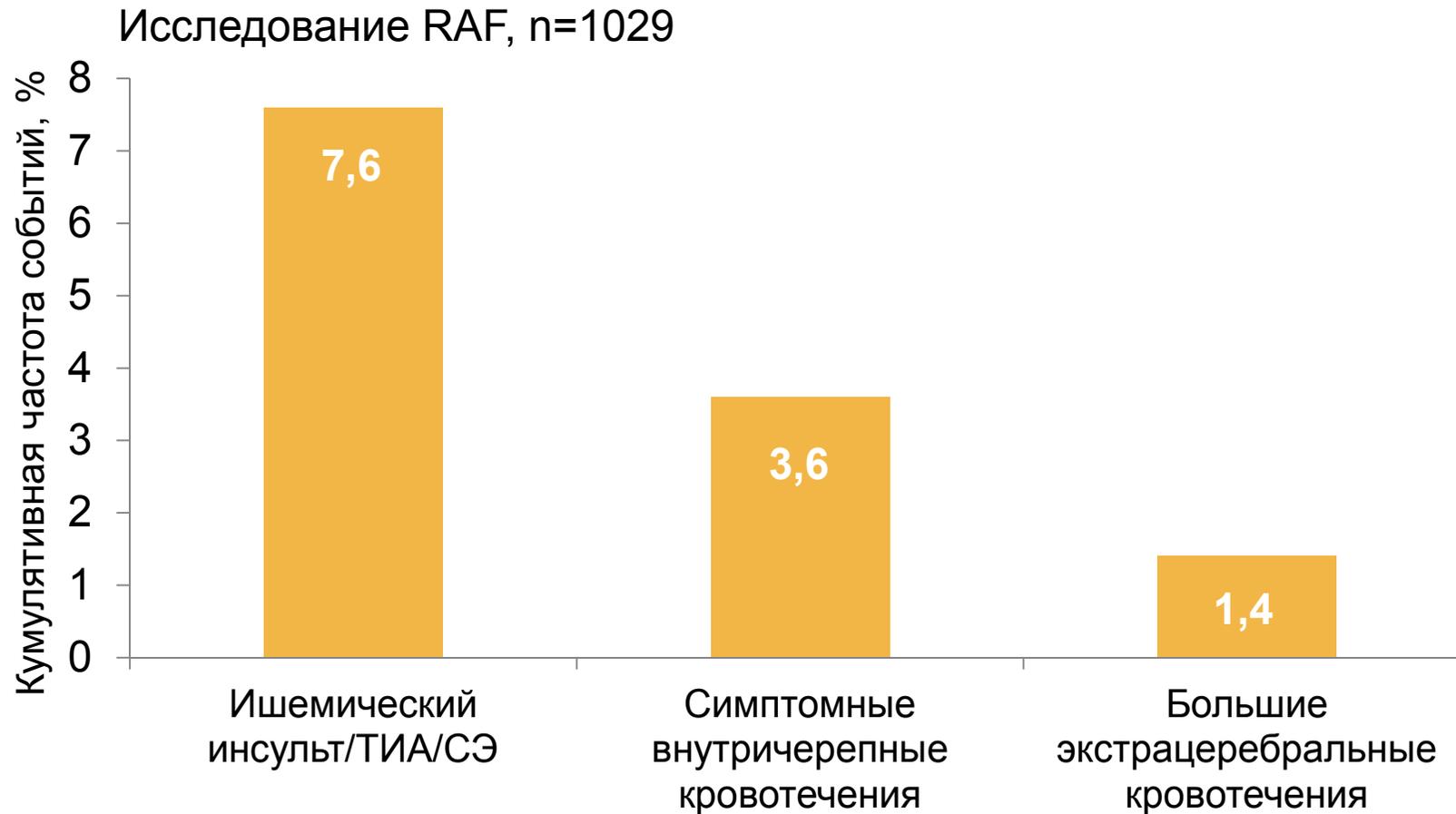


## Что нового и важного в рекомендациях по профилактике инсульта у пациентов с ФП?

---

Зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии СибГМУ, председатель  
Томского филиала Всероссийского общества неврологов,  
профессор Алифирова В.М.

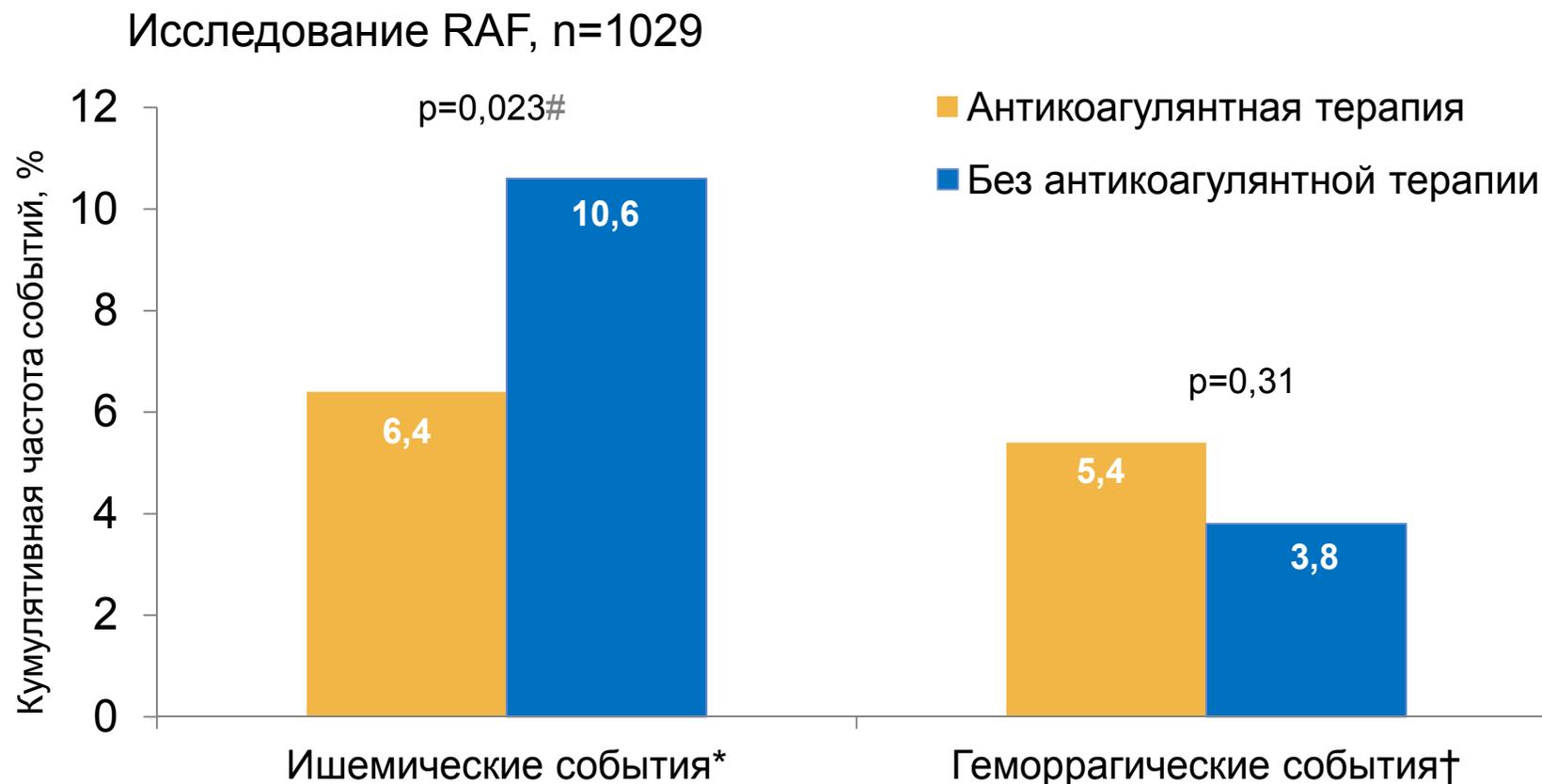
## В первые 90 дней после инсульта у пациентов с ФП высокий риск повторного тромбоэмболического события



Исследование RAF - проспективное многоцентровое когортное исследование пациентов с ишемическим инсультом и фибрилляцией предсердий, целями которого были: 1. оценить риски рецидива ишемических событий и тяжелых геморрагических осложнений в ранний период после инсульта (90 дней); 2. изучить факторы риска рецидивов и геморрагических осложнений; 3. оценить риски рецидивов и геморрагических осложнений, ассоциированные с режимом антикоагулянтной терапии и временем её начала после инсульта

ФП – фибрилляция предсердий; ТИА – транзиторная ишемическая атака, СЭ – системная эмболия  
Maurizio Paciaroni et al. Stroke. 2015 Aug;46(8):2175-82

## Пациенты, получавшие ОАК, имели меньшее количество ишемических событий при отсутствии различий в геморрагических осложнениях в сравнении с пациентами, не получавшими ОАК



Исследование RAF - проспективное многоцентровое когортное исследование пациентов с ишемическим инсультом и фибрилляцией предсердий, целями которого были: 1. оценить риски рецидива ишемических событий и тяжелых геморрагических осложнений в ранний период после инсульта (90 дней); 2. изучить факторы риска рецидивов и геморрагических осложнений; 3. оценить риски рецидивов и геморрагических осложнений, ассоциированные с режимом антикоагулянтной терапии и временем её начала после инсульта

ОАК – пероральная антикоагулянтная терапия;

\*инсульт, транзиторная ишемическая атака, системная эмболия; †клинически выраженные внутричерепные и большие экстрачерепральные кровотечения

# при возобновлении/начале ОАК между 4-14 днем

Maurizio Paciaroni et al. Stroke. 2015;46:00-00. DOI:10.1161/STROKEAHA.115.008891.

# НОАК – препараты первой линии для профилактики повторного инсульта у пациентов с ФП

- ◆ Согласно современным рекомендациям (ESC 2016), для вторичной профилактики инсульта у пациентов с ФП следует выбрать эффективный НОАК и предпринять меры по обеспечению приверженности к терапии



Рекомендации	Класс*	Уровень <sup>‡</sup>
Рекомендуется отдать предпочтение НОАК, нежели АВК или аспирину, у пациентов с ФП и инсультом в анамнезе.	I	B
У пациентов с ТИА или инсультом на фоне антикоагулянтной терапии следует провести оценку приверженности и оптимизировать соблюдение режима лечения пациентом.	Ila	C

\*Класс рекомендаций; <sup>‡</sup>Уровень доказательств; ФП – фибрилляция предсердий;  
ТИА – транзиторная ишемическая атака; НОАК – новые пероральные антикоагулянты; АВК – антагонисты витамина К

# Срок возобновления антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП после инсульта/ТИА зависит от тяжести инсульта и наличия факторов риска кровотечений

- ◆ Терапию НОАК можно возобновить не только после инсульта, но и после внутримозгового кровотечения



Рекомендации	Класс*	Уровень <sup>‡</sup>
После ТИА или инсульта комбинированная терапия ОАК и антитромбоцитарного препарата не рекомендуется.	III	B
У пациентов с инсультом для вторичной профилактики инсульта до момента начала или возобновления приема перорального антикоагулянта следует рассмотреть терапию аспирином.	IIa	B
У пациентов с умеренно-тяжелым ишемическим инсультом на фоне антикоагуляции следует прервать прием антикоагулянта на 3-12 дней на основании мультидисциплинарной оценки острого инсульта и риска кровотечения.	IIa	C
После внутримозгового кровотечения пероральный антикоагулянт у пациентов с ФП можно возобновить через 4-8 недель при условии того, что причина кровотечения или значимый фактор риска устранены или находятся под контролем.	IIb	B

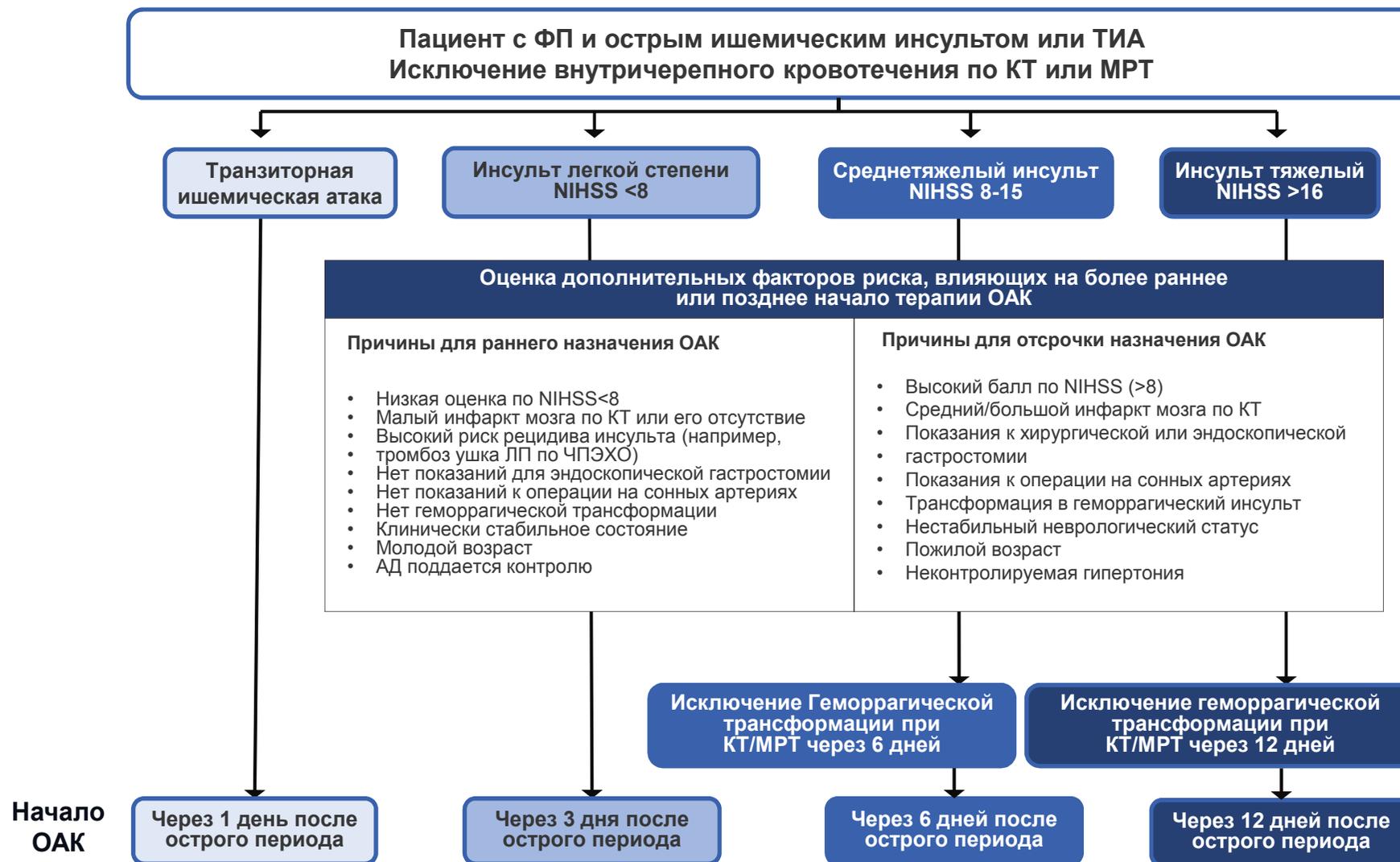
\*Класс рекомендаций; <sup>‡</sup>Уровень доказательств; ФП – фибрилляция предсердий; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ОАК – пероральные антикоагулянты;

# В какие сроки начинать/возобновлять терапию ОАК после ишемического инсульта/ТИА?

---

Эмпирическое правило 1-3-6-12	
Тяжесть нарушения мозгового кровообращения	День начала терапии от момента развития острого события
Транзиторная ишемическая атака	1
Инсульт легкой степени NIHSS <8	3
Инсульт средней степени NIHSS 8-15	6
Инсульт тяжелый NIHSS >16	12

# Антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП после инсульта/ТИА может быть возобновлена через 1–3–6–12 дней



ФП – фибрилляция предсердий; ТИА – транзиторная ишемическая атака; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; NIHSS = Шкала оценки тяжести инсульта Национальных институтов здравоохранения; ОАК – пероральная антикоагулянты; ЭХОКГ – эхокардиография; АД – артериальное давление; ЛП – левое предсердие; Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. Published online ahead of print. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.

# Шкала NIHSS используется для оценки тяжести инсульта

◆ **NIHSS** – шкала для оценки тяжести неврологического дефицита, состоящая из 11 элементов:

- 1a, 1b, 1c – уровень сознания
- 2 – движение глаз
- 3 – поля зрения
- 4 – паралич лицевой мускулатуры
- 5a, 5b – подвижность верхних конечностей
- 6a, 6b – подвижность нижних конечностей
- 7 – атаксия конечностей
- 8 – чувствительность
- 9 – нарушения речи
- 10 – нарушения артикуляции
- 11 – игнорирование

◆ За каждый из элементов начисляется 0–4 баллов\*, причем большее количество баллов соответствуют более тяжелому неврологическому нарушению

◆ Максимальная сумма баллов по шкале NIHSS – 42

Сумма баллов	Тяжесть инсульта
0	Нет инсульта
1 – 4	Легкое нарушение
5 – 15	Умеренное нарушение
16 – 20	Тяжелое нарушение
21 – 42	Крайне тяжелое нарушение

\* - за некоторые из элементов начисляется 0–2 балла или 0–3 балла; [https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/NIH\\_Stroke\\_Scale.pdf](https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/NIH_Stroke_Scale.pdf)

# Антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП после внутричерепного кровотечения может быть возобновлена спустя 4-8 недель



\* - специалист по инсультам / невролог, кардиолог, нейрорадиолог и нейрохирург;

ФП – фибрилляция предсердий; ОАК – пероральные антикоагулянты; НОАК – новый пероральный антикоагулянт; ГМ – головной мозг; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АВК – антагонист витамина К. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. Published online ahead of print. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.

# EHRA 2018: Ключевые аспекты лечения пациента с ФП должны оцениваться на регулярной основе

	Интервал	Комментарии
<b>Приверженность</b>	На каждом приеме	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценка приверженности лечению на основании карты антикоагуляции на ПОАК</li> <li>• Информирование пациента о важности соблюдения режима приема</li> <li>• Информирование пациента о вспомогательных средствах обеспечения приверженности (контейнеры, приложения для смартфона)</li> <li>• Рассмотреть методы контроля приверженности терапии (электронное мониторинг, обучение пациента)</li> </ul>
<b>Тромбоэмболические осложнения</b>	На каждом приеме	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Большой круг кровообращения (ТИА, инсульт, СЭ)</li> <li>• Малый круг кровообращения (ТЭЛА)</li> </ul>
<b>Кровотечения</b>	На каждом приеме	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рассмотреть возможность предотвращения нежелательных кровотечений</li> <li>• Рассмотреть возможность предотвращения кровотечений, связанных с риском или влияющих на КЖ: пересмотреть показание к назначению ОАК, дозу препарата, время приема</li> </ul>
<b>Побочные эффекты</b>	На каждом приеме	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рассмотреть варианты продолжения терапии, временного прекращения приема или замены антикоагулянта</li> </ul>
<b>Совместно принимаемые препараты</b>	На каждом приеме	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рецептурные или безрецептурные препараты</li> <li>• Временное применение препаратов, которое может быть сопряжено с риском</li> </ul>

# EHRA 2018: Ключевые аспекты лечения пациента с ФП должны оцениваться на регулярной основе

	Интервал	Комментарии
<b>Анализ крови (гемоглобин, функция почек и печени)</b>	Ежегодно	Все пациенты с ФП
	Как минимум 1 раз в 6 месяцев	Пациенты с ФП $\geq 75$ лет (особенно на терапии дабигатраном и ослабленные пациенты)
	1 раз в «КлКр/10» месяцев	Пациенты с ФП и КлКр $\leq 60$ мл/мин
	По потребности	Если сопутствующее состояние может повлиять на функцию почек или печени
<b>Выявление и корректировка модифицируемых факторов кровотечений</b>	<b>На каждом приеме</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Согласно текущим Европейским рекомендациям (ESC 2016)</li> <li>В особенности у пациентов: с неконтролируемой гипертензией (СД <math>&gt; 160</math> мм рт.ст.), прием препаратов, увеличивающих риск кровотечений (НПВП, антиагреганты), лабильное МНО (на терапии АВК), злоупотребление алкоголем)</li> </ul>
<b>Оценка соответствия ПОАК и дозировки</b>	<b>На каждом приеме</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Оценить соответствие ПОАК потребностям пациента</li> <li>Оценить адекватность выбранной дозы</li> </ul>

# EHRA 2018: Контроль оптимальной приверженности лечению антикоагулянтами у пациентов с ФП

---

## Практические методы улучшения приверженности:

- **Образование пациентов** и вовлечение родственников/опекунов в процесс лечения
- **Соблюдение плана ведения** пациента на каждом визите (см. предыдущие 2 слайда)
- **Вспомогательные средства:** календарная упаковка ПОАК, коробочки/контейнеры для таблеток, программы напоминания приема препарата для смартфонов
- **Однократный режим приема:** большинство исследований показали, что однократный режим приема ПОАК связан с лучшей приверженностью в сравнении с двукратным\*
- Электронный учет приема лекарств, контроль за отпуском ПОАК в аптеках
- Переход на терапию АВК для пациентов с плохой приверженностью, несмотря на образовательные и другие мероприятия

\*приверженность в отношении общего количества принятых таблеток

ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; ФП – фибрилляция предсердий; АВК – антагонисты витамина К.  
Steffel J, Verhamme P, Potpara T.S. et al. European Heart Journal, Volume 39, Issue 16, 21 April 2018, Pages 1330–1393

## EHRA 2018: Следует избегать “off-label” снижения дозы ПОАК при отсутствии показаний

---

- ◆ Проспективные данные по снижению дозы ПОАК при наличии факторов риска кровотечений доступны только для дабигатрана (110 мг 2 р/д) и эдоксабана<sup>#</sup> (30/15мг 1 р/д<sup>\*</sup>)
- ◆ Не рекомендуется “off-label” снижение дозы на основании измерений концентрации ПОАК в плазме крови в связи с отсутствием данных о клинических исходах
- ◆ Необоснованное снижение дозы ПОАК (апиксабан<sup>\*\*</sup>) может приводить к повышению риска инсульта при отсутствии преимуществ по безопасности

<sup>\*</sup> Данная схема дозирования не является одобренной. <sup>#</sup>Препарат эдоксабан не зарегистрирован на территории РФ.

<sup>\*\*</sup> В ретроспективном наблюдательном исследовании Yao et al, 2017 необоснованное снижение дозы апиксабана с 5 мг 2 р/д до 2,5 мг 2 р/д у пациентов с ФП приводило к пятикратному увеличению риска инсульта в сравнении со стандартной дозой (ОР 4,87 (95%ДИ 1,30-18,26)). Полные результаты приведены в первоисточнике. Имеются ограничения, указанные в первоисточнике. ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты.

Steffel J, Verhamme P, Potpara T.S. et al. European Heart Journal, Volume 39, Issue 16, 21 April 2018, Pages 1330–1393. Yao X et al. J Am Coll Cardiol. 2017;69:2779–2790.

# EHRA 2018: Фармакокинетические характеристики ПОАК

---

## Особые указания:

- ◆ **Ривароксабан** 15/20 мг должен приниматься совместно с пищей для увеличения биодоступности
- ◆ Апиксабан, **ривароксабан** и эдоксабан\* могут быть измельчены и введены через назогастральный зонд
- ◆ Капсулы дабигатрана не следует вскрывать, так как это ведет к значительному увеличению биодоступности (+75%)

\*Препарат эдоксабан не зарегистрирован на территории РФ.

ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты.

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

# EHRA 2018: Фармакокинетические характеристики ПОАК

---

## Полипрагмазия:

- ◆ Полипрагмазия может повышать риск развития побочных явлений вследствие межлекарственных взаимодействий
- ◆ В исследованиях ROCKET AF и ARISTOTLE относительная эффективность и безопасность ПОАК сохранялась у пациентов, принимавших совместно большое кол-во лекарств ( $\geq 5$  или  $\geq 9$  соответственно)\*
- ◆ Необходимо тщательнее подходить к терапии пациентов, принимающих множество лекарств, несмотря на отсутствие противопоказаний ПОАК

\*Пациенты, принимавшие препараты, способствующие сильному ослаблению или усилению активности CYP3A4 не включались в субанализы исследований ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты.  
Steffel J, Verhamme P, Potpara T.S. et al. European Heart Journal, Volume 39, Issue 16, 21 April 2018, Pages 1330–1393

# EHRA 2018: Применение ПОАК у пациентов с нарушением функции почек

КлКр	Применение ПОАК
≥30 мл/мин	<ul style="list-style-type: none"><li>• Все ПОАК показали благоприятные профили эффективности и безопасности в субанализах РКИ</li></ul>
15-29 мл/мин	<ul style="list-style-type: none"><li>• Нет данных РКИ по применению ПОАК у данной группы пациентов</li><li>• Аликсабан, ривароксабан и эдоксабан* (но не дабигатран) зарегистрированы в сниженной дозе</li></ul>
≤15 мл/мин	<ul style="list-style-type: none"><li>• Нет данных по применению ПОАК</li><li>• Применение ПОАК у пациентов с КлКр &lt; 15 мл/мин или на гемодиализе не рекомендуется</li></ul>
Трансплантированная почка	<ul style="list-style-type: none"><li>• Нет данных по применению ПОАК</li><li>• При использовании ПОАК у пациентов данной группы, следует выбирать дозу ПОАК исходя из расчетной функции почек и возможных межлекарственных взаимодействий</li></ul>

Материал содержит научно-медицинскую информацию, в т.ч. о незарегистрированных схемах применения фармацевтических продуктов

# ЕНРА 2018: одобренные/изученные в РКИ показания ПОАК в Европе

Показание	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан	Эдоксабан <sup>#</sup>
Профилактика инсульта при ФП	✓	✓	✓	✓
Лечение/профилактика ТГВ/ТЭЛА	✓	✓	✓	✓
Длительная профилактика рецидивов ТГВ/ТЭЛА (после 6 мес.)	✓	✓	✓	§
Профилактика ВТЭ после больших ортопедических операций	✓	✓	✓	
Профилактика инсульта после ЧКВ у больных ФП	✓	✓	✓	
Профилактика смерти вследствие СС причин и инфаркта миокарда у пациентов после ОКС*			✓	
Вторичная профилактика СС событий у больных со стабильной ИБС			✓	

\*ОКС, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров; # Препарат эдоксабан не зарегистрирован на территории РФ. §- отсутствует специально изученная дозировка; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; ФП –фибрилляция предсердий; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоемболия легочной артерии; ВТЭ – венозные тромбоемболические осложнения; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОКС – острый коронарный синдром; СС – сердечно-сосудистый; ИБС – ишемическая болезнь сердца. Steffel J, Verhamme P, Potpara T.S. et al. European Heart Journal, Volume 39, Issue 16, 21 April 2018, Pages 1330–1393

# EHRA 2018: Пациенты с ФП, перенесшие инсульт на терапии ПОАК

---

## Ведение пациентов в острую фазу инсульта

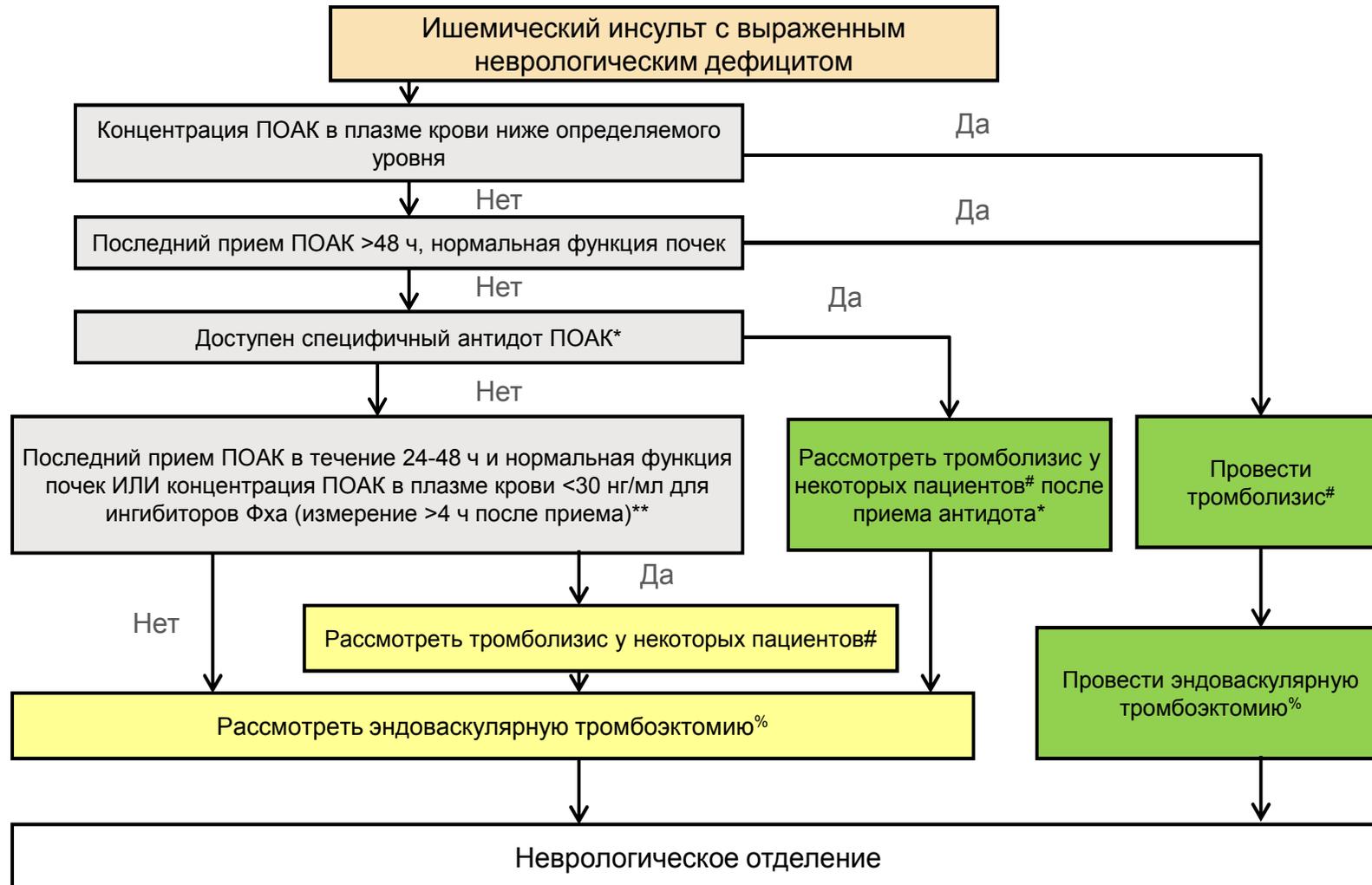
- ◆ **Тромболитическая терапия рТАП** может быть использована в течение 4,5 ч после развития симптомов инсульта
  - Не следует применять тромболитическую терапию, если пациент находится на эффективной антикоагулянтной терапии: МНО  $\geq 1,7$  на терапии АВК или последний прием ПОАК  $\leq 24$  ч\*
  - Возможно рассмотреть применение тромболитической терапии у пациентов с острым инсультом, для которых возможна адекватная оценка концентрации ПОАК в плазме крови#
  - Нет данных рандомизированных исследований, подтверждающих возможность применения тромболитической терапии у пациентов на терапии дабигатраном после применения специфичного антидота (идаруцизумаб)\*\*
  
- ◆ **Эндоваскулярная тромбэктомия** – лечение первого выбора у пациентов с ФП и острым инсультом, имеющих противопоказания к в/в тромболизису согласно рекомендациям Европейской Ассоциации Инсульта
  - Недостаточно данных о безопасности проведения эндоваскулярной тромбэктомии у пациентов на терапии ПОАК\$

\*Следует учитывать более длительный период с момента последнего приема ПОАК для пациентов с возможным повышением концентрации ПОАК в плазме крови (нарушение функции почек, и др); \*\*Продemonстрировано в серии клинических случаев; # Предложенный метод на основании экспертного мнения; \$Рекомендации Европейской Ассоциации Инсульта основаны на исследованиях, в которые включалось маленькое количество пациентов на терапии ПОАК/АВК, подвергающихся эндоваскулярной тромбэктомии. Препарат идаруцизумаб не зарегистрирован на территории РФ.

ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; ФП – фибрилляция предсердий; рТАП – рекомбинантный тканевой активатор плазминогена; АВК – антагонисты витамина К; МНО – международное нормализованное отношение.

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

# EHRA 2018: Пациенты с ФП, перенесшие инсульт на терапии ПОАК



\*Доступен только для дабигатрана (идаруцизумаб). \*\*Предложенный метод на основании экспертного мнения; # Тромболизис только при отсутствии противопоказаний;% Эндоваскулярная тромбэктомия только при наличии показаний и возможности проведения процедуры. ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; ФП – фибрилляция предсердий. Steffel J, Verhamme P, Potpara T.S. et al. European Heart Journal, Volume 39, Issue 16, 21 April 2018, Pages 1330–1393

# EHRA 2018: Пациенты с ФП, перенесшие инсульт на терапии ПОАК

---

## Ведение пациентов в острую фазу внутримозгового кровоизлияния

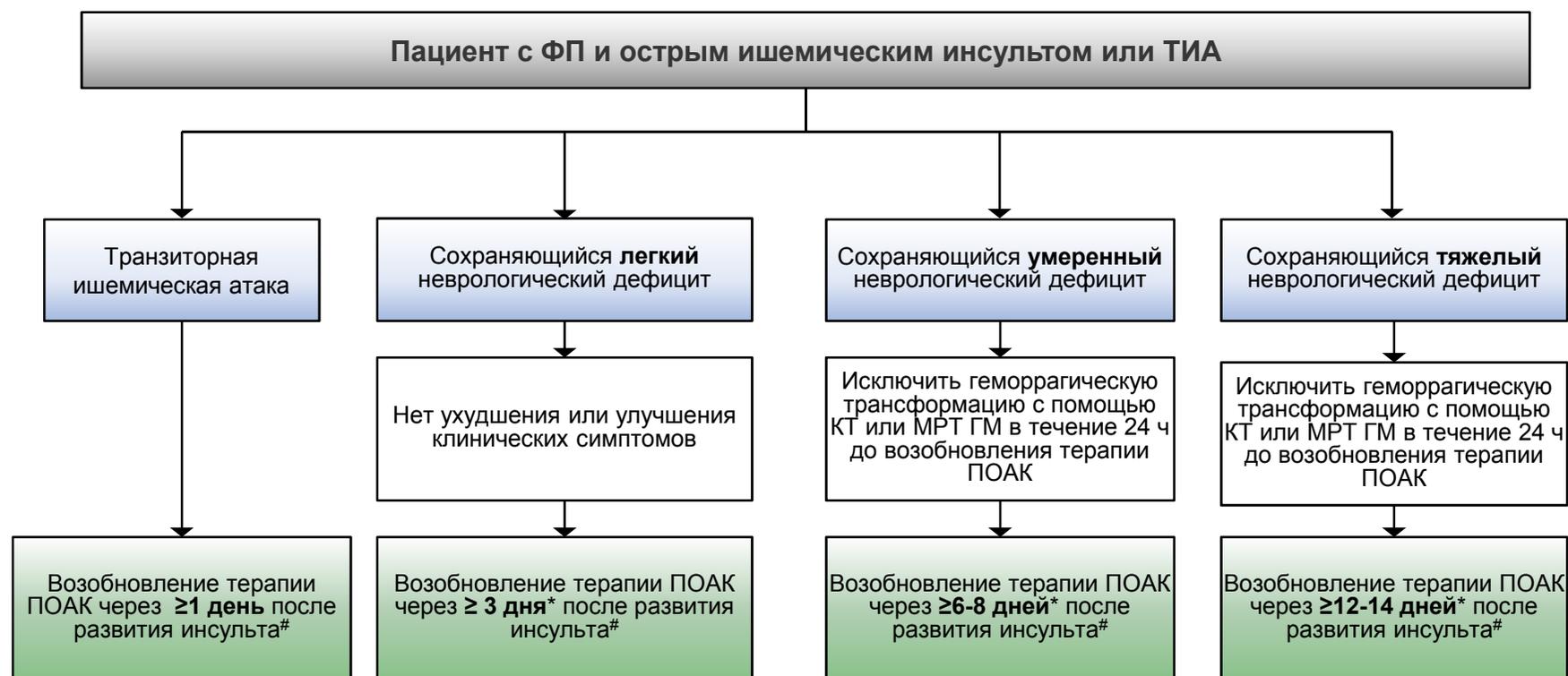
- ◆ Рекомендуется прекращение терапии ПОАК, срочная корректировка кровяного давления и параметров коагуляции для ограничения развития гематомы
- ◆ Недостаточно данных о возможности применения идаруцизумаба у пациентов на терапии дабигатраном с ВЧК\*

\*Продemonстрировано в серии клинических случаев;

ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; ФП – фибрилляция предсердий; ВЧК – внутримозговое кровоизлияние.  
Steffel J, Verhamme P, Potpara T.S. et al. European Heart Journal, Volume 39, Issue 16, 21 April 2018, Pages 1330–1393

# EHRA 2018: Пациенты с ФП, перенесшие инсульт на терапии ПОАК

## Возобновление терапии ПОАК после инсульта:



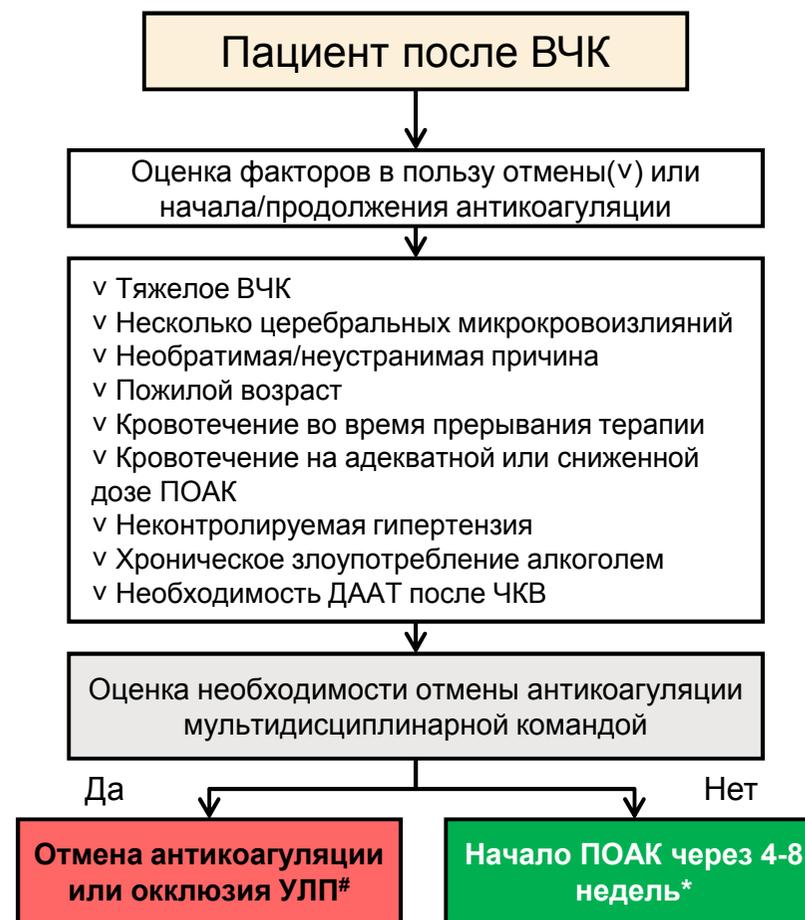
#Отсутствует доказательная база; \*Возможно рассмотреть более короткий или более длительный интервал на основании факторов, указанных в рекомендациях ESC 2016. ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; ТИА – транзиторная ишемическая атака; МРТ ГМ – магнитно-резонансная томография головного мозга; КТ – компьютерная томография.

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

# EHRA 2018: Пациенты с ФП, перенесшие инсульт на терапии ПОАК

## Возобновление терапии ПОАК после ВЧК:

- ◆ Оценка необходимости возобновления антикоагуляции должна проводиться на индивидуальной основе для каждого пациента
- ◆ Терапия ПОАК может быть возобновлена через 4-8 недель после ВЧК
- ◆ Важно обеспечить адекватный контроль АД
- ◆ Возможно рассмотреть отказ от антикоагулянтной терапии в пользу окклюзии УЛП#



#Отсутствует доказательная база для данного метода; \*Следует провести сканирование ГМ (КТ/МРТ) до возобновления антикоагулянтной терапии.

ФП – фибрилляция предсердий; ВЧК – внутричерепное кровоизлияние; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; ВЧК – внутричерепное кровоизлияние; АД – артериальное давление; УЛП – ушко левого предсердия; ДААТ – двойная антиагрегантная терапия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

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

---

Благодарю  
ЗА ВНИМАНИЕ!