 6-8 часов после родов, варфарин через 48? часов



# Choice of the aortic/mitral prosthesis in favour of a bioprosthesis *(continued)*

Recommendations	Class	Level
A bioprosthesis should be considered in patients for whom there is a low likelihood and/or a low operative risk of future redo valve surgery.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Биопротез может быть рассмотрен для молодых женщин планирующих беременность	<b>IIa</b>	<b>C</b>
A bioprosthesis should be considered in patients aged >65 years for a prosthesis in the aortic position, or age >70 years in a mitral position*, or those with life expectancy lower than the presumed durability of the bioprosthesis.	<b>IIa</b>	<b>C</b>

*\* Between 60 and 65 (aortic prosthesis) / 65 and 70 years (mitral prosthesis), both valves are acceptable and the choice requires careful analysis of factors other than age*

# Педиатрия: только варфарин (0,1-0,2 мг/кг) и НМГ (0,5-1,0 Ед/мл антиХа)/НФГ

Нет доказательной базы ПОАК (6)



London Royal Free  
Cardiff and Vale  
University Health Board

## PAEDIATRIC IN-PATIENT WARFARIN TREATMENT CHART

Prescribe warfarin on the in-patient chart, write: "see warfarin treatment chart" and attach this sheet securely to the chart. All doses must be given between 1400 – 1800 hours. If warfarin temporarily withheld write "OMIT" on this chart.

Affix addressograph label here  Name: .....  Hospital number: .....  Date of birth: .....	Ward:	<input type="checkbox"/> New Treatment	<input type="checkbox"/> Continuing Treatment
	Consultant:	<input type="checkbox"/> INR before starting warfarin <input type="checkbox"/> Follow induction information below	Warfarin dose on admission <input type="text"/> Follow local maintenance dosing guidelines
	Weight:	<input type="checkbox"/> Patient/Carer educated <input type="checkbox"/> Yellow booklet given	<input type="checkbox"/> Patient/Carer educated <input type="checkbox"/> Patient has yellow booklet

Duration of warfarin for specific clinical indications	✓	Duration	Target INR (range)
Secondary pulmonary hypertension (Eisenmenger)		Long-term	1.8 (1.5 - 2.0)
Primary pulmonary hypertension		Long-term	2.5 (2.0 - 3.0)
Atrial arrhythmia		Long-term	2.5 (2.0 - 3.0)
Fontan TCPC		Long-term	2.5 (2.0 - 3.0)
Dilated cardiomyopathy		Long-term	2.5 (2.0 - 3.0)
DVT & PE		3 months then haematology review	2.5 (2.0 - 3.0)
Recurrent VTE		Long-term	2.5 (2.0 - 3.0)
Prosthetic valve		Long-term	3.0 (2.5 - 3.5)
Other (specify)			

New/existing medicines which may affect INR (see BNFC)

PAEDIATRIC WARFARIN

# Нет доказательной базы для назначения ПОАК: фибрилляция предсердий плюс...

- **Механические протезы клапанов**
- Биологические протезы клапанов
- **Ревматические пороки сердца**
- Кардиомиопатии
- Разнообразные импланты
- Тромбоз полости ЛЖ
- **Беременность/педиатрия**
- **ХБП 4 - 5 ст**





Контроль МНО –  
«неудобная»  
особенность варфарина

**или важнейшая  
характеристика, а  
еще и полезный  
«побочный эффект»?**



# Выбор ВАРФАРИНА вместо ПОАК: когда необходимость контроля, перевешивает удобство

- Пожилые +
- ХБП +
- Лекарственные взаимодействия +
- Высокий геморрагический риск +

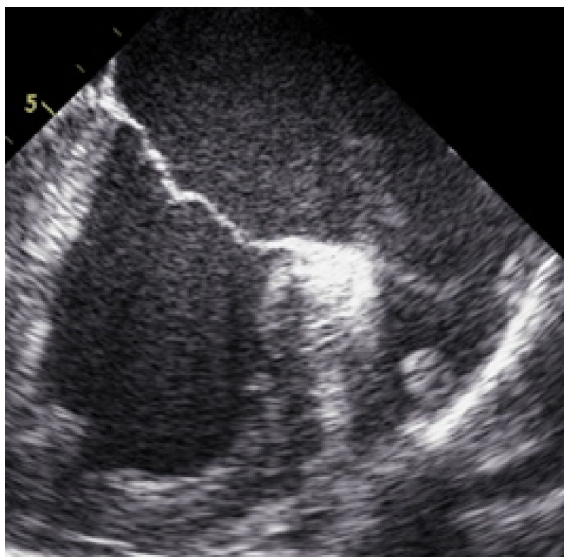


Очень много никогда не будет хорошо, очень мало всегда не достаточно



Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования  
«Центральная государственная медицинская академия»  
Управления делами Президента Российской Федерации

# Алгоритм назначения антикоагулянтов при фибрилляции предсердий: ИТОГИ 2017



**И.В.Зотова**  
Кафедра терапии, кардиологии  
и функциональной диагностики  
ФГБУ ДПО «ЦГМА»  
УД Президента РФ

## Шаг №1: оценка показаний к антикоагулянтам у пациента с ЛЮБОЙ формой фибрилляции или трепетания предсердий

Механические протезы клапанов сердца

Ревматические пороки сердца, ГКМП, биологические протезы клапанов, реконструктивные внутрисердечные операции, неревматические пороки

**Высокий  
риск ТЭО**

Отсутствие значимой патологии клапанов сердца

Оценка по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2 (мужчины) ≥3 (женщины) – высокий риск
- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=1 (мужчины) 2 (женщины) – умеренный риск
- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=0 (мужчины) 1 (женщины) – низкий риск

### CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Застойная сердечная недостаточность / ФВ ЛЖ ≤40%	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст ≥75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт / ТИА / ТЭ в анамнезе	2
СС заболевание [инфаркт миокарда в анамнезе, заболевания периферических артерий, атероматоз аорты]	1
Женский пол	1
Возраст 65-74	1

# Шаг№2 Оценить риск развития кровотечений для коррекции риска - 2017

Модифицируемые факторы риска	Немодифицируемые факторы риска
АГ (систолическое АД > 160 мм рт.ст.)	Возраст (>65 лет) (≥75 лет)
Лабильное МНО (ВЦД < 60%)	Тяжелое кровотечение в анамнезе
НПВС/антиагреганты	Инсульт в анамнезе
≥8 порций алкоголя в неделю	Гемодиализ/трансплантация почки
<b>Потенциально модифицируемые факторы риска</b>	Цирроз печени
Анемия	Онкологические заболевания
Почечная или печеночная недостаточность	Генетические факторы (CYP2C9, VKORC)
Тромбоцитопения	
<b>Два и более некорректируемых ФР – высокий риск развития кровотечений (АССР. 2016)</b>	<b>Биомаркеры:</b> Вч тропонин Ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15) Креатинин/СКФ



# Шаг №3: оценить противопоказания к антикоагулянтам – 2017

<b>Абсолютные</b>	<b>Относительные</b>	
Продолжающееся кровотечение	<b>Геморрагический инсульт (7 дн.и более) – оптимально возобновить через 10 недель?!</b>	
Геморрагический инсульт (менее 7 дн)	Ишемический инсульт (3 – 28 дн)	
Ишемический инсульт (менее 3 дн)	Гемофилия/геморрагические диатезы/тромбоцитопения/анемия/дефицит пр. C и S/ др. болезни крови	
Документированная аллергия	Опухоль/травма спинного мозга	
Печёночная недостаточность (С по Чайлд-Пью)	Операция/ биопсия в предшествующие 6 нед, пункция артерии	
<del>Потребность в гемодиализе</del>	<b>Внутренние кровотечения в предшествующие 3 мес (после ЖКК возобновить на 7-15 день)</b>	

**При наличии любого из относительных противопоказаний – РЕШЕНИЕ О НАЗНАЧЕНИИ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИНИМАЕТ КОНСИЛИУМ**

Цирроз печени с ВРВ пищевода/печеночная недостаточность	
Аневризма аорты, перикардит, инфекционный эндокардит	
Злокачественные новообразования	
Неконтролируемая АГ	
Беременность, менструации	
Склонность к падениям/травмоопасная деятельность	
Потребность в гемодиализе	

# Профилактика тромбоэмболических осложнений при ФП, ESC 2016 – без изменений в 2018!!!

Механические протезы клапанов сердца, умеренный/тяжелый митральный стеноз – антагонисты витамина К	I B
ГКМП, ревматизм, биологические протезы, реконструктивные внутрисердечные операции у пациента с ФП – обязательно назначение АК	I B
АК рекомендованы всем пациентам мужского пола с ФП если $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$	I A
АК рекомендованы всем пациенткам женского пола с ФП если $CHA_2DS_2-VASc \geq 3$	I A
Мужчины с ФП и $CHA_2DS_2-VASc=1$ на основании оценки риска кровотечения и предпочтений пациента следует рассмотреть использование АК	IIa B
Женщины с ФП и $CHA_2DS_2-VASc=2$ на основании оценки риска кровотечения и предпочтений пациента следует рассмотреть использование АК	IIa B
У пациентов с ФП с низким риском (0 баллов мужчины и 1 балл женщины) антитромботические препараты не назначаются (исключение – РЧА/кардиоверсия)	III B
Правила назначения антикоагулянтов при трепетании предсердий такие же, как при ФП	I B
Монотерапия антиагрегантами не рекомендуется ни при каком риске инсульта	III A

# Выбор антикоагулянта: ключевые моменты

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**

# ПОАК и ФП - нет доказательной базы (2)

ПОАК при клапанной патологии и кардиомиопатиях (EHRA, 2015)

Заболевание	Возможность ПОАК
Механические клапаны	Однозначно нет
Умеренный и тяжелый МС ревматического генез	Однозначно нет
Легкий/умеренный порок другого типа (не ревматический)	Возможно
Тяжелый АС	Возможно? (данных не достаточно)
Биологические протезы	Возможно? (после 3 месяцев приема варфарина) – данных не достаточно
Валвулопластика МК	Возможно? (после 3-6 месяцев приема варфарина) – данных не достаточно
ГКМП	Возможно?, нет данных проспективных исследований
Чрескожная пластика/имплантация АК	Возможно?, нет данных проспективных исследований

# ПОАК и ХБП 4-5: нет доказательной базы

## Оценить функцию почек ДО начала лечения

- СКФ < 15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> – варфарин (КОНСИЛИУМ!)

**ПОАК запрещены**

- СКФ 15-29 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> – варфарин или ривароксабан или апиксабан в сниженной дозе (КОНСИЛИУМ!)

- СКФ ≥30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> – варфарин / или любой ПОАК дабигатран или ривароксабан или апиксабан

**В РКИ с ПОАК не включали  
пациентов с ХБП 4-5,  
только ФК исследования**

# Выбор антикоагулянта, шаг третий: анамнез приема антикоагулянтов

**Если пациент ранее не получал АК и нет ограничений для назначение ПОАК – предпочтительным является выбор одного из ПОАК перед антагонистами витамина К, ESC 2016**

**I A**

Основной выбор	У больных с подобранной терапией варфарином (TTR >70%) есть смысл продолжить лечение с тщательным его мониторингом
Следующий выбор	Замена на НОАК рекомендована при следующих обстоятельствах <ul style="list-style-type: none"> <li>• серьезные кровотечения,</li> <li>• ишемический инсульт на фоне варфарина</li> <li>• индивидуальный выбор и предпочтения больного</li> </ul>

# Рекомендации ESC, 2016:

## пациенты с высоким риском развития ЖКК

У больных с высоким риском развития ЖКК предпочтительно **не использовать** дабигатран 150 мг 2 р/д, ривароксабан 20 мг 1 р/д или эдоксабан 60 мг 1 р/д

In patients at high-risk of

60 mg once daily.

IIa

B

- Дабигатран 110 мг 2 р/д или Апиксабан 5 мг 2 р/д – препараты первого выбора для пациентов с неклапанной ФП и высоким риском развития ЖКК

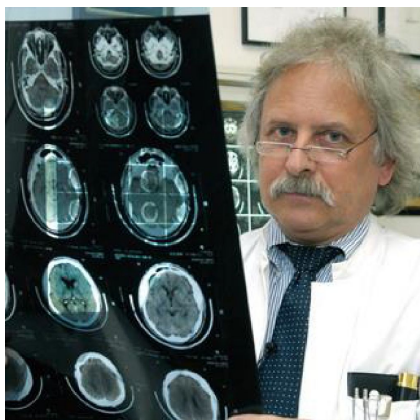
### Prevention

#### Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1

Hans-Christoph Diener<sup>1\*</sup>, James Aisenberg<sup>2</sup>, Jack Ansell<sup>3</sup>, Dan Atar<sup>4</sup>, Günter Breithardt<sup>5</sup>, John Eikelboom<sup>6</sup>, Michael D. Ezekowitz<sup>7,8,9</sup>, Christopher B. Granger<sup>10</sup>, Jonathan L. Halperin<sup>11</sup>, Stefan H. Hohnloser<sup>12</sup>, Elaine M. Hylek<sup>13</sup>, Paulus Kirchhof<sup>14,15</sup>, Deirdre A. Lane<sup>16</sup>, Freek W.A. Verheugt<sup>17</sup>, Roland Veltkamp<sup>18</sup>, and Gregory Y.H. Lip<sup>19,20</sup>

# Пациент с фибрилляцией предсердий и ТИА или ишемическим инсультом

**Внутричерепные кровоизлияния исключены по данным МРТ или КТ**

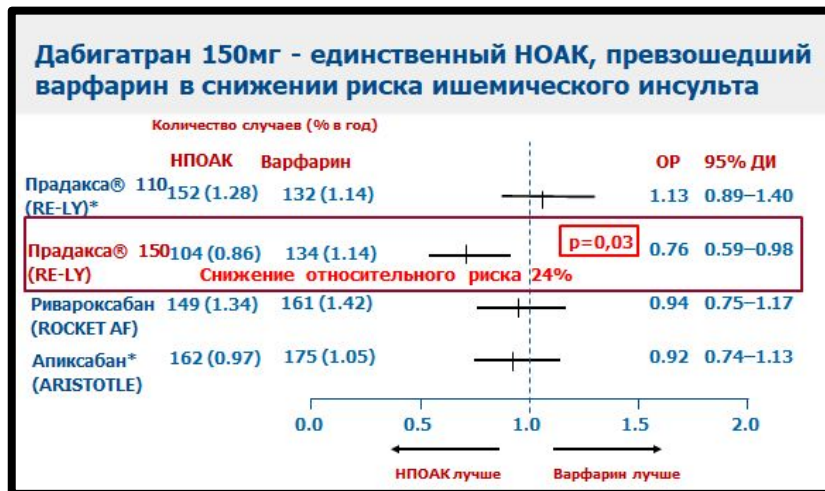




## Выбор ПОАК, инсульт Рекомендации EHRA 2015, ESC 2016:

### НМК:

- Любой ПОАК...
- Если НМК на фоне адекватной АК терапии – Дабигатран 150 мг 2 р/д (уровень доказанности – С)
- Проблемы с глотанием – ривароксабан/апиксабан (вскрывать капсулу)



**При высоком риске развития инсульта, если позволяет клиническая ситуация, предпочтителен выбор Дабигатрана (Прадакса) в дозе 150 мг 2 р/д**

# Тактика инициации

## антикоагулянтов

### Рассмотреть возобновление АК после ВЧК

- ВЧК на фоне варфарина, особенно если была передозировка
- Травматический генез или другая устранимая причина
- Молодой возраст
- Хороший контроль АГ
- Кровоизлияния в базальные ганглии
- Минимальное вовлечение белого вещества мозга
- Хирургически удаленная субдуральная гематома
- Субарахноидальное кровотечение из аневризмы при ее клипировании
- Очень высокий риск ишемического инсульта

### Желательно не назначать АК после ВЧК

- ВЧК на низкой/адекватной дозе ПОАК или без АК
- Пожилой возраст
- Неконтролируемая АГ
- Кортикальное кровоизлияние
- Тяжелое ВЧК
- Множественные микрокровоизлияния (>10)
- Причина ВЧК не может быть устранена
- Алкоголизм
- Необходимость ДААТ

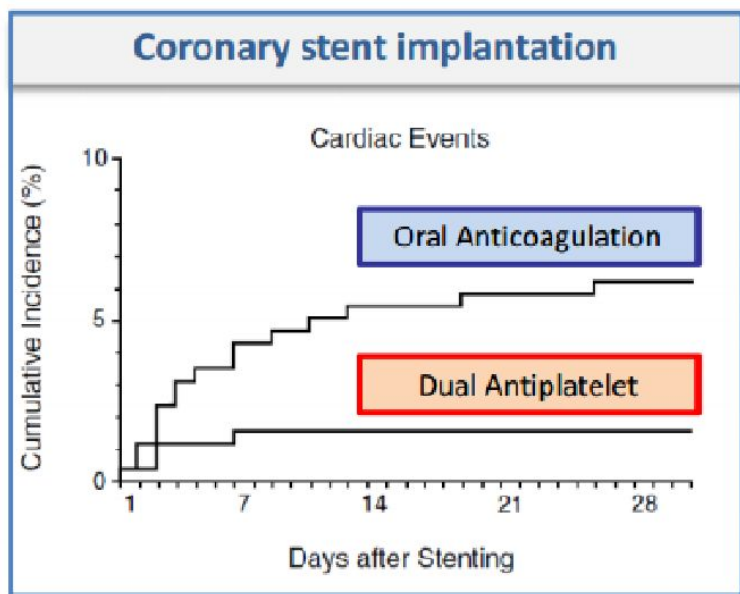
антитромбоцитарная терапия, УЛП – ушко левого

# ФП и стабильная ИБС

- Около 30% больных с ФП имеют ИБС
- Монотерапия ПОАК предпочтительный выбор у больных со стабильным течением ИБС (12 месяцев не было ОКС/ЧКВ)
- В ряде случаев, возможно длительное сочетание ПОАК с АСК у больных со стабильным течением ИБС (на индивидуальной основе и при тщательной оценке пользы такого сочетания)
- **Выбор ПОАК – любой, нет доказанных преимуществ конкретного препарата**, при сочетании с антиагрегантами в сниженной дозе
- Правила назначения ПОАК у больных с ФП и периферическим атеросклерозом такие же

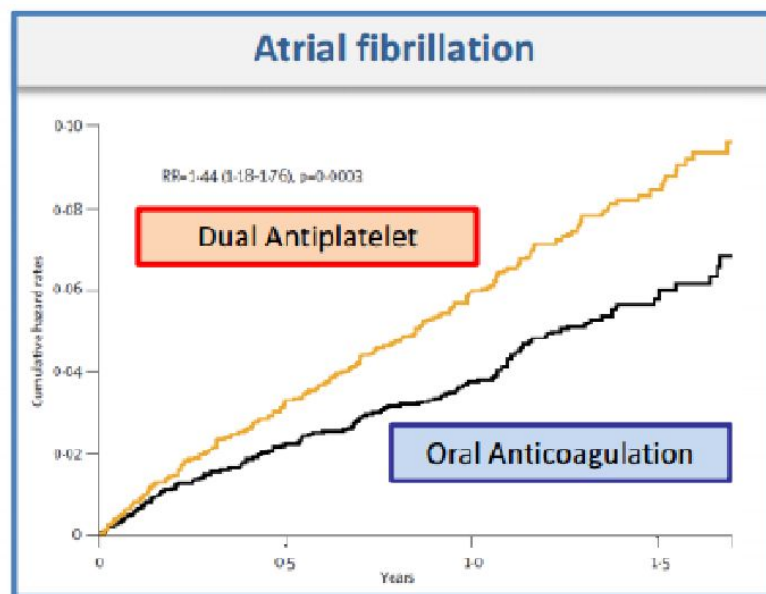
# ОКС любого типа у пациента с ФП: общие принципы

- Никакой из режимов антиагрегантной терапии адекватно не защищает пациента с ФП от развития инсульта
- Никакой из режимов монотерапии антикоагулянтами не снижает риск развития тромбоза стента.



ISAR, NEJM 1996

+



ACTIVE-W Lancet 2006

=

Dual Antiplatelet

+

Oral Anticoagulation

# Умеренный риск развития инсульта у пациента с ОКС перестает быть показанием к антикоагулянтам

- Пациентам с низким/умеренным риском (0-1 балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у мужчин, 1-2 балла у женщин, без клапанной патологии/ГКМП) - пероральная антикоагулянтная терапия может не назначаться (первые 12 месяцев после ОКС), использоваться только двойная антиагрегантная терапия

## Любой тип ОКС (консервативная/инвазивная тактика)

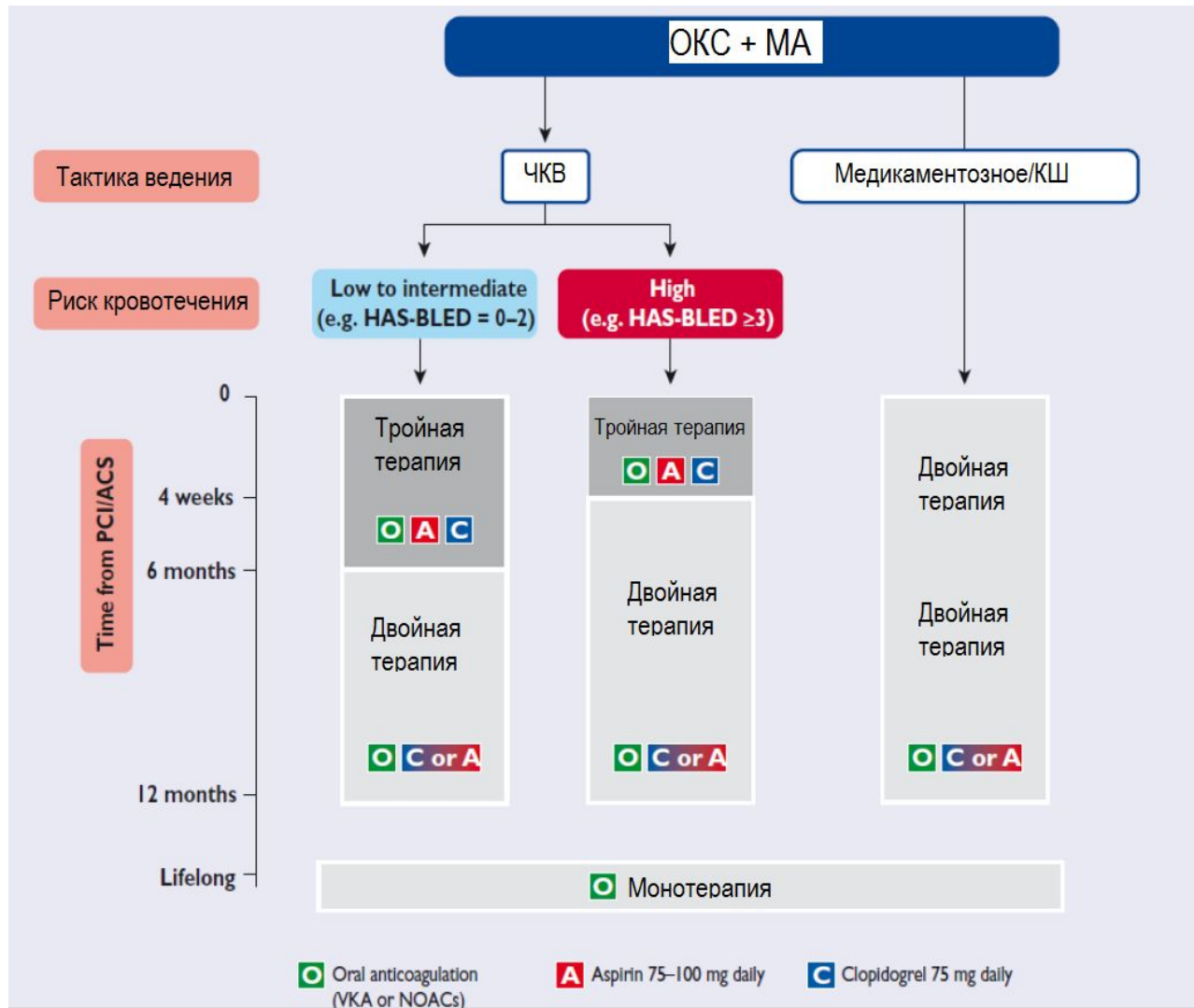
- Тактика определяется типом ОКС, не зависит от наличия ФП
- В остром периоде – парентеральные антикоагулянты по стандартному протоколу
- использовать только двойную антиагрегантную терапию **(АСК + тикагрелор)** в течение 12 месяцев. При невозможности назначения тикагрелора (одышка, брадиаритмии) – АСК в сочетании с клопидогрелом.
- после окончания приема двойной антиагрегантной терапии у больных с умеренным риском развития инсульта – решить вопрос о назначении монотерапии антикоагулянтами (варфарин или ПОАК)

# Высокий риск развития инсульта – ВСЕГДА антикоагулянт плюс антиагреганты

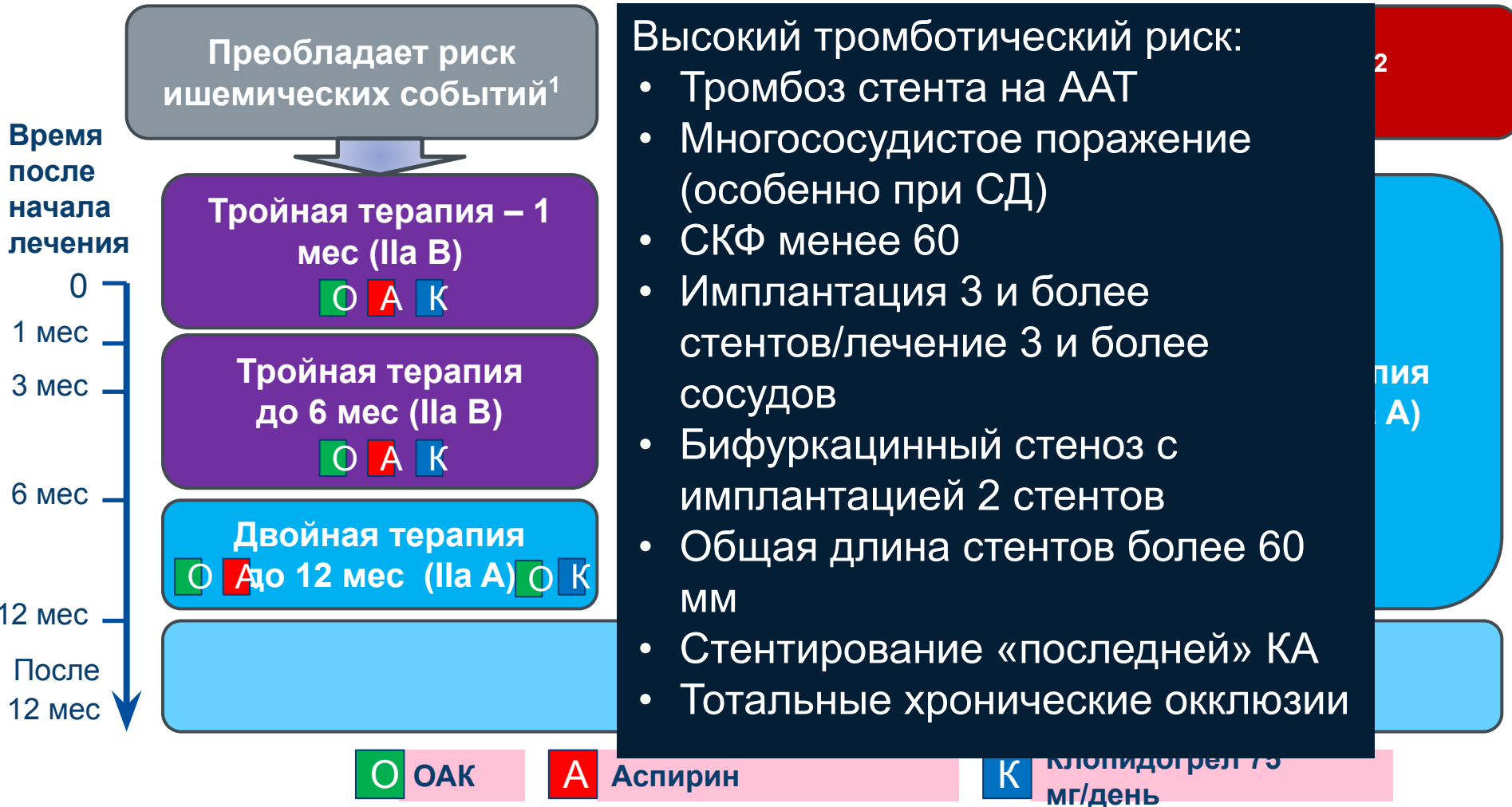
- Длительный прием пероральных антикоагулянтов показан всем пациентом с любым типом ОКС и ФП при наличии высокого риска развития тромбоэмболических осложнений - клапанная патология, ревматизм, ГКМП или  $\geq 2/3$  баллов по шкале  $CHA_2DS_2-VASc$
- АСК в дозах 75-100 мг
- ингибиторы  $P2Y_{12}$  рецепторов –клопидогрел (75 мг в сутки). Назначение тикагрелора в сочетании с антикоагулянтами???
- варфарин - МНО в диапазоне 2,0-2,5 (или 2,5-3,0 у больных с механическими протезами митрального клапана)
- ПОАК в сочетании с антиагрегантами в сниженных дозах (одобренных для профилактики инсульта)
- Всем пациентам показана терапия ингибиторами протонной помпы (на время использования тройной и двойной антитромботической терапии)

Если  $CHA_2DS_2-VASc=1$  балл (2 балла у женщин) - можно ограничиться только ДААТ (АСК+тикагрелор или клопидогрел)

Если  $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$  ( $\geq 3$  у женщин) - обязательно назначение антикоагулянта в сочетании с антиагрегантами (нельзя тикагрелор)



# Антитромботическая терапия после ЧКВ у пациентов, имеющих показания к терапии оральными антикоагулянтами. Рекомендации ESC 2017



1. Высокий риск ишемических событий может определяться ОКС, анатомическими или связанными с процедурой факторами, которые могут повышать риск развития инфаркта миокарда

2. Риск кровотечения следует оценивать по 1093 или ABC



## Правила минимизации геморрагического риска на фоне ДААТ (рекомендации ESC, 2017)

- Радиальный доступ (если выполняется опытным оператором) – IA
- АСК в дозах 75-100 мг IA
- ИПП ВСЕМ в сочетании с ДААТ IB

## Правила минимизации геморрагического риска на фоне тройной ААТ: все плюс...

- **ПОАК (дозы!) вместо АВК**
- Нижний целевой диапазон МНО, ВЦД 65-70%
- Выбор клопидогрела
- Модификация ФР из геморрагических шкал
- Если не выполнялось стентирование – консервативная тактика ведения больного с ОКС или АКШ – двойная терапия (антикоагулянт плюс один агтиагрегант)

# ПОАК: Алгоритм выбора препарата...

Особенности пациента	Выбор НОАК
Пациенты с «неклапанной» ФП моложе 75 лет, при отсутствии ограничений к приему 150 мг дабигатрана	Дабигатран 150
Инсульт в анамнезе на фоне антикоагулянтов	Дабигатран 150
ЖКК в анамнезе/высокий риск развития ЖКК	Дабигатран 110 Апиксабан
Высокий риск ишемического инсульта, HAS-BLED 0-2	Дабигатран 150 мг
Высокий геморрагический риск (HAS-BLED $\geq$ 3)	Дабигатран 110 мг Апиксабан
Пациенты старше 80 лет	Апиксабан
Стабильная коронарная болезнь сердца	Монотерапия
ХБГ	
Ситуации, когда принципиален однократный прием ЛП	Ривароксабан

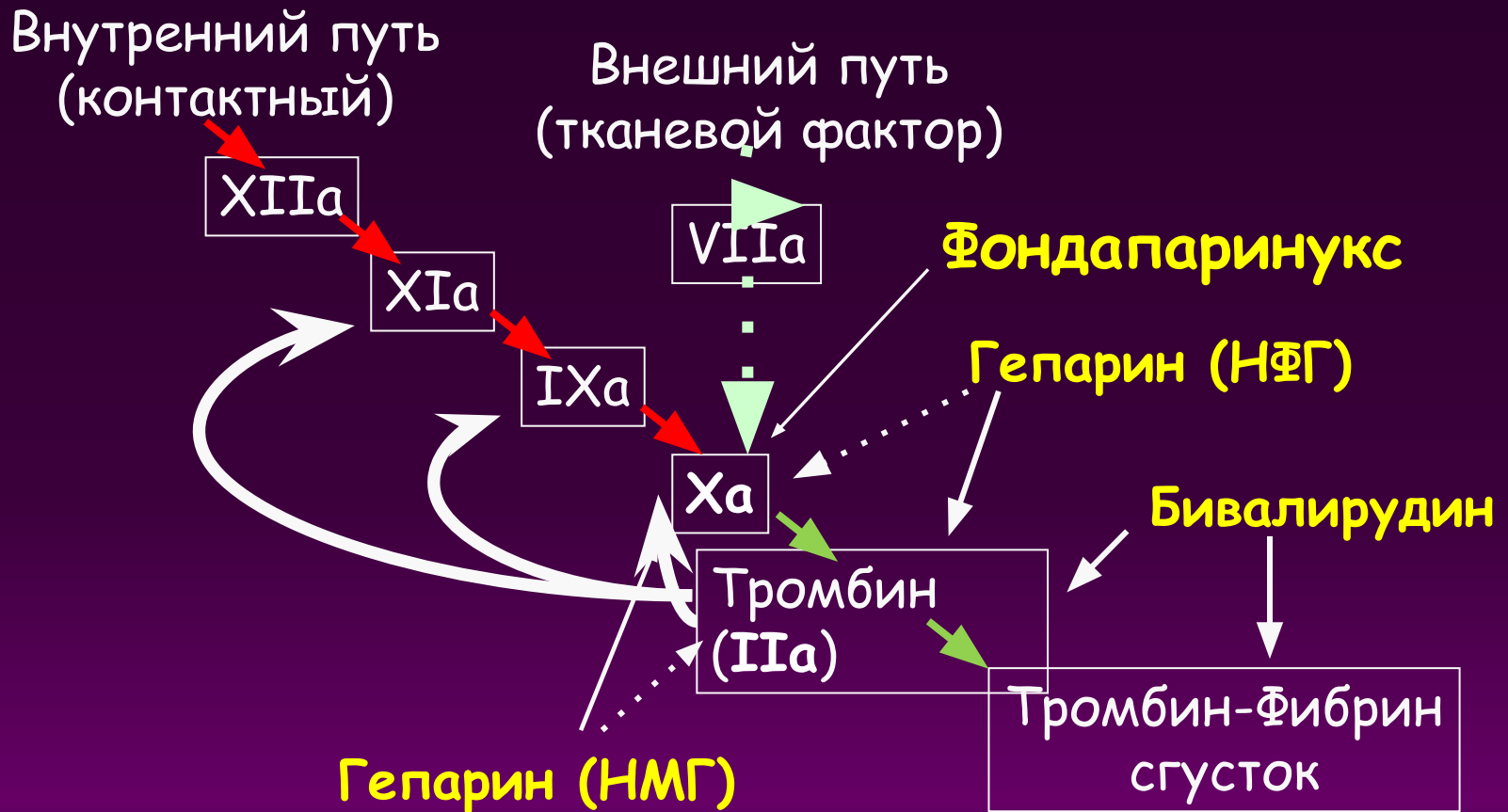
Будьте осторожны, читая медицинские книги. Вы можете умереть от опечатки.

Марк Твен

# Выбор правильной дозы антикоагулянта

Препарат	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Предпочтительно	<b>150 мг 2 р/д</b>	20 мг 1 р/д	5 мг 2 р/д
Вариант	110 мг 2 р/д: <ul style="list-style-type: none"> <li>• у лиц <math>\geq 80</math> лет</li> <li>• HAS-BLED <math>\geq 3</math></li> <li>• прием верапамила</li> <li>• Прием антиагрегантов</li> <li>• КК 30-49 мл/мин (можно 150 мг, при отсутствии других факторов)</li> </ul>	15 мг 1 р/д <ul style="list-style-type: none"> <li>• КК 15-49 мл/мин</li> <li>• Прием антиагрегантов</li> </ul>	2,5 мг 2 р/д КК 15-29 мл/мин Прием антиагрегантов при наличии любых 2-х признаков: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст <math>\geq 80</math> лет</li> <li>• Масса тела <math>\leq 60</math> кг</li> <li>• Креатинин <math>\geq 133</math> мкмоль/л</li> </ul>

# Парентеральные антикоагулянты



# Гепарин (НФГ)

- Профилактический режим – п\к 5000-7500 Ед 3-4 р/д
- Лечебный режим – в\в инфузия под контролем АЧТВ (увеличение в 1,5-2 раза выше ВГН)

Начальная доза	80 Ед/кг болюс**, затем 18 Ед/кг/час**
АЧТВ < 1,2 контрольной величины	80 Ед/кг болюс** и увеличить скорость инфузии на 4 ед/кг/час
АЧТВ < 1,2 - 1,5 контрольной величины	40 Ед/кг болюс и увеличить скорость инфузии на 2 ед/кг/час
АЧТВ < 1,5 - 2,3 контрольной величины	Без изменений
АЧТВ < 2,3 - 3 контрольной величины	Уменьшить скорость инфузии на 2 Ед/кг/час
АЧТВ > 3 контрольной величины	Остановить введение на 1 час, затем продолжить ее, уменьшив скорость введения на 3 Ед/кг/час

# НМГ/фондапаринукс

## Профилактический режим

- Эноксапарин 0,2-0,4 мл п/к 1 р/д
- Фраксипарин 0,3-0,4-0,6 мл п/к 1 р/д
- Фондапаринукс 2, 5 мг 1 р\д п\к

## Лечебный режим

Препарат	Доза
Надропарин (Фраксипарин)	<ul style="list-style-type: none"><li>• п/к 86 МЕ/кг 2 р/сутки</li><li>• п/к 117 МЕ/кг 1 р/сутки</li></ul>
Эноксапарин (Клексан)	<ul style="list-style-type: none"><li>• п/к 1 мг/кг 2 р/сутки</li><li>• п/к 1,5 мг/кг 1 р/сутки</li></ul>
Фондапаринукс (Арикстра)	<ul style="list-style-type: none"><li>• 5 мг при массе тела до 50 кг 1 р/сутки</li><li>• 7,5 мг при массе тела 50-100 кг 1 р/сутки</li><li>• 10 мг при массе тела свыше 100 кг 1 р/сутки</li></ul>

# Бивалирудин

- Синтетический полипептид из 20 АМК
- Прямой бивалентный обратимый ингибитор тромбина
- Период полураспада 25 – 30 мин
- Антидота нет
- Контроль за эффектом - ЕСТ, АСТ
- Элиминация не зависит от функции органов (80% разрушение тромбином, 20% почки)
- Уменьшение концентрации на 50% за 25 м
- **В\В инфузия во время проведения ЧКВ**