

Практические рекомендации Европейской Ассоциации по нарушениям ритма (2018): изменения в тактике назначения антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий (клинический разбор)

А.А. Гарганеева

Общество кардиологов

14 марта 2019 г.

Пациентка М., 65 лет

Диагноз:

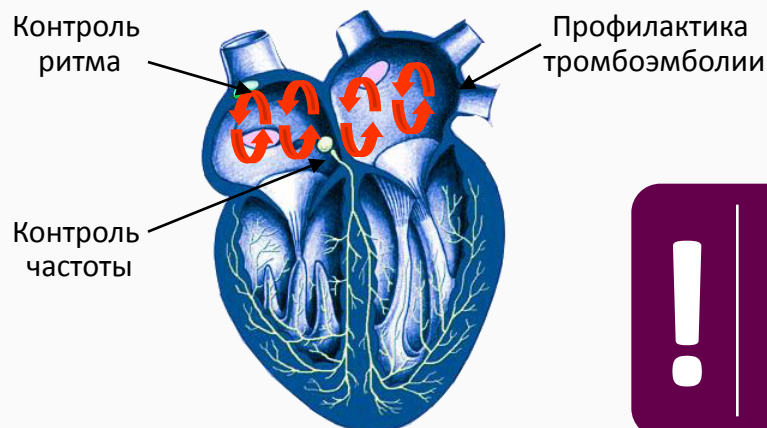
Гипертоническая болезнь III стадии, достигнутая степень АГ I, риск 4. ИБС. ПИКС. Фибрилляция предсердий, постоянная форма (EHRA 2b). ХСН IIA стадии (II ФК NYHA). Дислипидемия. Сахарный диабет 2 типа. Ожирение 2 ст. Диабетическая и гипертоническая нефропатия. ХБП С3б (КлКр 34 мл/мин)

Чем опасна фибрилляция предсердий?

- ФП – самая **часто встречающаяся** аритмия.
- Ухудшает **качество жизни**.
- Повышает **риск развития деменции** в 2 раза.
- 40% больных с ФП имеют **ХСН**, а 40% больных ХСН имеют ФП.
- **Повышает риск развития инсульта в 6 раз.**

Три ключевых подхода к терапии при ФП

- | | |
|--------------------------------------|--|
| 1) Контроль ритма | Восстановление синусового ритма |
| 2) Контроль частоты | <ul style="list-style-type: none">• Средняя ЧСС в покое < 110 уд/мин• Снижение чрезмерного учащения ЧСС во время физической нагрузки |
| 3) Профилактика тромбоэмболии | Антитромботическая терапия |



Вне зависимости от выбора тактики контроля ритма или частоты, всегда должна оцениваться необходимость профилактики тромбоэмболических осложнений

Fuster V et al. J Am Coll Cardiol. 2006;48:854-906.

Kirchhof P. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016 Aug 27. pii: ehw210.

Гарганеева А.А., д.м.н., проф.,
НИИ кардиологии Томский НИМЦ

Рекомендации по профилактике инсульта у пациентов с ФП (1)

Рекомендации	Класс*	Уровень [†]
Терапия ОАК для профилактики тромбоэмболических событий рекомендована всем пациентам мужского пола с оценкой по шкале CHA2DS2-VASc ≥2 баллов	I	A
Терапия ОАК для профилактики тромбоэмболических событий рекомендована всем пациентам женского пола с оценкой по шкале CHA2DS2-VASc ≥3 баллов	I	A
Терапию ОАК для профилактики тромбоэмболии следует рассмотреть у пациентов мужского пола с ФП и оценкой по шкале CHA2DS2-VASc 1 балл с учетом индивидуальные характеристики и предпочтения пациентов	IIa	B
Терапию ОАК для профилактики тромбоэмболии следует рассмотреть у пациентов женского пола с ФП и оценкой по шкале CHA2DS2-VASc 2 балла с учетом индивидуальных характеристик и предпочтений пациента.	IIa	B

*Класс рекомендаций; [†]Уровень доказательств; ФП – фибрилляция предсердий; ОАК – пероральные антикоагулянты

2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS

Принятие решения о необходимости проведения антикоагулянтной терапии у больных с ФП базируется

**ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО на оценке риска
тромбоэмболических осложнений**

по шкале **CHADS₂-VASc**

(... но не ориентироваться на форму фибрилляции предсердий, частоту и длительность приступов аритмии!)

Клинические ФР инсульта, транзиторной ишемической атаки и системной эмболии по шкале CHA₂DS₂-VASc

Cardiac failure (сердечная недостаточность), Hypertension (гипертензия), Age (возраст), Diabetes (диабет) и Stroke/TIA (инсульт или ТИА)

ФР по CHA ₂ DS ₂ -VASc	Баллы
Застойная СН Признаки/симптомы СН или объективные доказательства снижения ФВ ЛЖ	+1
Артериальная гипертензия АД в состоянии покоя >140/90 мм рт.ст. по крайней мере, при двух повторных измерениях или текущая антигипертензивная терапия	+1
Возраст 75 лет или старше	+2
СД Гликемия натощак >125 мг/дл (7 ммоль/л) или лечение пероральными сахароснижающими препаратами и/или инсулином	+1
Перенесенный инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная эмболия	+2
Сосудистые заболевания Перенесенная ишемическая болезнь сердца или атеросклероз	+1
Возраст 65-74 года	+1
Пол (женский)	+1

Сумма – 6 баллов

Пациентка М., 65 лет

При сумме 6 баллов пациентке **ПОКАЗАНА
антикоагулянтная терапия для профилактики инсульта.**

2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS

Рекомендации	Класс	Уровень	
Если пациент получает терапию антагонистами витамина К, время в терапевтическом диапазоне (ВТД) должно поддерживаться как можно лучше и строго мониторироваться	I	A	
У пациентов, уже получающих терапию антагонистами витамина К, назначение НОАК может быть рассмотрено в случае отсутствия удовлетворительного контроля ВТД, несмотря на хорошую приверженность к лечению или предпочтения пациента при отсутствии противопоказаний к НОАК (в т.ч. искусственный клапан)	IIb	A	
Комбинация пероральных антикоагулянтов и антиагрегантов повышает риск кровотечений и должна избегаться у пациентов с ФП без других показаний для антиагрегантной терапии	III	B	
У пациентов мужского и женского пола с ФП без дополнительных факторов риска инсульта, антикоагулянтная и антиагрегантная терапия не рекомендуется для профилактики инсульта	III	B	
Антиагреганты в монотерапии не рекомендуются для профилактики инсульта у пациентов с ФП не взирая на риск инсульта	III	A	
НОАК (апиксабан, дабигатран, эдоксабан, ривароксабан) не рекомендуются у пациентов с механическими клапанами сердца (уровень доказательности B) или средним и тяжелым митральным стенозом (уровень доказательности C)	III	B	C

Kirchhof P. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016 Aug 27. pii: ehw210.

The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation

European Heart Journal (2018) 00, 1–64
doi:10.1093/eurheartj/ehy136

В марте 2018 года на ежегодной сессии Европейской Ассоциации Сердечного Ритма были приняты новые практические рекомендации по использованию не витамин К антагонистов оральных антикоагулянтов (НОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).

Терминология:

NOAC - Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant

НОАК – Не витамин К Оральные АнтиКоагулянты



The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation

European Heart Journal (2018) 00, 1–64
doi:10.1093/eurheartj/ehy136

Для большинства пациентов в соответствии
с рекомендациями Европейской ассоциации
сердечного ритма **НОАК** следует
**рассматривать как антикоагулянты первого
выбора**

*Kirchhof P. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016 Aug 27. pii: ehw210
. Connolly SJ, et. al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139–1151; Patel MR et. al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation.
N Engl J Med 2011;365:883–891; Granger CB et. al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981–992; Giugliano RP et al. Edoxaban versus warfarin in patients
with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013;369: 2093–2104.*

Гарганеева А.А., д.м.н., проф.,
НИИ кардиологии Томский НИМЦ

Прямые пероральные антикоагулянты у больных с ФП при патологии клапанов сердца

Новые рекомендации Европейского Общества Ритма Сердца (EHRA) 2018г.

Умеренный и тяжелый митральный стеноз (обычно ревматический)	Противопоказаны
Механические протезы клапанов	Противопоказаны
Легкий и умеренный стеноз других клапанов	Включались в исследования НОАК
Тяжелый стеноз аортального клапана	Данные ограничены
Биологический протез клапана (>3 мес после операции)	Приемлемо при дегенеративной митральной регургитации или в аортальной позиции. Нежелательно при ревматическом митральном стенозе (<i>предсердия остаются увеличенными</i>)
Пластика митрального клапана (>3 мес после операции)	Некоторые больные включались в исследования НОАК
Чрескожная имплантация аортального клапана	Нет проспективных данных. Может потребоваться сочетание с одним или двумя антиагрегантами
Гипертрофическая кардиомиопатия	Очень мало данных, но эксперты считают применение НОАК возможным (<i>ситуация похожа на ФП при ХСН с сохранной ФВ ЛЖ</i>)

Новые рекомендации Европейского Общества Ритма Сердца (EHRA) 2018г. по использованию прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий

- Использование НОАК противопоказано у пациентов с ФП и механическими протезами клапанов сердца, а также у больных с умеренным или тяжелым митральным стенозом (чаще всего ревматического генеза). Данные о применении этих препаратов у пациентов, которым имплантирован биологический протез, выполнена реконструктивная операция на митральном клапане, либо транскатетерное протезирование аортального клапана, ограничены, однако использование препаратов группы НОАК у этих категорий больных, по мнению экспертов EHRA, допустимо.
- **В данной версии рекомендаций подробно регламентировано наблюдение за пациентами, получающими НОАК. На повторных визитах следует повторно проверять наличие показаний к приему антикоагулянтов, проводить обучение пациентов, контролировать ряд лабораторных показателей (гемоглобин, почечную и печеночную функцию). Лабораторное обследование должно проводиться минимум 1 раз в год, в ряде ситуаций – чаще (например, у престарелых пациентов и у больных с исходно нарушенной функцией почек).**
- Всем пациентам, у которых предполагается назначение НОАК, следует определить клиренс креатинина по Кокрофт-Голт. У пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, а также у диализных больных, НОАК применять не следует.
- **Перед назначением НОАК также необходимо контролировать печеночную функцию. Эти препараты не могут быть назначены больным с печеночной недостаточностью (категории С по Чайлд-Пью). Ривароксабан не следует назначать больным с печеночной недостаточностью категории В по Чайлд-Пью.**
- При переходе с варфарина НОАК могут быть назначены при МНО менее 2,5 (если <2 – немедленно, 2-2,5 – предпочтительнее на следующий день). При переходе с НОАК варфарин назначают на фоне приема НОАК в полной дозе и продолжают совместный прием, пока МНО не станет $\geq 2,0$, после чего НОАК можно отменить. Через 1-3 дня нужно выполнить повторный анализ крови на МНО, чтобы убедиться, что показатель находится в целевом диапазоне.

Новые рекомендации Европейского Общества Ритма Сердца (EHRA) 2018г. по использованию прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий

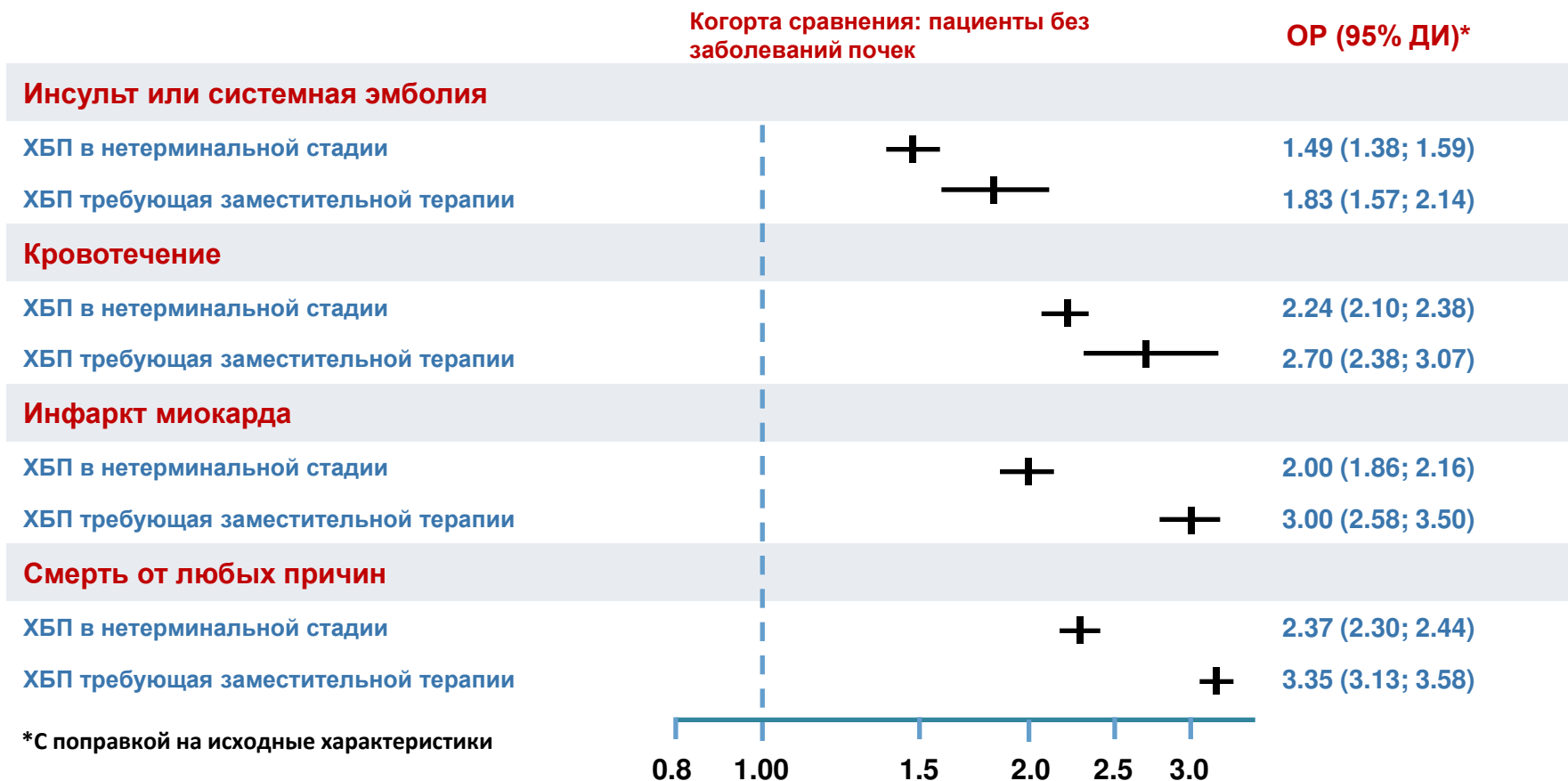
- У НОАК выявлены значимые взаимодействия с другими лекарственными препаратами (в первую очередь, речь идет о лекарствах, взаимодействие с которыми опосредовано Р-гликопротеином и цитохромом СYP3A4). Следует избегать совместного приема НОАК с такими препаратами, как дронедарон, рифампицин, интраконазол, кетоконазол, вориконазол, дексаметазон, ряд ингибиторов протеаз, применяемых для лечения ВИЧ инфекции, а также препаратами на основе зверобоя.
- **В случае развития большого не жизнеугрожающего кровотечения на фоне приема НОАК можно дождаться выведения НОАК из кровотока естественным путем, которое происходит через 12-24 часа у пациентов с сохраненной почечной функцией. У пациентов с почечной недостаточностью это может потребовать больше времени, особенно в случае дабигатрана.**
- **В случае развития жизнеугрожающего кровотечения принимающим дабигатран пациентам следует ввести идаруцизумаб 5 мг в/в в виде 2 болюсов с интервалом не более 15 мин. Получающим ингибиторы фактора Ха следует ввести концентрат комплекса протромбина в дозе 50 Ед/кг.** Также должны быть выполнены все стандартные мероприятия, обеспечивающие гемостаз (механическая компрессия, эндоскопические вмешательства, хирургический гемостаз и проч.).
- В случае большого ЖКК НОАК следует возобновить как можно быстрее (через 4-7 дней) в том случае, если риск инсульта превышает риск повторного кровотечения.
- У большинства пациентов, получающих НОАК, плановое хирургическое вмешательство может быть безопасно выполнено через 24-48 часов после отмены антикоагулянта. У получающих дабигатран пациентов с нарушением почечной функции может потребоваться большая пауза. «Терапия моста» в виде гепарина у получающих НОАК пациентов не требуется. Возобновить прием НОАК можно через 72 часа после инвазивного вмешательства в случае отсутствия повышенного риска кровотечения.

Новые рекомендации Европейского Общества Ритма Сердца (EHRA) 2018г. по использованию прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий

- У пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, получающих НОАК, первичное ЧКВ может быть выполнено немедленно (радиальным доступом), у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST – через 24-48 часов после отмены НОАК.
- В случае совместного назначения НОАК и антитромбоцитарных препаратов необходимо назначить ингибитор протонной помпы.
- У пациента, получающего НОАК с 1 или 2 антиагрегантами, длительность приема антиагрегантов должна быть по возможности меньше стандартной. После плановой ЧКВ может быть достаточно назначить НОАК и клопидогрел после выписки из стационара (до этого во время и сразу после ЧКВ – также и аспирин), общая продолжительность такой терапии – 12 мес. У пациентов с ОКС тройную антитромботическую терапию следует назначать в течение 3 месяцев, после чего перейти на комбинации НОАК и клопидогрела, совместный прием которых продолжать до 12 месяцев. По истечении 12 мес пациентам следует назначать монотерапию НОАК. Допустимо также назначение тикагрелора у пациентов с ОКС (до момента выписки из стационара – НОАК+аспирин+тикагрелор, после выписки до 12 мес – комбинация тикагрелора и НОАК). Если предпочтительной тактикой является тройная антитромботическая терапия в течение 3 мес, следует предпочитать клопидогрел.
- Если у пациента, получающего НОАК, развивается ишемический инсульт, и у него есть показания к тромболизису, эта процедура может быть выполнена в том случае, если препарат в плазме не определяется, либо если время приема последней дозы НОАК более 48 часов и функция почек нормальная. В противном случае следует обдумать проведение тромболизиса после фармакологического прекращения действия НОАК, либо в качестве метода лечения выбрать эндоваскулярное вмешательство.
- Возобновлять НОАК после перенесенного ишемического инсульта можно через 3-14 дней (в зависимости от степени неврологического дефицита) после исключения геморрагической трансформации по данным КТ.

Датский регистр (n=132 372): ХБП повышает риск развития кровотечений и общую смертность у пациентов с ФП

Риск осложнений у пациентов с НКФП и нетерминальной ХБП (n=3587) или ХБП, требующей заместительной терапии (n=901), по сравнению с пациентами с НКФП без заболеваний почек (n=127,884) - Датский регистр (1997-2008)



Оценка функции почек при фибрилляции предсердий

Рекомендации	Класс	Уровень
Всем пациентам с ФП рекомендуется оценка функции почек с помощью уровня креатинина сыворотки крови или КлКр рекомендуется всем пациентам с ФП для выявления заболеваний почек и правильного дозирования препаратов для лечения ФП.	I	A
Всем пациентам с ФП, получающим ОАК, необходимо оценивать функцию почек как минимум 1 раз/год для своевременного выявления хронической патологии почек.	IIa	B

Клиническая фармакология НОАК

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	Есть	Есть	Есть
Лекарственные взаимодействия	P-гр	CYP3A и P-гр	CYP3A4 и P-гр

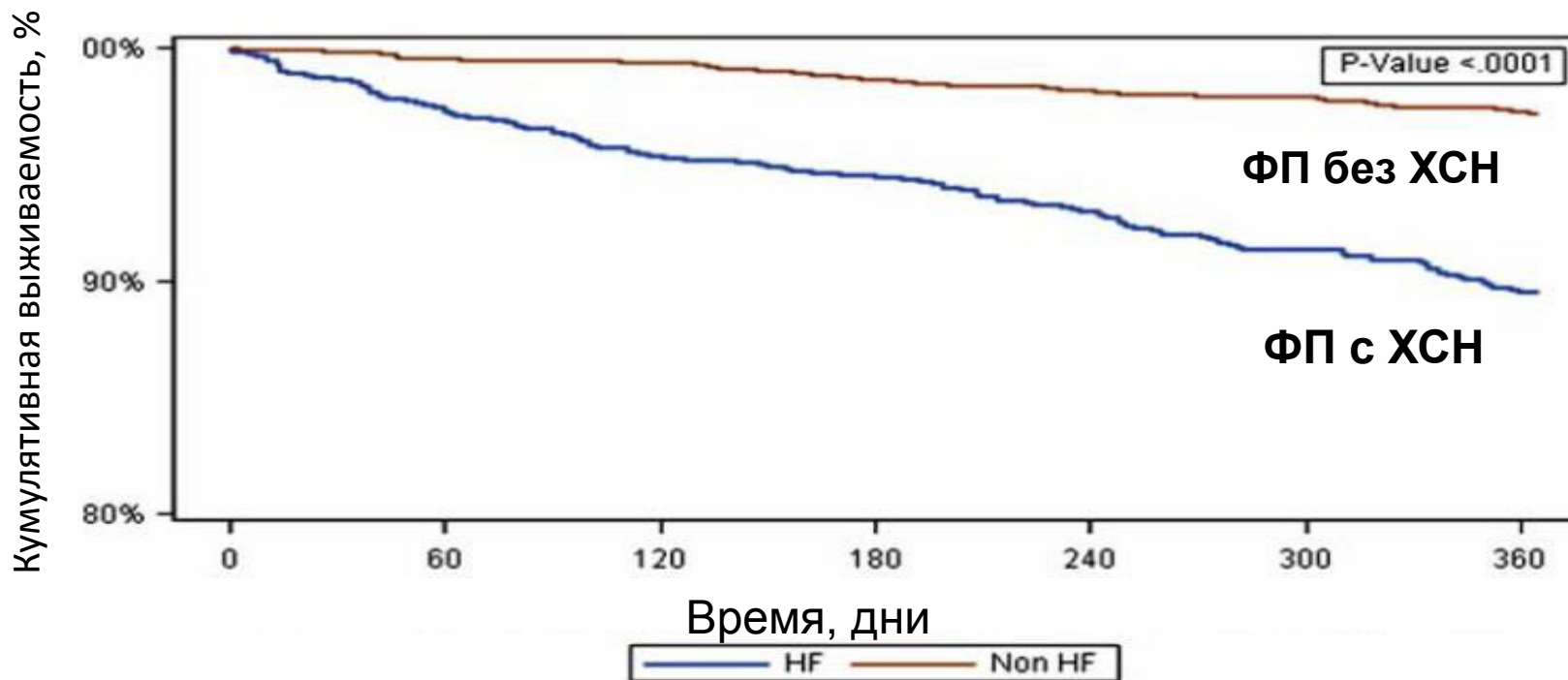
Эдоксабан – почечный клиренс – 50%

Гарганеева А.А., д.м.н., проф.,
НИИ кардиологии Томский НИМЦ

Eriksson BI et al. Clin Pharmacokinet. 2009;48:1-22..

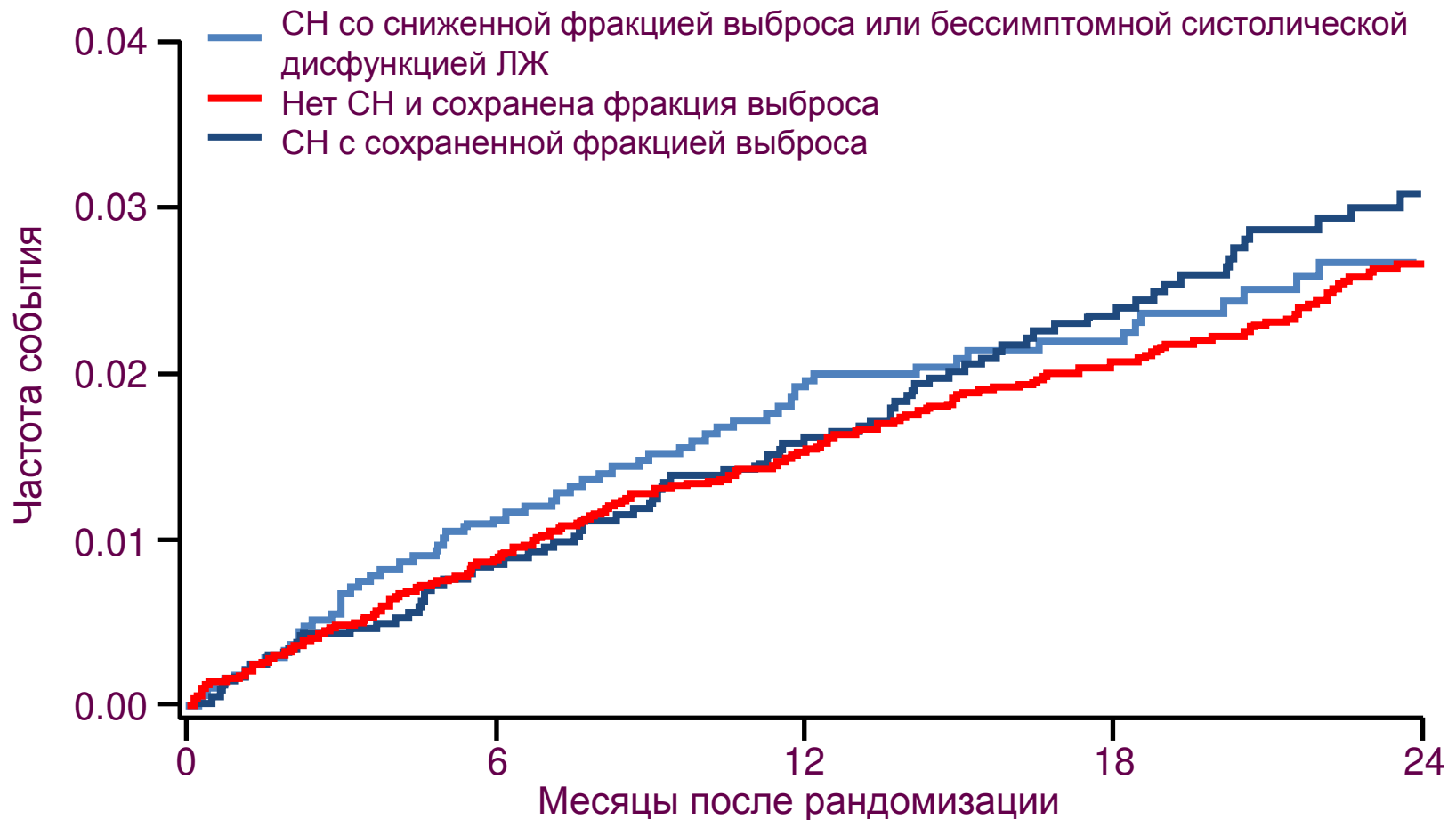
Наличие ХСН у больных с ФП ассоциировано с увеличением общей смертности

Данные EORP-AF Pilot регистра



Конечная точка	ФП+ХСН	ФП без ХСН	<i>p</i>
Смерть от всех причин	10,7	3,0	<0,0001
Смерть от всех причин + инсульт/ТИА/системная эмболия	13,4	4,0	<0,0001

Кумулятивный риск первичного комбинированного исхода (инсульт/системная эмболия) при лечении апиксабаном



Класс FORTA для пероральных антикоагулянтов у пожилых при фибрилляции предсердий

Препарат	Класс FORTA
Аценокумарол	C
Флюиндион	C
Фенпрокумон	C
Варфарин	B
Дабигатран низкая доза	B
Дабигатран высокая доза	B
Эдоксабан высокая доза	(A) B
Ривароксабан	B
Апиксабан	A

Консенсусный документ **OAC-FORTA 2016**, классифицирующий ПОАК по степени необходимости их использования, свидетельствует о том, что **апиксабан является наиболее безопасным у пожилых среди всех ПОАК.**

DOI 10.1007/s40266-017-0466-6; Wehling M., Collins R., Gil V.M., Hanon O. et al. Appropriateness of oral anticoagulants for the long-term treatment of atrial fibrillation in older people. Results of an Evidence-Based Review and International Consensus Validation Process (OACFORTA 2016) // Drugs Aging. 2017 May 10. doi: 10.1007/s40266-017-0466-6.

Гарганеева А.А., д.м.н., проф.,
НИИ кардиологии Томский НИМЦ

Пациентка М., 65 лет

Лечение:

Рамиприл 10 мг/сут

Конкор 5 мг/сут

Диувер 10 мг/сут

Инспра 25мг/сут

Липримар 20 мг/сут

Тражента 5 мг/сут

Эликвис 5 мг 2 раза/сут

Инициатор Антикоагулянтной терапии

Определить показания для антикоагулянтной терапии
Определить функцию почек, печени, общий анализ крови
Выбрать НОАК и дозу
Решить вопрос о необходимости ингибитора протонной помпы
Организовать контроль (когда? где? что?)

Врач ОВП, терапевт, кардиолог

Через 1 месяц

Определить систему коагуляции, функцию почек, печени, общий анализ крови
Определить побочные эффекты и приверженность к лечению
Изучить другую терапию, принимаемую пациентом
Модифицировать факторы риска или их минимизировать
Уточнить оптимальный НОАК и его дозу

Если есть сложности – обратитесь к мультидисциплинарной команде

Через ±3 месяца

Определить приверженность и информированность о лечении
Определить время и место последующего визита