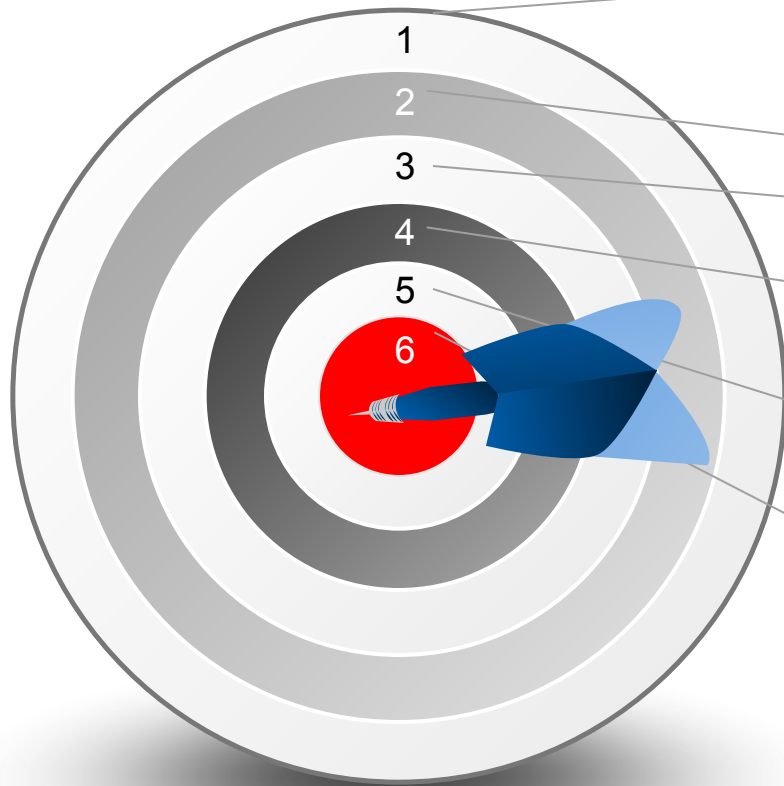


**ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ
ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В
КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.**

КОНДРАТЬЕВА Т.Б.

19 сентября 2014 года

Характеристики идеального антикоагулянта



**Предсказуемая фармакокинетика.
Не требует рутинного мониторинга**

Мишень – один фактор каскада

Минимум взаимодействия с пищей и ЛС

**Фиксированные дозы и режим
использования**

Быстрое начало действия и обратимость

**Лучшее соотношение пользы-риск в
сравнении с АВК**

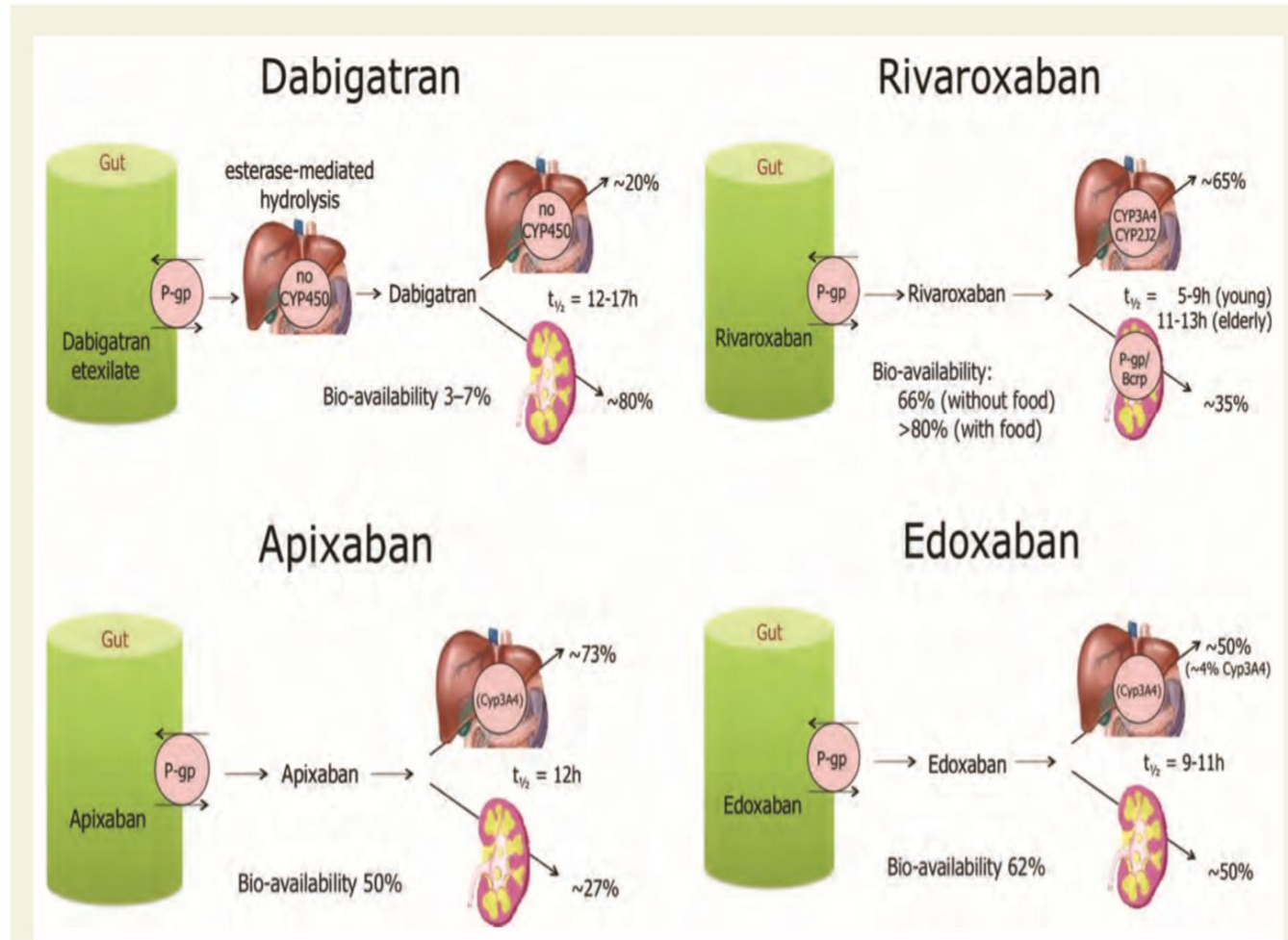


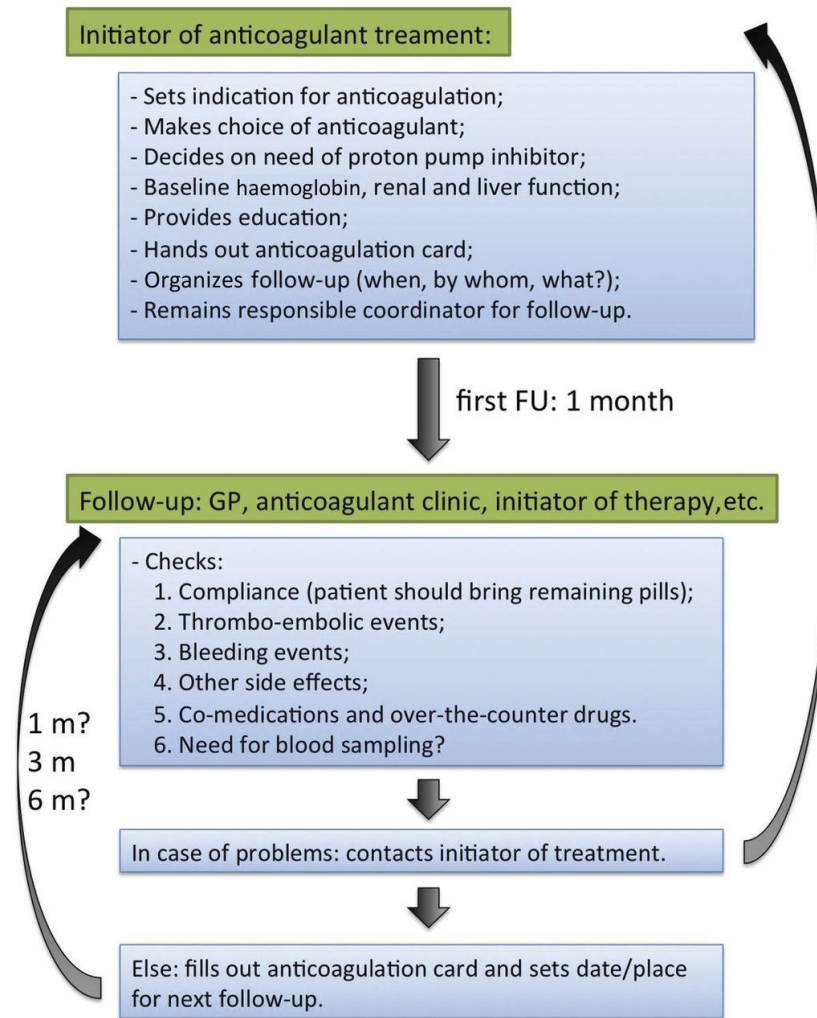
Figure 5 Absorption and metabolism of the different new anticoagulant drugs. There are interaction possibilities at the level of absorption or first transformation, and at the level of metabolisation and excretion. The brackets around (Cyp3A4) in the apixaban graph indicate a minor contribution of this pathway to hepatic clearance, the majority of the drug being excreted as unchanged parent. See also *Table 4* for the size of the interactions based on these schemes.

- Распространение новых ОА должно осуществляться постепенно и под контролем
- Создание и оценка протоколов лечения и наблюдения
- Поддержка деятельности центров контроля (связь с пациентом, наблюдение за функцией почек и печени, контроль за скрытыми кровопотерями)

Создание индивидуальной карты пациента

- Демографическая и медицинская информация
- Образовательная программа
- Терапия требует бдительности
- Алгоритм наблюдения пациента
- **Эти положения являются обязательным условием при лечении НОАК.**

Structured follow-up of patients on new oral anticoagulants.



Heidbuchel H et al. Eur Heart J 2013;eurheartj.eht134

Режим перехода с ОАК АВК

- Начало терапии возможно, если МНО менее 2.
- Если МНО более 2-2,5, то переход может быть осуществлен через 24 часа.
- Если МНО более 2,5, то переход может быть осуществлен через 36-42 часа

Режим перехода с парентеральных АК

- НФГ- НОАК могут быть назначены одновременно. Особое внимание – у больных с ХБП !
- НМГ- НОАК могут быть назначены во время следующей инъекции НМГ.

Режим перехода с НОАК на ОАК АВК

- Должны назначаться одновременно, пока МНО не достигнет должного уровня (2-3).
- МНО определять спустя 24 часа после последнего приема НОАК.
- Тщательный мониторинг МНО в первый месяц приема АВК.

Режим перехода с НОАК на НОАК

- Могут быть назначены во время очередного приема НОАК.
- Особое внимание к пациентам с ХБП.

Пожилые пациенты и НОАК

- Возраст- является фактором риска кровотечения.
- Пациенты старше 75 лет- дабигатран 150 мг 2 раза в день – (ортопедия)- риск кровотечения = эноксипарин 40 мг
- RE-LY Пациенты старше 75 лет- дабигатран 110 мг 2 раза в день = дабигатран 150 мг 2 раза в день.

Пожилые пациенты и НОАК

- Агентства по контролю за лекарственными препаратами рекомендуют снижение дозы у пациентов старше 80 лет.

НОАК и ХБП

- Ривароксабан 15 мг у пациентов КК менее 50 мл/мин.
- Апиксабан 2.5 мг у пациентов КК менее 50 мл/мин – пациенты старше 80 лет.
- Дабигатран не является препаратом выбора у пациентов с ХБП (стадия 3 и выше).

НОАК и ХБП

- FDA , но не EMA одобрило применение дабигатрана 75 мг 2 раза в день для пациентов с ХБП и КК 15-30 мл/мин
- ESC не рекомендует применение НОАК в этой ситуации.

НОАК и ХБП

- У пациентов на ЗПТ (диализ) – не рекомендовано применение НОАК.
- ОАК- АВК – являются препаратами выбора в этой ситуации.

НОАК иХБП

- 6 пациентов с ХБП (диализ) –
- 50 мг дабигатрана
- 62% через 2 часа
- 68% через 4 часа

НОАК и ХБП

- Тщательный мониторинг функции почек!!! – особенно при терапии дабигатраном !!!!
- Ежегодный контроль при КК более 60 мл/мин (ХБП 1-2 ст)
- Каждые 6 месяцев при КК менее 60 мл/мин (ХБП 3 ст)
- Каждые 3 месяца при КК менее 30 мл/мин (4 ст) ??????

НОАК и ХБП

- Более тщательный мониторинг при сопутствующей патологии – инфекции, острая сердечная недостаточность.

НОАК и плановые инвазивные вмешательства

- Амбулаторная хирургия-
- Отмена НОАК за 12-24 часа (18-24 часа), возобновить терапию через 6 часов.
- Малый риск кровотечений –
- Отмена НОАК за 24 часа (без патологии почек)
- Большой риск кровотечений
- Отмена за 48 часов.

Table 9 Last intake of drug before elective surgical intervention

	Dabigatran		Apixaban		Edoxaban ^a		Rivaroxaban	
No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. ≥ 12 h or 24 h after last intake)								
	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h	No data	No data	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–80 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h	No data	No data	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 30–50 ml/min ^b	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h	No data	No data	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 15–30 ml/min ^b	Not indicated	Not indicated	≥ 36 h	≥ 48 h	No data	No data	≥ 36 h	≥ 48 h
CrCl < 15 ml/min	No official indication for use							

Bold values deviate from the common stopping rule of ≥ 24 h low risk, ≥ 48 h high risk.

^aNo EMA approval yet. Needs update after finalisation of SmPC.

^bMany of these patients may be on the lower dose of dabigatran (i.e. 110 mg BID) or apixaban (i.e. 2.5 mg BID), or have to be on the lower dose of rivaroxaban (15 mg QD).

Low risk = surgery with low risk of bleeding; high risk = surgery with high risk of bleeding. See also Table 10.

CrCl, creatinine clearance.

НОАК и плановые инвазивные вмешательства

- Возобновление терапии НОАК
- Малая хирургия – 6-8 часов
- Для большинства хирургических вмешательств- через 48-72 часа.
- В случае иммобилизации – НМГ через 6-8 часов после оперативного лечения.

Тактика ведения- терапия « МОСТ»

- Пациенты с высоким и средним риском тромботических и геморрагических осложнений
- Пациенты с нарушенной функцией почек (СКФ менее 50 мл/мин)
- Возраст старше 75 лет

Начало гепаринотерапии

- French group proposes 2012

Гепаринотерапия - (НМГ) – начало через 12 часов после последней дозы НОАК, если режим приема дважды в день

Через 24 часа после последней дозы НОАК, если режим приема 1 раз в день

(Sie P., Samama CM. 2011, Arch Cardiovasc Dis 104)

Spanish group

- Llau JV, Ferrandis R. 2012
- Гепаринотерапия через 24 часа после последней дозы НОАК (минимизируя риск кровотечения).
- Последняя доза (терапевтическая) за 24 часа до оперативного вмешательства и должна быть уменьшена в 2 раза.
- Если профилактическая доза- за 12-24 часа

НОАК и срочные хирургические вмешательства

- По возможности отложить вмешательство на 12-24 часа от момента приема последней дозы препарата.

НОАК и кровотечения

- Малые кровотечения
- Тактика «жди – и – смотри»
- Активированный уголь – 30-50 мг
- Большого клинического опыта нет ! И тактика ведения пациентов носит рекомендательный характер !
- Главный антидот НОАК- короткий период полу-жизни (9- 17 часов)- ХБП !

НОАК и жизнеугрожающие кровотечения

- Концентрат белков протромбинового комплекса,
- СЗП- ???
- Активированный фактор V11- ???
- вспомогательные средства
- Диализ

НОАК и ЖКК

- J. Desai (2013)

Ривароксабан- дабигатран (150 мг) – риск повышен в 1,5 раза по сравнению с варфарином

Апиксабан и варфарин- нет значительных различий по частоте кровотечений.

Варфарин и дабигатран (110 мг) – нет значительных различий по частоте кровотечений.

Соовместное применение ривароксабана и антиагрегантов- увеличивают риск ЖКК.

Совместное применение дабигатрана и антиагрегантов- увеличивают риск ЖКК.

Совместное применение апиксабана и антиагрегантов- данных нет.

НОАК и ЖКК.

Причины

- 1. Системный антикоагулянтный эффект
- 2. Местный антикоагулянтный эффект
- 3. Местный каустический эффект
- 4. Местный биологический эффект. Не связанный с коагуляцией- замедление заживления дефекта слизистой
- Неполная абсорбция НОАК в кишечнике- местное действие на слизистую.
- Тартаровая кислота -?- каустический эффект?

НОАК и ЖКК

Профилактика

- 1. Четко определять показания и противопоказания для назначения НОАК
- 2. Правильный выбор дозы (ХБП)!
- 3. Сопутствующая терапия (антиагреганты, НПВС)
- Анамнез- ЖКК! – необходимость проведения ЭГДС или проведение **гастропротекции**
- Скрининг пациентов- осмотр, кал на скрытую кровь, общий анализ крови, ферритин, ЭГДС, колоноскопия

НОАК и ЖКК

Тактика ведения

- Скрытые кровотечения – ЖДА, кровь в кале – эндоскопическое обследование – найти источник кровотечения (1-2 недели)- отмена НОАК ?
- Боль в эпигастральной области- ЭГДС
- ЖКК – клинические проявления- госпитализация- отмена НОАК и важно знать точное время последнего приема НОАК.
- Если не более 2 часов, то активированный уголь для уменьшения абсорбции .

НОАК и ЖЖК.

- Если состояние пациента нестабильное-эндоскопическое исследование (ЭГДС и колоноскопия), КТ, ангиография – артериальное кровотечение, кровотечение из варикозно-расширенных вен желудка или пищевода.
- Местное применение герметиков, прокоагулянтнов – гемоспрей, фнтифибринолитических препаратов
- Хирургическое лечение

НОАК и ЖКК

- Если ЖКК возникли на фоне приема варфарина, дабигатране (150 мг), ривароксабане- перевод на апиксабан при стабилизации состояния (5-7 дней)
- Если ЖКК возникло на фоне приема апиксабана (5 мг), то перевести на дозу 2,5 мг дважды в день
- Если ЖКК возникло на фоне приема НОАК, то перевести на ОАК- АВК.

НОАК и эндоскопические исследования

- Малый риск кровотечений- диагностическая эндоскопия или биопсия) – 10 часов от приема последней дозы. Возобновление через после процедуры.
- Высокий риск кровотечения- оперативные эндоскопические пособия (полипэктомия)- 24 часа от приема последней дозы.
Возобновление терапии через 2-3 дня.

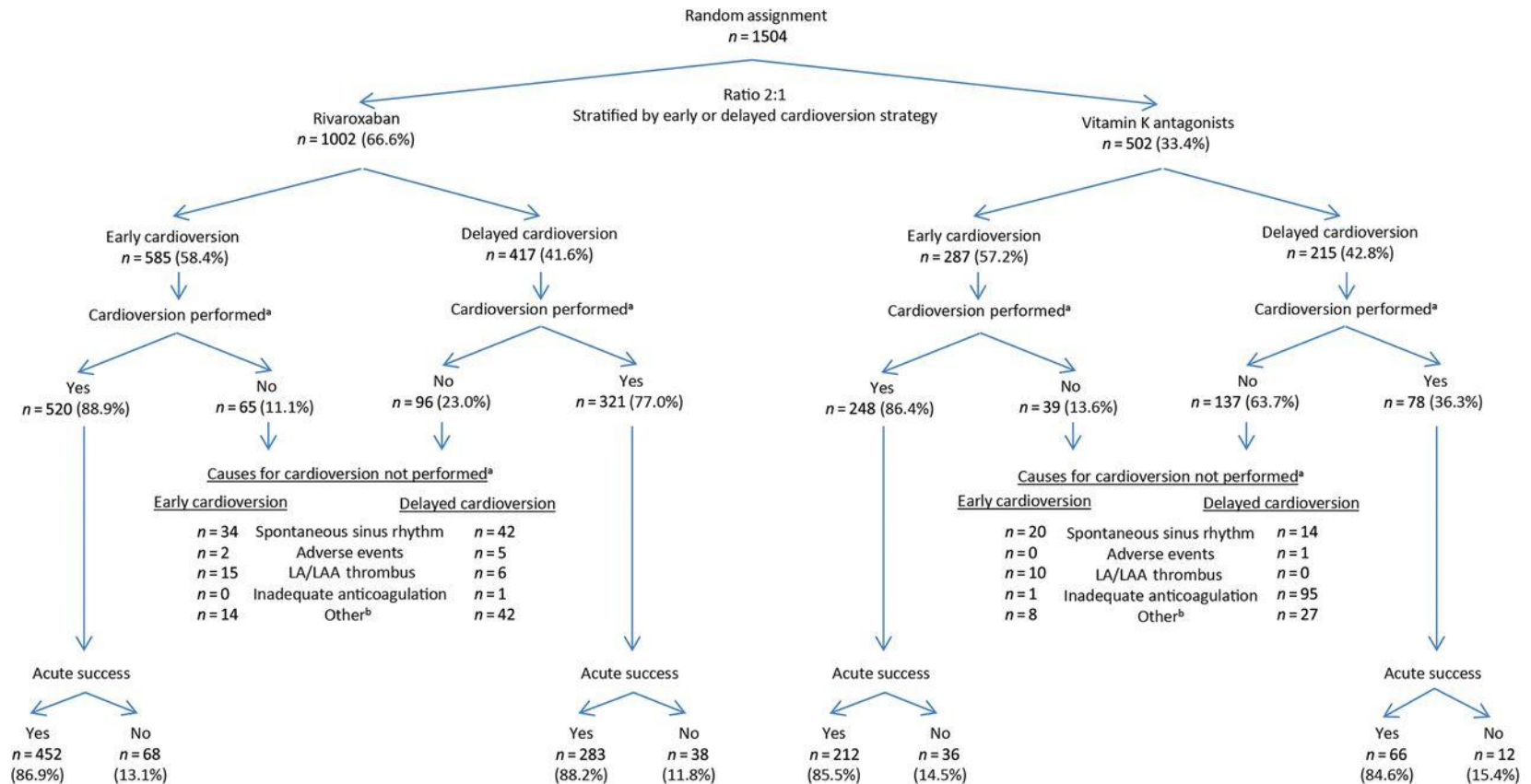
НОАК и кардиоверсия

- Нет достаточное количество данных о безопасности проведения кардиоверсии на фоне приема НОАК !!!!
- RE-LY – дабигатран
- ARISTOTEL- апиксабан (286) и варфарин (291)- не отмечались ВТЭ в течение 90 дней.
- ROCKET-AF – 321 пациент - 460 процедур кардиоверсий или абляций.

Исследование X-VeRT (02.09.2014)

- 1504 пациента
- 141 центр, 16 стран
- ЭИТ- 97,6 %
- Фармакологическая – 2,4 %
- 1002 пациента- ривароксабан- 20 мг
- 502 пациента- ОАК- АВК

Study patient flow for scheduled cardioversion during the target time period (ITT population).



Cappato R et al. Eur Heart J 2014;eurheartj.ehu367

Исследование X-VeRT (02.09.2014)

Группа ривароксабана

- ИИ
- ТИА
- ТЭ
- ИМ
- ССС

0,5%

Группа варфарина

- ИИ
- ТИА
- ТЭ
- ИМ
- ССС

1,02%

Исследование X-VeRT

Группа ривароксабана

- Большие кровотечения

0,61 %

Группа варфарина

- Большие кровотечения

0,80 %

НОАК и острый геморрагический инсульт

- Мало данных об эффективности применения концентрата белков протромбинового комплекса аФV11 и СЗП.
- RE-LY- пациенты из группы варфарина имели такой же плохой прогноз как и пациенты из группы дабигатрана (без антидота).
- Возобновление терапии через 10-14 дней.

НОАК и ишемический инсульт

- У пациентов с острым ишемическим инсультом и получающим НОАК проведение тромболитической терапии в пределах 4,5 часов не рекомендовано.
- Тромболитическая терапия рекомендована через 48 часов после последнего приема препарата.
- Если время последнего приема препарата не известно- тромболизис не проводить.

НОАК и ишемический инсульт

- Сроки возобновления терапии НОАК зависит от размера инфаркта.
- ТИА- 1 день
- Малый размер инфаркта – 4-5 дня
- Большой размер инфаркта – через 2-3 недели.

НОАК в онкологии

- Применяются ОАК-АВК и гепарины.
- Нет данных о влиянии химиотерапии и радиационной терапии на НОАК.

Разработка антидота

- В каких ситуациях это необходимо :
- Кровотечения- спонтанные или на фоне терапии
- Инвазивные процедуры, которые требуют быстрого реверсирования гипокоагуляции
- Угрожающие кровотечения

Разработка антитота

- aDabi-Fab- антитот к дабигатрану

(Blood , 2013)

Создание первого антитота к НОАК (ривароксабан)

- 2013 год – **андексанет альфа** .
- Клинические исследования продолжаются
- Фаза 2 (n= 18 пациентов)
- Ривароксабан 20 мг в течение 6 дней
- Введение андексанета альфа через 3 часа
- Исследование ПВ
- Тромботических осложнений и других серьезных побочных явлений не отмечалось .

2014 ESC Guidelines on the
diagnosis and
management of acute
pulmonary embolism

**ORAL
ANTICOAGULANTS**

**DIRECT THROMBIN
INHIBITORS**

Dabigatran etexilate**

AZD0837*

MCC977*

**DIRECT FACTOR XA
INHIBITORS**

Apixaban**

Rivaroxaban**

Edoxaban**

Betrixaban*

TAK442*

YM150*

**NOVEL VITAMIN K
ANTAGONIST**

ATI5923*

* Phase 2 Clinical Trials
** Phase 3 Clinical Trials

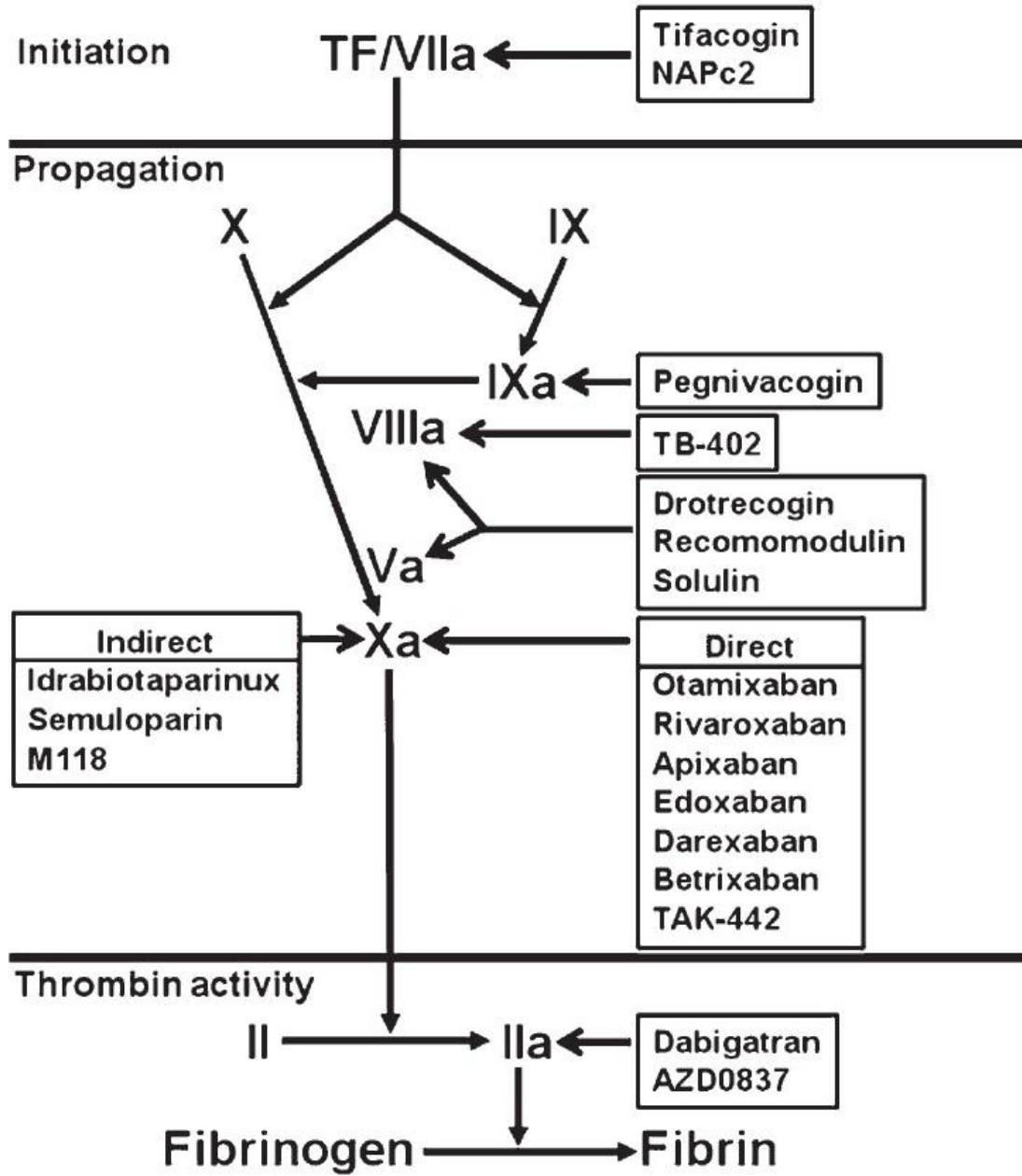


FIGURE 2. Sites of action of new anticoagulants in more advanced stages of development. NAPc2 = nematode anticoagulant peptide c2.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

Лечение тромбоза глубоких вен EINSTEIN DVT

в дозе 15 мг, дважды в сутки

**в течение 3 недель и затем 20
мг в сутки при лечении острого
ТГВ с использованием одного
препарата .**

Острый коронарный синдром

- **ATLAS ACS** – 3500 больных
- Ривароксабан от 5 до 20 мг в сочетании с аспирином и тиенопиридином в течение 6 месяцев.

Продолжительность жизни ингибиторов фактора Ха в организме пациента обычно составляет около 12 часов.

В связи с этим при возникновении кровоточивости бывает достаточным прекращение приема лекарства.

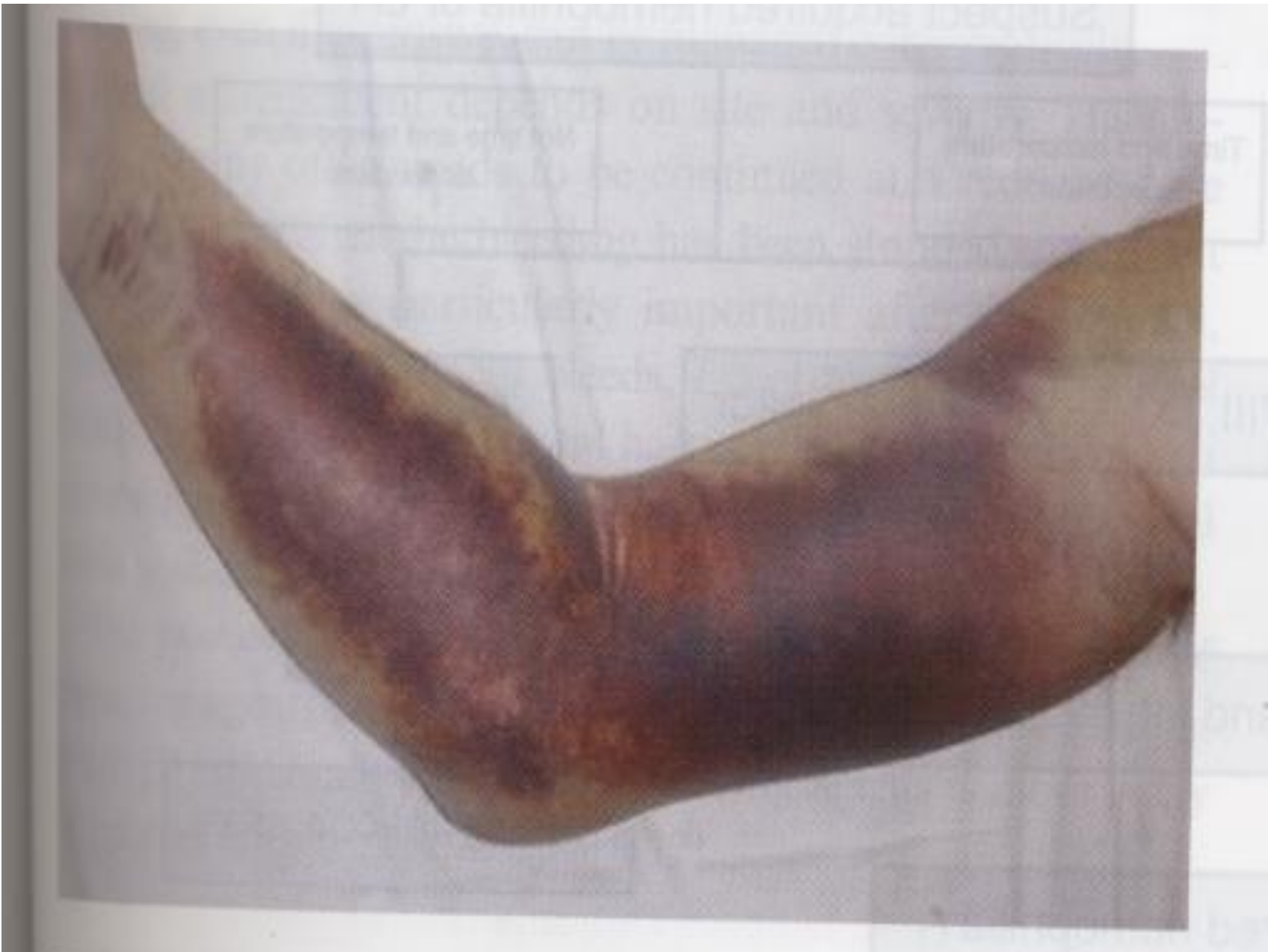
Эффективность оральных антикоагулянтов

- При мерцательной аритмии ОАК снизили частоту инсультов, системных венозных эмболий и смертность на 48 %.
- Лечение ОАК снизило риск инсультов у пациентов с ТИА с 12 % в контрольной группе до 4 % в группе, получавших АВК.

**РЕАЛЬНАЯ
ПРОТИВОТРОМБОТИЧЕСКАЯ
ТЕРАПИЯ 2011**

**ГЕПАРИНЫ- нефракционированные
низкомолекулярные
АНТИВИТАМИНЫ К
АНТИАГГРЕГАНТЫ
ТРОМБОЛИТИКИ**

**Все применяемые антикоагулянты
не лишены недостатков.
Главным из них являются
геморрагии**



Большие кровотечения при лечении ОАК в ходе исследований возникают в течение года у 0,5% леченных, при этом внутримозговые геморрагии бывают у 0,2% лиц.

При этом в реальной жизни они бывают чаще и составляют 1,35-3,4% и 0,4-0,6% соответственно.

(M.Levi ,E.Eerenberg,P.Kamphuisen J.T.H. v.9,N.9,2011,p.1705)

Анализ лечения антикоагулянтами 34 146 больных ОКС показал, что кровотечения, возникшие на фоне этой терапии, увеличивают риск смерти в 5 раз в течение первых 30 дней и в 1,5 раза в течение 6 месяцев.

(Eikelboom J.W, Metha SR, ... Yusuf S. 2006)

Факторы риска геморрагий

- Сочетание ОАК с аспирином увеличивает риск кровотечений в 2,4-2,5 раза (два метаанализа 16 исследований- около 10 000 пациентов)
- Чаще всего кровотечения из верхних отделов ЖКТ возникают при сочетании ОАК с аспирином и клопидогрелем
- Сочетание ОАК с НПВП так же увеличивает риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ, при этом разницы в осложнениях терапии неселективными ингибиторами ЦОГ и селективными-ЦОГ2- не отмечено.



Факторы риска геморрагий

(Марсель Леви, Голландия, 2009)

- Возраст - пациенты старше 85 лет имели кровотечения в 2 раза чаще, а внутримозговые кровотечения были чаще в 2,5 раза, по сравнению с лицами в возрасте от 70 до 74 лет.
- Генетика - наличие CYP2C9 сочетался с более высоким уровнем геморрагий.
- Почечная или печеночная недостаточность увеличивает риск кровотечений в 2,5 раза

**Сочетание
антикоагулянтов
с аспирином повышает
риск кровотечений
в 2,5 раза.**

**Сочетание антикоагулянтов с НПВП
увеличивает число госпитализаций
вызванных желудочно-кишечными
кровотечениями В 11 раз.**

**Риск кровоточивости при применении
селективных ингибиторов СОХ-2
практически аналогичный
(Battistella M,...Laupacis A.
Arch Intern Med 2005,165;189-192)**

Лечение геморрагий, возникших на фоне ОАК

- Отмена препарата
- Назначение витамина К при кровотечениях (уровень МНО не может быть решающим показанием для назначения витамина К)
- Внутривенное введение витамина К оказывает эффект в 2 раза быстрее перорального (12 часов и 24 часа)

При парентеральном (в\в) применении МНО начинает снижаться уже через 2 часа и полностью нормализуется через 12-16 часов.

При приеме витамина К внутрь нормализация МНО происходит не ранее чем через 24 часа.

**Введение витамина К может
осложняться анафилактическими
реакциями.**

Лечение геморрагий, возникших на фоне ОАК

- Высокие дозы витамина К эффективны, но могут приводить к резистентности больного в отношении ОАК почти на неделю
- При кровотечениях, угрожающих жизни, необходима заместительная терапия белками протромбинового комплекса (свежезамороженная плазма менее удобна, чем концентрат факторов протромбинового комплекса-РСС, или рекомбинантный фактор VII).

**Выраженная кровоточивость
требует быстрого вмешательства в
процесс гемокоагуляции.**

**Этого можно достичь путем
введения концентрата белков
протромбинового комплекса - (РСС).
Его эффект отмечался
в 98% случаев.**

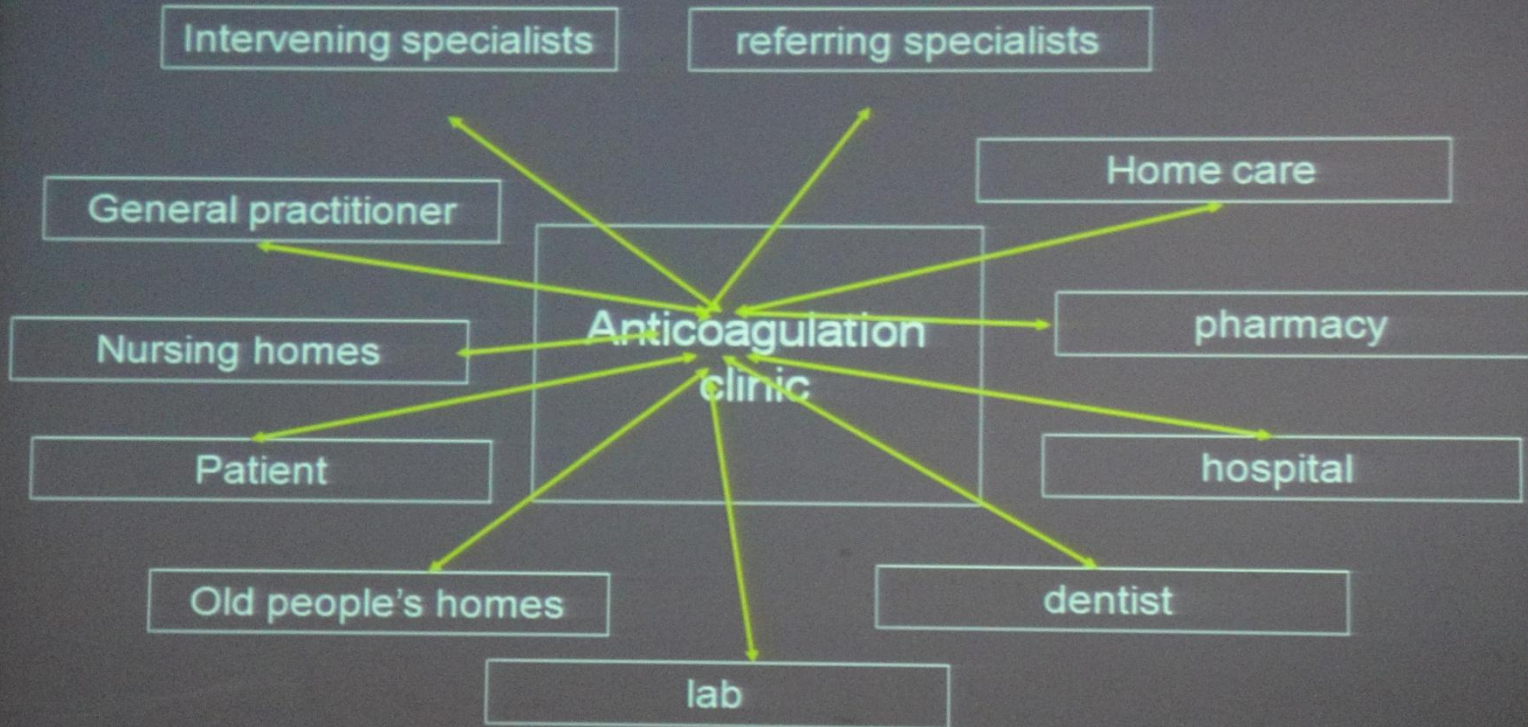
Лечение геморрагий

- «Четырехфакторный» препарат - концентрат факторов протромбинового комплекса- Protromplex 600 (Baxter)
- «Трехфакторный» препарат – концентрат факторов протромбинового комплекса – Utmancomplex D.I. (Kedrion, S.p.A)

Предотвращение риска геморрагий

- МНО от 2 до 3 (если МНО >3 - частота геморрагий увеличивается в 2 раза)
- Риск внутричерепных геморрагий удваивается на каждую нарастающую единицу МНО.
- Создание специализированных центров
- Применение компьютерных программ контроля за лечением ОАК (Поллер, 2008)
- Самоконтроль пациентов (при адекватном менталитете и обучении)

Anticoagulant therapy



L.Poller et al.

**МЕЖДУНАРОДНОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ
РАНДОМИЗИРОВАННОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ИЗУЧЕНИЮ
ВОЗМОЖНОСТЕЙ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА
ТЕРАПИЕЙ ОАК-АВК С ПОМОЩЬЮ
КОМПЬЮТЕРНЫХ ПРОГРАММ.**

Journal of Thrombosis and

Haemostasis

2008

- В исследовании приняли участие сотрудники 32 центров из 13 стран.**
- Сопоставлялись время достижения оптимального показателя МНО, количество кровотечений и тромботических явлений. Включено 13052 пациентов.**
- У 6503 контроль за лечением осуществлялся обычным лабораторным способом.**
- 6716 пациентов получали контроль за лечением с помощью специальных компьютерных программ - PARMA 5 и DAWN AC.**
- Исследование продолжалось в течение 4,5 лет.**

Результаты исследования показали:

- **С помощью компьютерного контроля достоверно быстрее достигался необходимый уровень гипокоагуляции.**
- **Достоверно реже наблюдались случаи геморрагических осложнений.**

www.WarfarinDosing.org/SourceHome/.asp

**Применение апиксабана
(2,5 мг-10 мг 2 раза в день)
одновременно с ингибиторами
тромбоцитов при лечении больных
острым коронарным синдромом
увеличивали кровоточивость
в 2,0- 2,5 раза**

**(исследование APPRISE.
Alexander JH,....L.Valentine
Circulation,2009,119,2877-2885)**

- **Апиксабан, применявшийся для профилактики тромбозов у больных, которым делалось эндопротезирование коленного сустава, осложнялось кровоточивостью в 2,9% случаев.**
 - **Lassen MR и др.**
New Eng. J Med 2009,361,594-604.

- RECORD- 2008
- EISTEIN DVT 2010
- ROCKET AF 2010
- RE-LY 2009
- RE- MODEL 2007
- RE- NOVAT 2007
- RE- MOBILIZE 2009

Лечение геморрагий, возникших на фоне противотромботической терапии.

Препараты	Продолжительность действия	Лечебный препарат	Особенность
Антагонисты витамина К	Варфарин-60-80час Аценокумарол-18-24 часа Фенопрокумон-10 дн	Вит К вв - эффект 12-16 час Вит К внутрь-эффект 24 часа РСС-немедленный эффект	Доза вит К зависит от веса тела и МНО
Гепарин нефракционированный	3-4 часа	Протамин сульфат 25-30 мг. Эффект сразу	1 мг на 100 ед за последние 3 часа
Гепарин низкомолекулярный	12-24 часа	Протамин сульфат 25-30 мг. Эффект быстрый	1 мг на 100 ед анти Ха, полученные за последние 8 часов

Лечение геморрагий, возникших на фоне противотромботической терапии-2.

Препараты	Продолжительность действия	Лечебный препарат	Особенность
Пентасахариды	Фондапаринукс: 24-30 час Идрапаринукс -5-15 дней Идрабиотапаринукс	Рекомбинантный фактор VII 90 мкг\кг Авидин	Зависит от лабораторных показателей , опыт мал
Оральные Ингибиторы фактора Ха	Апиксабан Ривароксабан 12 час	Концентрат протромбинового комплекса РСС3000 ед	Зависит от лабораторных показателей , опыт мал
Оральные ингибиторы тромбина	Дабигатран. Около 12 часов		

Лечение геморрагий, возникших на фоне противотромботической терапии-3.

Препараты	Продолжительность действия	Лечебный препарат	Особенность
Аспирин	5-10 дней	дДАВП-десмопрессин 0,3-0,4 мкг\кг или концентрат тромбоцитов	Прекращение лечения не всегда обязательно, зависит от клинической ситуации
Клопидогрель	1-2 дня	концентрат тромбоцитов в комбинации с десмопрессином 0,3-0,4 мкг\кг	Прекращение лечения не всегда обязательно, зависит от клинической ситуации
Прасугрель			

Оптимальная тактика

ведения больных,

находящихся на лечении оральными антикоагулянтами - антивитаминами К,

в тех случаях, когда им необходимо проведение различных оперативных вмешательств

продолжает разрабатываться

В 2008 году появились результаты исследования, посвященные этому вопросу, которые проводились в Клинике Мэйо в течение последних 10 лет.

- В результате своей работы авторы приняли решение проводить схему лечения, которая получила название

«МОСТ»

(W.Wysokinski, J.Heit.
Mayo Clin.Proc. 2008).

ОАК отменяются за 4-5 дней до операции.

ГНМВ отменяются за 24 часа до операции.

Последнее введение гепарина делается в половинной дозе.

- При осуществлении «моста» с помощью нефракционированного гепарина, последнее введение препарата производится за 6-8 часов до операции.
- После операции терапия варфарином возобновляется.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ОАК, ПРИ ИНВАЗИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ (ХИРУРГИЧЕСКИХ И НЕХИРУРГИЧЕСКИХ)

СУЩЕСТВУЕТ 3 ОСНОВНЫХ ПОДХОДА.

- ПРОДОЛЖЕНИЕ ПРИЕМА ОАК БЕЗ ПЕРЕРЫВА, НО МНО - 1,5-1,9.
- ПРЕКРАЩЕНИЕ ПРИЕМА ОАК НА 4-6 ДНЕЙ ДО НАЧАЛА ПРОЦЕДУРЫ, И ВОЗОБНОВЛЕНИЕ ПРИЕМА ВЕЧЕРОМ В ДЕНЬ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ
- ПРЕКРАЩЕНИЕ ПРИЕМА ОАК И НАЗНАЧЕНИЕ ГЕПАРИНОВ (НМГ) ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ В ТЕЧЕНИЕ 8-10 ДНЕЙ.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ОАК,
ПРИ ИНВАЗИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ
(ХИРУРГИЧЕСКИХ И НЕХИРУРГИЧЕСКИХ)

СУЩЕСТВУЕТ ВАРИАНТ -
“ОДНОСТОРОННИЙ МОСТ” - ГЕПАРИН
НАЗНАЧАЕТСЯ ДО ОПЕРАЦИИ, НО НЕ
ПОСЛЕ НЕЕ.

ПРИЕМ ОАК ВОЗОБНОВЛЯЕТСЯ С
НАГРУЗОЧНОЙ (ДВОЙНОЙ ПО СРАВНЕНИЮ
С ОБЫЧНОЙ) ДОЗОЙ ВО ВРЕМЯ ДВУХ
ПЕРВЫХ ДНЕЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО
РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ТРОМБОЗОВ И ГЕМОРРАГИЙ
ИМЕНИ А.А.ШМИДТА-Б.А.КУДРЯШОВА.
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ РОСЗДРАВА»
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «МОСКОВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ им. И.М.СЕЧЕНОВА РОСЗДРАВА».

ЛЕЧЕНИЕ ОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Москва, 2007

Трудно представить, что страх перед геморрагическими осложнениями может зачеркнуть статистически достоверное и клинически впечатляющее снижение смертности и частоты тромбозэмболических осложнений при лечении оральными антикоагулянтами.

Chalmers

Наличие нуклеотидного полиморфизма гена цитохрома P450 CYP2C9 с полиморфными вариантами CYP2C9*2 или CYP2C9*3 снижает необходимую дозу варфарина в 6 раз, по сравнению с аллелью дикого типа - CYP2C9*1.

(Aithal G.P. ... Daly AK. Lancet, 1999)

Нуклеотидный полиморфизма (SNP) цитрохрома P 450 2C9 (CYP2C9)

Приводит к уменьшению показателей метаболизма - клиренса антивитаминов К из плазмы крови.

АВК действуют более длительно, что может приводить к выраженной гипокоагуляции, а так же способно предсказать развитие геморрагий при использовании обычных доз ОАК.

FDA в августе 2007 года

выдала лицензии на коммерческие наборы для определения наличия полиморфизма генов VKORC1 и CYP2C9

предложила производителям варфарина включить в свои информационные листки указания о том, что эффективность этого препарата может зависеть от данных генетических особенностей человека.

Следует знать, что против обязательного изучения полиморфизма генов VKORC1 и CYP2C9 имеются и возражения.

Последние рекомендации Американского колледжа торакальных хирургов, направленные на борьбу с тромбозами, не сочли возможным рекомендовать фармако-генетические исследования для подбора режима терапии оральными антикоагулянтами. (Chest 2008;133: s. 160-198)

Собственные наблюдения

- Группа пациентов, получающих ОАК-АВК- 24 человека.
- Женщин -11, мужчин 13, возраст от 56 до 76 лет.
- VKORC1 и CYP2C9 2 и 3 определяли в городском центре по изучению ДНК.

Собственные наблюдения

- Женщина 54 лет
- VKORC1- гетерозиготное наследование
- CYP2C9 2”- негативный
- CYP2C9 3” – негативный
- Доза варфарина 5 мг

Собственные наблюдения

- Женщина 67 лет
- VKORC1- гетерозиготное наследование
- CYP2C9 2''- негативный
- CYP2C9 3'' – гетерозиготное наследование
- Доза варфарина 5 мг

Собственные наблюдения

- Женщина 62 лет
- VKORC1- гетерозиготное наследование
- CYP2C9 2''- негативный
- CYP2C9 3''- гетерозиготное наследование
- Доза варфарина 2,5 мг

По-видимому, здесь следует согласиться с Р.М. Маннусси, который предлагает вернуться к этому вопросу после того, как будет проведено специальное многоцентровое исследование, соответствующее правилам медицины, основанной на доказательствах.

(Р.М. Маннусси, М. Spreafico, F. Peyvandi., 2008)

Профилактика и лечение геморрагий

Доказательства опасности лечения ОАК

Частота больших кровотечений 0,5% в год.

Частота внутримозговых кровотечений-0,2% в год.

(но реальная жизнь не полностью совпадает с данными клинических испытаний)

Риск кровотечения минимальный . (менее 1%)

К таким процедурам относятся

- амбулаторное лечение зубов,
- хирургия катаракты,
- мелкие амбулаторные хирургические вмешательства.

Отмены варфарина не требуется, но при этом необходимо снизить показатель МНО до 2,0 единиц.

Риск кровотечения высокий (более 3%)

- операции на открытом сердце,
- абдоминальная сосудистая хирургия
- нейрохирургия
- большие операции по поводу опухолей,
- урологические операции.

Степень риска ВТЭ у больных фибрилляцией предсердий.

Предложена система оценки под названием CHADS₂.

C- сердечная недостаточность -1 балл

H- артериальная гипертензия (более 160\90)-1 балл

A- возраст (старше 75 лет)-1 балл

D- сахарный диабет -1 балл

S- инсульт, ТИА, тромбоз эмболии иных локализаций+

тромб в полости левого предсердия - 2 балла

При наличии количества баллов равным или более 4

риск следует считать ВЫСОКИМ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ИССЛЕДОВАНИЮ.

**ПАЦИЕНТАМ, ИМЕЮЩИМ ВЫСОКИЙ
РИСК РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЙ**

(равным 4 баллам и более)

СЛЕДУЕТ ПРОВОДИТЬ

**АНТИКОАГУЛЯНТНУЮ ТЕРАПИЮ ПО
СИСТЕМЕ «МОСТ» даже в тех случаях,
когда имеется высокий риск
кровоточивости.**

Новые оральные антикоагулянты

- Ксабаны
 - - ривароксабан
 - - апиксабан
 - - эндоксабан
- Гатраны
 - - дабигатран

ATLAS ACS

- Частота кровотечений при применении ривароксабана была выше, чем в группе плацебо, однако это не потребовало прекращения исследования.
- Отмечена тенденция к снижению суммарной частоты смерти, ИМ, инсульта или потребности в реваскуляризации.

ATLAS 2 TIMI 51

- Планируется изучение ривароксабана в дозах 2,5 и 5 мг дважды в день у 19500 пациентов с острым коронарным синдромом.

Резистентность к антивитаминам К
может так же быть вызвана
полиморфизмом VKORC1.

Он отличается тем, что имеются
изменения с вариантом аллеля
pTrp-59-Arg.

(E.B. Wilms, D.J. Touw et al., 2008)

Нуклеотидный полиморфизм (SNP) генов витамин К - эпоксидно-редуктазного комплекса - 1 (VKORC1).

При наличии этого полиморфизма снижается активность эпоксид-редуктазы витамина К, которая обеспечивает его регенерацию.

В результате этого гипокоагуляция достигается с помощью больших доз АВК и имеется возможность предсказать резистентность к ОАК.



Hugh R. Butt (1910-)

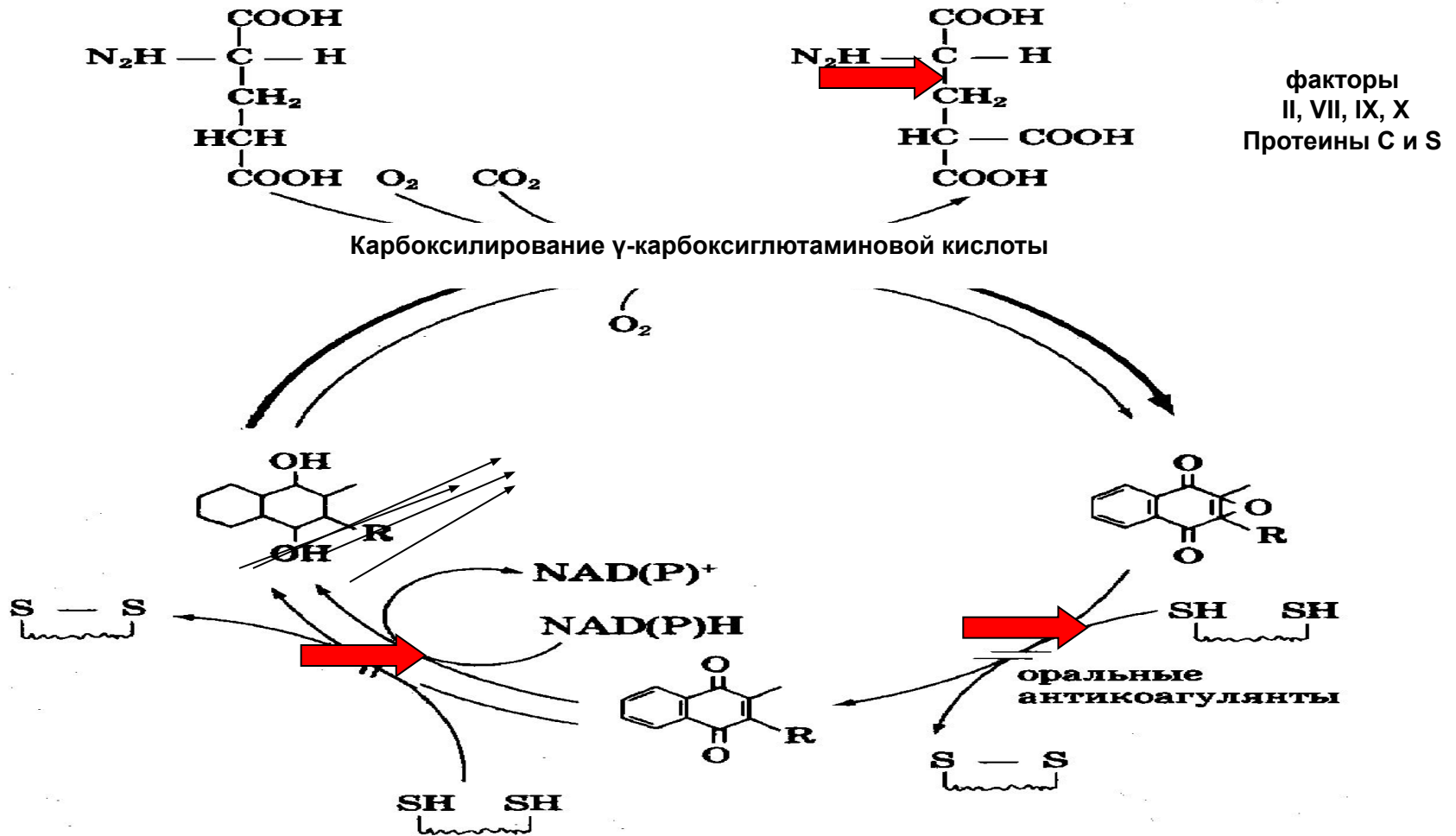
Определение МНО

$$\text{МНО} = \frac{\text{ПВ пациента}}{\text{ПВ контрольной плазмы}} \quad \text{МИЧ}$$

МНО = Международное Нормализованное
Отношение

МИЧ = Международный Индекс Чувствительности

Метаболизм витамина К и антикоагулянтное действие ОАК



D'Andrea G.,...Margaglione M. A.
Blood, 2005

**Полиморфизм в гене VKORC1
ассоциируется с вариабельностью
антикоагулянтного эффекта одной и
той же дозы варфарина у отдельных
пациентов.**

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ VKORC1 и CYP2C9 (Thacker SM,2008)

Популяции	VKORC1	CYP2C9 “2	CYP2C9 “3
Афро-американцы	9-24%	5%	1-3%
Европейцы	36-42%	1%	6-10%
Азиаты	74-89%	11-13%	6-10%

Авторы данной работы, которой руководил J.Heit, предлагают провести в этом направлении большое многоцентровое исследование, так как считают, что их опыт, насчитывающий лишь 345 больных, не слишком велик.

- нуклеотидного полиморфизма (SNP) генов Витамин К-эпоксидно-Редуктазного Комплекса-1 (VKORC1) и Цитрохрома P 450 2C9 (CYP2C9) для прогнозирования эффекта лечения оральными антикоагулянтами-антивитаминами К. При наличии этих полиморфизмов снижается активность эпоксид-редуктазы витамина К, которая обеспечивает его регенерацию, а так же происходит уменьшение показателей метаболизма - клиренса антивитаминов К из плазмы крови. Это создает условия для получения антикоагулянтного эффекта при применении более низких доз ОАК, а так же способно предсказать развитие геморрагий при использовании обычных доз. Кроме этого, информация о наличии полиморфизма генов VKORC1 и CYP2C9¹ дает возможность уменьшить частоту определения МНО, показатель которого продолжает оставаться главным критерием достижения гипокоагуляционного эффекта. Сегодня уже известно, что полиморфизм генов VKORC1 и CYP2C9 позволяет объяснить вариабельность чувствительности отдельных пациентов к одной и той же дозе варфарина, достигающей 30-35%

- **В лечении оральными антикоагулянтами-антивитаминами К за последний год так же были достигнуты определенные успехи. Здесь в первую очередь следует отметить завершение большого многоцентрового исследования, руководимого ведущим специалистом мира в области оральных антикоагулянтов Леоном Поллером. (L.Poller et al.An international multicenter randomized study of computer-assisted oral anticoagulant dosage vs.medical staff dosage. Journal of. Thrombosis and Haemostasis, 2008: 6; 935-943). В этом исследовании приняли участие сотрудники 32 центров из 13 стран. Сопоставлялись время достижения оптимального показателя МНО, количество кровотечений и тромботических явлений у 13052 пациентов. Первая группа состояла из 6503, у которых контроль за лечением осуществлялся обычным лабораторным способом, а вторая группа в составе 6716 пациентов получала контроль за лечением с помощью специальных компьютерных программ-PARMA 5 и DAWN AC. Исследование продолжалось в течение 4,5 лет. Оно длилось до того момента, как только был получен материал наблюдения в 16000 пациентов-лет. Результаты показали, что с помощью компьютерного контроля достоверно быстрее достигался необходимый уровень гипокоагуляции, а так же достоверно реже бывали случаи как геморрагических, так и тромботических осложнений.**

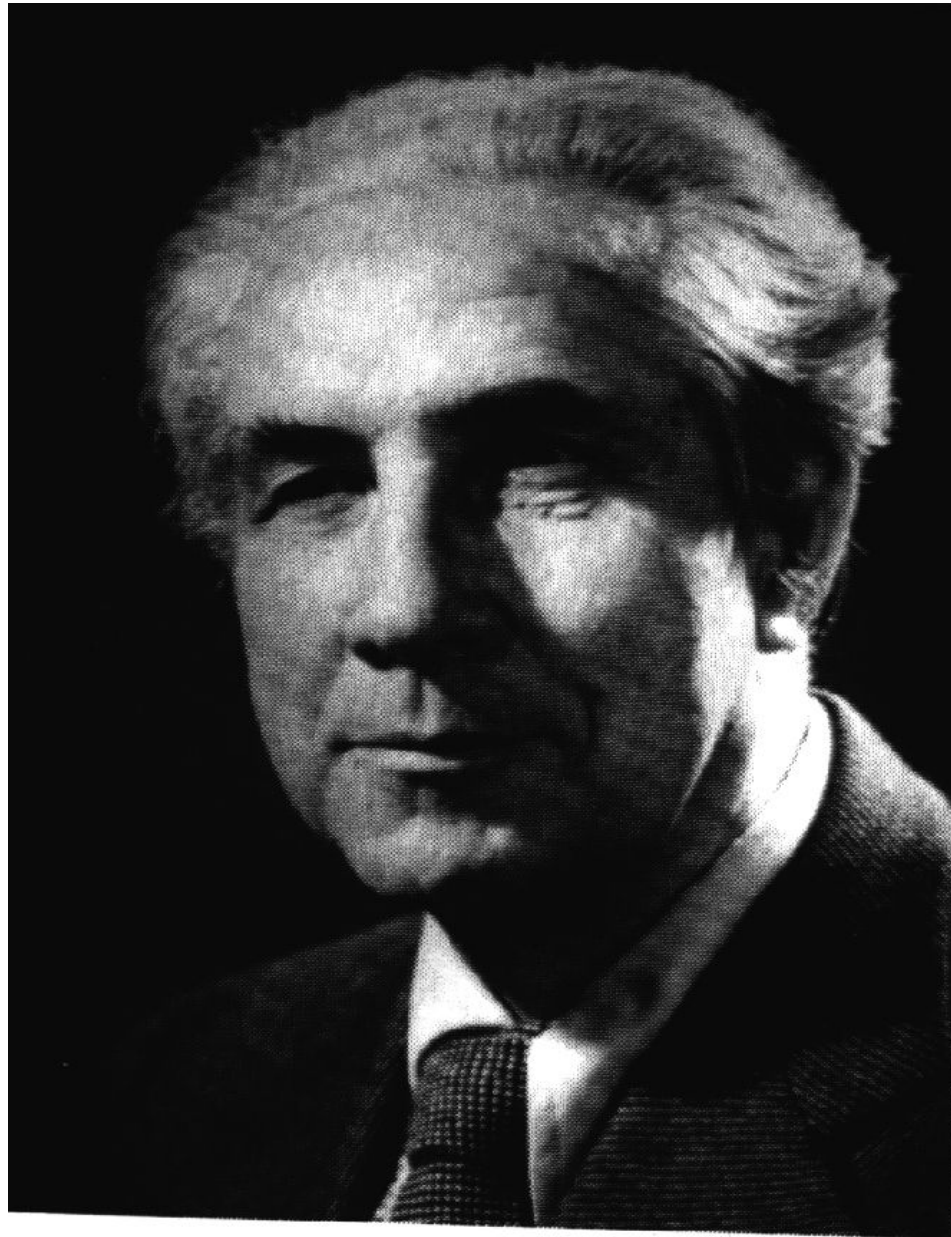
- пациент получает лечение нефракционированным гепарином или ГНМВ. Для того, чтобы избежать кровотечения во время операции, последнее введение ГНМВ производится за 24 до операции в половинной дозе, от вычисленной для данного больного. При осуществлении «моста» с помощью нефракционированного гепарина, последнее введение препарата производится за 6-8 часов до операции. После операции варфарин назначается немедленно, а гепарины могут начинать вводиться через 24 часа или более, в зависимости от продолжительности риска кровотечения. Чаще всего одновременное лечение гепаринами и варфарином продолжается до тех пор, пока уровень МНО не достигнет 2,0 единиц. Авторы данной работы, которой руководил J.Heit, предлагают провести в этом направлении большое многоцентровое исследование, так как считают, что их опыт, насчитывающий лишь 345 больных, не слишком велик. (W.Wysokinski...J.Heit. Periprocedural Anticoagulation Management of Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. Mayo Clin.Proc.2008; 83(6):639-645).

- пациент получает лечение нефракционированным гепарином или ГНМВ. Для того, чтобы избежать кровотечения во время операции, последнее введение ГНМВ производится за 24 до операции в половинной дозе, от вычисленной для данного больного. При осуществлении «моста» с помощью нефракционированного гепарина, последнее введение препарата производится за 6-8 часов до операции. После операции варфарин назначается немедленно, а гепарины могут начинать вводиться через 24 часа или более, в зависимости от продолжительности риска кровотечения. Чаще всего одновременное лечение гепаринами и варфарином продолжается до тех пор, пока уровень МНО не достигнет 2,0 единиц. Авторы данной работы, которой руководил J.Heit, предлагают провести в этом направлении большое многоцентровое исследование, так как считают, что их опыт, насчитывающий лишь 345 больных, не слишком велик. (W.Wysokinski...J.Heit. Periprocedural Anticoagulation Management of Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. Mayo Clin.Proc.2008; 83(6):639-645).

- по отысканию оптимальной тактики ведения больных, находящихся на лечении оральными антикоагулянтами - антивитаминами К, в тех случаях, когда им необходимо проведение различных оперативных вмешательств. В 2008 году появились результаты исследования, посвященные этому вопросу, которые проводились в Клинике Мэйо в течение последних 10 лет. В результате своей работы авторы приняли решение проводить схему лечения, которая получила название «мост», следующим образом. В тех случаях, когда риск кровотечения минимальный и составляет менее 1%, отмены варфарина рекомендуется не производить, но при этом снизить показатель МНО до минимального, т.е. до 2,0 единиц. К таким процедурам относятся амбулаторное лечение зубов, хирургия катаракты, а так же иные мелкие амбулаторные хирургические вмешательства. У тех больных, которые имеют риск тромбоэмболических осложнений более 4 единиц по системе CHADS2 и риск кровоточивости более 3%, то рекомендуется лечение по схеме «мост». Риск кровотечения более 3% считается высоким и бывает у больных, оперируемых на открытом сердце, подвергаемых абдоминальной сосудистой хирургии, нейрохирургии, большим операциям по поводу рака, а так же урологическим операциям.
- Суть лечения заключается в том, что за 4-5 дней до операции варфарин отменяется, и

- пациент получает лечение нефракционированным гепарином или ГНМВ. Для того, чтобы избежать кровотечения во время операции, последнее введение ГНМВ производится за 24 до операции в половинной дозе, от вычисленной для данного больного. При осуществлении «моста» с помощью нефракционированного гепарина, последнее введение препарата производится за 6-8 часов до операции. После операции варфарин назначается немедленно, а гепарины могут начинать вводиться через 24 часа или более, в зависимости от продолжительности риска кровотечения. Чаще всего одновременное лечение гепаринами и варфарином продолжается до тех пор, пока уровень МНО не достигнет 2,0 единиц. Авторы данной работы, которой руководил J.Heit, предлагают провести в этом направлении большое многоцентровое исследование, так как считают, что их опыт, насчитывающий лишь 345 больных, не слишком велик. (W.Wysokinski...J.Heit. Periprocedural Anticoagulation Management of Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. Mayo Clin.Proc.2008; 83(6):639-645).

- руководители здравоохранения в США в лице FDA не только выдали лицензии на коммерческие наборы для определения наличия полиморфизма генов VKORC1 и CYP2C9, но и предложило производителям варфарина включить в свои информационные листки указания о том, что эффективность этого препарата может зависеть от данных генетических особенностей человека.
- В то же время имеются и возражения против обязательного изучения полиморфизма генов VKORC1 и CYP2C9. Так, последние рекомендации Американского колледжа грудных врачей, направленные на борьбу с тромбозами, и принятые на консенсусной конференции, не сочли возможным рекомендовать фармако-генетические решения о подборе оральных антикоагулянтов. (Ansell J, Hirsh J et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. Chest 2008;133: s.160-198)



Karl P. Link (1901-1978)



Hugh R. Butt (1910-)



Hugh R. Butt (1910-)

В 2001 году от атеротромбоза
погибло

18,2 миллиона человек

Ф.Пул-Вильсон, президент
Международной Федерации
Кардиологов

В 2007-**18,1** млн.

(Ларс Риден, президент ЕОК)

**ЕЖЕГОДНО ОТ ВТЭ-ТЭЛА В МИРЕ
ПОГИБАЕТ ДО
6,5 МИЛЛИОНОВ ЧЕЛОВЕК**

Новые оральные антикоагулянты

- Пероральная форма
- Предсказуемый фармакокинетический профиль
- Широкое терапевтическое окно
- Фиксированная доза
- Не требуется мониторинг при длительном применении
- Нет взаимодействия с другими препаратами и пищей

Профилактика ВТЭ после ортопедических операций (Record)

- Ривароксабан в фиксированной дозе 10 мг достоверно превосходил НМГ по эффективности в профилактике ВТЭ после протезирования тазобедренного и коленного сустава.
- Снижение относительного риска развития ТГВ, нефатальной ТЭЛА или смерти от любых причин достигало 70%.

Профилактика инсульта при ФП

ROCKET AF

- Ривароксабан в дозе 20 мг достоверно снижает риск инсульта у пациентов с мерцательной аритмией
- по сравнению с варфарином и сопоставим с ним по безопасности.

- Ривароксабан показал сопоставимую с варфарином безопасность по частоте массивных и немассивных клинически значимых кровотечений и достоверно реже, чем варфарин, приводил к развитию внутричерепных кровотечений.