Дьявол кроется в деталях: на что нужно обращать внимание при терапии антикоагулянтами, чтобы обеспечить оптимальную эффективность и безопасность?

Профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и проф.патологией ФПК и ППв
Новосибирский государственный медицинский университет
Миллер Ольга Николаевна

Вебинар, 13 февраля 2021 г.

Презентация подготовлена при поддержке компании Пфайзер

Мнение докладчика может не совпадать с мнением компании Пфайзер. Компания Пфайзер не несет ответственность за правильность указания литературных источников.

Пациент К.
67 лет

1. ГБ III стадии, ГЛЖ, АГ III степени, риск 4
2. СД 2 типа
3. ХБП 3 б стадии
4. Дислипидемия
5. Развился пароксизм ФП

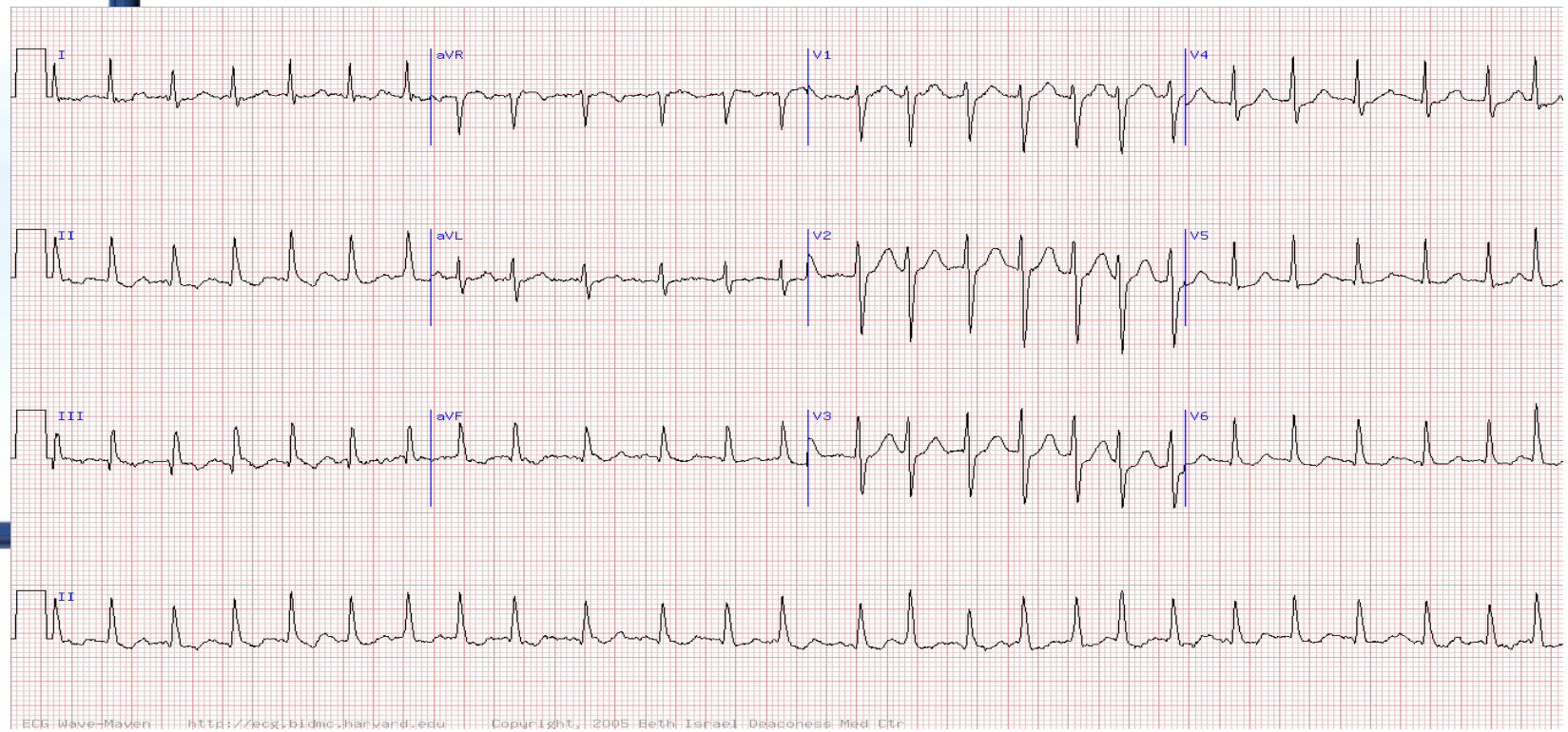
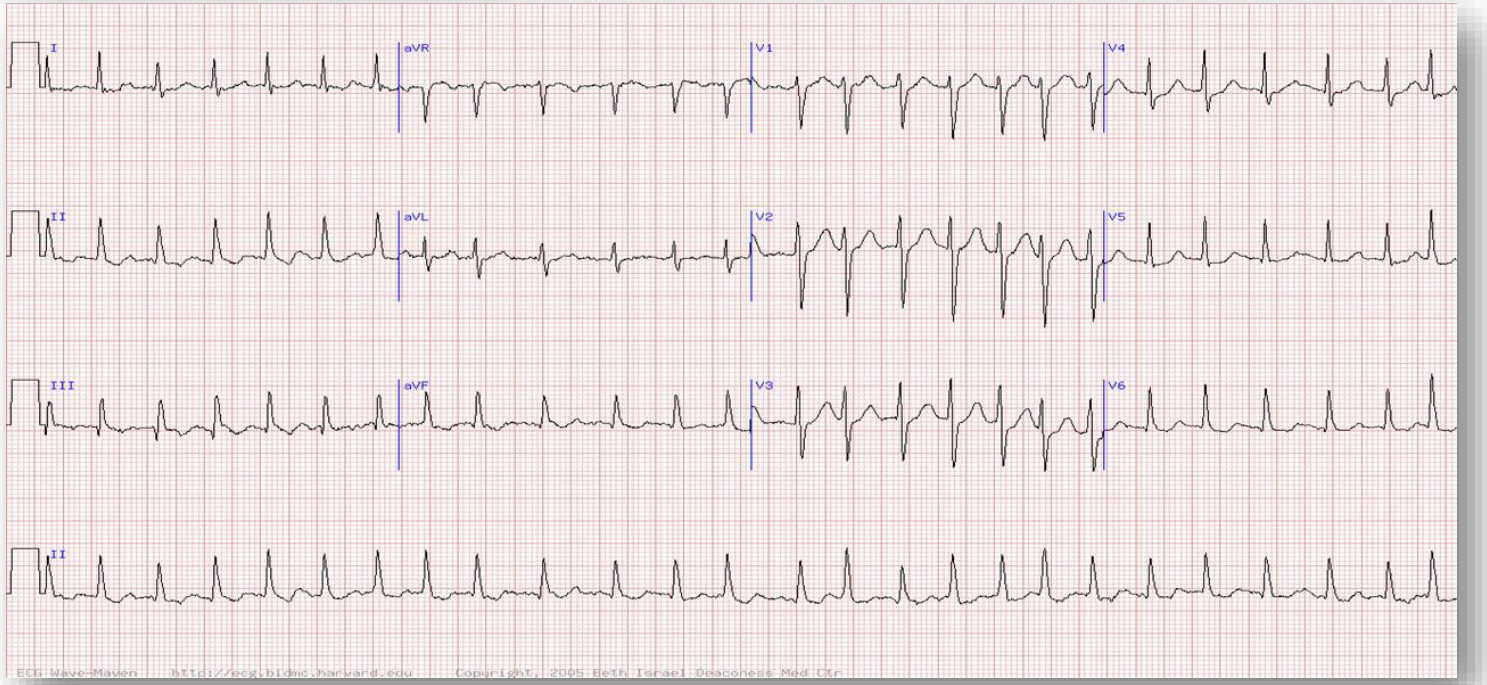


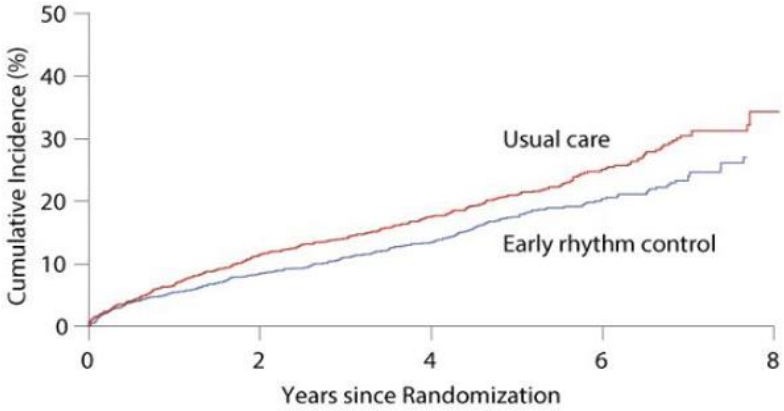
Фото вымышленного пациента

2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)



Рекомендации по диагнозу		
Для установления диагноза ФП необходима документация ЭКГ. Стандартная запись ЭКГ в 12 отведениях и запись ЭКГ в одном отведении с эпизодом сердечного ритма без заметных повторяющихся зубцов P и с нерегулярными интервалами RR (когда атриовентрикулярная проводимость не нарушена) **продолжительностью ≥ 30 сек является диагностическим признаком клинической ФП**	I	B

Август 2020



ORIGINAL ARTICLE

Early Rhythm-Control Therapy for Atrial Fibrillation

P. Kirchhof and Others, for the EAST-AFNET 4 Trial investigators

In this multicenter, randomized trial comparing early rhythm control with usual care in patients with early atrial fibrillation and cardiovascular conditions, early rhythm control reduced the rate of death from cardiovascular causes and cardiovascular complications and did not affect the number of nights in the hospital.

Editorial Revisiting Rate versus Rhythm Control in Atrial Fibrillation — Timing Matters

ИССЛЕДОВАНИЕ EAST-AFNET 4

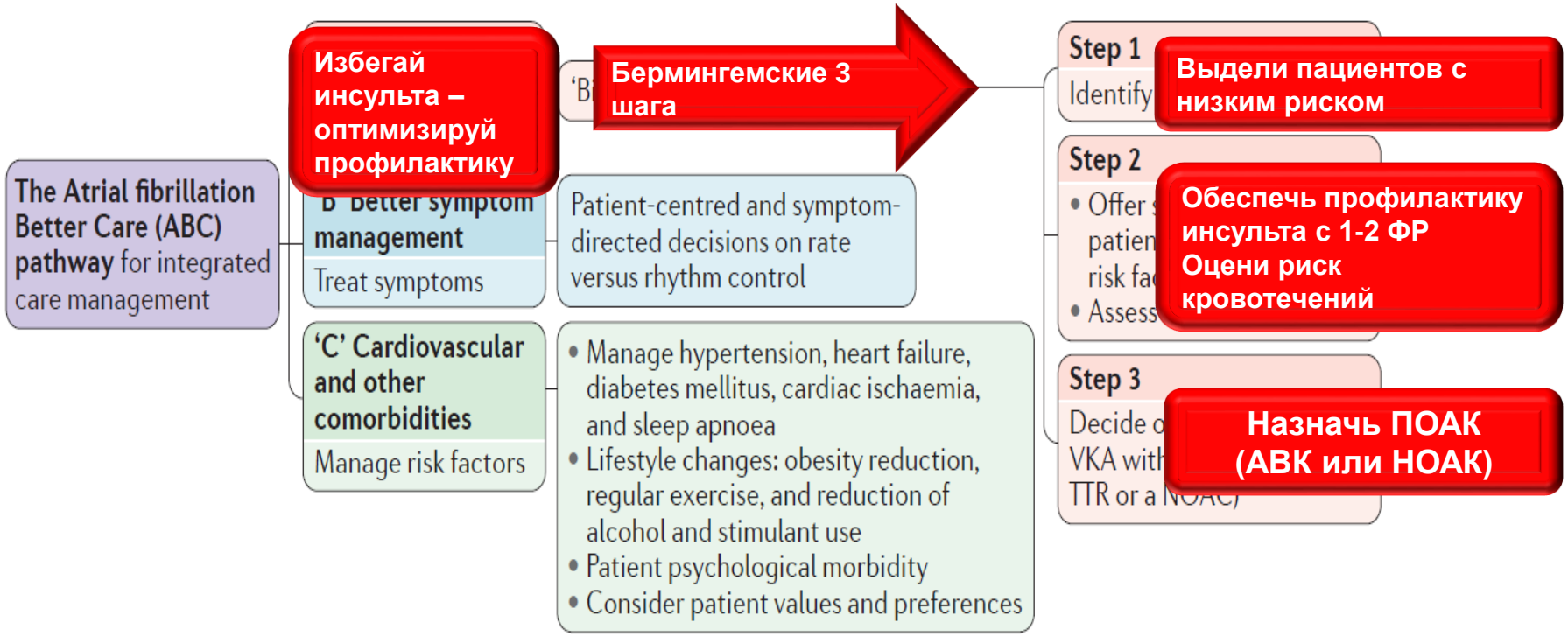
Контроль ритма снижает риск смерти от сердечно-сосудистых причин, инсульта (ишемического или геморрагического) или госпитализации с ХСН или ОКС на 21% (ОР, 0.79; 96% ДИ, 0.66 - 0.94; P=0.005):

↓28% смертность от ССЗ

↓35% развитие инсультов

The New England Journal of Medicine. August 29, 2020

Стратегия ABC в лечении ФП



G. Lip // doi:10.1038/nrcardio.2017.153

ФР инсульта при ФП по шкале *CHA_2DS_2-VASc*

Факторы риска	Определения	Баллы
C	Клинические симптомы ХСН, наличие умеренной и тяжелой систолической дисфункции ЛЖ (в том числе бессимптомной), гипертрофическая кардиомиопатия	1
H	Артериальная гипертензия (САД ≥140 мм.рт.ст, ДАД ≥90 мм.рт.ст) или прием антигипертензивных препаратов (целевое АД при ФП: САД 120-129, ДАД <80 мм.рт.ст)	1
A	Возраст более 75 лет	2
D	Сахарный диабет 1 и 2 типа (глюкоза крови натощак более 7 ммоль/л или прием сахароснижающих препаратов или инсулинотерапия)	1
S	Инсульт/ТИА/тромбоэмболии в анамнезе	2
V	Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (ангиографически подтвержденная ИБС, перенесенный инфаркт миокарда, клинически значимый периферический атеросклероз, атеросклеротическая бляшка в аорте)	1
A	Возраст 65-74 года	1
Sc	Женский пол	1

2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) European Heart Journal (2020) 00, 1—126

Обновленная шкала *HAS-BLED* предназначена для коррекции модифицируемых факторов риска кровотечений

Факторы риска	Определения	Баллы
H	Неконтролируемая АГ (САД>160 мм. рт. ст.)	1
A	Нарушение функции почек и/или печени (диализ, трансплантация почки, сывороточный креатинин >200 ммоль/л, цирроз, билирубин х2 раза выше ВГН, АСТ/АЛТ/алкалин фосфатаза х3 раза выше ВГН	1 (за каждый)
S	Инсульт (перенесенный ишемический или геморрагический[a] инсульт)	1
B	Кровотечения в анамнезе или предрасположенность к ним (предшествующее большое кровотечение, анемия, тяжелая тромбоцитопения)	1
L	Лабильное МНО (<60%) у больных, получающих АВК	1
E	Пожилой возраст (возраст> 65 лет или «хрупкий» пациент)	1
D	Сопутствующий прием препаратов (антиагреганты и НПВП) и/или алкоголя («запои» или более 14 единиц (юнитов) в неделю)	1 (за каждый)

2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) European Heart Journal (2020) 00, 1—126

Факторы риска кровотечений у пациентов, принимающих антикоагулянты

ОБРАТИМЫЕ

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

ЧАСТИЧНО ОБРАТИМЫЕ

1. **Анемия**
2. Нарушение функции почек
3. Нарушение функции печени
4. Снижение числа тромбоцитов или нарушение их функции

НЕОБРАТИМЫЕ

1. Возраст >65 лет
2. Инсульт или кровотечение в прошлом
3. Злокачественные опухоли
4. Заболевание почек, требующее диализа или трансплантация почки
5. Цирроз печени
6. Генетические факторы

Шкалы риска

HAS-BLED
HEMORR$_2$AGES
ATRIA
ORBIT
ABC

БИОМАРКЕРЫ

Высокочувствительный тропонин
Креатинин и его клиренс
Фактор дифференциации роста -15

Критерии, которые необходимо оценивать на постоянной основе у пациента с ФП, принимающего ПОАК

	Интервал	Комментарии
Анализы крови (гемоглобин, функция почек и печени)	Ежегодно	Все пациенты с ФП
	Как минимум 1 раз в 6 месяцев	Пациенты с ФП ≥ 75 лет (особенно на терапии дабигатраном и ослабленные пациенты)
	1 раз в «КлКр/10» месяцев	Пациенты с ФП и КлКр ≤ 60 мл/мин
	По потребности	Каждый раз при подозрении на ухудшение функции почек: • инфекция • использование нефротоксичных сопутствующих препаратов • признаки гиповолемии и дегидратации
Выявление и корректировка модифицируемых факторов кровотечений	Каждый визит	• Согласно текущим Европейским рекомендациям • В частности: у пациентов с неконтролируемой гипертензией (СД>160 мм рт.ст.), прием препаратов, увеличивающих риск кровотечений (НПВП, антиагреганты), лабильное МНО (на терапии АВК), злоупотребление алкоголем)
Оценка соответствия ПОАК и дозировки	Каждый визит	▪ Оцените: выбранный ПОАК соответствует потребностям пациента? • Выбранная доза ПОАК верна?

Steffel J, Verhamme P, Potpara T.S. et al. European Heart Journal, Volume 39, Issue 16, 21 April 2018, Pages 1330–1393

Критерии исключения из РКИ ПОАК

RELY: **уровень тромбоцитов <100 x 10^9/L, гемоглобина <100 g/L**

ARISTOTLE: **уровень тромбоцитов <100 x 10^9/L, гемоглобина <90 g/L**

ROKET: **уровень тромбоцитов <90 x 10^9/L, гемоглобина <100 g/L**

Пациент К.
67 лет

1. ГБ III стадии, ГЛЖ, АГ III степени, риск 4
2. СД 2 типа
3. ХБП 3б стадии (КК=43 мл/мин)
4. Hb = 82 г/л
5. Развился пароксизм ФП

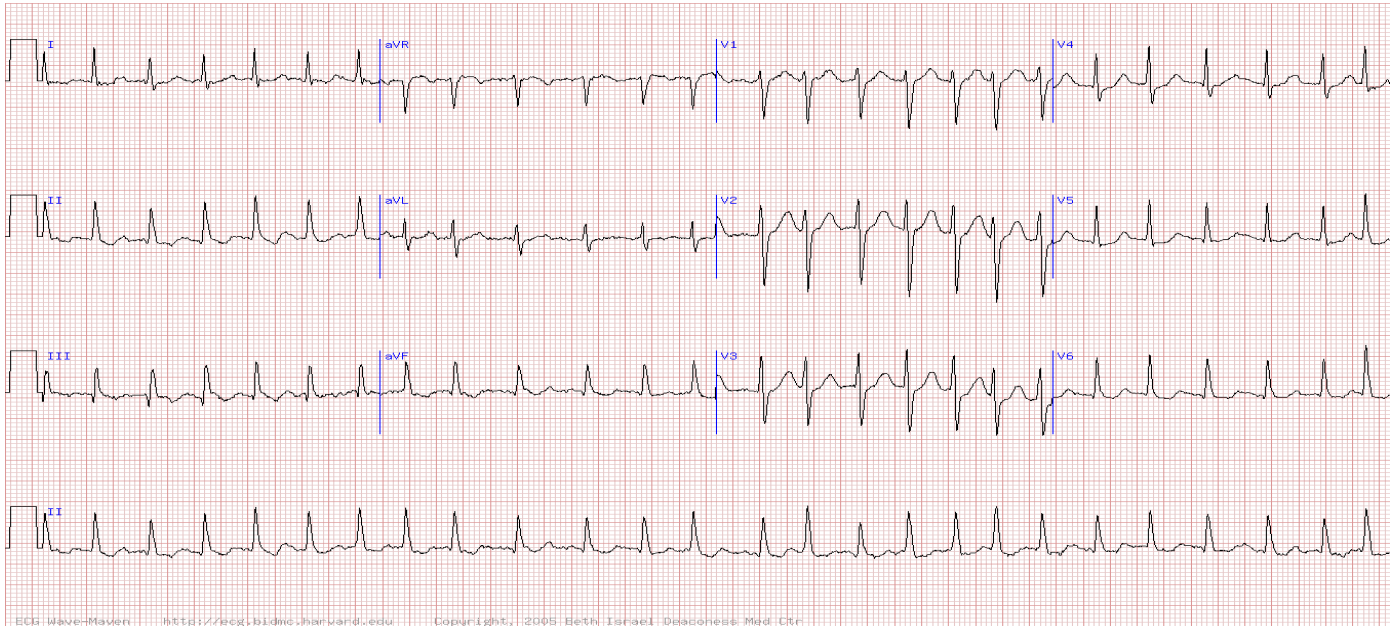


Фото вымышленного пациента

Необходимо выявить причину снижения уровня гемоглобина!

2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

стр. 32.

«По данным популяционных исследований у больных ФП и средне-тяжелой и тяжелой анемией прием оральных антикоагулянтов ассоциируется с развитием значимых кровотечений, но не снижает тромбоэмболические риски…»

- **Анемия не является противопоказанием для назначения или прекращения приема АК**
- **Абсолютное противопоказание - это активное клинически значимое кровотечение**

Оценка риска кровотечений для принятия решения о продлении приема антикоагулянтов при профилактике рецидивов ВТЭО

Оценка риска кровотечения (ACCP) *(рекомендации Американского колледжа клинической фармакологии, 2016)*		
Низкий риск кровотечения	**Средний риск кровотечения**	**Высокий риск кровотечения**
Нет факторов риска	**1 фактор риска**	**≥ 2 фактора риска**

Индивидуальные факторы риска[a]		
Возраст >65 лет	Печеночная недостаточность	Плохой антикоагулянтный контроль[B]
Возраст >75 лет	Тромбоцитопения	Коморбидность
Кровотечения в анамнезе	Инсульт в анамнезе	Недавняя операция
Онкологическое заболевание	Диабет	Частые падения
Метастазы	Анемия	Злоупотребление алкоголем
Почечная недостаточность	Антиагрегантная терапия	Применение НПВС

[a]Каждый из указанных факторов риска считается отдельно. Например, у пациента 78 лет риск кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии считается высоким, поскольку у него имеются 2 фактора риска одновременно: возраст старше 65 лет и возраст старше 75 лет. У пациента с онкологическим заболеванием и метастазами риск кровотечения считается высоким, поскольку у него имеются 2 фактора риска одновременно: онкологическое заболевание и метастазы.

Kearon C., Akl E.A., Ornelas J. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016;149(2):315–52.

Оценка риска кровотечений для принятия решения о продлении приема антикоагулянтов при профилактике рецидивов ВТЭО

Оценка риска кровотечения (ACCP) *(рекомендации Американского колледжа клинической фармакологии, 2016)*		
Низкий риск кровотечения	**Средний риск кровотечения**	**Высокий риск кровотечения**
Нет факторов риска	**1 фактор риска**	**≥ 2 фактора риска**

Индивидуальные факторы риска[a]		
Возраст >65 лет	Печеночная недостаточность	Плохой антикоагулянтный контроль[B]
Возраст >75 лет	Тромбоцитопения	Коморбидность
Кровотечения в анамнезе	Инсульт в анамнезе	Недавняя операция
Онкологическое заболевание	Диабет	Частые падения
Метастазы	Анемия	Злоупотребление алкоголем
Почечная недостаточность	Антиагрегантная терапия	Применение НПВС

[a]Каждый из указанных факторов риска считается отдельно. Например терапии считается высоким, поскольку у него имеются 2 фактора рис пациента с онкологическим заболеванием и метастазами риск кровотеч одновременно: онкологическое заболевание и метастазы.

Но анемия – это и риск ВТЭО!

Kearon C., Akl E.A., Ornelas J. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016;149(2):315–52.

Шкала *KHORANA* для оценки риска ВТЭО у пациентов, получающих химиотерапию

Факторы риска	Баллы
Локализация опухоли	
– Очень высокий риск (желудок, поджелудочная железа) – Высокий риск (легкие, лимфома, кровь, яички, яичники, матка, мочевой пузырь)	2 1
Количество тромбоцитов в крови перед началом химиотерапии ≥350 × 10^9/л и более	1
Уровень гемоглобина менее 100 г/л или использование эритропоэтинов	1
Количество лейкоцитов в крови перед началом химиотерапии >11 × 10^9/л и более	1
Индекс массы тела выше 35 кг/м^2 и более	1
Риск развития ВТЭО за 2-5 мес. (%)	
➢ Высокий риск: сумма баллов ≥3 ➢ Средний риск: сумма баллов 1-2 ➢ Низкий риск: сумма баллов 0	6,7-12,9 % 1,8-4,8 % 0,3-1,5 %

1. *Marc Carrier, Karim Abou-Nassar, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. N Engl J Med 2019; 380: 711-719.*
2. *Alok A. Khorana, Gerald A. Soff, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. N Engl J Med 2019; 380: 720-728.*
3. *Giancarlo Agnelli. Direct Oral Anticoagulants for Thromboprophylaxis in Ambulatory Patients with Cancer. N Engl J Med 2019; 380: 781-783.*

Например, НПВП индуцированные энтеропатии, как причина анемии

НПВП индуцированная энтеропатия – патология тонкой кишки, возникающая в хронологической связи с приемом НПВП (включая низкие дозы аспирина)

«НПВП-энтеропатия характеризуется нарушением проницаемости кишечной стенки с экссудацией белка и диапедезом эритроцитов, приводящих к железодефицитной анемии и гипоальбуминемии…»

Takeuchi K., Tanaka A., Hayashi Y. et al. COX inhibition and NSAID-inducedgastric damage-roles in various pathogenic events / Curr. Top. Med. Chem. – 2005. – Vol. 5, N 5. – P. 475–486.

Например, НПВП индуцированные энтеропатии, как причина анемии

НПВП индуцированная энтеропатия – патология тонкой кишки, возникающая в хронологической связи с приемом НПВП (включая низкие дозы аспирина)

«НПВП-энтеропатия характеризуется нарушением проницаемости кишечной стенки с экссудацией белка и диапедезом эритроцитов, приводящих к железодефицитной анемии и гипоальбуминемии…»

Диапедез является разновидностью кровотечения, которое осуществляется за счет выхода эритроцитов из кровяного русла в ткани через стенки мелких сосудов — капилляров и венул в условиях нарушения их проницаемости и тонуса.

Takeuchi K., Tanaka A., Hayashi Y. et al. COX inhibition and NSAID-inducedgastric damage-roles in various pathogenic events / Curr. Top. Med. Chem. – 2005. – Vol. 5, N 5. – P. 475–486.

ESC European Society of Cardiology
European Heart Journal (2020) 00, 1–125
doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
ESC GUIDELINES

2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

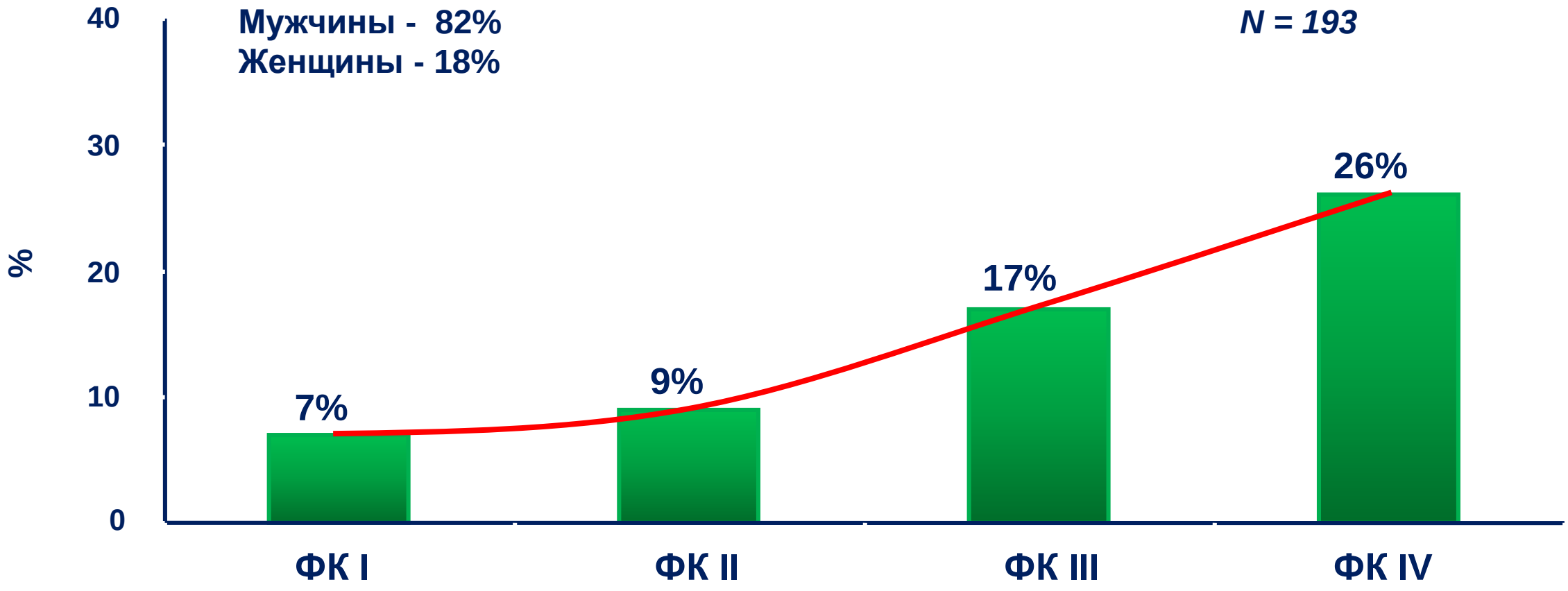
In patients with a recent bleeding event, attention should bedirected towards addressing the predisposing pathology (e.g. bleeding ulcer or polyp in a patient with gastrointestinal bleeding), and thereintroduction of OAC as soon as feasible, as part of a multidisciplinary team decision. Consideration should be made for drugs such as apixaban or dabigatran 110 mg b.i.d., which are not associated withan excess of gastrointestinal bleeding compared with warfarin.

10.1.5.2, стр. 35

«Если пациент перенес недавнее кровотечение, то нужно обратить внимание на устранение патологии, вызвавшей кровотечение (например, кровоточащая язва или полип у пациента с кровотечением), и после этого повторно назначить ОАК как можно быстрее по решению консилиума врачей. Предпочтение нужно отдать таким препаратам, как апиксабан или дабигатран 110 мг два раза в день, которые не связаны с увеличением ЖКК по сравнению с варфарином».

Только апиксабан рекомендован в полной дозе пациентам с риском или историей желудочно-кишечных кровотечений, т.е. 5 мг х 2 р/сут

Рапространенность анемии в зависимости от тяжести ХСН (Hb <120 g/L)



Т.о., надо выявить причину анемии и постараться её устранить!

Критерии, которые необходимо оценивать на постоянной основе у пациента с ФП, принимающего ПОАК

	Интервал	Комментарии
Анализы крови (гемоглобин, функция почек и печени)	Ежегодно	Все пациенты с ФП
	Как минимум 1 раз в 6 месяцев	Пациенты с ФП ≥ 75 лет (особенно на терапии дабигатраном и ослабленные пациенты)
	1 раз в «КлКр/10» месяцев	Пациенты с ФП и КлКр ≤ 60 мл/мин
	По потребности	Каждый раз при подозрении на ухудшение функции почек: • инфекция • использование нефротоксичных сопутствующих препаратов • признаки гиповолемии и дегидратации
Выявление и корректировка модифицируемых факторов кровотечений	Каждый визит	• Согласно текущим Европейским рекомендациям • В частности: у пациентов с неконтролируемой гипертензией (СД>160 мм рт.ст.), прием препаратов, увеличивающих риск кровотечений (НПВП, антиагреганты), лабильное МНО (на терапии АВК), злоупотребление алкоголем)
Оценка соответствия ПОАК и дозировки	Каждый визит	▪ Оцените: выбранный ПОАК соответствует потребностям пациента? • Выбранная доза ПОАК верна?

Steffel J, Verhamme P, Potpara T.S. et al. European Heart Journal, Volume 39, Issue 16, 21 April 2018, Pages 1330–1393

Пациент К.
67 лет

1. ГБ III стадии, ГЛЖ, АГ III степени, риск 4
2. СД 2 типа
3. ХБП 3б стадии (КК=43 мл/мин)
4. Дислипидемия
5. Развился пароксизм ФП

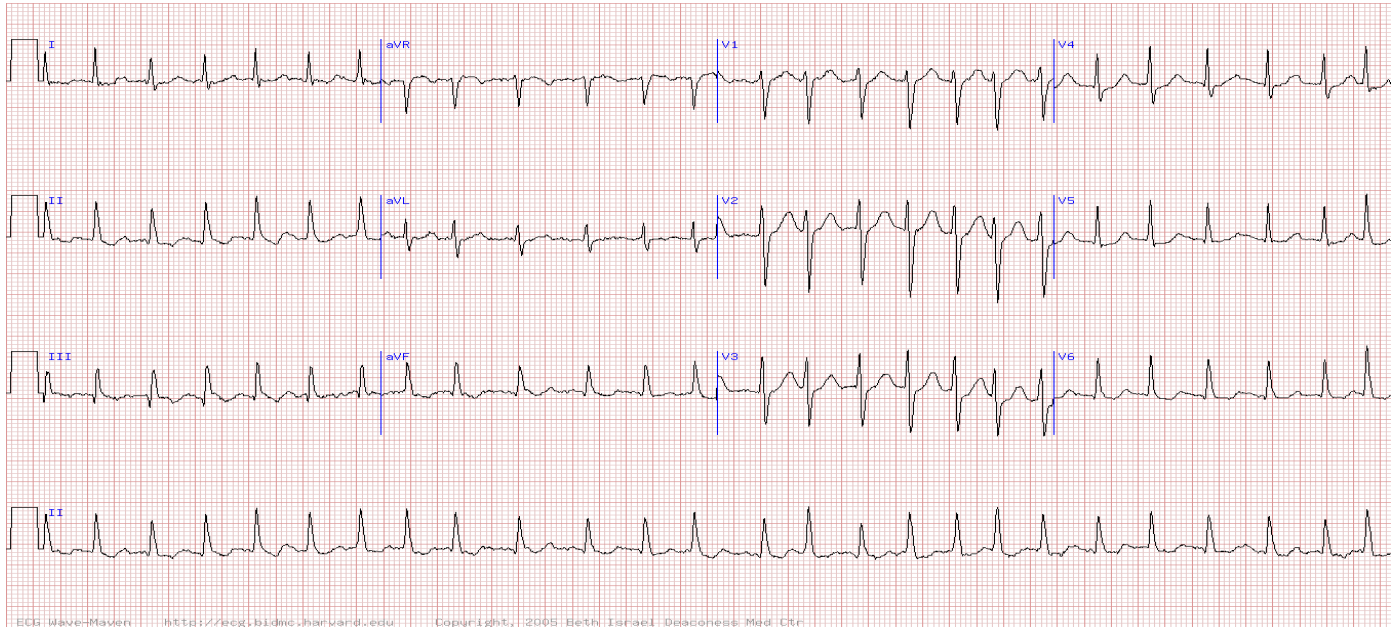


Фото вымышленного пациента

Обновленная шкала *HAS-BLED* предназначена для коррекции модифицируемых факторов риска кровотечений

Факторы риска	Определения	Баллы
H	Неконтролируемая АГ (САД>160 мм. рт. ст.)	1
A	Нарушение функции почек и/или печени (диализ, трансплантация почки, сывороточный креатинин >200 ммоль/л, цирроз, билирубин х2 раза выше ВГН, АСТ/АЛТ/алкалин фосфатаза х3 раза выше ВГН	1 (за каждый)
S	Инсульт (перенесенный ишемический или геморрагический[a] инсульт)	1
B	Кровотечения в анамнезе или предрасположенность к ним (предшествующее большое кровотечение, анемия, тяжелая тромбоцитопения)	1
L	Лабильное МНО (<60%) у больных, получающих АВК	1
E	Пожилой возраст (возраст> 65 лет или «хрупкий» пациент)	1
D	Сопутствующий прием препаратов (антиагреганты и НПВП) и/или алкоголя («запои» или более 14 единиц (юнитов) в неделю)	1 (за каждый)

2020 ESC Guide

У нашего пациента по *HAS-BLED* = 1 балл!

Обновленная шкала *HAS-BLED* предназначена для коррекции модифицируемых факторов риска кровотечений

Факторы риска	Определения	Баллы
H	Неконтролируемая АГ (САД>160 мм. рт. ст.)	1
A	Нарушение функции почек и/или печени (диализ, трансплантация по[illegible] сывороточный креатинин >200 ммоль/л, цирроз, билиру[illegible] выше ВГН, АСТ/АЛТ/алкалин фосфатаза х3 раза выше В[illegible]	1 (за каждый)
S	Инсульт (перенесенный ишемический или гем[illegible]кий[a] инсульт)	1
B	Кровотечения в анамнезе или предраспо[illegible]ность к ним (пред[illegible] большое кровотечение, анемия, тяжелая тромбоцитопени[illegible]	1
L	Лабильное МНО (<60%) у больных, получающих [illegible]	1
E	Пожилой возраст (возраст> 65 лет или «хр[illegible]ий» пациент)	1
D	Сопутствующий прием препаратов (антиагреганты и НПВП) и/или алкоголя («запои» или более 14 единиц (юнитов) в неделю)	1 (за каждый)

Почему не обвели 1 балл за счёт АГ?

Почему не обвели 1 балл за счёт ХБП?

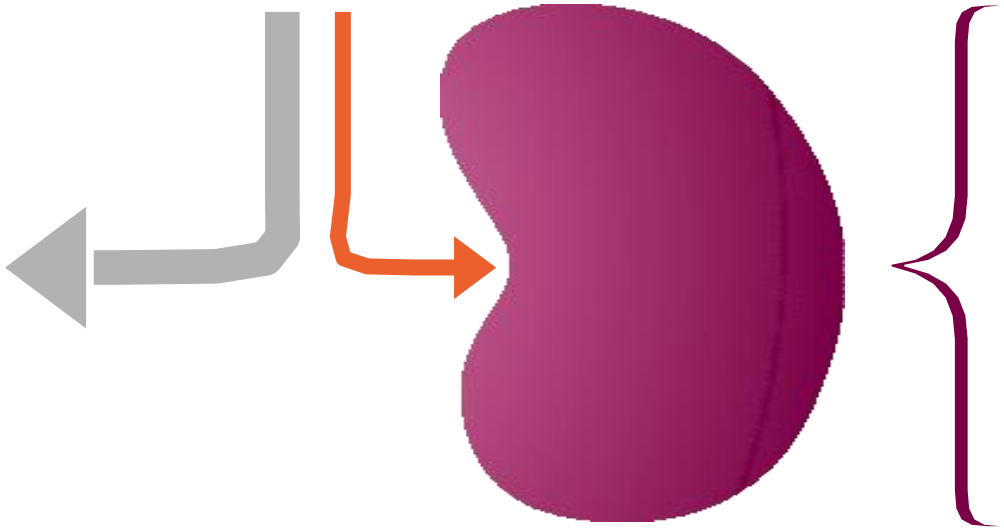
2020 ESC Guide

У нашего пациента по *HAS-BLED* = 1 балл!

Большинство пациентов могут принимать Эликвис® вне зависимости от степени нарушения функции почек[2]

Эликвис® имеет самый низкий уровень почечной экскреции среди ПОАК[2,19,20]

27%– почечный клиренс



Режим дозирования у пациентов с нарушением функции почек

Степень нарушения функции почек	Коррекция дозы не требуется
Легкая (КК 51-80 мл/мин)	✓
Умеренная (КК 30-50 мл/мин)	✓
Тяжелая (КК 15-29 мл/мин)	Эликвис® 2,5 мг 2 раза в сути
КК <15 мл/мин	Прием препарата Эликвис® не рекомендуется
Диализ	

Факторы риска кровотечений у пациентов, принимающих антикоагулянты

ОБРАТИМЫЕ

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

ЧАСТИЧНО ОБРАТИМЫЕ

1. Анемия
2. Нарушение функции почек
3. Нарушение функции печени
4. **Снижение числа тромбоцитов или нарушение их функции**

НЕОБРАТИМЫЕ

1. Возраст >65 лет
2. Инсульт или кровотечение в прошлом
3. Злокачественные опухоли
4. Заболевание почек, требующее диализа или трансплантация почки
5. Цирроз печени
6. Генетические факторы

БИОМАРКЕРЫ

Высокочувствительный тропонин
Креатинин и его клиренс
Фактор дифференциации роста -15

Шкалы риска

HAS-BLED
HEMORR$_2$AGES
ATRIA
ORBIT
ABC

2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Что по поводу снижения числа тромбоцитов?

стр. 32

«Абсолютные противопоказания к ПОАК: активное серьезное кровотечение (где источник следует выявить и лечить), связанное с сопутствующими заболеваниями (например, тяжелая тромбоцитопения < 50.000/мл, тяжелая анемия под наблюдением и т. д.), или недавнее ВЧК кровотечение…»

Т.о., антикоагулянтная терапия при ФП может рассматриваться при количестве тромбоцитов >50.000/мл

Критерии исключения из РКИ ПОАК

RELY: **уровень тромбоцитов <100 x 10^9/L, гемоглобина <100 g/L**

ARISTOTLE: **уровень тромбоцитов <100 x 10^9/L, гемоглобина <90 g/L**

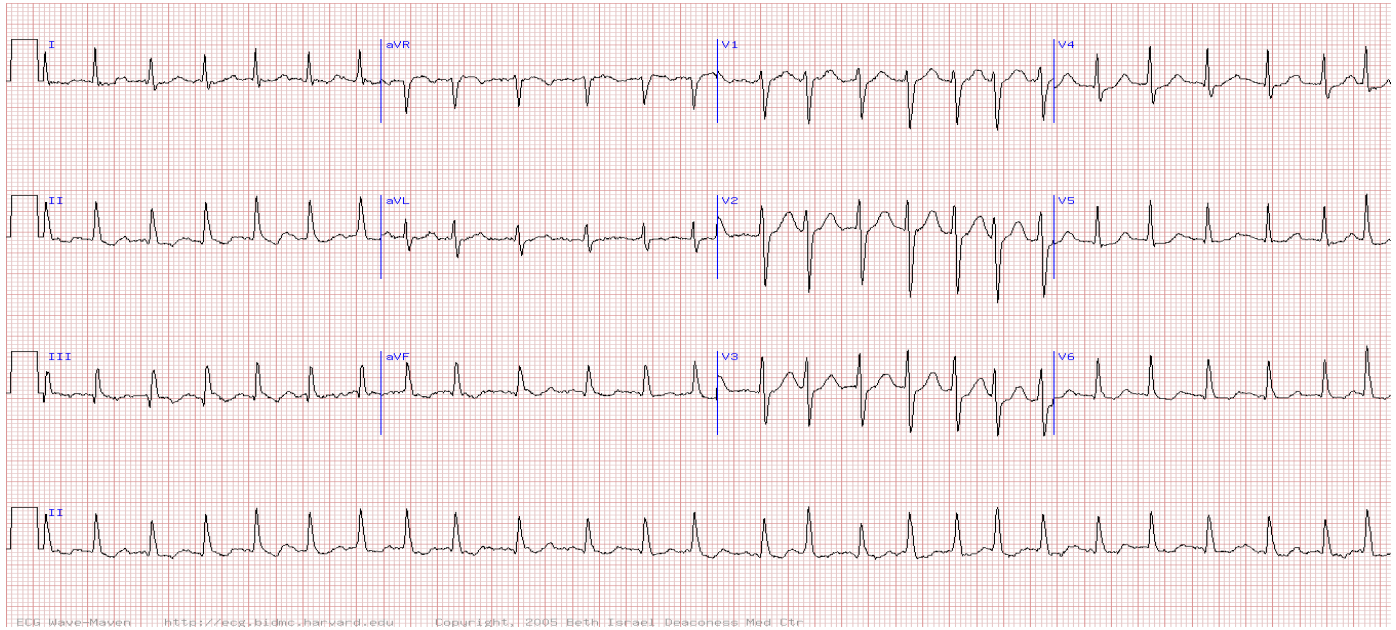
ROKET: **уровень тромбоцитов <90 x 10^9/L, гемоглобина <100 g/L**

Пациент К.

67 лет

1. ГБ III стадии, ГЛЖ, АГ III степени, риск 4
2. СД 2 типа
3. ХБП 3б стадии (КК=43 мл/мин)
4. Онкозаболевание
5. Развился пароксизм ФП

Фото вымышленного пациента



Факторы риска кровотечений у пациентов, принимающих антикоагулянты

ОБРАТИМЫЕ

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

ЧАСТИЧНО ОБРАТИМЫЕ

1. Анемия
2. Нарушение функции почек
3. Нарушение функции печени
4. Снижение числа тромбоцитов или их функции

НЕОБРАТИМЫЕ

1. Возраст >65 лет
2. Инсульт или кровотечение в прошлом
3. **Злокачественные опухоли**
4. Заболевание почек, требующее диализа или трансплантация почки
5. Цирроз печени
6. Генетические факторы

БИОМАРКЕРЫ

Высокочувствительный тропонин
Креатинин и его клиренс
Фактор дифференциации роста -15

Шкалы риска

HAS-BLED
HEMORR$_2$AGES
ATRIA
ORBIT
ABC

Абсолютные противопоказания к антикоагулянтной терапии у пациентов с онкологическими заболеваниями[1]

Американское общество клинической онкологии (ASCO) выделяют следующие абсолютные противопоказания к применению антикогулянтной терапии

Абсолютные противопоказания*
ПОАК и другие антикоагулянтные препараты
Активные большие, серьезные или потенциально жизнеугрожающие кровотечения, не прекращающиеся при медицинском и хирургическом вмешательстве, включая, но не ограничиваясь, любые кровотечения в жизненно важном органе (в т.ч. внутричерепные, перикардиальные, ретроперитонеальные, внутриглазные, внутрисуставные, интраспинальные)
Тяжелая, неконтролируемая злокачественная артериальная гипертензия
Тяжелая, некомпенсируемая коагулопатия (в т.ч. печеночная недостаточность)
Тяжелая дисфункция тромбоцитов или наследственное гематологическое заболевание
Персистирующая, тяжелая тромбоцитопения (<20 000/мл)
Инвазивная процедура на жизненно важном органе с высоким риском осложнений, включая, но не ограничиваясь, люмбальной пункцией, спинальной анестезией, эпидуральной катетеризацией
Специфично для ПОАК
Одновременное использование мощных ингибиторов или индукторов Р-гликопротеина или CYP3A4

1 - Nigel S. at all. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO ClinicalPractice Guideline Update 2019.

Относительные противопоказания к антикоагулянтной терапии у пациентов с онкологическими заболеваниями[1]

Американское общество клинической онкологии (ASCO) выделяют следующие относительные противопоказания к применению антикогулянтной терапии

Относительные противопоказания
ПОАК и другие антикоагулянтные препараты
Внутричерепное или спинальное поражение с высоким риском кровотечения ‡§
Активная язва ЖКТ с высоким риском кровотечения ‡§
Активное, но не жизнеугрожающее кровотечение (в т.ч. следы гематурии) ‡§
ВЧК или кровотечение в ЦНС в течение последних 4 недель ‡§
Недавняя операция с высоким риском осложнений или случай кровотечения ‡§
Персистирующая тромбоцитопения (<50 000/мл) ‡§

‡ Имеются ограниченные данные о безопасности применения ПОАК в этой группе

*§ Консенсус не был единодушен в отношении относительных противопоказаний для применения ПОАК, в связи с отсутствием качественных данных по безопасности в этой клинической группе. Учитывая известный повышенный риск больших и небольших клинически значимых кровотечений для ПОАК по сравнению с НМГ при лечении венозной тромбоэмболии, данные относительные противопоказания для антикоагулянтов, не относящихся к ПОАК, **можно считать абсолютными противопоказания к применению ПОАК у некоторых пациентов.***

1 - Nigel S. at all. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO ClinicalPractice Guideline Update 2019

Относительные противопоказания к антикоагулянтной терапии у пациентов с онкологическими заболеваниями[1]

Американское общество клинической онкологии (ASCO) выделяют следующие относительные противопоказания к применению антикогулянтной терапии

Относительные противопоказания
ПОАК и другие антикоагулянтные препараты
Внутричерепное или спинальное поражение с высоким риском кровотечения ‡§
Активная язва ЖКТ с высоким риском кровотечения ‡§
Активное, но не жизнеугрожающее кровотечение (в т.ч. следы гематурии) ‡§
ВЧК или кровотечение в ЦНС в течение последних 4 недель ‡§
Недавняя операция с высоким риском осложнений или случай кровотечения ‡§
Персистирующая тромбоцитопения (<50 000/мл) ‡§

‡ Имеются ограниченные данные о безопасности применения ПОАК в этой группе
§ Консенсус не был единодушен в отношении относительных противопоказаний
отсутствием качественных данных по безопасности в этой клинической груп
риск больших и небольших клинически значимых кровотечений для ПОАК по сра
тромбоэмболии, данные относительные противопоказания для антикоагулянто
считать абсолютными противопоказания к применению ПОАК у некоторы пациентов.

На какую цифру ориентироваться?

1 - Nigel S. at all. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO ClinicalPractice Guideline Update 2019

Абсолютные противопоказания к антикоагулянтной терапии у пациентов

Риск кровотечения

Риск ВТЭО

Напишите в и/б, что «…у пациента Н. есть абсолютные противопоказания к назначению ПОАК, поскольку риск вреда, связанного с вероятным кровотечением, превышает потенциальную выгоду от терапии…»

Randomized Controlled Trial > BMJ. 2016 Jun 15;353:i2868. doi: 10.1136/bmj.i2868.

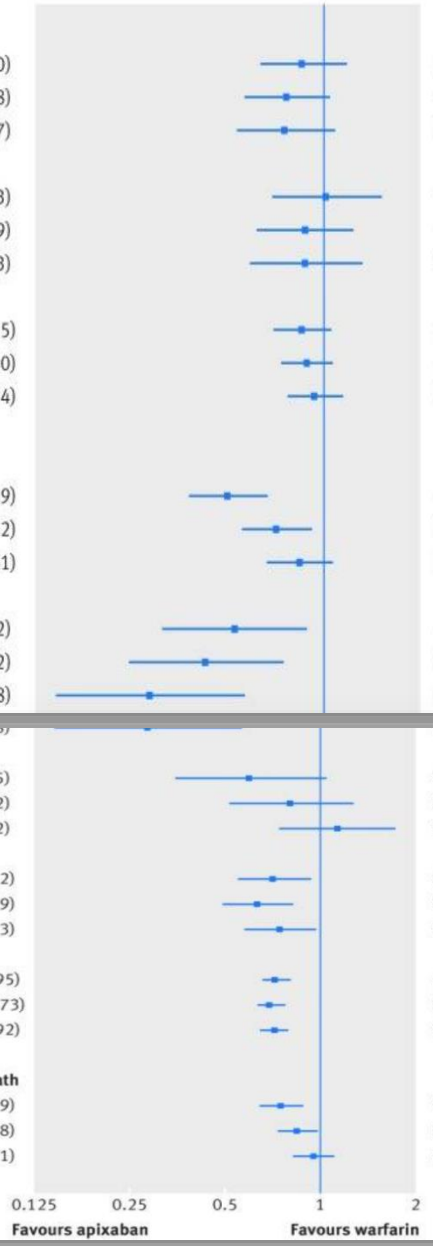
Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial

Jeroen Jaspers Focks [1], Marc A Brouwer [2], Daniel M Wojdyla [3], Laine Thomas [3], Renato D Lopes [3], Jeffrey B Washam [4], Fernando Lanas [5], Denis Xavier [6], Steen Husted [7], Lars Wallentin [8], John H Alexander [3], Christopher B Granger [3], Freek W A Verheugt [2]

Полипрагмазия (≥5 препаратов) наблюдалась у 13 932 (76,5%) пациентов. Эти пациенты были коморбидными, наблюдалась повышенная смертность и более высокие показатели тромбоэмболических осложнений и кровотечений.

Заключение: Относительное снижение риска инсульта/СЭ при применении апиксабана по сравнению с варфарином было стабильным, независимо от количества сопутствующих препаратов.

Event	Rate (no) Apixaban	Rate (no) Warfarin	Hazard ratio (95% CI)	$P_{interaction}$
Efficacy outcomes				
Stroke/systemic embolism				0.82
0-5 drugs	1.19 (76)	1.39 (90)	0.86 (0.63 to 1.17)	
6-8 drugs	1.29 (78)	1.69 (98)	0.76 (0.57 to 1.03)	
≥9 drugs	1.35 (58)	1.79 (77)	0.76 (0.54 to 1.07)	
Ischaemic or uncertain type of stroke				0.81
0-5 drugs	0.83 (53)	0.82 (53)	1.02 (0.70 to 1.49)	
6-8 drugs	1.04 (63)	1.19 (69)	0.87 (0.62 to 1.23)	
≥9 drugs	1.07 (46)	1.23 (53)	0.88 (0.59 to 1.30)	
All cause death				0.81
0-5 drugs	2.78 (181)	3.24 (215)	0.86 (0.70 to 1.05)	
6-8 drugs	3.57 (222)	4.04 (240)	0.89 (0.74 to 1.06)	
≥9 drugs	4.55 (200)	4.85 (214)	0.94 (0.77 to 1.14)	
Safety outcomes				
Major bleeding				0.017
0-5 drugs	1.27 (75)	2.55 (149)	0.50 (0.38 to 0.66)	
6-8 drugs	2.06 (115)	2.88 (152)	0.72 (0.56 to 0.91)	
≥9 drugs	3.55 (137)	4.21 (161)	0.84 (0.67 to 1.06)	
Major bleeding: intracranial				0.37
0-5 drugs	0.37 (22)	0.71 (42)	0.53 (0.31 to 0.88)	
6-8 drugs	0.34 (19)	0.79 (42)	0.43 (0.25 to 0.74)	
≥9 drugs	0.28 (11)	0.97 (38)	0.29 (0.15 to 0.56)	
Major bleeding: gastrointestinal				0.18
0-5 drugs	0.36 (21)	0.59 (35)	0.60 (0.35 to 1.03)	
6-8 drugs	0.64 (36)	0.79 (42)	0.81 (0.52 to 1.26)	
≥9 drugs	1.23 (48)	1.08 (42)	1.14 (0.75 to 1.72)	
Clinically relevant non-major bleeding				0.65
0-5 drugs	1.73 (101)	2.44 (142)	0.71 (0.55 to 0.92)	
6-8 drugs	1.93 (108)	3.05 (159)	0.64 (0.50 to 0.81)	
≥9 drugs	2.83 (109)	3.78 (143)	0.75 (0.59 to 0.96)	
Any bleeding				0.83
0-5 drugs	14.54 (747)	20.45 (995)	0.72 (0.66 to 0.80)	
6-8 drugs	17.57 (835)	25.77 (1073)	0.70 (0.64 to 0.76)	
≥9 drugs	24.64 (774)	35.19 (992)	0.72 (0.65 to 0.79)	
Net benefit outcomes				
Stroke/systemic embolism/major bleeding/all cause death				0.10
0-5 drugs	4.52 (286)	5.97 (379)	0.76 (0.65 to 0.88)	
6-8 drugs	6.05 (361)	7.15 (408)	0.85 (0.73 to 0.97)	
≥9 drugs	8.70 (362)	9.14 (381)	0.95 (0.83 to 1.10)	



Характеристика ПОАК при применении для профилактики инсульта при ФП на основании непрямого сравнения с варфарином

	ЭФФЕКТИВНОСТЬ		БЕЗОПАСНОСТЬ			
ОАК	превосходящая варфарин в снижении риска инсульта/СЭ	↓ общей смертности	↓ ВЧК	↓ «больших кровотечений»	↓ «больших» и «малых» кровотечений	Увеличение ЖКТ кровотечений
Дабигатран 150 мг vs варфарин	✓		✓		✓	✓
Дабигатран 110 мг vs варфарин			✓	✓	✓	НЕТ
Ривароксабан vs варфарин			✓			✓
Апиксабан vs варфарин	✓	✓	✓	✓	✓	НЕТ

Прямых сравнительных исследований ПОАК не проводилось, непрямое сравнение может иметь высокий риск допущений

Lip G.Y.H., J Am Coll Cardiol 2012; 60: 738–746.; Potpara T.S., Adv Ther 2012; 29(6): 491–507.
Connolly et al. N Engl J Med 2011; 364: 806–817.

Это информация к размышлению…

А выбор – за Вами!

Спасибо за внимание!