

Двойная антиагрегантная и антикоагулянтная терапия

Аникин Георгий Станиславович

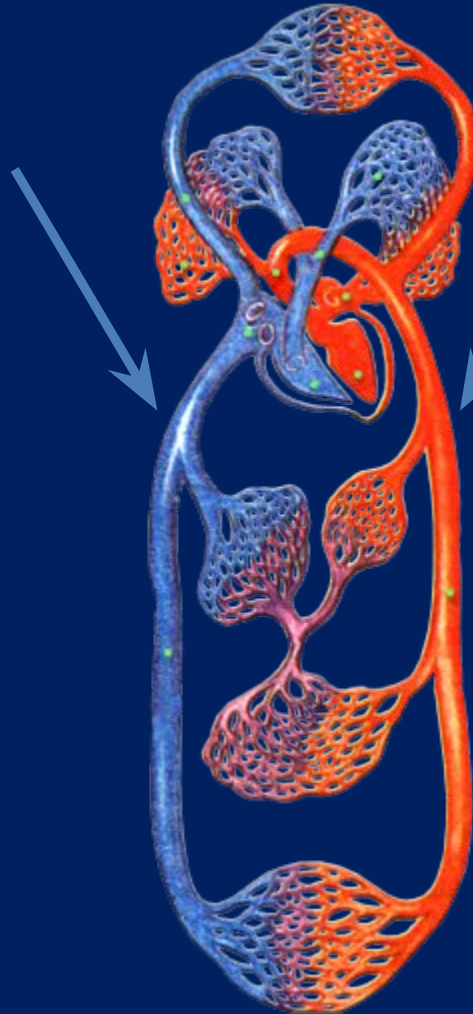
К.м.н., доцент.

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Что надо понять сразу?

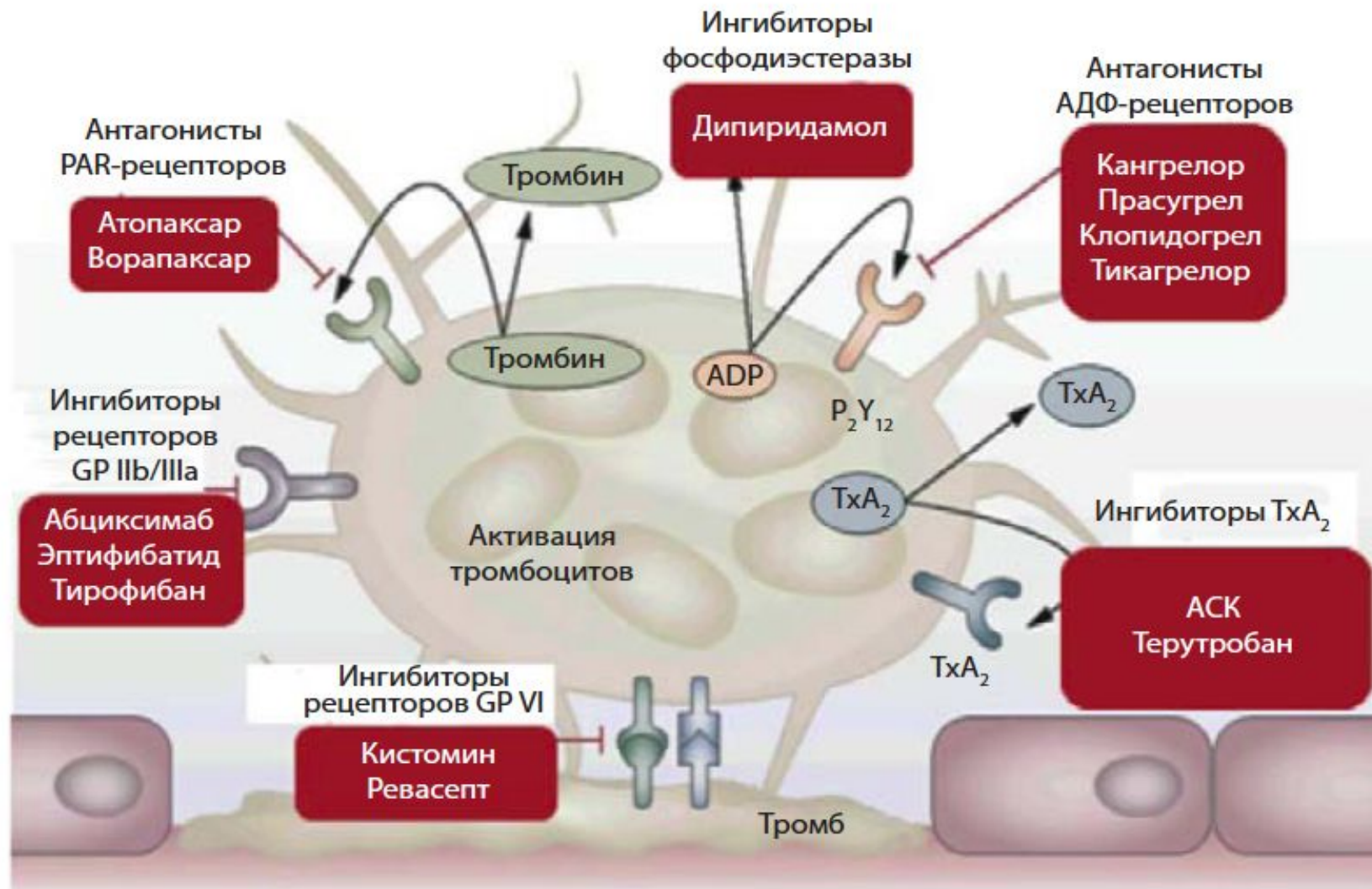
Локализация действия

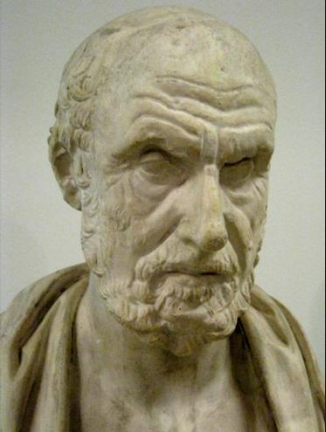
Антикоагулянты –
факторы
свертывания в
венозном русле
(венозные и
внутрисердечные
тромбозы)



Антиагреганты –
тромбоцит
преимущественно в
артериальном русле,

Антиагреганты





Немного истории

- 460 – 377 гг. до н.э.

Гиппократ описал положительный эффект порошка из коры и листьев ивы (содержат салициловую кислоту) при лечении болей и лихорадки.

- 1853 г.

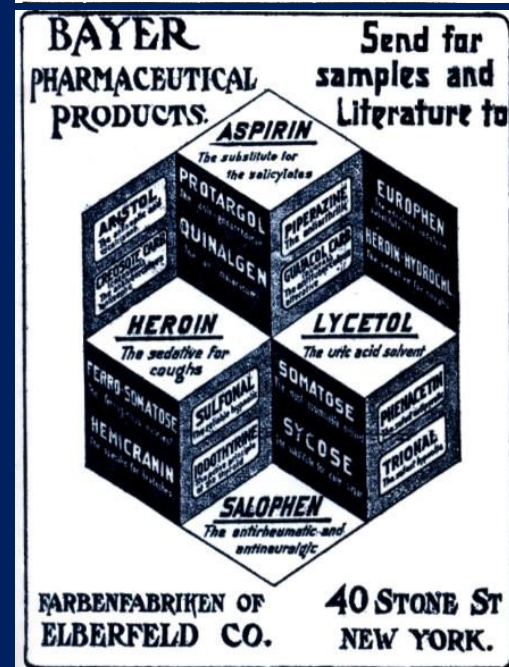
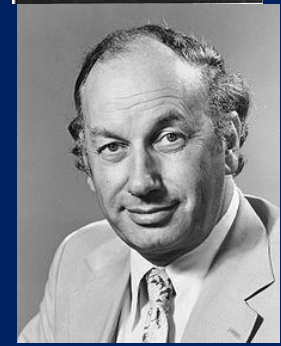
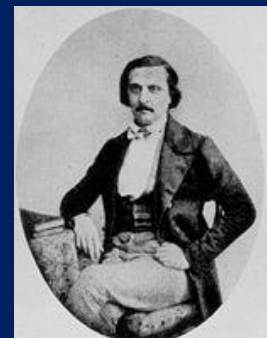
Французский биохимик Чарлз Герхард впервые выделил АСК.

- 1897 г.

Феликс Хоффманн - химик немецкого фармацевтического концерна «Байер» синтезировал АСК

- 1971 году

Джон Вейн – британский фармаколог продемонстрировал, что ацетилсалициловая кислота подавляет синтез простагландинов и тромбоксанов



АСК – механизм действия

Арахидоновая кислота

АСК

ЦОГ-1
физиологическая

Слизистая ЖКТ

Тромбоцит

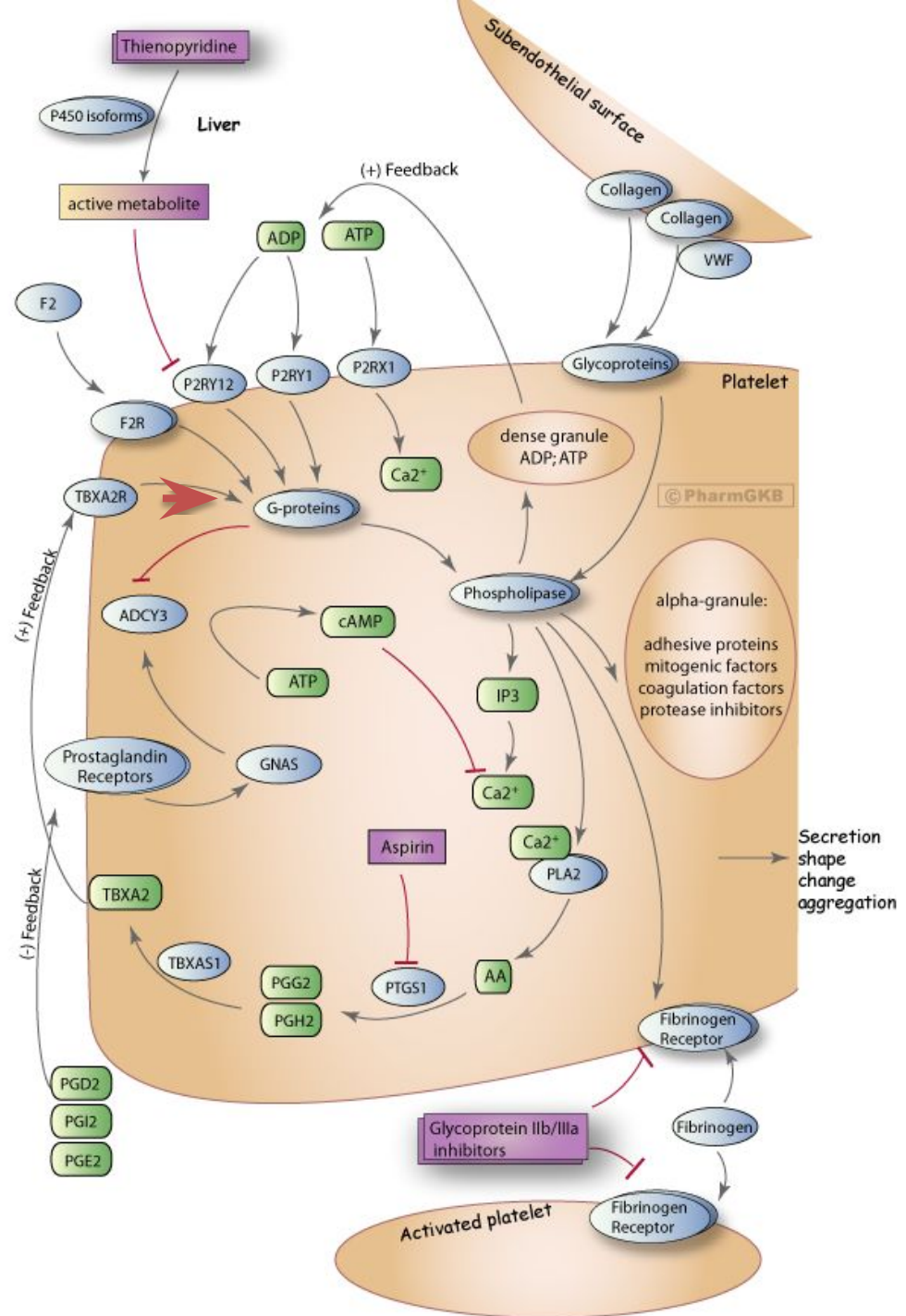
Простагландины

Тромбоксаны

Простагландины, отвечающие за физиологические реакции;

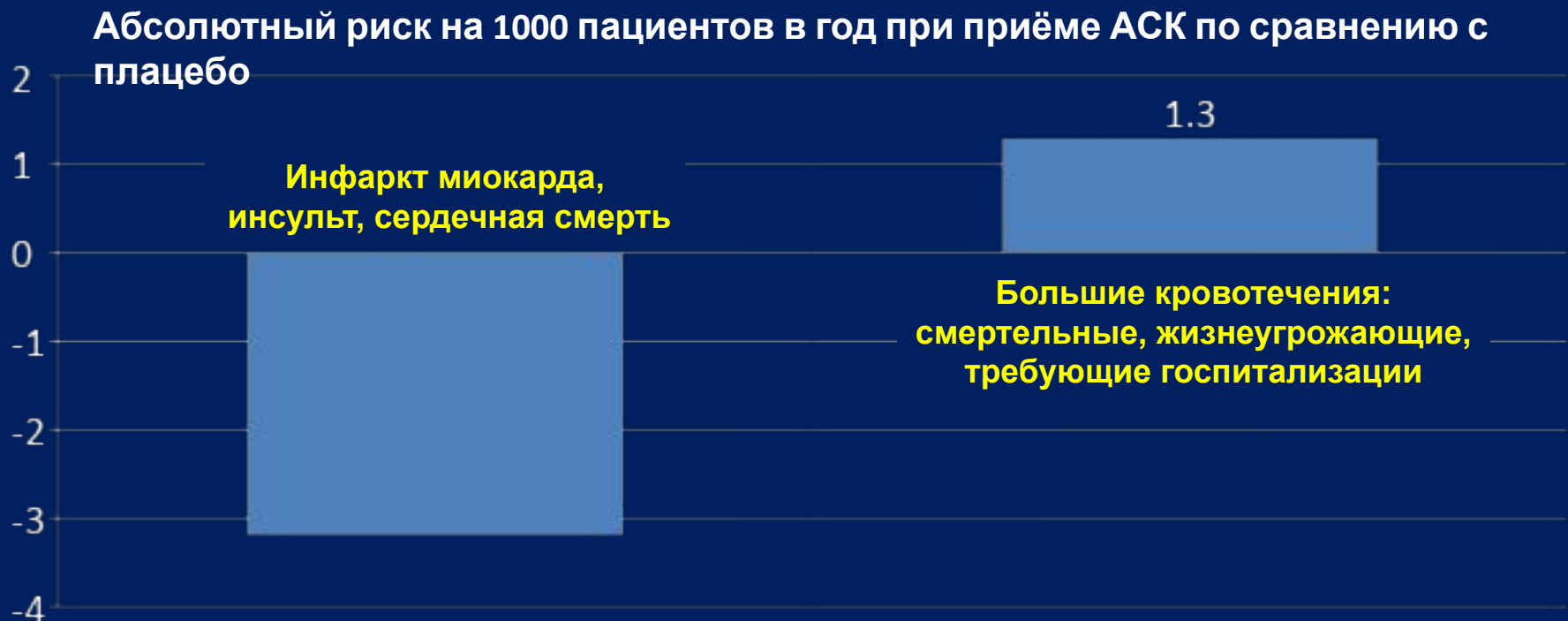
Защита слизистой оболочки ЖКТ

Снижение тромбообразования

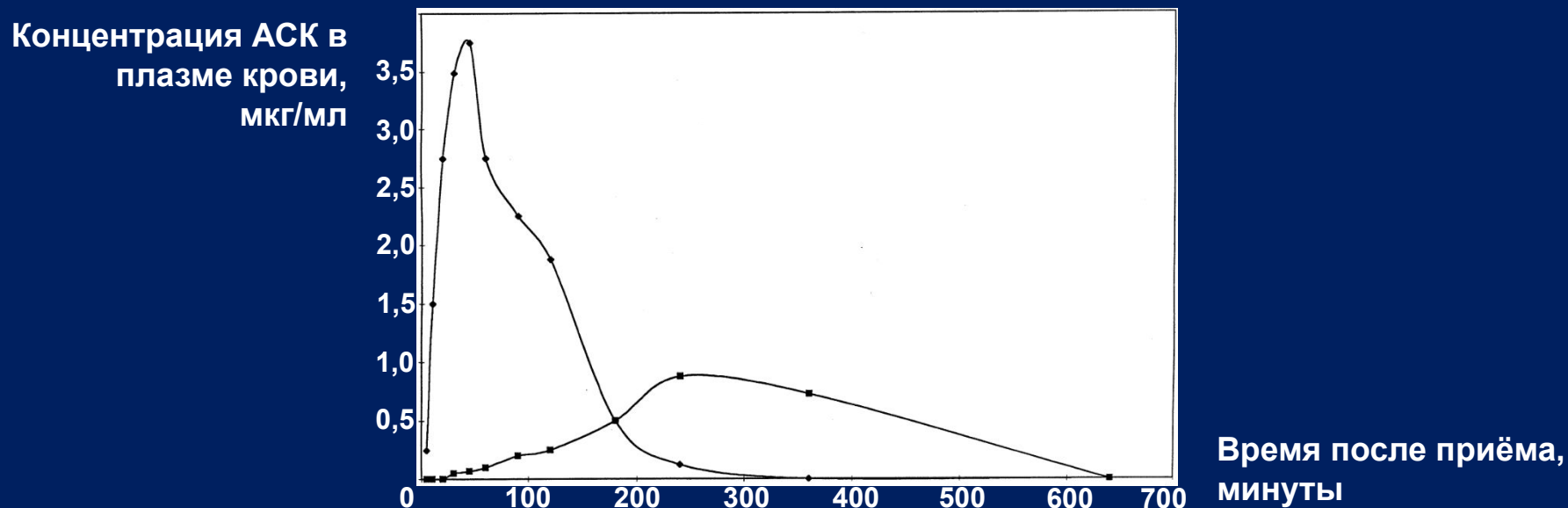


Соотношение пользы и риска АСК:
субанализ исследования HOT
(18 790 пациентов с АГ, наблюдение 3,8 лет)

У пациентов с АГ и высоким или очень высоким риском ССЗ польза от приёма низких доз АСК (75 мг/сут) достоверно превышала риск развития осложнений:



Фармакокинетика АСК в зависимости лекарственной формы



- У кишечнорастворимых форм по сравнению с «обычными» существенно замедлено достижение максимальной концентрации АСК в крови и сглажен «пик» концентрации АСК
- «Обычные» формы АСК более эффективны в конкуренции за ЦОГ с НПВС, чем кишечнорастворимые
- Данное преимущество особенно выражено при приёме НПВС несколько раз в день

АСК: показания

- первичная профилактика острого инфаркта миокарда **при наличии факторов риска** и повторного инфаркта миокарда;
- нестабильная и стабильная стенокардия;
- профилактика инсульта (в т.ч. у пациентов с преходящим нарушением мозгового кровообращения);
- профилактика ТИА;
- профилактика тромбозмболии после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (например аортокоронарное шунтирование, эндартерэктомия сонных артерий, артериовенозное шунтирование, ангиопластика и стентирование коронарных артерий, ангиопластика сонных артерий);
- профилактика тромбоза глубоких вен и тромбозмболии легочной артерии и ее ветвей (в т.ч. при длительной иммобилизации в результате обширного хирургического вмешательства).

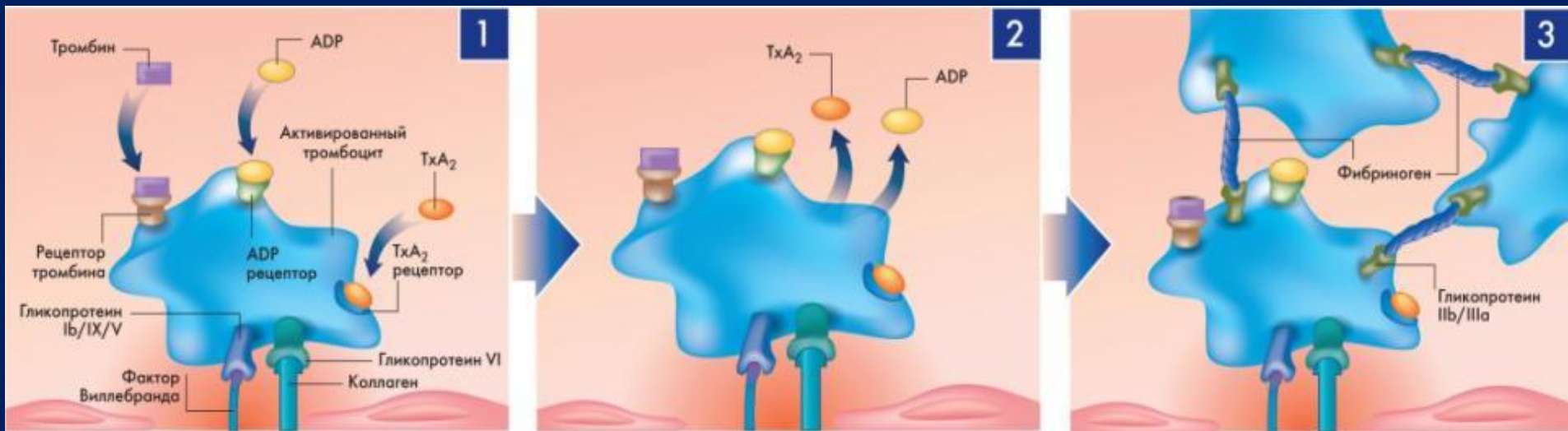


АСК: противопоказания

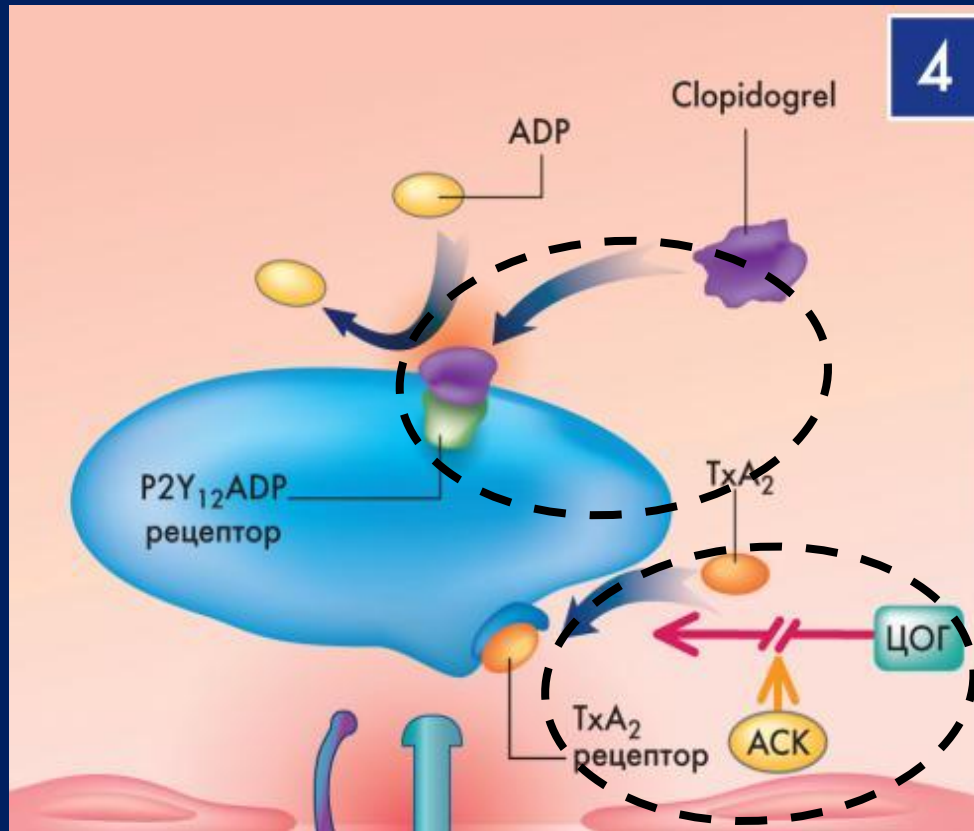


- повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВС;
- бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВС, аспириновая триада;
- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в стадии обострения), желудочно-кишечное кровотечение;
- геморрагический диатез;
- сочетанное применение с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более;
- беременность (I и III триместр);
- период грудного вскармливания;
- детский и подростковый возраст (до 18 лет);
- выраженная почечная недостаточность (С₁ креатинина <30 мл/мин);
- выраженная печеночная недостаточность (класс В и выше по шкале Чайлд-Пью);
- хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по классификации NYHA.

Механизм агрегации тромбоцитов



Механизм действия клопидогрела и АСК



- Клопидогрел необратимо связывается с **АДФ-рецепторами** тромбоцитов, ингибирует связывание АДФ с рецепторами на тромбоците и активацию гликопротеинового рецепторного комплекса IIb/IIIa
- АСК необратимо инактивирует фермент циклооксигеназу 1, в результате этого нарушается синтез тромбоксана A₂

АНТИАГРЕГАГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

- Эффективность комбинированной антитромбоцитарной терапии АСК и Клопидогрела в лечении ИМ **с подъемом сегмента ST** доказана в исследовании COMMIT/CCS-2



По результатам исследования COMMIT/CCS-2 совокупный риск сердечно-сосудистых событий (смертей или нефатальных рецидивов ИМ, или инсультов) в группе комбинированной терапии был достоверно меньше на 9% ($p = 0,002$), чем при монотерапии АСК

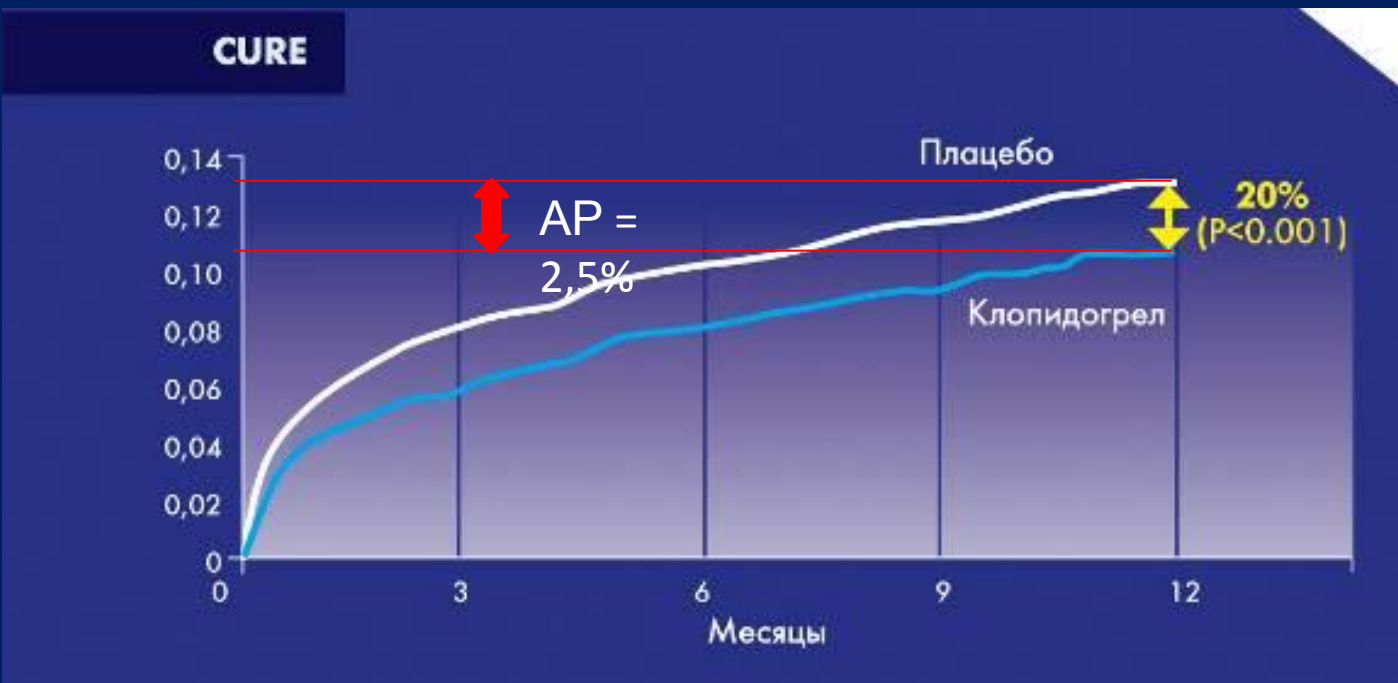
* COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised, placebo controlled trial. Lancet 2005; 366: 1607-1621

АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ у больных ОКС без подъема сегмента ST

- Эффективность комбинированной антитромбоцитарной терапии АСК и клопидогрела при ОКС **без подъема сегмента ST**

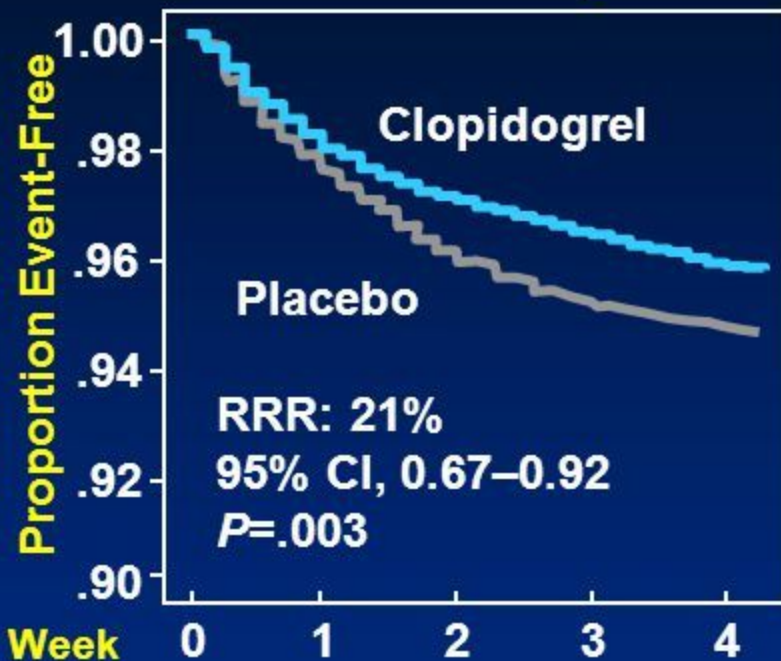
Комбинированная терапия клопидогрелом и АСК позволяет снизить кумулятивный риск развития первичных конечных точек (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, рефрактерная ишемия миокарда) на 20% по сравнению с монотерапией АСК

* MI, stroke or cardiovascular death On a background of standard therapy (including ASA)
1. The CURE Investigators.
N Engl J Med 2001; 345: 494-502.

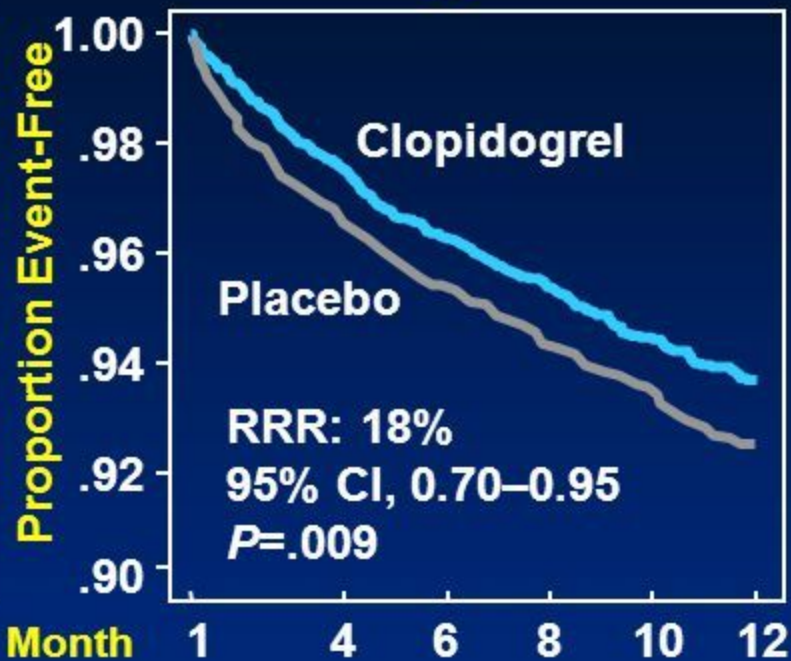


CURE Study: Event-Free Survival

**CV Death, MI, or Stroke
First 30 Days**



**CV Death, MI, or Stroke
>30 Days–1 Year**



	<u>No. at Risk</u>				
Clopidogrel	6259	6145	6070	6026	5990
Placebo	6303	6159	6048	5993	5965

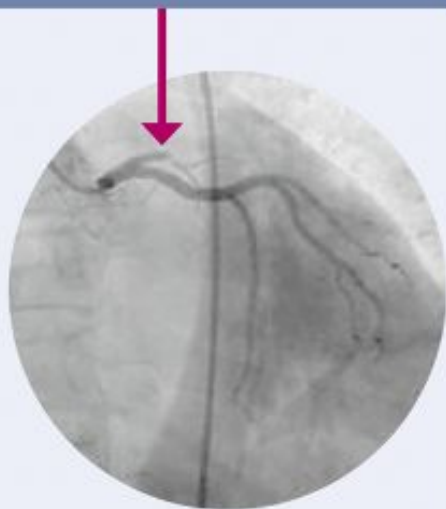
	<u>No. at Risk</u>				
5981	5481	4742	4004	3180	2418
5954	5390	4639	3929	3159	2388

RRR = relative risk reduction.

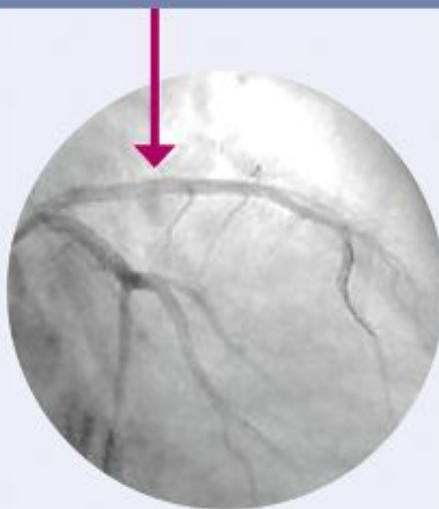
Adapted with permission from Yusuf S, et al. *Circulation*. 2003;107:966-972.

Коронарная ангиопластика и стентирование на сегодня является наиболее эффективным методом реваскуляризации миокарда

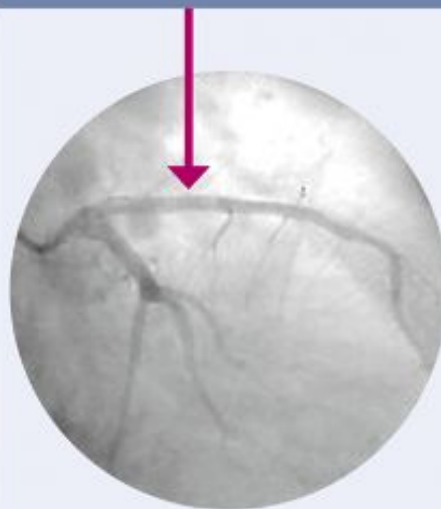
До стентирования



После стентирования



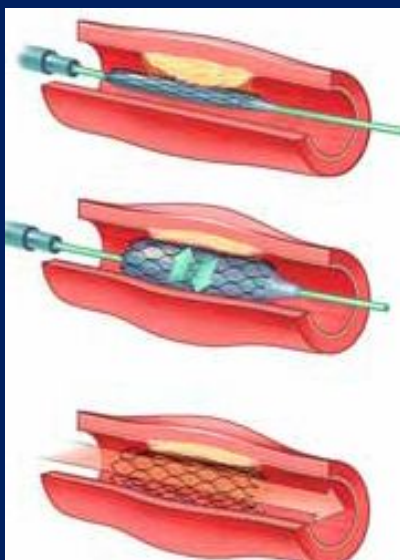
Через 6 месяцев



Современное инвазивное лечение ИБС включает комбинацию **АСК** и **клопидогрела**

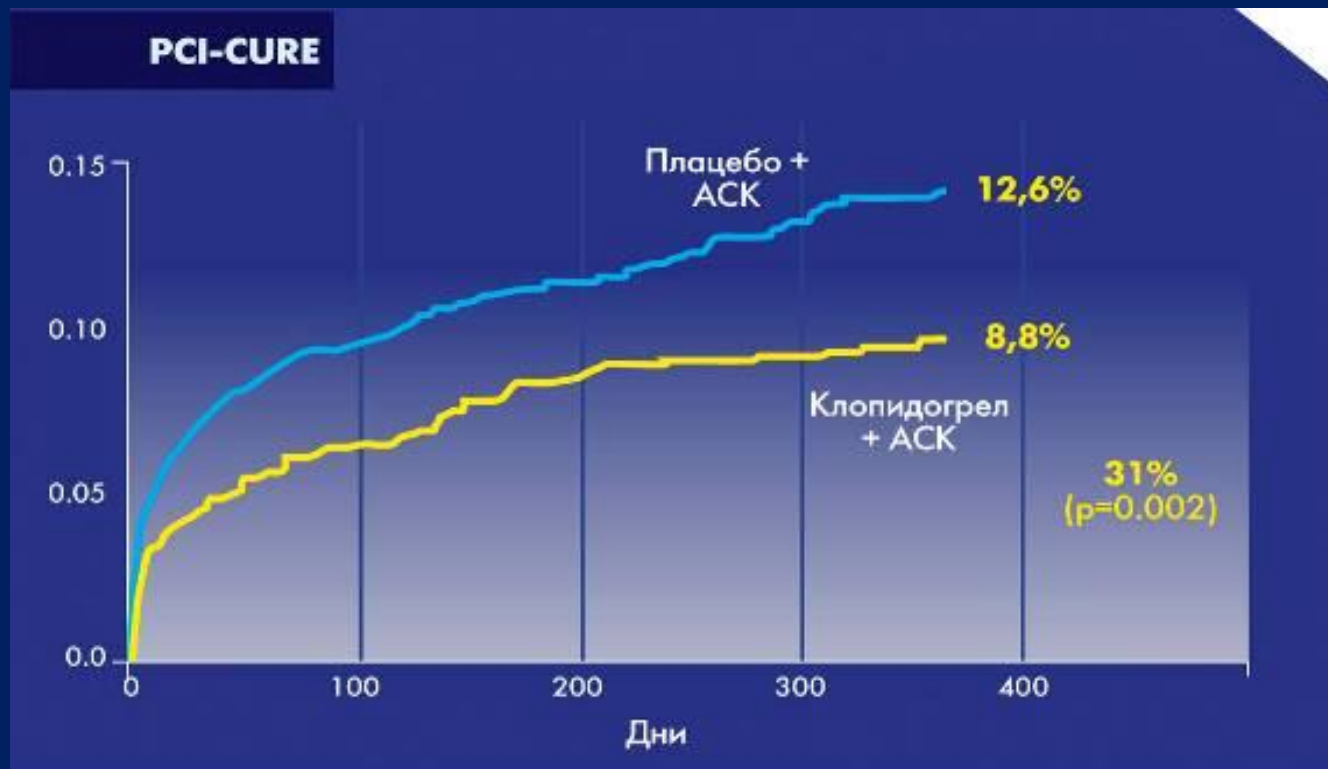
–ЧКВ в России

ЧКВ



В России проводится более 30 000 ангиопластик и коронарных стентирований в год в качестве профилактики ОИМ, а также для восстановления коронарной перфузии при ОИМ

АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ при чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ)



Ответ на вопрос об эффективности комбинированной антиромбоцитарной терапии при ЧКВ впервые был получен в исследовании PCI-CURE.

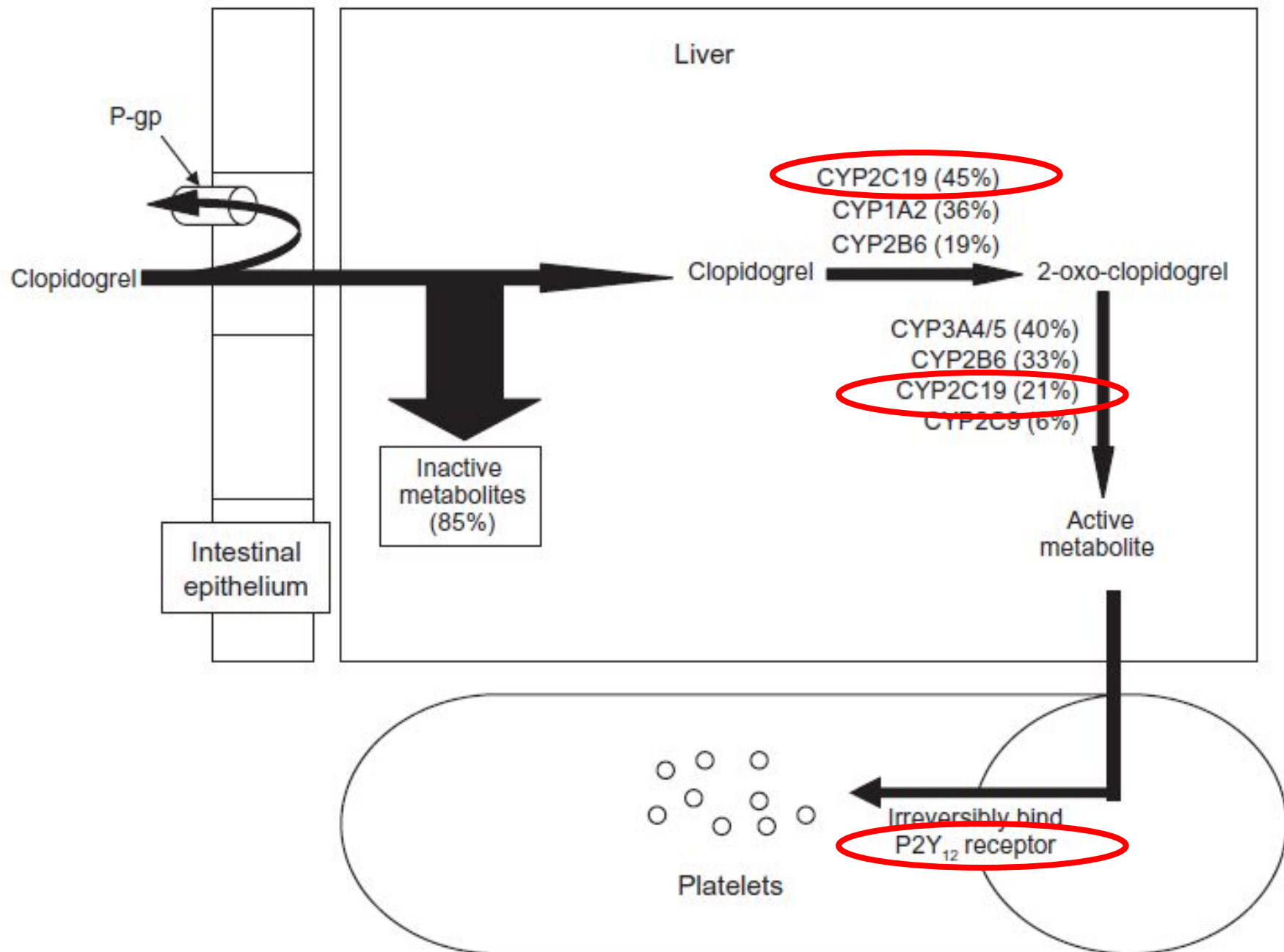
* В комбинации со стандартной терапией Mehta, SR. et al for the CURE Trial Investigators. August 2001.

Клопидогрел: показания

- Предотвращение атеротромботических осложнений (в комбинации с АСК) у пациентов с острым коронарным синдромом:
 - **без подъема сегмента ST** (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве;
 - **с подъемом сегмента ST** (острый инфаркт миокарда).

Клопидогрел: противопоказания

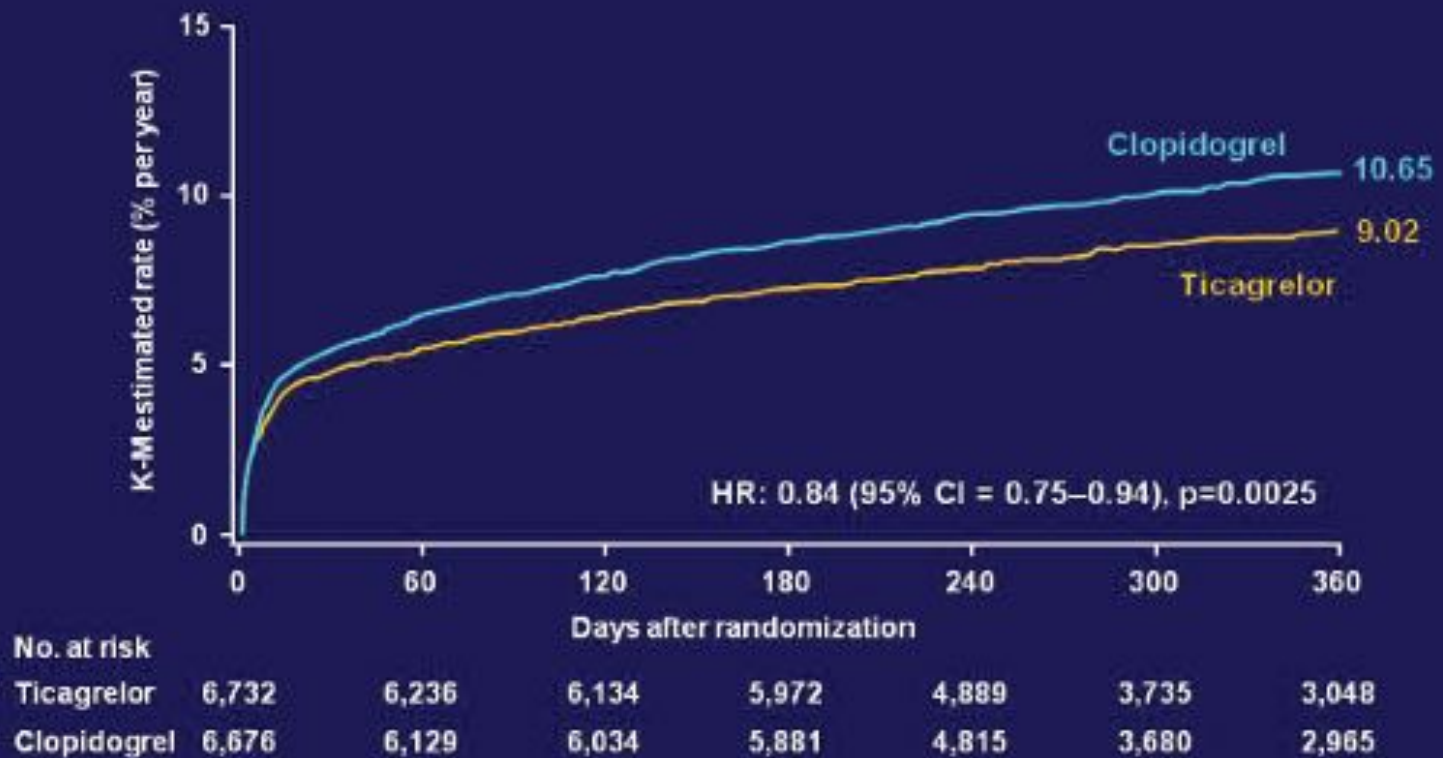
- повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- острое кровотечение, например кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние;
- редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность;
- период грудного вскармливания
- детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).



Тикагрелор

Primary endpoint: CV death, MI or stroke

PLATO
Invasive



K-M = Kaplan-Meier; HR = hazard ratio; CI = confidence interval

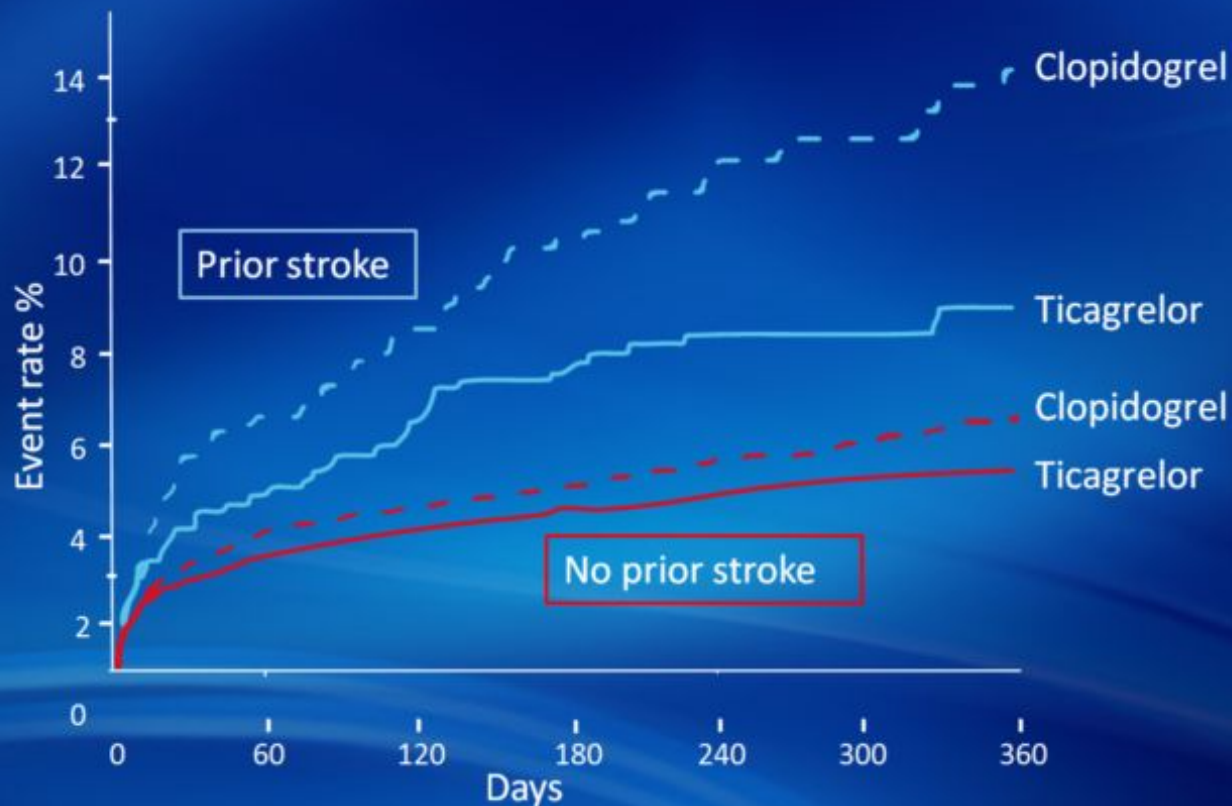
Figure

Тикагрелор

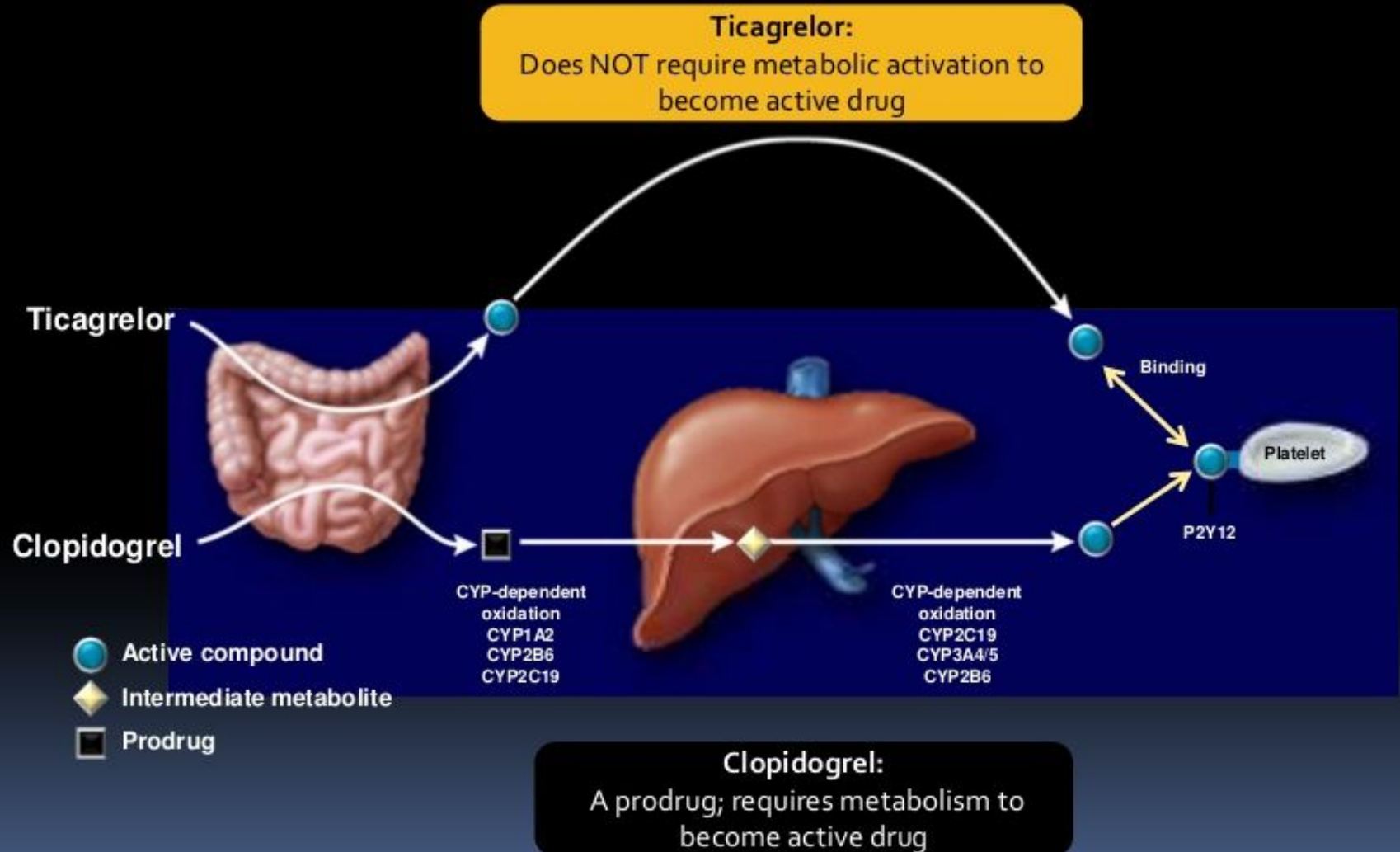


PLATO: ACS & Stroke/TIA

Cumulative incidence of total mortality in the ticagrelor and clopidogrel groups in patients with a history of prior stroke or TIA and no previous stroke or TIA at baseline



Ticagrelor: Does Not Require Hepatic Metabolism for Activation



Тикагрелор: показания

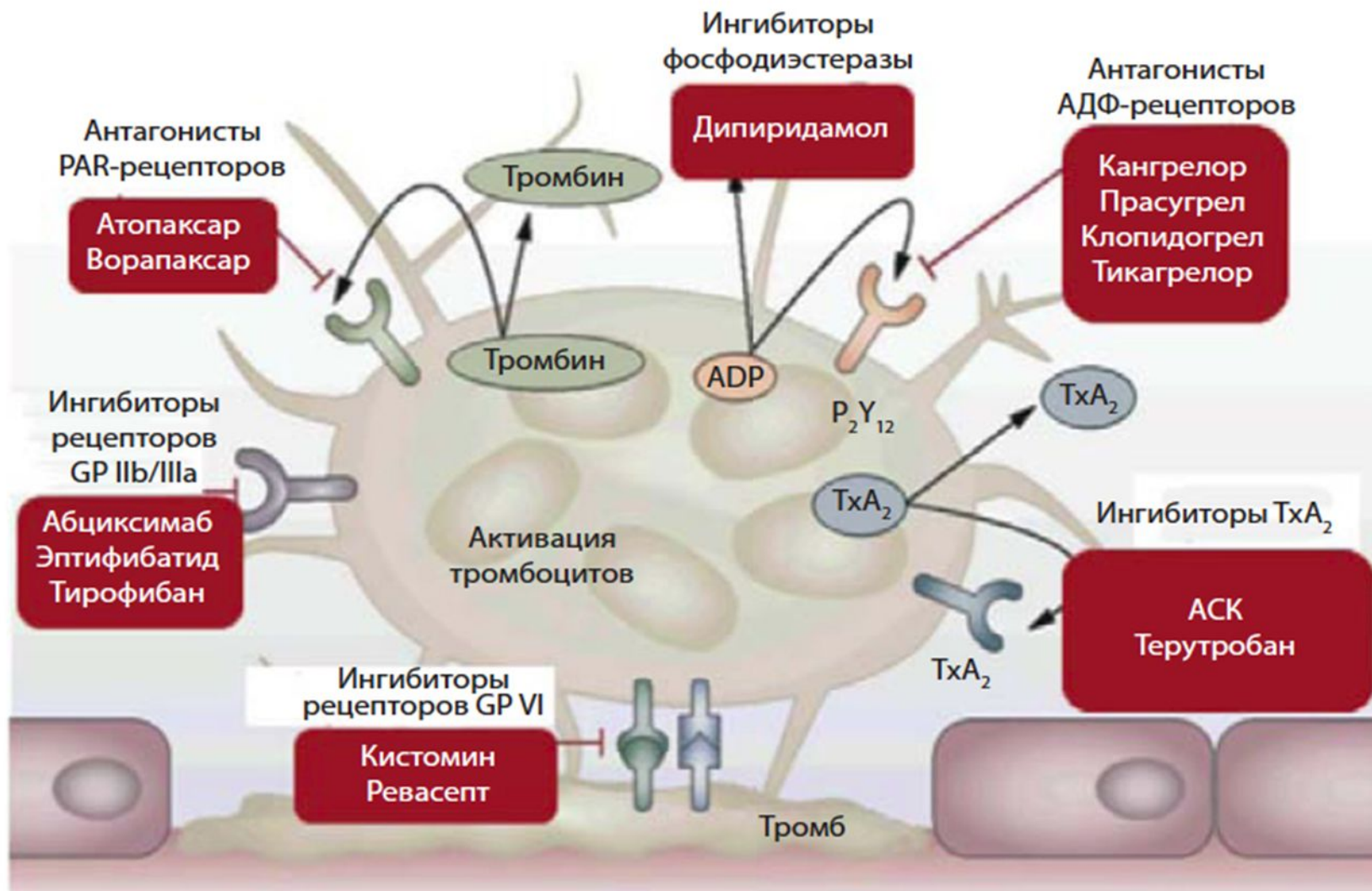
В комбинации с ацетилсалициловой кислотой:

— для профилактики атеротромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [STEMI]), включая больных, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству или аортокоронарному шунтированию.

Тикагрелор: противопоказания

- повышенная чувствительность к тикагрелору или любому из компонентов препарата;
- активное патологическое кровотечение;
- внутричерепное кровоизлияние в анамнезе;
- умеренная или тяжелая печеночная недостаточность;
- совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и атазанавиром);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов).

Дипиридамол



Дипиридамо́л: показания

- лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу;
- дисциркуляторная энцефалопатия;
- профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений;
- профилактика тромбоэмболии после операции по протезированию клапанов сердца;
- профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности;
- нарушения микроциркуляции любого типа (в составе комплексной терапии);
- профилактика и лечение гриппа, ОРВИ (в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора).

Дипиридамо́л: противопоказания

- ОИМ,
- распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных сосудов,
- нестабильная стенокардия,
- субаортальный стеноз аорты,
- декомпенсированная сердечная недостаточность,
- выраженная артериальная гипотензия,
- тяжелые нарушения сердечного ритма,
- склонность к кровотечениям,
- выраженная почечная недостаточность,
- повышенная чувствительность к дипиридамо́лу.

ДААТ

- ИМ с ST+ и – 12 месяцев
- ЧКВ до 12 месяцев
- АКШ до 12 месяцев

Расчет длительности ДААТ

<http://www.precisedaptscore.com/predapt/>

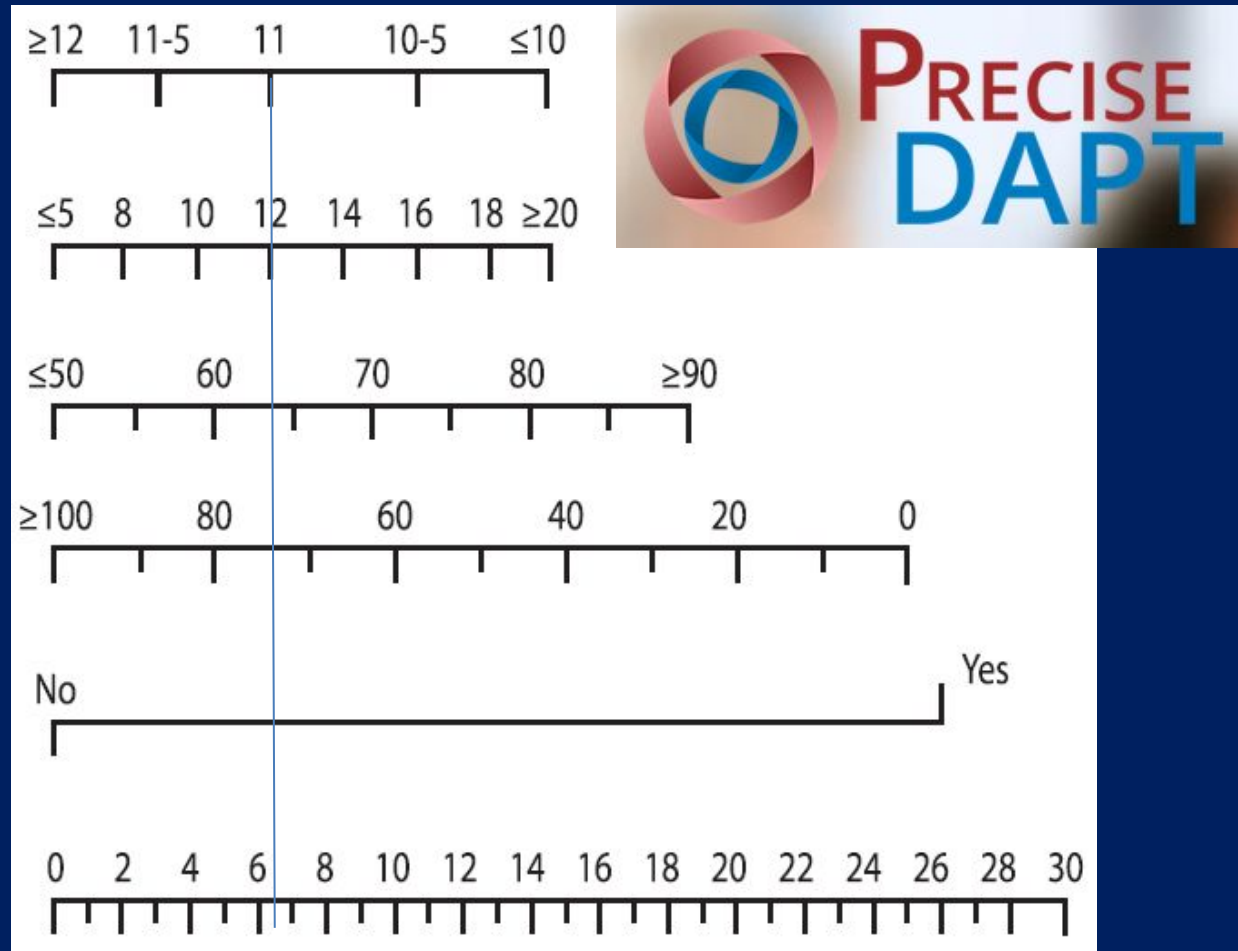
Гемоглоб
ин

Лейкоцит
ы

Возра
ст

Киренс
креатинин

а
Кровотечен
ие в
анамнезе



≥ 25 – короткий режим ДААТ

< 25 – Стандартный или пролонгированный режим ДААТ

Пример

Haemoglobin ⓘ

11

Age (years)

70

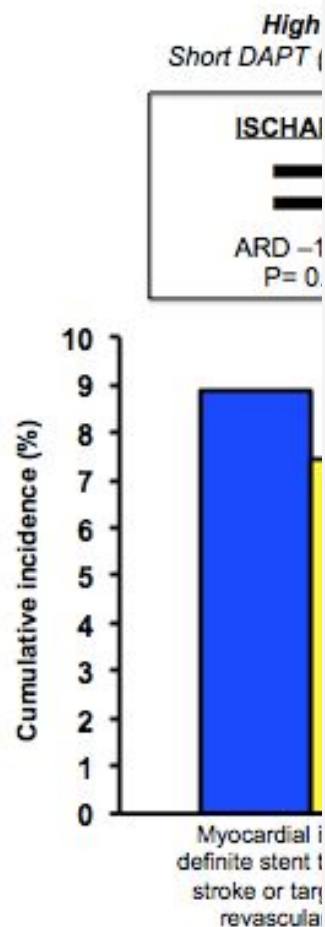
White blood cells ⓘ

10

Creatinine Clearance (mL/min)

80

Prior Bleeding ⓘ ☒



RESULT:

Cluster of risk:

High

Score Calculated

47

12 months risk of TIMI major or minor Bleeding

> 4.14%

12 months risk of TIMI Major Bleeding

> 2.06%

Haemoglobin 

11

Age (years)

70

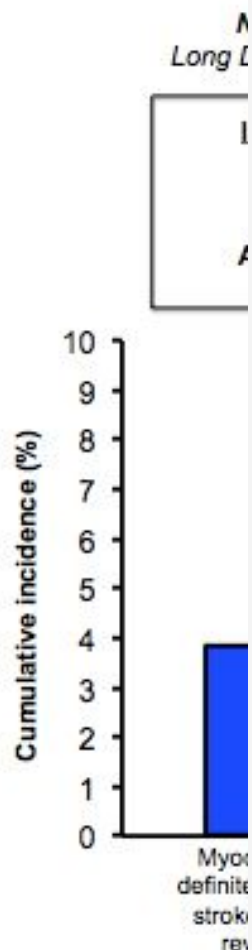
White blood cells 

10

Creatinine Clearance (mL/min)

80

Prior Bleeding  ☐



RESULT:

Cluster of risk:

Moderate

Score Calculated

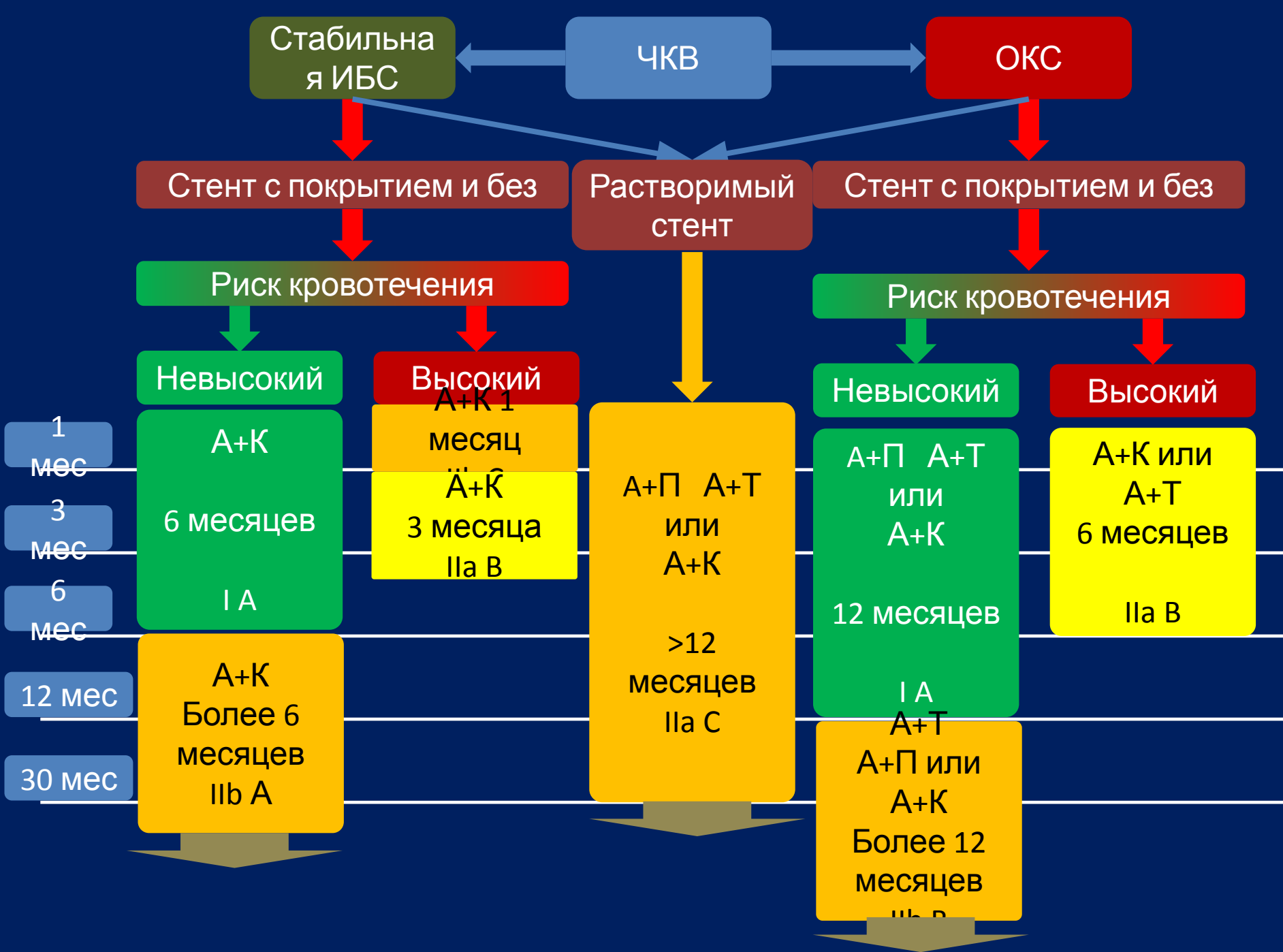
22

12 months risk of TIMI major or minor Bleeding

1.5%

12 months risk of TIMI Major Bleeding

0.8%



АКШ

Только при ОКС

Риск кровотечения

Невысокий

Высокий

А+П А+Т
или
А+К
12 месяцев
I C
А+Т

А+К или А+Т
6 месяцев
IIa C

А+П или А+К
Более 12 месяцев у
пациентов с ИМ в
анамнезе
IIb D

1

мес

3

мес

6

мес

12 мес

30 мес

Тройная ААТ

Показана в течение месяца после стентирования при наличии:

- ФП
- Механического клапана
- ТЭЛА в анамнезе или тромбоз ГВГ.

Тройная ААТ и ОАК при ЧКВ

Преобладает риск тромбоза

Преобладает риск кровотечения

А+К+ОАК 1 месяц
IIa B

А+К+ОАК
До 6 месяцев
IIa B

К+ОАК или А+ОАК
до 12 месяцев
IIa A

А+К+ОАК 1 месяц
IIa B

К+ОАК или А+ОАК
До 12 месяцев у
пациентов с ИМ в
анамнезе
IIa A

К+ОАК
до 12 месяцев
IIa A

Монотерапия ОАК
IIa B

1

мес

3

мес

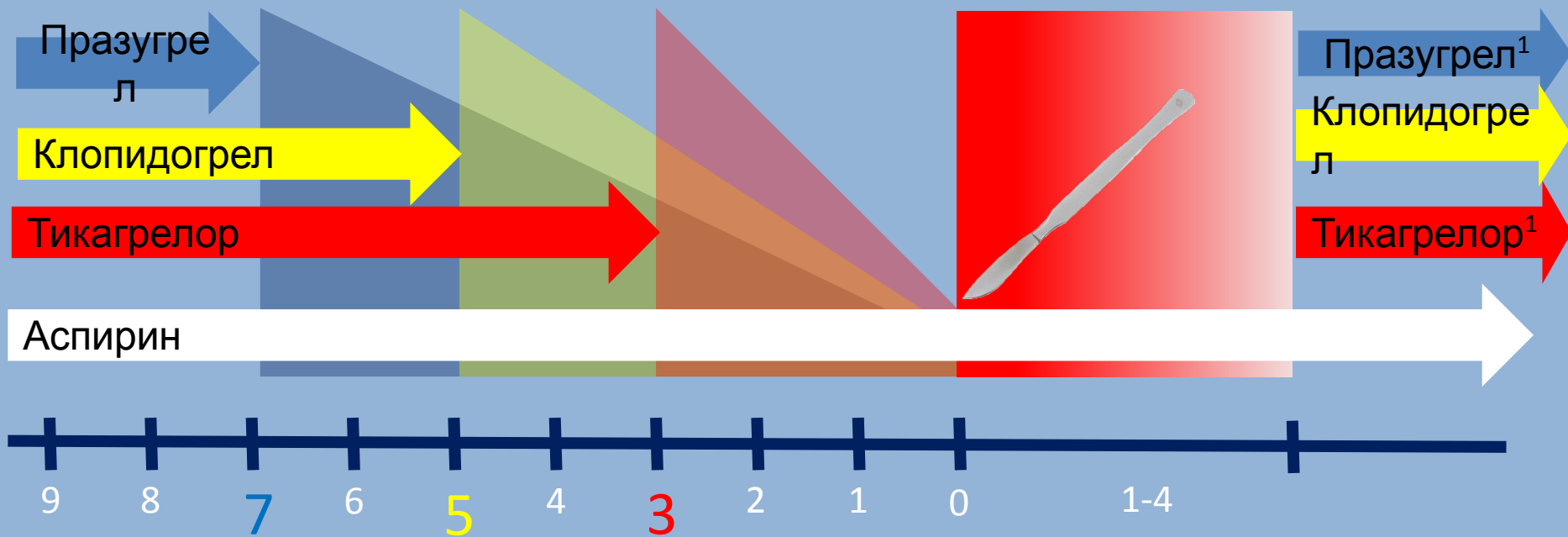
6

мес

12 мес

∞

Отмена и возобновление ДААТ при оперативных вмешательствах



¹ Если не назначен
ОАК.

Не показана Тройная ААТ

- Короткая ожидаемая продолжительность жизни
- Прогрессирующая онкология
- Плохая приверженность
- Когнитивные расстройства
- Терминальная почечная недостаточность
- Старческий возраст
- Большое кровотечение или геморрагический инсульт в анамнезе
- Алкоголизм
- Анемия
- Клинически значимое кровотечение на ДААТ

Точки приложения антикоагулянтов

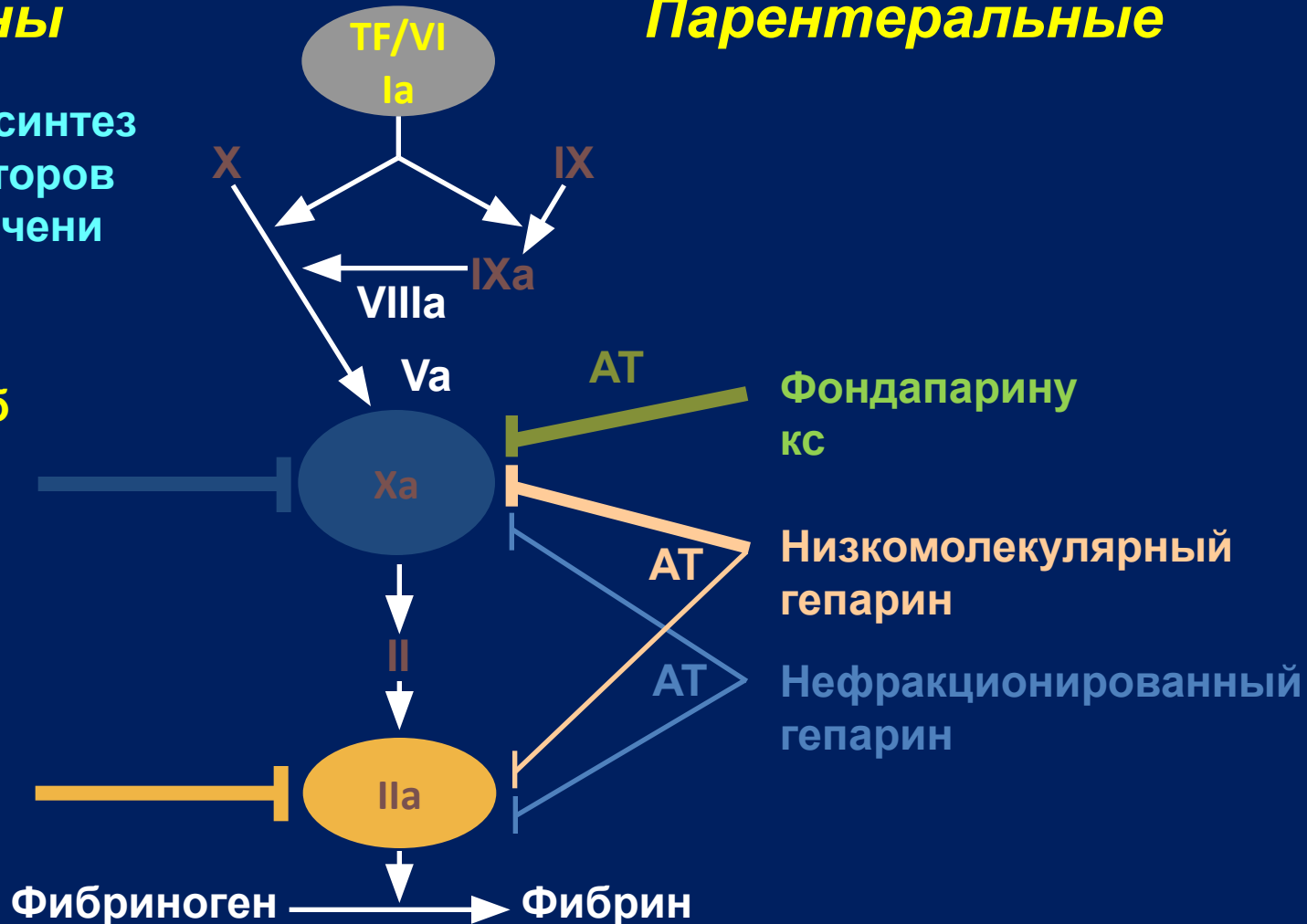
Пероральные

АВК ингибируют синтез
нескольких факторов
коагуляции в печени

Ривароксаб
ан
Апиксабан

Дабигатр
ан

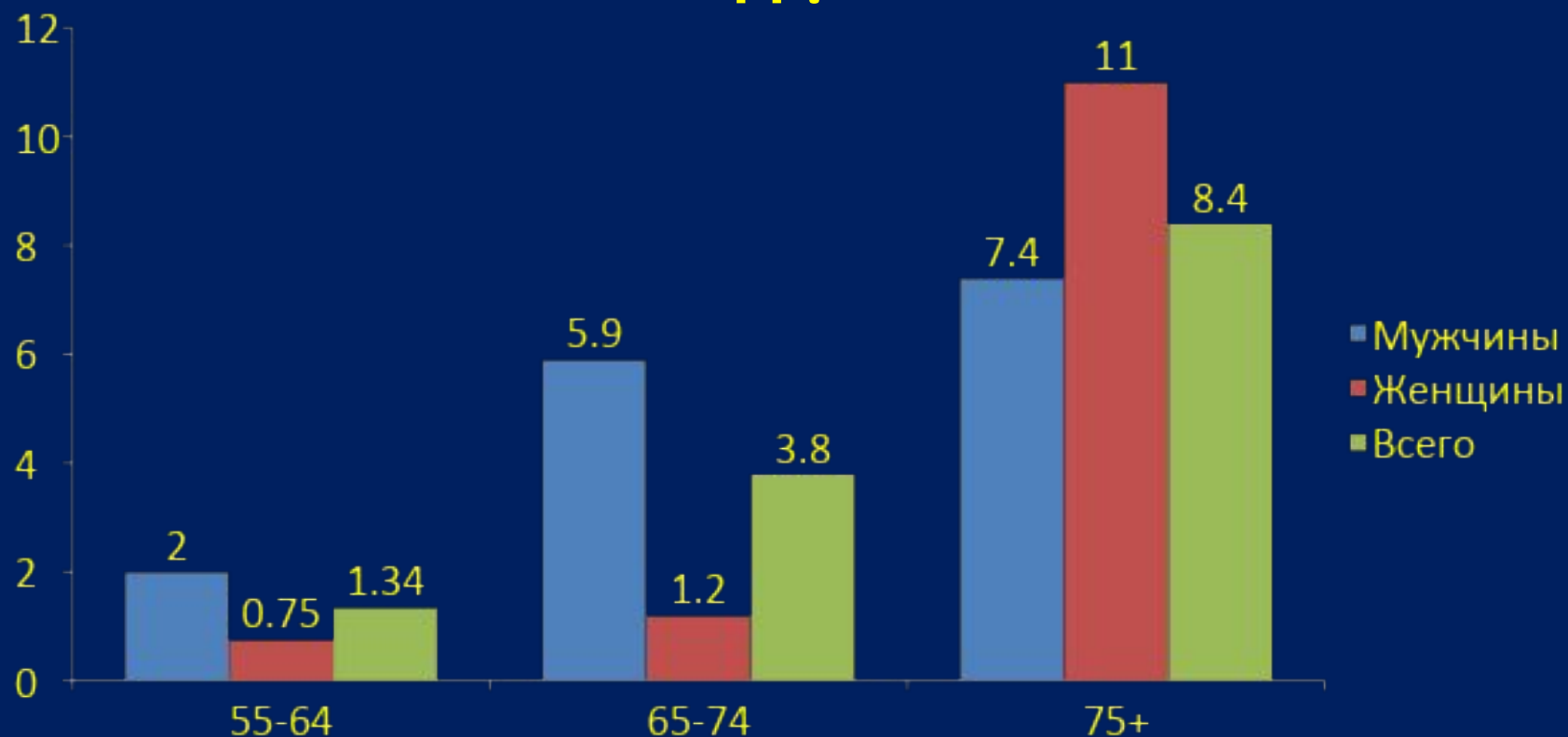
Парентеральные



Антикоагулянты показания

- профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или протезированными клапанами сердца;
- острый и рецидивирующий венозный тромбоз, эмболия легочной артерии;
- преходящие ишемические атаки и инсульты;
- вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда;
- профилактика послеоперационных тромбозов.

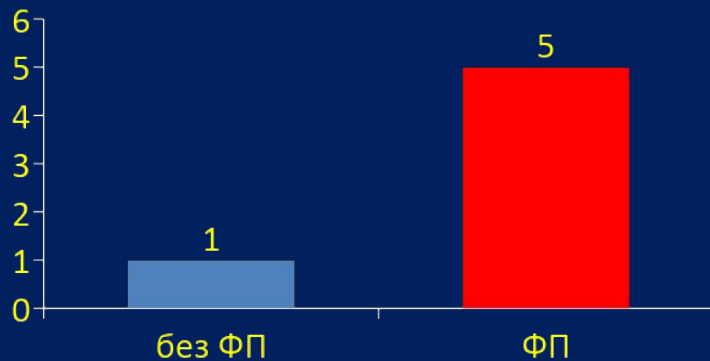
Распространенность ФП в российской популяции 2006-2009 гг.



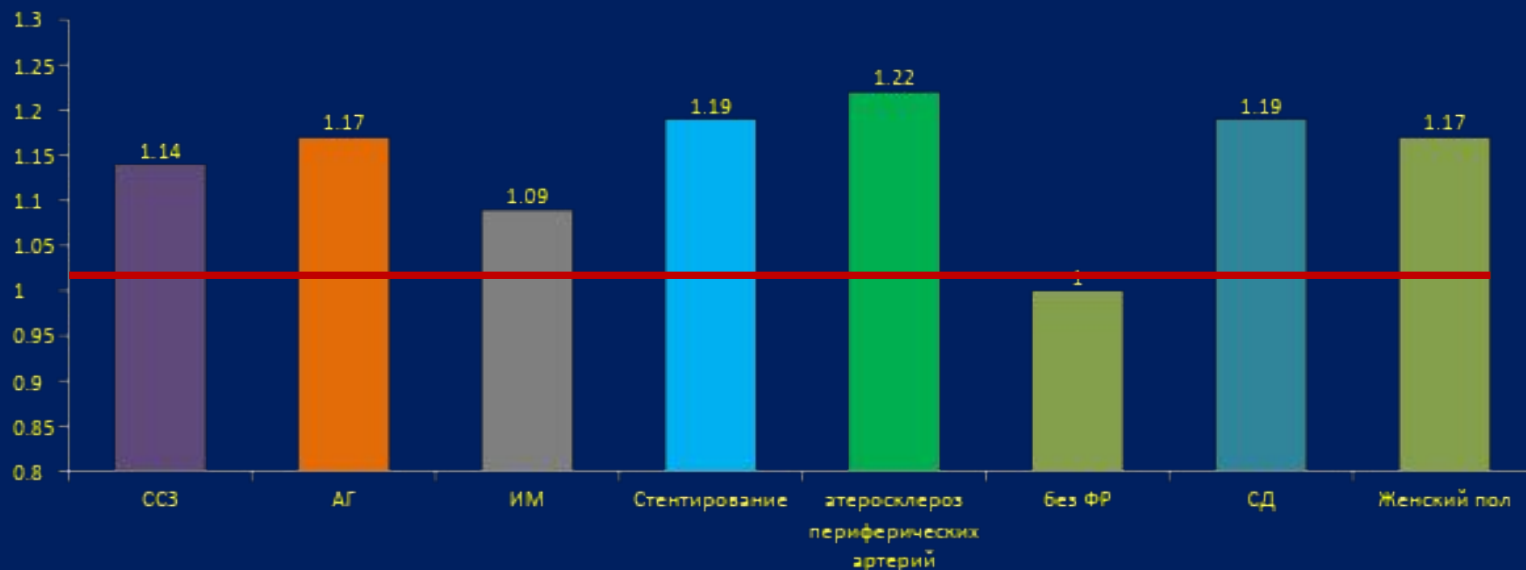
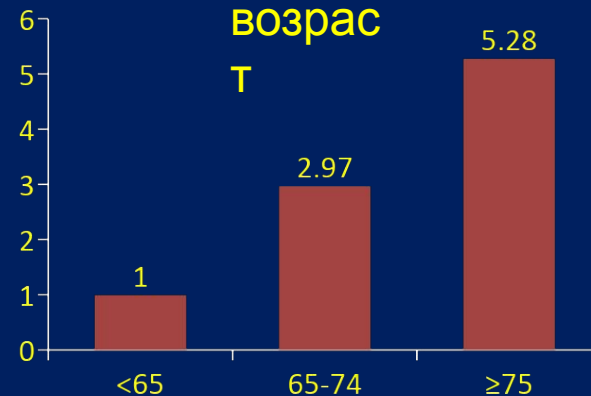
Распространенность ФП в общей популяции
1-2%

Увеличение риска инсульта у пациентов с ФП

Риск инсульта и ФП

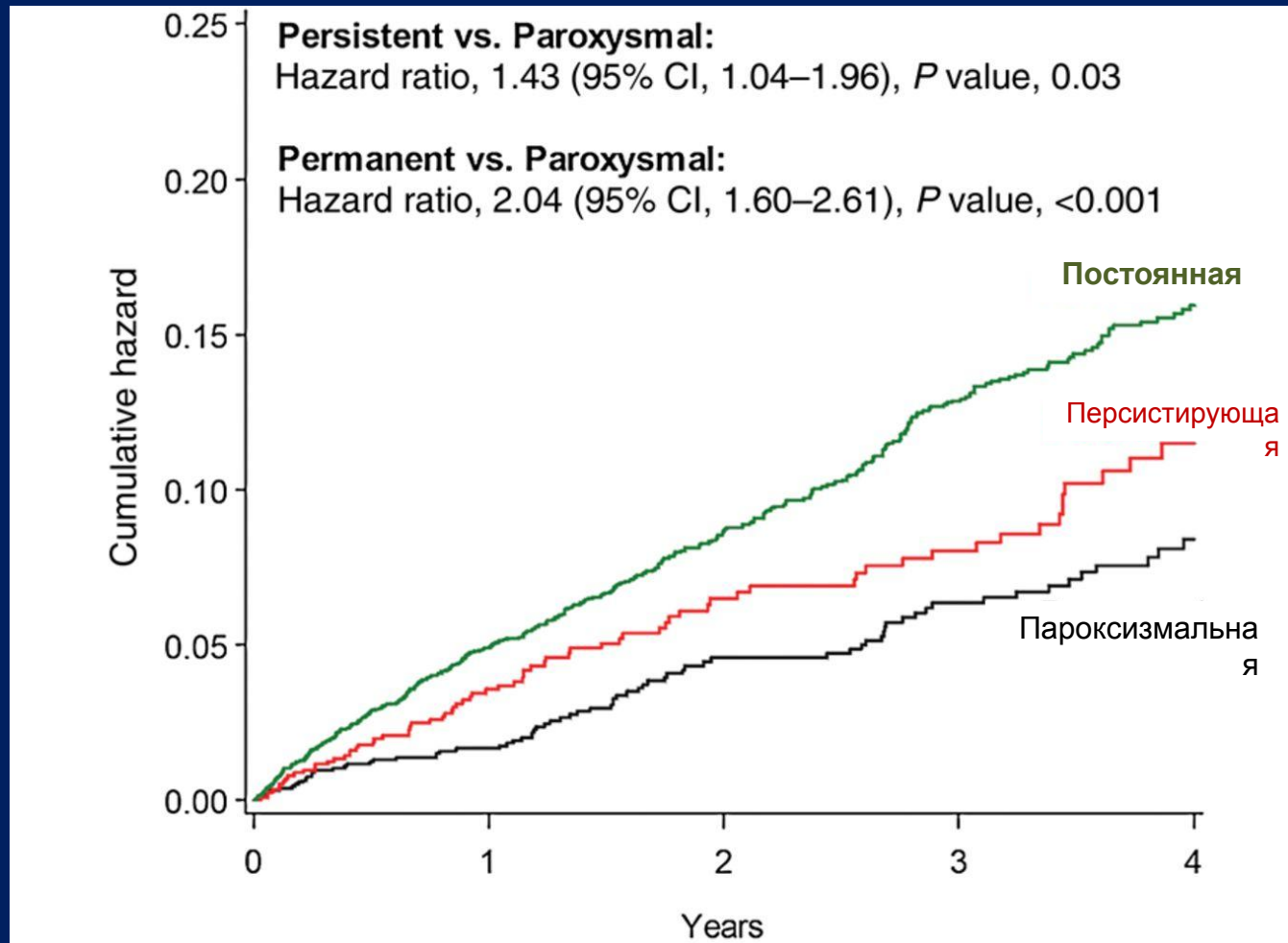


возраст
Т



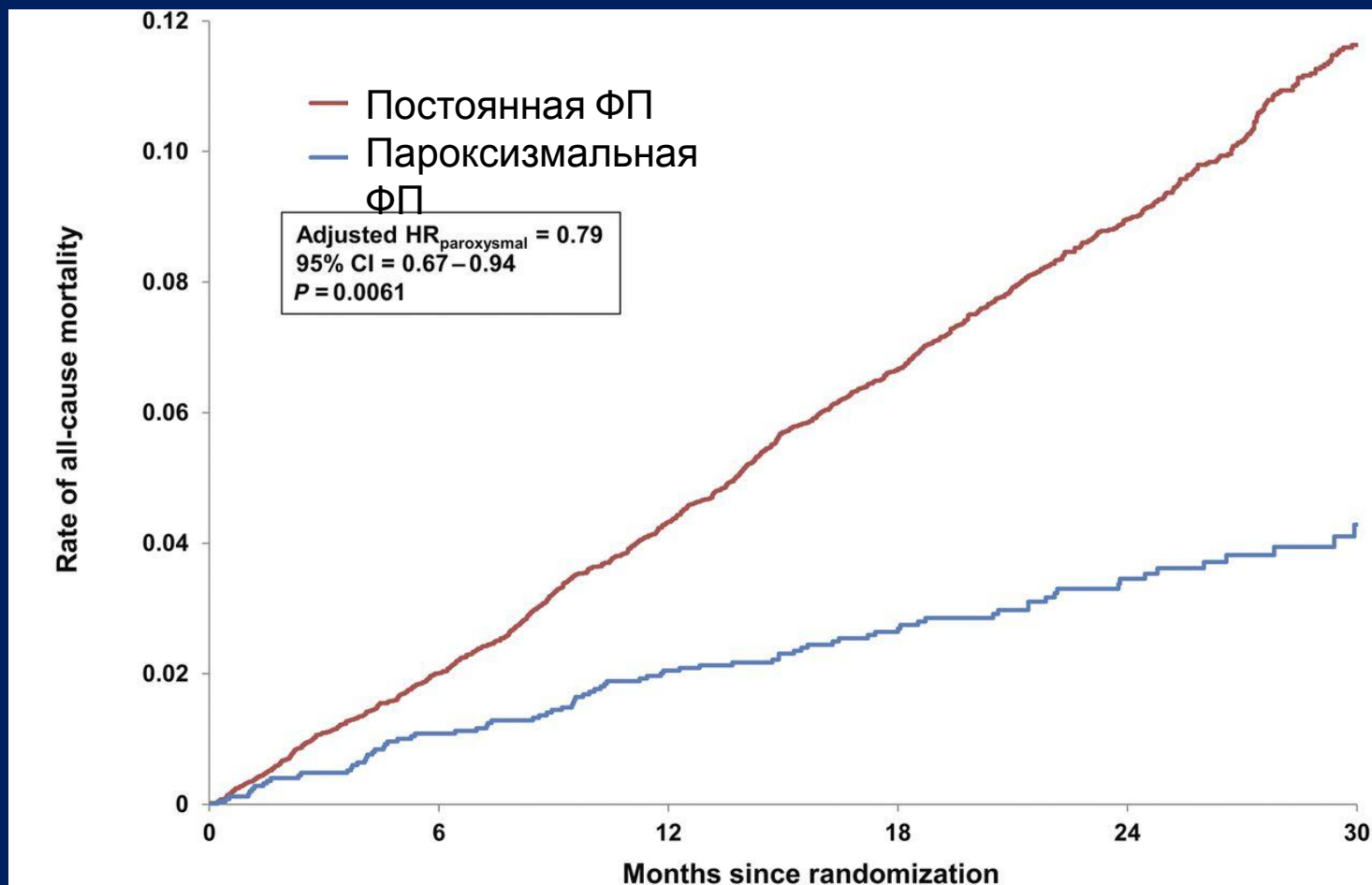
Формы ФП и риск эмболий

ACTIVE-A и AVERROES



Формы ФП и риск эмболий

ROCKET-AF



Оценка риска кровотечений (ESC 2016)

Модифицируемые факторы риска

- Гипертония
- Лабильность МНО и/или $\text{TTR} < 60\%$
- Применение ЛС повышающих риск кровотечения
- Потребление алкоголя (Более 8 бокалов вина в неделю)

Потенциально модифицируемые факторы риска

- Анемия
- Нарушение функции почек и печени
- Снижение количества или функции тромбоцитов

Немодифицируемые факторы риска

- Возраст > 65 лет
- Большие кровотечения в анамнезе
- Инсульт в анамнезе
- Диализ
- Цирроз
- Онкология
- Генетические факторы

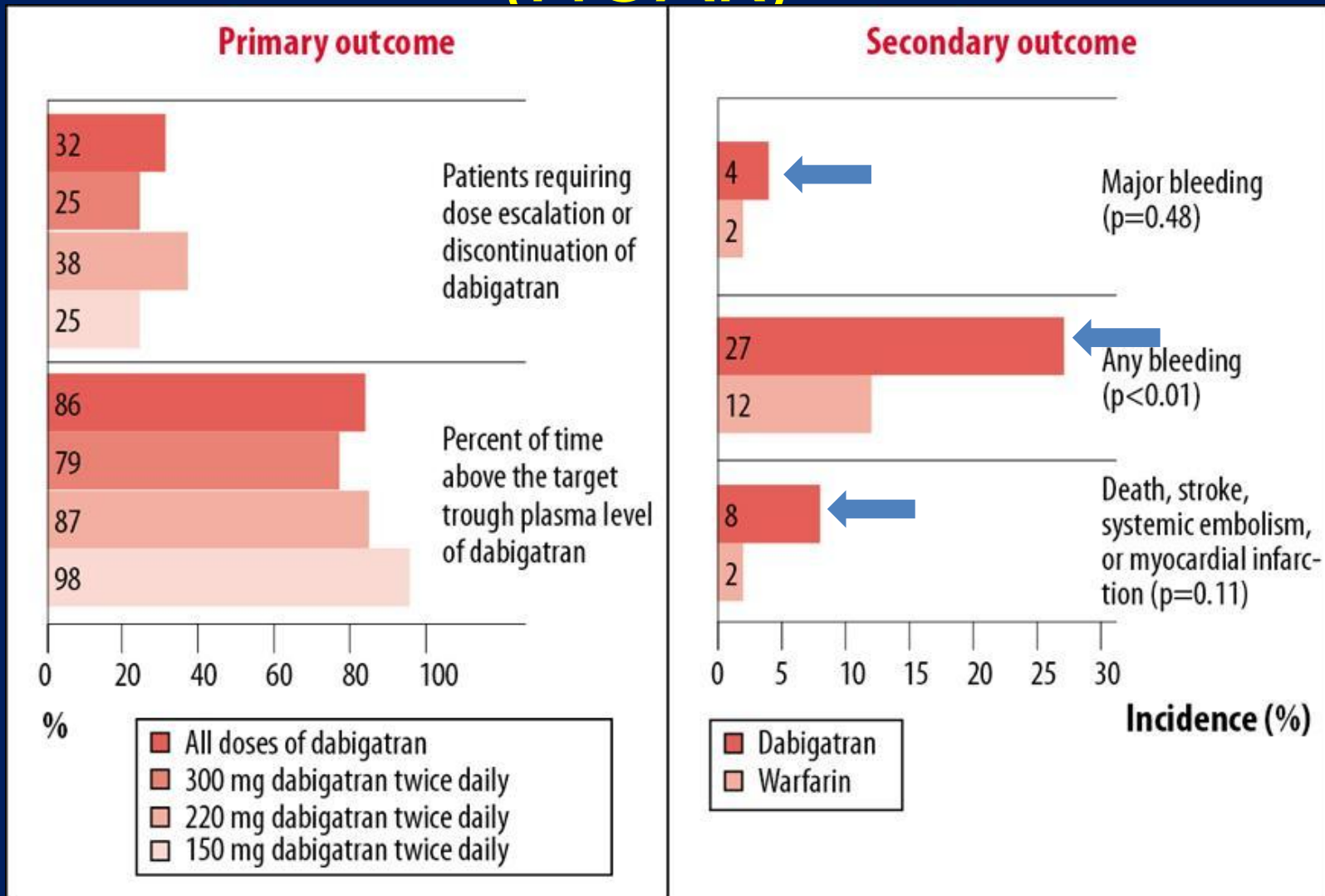
Биомаркеры высокого риска кровотечения

- В/ч тропонин
- GDF – 15
- Креатинин плазмы / Клиренс креатинина

ВЫБОР АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ



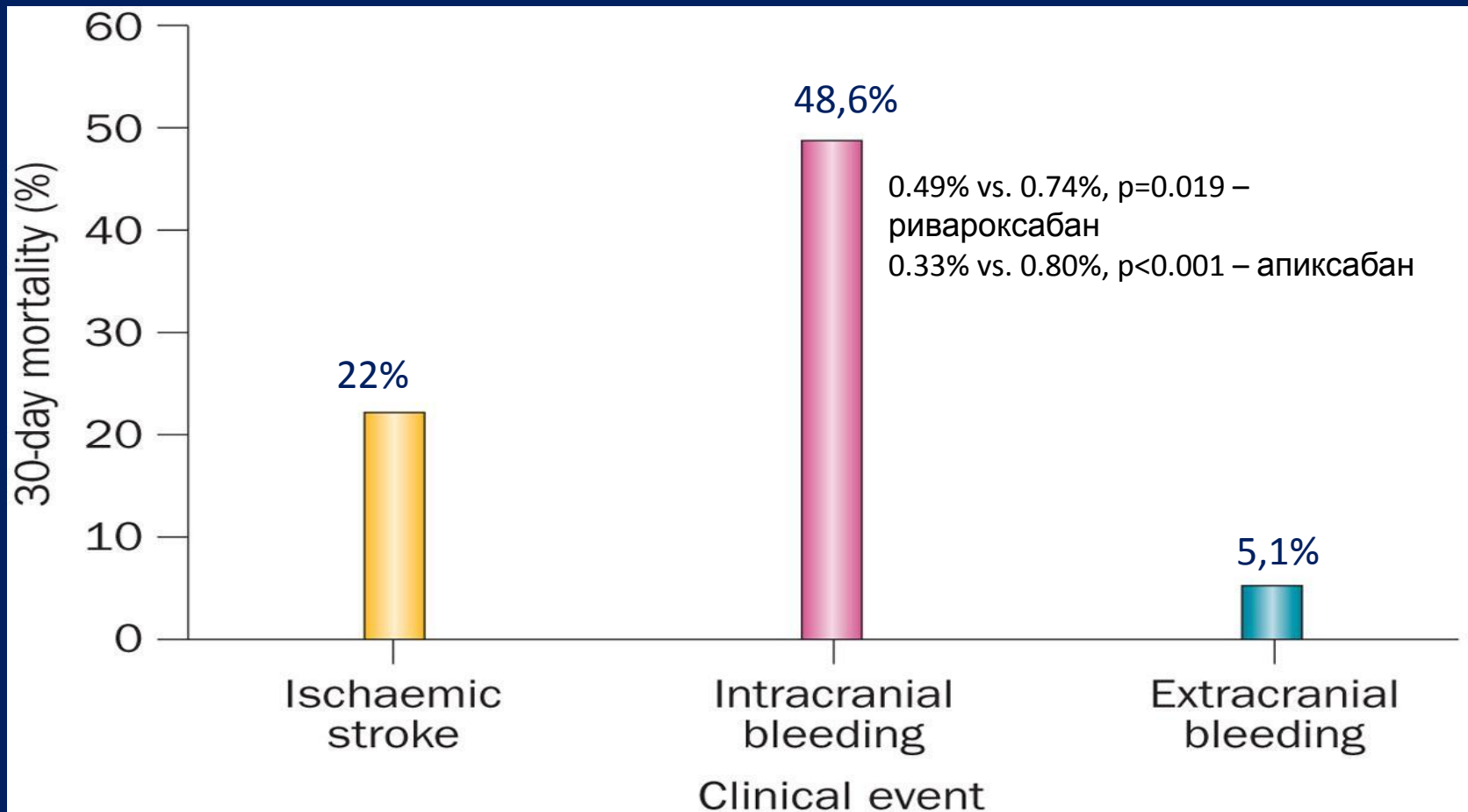
Механический клапан и НОАК (ПОАК)



Рекомендации по антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий

Рекомендации	Класс	Уровень
Мужчинам с ФП и количеством баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 показано назначение оральных антикоагулянтов.	I	A

Смертность от кровотечений и ОНМК



Baber, U. *et al.* (2014) Balancing ischaemia and bleeding risks with novel oral anticoagulants
Nat. Rev. Cardiol. doi:10.1038/nrcardio.2014.170

C	сердечная недостаточность	1 балл
H	артериальная гипертония	1 балл
A	возраст ≥ 75 лет	2 балла
D	сахарный диабет	1 балл
S2	перенесенный инсульт или ТИА или тромбоэмболии	2 балла
V	сосудистые заболевания, инфаркт миокарда, атеросклероз аорты	1 балл
A	возраст от 65 до 74 лет	1 балл

Назначать или не назначать?

- 41 год, мужчина
- 2 эпизода ФП (по 10 часов) в течение 2-х лет
- СД 2 типа,
- Нет ГЛЖ

Ничего не назначаем?

Аспирин?

Варфарин или НОАК?

2 пример.

- 63 года, мужчина,
- Персистирующая ФП в течение 5 лет
- В 2001 году имплантация биопротеза митрального клапана (свиного).
- ФВЛЖ - 51%
- ЛП – 5,6 см

Ничего не назначаем?

Аспирин?

Варфарин или НОАК?

3 пример

- 66 лет, женщина,
- Пароксизмальная ФП,
- АГ.

Ничего не назначаем?

Аспирин?

Варфарин или НОАК?

Назначать или не назначать?

- 41 год, мужчина
- 2 эпизода ФП (по 10 часов) в течение 2-х лет
- СД 2 типа,
- Нет ГЛЖ

1
балл
2 пример.

- 63 года, мужчина,
- Персистирующая ФП в течение 5 лет
- В 2001 году имплантация биопротеза митрального клапана (свиного).
- ФВЛЖ - 51%
- ЛП – 5,6 см

0
баллов
3 пример

- 66 лет, женщина,
- Пароксизмальная ФП,
- АГ.

3
балла

Ничего не назначаем?
Аспирин?
Варфарин или НОАК?

0

1

0

0

0

0

0

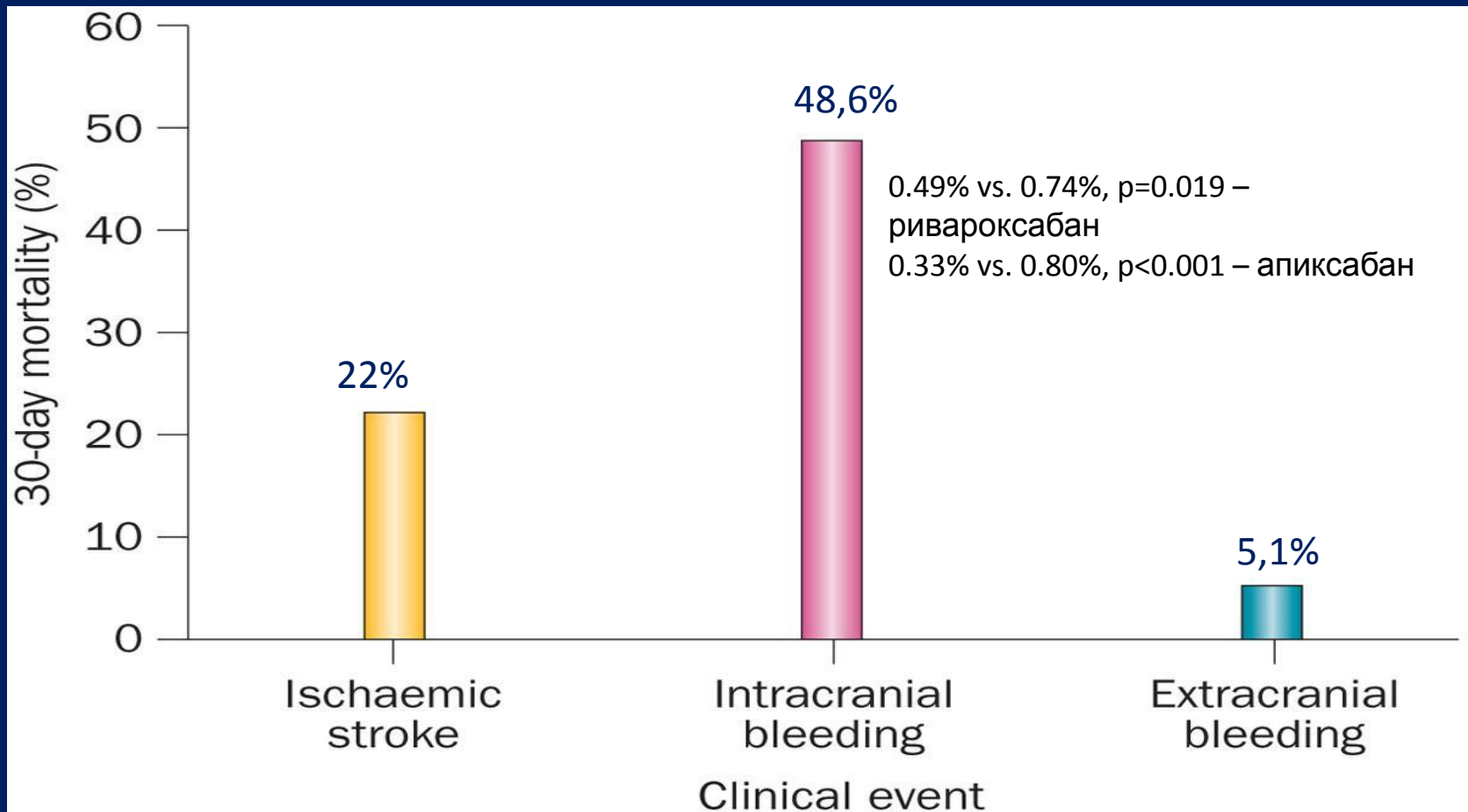
1+1

1

C	сердечная недостаточность	1 балл
H	артериальная гипертония	1 балл
A	возраст ≥ 75 лет	2 балла
D	сахарный диабет	1 балл
S2	перенесенный инсульт или ТИА или тромбоэмболии	2 балла
V	сосудистые заболевания, инфаркт миокарда, атеросклероз аорты	1 балл
A	возраст от 65 до 74 лет	1 балл
Sc	пол женский	1 балл

Размер ЛП не является предиктором инсульта

Смертность от кровотечений и ОНМК



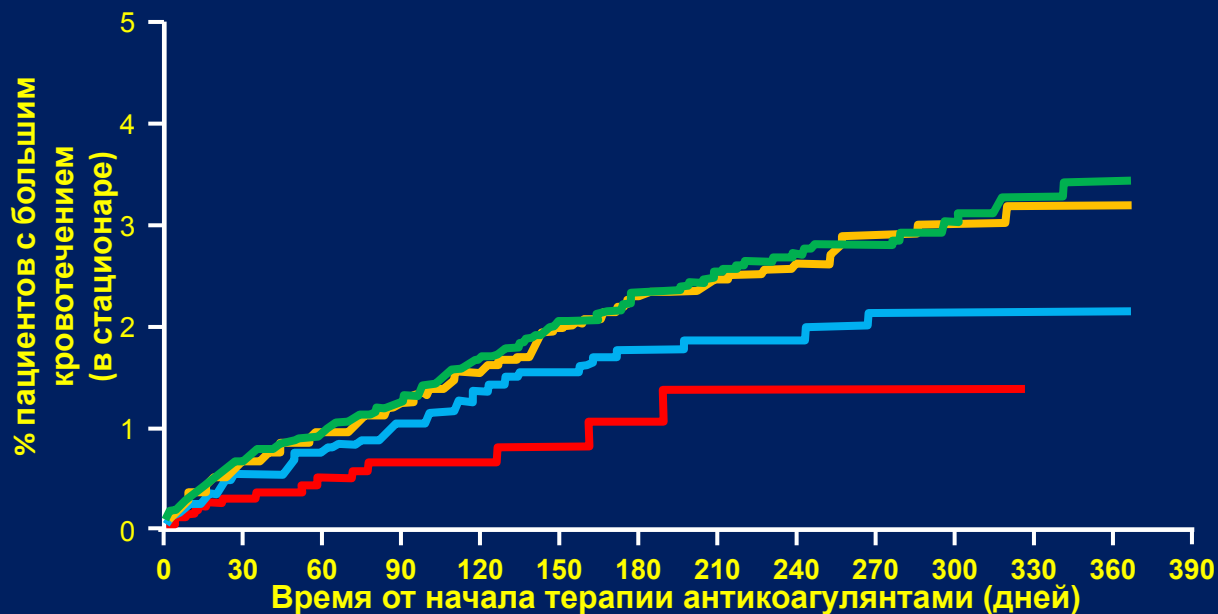
Baber, U. *et al.* (2014) Balancing ischaemia and bleeding risks with novel oral anticoagulants
Nat. Rev. Cardiol. doi:10.1038/nrcardio.2014.170

Сравнительное исследование общей частоты больших кровотечений в США на основе данных реальной практики при назначении антикоагулянтов пациентам с ФП

Варфарин против апиксабана: ОР: 1,93 (95% ДИ: 1,12–3,33) $P=0,018$

Ривароксабан против апиксабана: ОР: 2,19 (95% ДИ: 1,26–3,79) $P=0,0052$

Дабигатран против апиксабана: ОР: 1,71 (95% ДИ: 0,94–3,10) $P=0,079$



ДИ – доверительный интервал;

ОР – отношение рисков (скорректированный показатель)

ФП – фибрилляция предсердий

Аликсабан Варфарин
Дабигатран Ривароксабан

Аликсабан (N=2 402)

5 мг

NR

N=2 057

N=345

Дабигатран (N=4,173)

150 мг

NR

N=3 768

N=405

Ривароксабан (N=10 050)

20 мг

NR

N=8 066

N=1 984

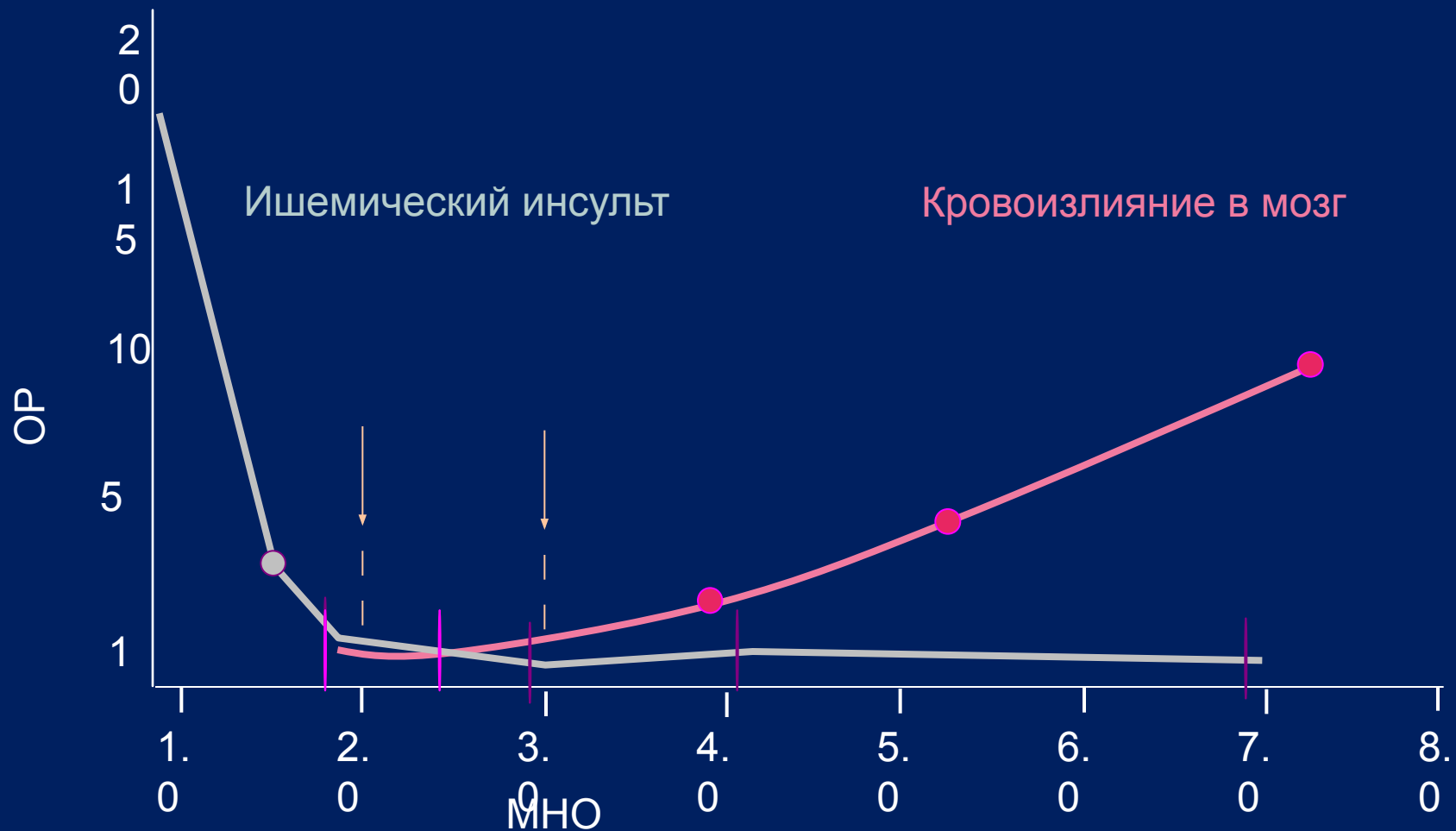
Варфарин (N=12 713)

Варфарин: 60 лет применения



- 1948 г. Синтез варфарина
- 1956 г. Президент США Дуайт Эйзенхауэр принимал варфарин после инфаркта миокарда.

МНО и риск инсульта или кровотечения



Стандартная терапия Варфарином

Взаимодействия
со многими
пищевыми продуктами

Узкое
терапевтическое окно
(диапазон МНО 2-3)

Взаимодействия
со многими лекарствен-
ными препаратами

Терапия
Варфарином
имеет ряд
ограничений,
что затрудняет его
применение в
клинической
практике

Медленное развитие/
окончание эффекта

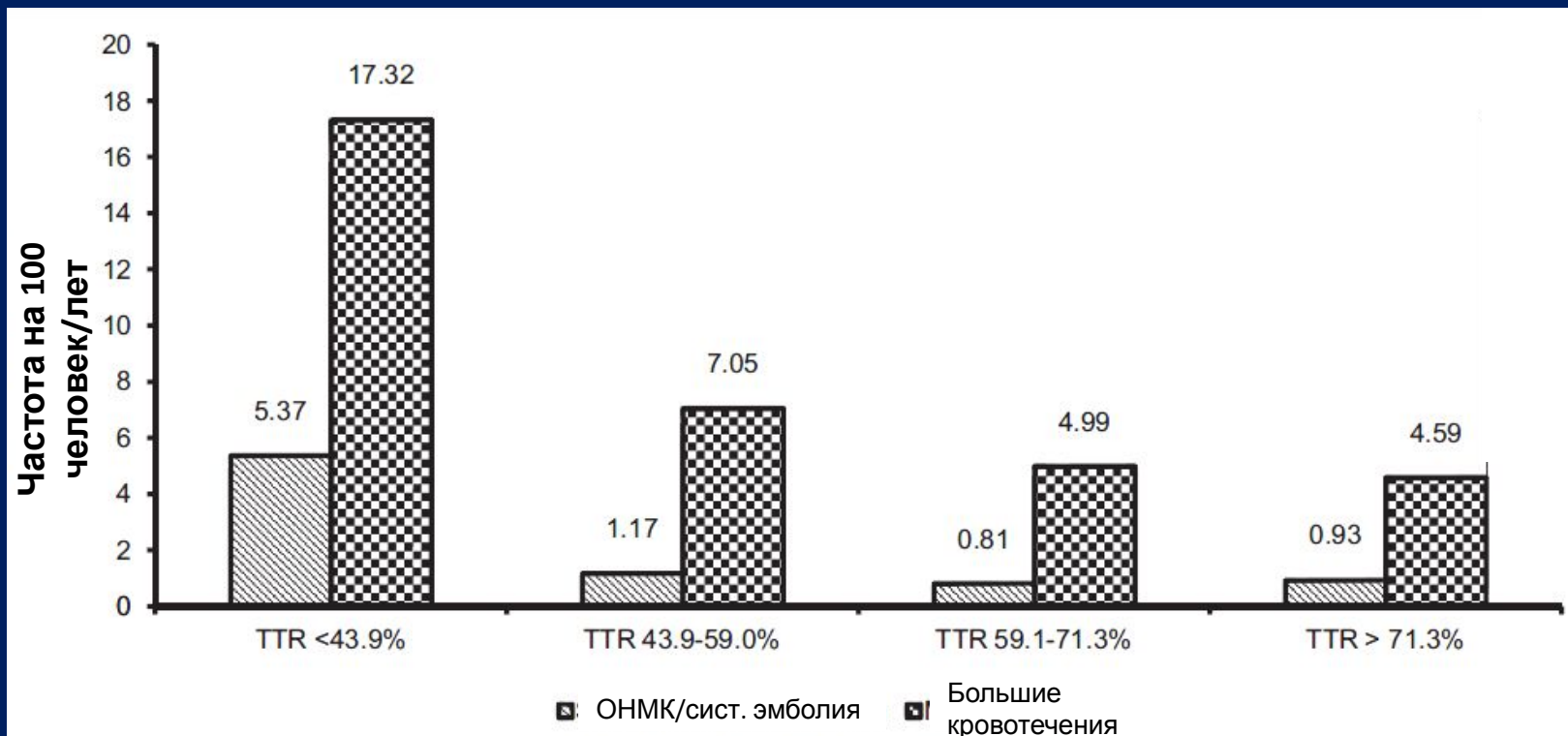
Резистентность
к варфарину

Постоянный контроль
антикоагулянтного
эффекта

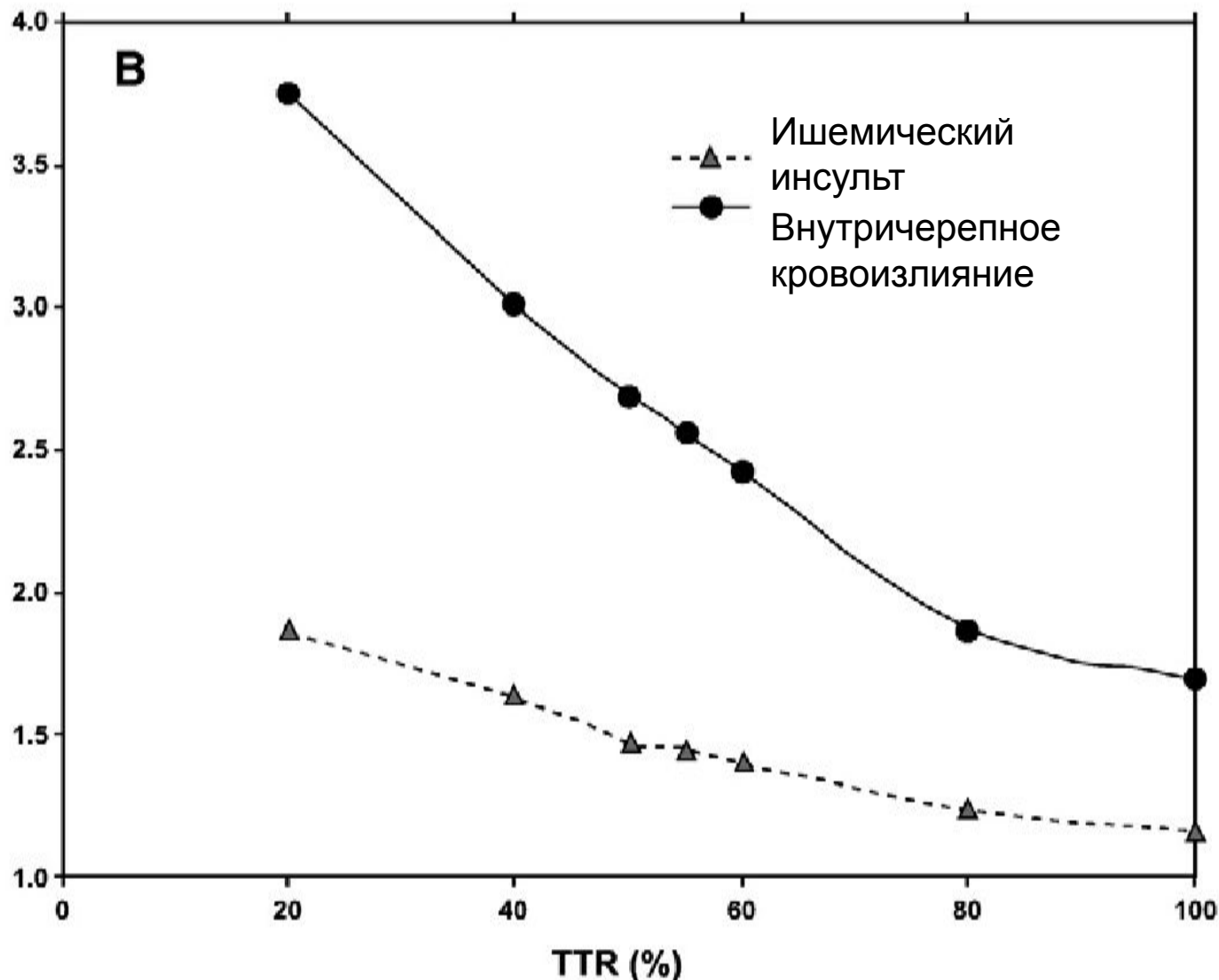


Необходимость
в частой коррекции
дозы

Значение оценки TTR в клинической практике.



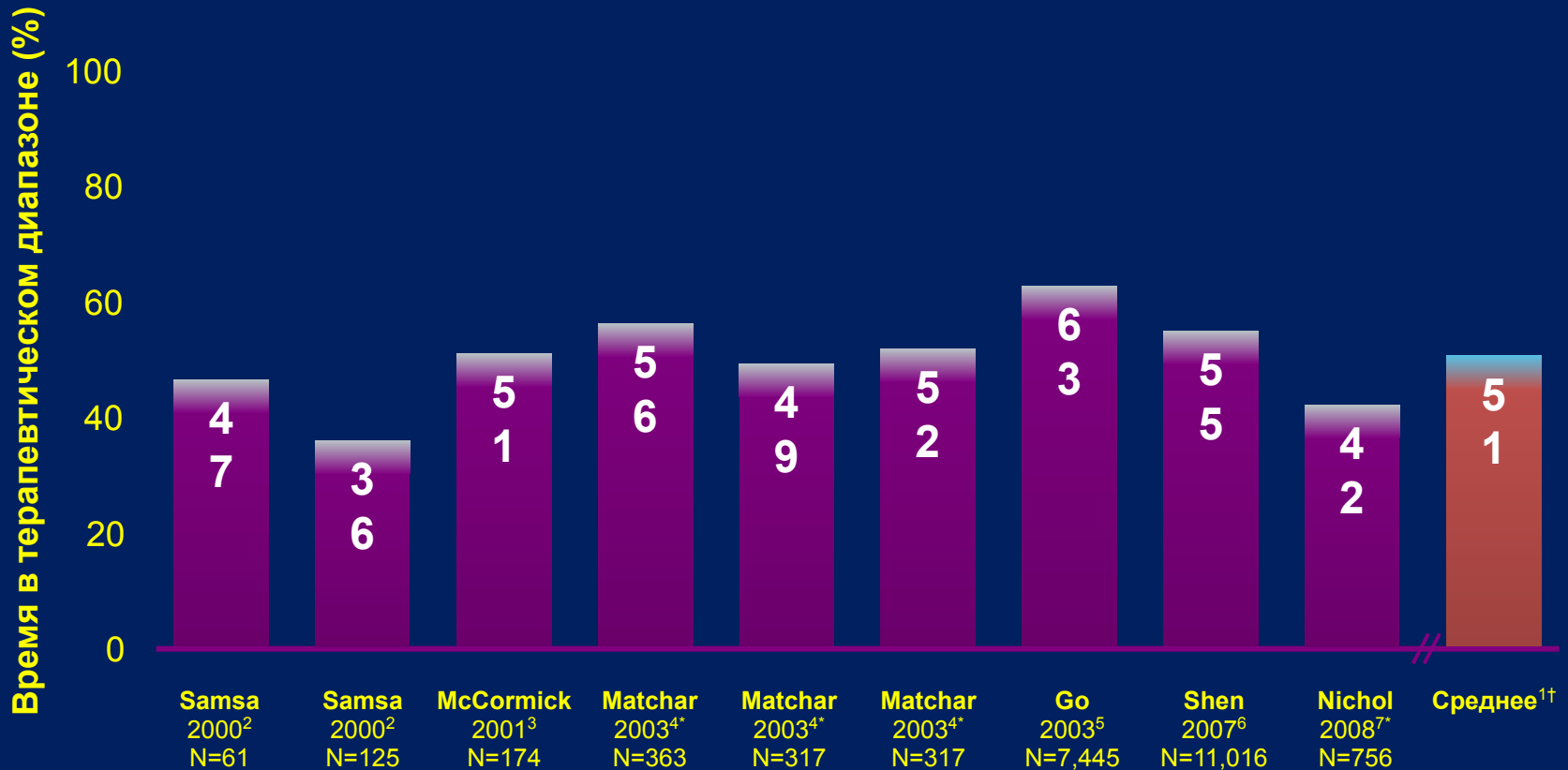
Важность оценки TTR



INR variability in atrial fibrillation: A risk model for cerebrovascular events

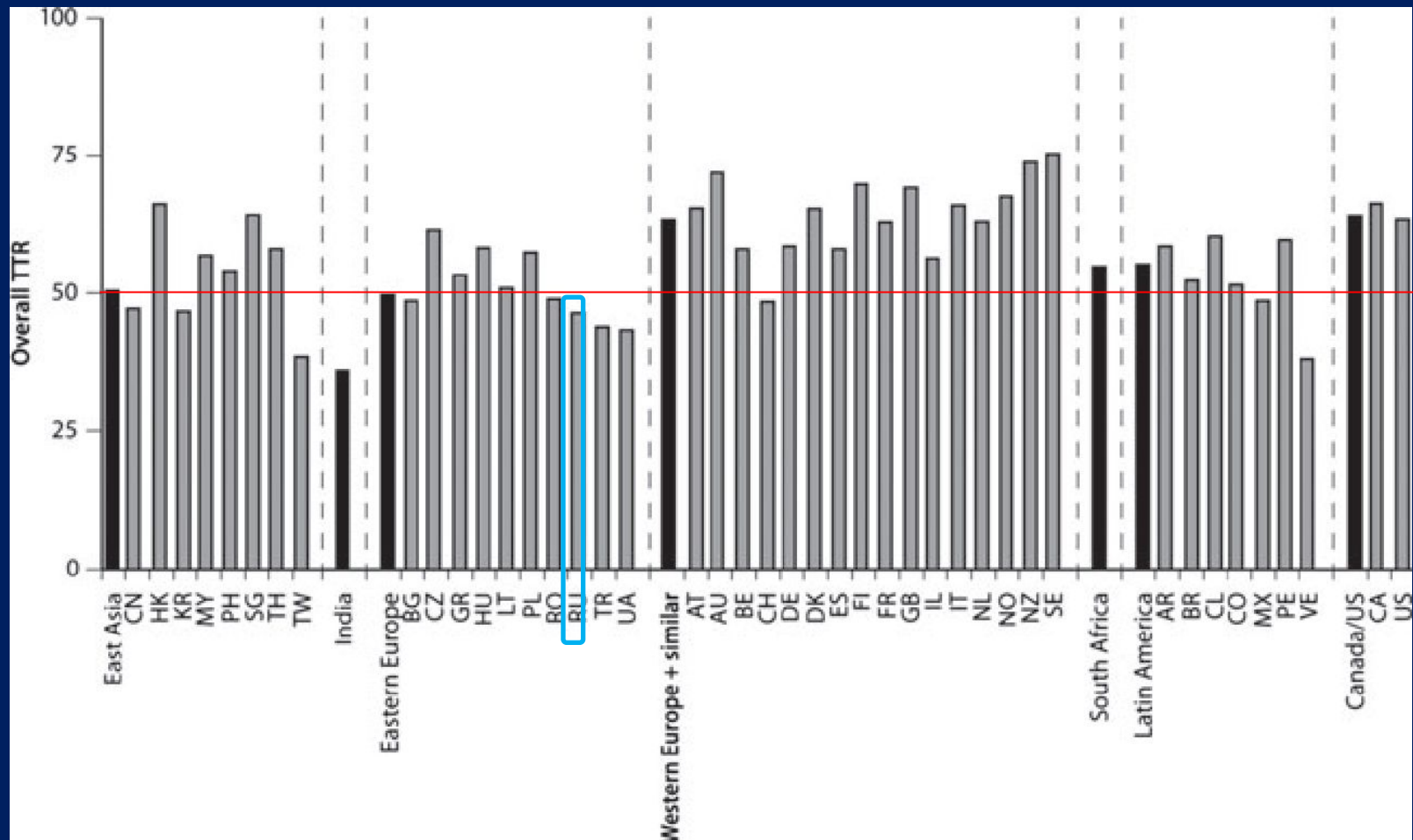
Philippe Amouyel^{a,b,c}, Patrick Mismetti^d, Lars K. Langkilde^{e,*}, Guillermo Jasso-Mosqueda^f, Karin Nelander^g, Hervé Lamarque^h

ВРЕМЯ НАХОЖДЕНИЯ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ДИАПАЗОНЕ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ВАРФАРИНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ



1. Baker WL, et al. *J Manag Care Pharm* 2009;15:244-252.
2. Samsa GP, et al. *Arch Intern Med* 2000;160:967-973.
3. McCormick D, et al. *Arch Intern Med* 2001;161:2458-2463.
4. Matchar DB. *Card Electrophysiol Rev* 2003;7:379-381.
5. Go AS, et al. *JAMA* 2003;290:2685-2692.
6. Shen AY, et al. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:309-315.
7. Nichol MB, et al. *Ann Pharmacother* 2008;42:62-70.

Данные исследования ROSKET AF



Гипотеза

- Значение МНО от измерения к измерению (при регулярном контроле) изменяется на равное значение в течение суток

01.12.2015	10.12.2015
МНО 1,7	МНО 2,6

- Например

01.12	02.12	03.12	04.12	05.12	06.12	07.12	08.12	09.12	10.12
1,7	1,8	1,9	2,0	2,1	2,2	2,3	2,4	2,5	2,6

Сдвиг.

Вне
терапевтических
значений

В пределах
терапевтических
значений

TTR = 70%

Точки приложения антикоагулянтов

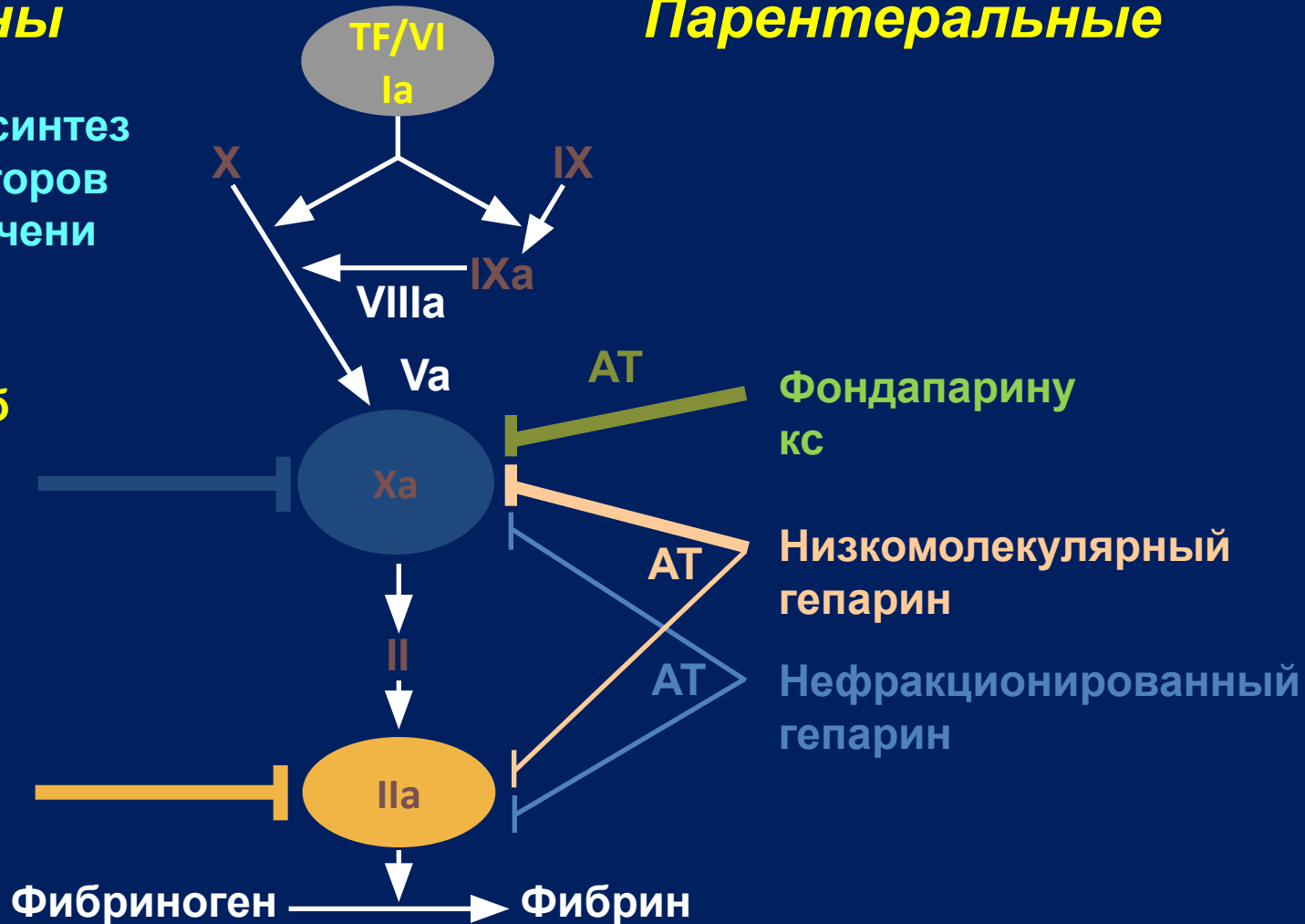
Пероральные

АВК ингибируют синтез
нескольких факторов
коагуляции в печени

Ривароксаб
ан
Апиксабан

Дабигатр
ан

Парентеральные

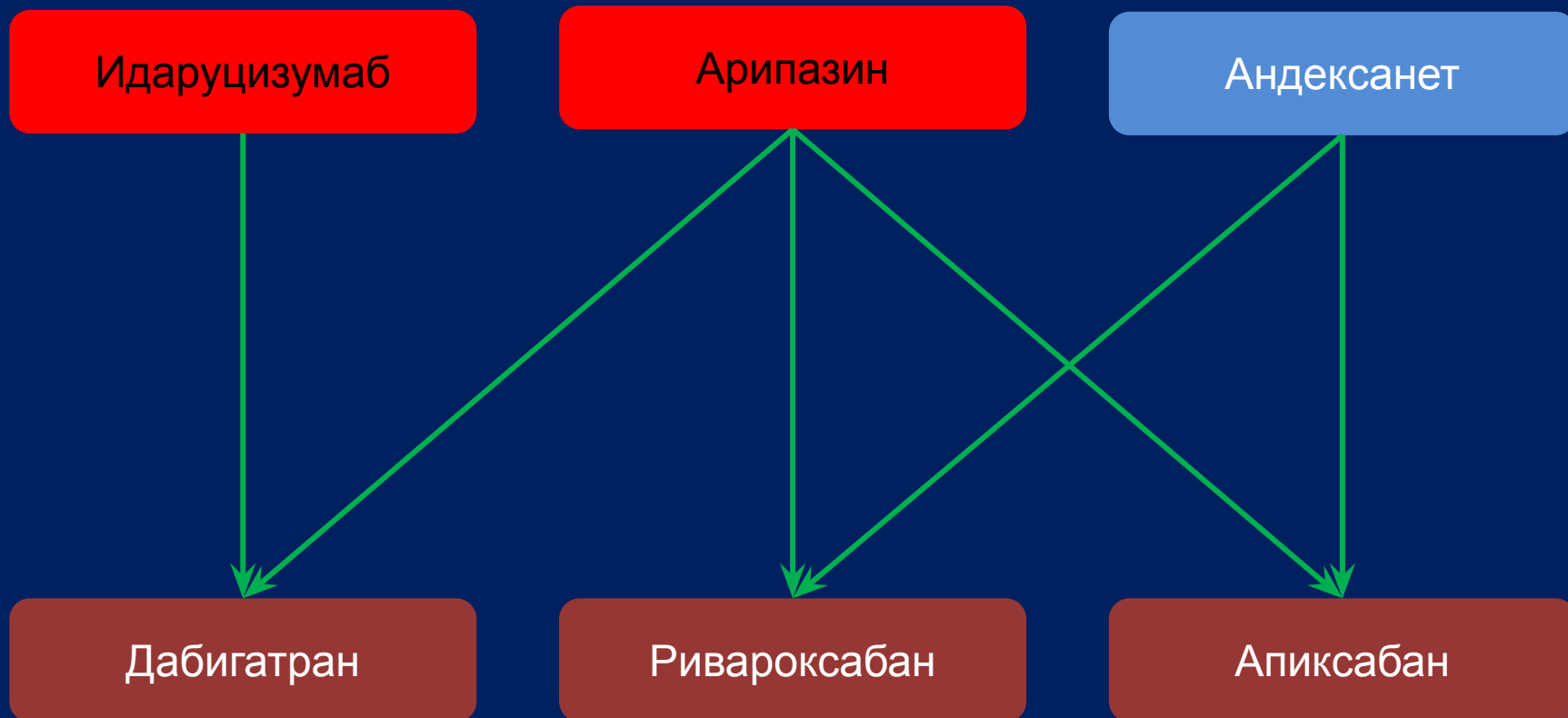


Характеристика	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Цель	Фактор II (Тромбин)	Фактор Ха	Фактор Ха
Пролекарство	Да	Нет	Нет
Биодоступность	6%	80%	50%
Дозирование	2 р в сутки	1 раз в сутки	2 р в сутки
Лекарственная форма	Капсулы с гранулами покрытыми оболочкой	Таблетки, покрытые оболочкой	Таблетки, покрытые оболочкой
T _{max}	1.25 до 6 часов	2 до 4 часов	3 до 4 часов
Период полувыведения	12 до 17 часов	7 до 11 часов	~12 часов
Почечный клиренс	80%	35%	27%
Антидот	Нет	Нет	Нет
Лекарственные взаимодействия	P-гр	CYP3A и P-гр	CYP3A4 и P-гр

Сравнение Варфарина и НОАК

	Варфарин	НОАК
Начало действия	Медленное	Быстрое
Доза	Вариабельна	Фиксирована
Взаимодействие с пищей	Да	Нет
Взаимодействие в ЛП	Множество	Некоторые ЛП
Контроль	Необходим	Нет
T1/2	Длительный	До 17 часов
Antidote	Есть	Нет

Антидоты НОАК



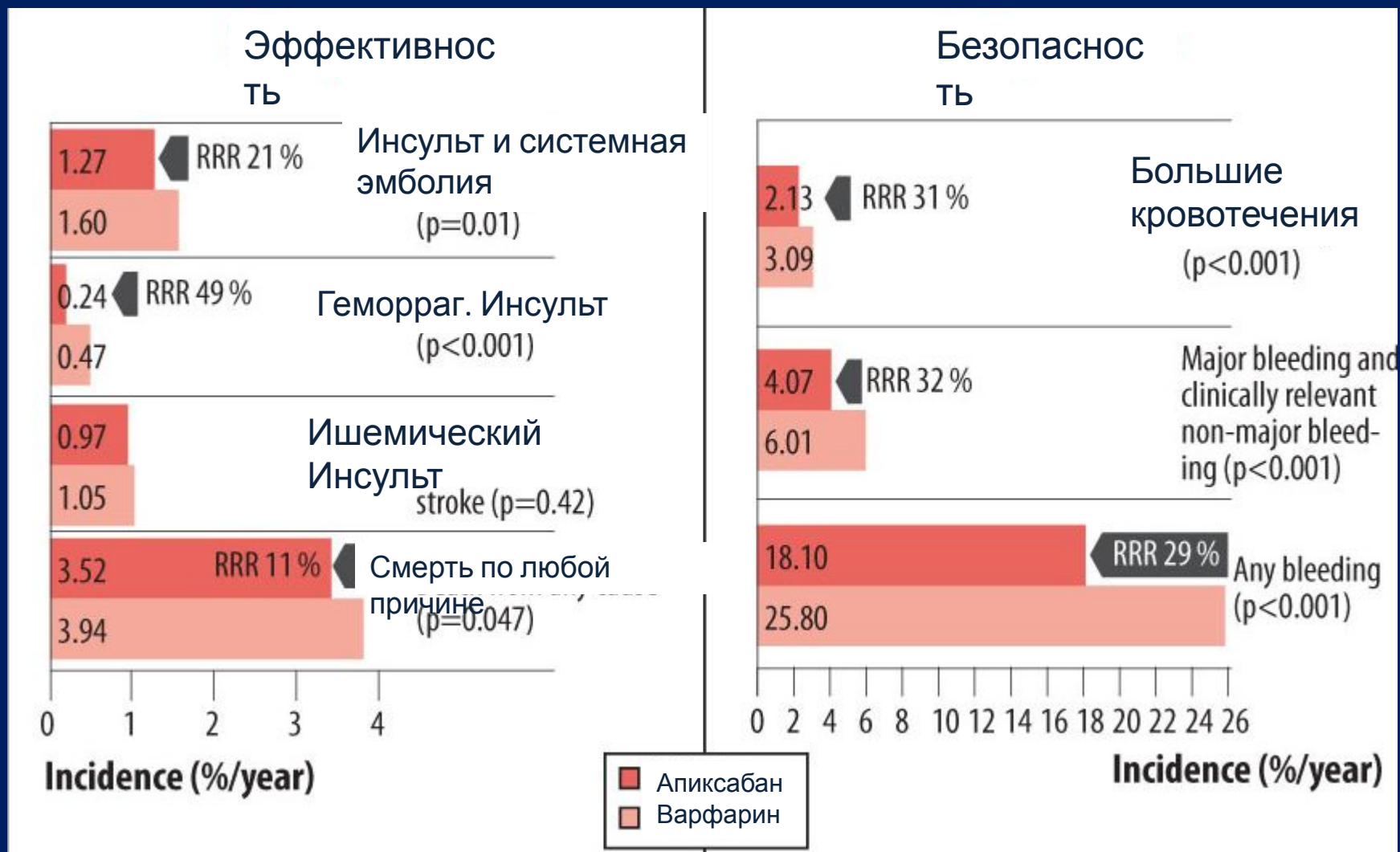
Смена антикоагулянтов

С	На	Что делать?
НМ гепарина	НОАК	Назначить НОАК вместо следующей дозы НМ гепарина
Гепарина	НОАК	Назначить сразу после отмены гепарина
Варфарина	НОАК	Назначить при МНО<2
Дабигатрана	Гепарин+НМ	Через 12 часов после последней дозы
Ривароксабан/ Апиксабан	Гепарин+НМ	Через 24 часов после последней дозы
НОАК	Варфарин	Продолжить НОАК и назначить варфарин в дозе ≤5 мг. Отменить НОАК при МНО ≥2 в течение 2 дней.

Применение НОАК при неклапанной ФП

	Даби	Рива	Апи
КК > 50 мл/мин	150 мг 2 раза в день	20 мг 1 раз в день	5 мг 2 раза в день
КК 30-50 мл/мин		15 мг один раз в день	
КК 15-30 мл/мин	Противопоказан	Противопоказан	
Особые группы пациентов	Противопоказан старше 75 лет	-	2 из 3: • старше 80 лет • Вес менее 60 кг, • Креатинин > 133 мкмоль/л • 2,5 мг 2 раза в день.

Суммарные сведения об эффективности и безопасности Аликсабана



- **Взаимодействие с ингибиторами CYP3A4 и P-gp**

- Следует проявлять осторожность в случае применения НОАК в комбинации с сильными ингибиторами CYP3A4 и P-gp, такими как
 - ✓ Азоловые противомикробные препараты (в частности, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) и
 - ✓ Ингибиторы протеазы ВИЧ (в частности, ритонавир)
- Эти лекарственные препараты могут приводить к повышению среднего значения AUC в 2 раза и среднего значения C_{max} – в 1,6 раза

CYP3A4 - цитохром P450 3A4; P-gp - P-гликопротеин

Новые антикоагулянты в сравнении с варфарином: результаты исследований RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE

	Дабигатран 150 мг	Дабигатран 110 мг	Ривароксабан	Апиксабан
Эффективность, превосходящая варфарин (↓ риска инсульта/СЭ)	✓			✓

(Averroes)				
------------	--	--	--	--

ИБС и ФП

Для большинства больных с ФП и стабильной ИБС достаточно монотерапии пероральными антикоагулянтами без добавления антитромбоцитарных средств.

IIa

C

Отмена НОАК перед плановыми хирургическими вмешательствами

	Дабигатран		Апиксабан		Ривароксабан	
	Низкий риск (ч)	Высокий риск (ч)	Низкий риск (ч)	Высокий риск (ч)	Низкий риск (ч)	Высокий риск (ч)
КК ≥ 80 мл/мин	≥ 24	≥ 48	≥ 24	≥ 48	≥ 24	≥ 48
КК 50-80 мл/мин	≥ 36	≥ 72	≥ 24	≥ 48	≥ 24	≥ 48
КК 30-50 мл/мин	≥ 48	≥ 96	≥ 24	≥ 48	≥ 24	≥ 48
КК 15-30 мл/мин	Противопоказан		≥ 36	≥ 48	≥ 36	≥ 48
КК < 15 мл/мин	Нет показаний для применения					

Вопросы