



Вопросы безопасности применения НОАК.

Акатова Евгения Владимировна

**Кафедра госпитальной терапии №1
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. А.И. Евдокимова**

Классы рекомендаций

Класс I	Имеются доказательства пользы и эффективности процедуры/лечения или они основываются на общем мнении экспертов	Рекомендовано Показано
Класс II	Неоднозначные доказательства и/или расхождение мнений экспертов по поводу пользы и эффективности процедуры/лечения	
Класс IIa	Больше данных в пользу эффективности	Должно быть рассмотрено
Класс IIb	Польза/эффективность менее убедительны	Может быть рассмотрено
Класс III	Имеются данные и/или общее мнение экспертов о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным	Не рекомендовано

Степень убедительности доказательств

A	Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или их мета-анализа
B	Результаты одного рандомизированного клинического исследования или нерандомизированных исследований
C	Мнение экспертов и/или результаты небольших исследований

Смертность и заболеваемость, связанные с ФП

Смерть

Повышение смертности, особенно, сердечно-сосудистой, за счёт внезапной смерти, ХСН или инсульта

Инсульт

20-30% всех инсультов связаны с ФП. Растёт число пациентов с инсультом, связанным с «молчащей» пароксизмальной ФП

Госпитализация

Каждый год госпитализируется 10-40% пациентов с ФП

Качество жизни

У пациентов с ФП качество жизни снижено независимо от других сердечно-сосудистых состояний

Дисфункция ЛЖ и ХСН

У 20-30% пациентов с ФП отмечается дисфункция ЛЖ. У одних пациентов ФП приводит усилению дисфункции ЛЖ, тогда как у других нет, несмотря на долгую ФП

Когнитивное снижение и сосудистая деменция

Могут развиваться даже у пациентов, принимающих антикоагулянты. У пациентов с ФП в большей степени, чем у пациентов без ФП повреждается белое вещество мозга

Типы ФП

Впервые
диагностированная ФП

ФП, которая ранее не была диагностирована ранее, независимо от её длительности или выраженности симптомов, связанных с ФП

Пароксизмальная ФП

Самостоятельно проходящая в большинстве случаев в течение 48 часов. Некоторые пароксизмы ФП могут длиться до 7 дней. Эпизоды ФП, устранённые кардиоверсией в течение 7 дней также должны считаться пароксизмами

Персистирующая ФП

ФП длительностью более 7 суток, включая эпизоды, устранённые кардиоверсией после 7 суток или более

Длительно
персистирующая ФП

Продолжительная ФП длительностью ≥ 1 год, когда решено принять стратегию «контроля ритма»

Перманентная ФП

ФП, принятая (accepted) пациентом или врачом. Не преследуются цели по контролю ритма. При принятии решения о выборе стратегии по контролю ритма, «перманентная» ФП переименовывается в «длительно персистирующую»

Принципы ведения пациентов с ФП

Лечение



Желаемый исход

Гемодинамическая стабильность

↓ серд.-сосуд. риска

Профилактика инсульта

↓ симптомов, улучшение работы ЛЖ

↓ симптомов

Польза для пациентов

Увеличение продолжительности жизни

Улучшение качества жизни, самостоятельности, социальной активности

Комплексный подход в организации лечения

Должен быть предусмотрен комплексный подход по структурированной организации помощи и наблюдения за всеми пациентами с ФП.

Цель: улучшение следования руководствам и уменьшение смертности и госпитализации

IIa

B

Центральная роль в принятии решения должна быть передана пациенту с целью адаптации управления его предпочтениями и улучшения приверженности к длительной терапии

IIa

C

Рекомендации по скринингу ФП и обследованию

Целенаправленный скрининг ФП рекомендован всем пациентам 65 лет и старше путём прощупывания пульса или оценки ритма ЭКГ



Пациентам с ТИА или ишемическим инсультом рекомендован скрининг ФП путём записи ЭКГ и последующим мониторингом ЭКГ как минимум 72 часа



У пациентов с инсультом должно быть рассмотрено использование дополнительного длительного неинвазивного монитора ЭКГ или мониторинга с помощью петлевого рекордера для выявления «молчащей» ФП



Систематический скрининг ЭКГ для выявления ФП может быть использован у пациентов старше 75 лет или лиц высокого риска инсульта



Трансторакальная Эхо-КГ рекомендована всем пациентам с ФП для выбора лечения



У всех пациентов с ФП должна быть оценена функция почек (креатинин сыворотки и его клиренс) и должна использоваться для коррекции лечения ФП



ФП + клапанная болезнь сердца

Ранняя хирургическая коррекция митрального клапана должна быть рассмотрена при тяжёлой митральной регургитации, сохранной ФВЛЖ и вновь возникшей ФП, даже при отсутствии симптомов, особенно, когда восстановление клапана возможно.

IIa

C

Должна быть рассмотрена митральная вальвулотомия у бессимптомных пациентов с выраженным митральным стенозом и подходящей клапанной анатомией у пациентов с вновь возникшей ФП.

IIa

C

ФП + ожирение

У пациентов с ФП и ожирением снижение веса вместе с воздействием на другие факторы риска должно быть рассмотрено для уменьшения тяжести ФП и уменьшения симптомов

IIa

B

Физическая активность у пациентов с ФП

Умеренная регулярная физическая активность рекомендована для профилактики ФП, а спортсмены должны быть уведомлены, что длительные интенсивные тренировки могут провоцировать ФП



Выполнение аблации при ФП должно быть рассмотрено у спортсменов для профилактики повторения ФП

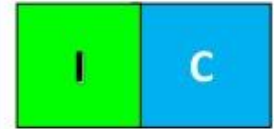


После приёма флекаинида или пропafenона в качестве «таблетки в кармане», пациенты должны воздерживаться от занятий спортом пока ФП не купируется и пока не минуют два периода полувыведения антиаритмического препарата.



ФП у беременных

Электрическая кардиоверсия безопасна и может использоваться во все периоды беременности, и она рекомендована у пациенток с нестабильной гемодинамикой из-за ФП, а также когда риск продления ФП высок для матери или плода



Антикоагулянты рекомендованы у беременных с ФП и риском инсульта.

Для минимизирования тератогенного риска и внутриплацентарного кровотечения в первом триместре и за 2-4 недели до родов рекомендован гепарин.

В остальные сроки беременности могут использоваться антагонист вит.К или гепарин.



Необходимо избегать использование НОАК у беременных или у женщин, которые планируют беременность



Описание симптомов ФП

Рекомендовано использовать модифицированную шкалу EHRA* для описания симптомов, связанных с ФП



Модифицированная шкала EHRA	Симптомы	Описание
1	Нет	ФП не вызывает никаких симптомов
2a	Лёгкие	Обычная активность не изменяется от проявлений ФП
2b	Умеренные	Обычная активность не изменена от проявлений ФП, но симптомы тревожат пациента
3	Серьёзные	Симптомы ФП влияют на нормальную активность
4	«Выводящие из строя» (Disabling)	Обычная активность невозможна

Факторы риска тромбоэмболических осложнений шкалы CHA₂DS₂-VASc

Застойная сердечна недостаточность

Признаки/симптомы сердечной недостаточности или объективные доказательства снижения ФВЛЖ

+1

Артериальная гипертезия

АД в покое >140/90 как минимум в 2-х случайных измерениях или приём гипотензивных препаратов

+1

Возраст 75 и более

+2

Сахарный диабет

Глюкоза натощак >7 ммоль/л или лечение гипогликемическими препаратами

+1

Инсульт/ТИА в прошлом

+2

Сосудистые заболевания

ИМ в прошлом, заболевание периферических артерий или атеросклероз аорты

+1

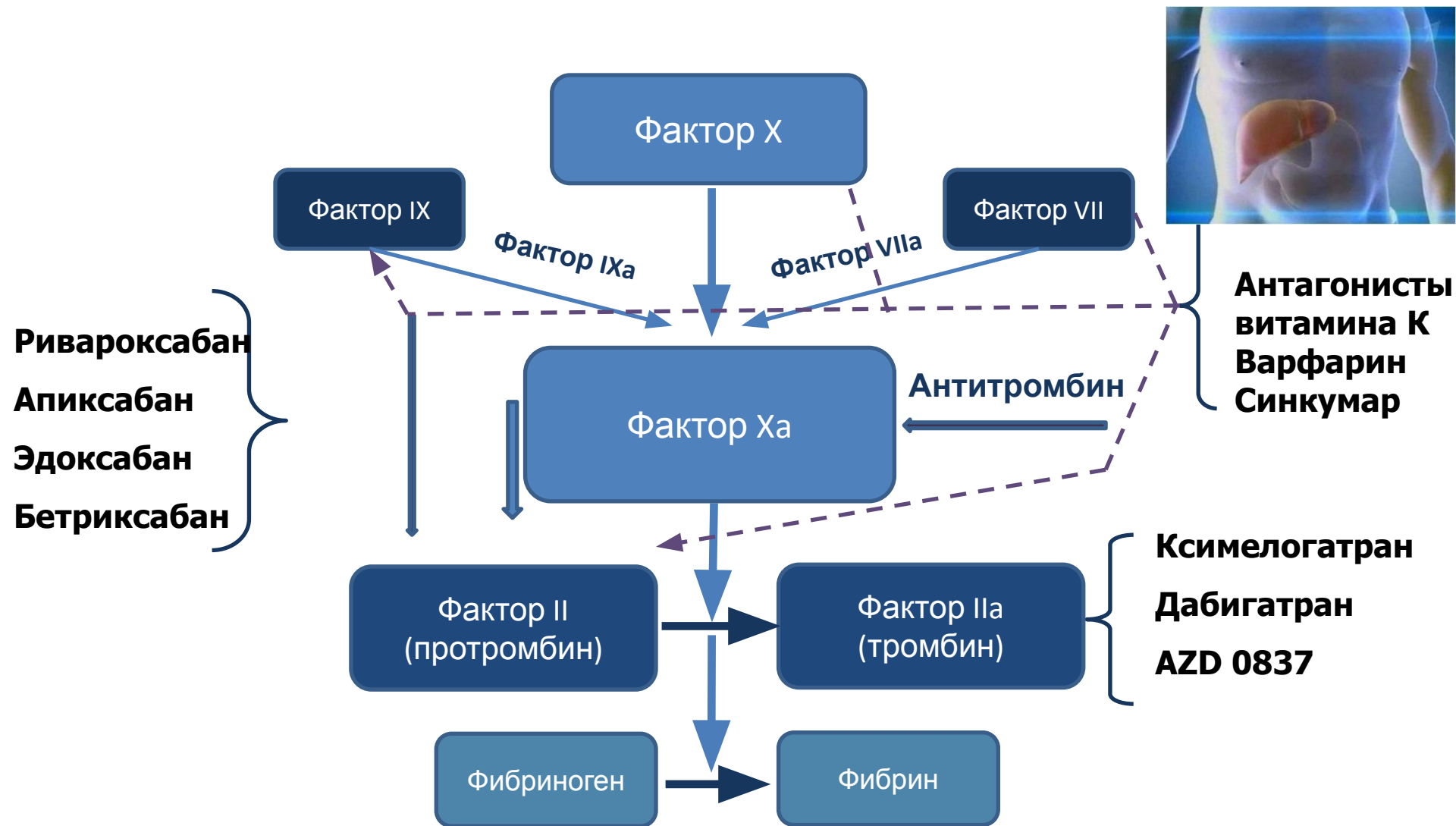
Возраст 65-74

+1

Женский пол

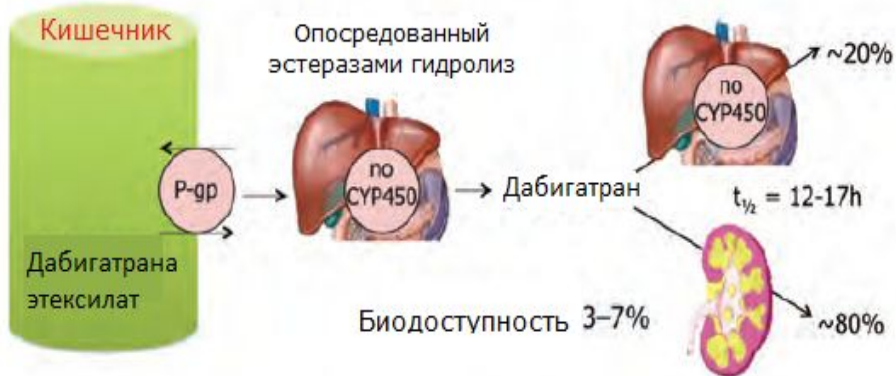
+1

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

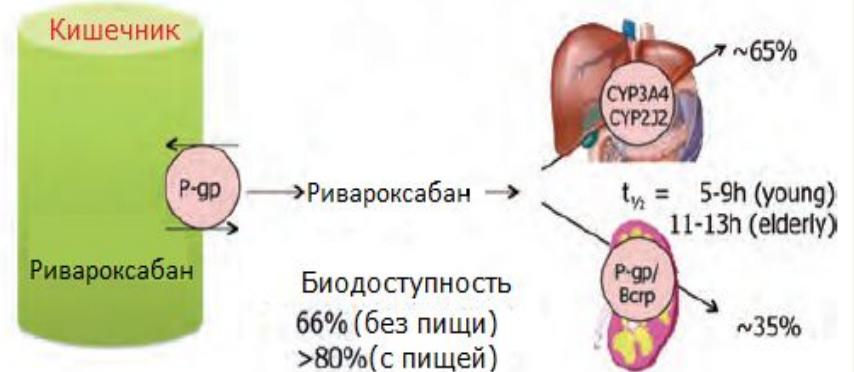


Метаболизм НОАК

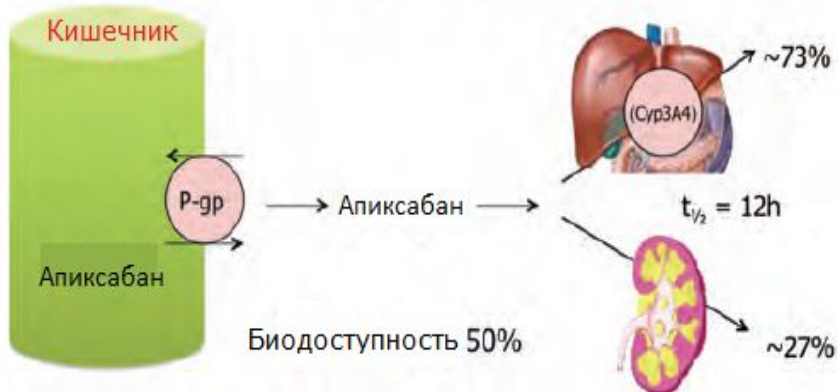
Дабигатран



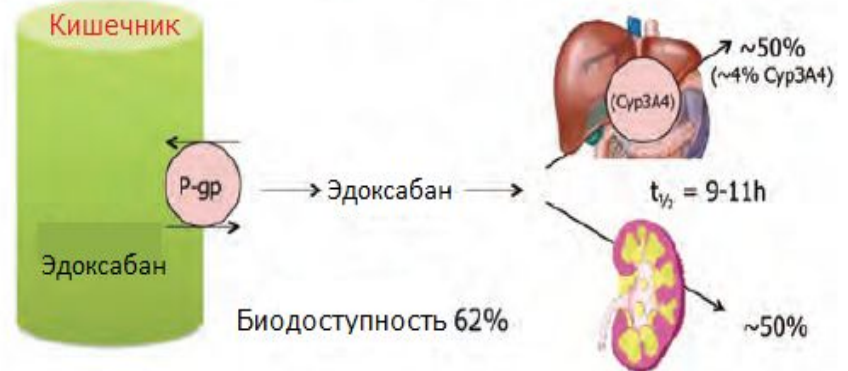
Ривароксабан



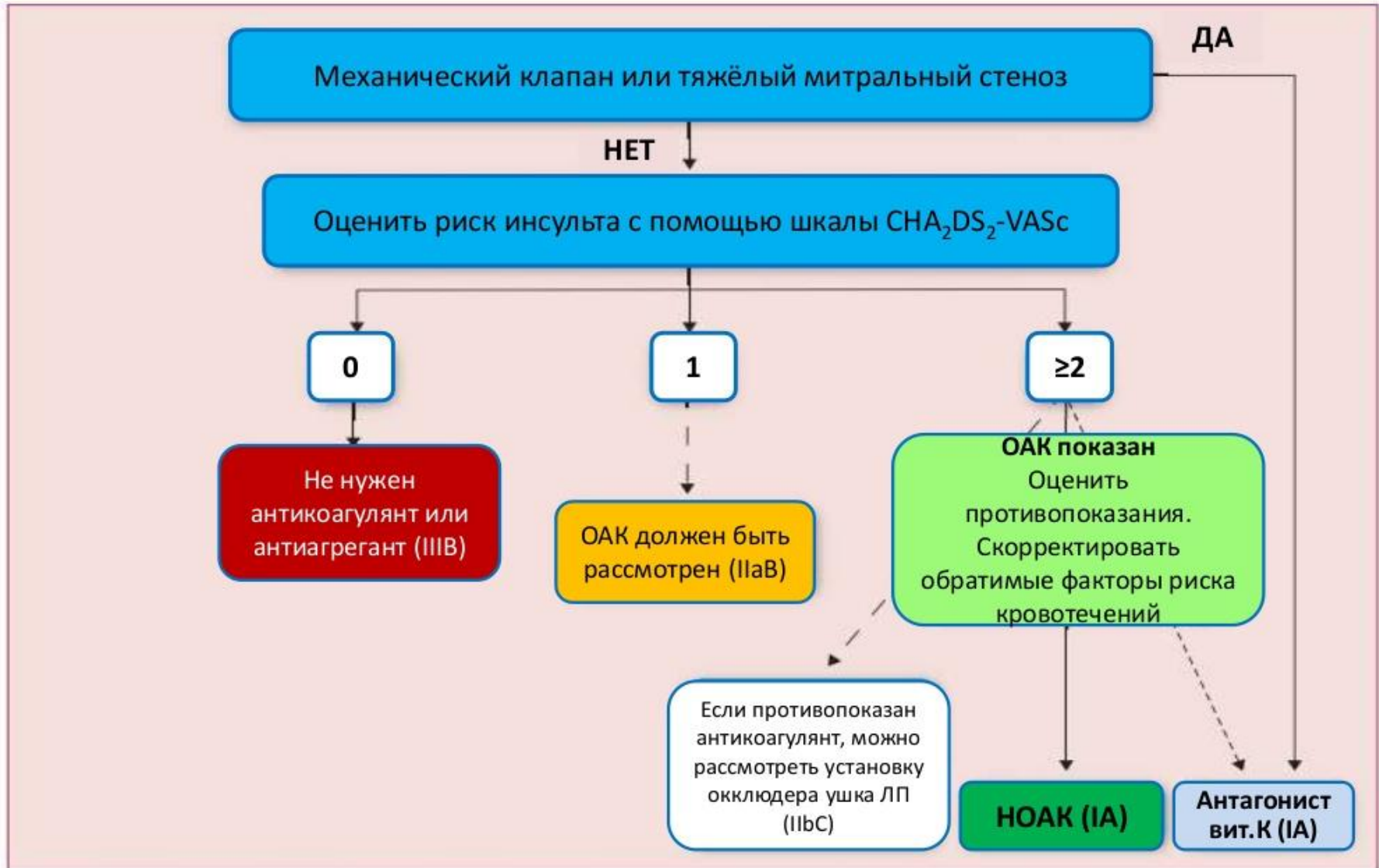
Апиксабан



Эдоксабан



Антикоагулянты у пациентов с ФП



ОАК – оральный антикоагулянт

НОАК – новый оральный антикоагулянт

Факторы риска кровотечений у пациентов, принимающих антикоагулянты

ОБРАТИМЫЕ

- Артериальная гипертензия (особенно, когда сист.АД > 160 мм рт.ст.)
- Лабильное МНО или время в «целевом МНО» < 60% у пациентов, принимающих антагонист вит.К
- Приём медикаментов, способствующих кровотечению (антиагреганты, НПВС)
- Избыточное употребление алкоголя (≥ 8 порций/нед)

НЕОБРАТИМЫЕ

- Возраст > 65 лет
- Инсульт или кровотечение в прошлом
- Злокачественные опухоли
- Заболевание почек, требующее диализа или трансплантация почки
- Цирроз печени
- Генетические факторы

БИОМАРКЕРЫ

- Высокочувствительный тропонин
- Креатинин и его клиренс
- Фактор дифференциации роста -15

ЧАСТИЧНО ОБРАТИМЫЕ

- Анемия
- Нарушение функции почек
- Нарушение функции печени
- Снижение числа тромбоцитов или их функции

Шкалы риска

HAS-BLED
HEMORR₂AGES
ATRIA
ORBIT
ABC

Профилактика инсульта у пациентов с ФП

Терапия оральным антикоагулянтом рекомендована для предупреждения тромбоэмболий всем **мужчинам** с CHA₂DS₂-VASc ≥2 балла

I

A

Терапия оральным антикоагулянтом рекомендована для предупреждения тромбоэмболий всем **женщинам** с CHA₂DS₂-VASc ≥3 балла

I

A

Терапия оральным антикоагулянтом рекомендована мужчинам с CHA₂DS₂-VASc 1 балл на основании индивидуальных особенностей и предпочтений пациента

Ila

B

Терапия оральным антикоагулянтом рекомендована женщинам с CHA₂DS₂-VASc 2 балл на основании индивидуальных особенностей и предпочтений пациента

Ila

B

Лечение антагонистом витамина К (с целевым МНО 2-3 или выше) рекомендовано для предупреждения инсульта пациентам с умеренным/серьезным митральным стенозом или механическим клапаном

I

B

При показаниях к антикоагулянтам, если можно назначить НОАК (апиксабан, дабигатран, эдоксабан или ривароксабан), НОАК предпочтительнее ант. вит.К

I

A

Когда пациент принимает антагонист вит.К, необходимо, чтобы МНО как можно чаще было в целевых значениях и строго мониторировалось

I

A

Пациенты, принимающие антагонист вит.К, могут быть рассмотрены для перехода на НОАК, если МНО плохо контролируется, несмотря на хорошую приверженность, или если пациенты предпочитают неконтролируемый приём НОАК

I

A

Профилактика инсульта у пациентов с ФП

Комбинация ОАК с антиагрегантом повышает риск кровотечений и должна быть исключена у пациентов с ФП, не имеющих других показаний для антиагрегантов



Приём антикоагулянтов или антиагрегантов для профилактики инсульта не рекомендован мужчинам и женщинам с ФП без дополнительных факторов риска



Монотерапия антиагрегантом не рекомендована для профилактики инсульта, независимо от риска инсульта



Новые ОАК (апиксабан, дабигатран, эдоксабан или ривароксабан) не рекомендован у пациентов с механическим клапаном (уровень B) или умеренным/тяжёлым митральным стенозом (уровень C)



Рекомендации по окклюзии или эксклюзии ушка левого предсердия

Окклюзия или эксклюзия ушка ЛП может быть рассмотрена для предупреждения инсульта у пациентов с ФП и противопоказаниями к длительному приёму антикоагулянта (например, жизнеугрожающие кровотечения в прошлом без обратимой причины)

IIb

B

Хирургическая окклюзия ушка ЛП может быть рассмотрена для предупреждения инсульта у пациентов с ФП, подвергающихся хирургической операции на сердце

IIb

B

Окклюзия или эксклюзия ушка ЛП может быть рассмотрена для предупреждения инсульта у пациентов с ФП подвергнутых торакоскопической операции на сердце

IIb

B

Пациентам с ФП после хирургической окклюзии или эксклюзии ушка ЛП рекомендовано продолжить приём антикоагулянта в соответствии с риском инсульта

I

B

Вторичная профилактика инсульта у пациентов с ФП

Не рекомендовано использовать гепарин или НМГ у пациентов с ФП сразу после ишемического инсульта

III
(вред) **A**

Если ишемический инсульт или ТИА развились на фоне приёма антикоагулянта, должна быть оценена и улучшена приверженность к лечению

IIa **C**

Если на фоне приёма антикоагулянта развился среднетяжёлый/тяжёлый инсульт, антикоагулянт должен быть приостановлен на 3-12 дней по оценке риска инсульта и кровотечений

IIa **C**

У пациентов с ФП и развившимся инсультом, необходимо рассмотреть использование аспирина для вторичной профилактики инсульта до начала или возобновления приёма ОАК

IIa **B**

Системный тромболитис...не рекомендован при МНО >1,7 (или у пациентов, принимающих дабигатран, если АЧТВ выше нормы)

III
(вред) **C**

У пациентов с ФП, перенёсших инсульт, НОАК предпочтительнее ант.вит.К или аспирина

I **B**

После инсульта или ТИА не рекомендована комбинация ОАК с антиагрегантом

III
(вред) **A**

Пациентам с ФП после внутримозгового кровотечения ОАК может быть начат или возобновлён после 4-8 недель при выявлении причины кровотечения или устранения факторов риска кровотечений или контроля над ними

IIb **B**

Ведение пациентов с ФП. Кардиоверсия.

Электрическая кардиоверсия рекомендована, когда ФП связана с острой гемодинамической нестабильностью для восстановления сердечного выброса

I

B

Кардиоверсия (электрическая или медикаментозная) рекомендована у симптомных пациентов с персистирующей или длительно персистирующей ФП, как часть терапии по контролю ритма

I

B

Может быть рассмотрено предшествующее лечение амиодароном, флекаинидом, ибутилидом или пропафеноном для увеличения успеха электрической кардиоверсии и предупреждения возврата ФП

IIa

B

У пациентов с впервые возникшей ФП без предшествующей ишемической или структурной болезни сердца рекомендована медикаментозная кардиоверсия флекаинидом, пропафеноном или вернакалантом

I

A

У некоторых пациентов с недавно возникшей ФП и не имеющих предшествующей ишемической или структурной болезни сердца после оценки безопасности должно быть рассмотрено использование флекаинида или пропафенона однократно перорально (подход «таблетка в кармане»)

IIa

B

У пациентов с ишемической или структурной болезнью сердца для медикаментозной кардиоверсии рекомендован амиодарон

I

A

Ведение пациентов с ФП. Антикоагулянты и кардиоверсия.

Антикоагулянты (гепарин или НОАК) должны быть начаты так быстро как только возможно до кардиоверсии по поводу ФП или трепетания предсердий

Ia

B

Эффективный антикоагулянт рекомендован как минимум в течение 3 недель до кардиоверсии по поводу ФП или трепетания предсердий

I

B

Чрезпищеводная Эхо-КГ (ЧПЭХО) рекомендовано для исключения внутрисердечного тромбоза как альтернатива предшествующей длительной антикоагуляции, когда планируется ранняя кардиоверсия

I

B

Ранняя кардиоверсия может быть предпринята без ЧПЭХО у пациентов с длительностью ФП < 48 часов

Ia

B

У пациентов с риском инсульта антикоагулянтная терапия после кардиоверсии должна продолжаться длительно независимо от метода кардиоверсии или восстановления синусового ритма. У пациентов без факторов риска инсульта рекомендовано 4 недели принимать антикоагулянт после кардиоверсии

I

B

У пациентов с выявленным на ЧПЭХО тромбозом рекомендуется эффективная антикоагуляция как минимум 3 недели

I

C

Повторное ЧПЭХО для подтверждения исчезновения тромбоза должно быть предпринято перед кардиоверсией

Ia

C

Длительное использование антиаритмиков.

Выбор антиаритмика должен быть тщательно взвешен с учётом сопутствующих заболеваний, рисков, вероятности проаритмических эффектов, внесердечных токсических эффектов, предпочтений пациента и выраженности симптомов



Дронедарон, флекаинид, пропафенон или соталол рекомендованы для предупреждения повторения симптомной ФП у пациентов с нормальной ФВЛЖ и без выраженной ГЛЖ



Дронедарон рекомендован для предупреждения повторной симптомной ФП у пациентов со стабильной коронарной болезнью сердца без сердечной недостаточности



Амиодарон рекомендован для предупреждения повторной симптомной ФП у пациентов с сердечной недостаточностью



По сравнению с другими антиаритмиками, амиодарон более эффективен в профилактике ФП но его внесердечная токсичность повышается со временем. Таким образом, использование других антиаритмиков должны быть рассмотрено в первую очередь



Необходимо периодически подтверждать приверженность пациентов к приёму антиаритмических препаратов



Длительное использование антиаритмиков.

Должна быть рассмотрена регистрация ЭКГ во время начала приёма антиаритмика для оценки ритма, выявления удлинения интервалов QRS и QT и появления АВ-блокады.

IIa

B

Антиаритмическая терапия не рекомендована у пациентов с удлинением интервала QT (>500 сек) или с выраженной слабостью синусового узла или дисфункцией АВ-узла, у которых нет функционирующего постоянного кардиостимулятора

III

(вред)

C

Для продления терапии антиаритмическим препаратом у пациентов, которым абляция не показана, или которые отказываются от неё должна быть рассмотрена установка предсердного стимулятора в дополнении к антиаритмику

IIa

B

Продление антиаритмической терапии после выполнения абляции должно быть рассмотрено для удержания синусового ритма, когда возврат аритмии кажется вероятным

IIa

B

Абляция.

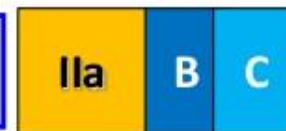
Катетерная абляция симптомной пароксизмальной ФП рекомендована для улучшения симптомов у пациентов, получающих антиаритмические препараты, которые предпочитают стратегию «контроля ритма», когда выполняется опытным (appropriated training) специалистом в опытном (experienced) центре.



Катетерная абляция в отношении ФП должна быть рассмотрена как терапия «первой линии» у некоторых пациентов с симптомной пароксизмальной ФП как альтернатива антиаритмической терапии на основании предпочтений пациента, риска и пользы



Все пациенты должны получать ОАК как минимум 8 недель после катетерной (IIaB) или хирургической (IIaC) абляции



Антикоагулянты для предупреждения инсульта должна продолжаться после успешной катетерной или хирургической абляции у пациентов с высоким риском инсульта



При планируемой катетерной абляции должно быть рассмотрено продолжение приёма антагониста вит.К (IIaB) или НОАК (IIaC) во время процедуры



Целью катетерной абляции должна быть изоляция лёгочных вен с использованием радиочастотной абляции или криобаллонного катетера



Абляция при ФП должна быть рассмотрена у симптомных пациентов, имеющих сердечную недостаточность с низкой ФВЛЖ для улучшения симптомов и сердечной функции, когда подозревается тахизависимая кардиопатия



Ведение «острых» пациентов с ФП и сердечной недостаточностью

«Острое» лечение

Хроническое лечение

Кардиоверсия при нестабильной гемодинамике

Антикоагулянт по риску инсульта

Нормализация баланса жидкости диуретиками для улучшения симптомов

Контроль ЧСС: начальное целевое ЧСС <110 /мин; меньше, если сохраняются симптомы ФП или НК

Подавление ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Ранний выбор стратегии по «контролю ритма»

Усиление лечения НК, включая имплантируемые устройства

Лечение других сердечно-сосудистых болезней, особенно гипертонии и ишемии

Обновление практических руководств Европейской ассоциации сердечного ритма по использованию антикоагулянтов-не-антагонистов-вит.К у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Схематичное изложение некоторых положений
обновлённых руководств

European Heart Journal Advance Access published June 14, 2016



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw056

Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary

Hein Heidbuchel^{1*}, Peter Verhamme², Marco Alings³, Matthias Antz⁴,
Hans-Christoph Diener⁵, Werner Hacke⁶, Jonas Oldgren⁷, Peter Sinnaeve⁷,
A. John Camm⁸, and Paulus Kirchhof^{9,10}

Advisors: Azhar Ahmad, M.D. (Boehringer-Ingelheim Pharma), Jutta Heinrich-Nols,
M.D. (Boehringer-Ingelheim Pharma), Susanne Hess, M.D. (Bayer Healthcare
Pharmaceuticals), Markus Müller, M.D., Ph.D. (Pfizer Pharma), Felix Münzel, Ph.D.
(Daiichi-Sankyo Europe), Markus Schwertfeger, M.D. (Daiichi-Sankyo Europe),
Martin van Eickels, M.D. (Bayer Healthcare Pharmaceuticals), and
Isabelle Richard-Lordereau, M.D. (Bristol-Myers-Squibb/Pfizer)



Document reviewers: Gregory Lip, (Reviewer Coordinator; UK), Chern-En Chiang,
(Taiwan), Jonathan Piccini, (USA), Tatjana Potpara, (Serbia), Laurent Fauchier,
(France), Deirdre Lane, (UK), Alvaro Avezum, (Brazil), Torben Bjerregaard Larsen,
(Denmark), Giuseppe Boriani, (Italy), Vanessa Roldan-Schilling, (Spain), and
Bulent Gorenek, (Turkey)


Показания и противопоказания к НОАК при ФП

	РАЗРЕШЕНО	ПРОТИВО-ПОКАЗАНО
Механический протез клапана		✓
Умеренный/тяжёлый митральный стеноз (обычно ревматический)		✓
Другие нетяжёлые клапанные заболевания	✓	
Выраженный аортальный стеноз	✓ (данные ограничены, большинство пациентов будет оперировано)	
Биопротез клапана	✓ (особенно первые 3 мес после операции)	
Пластика митрального клапана	✓ (особенно первые 3-6 мес после операции)	
TAVI или чрескожная трансклюминальная пластика аортального клапана	✓ (нет проспективных данных)	
Гипертрофическая КМП	✓ (нет проспективных данных)	

Взаимодействие НОАК с другими лекарствами



	Механизм	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ				
Амиодарон	Умеренная Р-ГП конкуренция	+12-60%	Нет фармако-кинетических данных	Минимальное влияние (осторожно при $ClCr < 50$ мл/мин)
Дигоксин	Р-ГП конкуренция	Нет влияния	Пока нет данных	Нет влияния
Дилтиазем	Р-ГП конкуренция и слабое ингибирование CYP3A4	Нет влияния	+40%	Минимальное влияние (осторожно при $ClCr < 50$ мл/мин)
Дронедарон	Р-ГП конкуренция и ингибирование CYP3A4	+70-100% (75мгХ2р. при $ClCr$ 30-50 мл/мин. США)	Нет данных: с осторожностью	Умеренное влияние, но нет данных: с осторожностью, пытаться избегать
Хинидин	Р-ГП конкуренция	+53%	Пока нет данных	Минимальное влияние (осторожно при $ClCr < 50$ мл/мин)
Верапамил	Р-ГП конкуренция и слабое ингибирование CYP3A4	+12-180%	Нет фармако-кинетических данных	Минимальное влияние (осторожно при $ClCr < 50$ мл/мин)

 Противопоказано/ не рекомендовано  Рассмотреть уменьшение дозы, если есть 2 и более «жёлтых» факторов

 Уменьшить дозу (до 110мг 2 раза для Дабигатрана, до 15мг 1 раз для Ривароксабана, до 2,5мг 2 раза для Апиксабана)

Взаимодействие НОАК с другими лекарствами


	Механизм	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
ДРУГИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ПРЕПАРАТЫ				
Аторвастатин	Р-ГП конкуренция и ингибирование CYP3A4	+18%	Пока нет данных	Нет влияния
АНТИБИОТИКИ				
Кларитромицин Эритромицин	Умеренная Р-ГП конкуренция и слабое ингибирование CYP3A4	+15-20%	Пока нет данных	+30-54%
Рифампицин	Индукция Р-ГП/BCRP и CYP3A4/CYP2J2	Минус 66%	Минус 54%	Минус 50%
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ				
Ингибиторы протеазы ВИЧ	Индукция или конкуренция Р-ГП/BCRP; ингибирование CYP3A4	Пока нет данных	Значительно повышается	Повышается до +153%


 Противопоказано/ не рекомендовано  Рассмотреть уменьшение дозы, если есть 2 и более «жёлтых» факторов

 Возможное противопоказание для одновременного использования

Взаимодействие НОАК с другими лекарствами

	Механизм	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ				
Флюконзол	Умеренная CYP3A4 ингибирование	Пока нет данных	Пока нет данных	+42% (при системном использовании)
Интра-/Кетокона-/Розаконазол	Возможное конкурирование Р-ГП и BCRP, ингибирование CYP3A4	+140-150% (75мгХ2р. при ClCr 30-50 мл/мин. США)	+100%	Более чем +160%
ИММУНОСУПРЕССИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ				
Циклоспорин Такролимус	Р-ГП конкуренция	Не рекомендовано	Пока нет данных	Влияние не известно
АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ				
Напроксен	Р-ГП конкуренция	Пока нет данных	+55%	Пока нет данных
АНТАЦИДЫ				
H2-блокаторы, ИПП, Al-Mg-гидроксид	Всасывание в ЖКТ	Минус 12-30%	Нет влияния	Нет влияния

 Противопоказано/
не рекомендовано

 Рассмотреть уменьшение дозы, если есть 2 и более «жёлтых» факторов

Взаимодействие НОАК с другими лекарствами

	Механизм	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ				
Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин	Индукирование Р- ГП/BCRP и CYP3A4/CYP2J2	Минус 66%	Минус 54%	Более чем минус 50%
ДРУГИЕ ФАКТОРЫ				
Возраст ≥ 80	Повышение плазменной концентрации			
Возраст ≥ 75	Повышение плазменной концентрации			
Вес ≤ 60 кг	Повышение плазменной концентрации			
Почечная функция	Повышение плазменной концентрации	См. отдельные инструкции по изменению доз в зависимости от почечной функции		
Другое повышение риска кровотечений		Фармакодинамические взаимодействия (антитромбоцитарные препараты, НПВС, системное лечение стероидами, другие антикоагулянты); ЖКК в прошлом, операция на жизненных органах (мозг, глаза) в недавнем прошлом, тромбоцитопения (например, после химиотерапии), HAS-BLED ≥ 3		

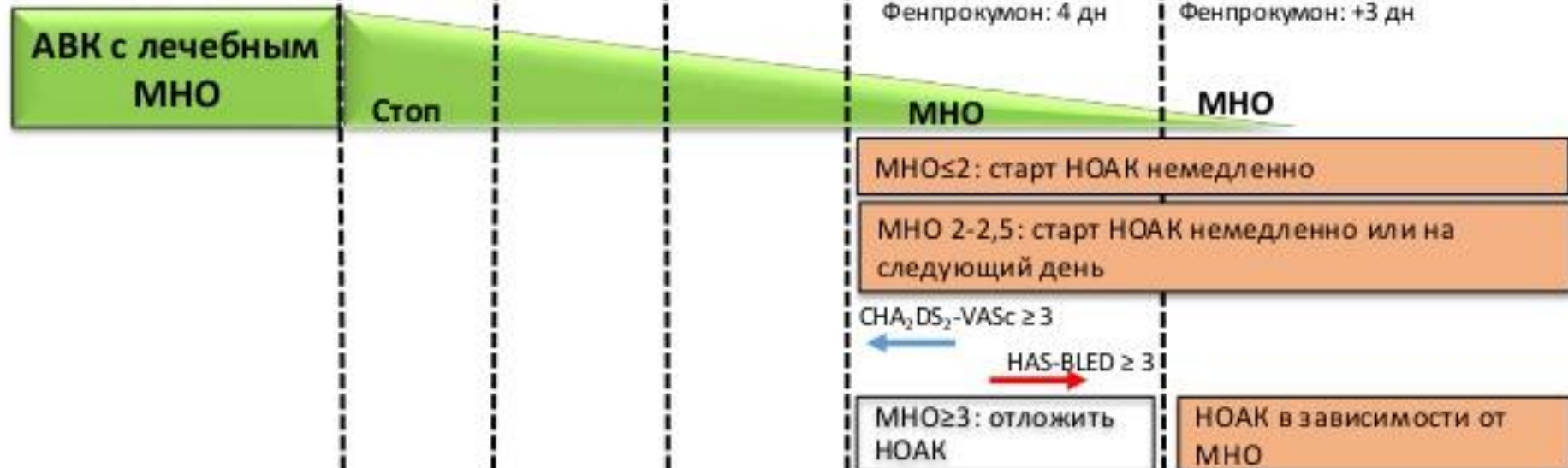
 Возможное противопоказание для одновременного использования

 Рассмотреть уменьшение дозы, если есть 2 и более «жёлтых» факторов

 Уменьшить дозу (до 110мг 2 раза для Дабигатрана, до 15мг 1 раз для Ривароксабана, до 2,5мг 2 раза для Апиксабана)

Переход с НОАК на АВК (варфарин) и обратно

Переход с АВК на НОАК



Переход с НОАК на АВК



Последний приём НОАК до плановой хирургической операции

	ДАБИГАТРАН		АПИКСАБАН-РИВАРОКСАБАН	
	Нет высокого риска кровотечений и/или возможен адекватный местный гемостаз: проводить операцию в период $\geq 12 - 24$ часа после последнего приёма			
	Низкий риск	Высокий риск	Низкий риск	Высокий риск
CL Cr ≥ 80 мл/мин	≥ 24 часа	≥ 48 часов	≥ 24 часа	≥ 48 часов
Cl Cr 50-80 мл/мин	≥ 36 часов	≥ 72 часа	≥ 24 часа	≥ 48 часов
Cl Cr 30-50 мл/мин*	≥ 48 часов	≥ 96 часов	≥ 24 часа	≥ 48 часов
Cl Cr 15-30 мл/мин*	Не показано	Не показано	≥ 36 часов	≥ 48 часов
Cl Cr < 15 мл/мин	Нет официальных показаний для использования			

Нет необходимости в периоперативном введении гепарина/НМГ («мост»)

*Большинство этих пациентов могут получать низкую дозу дабигатрана (110 мг 2 раза), аписабана (2,5мг 2 раза) или ривароксабана (15 мг 1 раз)

Кровотечение во время использования НОАК

- Узнать о времени последнего приёма НОАК
- Взять кровь для определения креатинина (клиренса), Hb, лейкоцитов
- Узнать возможности лаборатории быстро оценить коагуляцию

Лёгкое кровотечение

- Отложить или пропустить следующую дозу;
- Оценить сопутствующее лечение

Кровотечение средней тяжести

Меры поддержки:

- механическое прижатие;
- эндоскопический гемостаз при ЖКК;
- хирургический гемостаз;
- замещение жидкости (коллоидные растворы при необходимости);
- переливание эритроцитов, если нужно
- свеже замороженная плазма;
- замещение тромбоцитов (если Тромбоциты \leq 60тыс/мл).

Для дабигатрана:

- поддерживать адекватный диурез;
- рассмотреть возможность гемодиализа
- рассмотреть Идаруцизумаб 5 мг/в (в ожидании одобрения)

Жизнеугрожающее кровотечение

- Для принимающих дабигатран: Идаруцизумаб 5 мг/в
- Концентрат протромбинового комплекса (КПК) – Бериплекс, КоФакт
- Активированный КПК – Феиба
- Препарат ф.VII – Новосевен (нет данных о дополнительной пользе)

ЧКВ у пациентов с ФП, принимающие НОАК

Плановое ЧКВ

Стоп НОАК: последняя доза ≥ 24 ч до процедуры

Рассмотреть альтернативы (как и у всех, нуждающихся в постоянном ОАК):

- Коронарное шунтирование;
- Только баллонная ангиопластика

Перипроцедурные антикоагулянты:

- Бивалирудин (преимущественно) или
- Гепарин (с контролем АЧТВ/АВС)
- Избегать блок. IIb/IIIa рецепторов

Тип стентов:

Предпочтительны «покрытые» стенты нового поколения (или металлические)

Острый коронарный синдром

При поступлении: -стоп НОАК; -нагрузочная доза аспирина (150-300мг)+ инг. P2Y12 (мало данных о больных с высоким риском кровотечений)

ИМnST

Первичное ЧКВ (предпочтительно)

- Радиальный доступ
- Предпочтительно «покрытые» стенты нового поколения
- Дополнительно НФГ, НМГ, бивалирудин (независимо от последнего приема НОАК)

Фибринолизис

- Только, если нет остаточного действия НОАК (на основании времени последнего приема и/или теста на коагуляцию)
- Без НФГ или НМГ, если нет остаточного действия НОАК

ИМбnST

Не экстренно

- отложить ЧКВ
- фондапаринукс или НМГ ≥ 12 ч после последнего приема НОАК
- избегать бивалирудин, НФГ или бл. IIb/IIIa

Экстренно

Руководствоваться остаточным эффектом НОАК (последний прием, CrCl, тест на коагуляцию), пока нет проспективных данных

После прекращения парентерального антикоагулянта: возобновить НОАК в комбинации с антитромбоцитарным препаратом или ДАТ. Рассмотреть дабигатран 110мг 2 раза для тех, кто принимал 150 мг 2 раза. Если рассматривается апиксабан 2,5мг 2 раза или ривароксабан 15 мг: нет данных по профилактике инсульта, если нет обычных критериев уменьшения дозы (CrCl)

Нужно рассмотреть приём ИПП. Отмена в соответствии с нижеследующим планом.

НОАК при инсульте или ТИА

Исключить внутричерепное кровоизлияние на КТ или МРТ

Ишемический инсульт

ТИА

Старт после 1 дня

Лёгкий инсульт (NYHSS < 8)

Старт после 3 дней

Инсульт ср. тяжести (NYHSS 8-16)

Исключить геморрагическую трансформацию по КТ или МРТ на 6 день

Старт после 6 дней

Тяжёлый инсульт (NYHSS > 16)

Исключить геморрагическую трансформацию по КТ или МРТ на 12 день

Старт после 12 дней

Внутричерепное кровоизлияние

Предшествующая антикоагуляция

Причина кровотечения и соответствующие факторы риска **МОГУТ** быть вылечены

Старт после 4-8 недель

Без предшествующей антикоагуляции

Причина кровотечения и соответствующие факторы риска **НЕ МОГУТ** быть вылечены

Рассмотреть окклюзию ушка левого предсердия

Пациент с ФП и острым ишемическим инсультом или ТИА.
Исключено внутримозговое кровоизлияние по КТ или МРТ

ТИА

Небольшой
инсульт (NIHSS < 8)

Среднетяжёлый
инсульт (NIHSS 8-15)

Тяжёлый инсульт
(NIHSS ≥ 16)

Рассмотреть дополнительные факторы раннего начала/отсрочки ОАК

Факторы раннего начала ОАК

- Низкий NIHSS (< 8)
- Малое/никакое повреждение ГМ на КТ/МРТ
- Большой риск нового инсульта (например, тромбоз в сердце на Эхо)
- Нет необходимости в выполнении чрезкожной гастростомии, в каротидной хирургии
- Клиническая стабильность
- Нет геморрагической трансформации
- Молодой возраст
- Хорошо контролируется АД

Факторы отсрочки начала ОАК

- Высокий NIHSS (≥ 8)
- Большое/умеренное повреждение ГМ на КТ/МРТ
- Необходима гастростомия, каротидная хирургия или другое хирургическое вмешательство
- Геморрагическая трансформация
- Неврологическая нестабильность
- Пожилой возраст
- Плохо контролируемое АД

На 6-й день
по КТ или МРТ оценить
геморрагическую
трансформацию

На 12-й день
по КТ или МРТ оценить
геморрагическую
трансформацию

1 день после
события

3-й день после
события

6-й день после
события

12-й день после
события

**Старт
ОАК**

Ведение пациента с кровотечением на фоне ОАК

Пациент с активным кровотечением

Механическое прижатие места кровотечения

Оценка гемодинамики, АД, исходных параметров коагуляции, функцию почек

Узнать время последнего приёма ОАК

Антагонист вит.К

Отложить ант.вит.К до МНО<2

Симптоматическое лечение:
переливание крови
лечить причину кровотечений (например, ЭГДС)

Рассмотреть вит.К в/в (1-10мг)

Рассмотреть введение замороженной плазмы или протромбинового комплекса. Восполнение тромбоцитов, если необходимо

НОАК

Пропустить 1 день или 1 дозу

Симптоматическое лечение:
восполнение жидкости
переливание крови
лечить причину кровотечений (например, ЭГДС)

Рассмотреть уголь per os, если НОАК принят недавно

Рассмотреть введение специфического антидота или протромбинового комплекса. Восполнение тромбоцитов, если необходимо.

Минимальное

Умеренное – тяжёлое

Тяжёлое - жизнеугрожающее

Острый «контроль ЧСС» при ФП

ФВЛЖ < 40% или есть признаки застойной сердечной недостаточности

Наименьшая доза бета-блокатора для достижения контроля за ЧСС

Амиодарон возможен у пациентов с нестабильной гемодинамикой или значительно сниженной ФВЛЖ.
Начальная целевая ЧСС < 110 в мин

Добавить дигоксин

Начальная целевая ЧСС < 110 в мин

ФВЛЖ ≥ 40%

Бета-блокатор или дилтиазем или верапамил

Оценить предшествующий медикаментозный анамнез, чтобы избежать одновременного назначения
Целевая ЧСС в покое < 110 в мин

Добавить дигоксин

Начальная целевая ЧСС < 110 в мин

Избегать брадикардии
Выполнить Эхо-КГ для определения дальнейшей тактики
Рассмотреть необходимость антикоагулянта

Продлённый «контроль ЧСС» при ФП

Выполнить Эхо-КГ (IC)
Выбрать начальную (IB) и, если нужно, комбинированную (IIaC) терапию по «контроль ЧСС»
Целевая ЧСС в покое <110 в мин (IIaB), избегая брадикардии

ФВЛЖ < 40%

Бета-
блокатор

Дигоксин

Рассмотреть раннюю комбинацию в низких дозах

Добавить дигоксин

Добавить бета-
блокатор

ФВЛЖ ≥ 40%

Верапамил/
Дилтиазем

Бета-
блокатор

Дигоксин

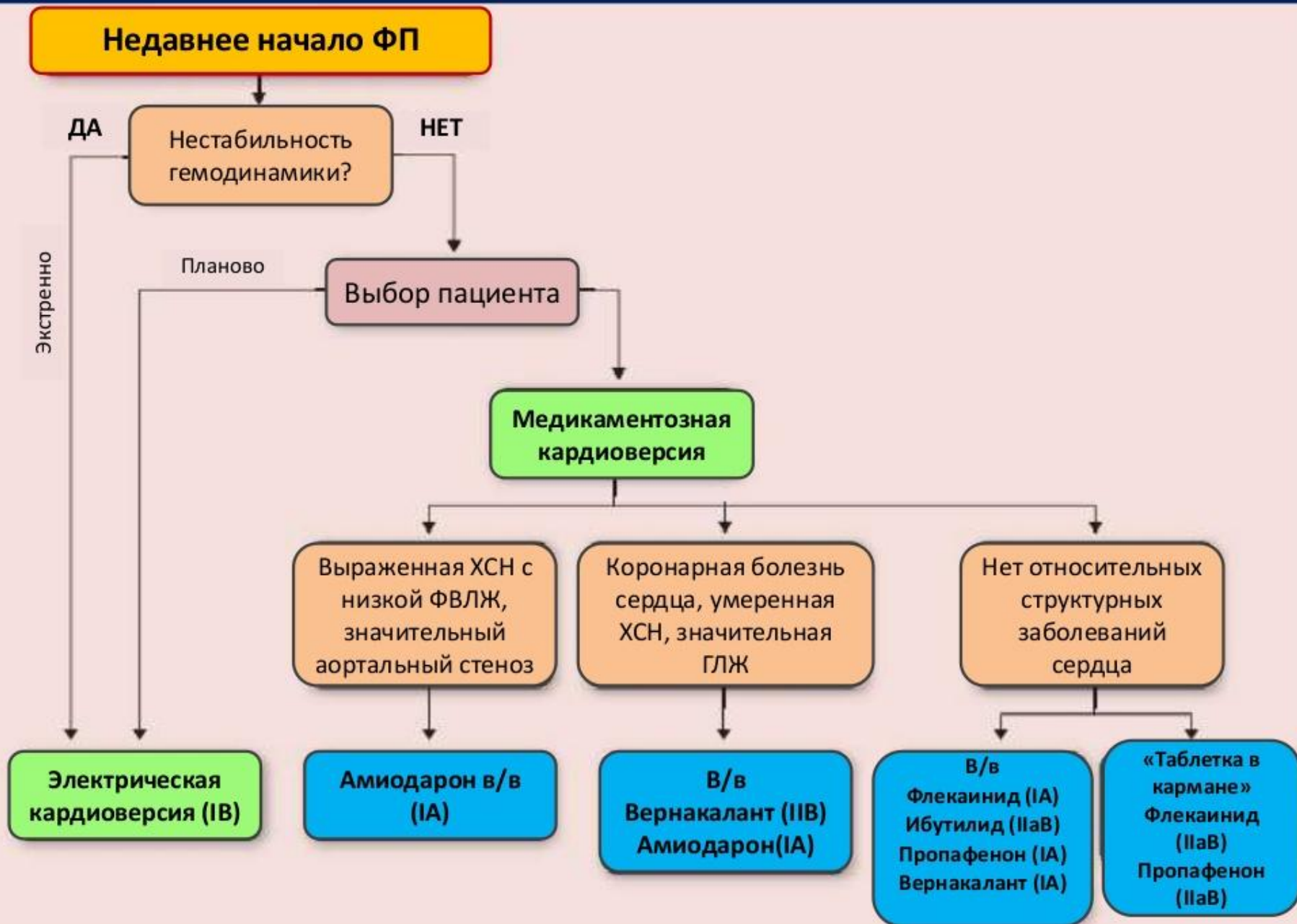
Усилить терапию до достижения целевой ЧСС или исчезновения симптомов

Добавить дигоксин

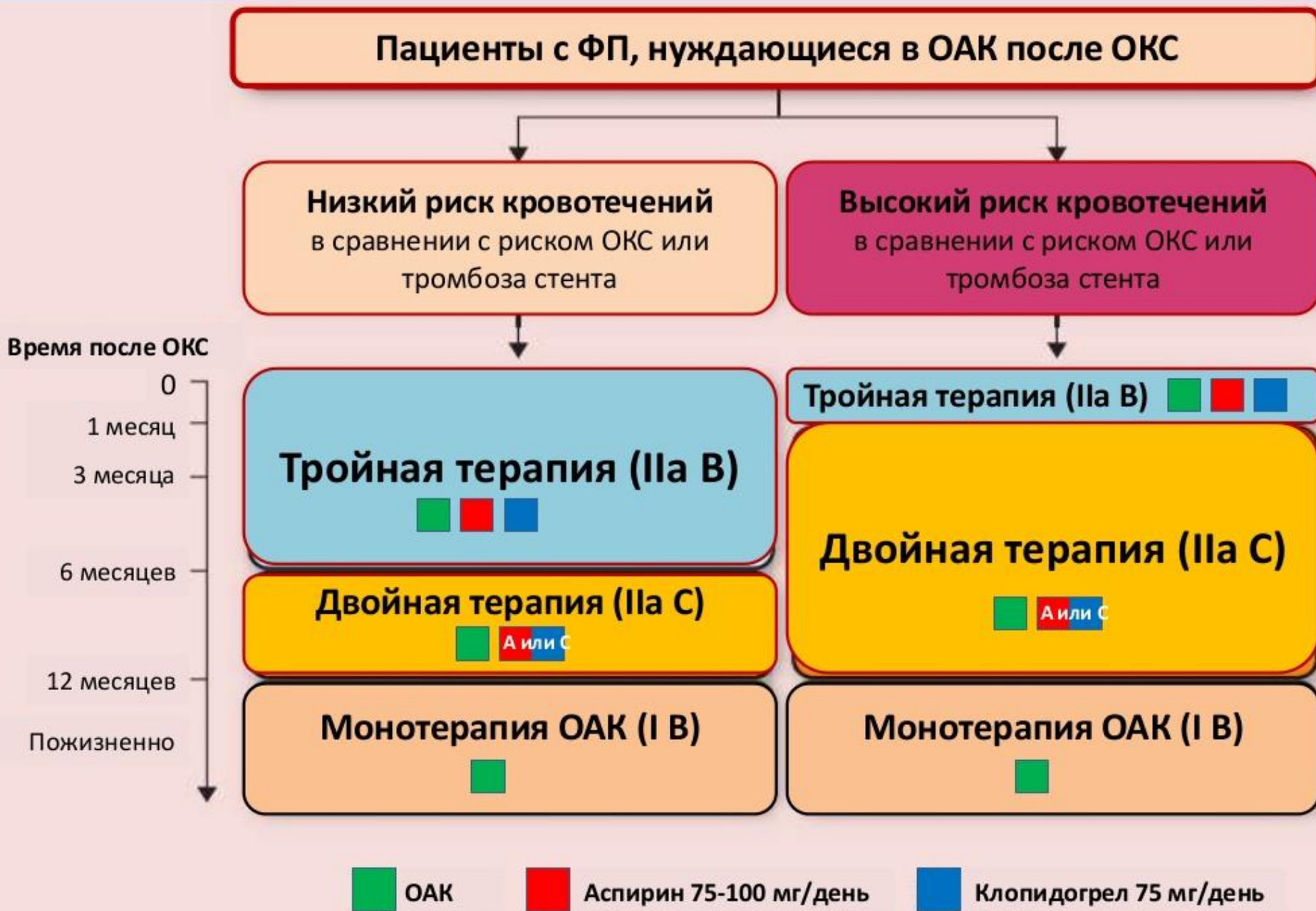
Добавить дигоксин

Добавить дилтиазем, верапамил или бета-блокатор

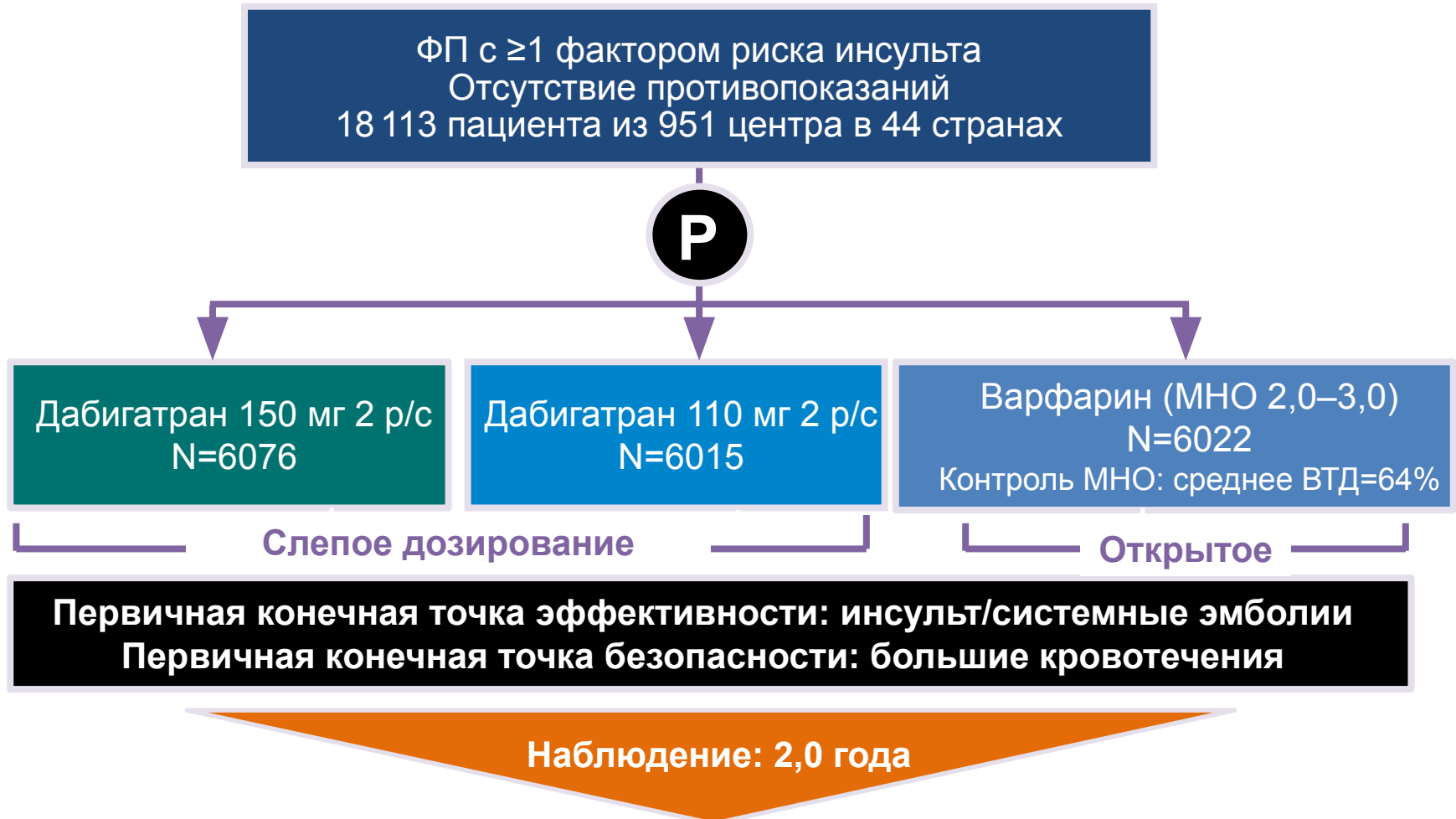
Алгоритмы ведения пациентов с ФП. Ритм-контроль.



Антикоагулянты у пациентов с острым коронарным синдромом



Исследование RE-LY[®] - доказанная эффективность и безопасность обеих доз Прадаксы

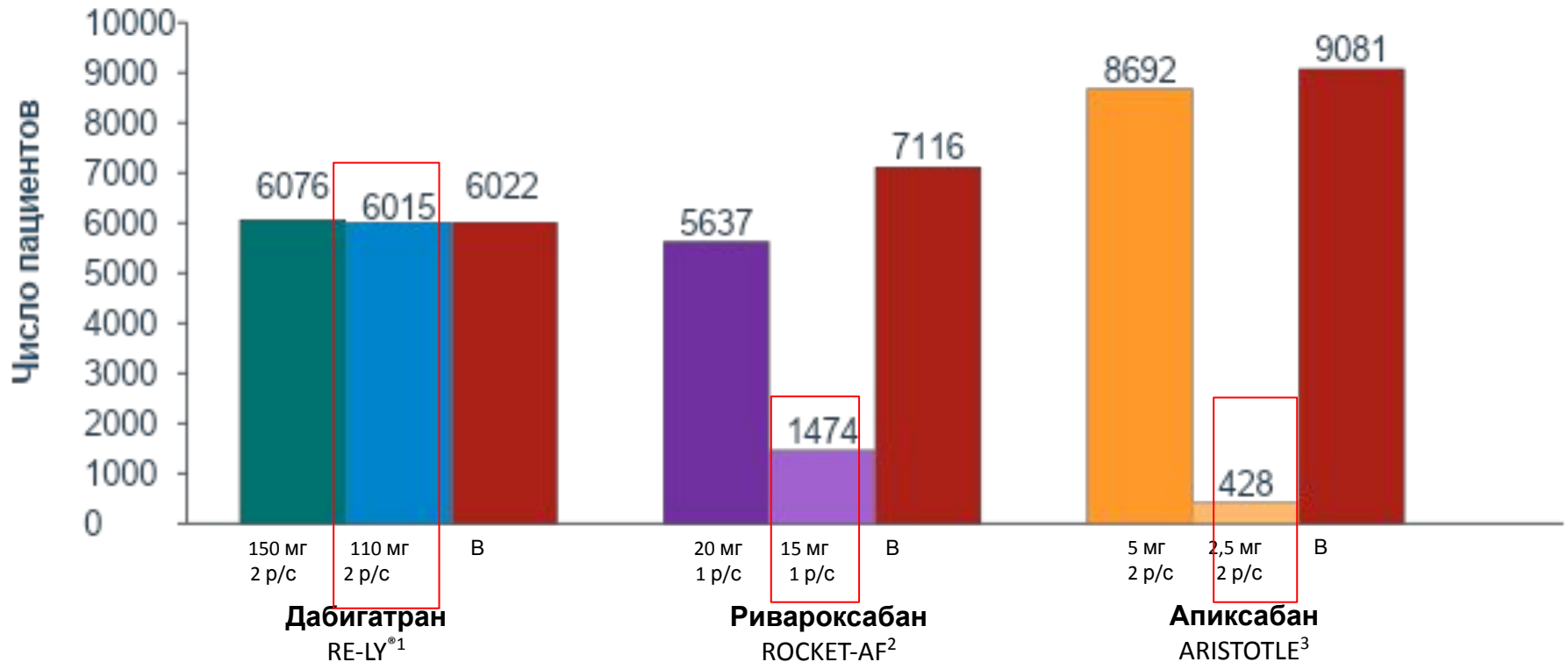


RE-LY[®] было исследованием с дизайном PROBE (проспективное рандомизированное открытое исследование с ослеплением в отношении конечных точек)

Р = рандомизация; ВТД = время в терапевтическом диапазоне.

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009

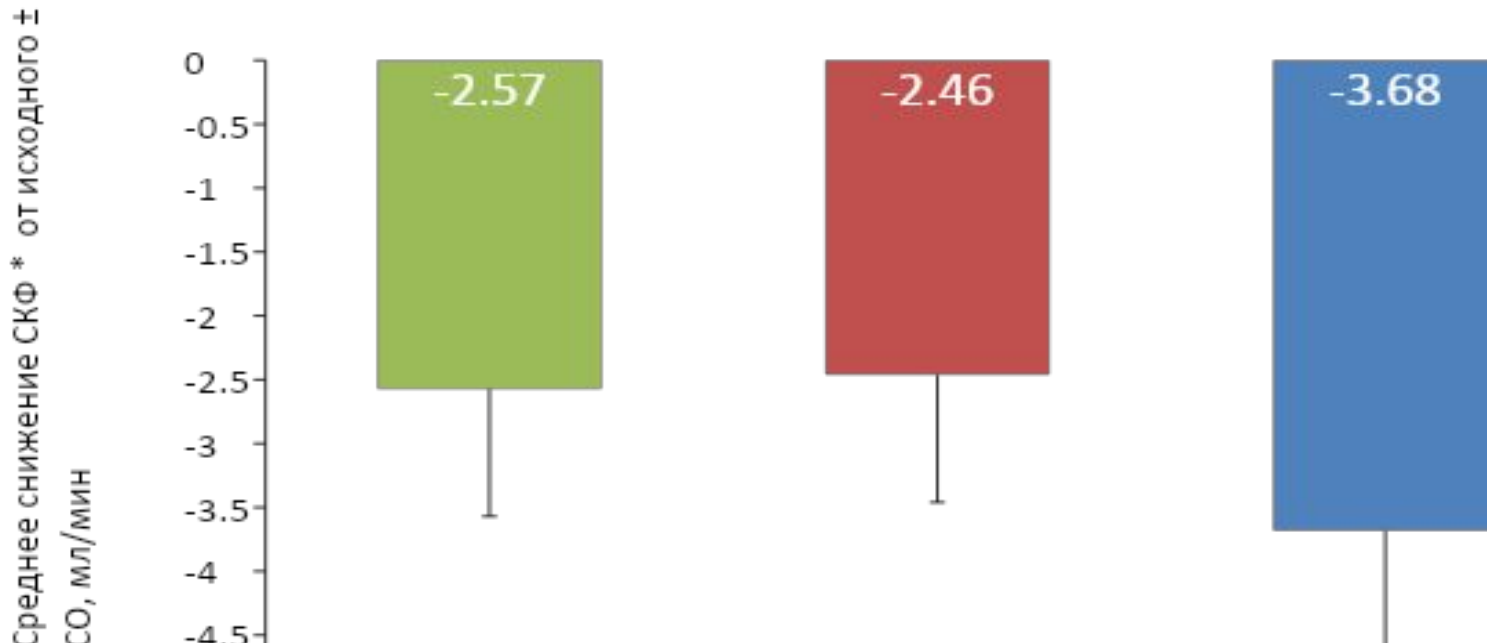
Сравнение в исследовании RE-LY[®] двух независимо изучавшихся доз предоставляет надежные данные для индивидуального дозирования дабигатрана



Сопоставление в RE-LY[®] двух одинаково рандомизированных доз дало больше информации для рекомендаций по дозированию и удвоило объем доступных данных по безопасности

2 p/c = два раза в сутки; 1 p/c = один раз в сутки; В = варфарин. 1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;
2. Fox KA et al. Eur Heart J 2011; 3. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 4. Giugliano RP et al. N Engl J Med 2013

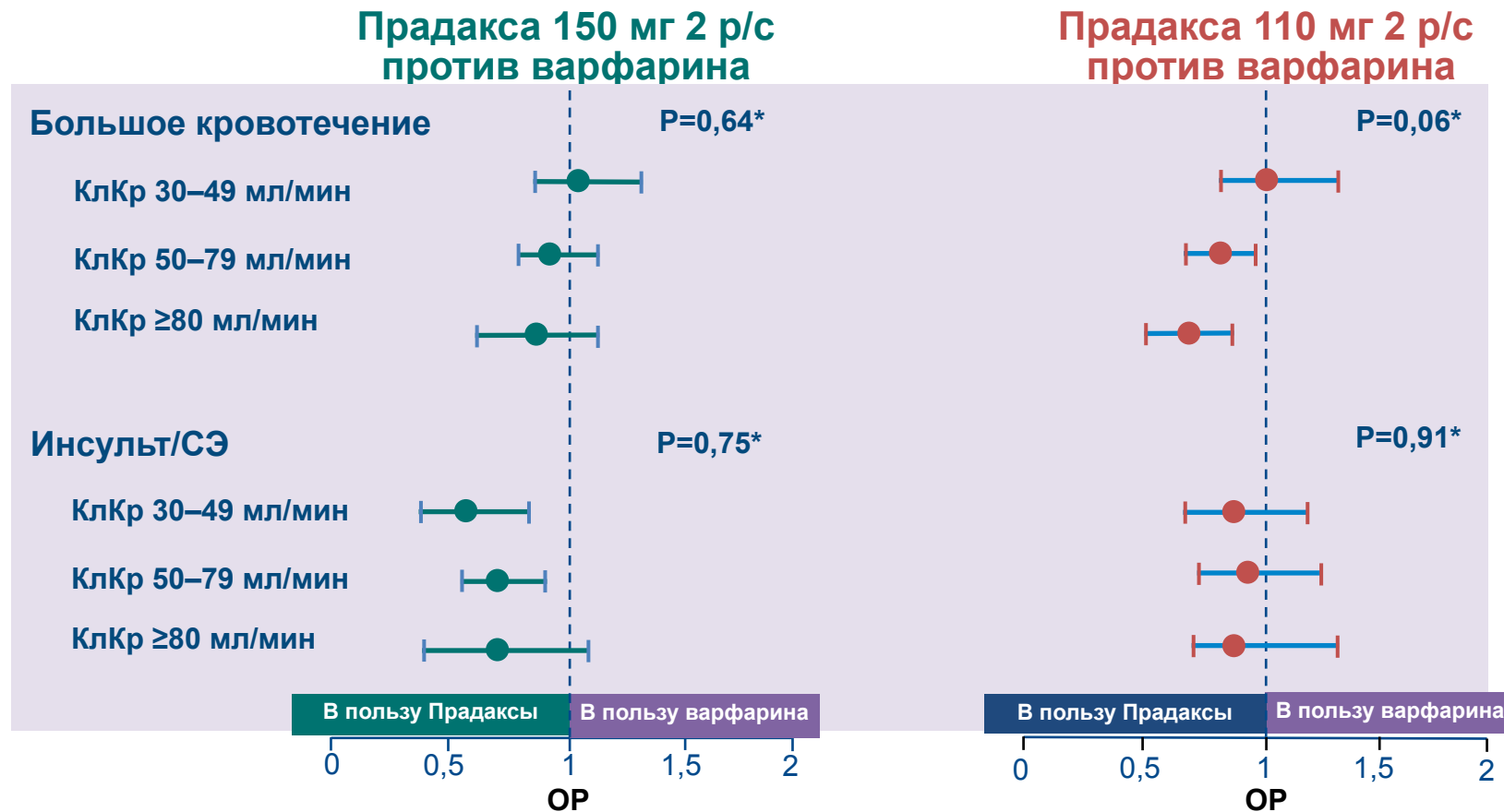
Обе дозировки Прадаксы продемонстрировали нефропротективное действие по сравнению с Варфарином.



Более выраженная степень ухудшения функции почек отмечалась на варфарине по сравнению с обеими дозировками дабигатрана

- 20% СКД EPI для Д150 в ср. с варфарином: ОР 0.86 (0.75–0.99); P=0.038
- 20% СКД EPI для Д110 в ср. с варфарином: ОР 0.83 (0.72–0.96); P=0.008

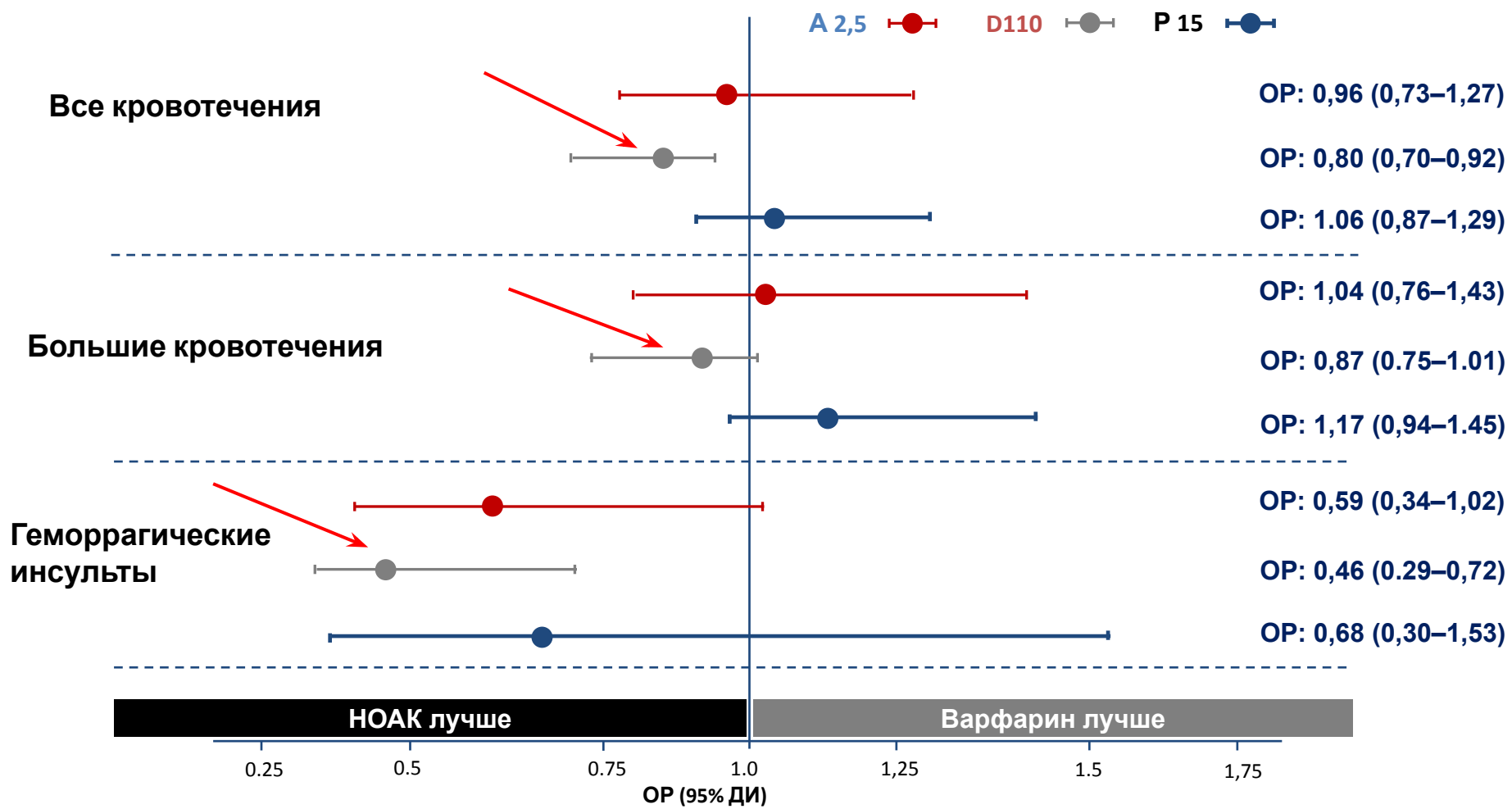
Безопасность и эффективность Прадаксы в исследовании RE-LY[®] была стабильна независимо от состояния функции почек



* Значения P для взаимодействия; Прадакса противопоказана пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КлКр <30 мл/мин)

Показатели безопасности сниженных дозировок НОАК у пациентов с ФП. Данные реальной клинической практики

Анализ датских регистров.



Данные ретроспективного наблюдательного исследования, основанного на анализе данных Датских регистров, Влияние посторонних факторов на результат минимизировано с помощью взвешивания в соответствии с обратной вероятностью Назначенного лечения

Благодарю за внимание

