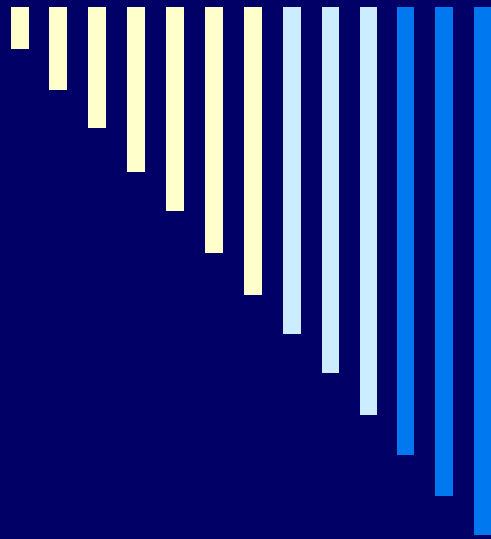




Новые пероральные
антикоагулянты в профилактике
тромбоэмболических
осложнений при неклапанной
фибрилляции предсердий.

Современные рекомендации

Фонякин А.В.
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН
Москва

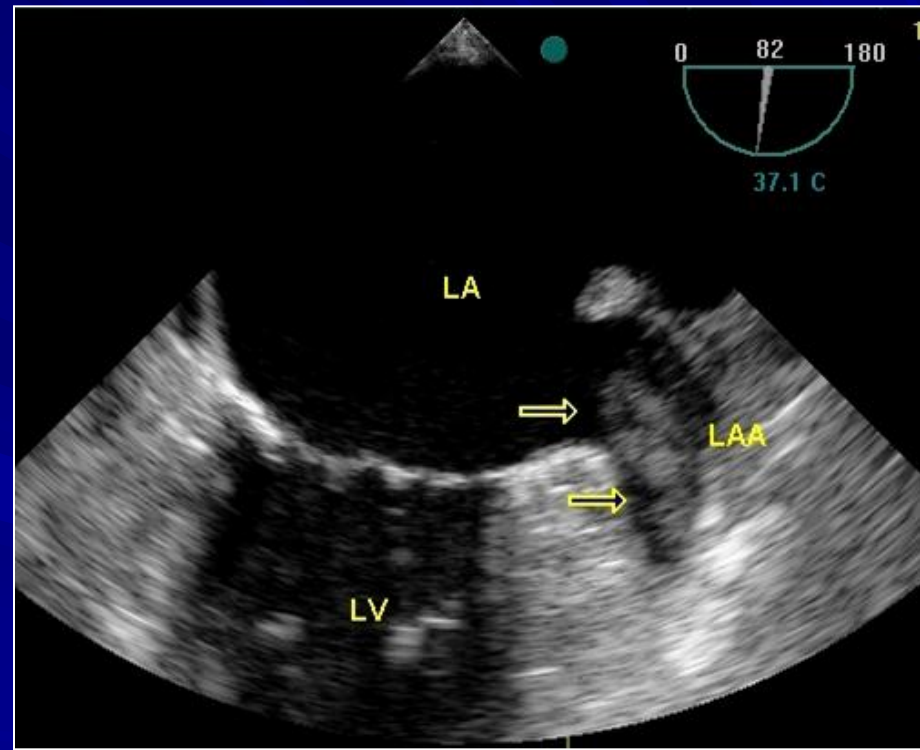
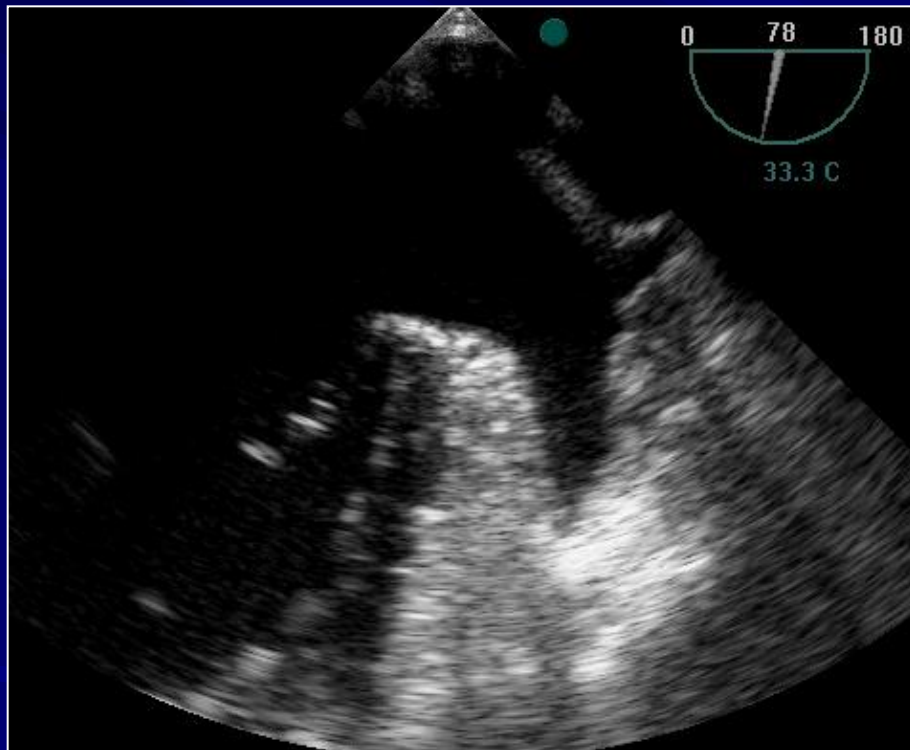
Фибрилляция предсердий

- Фибрилляция предсердий (ФП) - нарушение ритма сердца, при котором на протяжении всего сердечного цикла наблюдается частое (от 350 до 700 в 1 мин) беспорядочное, хаотичное сокращение отдельных групп мышечных волокон предсердий
- ФП - наиболее частое нарушение сердечного ритма¹. В связи с тенденцией к старению населения ожидается, что в течение 30 лет число больных с ФП удвоится²
- ФП – единственный вид кардиальных аритмий, ассоциированный с внутрикардиальным тромбообразованием

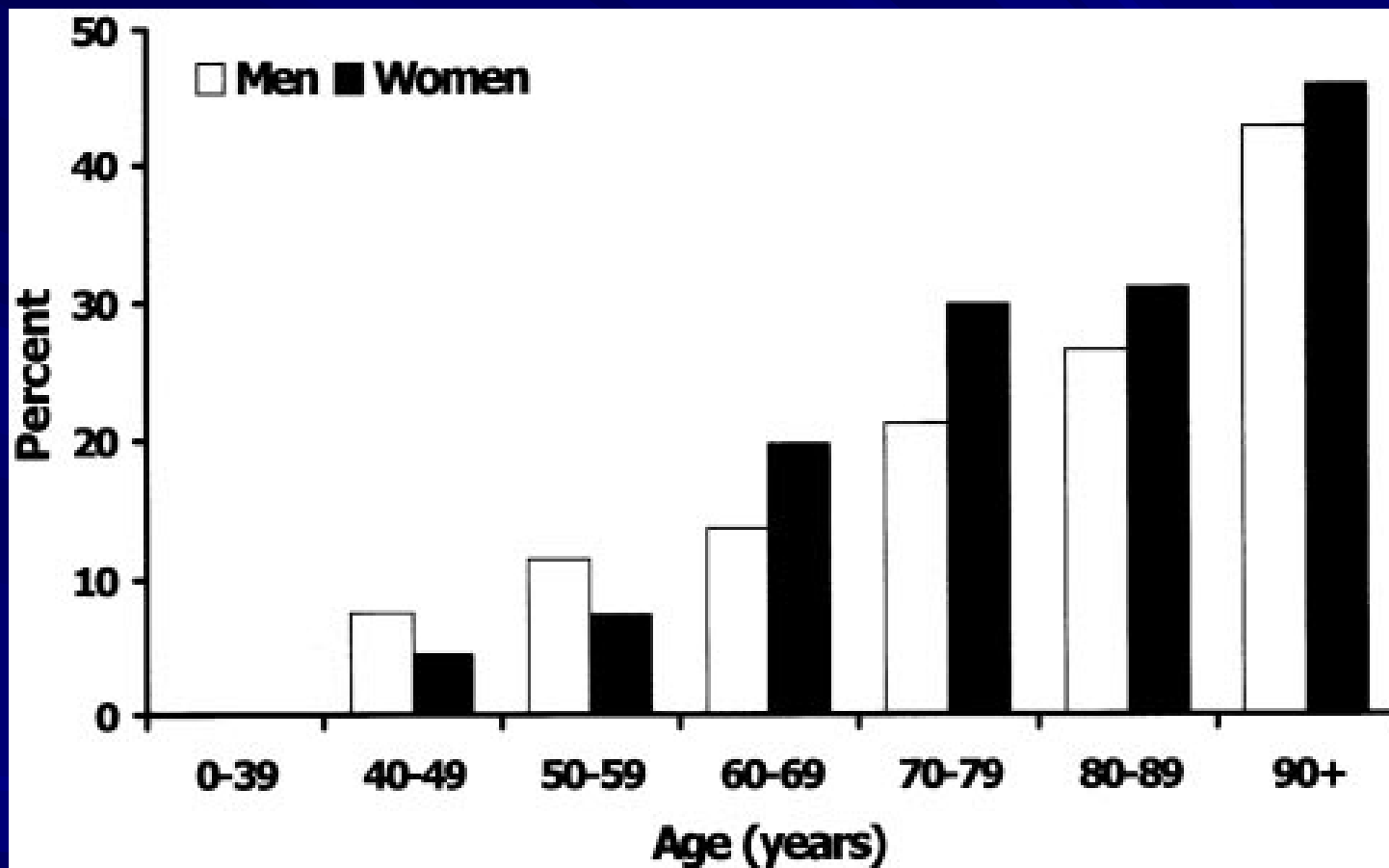
1. Lloyd-Jones D.M. et al. *Circulation* 2004;110:1042-1046.

2. Go A.S. et al. *JAMA* 2001; 285: 2370-2375.

Чреспищеводная эхокардиография: левое предсердие и его ушко в норме и при тромбозе

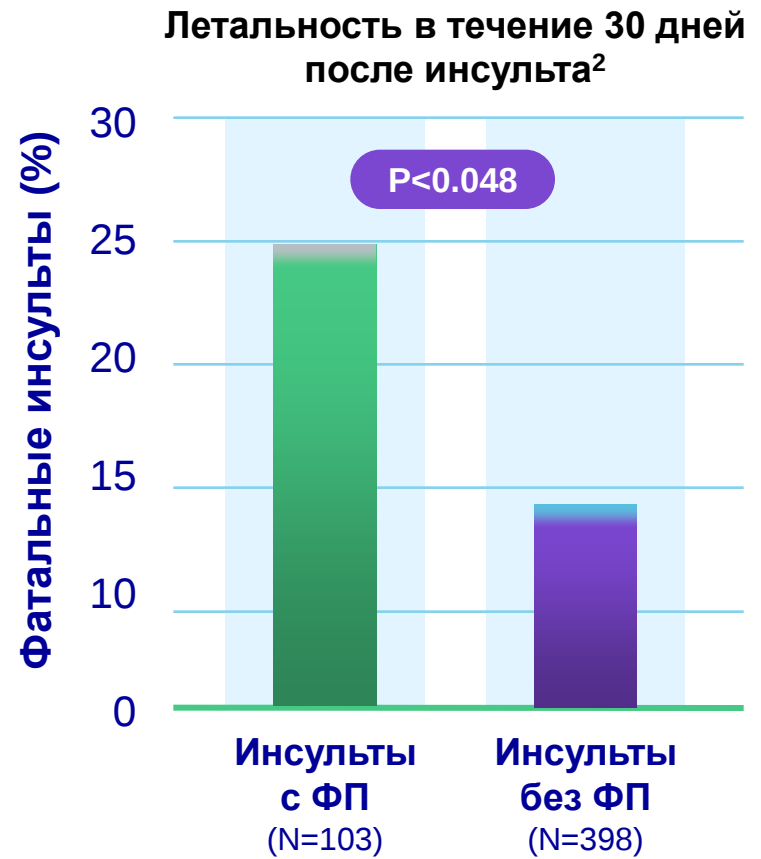
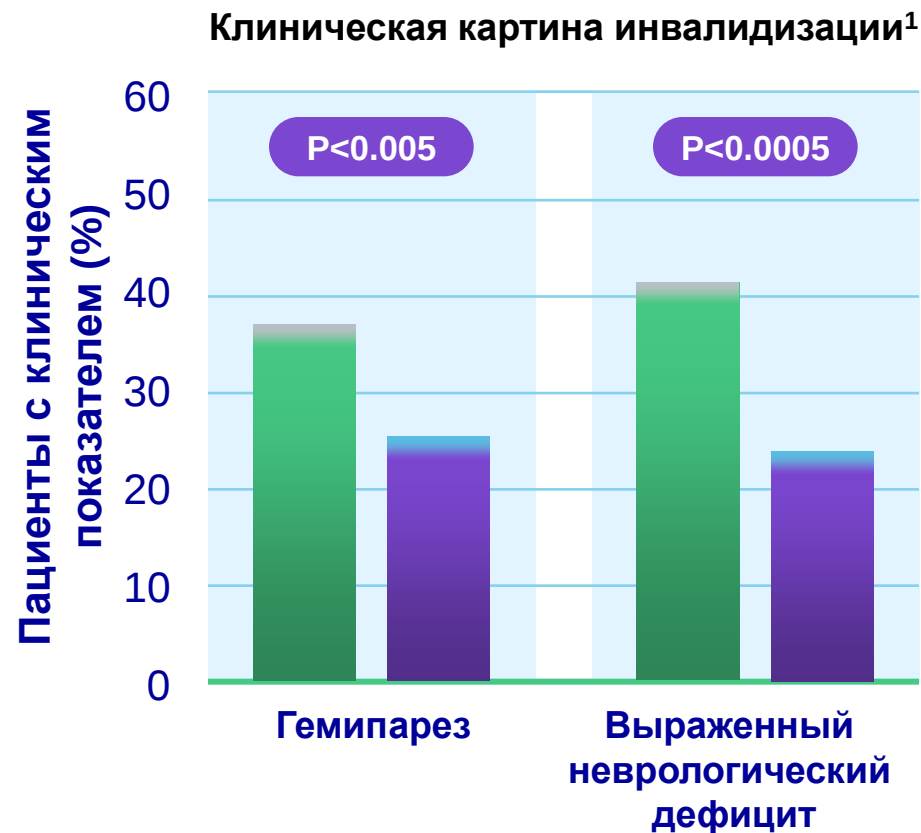


Распространенность фибрилляции предсердий в зависимости от возраста и пола пациентов с инсультом



Сравнительная характеристика ишемических инсультов при фибрилляции предсердий

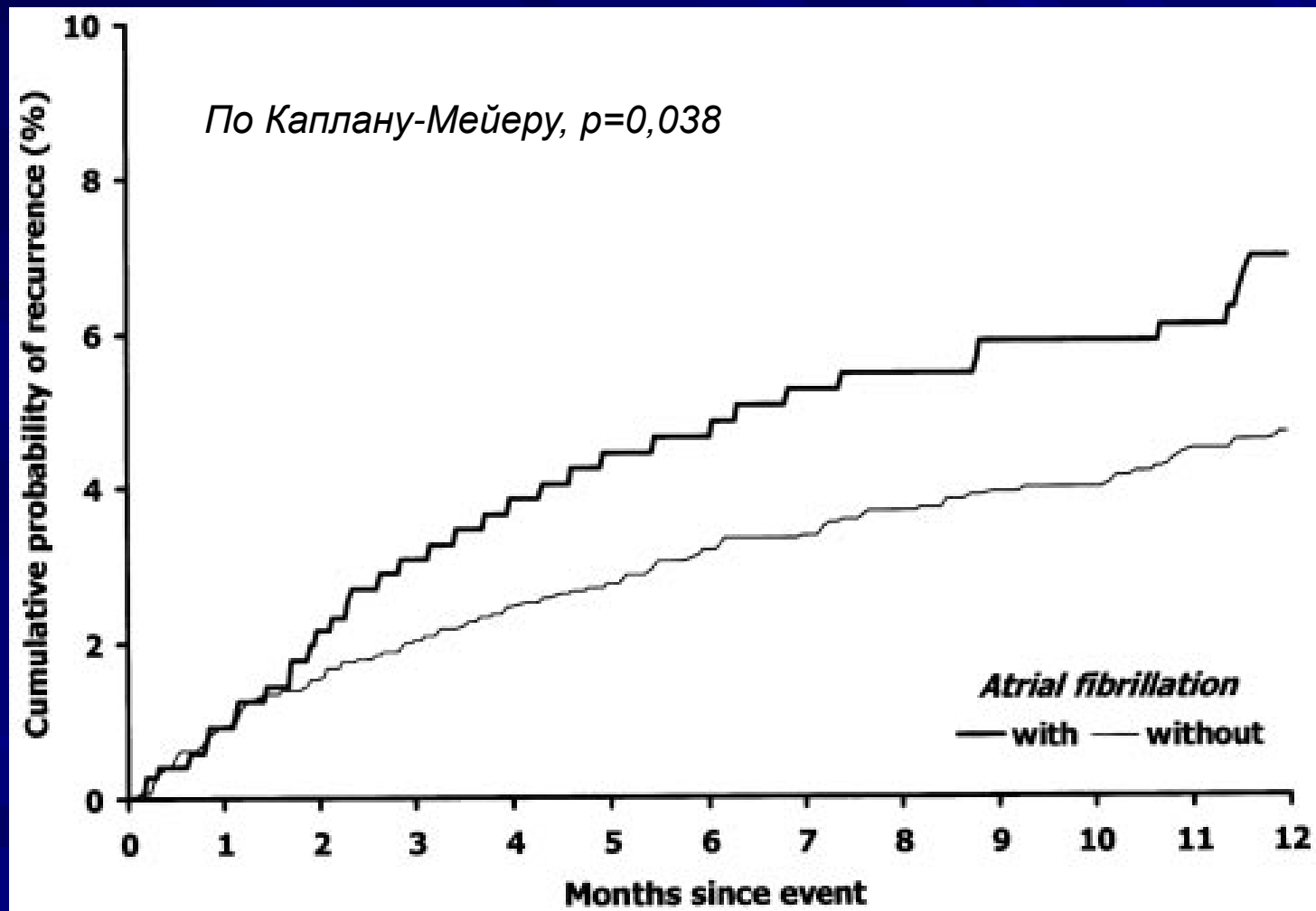
■ Инсульты с ФП (N=216) ■ Инсульты без ФП (N=845)



1. Dulli D.A. et al. Neuroepidemiology 2003; 22: 118-123

2. Lin H.J. et al. Stroke 1996; 27: 1760-1764

Вероятность рецидива инсульта в зависимости от наличия фибрилляции предсердий



Тактика ведения больных с фибрилляцией предсердий



Индекс EHRA (Европейская ассоциация сердечного ритма) – индекс для оценки симптомов, связанных с ФП

Баллы по шкале CHADS₂ и риск инсульта

Факторы риска	Баллы		Сумма баллов	Частота инсульта (95 %CI)*
C HF (XCH)	1	Сложите баллы →	6	18.2 (10.5–27.4)
H ypertension Гипертония	1		5	12.5 (8.2–17.5)
A ge ≥75 years Возраст ≥75	1		4	8.5 (6.3–11.1)
D iabetes mellitus Сахарный диабет	1		3	5.9 (4.6–7.3)
S troke/TIA Инсульт/ТИА	2		2	4.0 (3.1–5.1)
			1	2.8 (2.0–3.8)
			0	1.9 (1.2–3.0)

*На 100 пациенто-лет без антитромботической терапии

Gage B.F. et al., 2001

Шкалы CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc

Факторы риска	Баллы	
	CHADS ₂	CHA ₂ DS ₂ -VASc
Возраст (годы)		
65–74		+1
≥75		+2
>75	+1	
ХСН	+1	+1
Гипертония	+1	+1
Сахарный диабет	+1	+1
Инсульт/ТИА	+2	+2
Сердечно сосудистые заболевания*		+1
Женский пол		+1
Общий балл: 0–6		Общий балл: 0–9

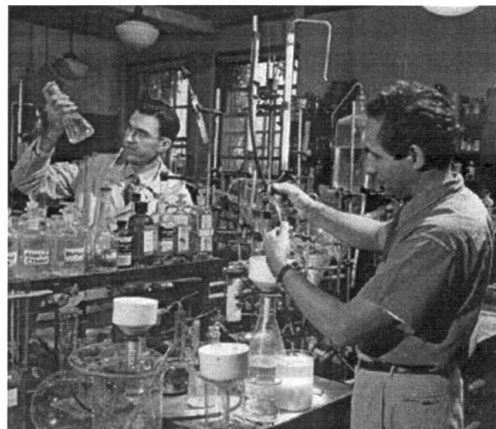
*инфаркт миокарда, заболевания периферических артерий, атеросклероз аорты

Подходы к профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий

Категория риска	Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	Рекомендуемая антитромботическая терапия
Один "большой" фактор риска или ≥2-х "клинически значимых не больших" фактора риска	≥2	Пероральные антикоагулянты ^а
Один "клинически значимый не большой" фактор риска	1	Пероральные антикоагулянты ^а или ацетилсалициловая кислота в дозе 75-325 мг/сут. Пероральные антикоагулянты имеют преимущество перед ацетилсалициловой кислотой
Нет факторов риска	0	Ацетилсалициловая кислота в дозе 75-325 мг/сут или не применять антитромботические средства. Предпочтительнее не использовать антитромботические препараты.



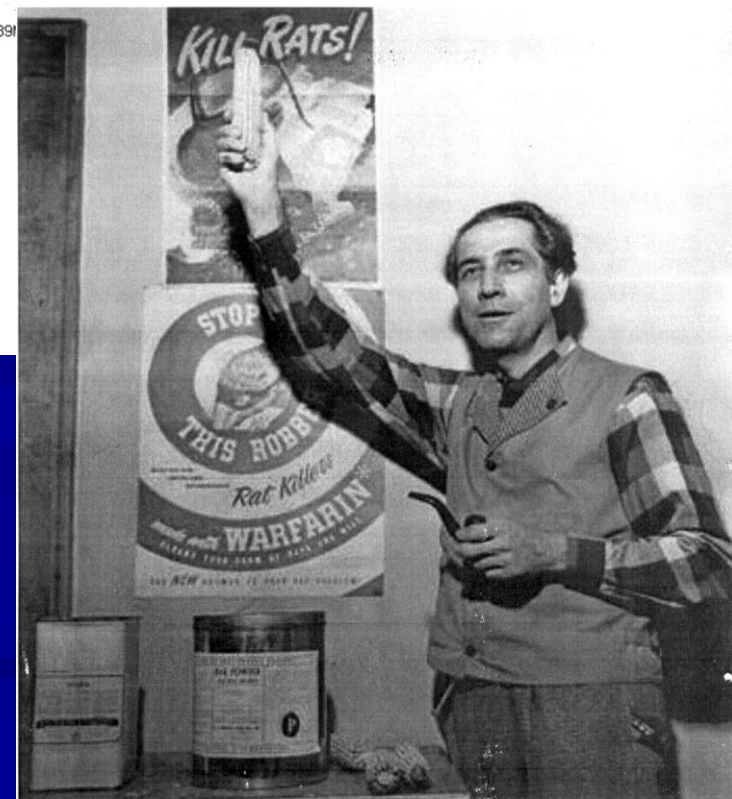
Calves feeding in a pasture of clover near Monticello, Wisconsin, August 1929. An outbreak of "sweet clover disease" in 1933 started Link on his anticoagulant research.
[Detail of VHS Archives Image WHI-11546]



Mark Stahmann (left) and Karl Paul Link in the laboratory, 1949. Stahmann later enjoyed his own distinguished career as a UW professor of biochemistry.
[Courtesy University of Wisconsin-Madison Archives, Image #189]

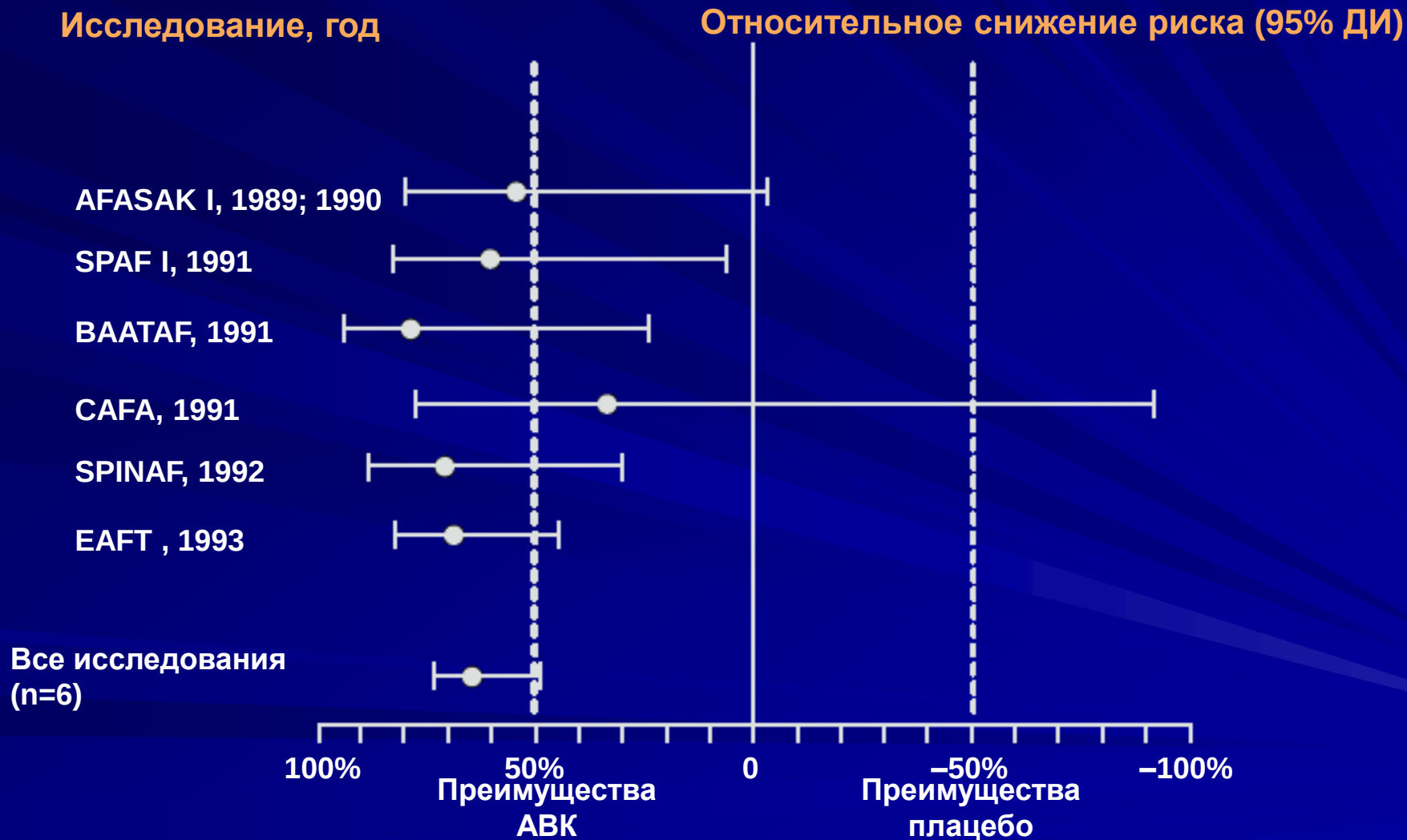


Melilotus officinalis L.

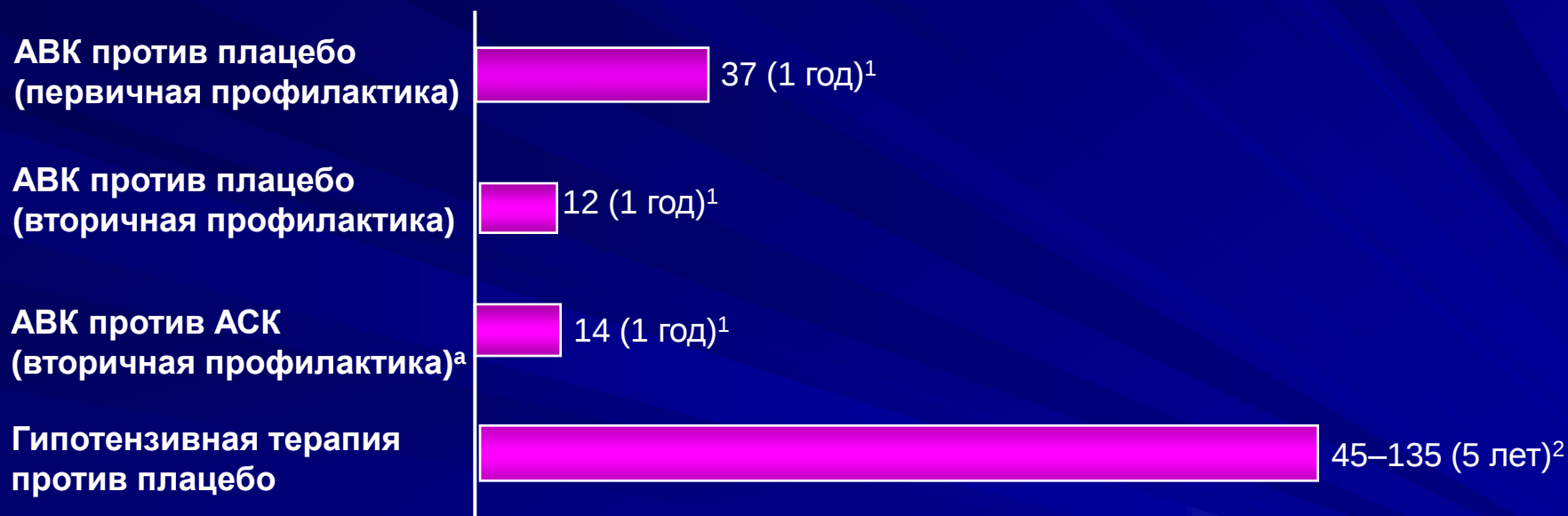


Link poses with samples of warfarin rodenticides, c. 1950.
[Courtesy University of Wisconsin-Madison Archives, Image #x251416]

Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий – метаанализ: антагонисты витамина К против плацебо



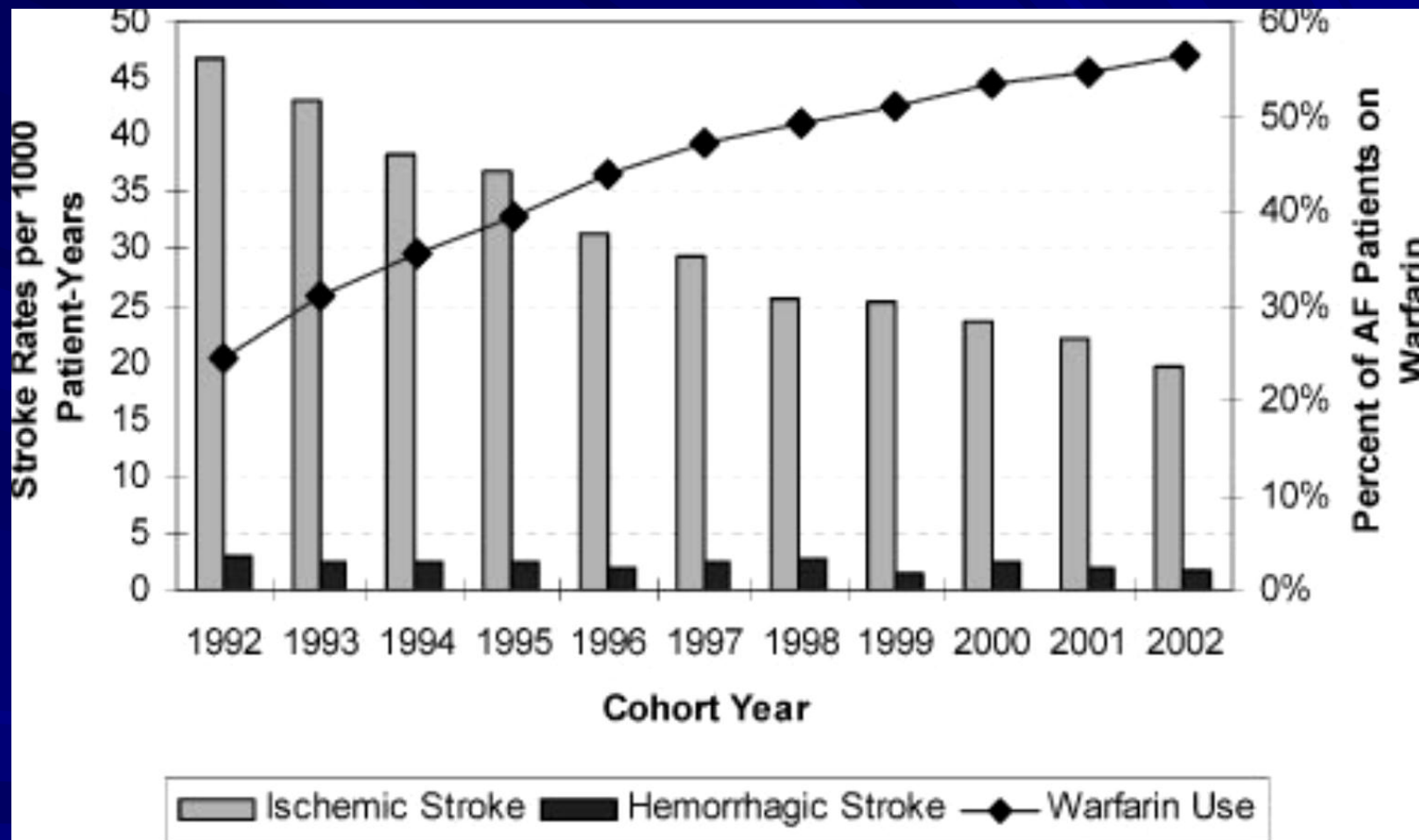
Антитромботическая терапия и профилактика инсульта при фибрилляции предсердий



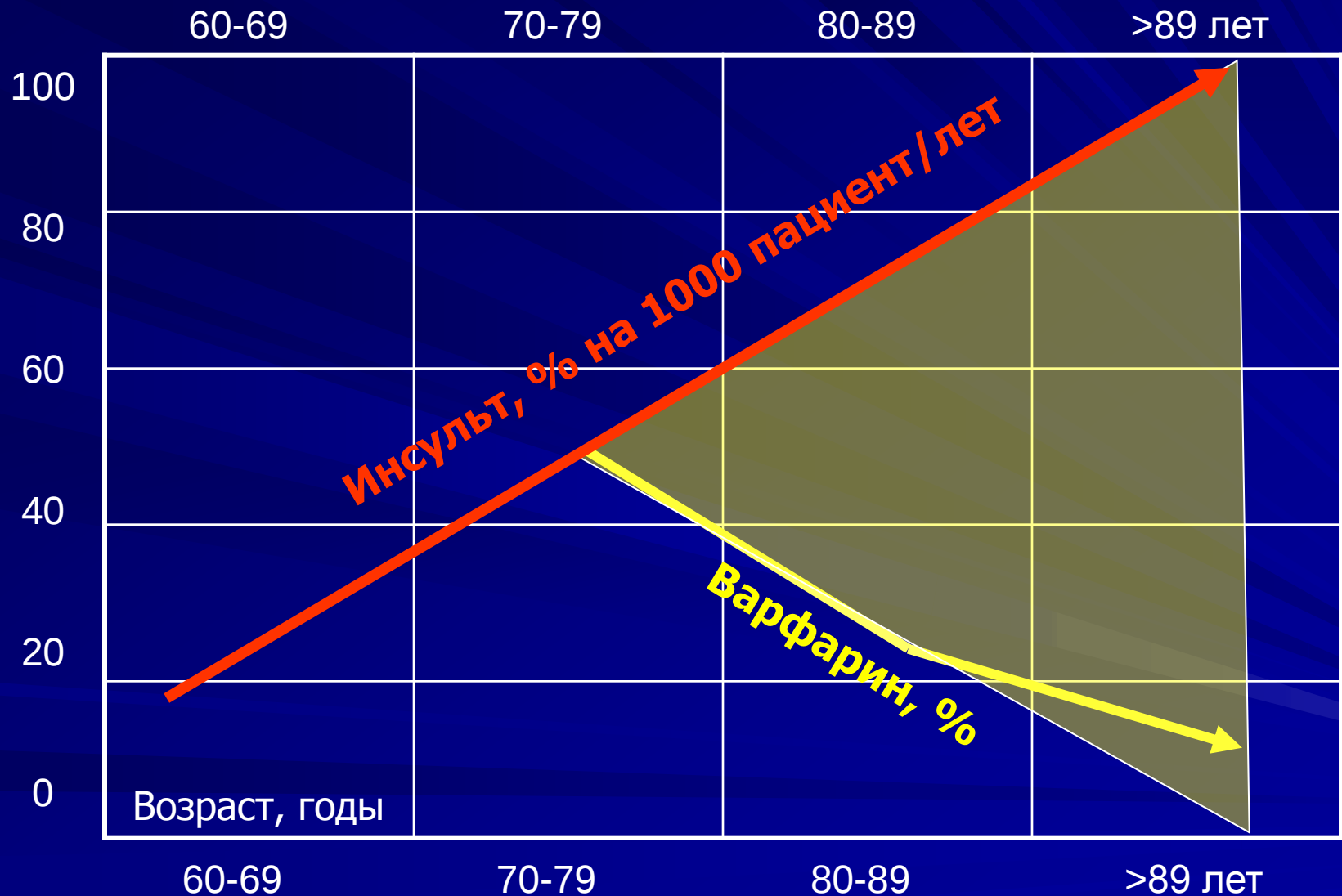
Количество пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения одного инсульта^b

^aИсследование SPAFII в метаанализ включено не было; ^bГеморрагического и ишемического

Использование варфарина и частота ишемического и геморрагического инсульта среди пациентов с ФП



При ФП с возрастом риск инсульта увеличивается, тогда как использование варфарина - снижается



Недостатки антагонистов витамина К

- Узкое терапевтическое окно
- Многочисленные нежелательные взаимодействия с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, обусловленные генетическими вариациями CYP450
- Непредсказуемый ответ на стартовую дозировку
- Необходимость в частом мониторинге крови для достижения терапевтического диапазона и избегания токсического эффекта
- Наличие противопоказаний к лечению варфарином, либо нечувствительности к нему вследствие генетического полиморфизма
- Среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составляет около 50%

Варианты альтернативы варфарину

- Ацетилсалициловая кислота
- АСК + клопидогрел
- Хирургическая эксклюзия ушка левого предсердия
- Другой антикоагулянт

Новые пероральные антикоагулянты:

ожидаемые преимущества

Упрощенный режим дозирования,
нет диетических ограничений,
предсказуемая антикоагуляция,
нет необходимости рутинного
контроля коагуляции.
Можно применять в фиксированных
дозах

Уменьшенный
потенциал
взаимодействий
с другими
препаратами
и пищей

Менее
трудоемко

Меньше
влияния на
привычный
уклад пациента

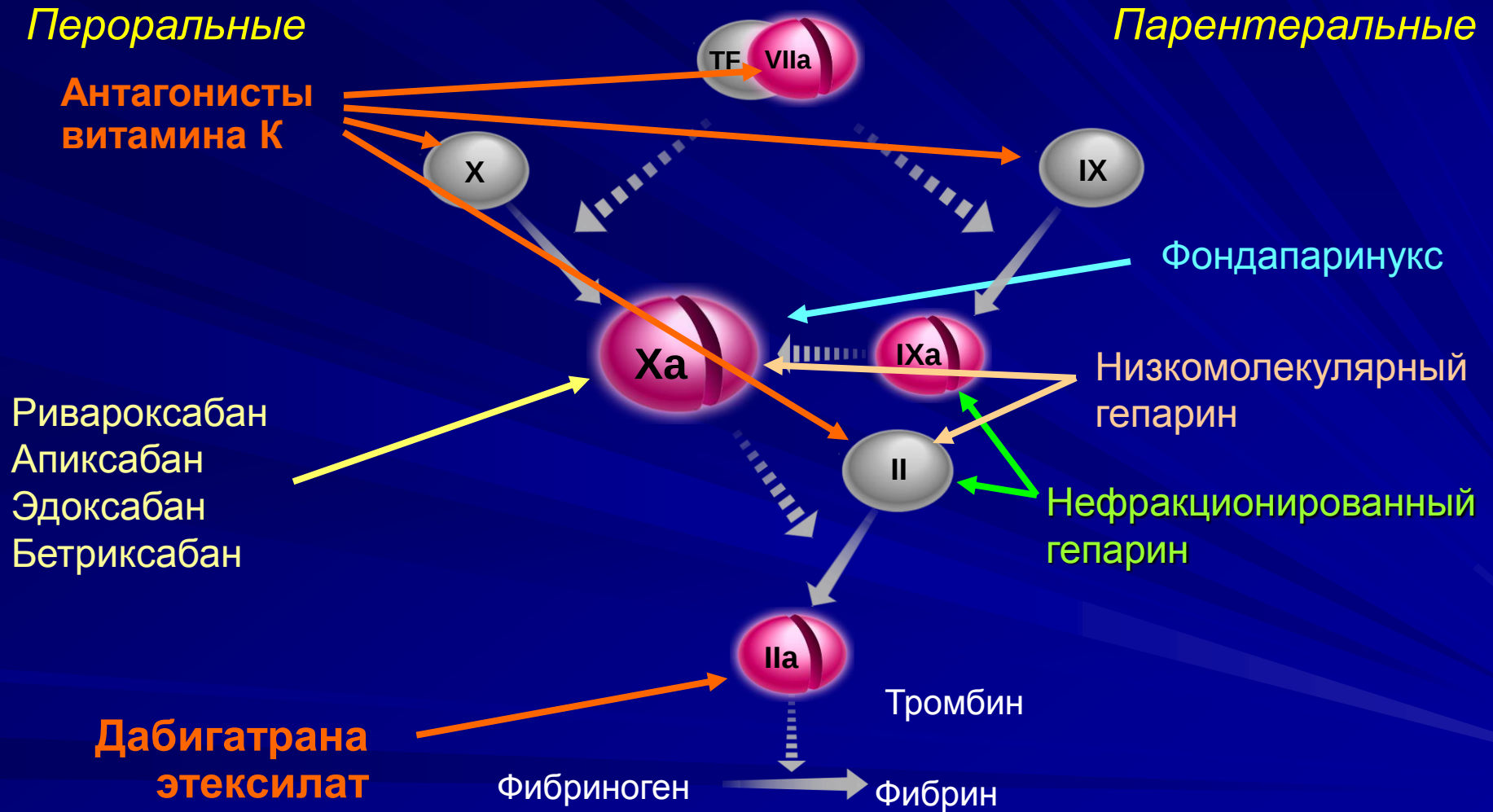
Лучше
комплаенс

Снижение
административных
затрат

Улучшение
качества
жизни

**Увеличение
эффективности и
безопасности**

Точки приложения антикоагулянтов



Новые пероральные антикоагулянты, зарегистрированные в России

- **Дабигатрана этексилат** – прямой ингибитор тромбина
Зарегистрирован FDA (США, 2010) и в России (**Прадакса®**)
по показаниям «профилактика инсульта и системных
тромбоэмболий при ФП» (2011)
- **Ривароксабан** – ингибитор фактора Ха
Зарегистрирован FDA (США, 2011) и в России (**Ксарелто®**)
по показаниям «профилактика инсульта и системных
тромбоэмболий при неклапанной ФП» (2012)
- **Апиксабан** - ингибитор фактора Ха
Зарегистрирован FDA (США, 2011) и в России (**Эликвис®**) по
показаниям «профилактика инсульта и системных
тромбоэмболий при неклапанной ФП» (2013)

Основные результаты 3-ей фазы исследований новых антикоагулянтов по сравнению с варфарином

Средство Исследование	Инсульт/тромбо- эмболия	Геморрагический инсульт	Большие кровотечения
Дополнительное снижение риска			
Дабигатран RE-LY	34%	74%	Без отличий
Ривароксабан ROCKET-AF	Без отличий	40%	Без отличий
Апиксабан ARISTOTLE	20%	50%	30%

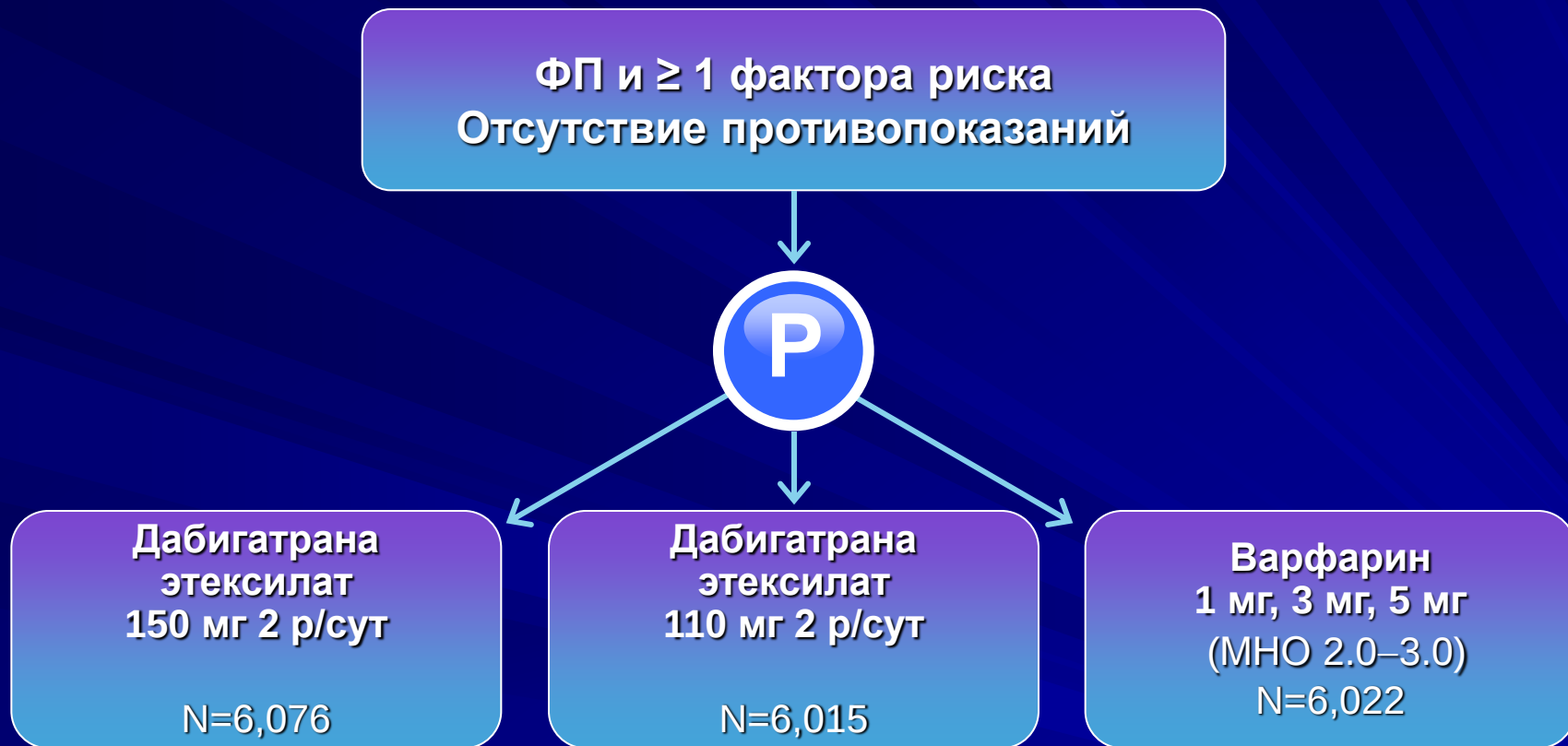
Xarelto SmPC 2011; Xarelto PI 2011; Pradaxa SmPC 2011; Eliquis SmPC 2011; Дабигатран PI; ROCKET AF Investigators 2010; Lopes et al, 2010; Ruff et al, 2010.

RE-LY® – крупное многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование по изучению риска тромбозмболических осложнений при ФП на фоне различных режимов антикоагулянтной терапии

- В течение 2 лет было рандомизировано 18 113 пациентов с ФП
- 50% включенных пациентов ранее не получали никакие пероральные антикоагулянты
- Среднее время лечения: 2 года
- Задействован 951 центр в 44 странах
- Продолжалось с декабря 2005 по март 2009 года
- Результаты впервые представлены на конгрессе ESC в 2009 году и опубликованы в NEJM 30 августа 2009

*Connolly S.J. et al. N Engl J Med. 2009; 361:1139-1151.
Ezekowitz M.D. et al. Am Heart J. 2009;157:805-810.
Connolly S.J. et al. N Engl J Med. 2010;363:1875-1876.*

RE-LY® : дизайн исследования

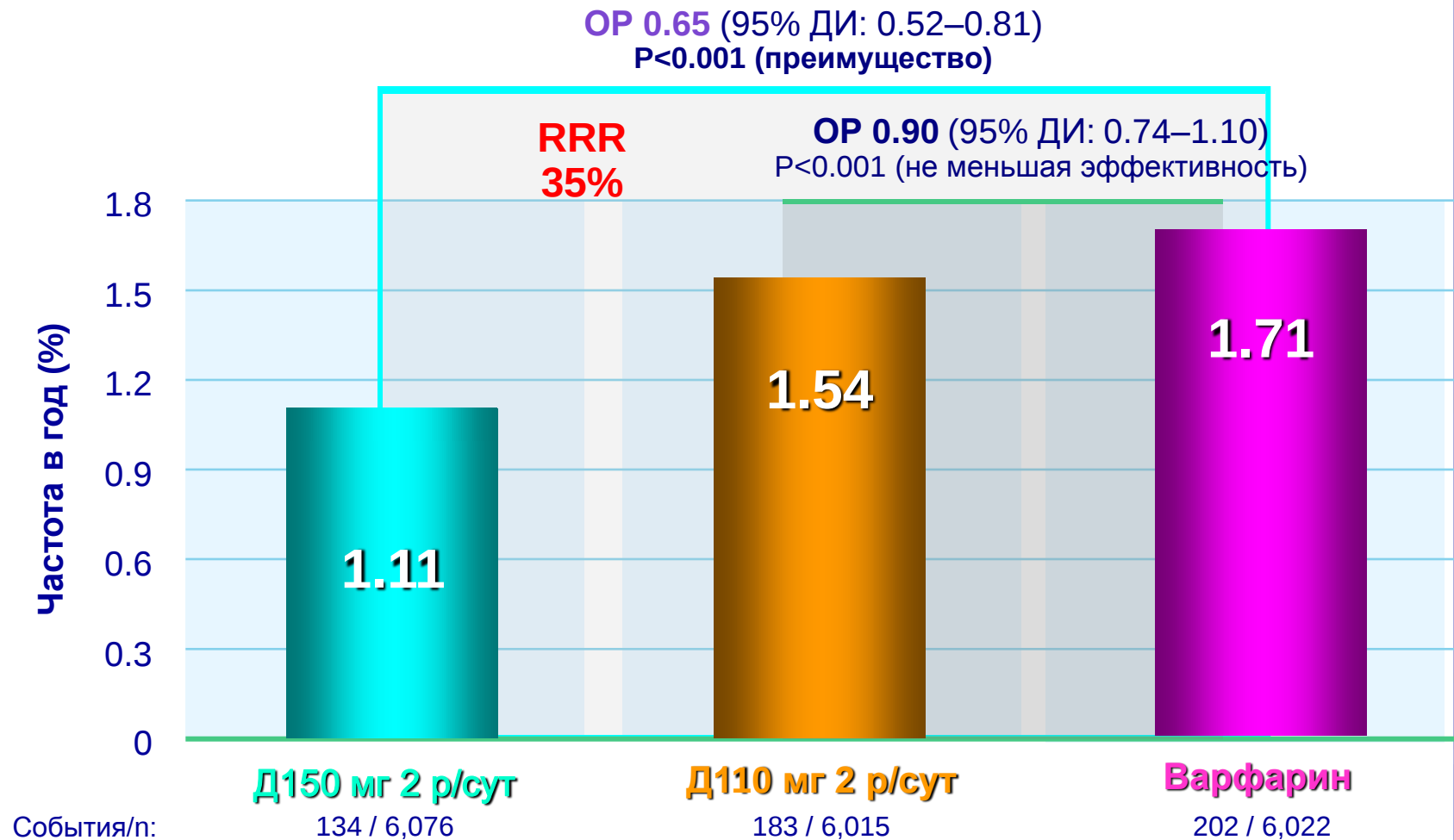


Цель: Установить **не меньшую эффективность** дабигатрана этексилата по сравнению с варфарином.

Средняя продолжительность наблюдения = 2 года.

Первичная конечная точка: **все инсульты и системная эмболия**

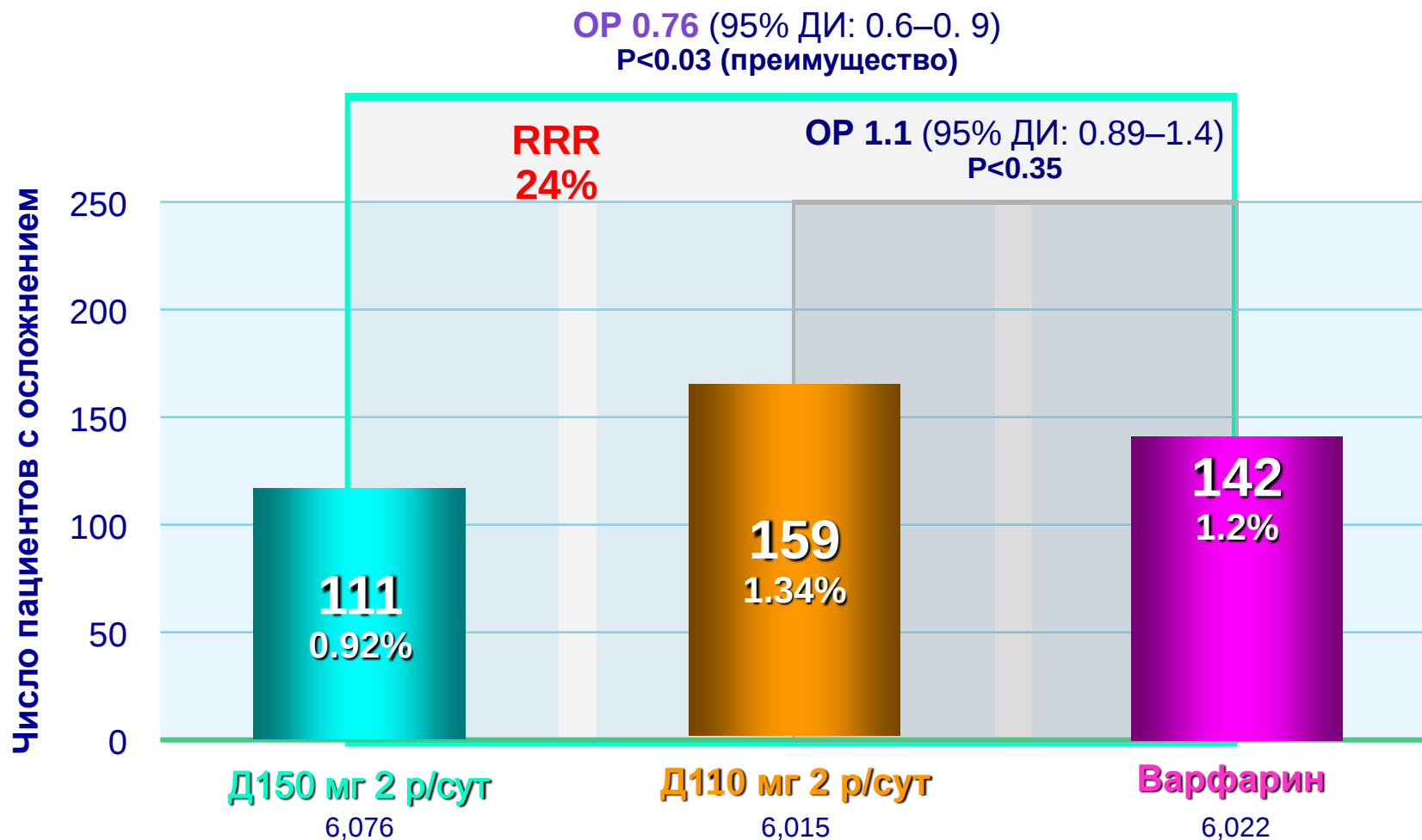
RE-LY[®]: частота инсульта и системных эмболий при различных режимах антикоагулянтной терапии



Д = Дабигатран; ОР = относительный риск; RRR= относительное снижение риска;

Connolly S.J. et al. N Engl J Med. 2010; 363: 1875-1876

RE-LY[®]: частота ишемического инсульта при различных режимах антикоагулянтной терапии



Д = Дабигатран; ОР = относительный риск; RRR= относительное снижение риска;

Connolly S.J. et al. N Engl J Med. 2010; 363: 1875-1876

RE-LY®: число ишемических инсультов и смертельных осложнений на 100 000 пациентов с ФП при лечении различными антикоагулянтами

Strokes per 100,000 patients with atrial fibrillation in one year

No treatment  4,500¹

Well-controlled WARFARIN*  1,580^{2,3}

PRADAXA® 110mg BID  1,440^{2,3}

PRADAXA® 150mg BID  1,010^{2,3}

The data are calculated for 100,000 patient years based on RE-LY*** trial results.^{2,3}

There are no clinical data directly comparing PRADAXA® to patients not receiving any anticoagulant treatment at all.

* WARFARIN is a vitamin K antagonist

*** PROBE study: Prospective, randomized, open-label with blinded endpoint evaluation

Patients predicted to die from stroke within one year

 1,880^{1,4}

 660²⁻⁴

 600²⁻⁴

 422²⁻⁴

1,458 deaths from stroke may be prevented with PRADAXA® 150mg BID compared to no treatment²⁻⁴

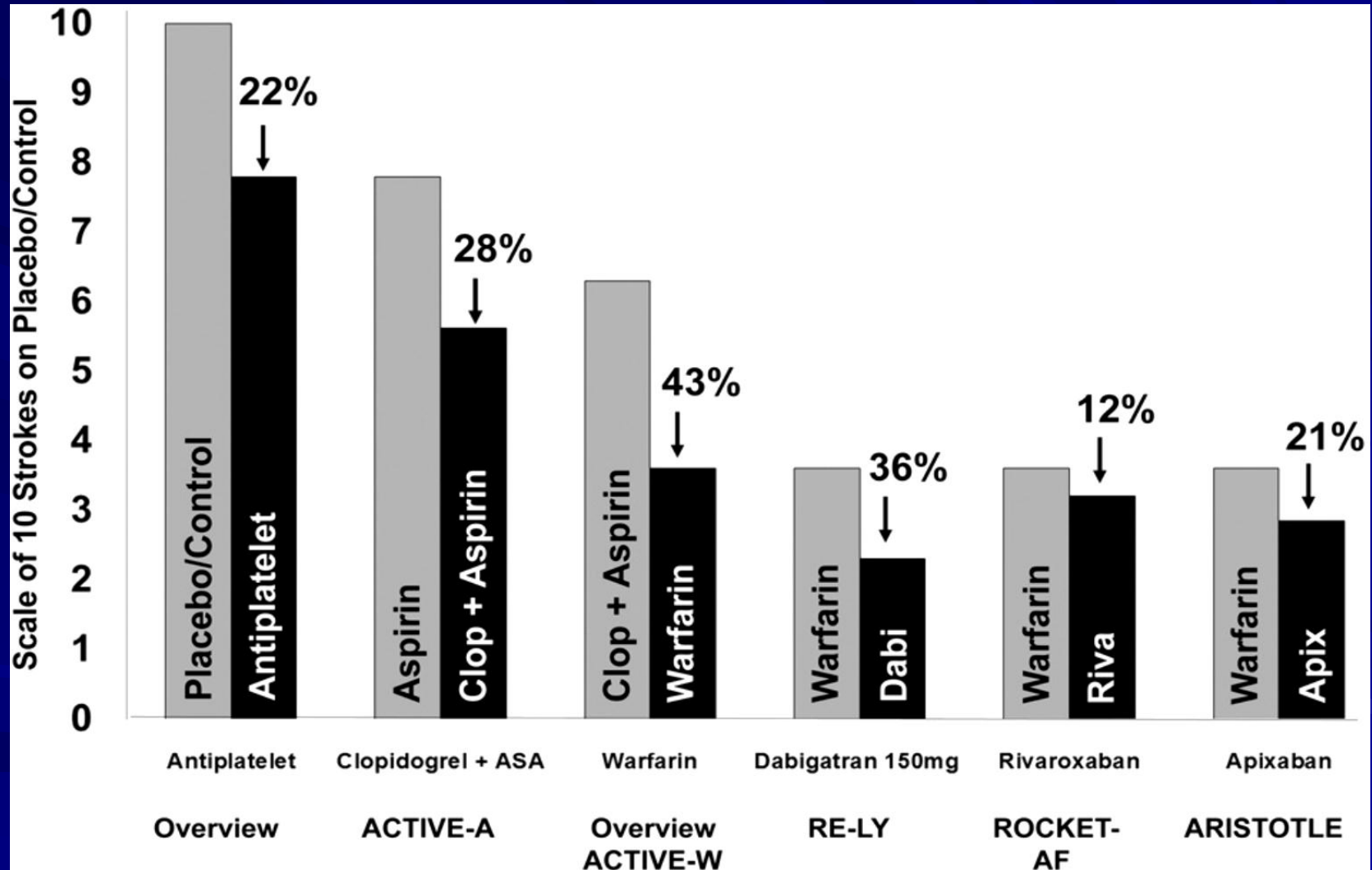
1. Atrial fibrillation investigators. *Ann Intern Med* 1994; 154:1449-1457.

2. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51.

3. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med* 2010; 363(19):1875-6.

4. Marini C, et al. *Stroke* 2005; 36:1115-1119.

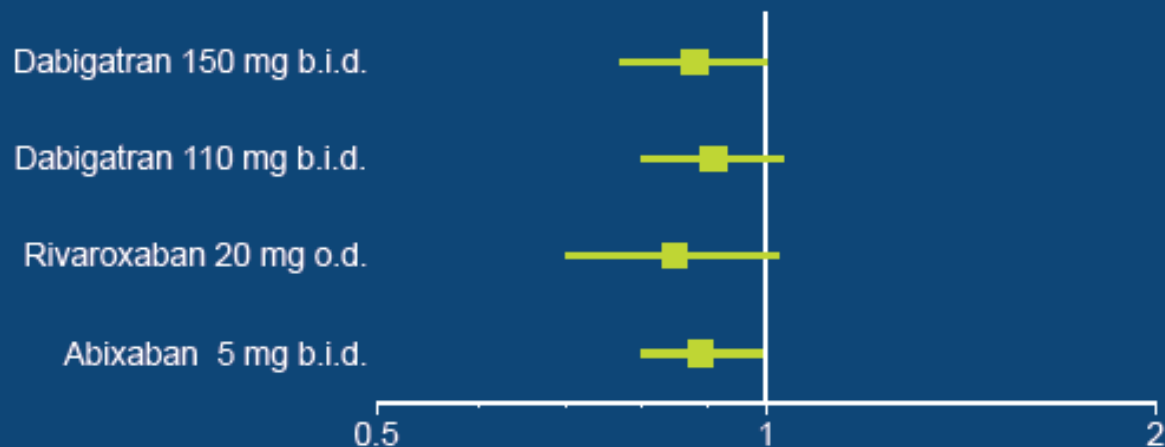
Метаанализ исследований по снижению риска ишемического инсульта и системных эмболий при различных режимах антикоагулянтной терапии при ФП

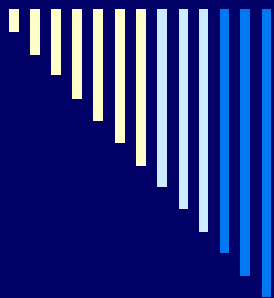


Метаанализ исследований по снижению риска смертельных исходов при различных режимах антикоагулянтной терапии при ФП

New anticoagulant therapies compared to warfarin

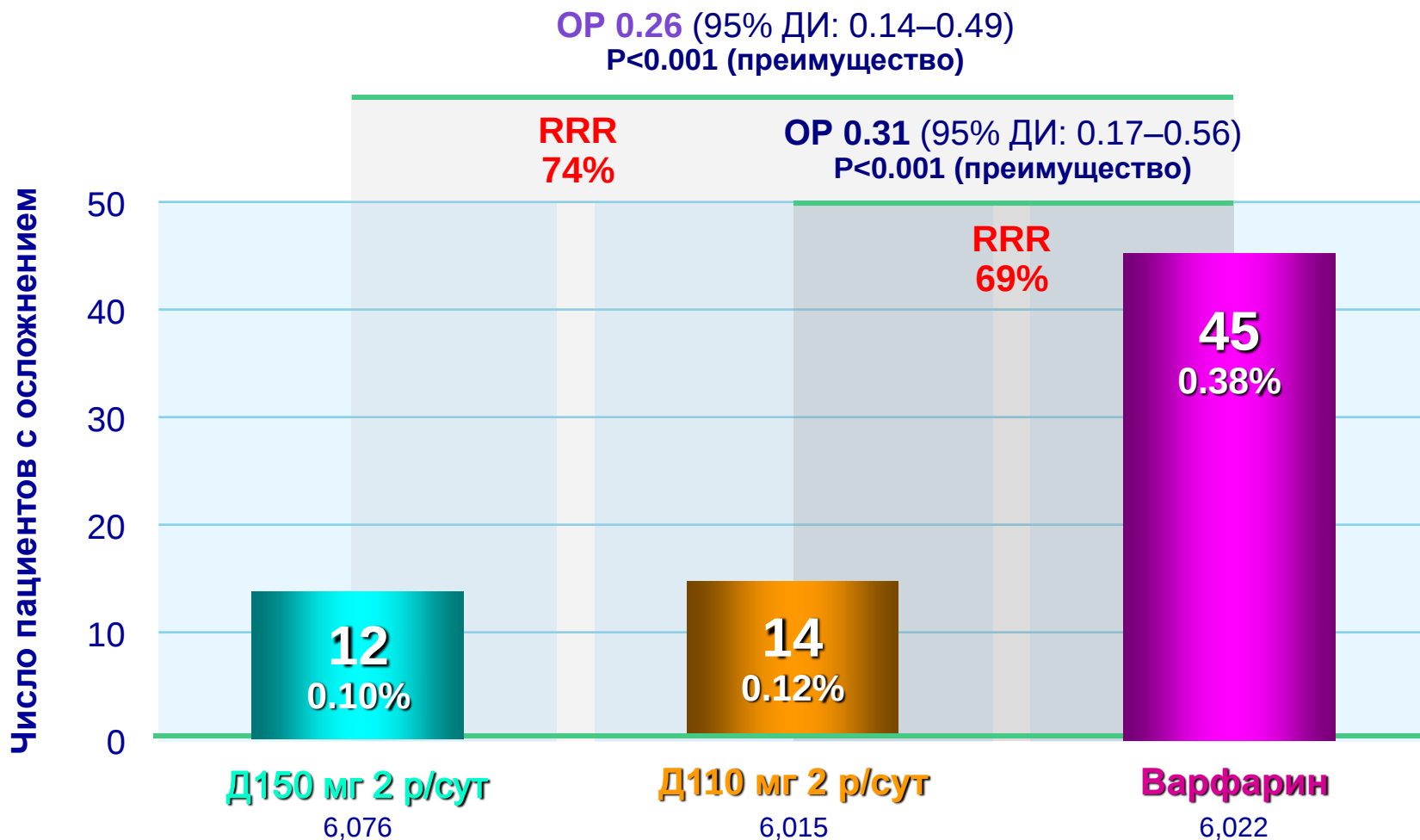
All-cause Mortality





Безопасность

RE-LY®: частота геморрагического инсульта при различных режимах антикоагулянтной терапии



RE-LY®: частота фатальных кровотечений на 100000 пациентов с ФП в год при различных режимах антитромботической терапии

Acetylsalicylic Acid  200^{1,2}

Well-controlled WARFARIN  330³

PRADAXA® 110mg BID  190³

PRADAXA® 150mg BID  230³

100 fatal bleeds per 100,000 patient years can be prevented with PRADAXA® 150mg bid compared to well-controlled therapy with vitamin-K-antagonist WARFARIN.¹⁻³

These data are not based on a direct comparison between WARFARIN, PRADAXA® and acetylsalicylic acid respectively.

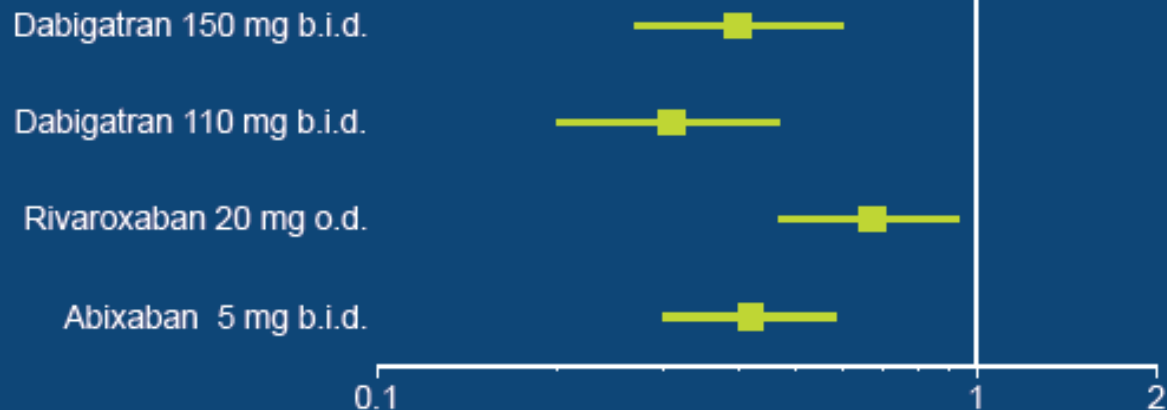
The data are calculated per 100,000 patient years based on the RE-LY® trial and ACTIVE A and AVERROES trial results.

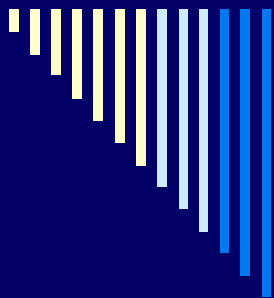
1. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med* 2011; **364**:806-17.
2. The ACTIVE Investigators. *N Engl J Med* 2009; **360**:1-13.
3. Eikelboom J, et al. *Circulation* 2011; **123**:2363-2372.

Метаанализ исследований по изучению риска внутричерепных кровоизлияний при различных режимах антикоагулянтной терапии при ФП

New anticoagulant therapies compared to warfarin

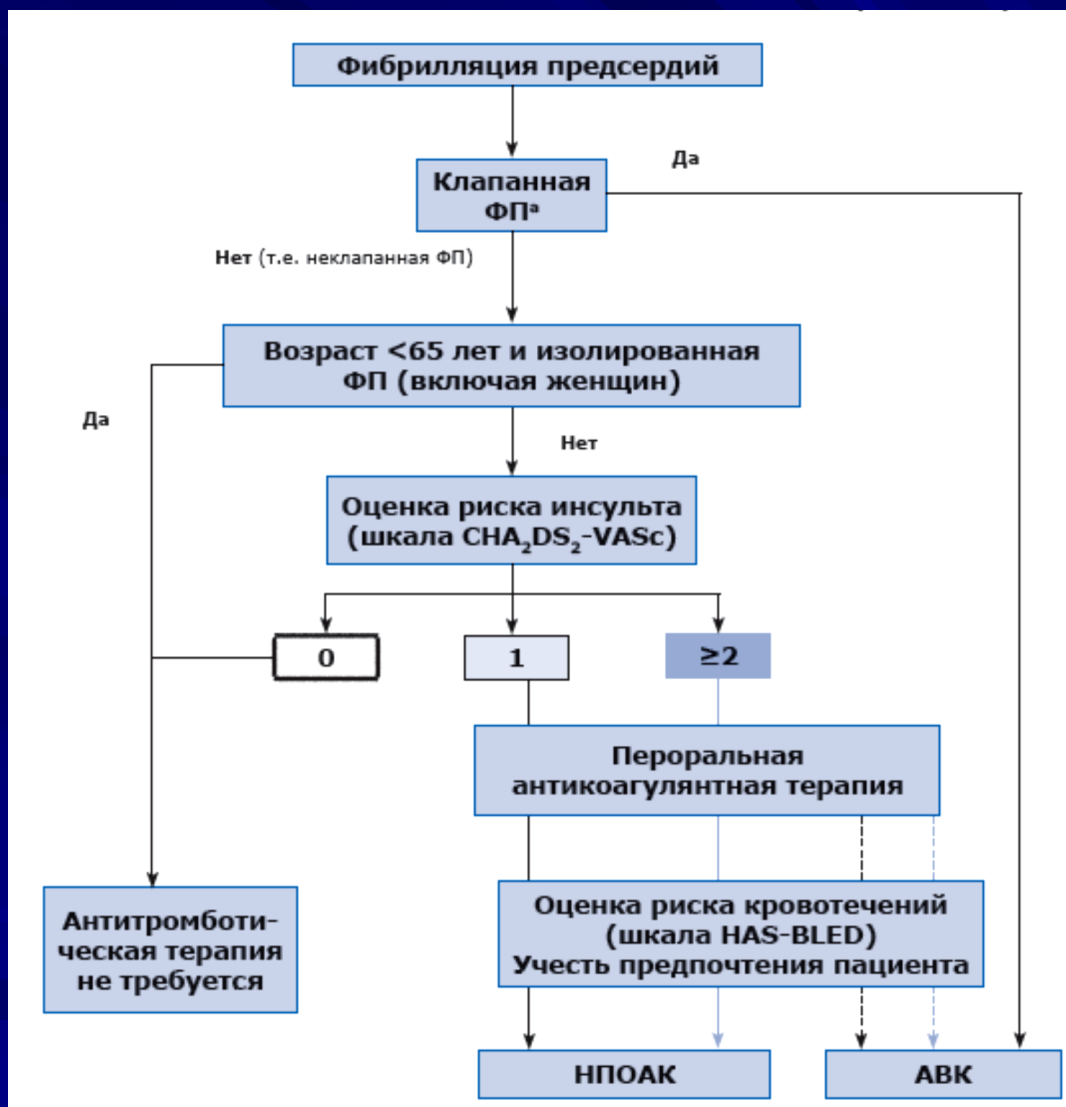
Intracranial Hemorrhage





Рекомендации

Рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП



Рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений при клапанной ФП

Рекомендации	Класс	Уровень
Пациентам с количеством баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 рекомендуется терапия пероральными антикоагулянтами при отсутствии противопоказаний: • антагонист витамина К (варфарин) в подобранной дозе (МНО 2-3); или • прямой ингибитор тромбина (дабигатран); или • пероральный ингибитор фактора Ха (например, ривароксабан или апиксабан).	I	A
Пациентам с количеством баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1 на основании оценки риска кровотечения и предпочтений пациента следует рассмотреть использование пероральных антикоагулянтов: • антагонист витамина К (варфарин) в подобранной дозе (МНО 2-3); или • прямой ингибитор тромбина (дабигатран); или • пероральный ингибитор фактора Ха (например, ривароксабан или апиксабан).	IIa	A
Женщины в возрасте <65 лет с изолированной ФП (но с количеством баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1 за счет женского пола) имеют низкий риск инсульта; в этих случаях следует рассмотреть отсутствие антитромботической терапии.	IIa	B

Рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений при клапанной ФП

Рекомендации	Класс	Уровень
Если пациенту с ФП рекомендуется прием пероральных антикоагулянтов, но антагонисты витамина К в подобранной дозе (МНО 2-3) <u>нельзя использовать</u> из-за трудностей поддержания терапевтического уровня антикоагуляции, побочных эффектов антагонистов витамина К или невозможности контролировать МНО, рекомендуется один из новых пероральных антикоагулянтов: • <u>прямой ингибитор тромбина (дабигатран)</u>; или • <u>пероральный ингибитор фактора Ха</u> (например, ривароксабан, апиксабан).	I	B
Если рекомендуется прием пероральных антикоагулянтов, у большинству пациентов с клапанной ФП <u>вместо антагонистов витамина К</u> в подобранной дозе (МНО 2-3) следует рассмотреть применение одного из новых пероральных антикоагулянтов, основываясь на их совокупном клиническом преимуществе: • <u>прямой ингибитор тромбина (дабигатран)</u>; или • <u>пероральный ингибитор фактора Ха</u> (например, ривароксабан или апиксабан).	IIa	A

