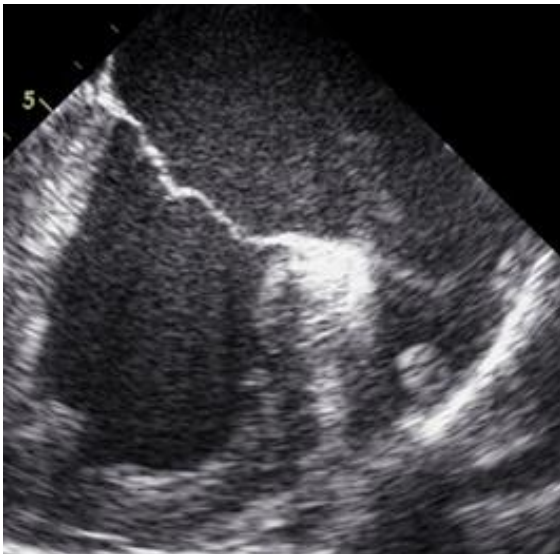




Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования
«Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации

Алгоритм назначения антикоагулянтов при фибрилляции предсердий: ИТОГИ 2017



Москва, 11.11.17

И.В.Зотова
Кафедра терапии, кардиологии
и функциональной диагностики
ФГБУ ДПО «ЦГМА»
УД Президента РФ

1. Оценить показания к АК
2. Оценить риск кровотечений
3. Оценить противопоказания к АК
4. Определить длительность терапии АК
5. Выбрать препарат
6. Выбрать правильную дозу препарата

1. Оценка

CHADS₂-VASc
Застойная ХСН
АГ
Возраст ≥75 лет
СД 2
ИМБ/ТИА/инсульт
ССЗ
Возраст 65-74
Женский пол
Сопутствующий

Абсолютные
Противопоказания
Геморрагический
Механический
Документирован
ХПН (потребность
диализа)
Печеночная недостаточность
Печеночная недостаточность
Печеночная недостаточность
НАЗНАЧЕНИЕ
ПРИНИМАНИЕ

☐ - срочная
антикоагуляция
☐ - срочная
антикоагуляция
после операции
на клапанах
сердца

☐ - срочная
антикоагуляция
после операции
на клапанах
сердца

☐ - плановая **кафарин** (длительность приступа М.А. (фибрилляция/трепетание) ≥48 часов/минимум), независимо от наличия CHADS₂-VASc: 2 недели эффективной **антикоагуляции** до **кафарина** (МНО в целевом диапазоне от 2,0 до 3,0) или **кафарина** 150 мг 2 р/д или 110 мг 2 р/д (см. п.5 текста). После **кафарина** продолжить антикоагуляцию 4 недели (CHADS₂-VASc=0) или пожизненно (CHADS₂-VASc≥1). После **кафарина** возможно назначение **кафарина** или любого из НОАК.

☐ - **кафарин** не планируется: CHADS₂-VASc=0 - антикоагулянты не назначаются; CHADS₂-VASc≥1 - пожизненный прием при отсутствии противопоказаний (**кафарин** или НОАК см. п.5). Ривексатический порошок сердца протезированные клапаны сердца - пожизненный прием независимо от наличия CHADS₂-VASc при отсутствии противопоказаний (**кафарин**).

7-8	/	/	/
9-8	/	/	/
11-8	/	/	/
14-8	/	/	/

Шаг №1: оценка показаний к антикоагулянтам у пациента с ЛЮБОЙ формой фибрилляции или трепетания предсердий – итоги 2017

Механические протезы клапанов сердца



- всем без противопоказаний:
- АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Ревматические пороки сердца, ГКМП, биологические протезы клапанов, реконструктивные внутрисердечные операции, ~~неревматические пороки~~



- всем без противопоказаний:
- АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Отсутствие значимой патологии клапанов сердца



- выбор зависит от степени риска – оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc

Как оценить риск инсульта при «неклапанной» ФП?



- $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ (мужчины) ≥ 3 (женщины) – высокий риск
- $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 1$ (мужчины) 2 (женщины) – умеренный риск
- $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 0$ (мужчины) 1 (женщины) – низкий риск, анти тромботические препараты не назначаются

$\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$	
Застойная сердечная недостаточность / ФВ ЛЖ $\leq 40\%$	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст ≥ 75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт / ТИА / ТЭ в анамнезе	2
СС заболевание [инфаркт миокарда в анамнезе, заболевания периферических артерий, атероматоз аорты]	1
Женский пол	1
Возраст 65-74	1

ATRIA: новая шкала для оценки риска инсульта

Фактор риска	нет НМК в анамнезе	есть НМК в анамнезе
Возраст ≥ 85 лет	6	9
75-84	5	7
65-74	3	7
Моложе 65	0	8
Женский пол	1	1
СД	1	1
ЗСН	1	1
АГ	1	1
Протеинурия	1	1
СКФ менее 45	1	1

CHA ₂ DS ₂ -VA	
Застойная сердечная недостаточность / ФВ ЛЖ $\leq 40\%$	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст ≥ 75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт / ТИА / ТЭ в анамнезе	2
СС заболевание [инфаркт миокарда в анамнезе, заболевания периферических артерий, атероматоз аорты]	1
Женский пол	±
Возраст 65-74	1

Низкий риск 0-5 баллов (менее 1% в год)
 Промежуточный риск 6 баллов (1-2% в год)
 Высокий риск более 7 баллов (более 2% в год)

Профилактика тромбоэмболических осложнений при ФП, ESC 2016 – без изменений в 2017!!!

АК рекомендованы всем пациентам мужского пола с ФП если CHA₂DS₂-VASc ≥2	I A
АК рекомендованы всем пациенткам женского пола с ФП если CHA₂DS₂-VASc ≥3	I A
Мужчины с ФП и CHA ₂ DS ₂ -VASc=1 на основании оценки риска кровотечения и предпочтений пациента следует рассмотреть использование АК	IIa B
Женщины с ФП и CHA ₂ DS ₂ -VASc=2 на основании оценки риска кровотечения и предпочтений пациента следует рассмотреть использование АК	IIa B
Механические протезы клапанов сердца, умеренный/тяжелый митральный стеноз – антагонисты витамина К	I B
ГКМП у пациента с ФП – обязательно назначение АК	I B
У пациентов с ФП без факторов риска (мужчины и женщины) антитромботические препараты не назначаются	III B
Правила назначения антикоагулянтов при трепетании предсердий такие же, как при ФП	I B
Монотерапия антиагрегантами не рекомендуется ни при каком риске инсульта	III A

▪ - отказ от назначения антикоагулянтов при значении CHA2DS2-VASc $\geq$ 1: ДААТ (АСК 75-100 мг + клопидогрел 75 мг) или монотерапия АСК 75-325 мг (при высоком риске кровотечений). Отказ оформляется на отдельном бланке по стандартным правилам – см. приложение 11

В случае отсутствия противопоказаний/отказа и не назначения антикоагулянтов указать причину_____

Отказ от видов медицинских вмешательств, включенных в Перечень определенных видов медицинских вмешательств, на которые граждане дают информированное добровольное согласие при выборе врача и медицинской организации для получения первичной медико-санитарной помощи

Я, _____
(Ф.И.О. гражданина)

«__» _____ г. рождения, зарегистрированный по адресу: _____
(адрес места жительства гражданина либо законного представителя)

при оказании мне первичной медико-санитарной помощи в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения города Москвы» отказываюсь от следующих видов медицинских вмешательств, включенных в Перечень определенных видов медицинских вмешательств, на которые граждане дают информированное добровольное согласие при выборе врача и медицинской организации для получения первичной медико-санитарной помощи, утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 апреля 2012 г. № 390н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 5 мая 2012 г. г. № 24082) (далее – виды медицинских вмешательств):

___назначение антикоагулянтных препаратов для снижения риска развития инсульта_____
(наименование вида медицинского вмешательства)

Медицинским работником _____
(должность, Ф.И.О. медицинского работника)

в доступной для меня форме мне разъяснены возможные последствия отказа от вышеуказанных видов медицинских вмешательств, в том числе вероятность развития осложнений заболевания (состояния). Мне разъяснено, что при возникновении необходимости в осуществлении одного или нескольких видов медицинских вмешательств, в отношении которых оформлен настоящий отказ, я имею право оформить информированное добровольное согласие на такой вид (такие виды) медицинского вмешательства.

(подпись) (Ф.И.О. гражданина или законного представителя гражданина)

(подпись) (Ф.И.О. медицинского работника)

«__» _____ г.
(дата оформления)

Баллы

H 1

A 1 или 2

S 1

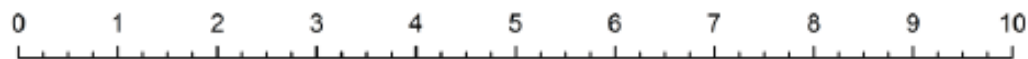
B 1

L 1

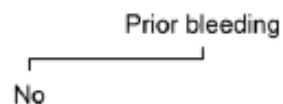
E 1

D 1 или 2

Points



Prior bleeding



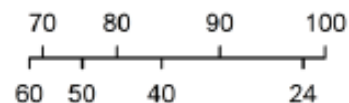
Age



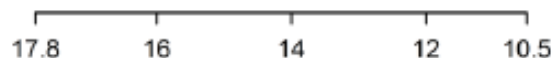
Troponin T (ng/L)



CKD-EPI (mL/min)



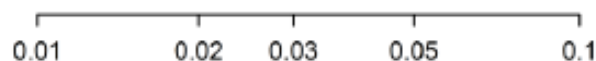
Hemoglobin (g/dL)



Total Points



1-year risk of major bleeding



3-year risk of major bleeding



Шкала ABCS

ng/dL –
цин),
<36%
ми

GFR <

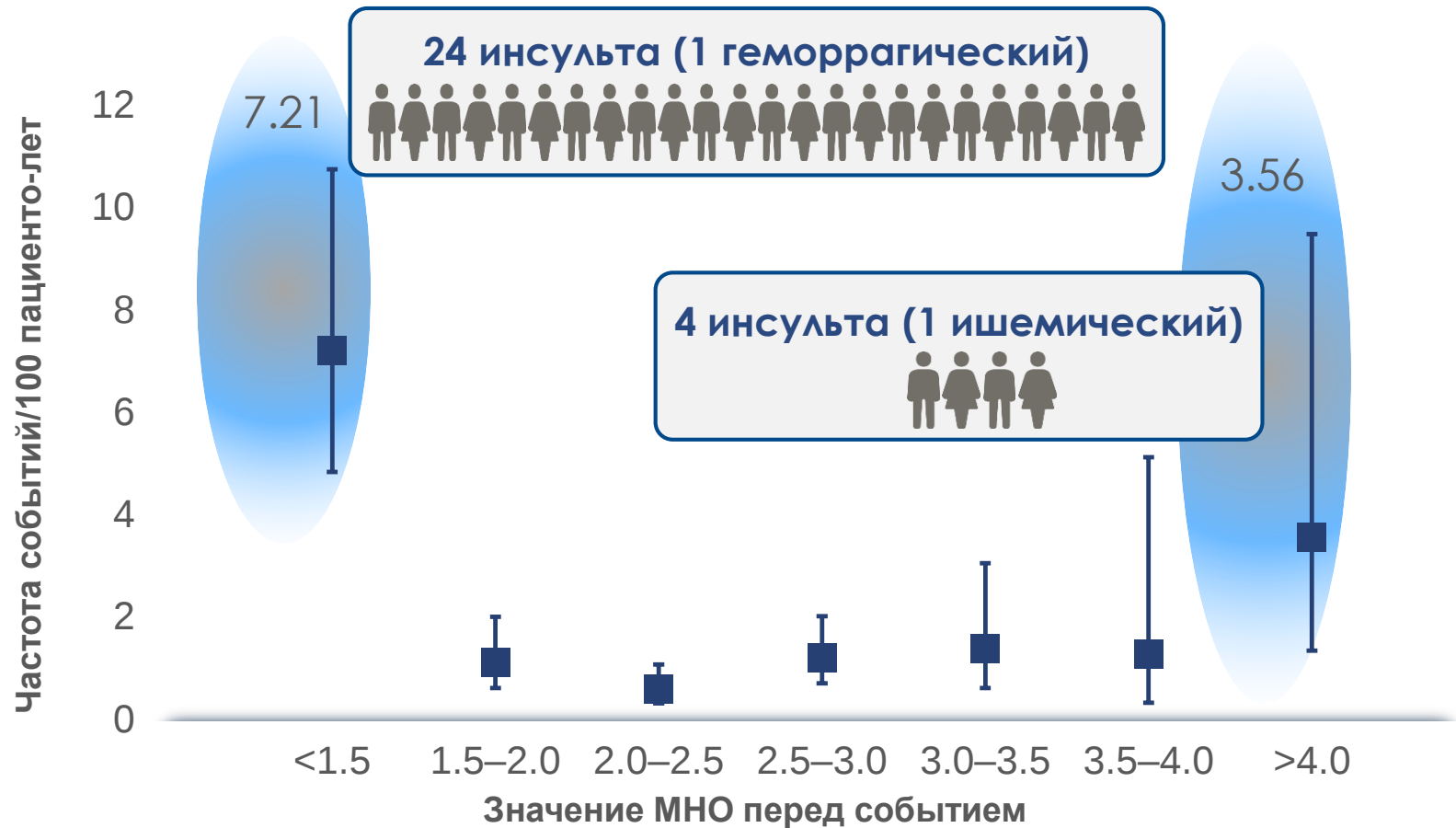
ных

Шаг№2 Оценить риск развития кровотечений для коррекции риска - 2017

Модифицируемые факторы риска	Немодифицируемые факторы риска
АГ (систолическое АД > 160 мм рт.ст.)	Возраст (>65 лет) (≥75 лет)
Лабильное МНО (ВЦД < 60%)	Тяжелое кровотечение в анамнезе
НПВС/антиагреганты	Инсульт в анамнезе
≥8 порций алкоголя в неделю	Гемодиализ/трансплантация почки
Потенциально модифицируемые факторы риска	Цирроз печени
Анемия	Онкологические заболевания
Почечная или печеночная недостаточность	Генетические факторы (CYP2C9, VKORC)
Тромбоцитопения	
Два и более некорректируемых ФР – высокий риск развития кровотечений (АССР. 2016)	Биомаркеры: Вч тропонин Ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15) Креатинин/СКФ

GARFIELD-AF: пациенты с недостаточной антикоагуляцией имеют значительно более высокий риск неблагоприятных исходов vs. пациенты с избыточной антикоагуляцией

- Частота инсульта/системной эмболии в течение 1 года*



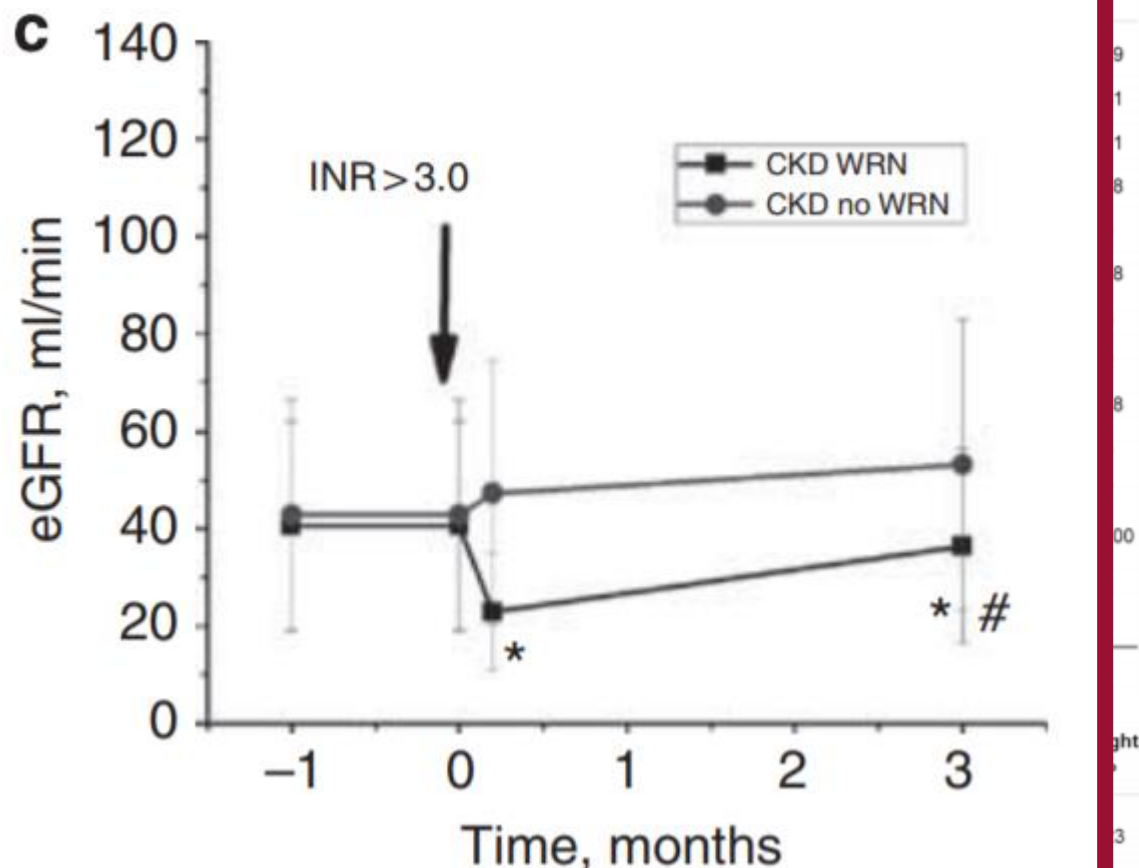
2010–2014 (Когорты 1–3) N=28,624; *учитывались события в течение 30 дней с момента последнего измерения МНО

Шаг №3: оценить противопоказания к антикоагулянтам – 2017

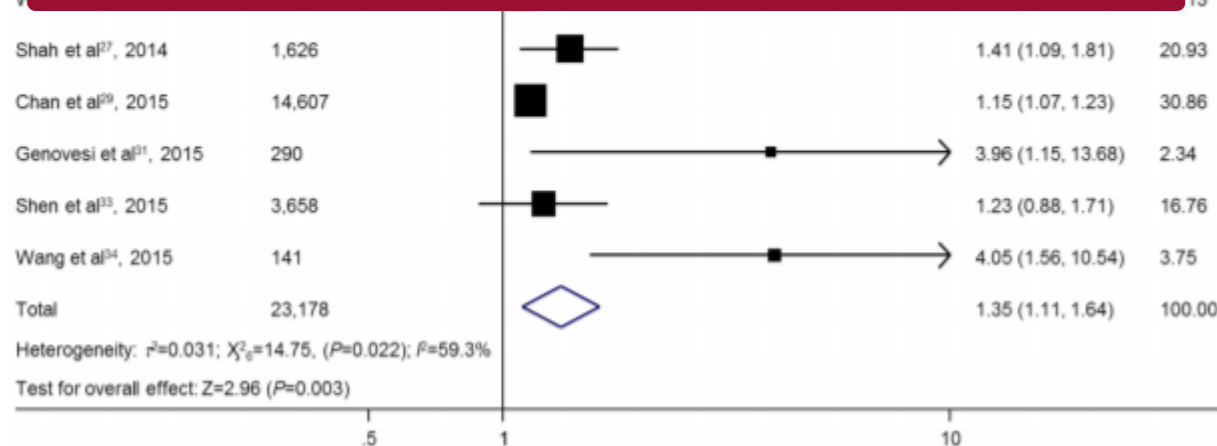
Абсолютные		Относительные	
Продолжающееся кровотечение		Геморрагический инсульт (7 дн.и более) – оптимально возобновить через 4-8-10 недель?!	
Геморрагический инсульт (менее 7 дн)		Ишемический инсульт (3 – 28 дн)	
Ишемический инсульт (менее 3 дн)		Гемофилия/геморрагические диатезы/тромбоцитопения/анемия/дефицит пр. С и S/ др. болезни крови	
Документированная аллергия		Опухоль/травма спинного мозга	
Печёночная недостаточность (С по Чайлд-Пью)		Операция/ биопсия в предшествующие 6 нед, пункция артерии	
Потребность в гемодиализе		Внутренние кровотечения в предшествующие 3 мес (после ЖКК возобновить на 7-15 день)	
При наличии любого из относительных противопоказаний – РЕШЕНИЕ О НАЗНАЧЕНИИ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИНИМАЕТ КОНСИЛИУМ		Цирроз печени с ВРВ пищевода/печеночная недостаточность	
		Аневризма аорты, перикардит, инфекционный эндокардит	
		Злокачественные новообразования	
		Неконтролируемая АГ	
		Беременность, менструации	
		Склонность к падениям/травмоопасная деятельность	
		Потребность в гемодиализе	

openheart Efficacy and safety of warfarin in dialysis patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis

Surapon Nochaiwong,^{1,2} Chidchanok Ruengorn,^{1,2} Rattanaorn Awiphan,¹ Phongsak Dandecha,³ Kajohnsak Noppakun,⁴ Arintaya Phrommintikul⁵



- 14 исследований
- 37349 больных на гемодиализе
- 12529 (33,5) получают варфарин
- Группа сравнения – АСК, ДААТ, нет



<http://www.kidneyinternational.org>
© 2011 International Society of Nephrology

original article

see commentary on page 131

Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate

Sergey V. Brodsky¹, Tibor Nadassdy¹, Brad H. Rovin², Anjali A. Satoskar¹, Gyongyi M. Nadassdy¹, Haifeng M. Wu¹, Udayan Y. Bhatt² and Lee A. Hebert²

¹Department of Pathology, Ohio State University, Columbus, Ohio, USA and ²Department of Medicine, Ohio State University, Columbus, Ohio, USA

Желательно не назначать АК после ВЧК

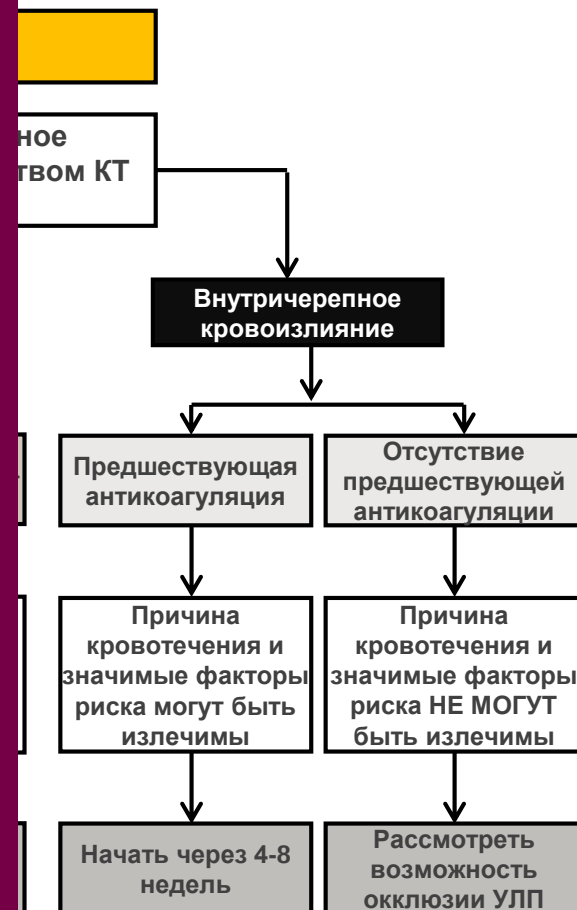
- ВЧК на низкой/адекватной дозе ПОАК или без АК
- Пожилой возраст
- Неконтролируемая АГ
- Кортикальное кровоизлияние
- Тяжелое ВЧК
- Множественные микрокровоизлияния (>10)
- Причина ВЧК не может быть устранена
- Алкоголизм
- Необходимость ДААТ

Рассмотреть возобновление АК после ВЧК

- ВЧК на фоне варфарина, особенно если была передозировка
- Травматический генез или другая устранимая причина
- Молодой возраст
- Хороший контроль АГ
- Кровоизлияния в базальные ганглии
- Минимальное вовлечение белого вещества мозга
- Хирургически удаленная субдуральная гематома
- Субарахноидальное кровотечение из аневризмы при ее клипировании
- Очень высокий риск ишемического инсульта

EHRA Practical Guide 2015

и геморрагического или
пунктов, принимающих НОАК



Heidbuchel et al. Europace 2015
doi:10.1093/europace/euv309

Мнение экспертов:



Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis

Sigrun Halvorsen¹*, Robert F. Storey², Bianca Rocca³, Dirk Sibbing⁴

- Обязательно временно прекратить прием АК у больных с тяжелым кровотечением до тех пор, **пока источник кровотечения не будет устранен**– IC
- Возобновление АК после тяжелого кровотечения (источник устранен!!!) должно быть **рассмотрено у ВСЕХ больных** (коррекция факторов риска, смена АК режима? использование окклюдеров?)
- Сроки возобновления – **в большинстве случаев – через 7 дней** (как только тромботический риск превышает риск кровотечения)
- Анемия – возможно, при уровне гемоглобина более 70 г/л, при тщательной оценке ожидаемых пользы и риска
- Тромбоцитопения – возможно, при уровне тромбоцитов более 50? (100?) при отсутствии геморрагического синдрома, после тщательной оценке ожидаемых пользы и риска

Мнение экспертов:

Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of

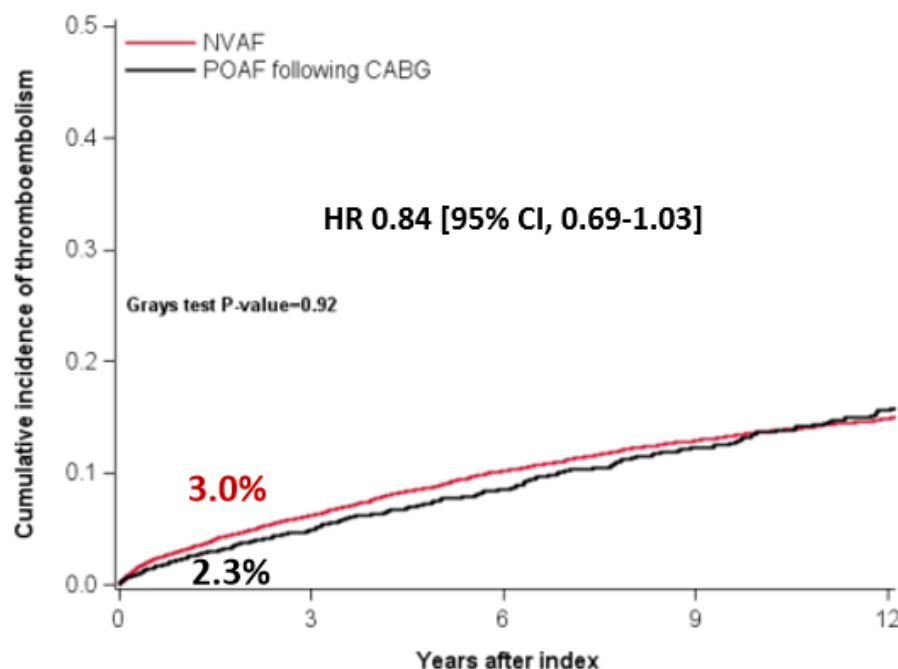
ISTH, 2013 Тромбоцитопения у пациентов с ВТЭ

- Тромбоциты <50 в первый месяц от развития эпизода тромбоза – трансфузия тромбоцитомассы (до уровня тромбоцитов более 50) и назначение полной дозы антикоагулянтов или установка кава-фильтра
- Тромбоциты 25-50 (после первого месяца) – 50% доза антикоагулянта или использование профилактических доз НМГ
- Тромбоциты <25 (после первого месяца) – не использовать антикоагулянты

Шаг 4: длительность терапии

- При наличии умеренного/высокого риска инсульта – на неопределенно

Post-discharge anticoagulation therapy was initiated in 8.4% and 42.8% in the POAF and NVAF group, respectively

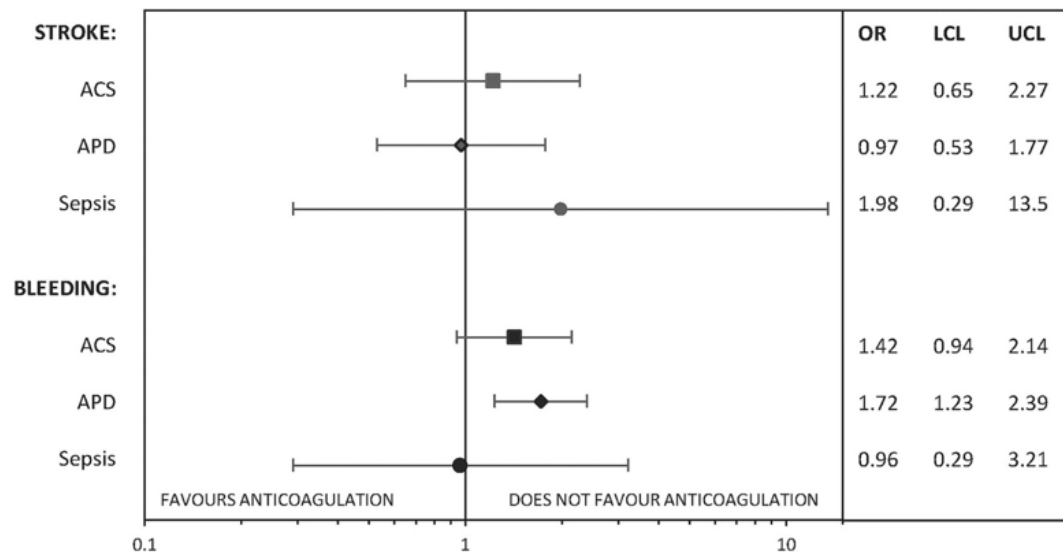


- ФП при АКШ – 6 месяцев АК (2016)/пожизненно? (2017)
- ФП после некардиохирургических операций – стандартный подход к антикоагулянтам

«Вторичная» ФП и антикоагулянты:

- ФП на фоне ОКС – 827 больных, острая респираторная патология (ХОБЛ, пневмония, грипп) 1375.
- АК назначены 38.4% с ОКС, 34.1% с ОРП, 27.7% с сепсисом
- Период наблюдения 3,1-3,6 лет
- Инсульт - 5.4% (ОКС), 3.9% (ОРП) и 5.9% (сепсис)
- Кровотечения – 13,5% (ОКС), 13,4% (ОРП) и 19,6% сепсис

- Quon MJ, Behlouli H, Pilote L. Anticoagulant use and risk of ischemic stroke and bleeding in patients with secondary atrial fibrillation with acute coronary syndrome, acute pulmonary disease, or sepsis. *J Am Coll Cardiol EP*. 2017;Epub ahead of print



Клиническая ситуация	$CHA_2DS_2-VASc=0$, Не «клапанная» МА	$CHA_2DS_2-VASc \geq 1$, ГКМП, «клапанная» МА
Кардиоверсия пароксизм МА <48 ч (12-24 ч???)	Антикоагулянт может быть назначен перипроцедурно?	Антикоагулянт неопределенно долго
Кардиоверсия по экстренным показаниям МА >48 ч - ЧПЭХО-КГ!	НФГ или НМГ, затем антикоагулянт на месяц	Антикоагулянт неопределенно долго
Плановая кардиоверсия >48 ч (>24???)	ЧПЭхоКГ или 3 недели эффективной антикоагуляции, затем антикоагулянт 4 нед после КВ	ЧПЭхоКГ или 3 недели эффективной антикоагуляции, затем антикоагулянт неопределенно долго
Кардиоверсия не планируется	Антикоагулянт не назначается	Антикоагулянт неопределенно долго

Антикоагулянт – НМГ/НФГ в дозах для лечения ВТЭ, варфарин или **ПОАК (стандартные дозы)**

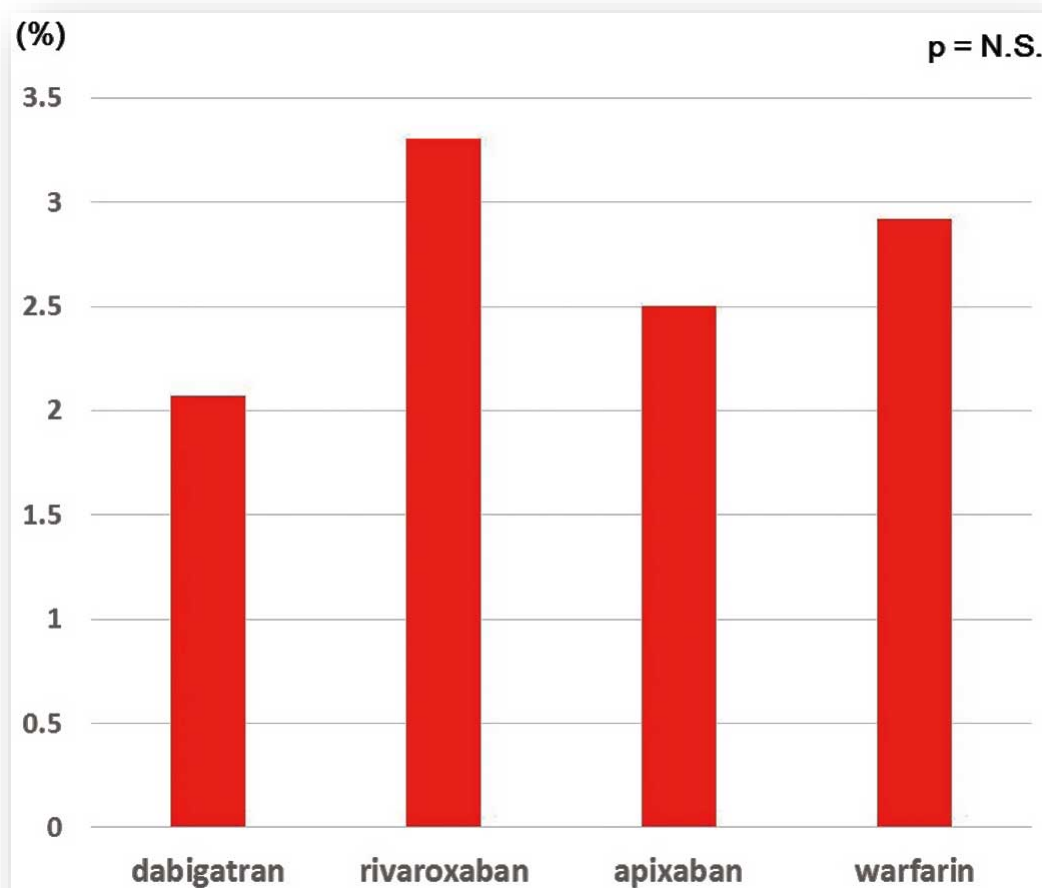
Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1

Hans-Christoph Diener^{1*}, James Aisenberg², Jack Ansell³, Dan Atar⁴, Günter Breithardt⁵, John Eikelboom⁶, Michael D. Ezekowitz^{7,8,9}, Christopher B. Granger¹⁰, Jonathan L. Halperin¹¹, Stefan H. Hohnloser¹², Elaine M. Hylek¹³, Paulus Kirchhof^{14,15}, Deirdre A. Lane¹⁶, Freek W.A. Verheugt¹⁷, Roland Veltkamp¹⁸, and Gregory Y.H. Lip^{19,20}

Выбор антикоагулянта для кардиоверсии

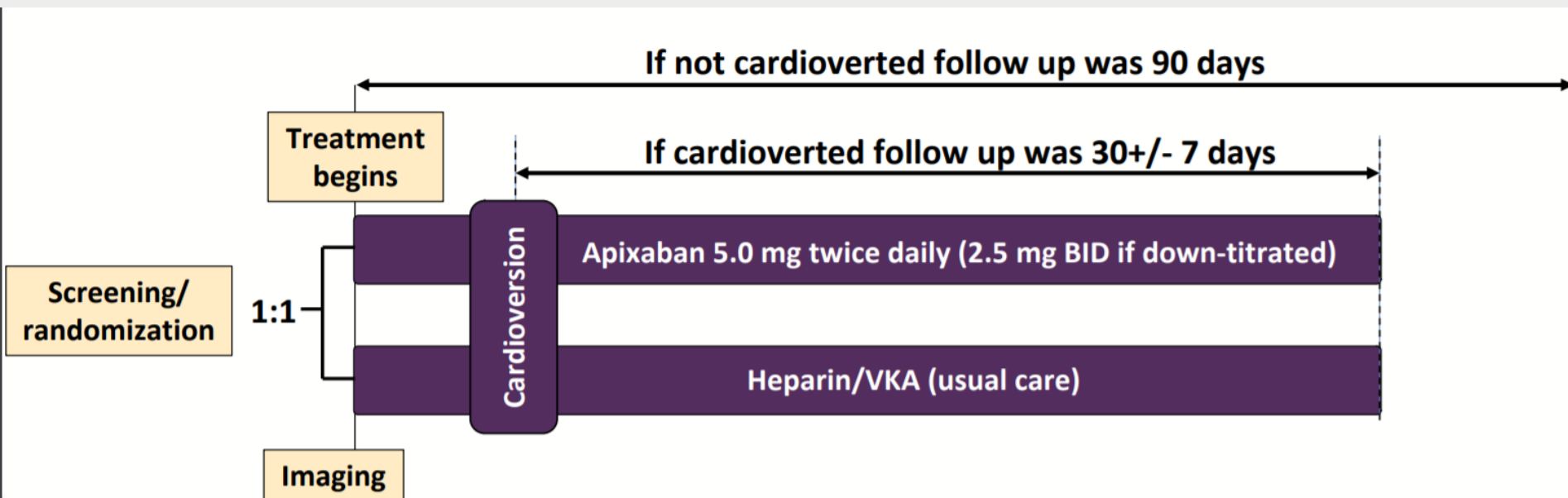
Первый выбор	Варфарин остается стандартным препаратом для ведения при кардиоверсии
	Данные по новым антикоагулянтам позволяют использовать их в качестве альтернативы
Комментарий	Данные Post hoc анализа свидетельствуют, что между апиксабаном, дабигатраном и ривароксабаном нет различий в эффективности и безопасности при выполнении кардиоверсии

ПОАК не хуже варфарина по
предотвращению тромбоза ушка левого
предсердия (после 3 недель терапии, n=559)



(Kawabata, Goya et al. 2017)

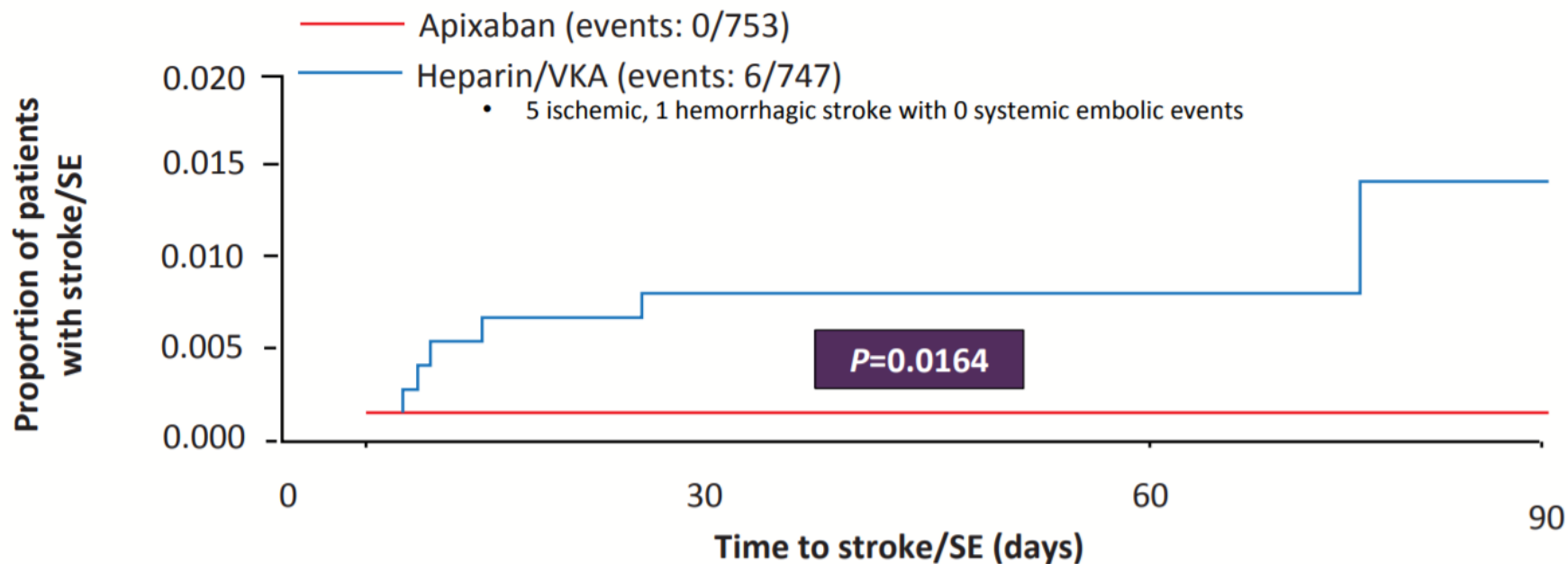
Апиксабан для кардиоверсии (EMANATE study)



- За 2 часа до кардиоверсии – 10 мг апиксабана (5 мг при наличии критериев снижения дозы)
- Затем 5 мг 2 р\д (или 2,5 мг 2 р\д)

Апиксабан для кардиоверсии

Stroke/Systemic Embolic Outcomes



Number at risk

Apixaban	752	6145	199	55
Heparin/VKA	747	65	231	88

One patient's additional ITT population.

had SE.

	Apixaban Total (n=735)	Apixaban Loading Dose Subset (n=342)	Heparin/VKA Total (n=721)
Major bleeds	3	(1)	6
Clinically relevant non-major bleeds	11	(4)	13

Выбор антикоагулянта: ключевые моменты

Риск
кровотечений

**Риск
инсульта**

Особенности
больного/
коморбидность

Предпочтения
пациента

**Тип АК
Препарат/доза**

Лекарственные
взаимодействия



**Доказанная долгосрочная
эффективность/безопасность**



**Оптимальный выбор: макс снижение риска инсульта (любого типа) без
ущерба безопасности**

ПОАК и ФП - нет доказательной базы (1)



Management of atrial fibrillation in patients with VHD

ESC, 2017



Recommendations	Class	Level
Anticoagulation		
ПОАК могут рассматриваться как альтернатива АВК у больных с аортальным стенозом, аортальной или митральной недостаточностью при наличии у них ФП	IIa	B
ПОАК могут рассматриваться как альтернатива АВК через 3 месяца после хирургической или транскатетерной имплантации биологического протеза аортального клапана	IIa	C
ПОАК не должны назначаться пациентам с умеренным или тяжелым митральным стенозом	III	C
ПОАК противопоказаны больным с механическими протезами клапанов	III	B

ПОАК и ФП - нет доказательной базы (2)

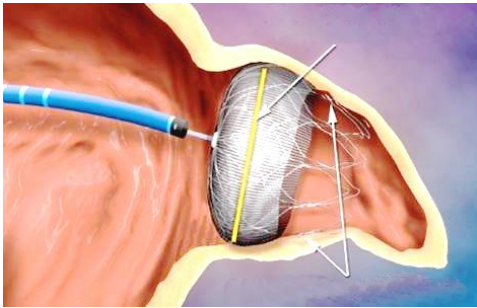
ПОАК при клапанной патологии и кардиомиопатиях (EHRA, 2015)

Заболевание	Возможность ПОАК
Механические клапаны	Однозначно нет
Умеренный и тяжелый МС ревматического генез	Однозначно нет
Легкий/умеренный порок другого типа (не ревматический)	Возможно
Тяжелый АС	Возможно? (данных не достаточно)
Биологические протезы	Возможно? (после 3 месяцев приема варфарина) – данных не достаточно
Валвулопластика МК	Возможно? (после 3-6 месяцев приема варфарина) – данных не достаточно
ГКМП	Возможно?, нет данных проспективных исследований
Чрескожная пластика/имплантация АК	Возможно?, нет данных проспективных исследований

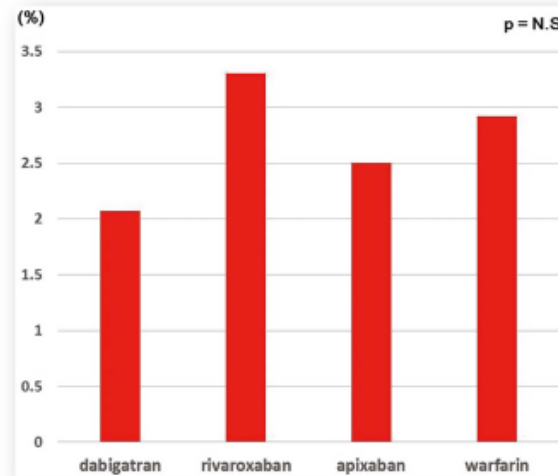
ПОАК и ФП - нет доказательной базы (3)



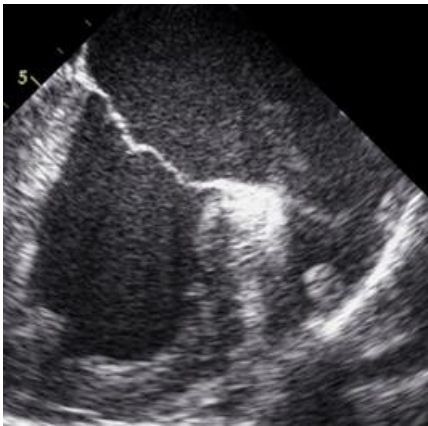
- Тромбоз ЛЖ: варфарин на 6 месяцев, затем УЗИ-контроль
- Имплантация окклюдера в УЛП: варфарин на 1,5-3 месяца
- Тромб в ушке ЛП: любой антикоагулянт!?



ПОАК не хуже варфарина по предотвращению тромбоза ушка левого предсердия (после 3 недель терапии, n=559)



(Kawabata, Goya et al. 2017)



ПОАК и ФП – нет доказательной базы (4)

Оценить функцию почек ДО начала лечения

- СКФ < 15 мл/мин/1,73м² – варфарин (КОНСИЛИУМ!)
ПОАК запрещены
- СКФ 15-29 мл/мин/1,73м² – варфарин или ривароксабан или апиксабан в сниженной дозе (КОНСИЛИУМ!)
- СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73м² – варфарин / или любой ПОАК дабигатран или ривароксабан или апиксабан

**В РКИ с ПОАК не включали
пациентов с ХБП 4-5,
только ФК исследования**

Выбор антикоагулянта, шаг второй: анамнез приема антикоагулянтов

Выбор определенного антикоагулянтного препарата:

- Идеальный ПОАК для любого пациента?
- Алгоритм индивидуализации лечения?

индивидуальный выбор и предпочтения больного

ПОАК: Алгоритм выбора препарата...

Особенности пациента	Выбор НОАК
Пациенты с «неклапанной» ФП моложе 75 лет, при отсутствии ограничений к приему 150 мг дабигатрана	Дабигатран 150
Инсульт в анамнезе на фоне антикоагулянтов	Дабигатран 150
ЖКК в анамнезе/высокий риск развития ЖКК	Дабигатран 110 Апиксабан
Высокий риск ишемического инсульта, HAS-BLED 0-2	Дабигатран 150 мг
Высокий геморрагический риск (HAS-BLED $\geq$ 3)	Дабигатран 110 мг Апиксабан
Пациенты старше 80 лет	Апиксабан
Стабильная коронарная болезнь сердца	Монотерапия
ХБГ	Будьте осторожны, читая медицинские книги. Вы можете умереть от опечатки. Марк Твен
Ситуации, когда принципиален однократный прием ЛП	
	Ривароксабан

Реальная клиническая практика: Дабигатран лучше назначать пациентам, принимающим аторвастатин или розувастатин

Statin	No. (%)		OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
	Cases <i>n</i> = 1117	Controls <i>n</i> = 4465		
Atorvastatin, pravastatin, fluvastatin or rosuvastatin (ref)	984 (88.1)	4069 (91.1)	1.00	1.00
Simvastatin or lovastatin	133 (11.9)	396 (8.9)	1.39 (1.13–1.71)	1.46 (1.17–1.82)

**Association between statin use and ischemic stroke
or major hemorrhage in patients taking dabigatran
for atrial fibrillation**

CMAJ 2016. DOI:10.1503/
cmaj.160303

Tony Antoniou PhD, Erin M. Macdonald MSc, Zhan Yao MSc, Simon Hollands MSc, Tara Gomes MHSc,
Mina Tadrour PharmD PhD, Muhammad M. Mamdani PharmD MPH, David N. Juurlink MD PhD;
for the Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network

РЧА: новые рекомендации 2017

- Соглашение экспертов ряда ведущих медицинских обществ

HRS/EHRA/ECAS/APHRS

Accepted Manuscript



2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation

Hugh Calkins, MD (Chair), Gerhard Hindricks, MD (Vice-Chair), Riccardo Cappato, MD (Vice-Chair), Young-Hoon Kim, MD, PhD (Vice-Chair), Eduardo B. Saad, MD, PhD (Vice-Chair), Luis Aguinaga, MD, PhD, Joseph G. Akar, MD, PhD, Vinay Badhwar, MD, Josep Brugada, MD, PhD, John Camm, MD, Peng-Sheng Chen, MD, Shih-Ann Chen, MD, Mina K. Chung, MD, Jens Cosedis Nielsen, DMSc, PhD, Anne B. Curtis, MD, D. Wyn Davies, MD, John D. Day, MD, André d'Avila, MD, PhD, N.M.S. (Natasja) de Groot, MD, PhD, Luigi Di Biase, MD, PhD, Mattias Duytschaever, MD, PhD, James R. Edgerton, MD, Kenneth A. Ellenbogen, MD, Patrick T. Ellnor, MD, PhD, Sabine Ernst, MD, PhD, Guilherme Fenelon, MD, PhD, Edward P. Gerstenfeld, MS, MD, David E. Haines, MD, Michel Haissaguerre, MD, Robert H. Helm, MD, Elaine Hylek, MD, MPH, Warren M. Jackman, MD, Jose Jalife, MD, Jonathan M. Kalman, MBBS, PhD, Josef Kautzner, MD, PhD, Hans Kottkamp, MD, Karl Heinz Kuck, MD, PhD, Koichiro Kumagai, MD, PhD, Richard Lee, MD, MBA, Thorsten Lewalter, MD, PhD, Bruce D. Lindsay, MD, Laurent Macle, MD, Moussa Mansour, MD, Francis E. Marchlinski, MD, Gregory F. Michaud, MD, Hiroshi Nakagawa, MD, PhD, Andrea Natale, MD, Stanley Nattel, MD, Ken Okumura, MD, PhD, Douglas Packer, MD, Evgeny Pokushalov, MD, PhD, Matthew R. Reynolds, MD, MSc, Prashanthan Sanders, MBBS, PhD, Mauricio Scanavacca, MD, PhD, Richard Schilling, MD, Claudio Tondo, MD, PhD, Hsuan-Ming Tsao, MD, Atul Verma, MD, David J. Wilber, MD, Teichi Yamane, MD, PhD

PII: S1547-5271(17)30590-8

DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012

Reference: HRTM 7159

To appear in: Heart Rhythm

Received Date: 3 May 2017

Recommendation

Если пациент до РЧА принимает варфарин или дабигатран, процедуру РЧА необходимо выполнять без прерывания **варфарина или дабигатрана**

1

A

Если пациент до РЧА ривароксабана, процедуру РЧА необходимо выполнять без прерывания **ривароксабана**

1

B-R

For patients undergoing AF catheter ablation who have been therapeutically anticoagulated with a **NOAC other than dabigatran or rivaroxaban**, performance of the **ablation procedure without withholding a NOAC dose is reasonable.**

2A

B-NR

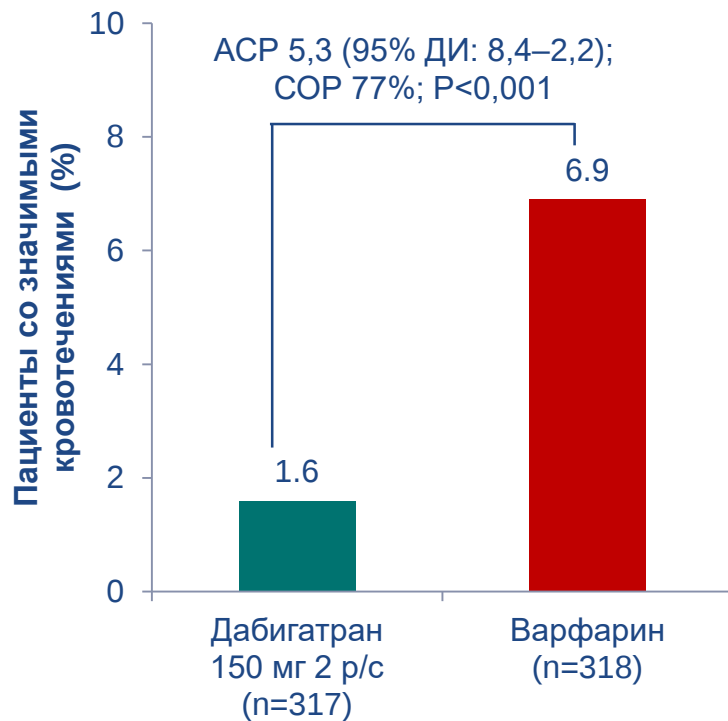
VENTURE-AF небольшое исследование по сравнению ривароксабана с АВК, в котором оценивали частоту нежелательных явлений только в периоде после аблации

Подтвержденный исход, n	Ривароксабан 20 мг 1 р/сут (n=124)	АВК (n=124)
Любое явление	26	25
Любое тромбэмболическое явление	0	2
Ишемический инсульт	0	1
Сосудистая смерть	0	1
Любое кровотечение*	21	18
Значимое кровотечение	0	1
Незначимое кровотечение	21	17
Любое другое нежелательное явление, связанное с процедурой†	5	5

В периоде после аблации частота нежелательных явлений в группе непрерывного лечения ривароксабаном была сходной с частотой нежелательных явлений в группе непрерывного лечения АВК

* Популяция для оценки безопасности, n=123 получали ривароксабаном, n=121 получал АВК ; † Популяция, соответствующая протоколу, n=114 получали ривароксабан, n=107 получали АВК; Cappato et al. Eur Heart J 2015

RE-CIRCUIT™ продемонстрировало более низкий риск значимых кровотечений во время и после абляции при применении дабигатрана по сравнению с варфарином



	Дабигатран	Варфарин
Пациенты с ЗК ISTH, n	5	22
ЗК ISTH, n*	5	23†
Тампонада перикарда	1	6
Перикардальный выпот	1	0
Кровотечение в паховой области	2	2
Гематома в паховой области	0	8
ЖК кровотечение	1	2
Внутричерепное кровотечение	0	2
Псевдоаневризма	0	1
Гематома	0	2
Потребовались медицинские меры	4	21
Вмешательство/процедура	1	11

*Результаты основаны на количестве явлений, а не на количестве пациентов; † Один пациент перенес два подтвержденных ЗК ISTH; ЗК во время абляции и в течение 2 месяцев после абляции; ACP - абсолютное снижение риска; ЗК - значимое кровотечение; COP - снижение относительного риска; Calkins et al. N Engl J Med 2017

RE-CIRCUIT™: Во время непрерывного лечения дабигатраном произошло меньше значимых кровотечений и тромбоэмболических явлений, по сравнению с непрерывным лечением варфарином

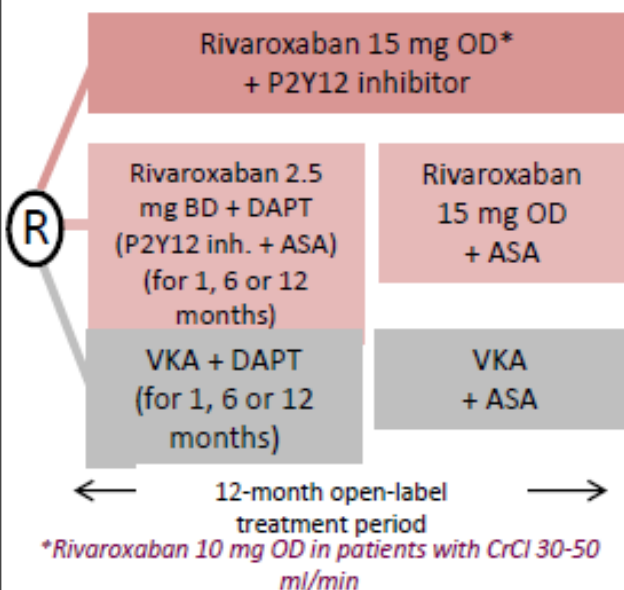
	Дабигатран 150 мг 2 р/сут (n=317)	Варфарин (n=318)
Незначительные кровотечения, n (%)	59 (18,6)	54 (17)
Тромбоэмболические явления, n (%)		
Инсульт/СЭ	0 (0)	0 (0)
ПНМК	0 (0)	1 (0,3)
Значимые кровотечения и тромбоэмболические явления, суммарно, n (%)	5 (1,6)	23 (7,2)

	Overall	ISTH Major Bleeding	
		With	Without
Mean INR before ablation for patients on warfarin		2.4	2.3
Timing of last dabigatran dose before ablation, n (%)			
0 – <4 hrs	131 (41.3)	2 (0.6)	129 (40.7)
4 – <8 hrs	116 (36.6)	3 (0.9)	113 (35.7)
≥8 hrs	62 (19.6)	0 (0)	62 (19.6)
Not reported	8 (2.5)	0 (0)	8 (2.5)

Исследования ПОАК после ЧКВ

PIONEER AF-PCI (rivaroxaban)

2,100 NVAF patients with PCI

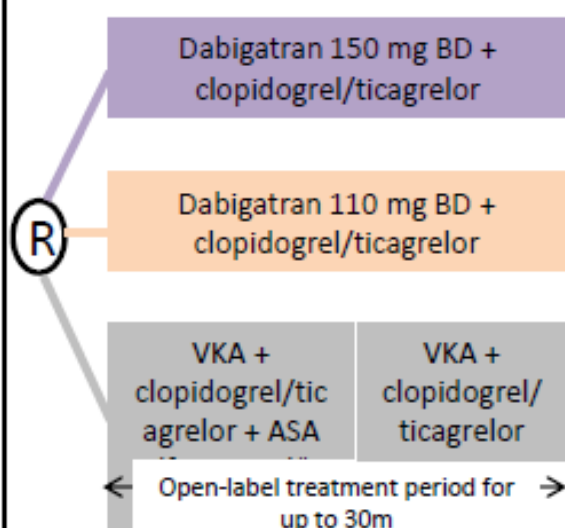


Primary objective: To assess the safety of two rivaroxaban treatment strategies vs the combination of VKA with DAPT

Primary endpoint: TIMI major, minor bleeding or bleeding requiring medical attention (through 12 months)

RE-DUAL PCI (dabigatran)

2,500 NVAF patients with ACS or PCI



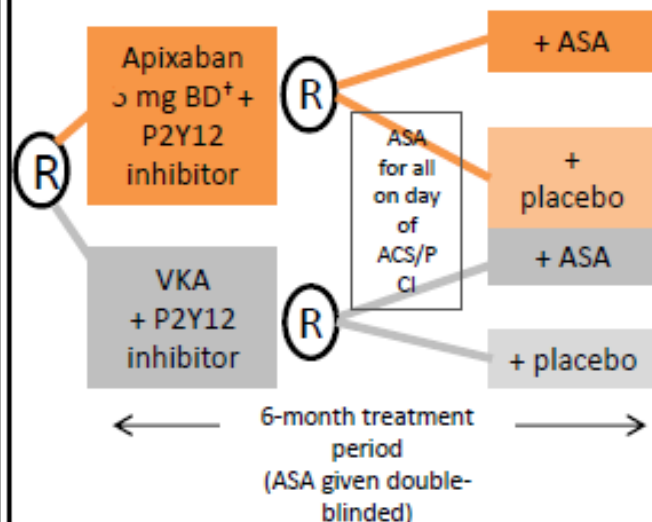
**ASA will be given for 1 month post-randomization 3 months post-DES*

Primary objective: To show non-inferiority of two different doses of dabigatran (150mg BD and 110 mg BD) + single antiplatelet therapy (clopidogrel or ticagrelor) vs the combination of warfarin + DAPT

Primary endpoint: ISTH major bleeding (even-driven)

AUGUSTUS (apixaban)

4,600 NVAF patients with ACS or PCI



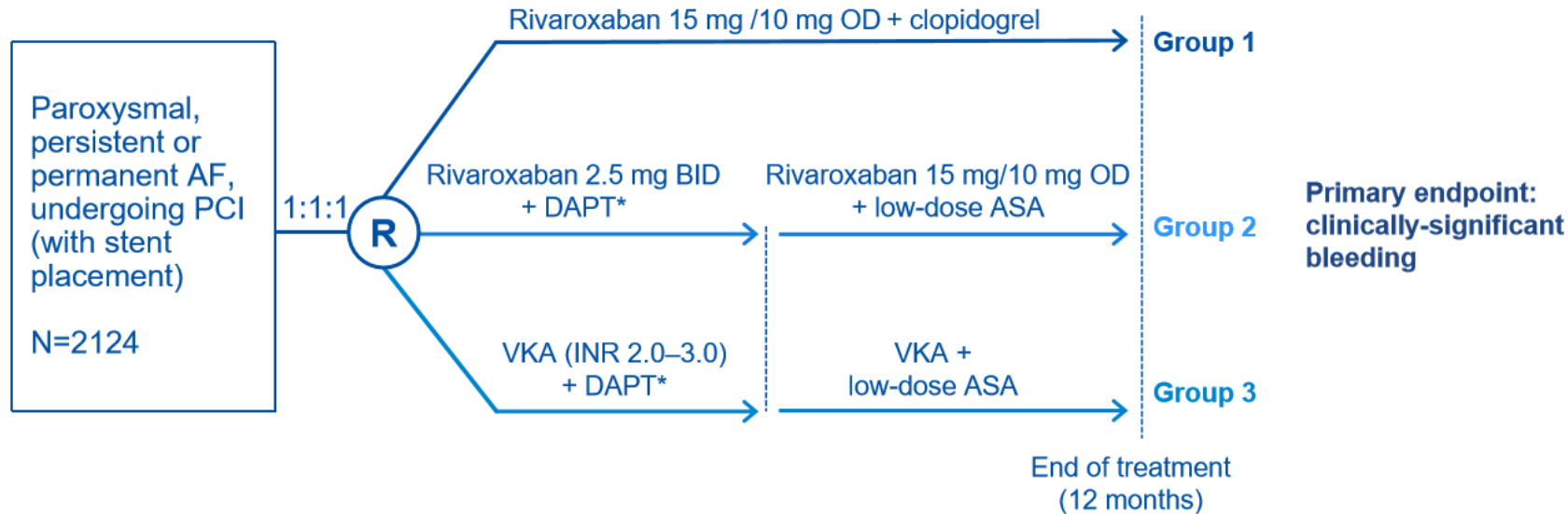
**Apixaban 2.5 mg BD in selected patients.*

Primary objective: To show non-inferiority of apixaban vs VKA in patients with concomitant P2Y12 inhibitor therapy and To show superiority of anticoagulant (VKA or apixaban) plus single antiplatelet therapy (P2Y12 inhibitor) vs anticoagulant plus DAPT (P2Y12 inhibitor + ASA)

Primary endpoint: major/clinically relevant bleeding (through 6 months)

PIONEER AF-PCI compared regimens of rivaroxaban with single or dual antiplatelet therapy

Multicentre, randomized, open-label trial



- Rivaroxaban 2.5 mg BID has not been tested or approved for stroke prevention in AF
- Rivaroxaban 15 mg OD regimen has been tested in 1474 in patients with moderate renal dysfunction (ROCKET-AF)
- Rivaroxaban 15/10 mg OD regimen has been tested in 639 Japanese patients for stroke prevention in AF (J-ROCKET)

*DAPT duration 1, 6 or 12 months (physician choice). DAPT, dual antiplatelet therapy
Gibson et al. Am Heart J. 2015; Gibson et al. N Engl J Med 2016; Hori et al. Circ J 2012

Статистическая сила исследования не предполагала доказательства эффективности изученных стратегий (даже по критерию «не хуже»)

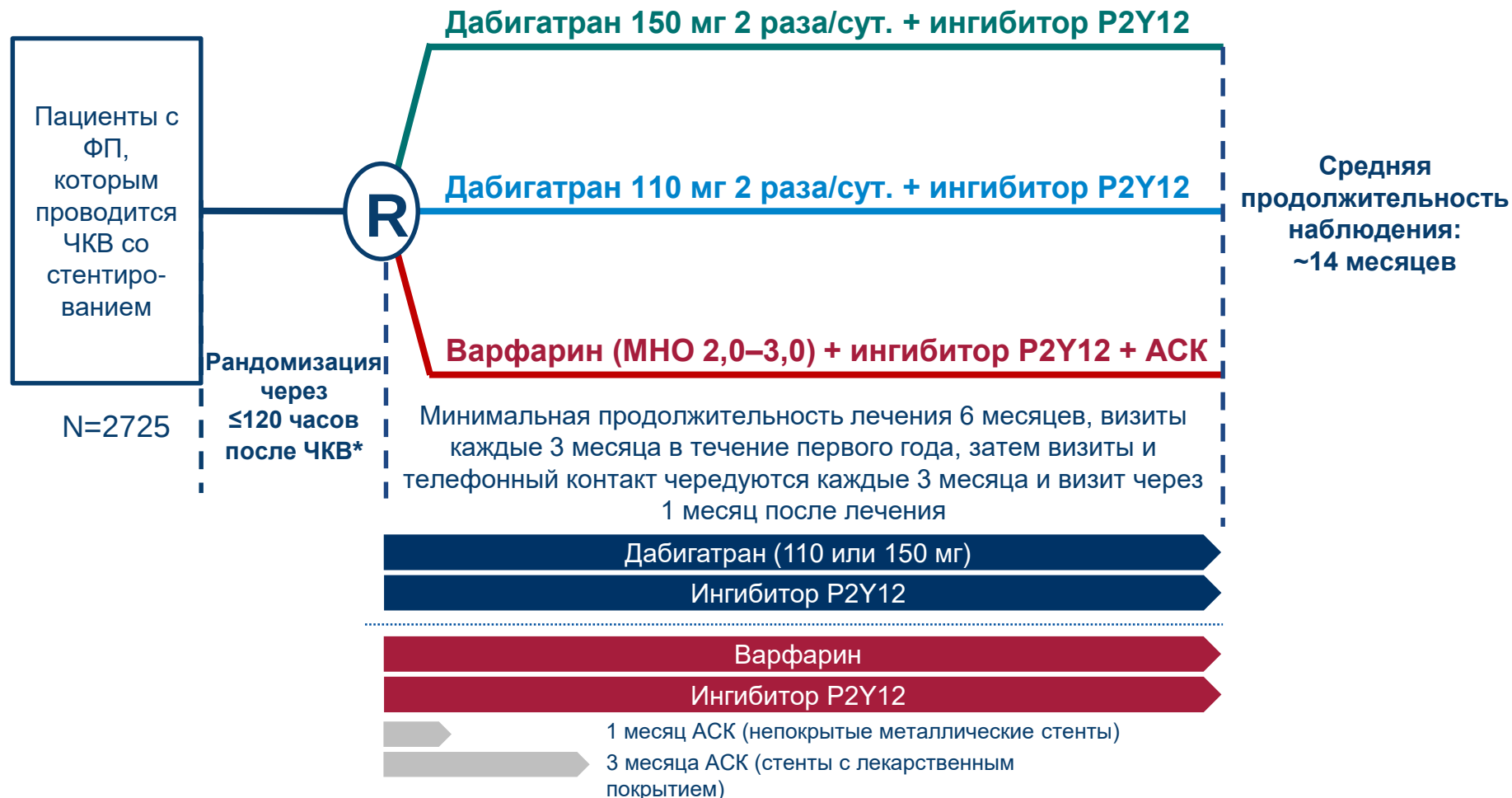
- Нет доказательств эффективности дозы 2,5 мг 2 р/д в снижении риска развития инсульта
- Нет четких доказательств эффективности дозы 15 мг у пациентов с нормальной функцией почек для снижения риска развития инсульта

Дизайн исследования: Многоцентровое рандомизированное открытое исследование в соответствии с дизайном PROBE



RE-DUAL PCI

Пациенты с неклапанной ФП, которым проводится ЧКВ



*Исследуемый препарат должен быть назначен через 5 часов после извлечения проводника и не позднее, чем через 120 часов после ЧКВ (предпочтительно ≤72 часов). PROBE – Проспективное рандомизированное открытое исследование с маскированием конечных точек; R – рандомизация.

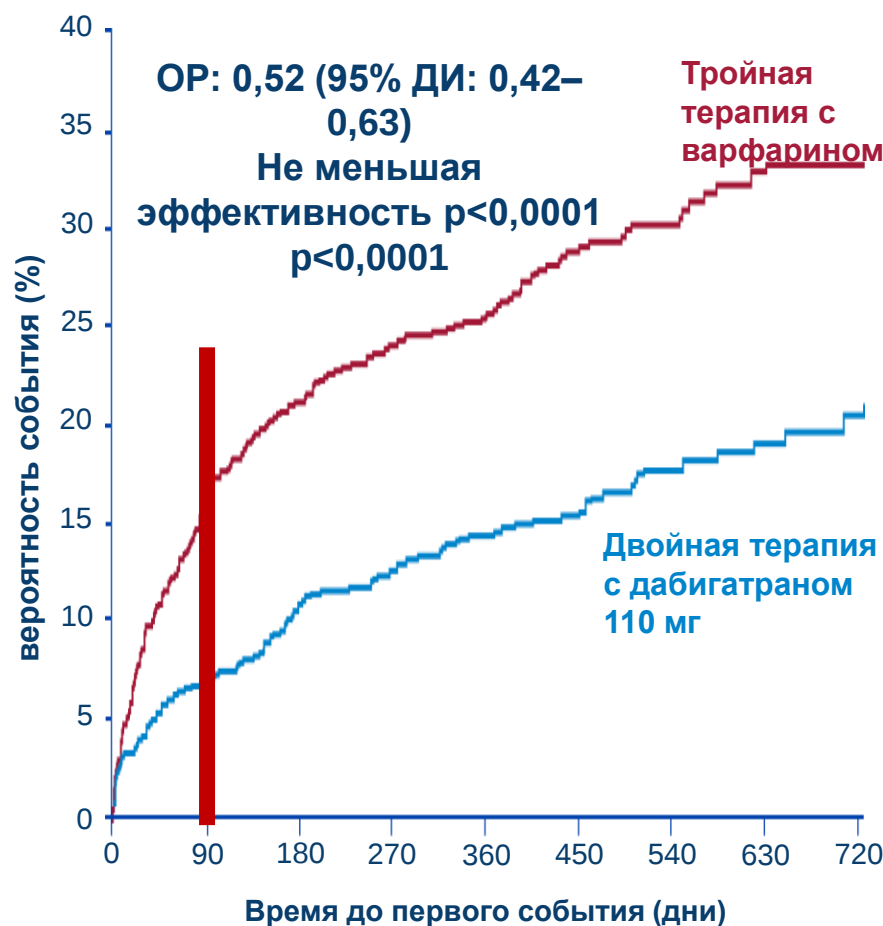
ClinicalTrials.gov: NCT02164864; Cannon et al. Clin Cardiol 2016

Первичная конечная точка: время до развития первого большого или клинически значимого небольшого кровотечения в соответствии с критериями ISTH



RE-DUAL PCI

Пациенты с неклапанной ФП, которым проводится ЧКВ



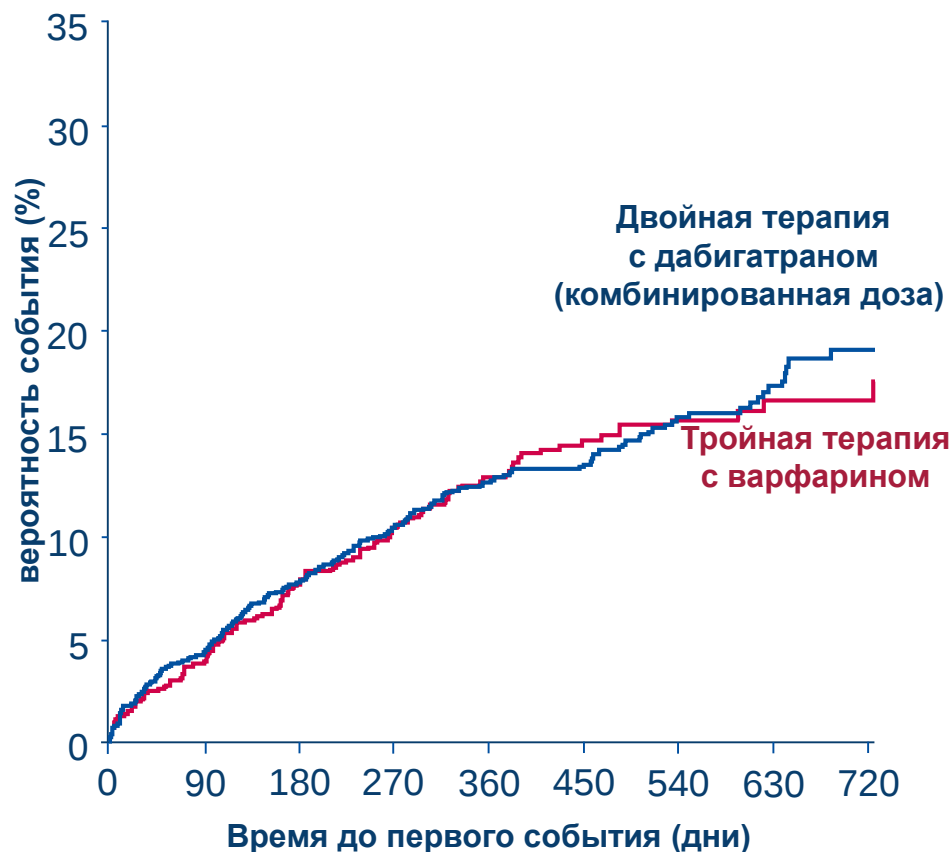
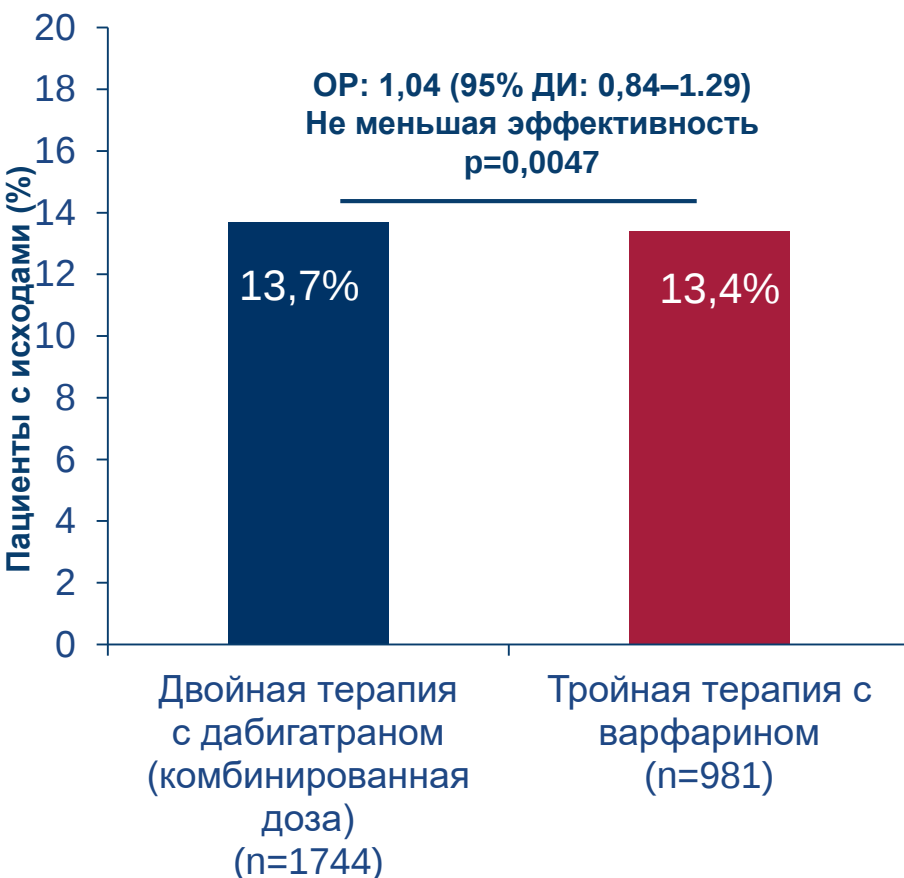
Представлена популяция полного анализа. Отношения рисков (ОР) и доверительные интервалы (ДИ) по методу Вальда рассчитаны в модели пропорциональных рисков Кокса. Для сравнения дабигатрана 110 мг и варфарина модель стратифицирована по возрасту (пожилые и не пожилые пациенты, <70 или ≥ 70 лет в Японии, <80 и ≥ 80 лет в других странах). Для сравнения дабигатрана 150 мг и варфарина использовалась нестратифицированная модель, из которой были исключены пожилые пациенты вне США. Значение p для не меньшей эффективности было односторонним (альфа=0,025). Двустороннее значение p по методу Вальда получено в (стратифицированной) модели пропорциональных рисков Кокса (альфа=0,05).

Время до смерти или тромбэмболического события либо незапланированной реваскуляризации



RE-DUAL PCI

Пациенты с неклапанной ФП, которым проводится ЧКВ



Значение p для не меньшей эффективности было односторонним ($\alpha=0,025$). Представленные результаты являются Этапом 3 иерархической процедуры оценки не меньшей эффективности двойной терапии с дабигатраном (комбинированная доза) в сравнении с тройной терапией с варфарином в отношении смерти или тромбэмболического события и незапланированной реваскуляризации

ПОАК при ОКС: результаты РКИ

Апиксабан (исследование не закончено)

- **Эффективность не доказана** (2,5 мг 2 р\д у лиц моложе 80 лет/более 60 кг/креатинин менее 133)
- **Безопасность не изучена** (2,5/5 мг+клопидогрел)

Дабигатран

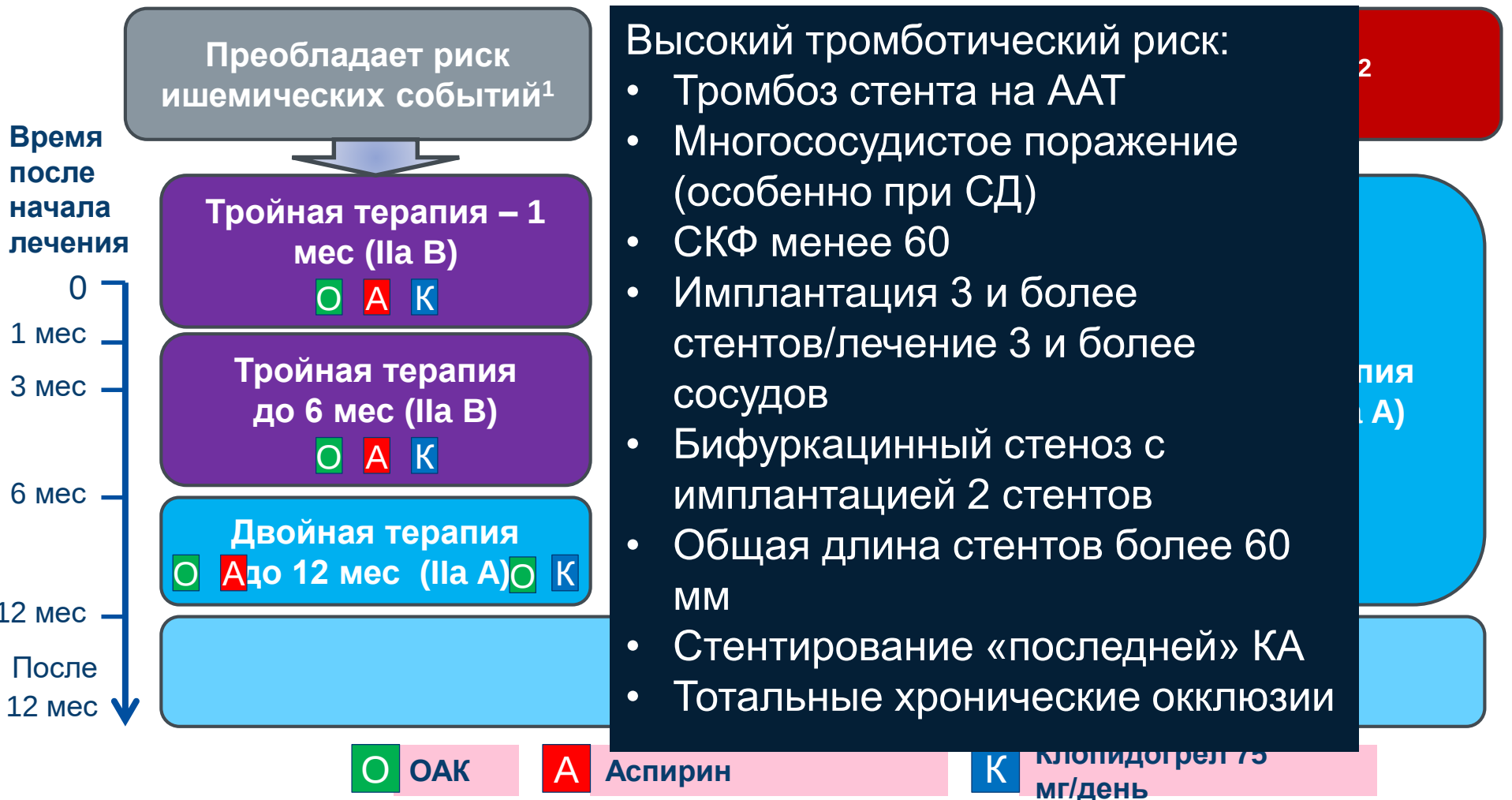
- **Доказана эффективность** обеих доз (в том числе 110 мг у пациентов с СКФ>50!)
- **Доказана безопасность** 110 и 150 мг+клопидогрел

Ривароксабан

- **Эффективность не доказана** для дозы 15 мг при СКФ>50
- Доказана безопасность дозы 15 мг+клопидогрел
- **Безопасность не изучена** для 20 мг+клопидогрел

Антитромботическая терапия после ЧКВ у пациентов, имеющих показания к терапии оральными антикоагулянтами.

Рекомендации ESC 2017



1. Высокий риск ишемических событий может определяться ОКС, анатомическими или связанными с процедурой факторами, которые могут повышать риск развития инфаркта миокарда

2. Риск кровотечения следует оценивать по шкалам HAS-BLED или ABC

European Heart Journal (2017) 0, 1–48; doi:10.1093/eurheartj/ehx419

Правила минимизации геморрагического риска на фоне ДААТ

- Радиальный доступ (если выполняется опытным оператором) – IA
- АСК в дозах 75-100 мг IA
- ИПП ВСЕМ в сочетании с ДААТ IB (2017!)
- Рутинное тестирование остаточной реактивности тромбоцитов для коррекции терапии при плановом ЧКВ не рекомендуется IIIA

Правила минимизации геморрагического риска на фоне тройной ААТ: все плюс...

- **ПОАК (дозы!) вместо АВК**
- **Нижний целевой диапазон МНО, ВЦД 65-70%**
- Выбор клопидогрела
- Модификация ФР из геморрагических шкал

Выбор ингибитора P2Y₁₂

- **Клопидогрел** – первая линия
- Другие ингибиторы запрещены рекомендациями, но...
- Тикагрелор или прасугрел должны быть четко обоснованы (доказанная резистентность к клопидогрелу? тромбоз стента на клопидогреле?)
- Если **ОБОСНОВАНЫ** тикагрелор/прасугрел – убрать АСК

Консенсус экспертов Европейского кардиологического общества «Антитромботическая терапия после кровотечений у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или фибрилляцией предсердий», 2017 год:

*«При необходимости комбинирования НОАК с антитромбоцитарными препаратами следует использовать минимальную дозу, эффективную в профилактике инсульта, а именно, **ДАБИГАТРАН 110 МГ 2 РАЗА В СУТКИ** (ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки, апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки, эдоксабан* 30 мг 1 раз в сутки **ТОЛЬКО** при соблюдении критериев использования сниженной дозы)»*

Эффективность ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки в профилактике инсульта у пациентов с ФП не изучена. Данная доза не может быть рекомендована в данном показании»

* - препарат эдоксабан не зарегистрирован в Российской Федерации
S. Halvorsen et al; European Heart Journal (2017) 38, 1455–1462

Как будут работать Апиксабан/Ривароксабан при нормальной функции почек???

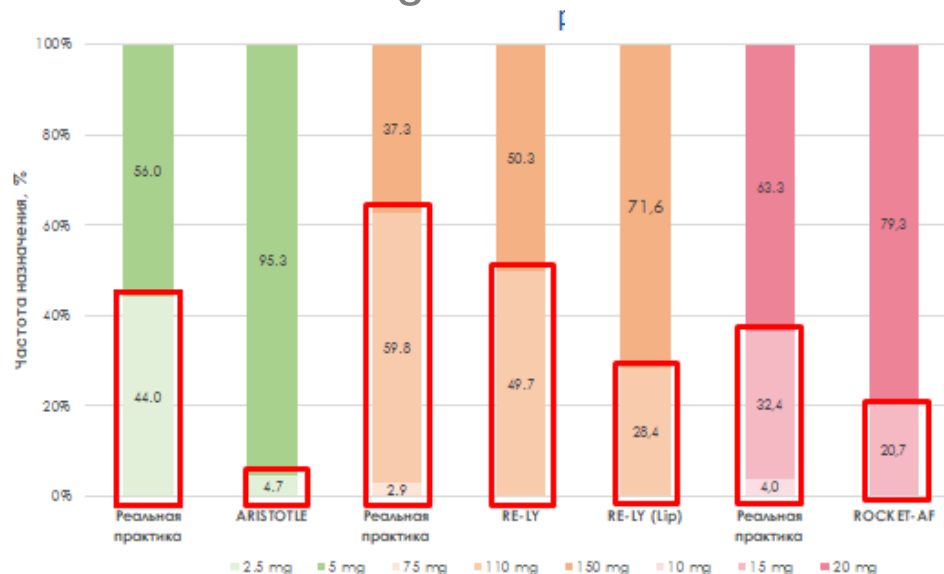
Дабигатран	Рандомизация	150 mg 110 mg	n=6015 n=6076
Апиксабан	2 признака: Возраст ≥80 лет Масса тела ≤60 кг Креатинин ≥133 мкмоль/л	5 mg 2.5 mg	n=8692 n=428

Ривароксабан

КК 30-49 мл/мин

20 mg
15 mg

n=5637
n=1474



BID, twice daily; OD, once daily

1. Connolly et al. N Engl J Med 2009;
2. Connolly et al. N Engl J Med 2014;
3. Granger et al. N Engl J Med 2011;
4. Patel et al. N Engl J Med 2011; 5.
- Giugliano et al. N Engl J Med 2013

Новое в 2017:

Dual antiplatelet therapy duration in patients with indication for oral anticoagulation (continued)



Recommendations	Class	Level
Discontinuation of antiplatelet treatment in patients treated with OAC should be considered at 12 months.	Ila	B
In patients with an indication for VKA in combination with aspirin and/or clopidogrel, the dose intensity of VKA should be carefully regulated with a target INR in the lower part of the recommended target range and a time in the therapeutic range >65–70%	Ila	B
Если используются ПОАК в комбинации с АСК/клопидогрелом – минимальные из одобренных для профилактики инсульта доз	Ila	C
Если используется ривароксабан в комбинации с АСК/клопидогрелом доза 15 мг может быть использована вместо дозы 20 мг	Ilb	B
The use of ticagrelor or prasugrel is not recommended as part of triple antithrombotic therapy with aspirin and OAC.	III	C

Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes



The ORBIT-AF II Registry

Benjamin A. Steinberg, MD, MHS,^{a,b,c} Peter Shrader, MA,^c Laine Thomas, PhD,^c Jack Ansell, MD,^d
Gregg C. Fonarow, MD,^e Bernard J. Gersh, MB, ChB, DPHIL,^f Peter R. Kowey, MD,^g Kenneth W. Mahaffey, MD,^h
Gerald Naccarelli, MD,ⁱ James Reiffel, MD,^j Daniel E. Singer, MD,^k Eric D. Peterson, MD, MPH,^{b,c}
Jonathan P. Piccini, MD, MHS,^{b,c} for the ORBIT-AF Investigators and Patients

- **5738 больных, получающих ПОАК**
- **9,4% - доза ниже рекомендованной, по сравнению с «правильно лечеными» выше риск госпитализаций по кардиоваскулярным причинам**
- **3,4% - дозы выше рекомендованной, выше общая смертность**

Выбор правильной дозы антикоагулянта

Препарат	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Предпочтительно	150 мг 2 р/д	20 мг 1 р/д	5 мг 2 р/д
Вариант	110 мг 2 р/д: - у лиц ≥ 80 лет $\text{HAS-BLED} \geq 3$ - прием верапамила - Прием антиагрегантов - КК 30-49 мл/мин (можно 150 мг, при отсутствии других факторов)	15 мг 1 р/д - КК 15-49 мл/мин - Прием антиагрегантов	2,5 мг 2 р/д КК 15-29 мл/мин Прием антиагрегантов при наличии любых 2-х признаков: - Возраст ≥ 80 лет - Масса тела ≤ 60 кг - Креатинин ≥ 133 мкмоль/л



— применить
ческие препараты,
ксимальной
и при минимальном
ений

~~Медицина
заставляет нас
умирать
продолжительно и
мучительнее~~

Плутарх