



Пациент с фибрилляцией предсердий и высоким риском сердечно- сосудистых событий

Болезни системы кровообращения - основная причина смерти людей в мире

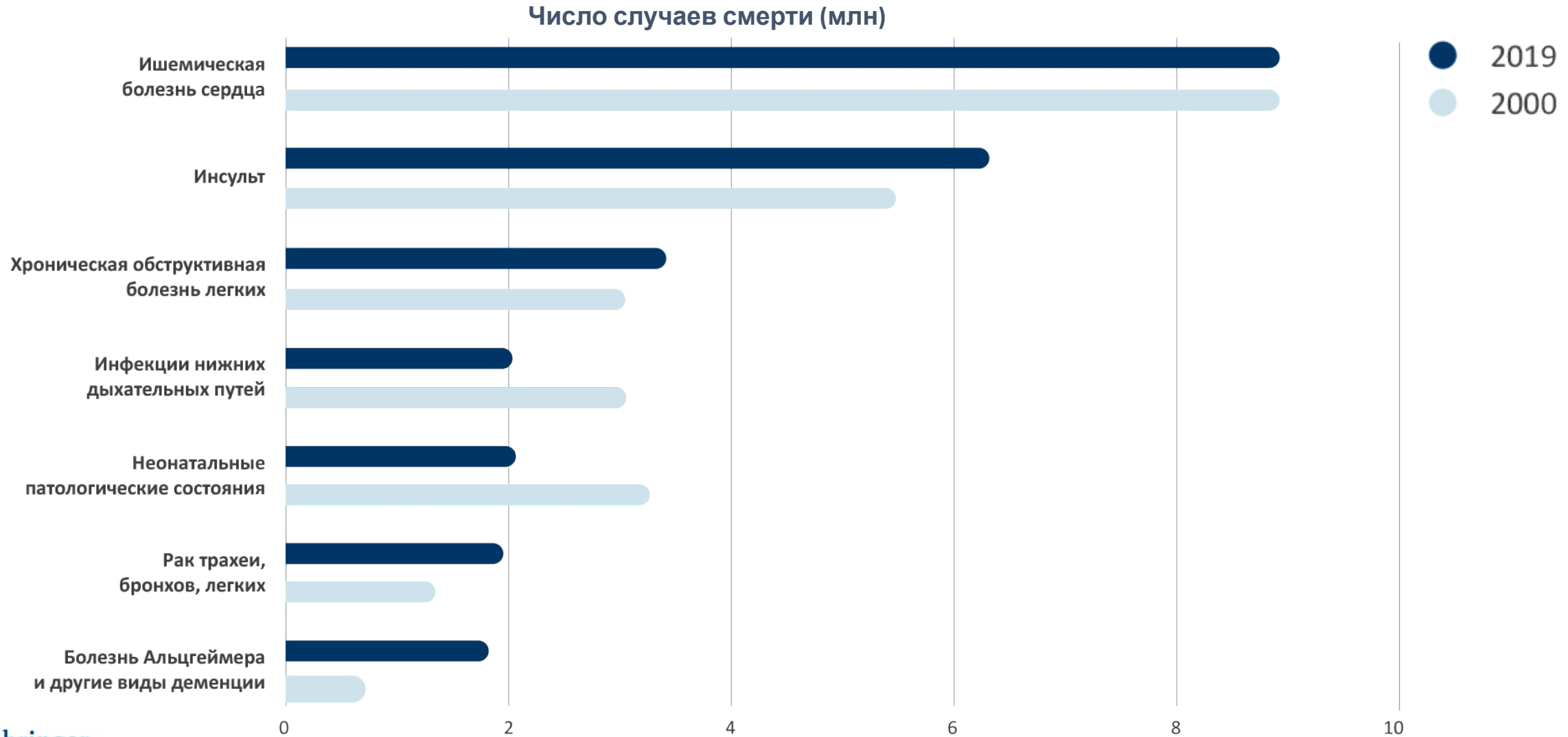
31%

от всех смертей в мире

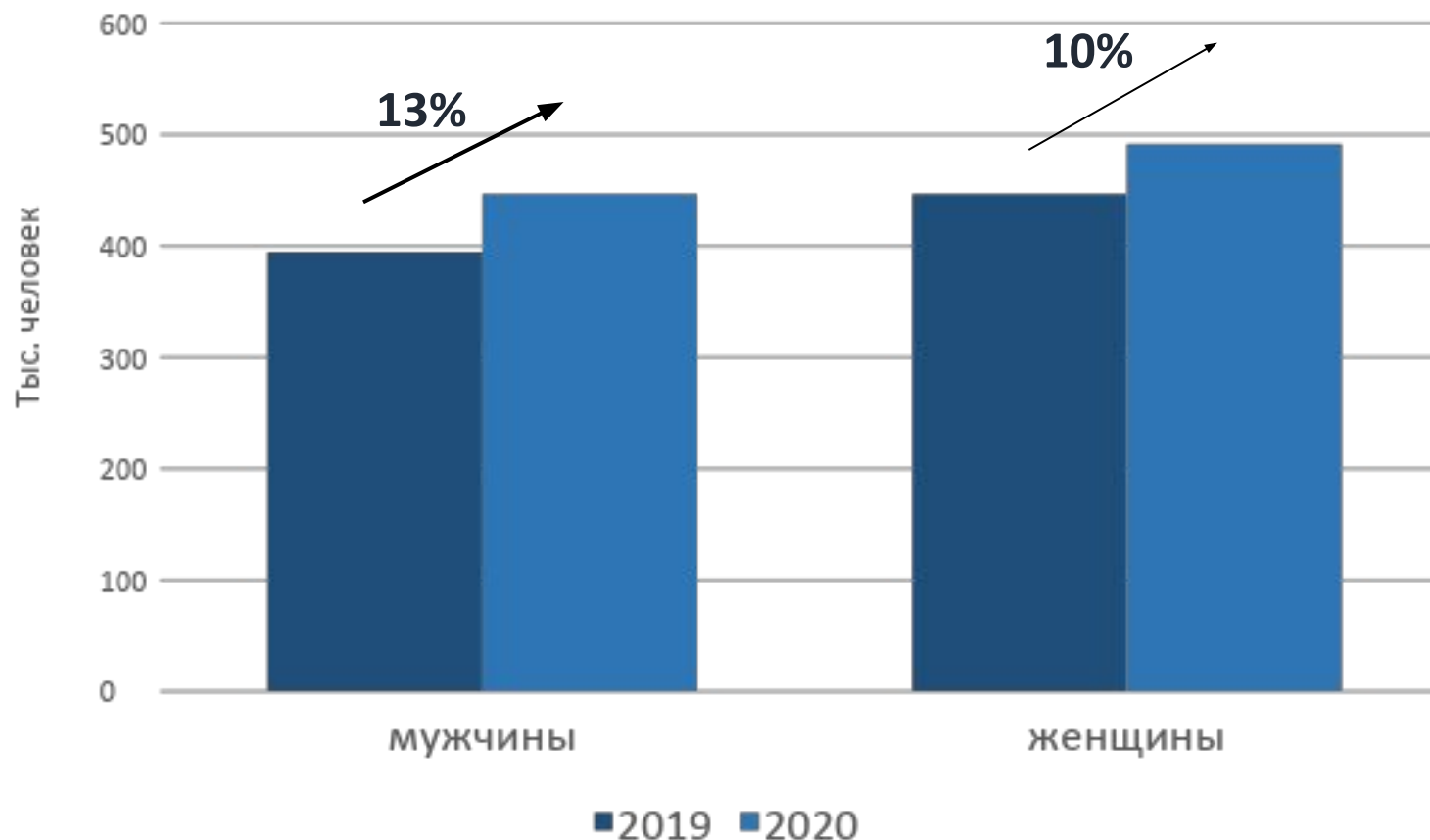
37%

всех преждевременных смертей (<70 лет) от неинфекционных заболеваний

Инсульт - один из лидеров по смертности в мире



2020 год отмечен высоким приростом смертности от болезней системы кровообращения в РФ



ФП повышает сердечно-сосудистую смертность:

1. в 0,5 раза
2. в 2 раза
3. в 5 раз

Василий Петрович*, 75 лет

Масса тела – 80 кг, рост – 165 см

С 2005 г. гипертоническая болезнь с максимальным повышением АД до 180/110 мм рт. ст.

В 2016 г. перенес инфаркт миокарда нижней стенки ЛЖ
Жалобы на момент обращения в поликлинику:

Последние 3 месяца отмечает периодическое повышение АД до 170/100 мм рт.ст., несмотря на прием антигипертензивных препаратов, учащенное неритмичное сердцебиение, одышку при физической нагрузке

Лекарственная терапия:

Бисопролол 5 мг 1 р/день

Ацетилсалициловая кислота 100мг 1 р/день

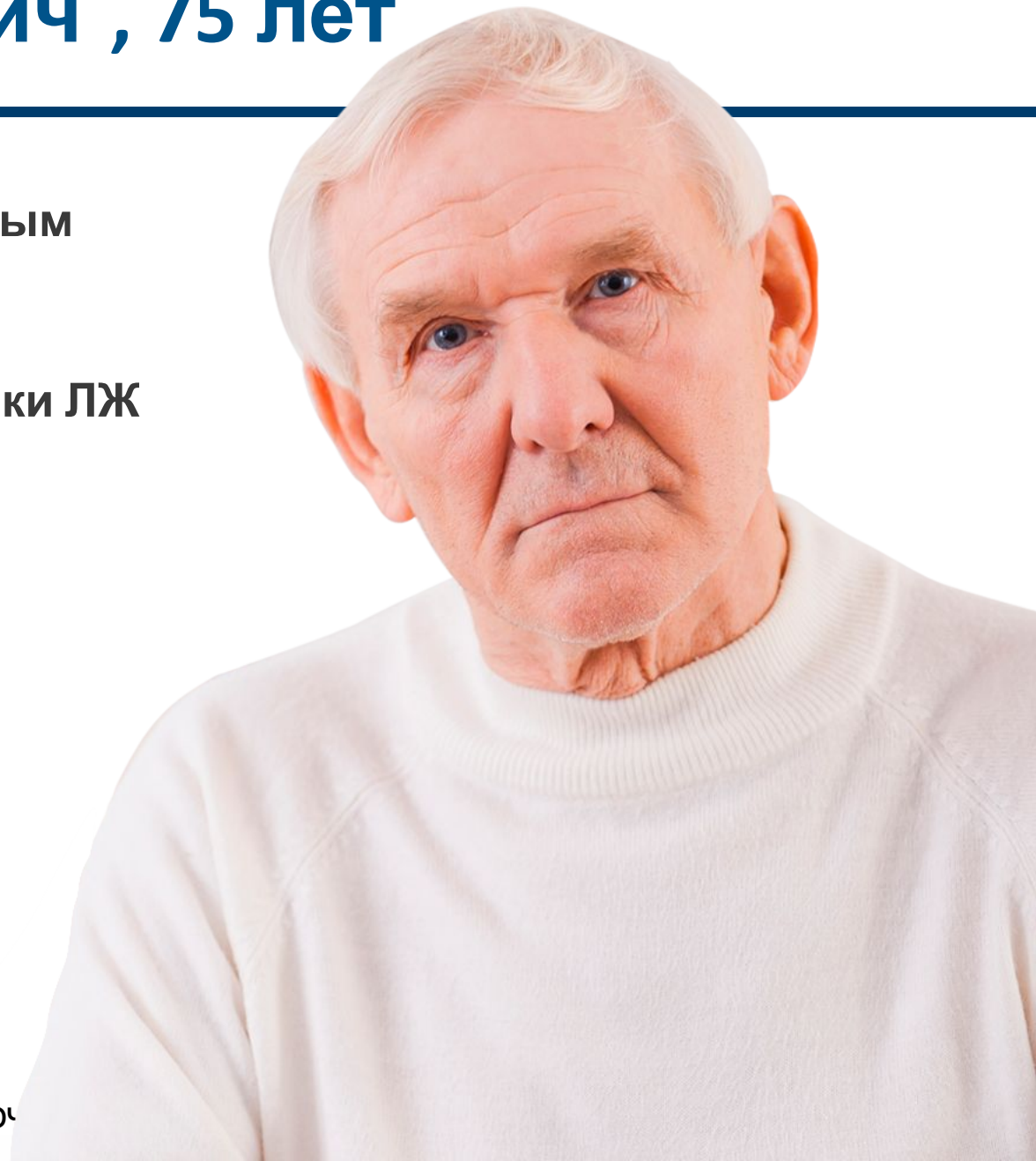
Периндоприл 5 мг 1 р/день

Розувастатин 10 мг 1 р/день



* - гипотетический пациент

АД – артериальное давление, ЛЖ – левый желудок



Данные лабораторно-инструментальных обследований*

Липидный профиль: холестерин общий – 4,8 ммоль/л, ТГ – 1,9 ммоль/л, ЛПНП – 2,5 ммоль/л, ЛПВП – 1,2 ммоль/л.

Функция печени: Билирубин общий – 12,4 мкмоль/л, билирубин прямой – 8,2 мкмоль/л, билирубин не прямой 3,2 мкмоль/л, АЛТ – 20 Ед/л, АСТ – 22 Ед/л.

Электролитный состав крови: Натрий – 140 ммоль/л, Калий – 4 ммоль/л. Хлор – 102 ммоль/л

Биохимический анализ крови: глюкоза – 6,5 ммоль/л, общий белок – 73 г/л, мочевины – 7,6 ммоль/л, креатинин – 148 мкмоль/л. **КК по Кокрофту-Голту – 43 мл/мин, рСКФ СКD-EPI: 39 мл/мин/1,73м².**

ЭхоКГ: дилатация левого предсердия (объем 70 мл). Гипертрофия стенок левого желудочка (толщина стенки в диастолу межжелудочковой перегородки - 13 мм, задней стенки - 12 мм). Аортальный клапан и митральный клапан: утолщение фиброзного кольца и створок у основания. Признаков легочной гипертензии нет. Систолическое давление в легочной артерии 30 мм рт. ст. Нарушения локальной сократимости нижней стенки ЛЖ. Глобальная сократимость снижена. Фракция выброса ЛЖ - 48%.

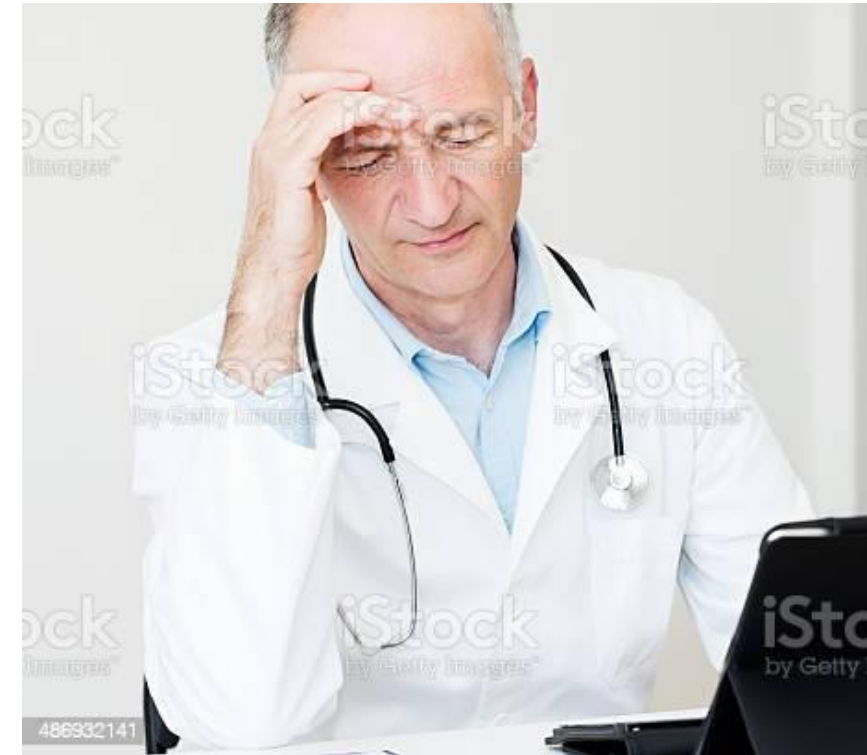
* - гипотетический пациент



ТГ – триглицериды, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, КК – клиренс креатинина, рСКФ – расчётная скорость клубочковой фильтрации, СКD-EPI - Сотрудничество в Эпидемиологии Хронической Болезни Почек, ЛЖ – левый желудочек

Критерии установления диагноза ФП

Наличие зарегистрированного эпизода аритмии с характерными ЭКГ-признаками длительностью не менее 30 секунд



Пациенту проведены ЭКГ и холтеровское мониторирование

Рекомендации	Класс	Уровень
Пациентам старше 65 лет рекомендуется выборочный скрининг ФП с помощью измерения пульса или измерения ритма ЭКГ	I	B
Следует рассмотреть возможность систематического скрининга ЭКГ для выявления ФП у лиц в возрасте > 75 лет или лиц с высоким риском инсульта	IIa	B

- **ЭКГ:** ритм синусовый с ЧСС 80 в минуту, отклонение ЭОС влево, ГЛЖ, признаки ПИКС задне-нижней стенки ЛЖ, данных за острую очаговую патологию нет.
- **Холтер ЭКГ:** на фоне синусового ритма регистрируются частые наджелудочковые экстрасистолы, эпизоды ФП длительностью более 30 секунд, общая продолжительность ФП 4 минуты за сутки

Фибрилляция предсердий повышает риск смерти и инсульта

1,8 – 2,3

кратное увеличение
риска сердечно-
сосудистой смерти

20-30%

всех ишемических
инсультов

10-40%

всех госпитализаций в
год

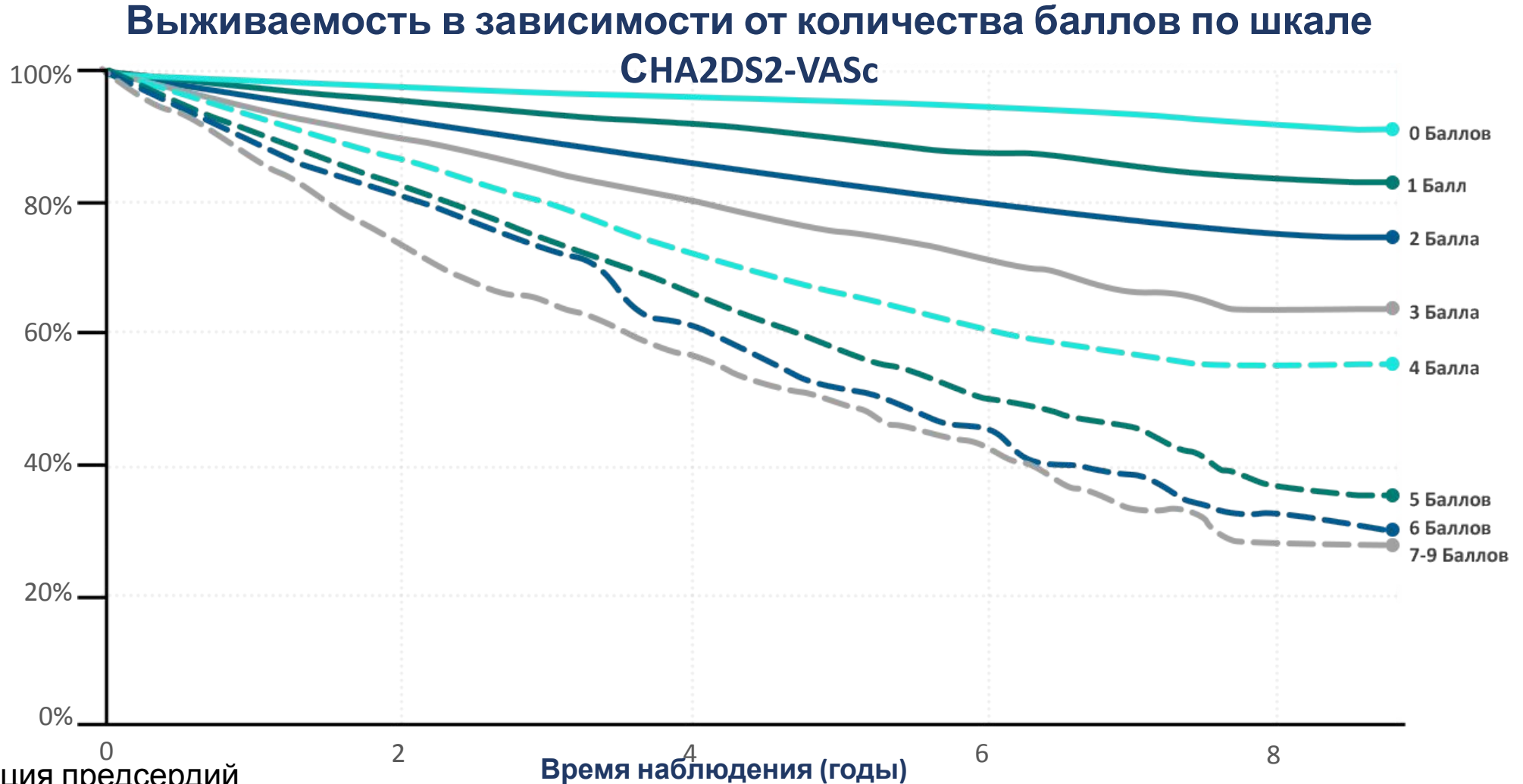
У 20-30%

пациентов является
причиной СН

Оценка риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc – 5 баллов

Фактор риска	Баллы
Сердечная недостаточность Клиника СН или объективные данные о наличии дисфункции ЛЖ средней-тяжелой степени тяжести или ГКМП	1
Артериальная гипертензия или применение антигипертензивных препаратов	2
Возраст 75 лет и старше	
Сахарный диабет Применение сахароснижающих препаратов и/или инсулина или глюкоза плазмы натощак более 7 ммоль/л	1
Инсульт, ТИА или тромбоземболия в анамнезе	1
Сосудистое заболевание Ангиографически значимая ИБС, ИМ в анамнезе, атеросклеротические бляшки в аорте, периферический атеросклероз	
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1

Каждый фактор риска приводит к резкому повышению смертности пациента с ФП



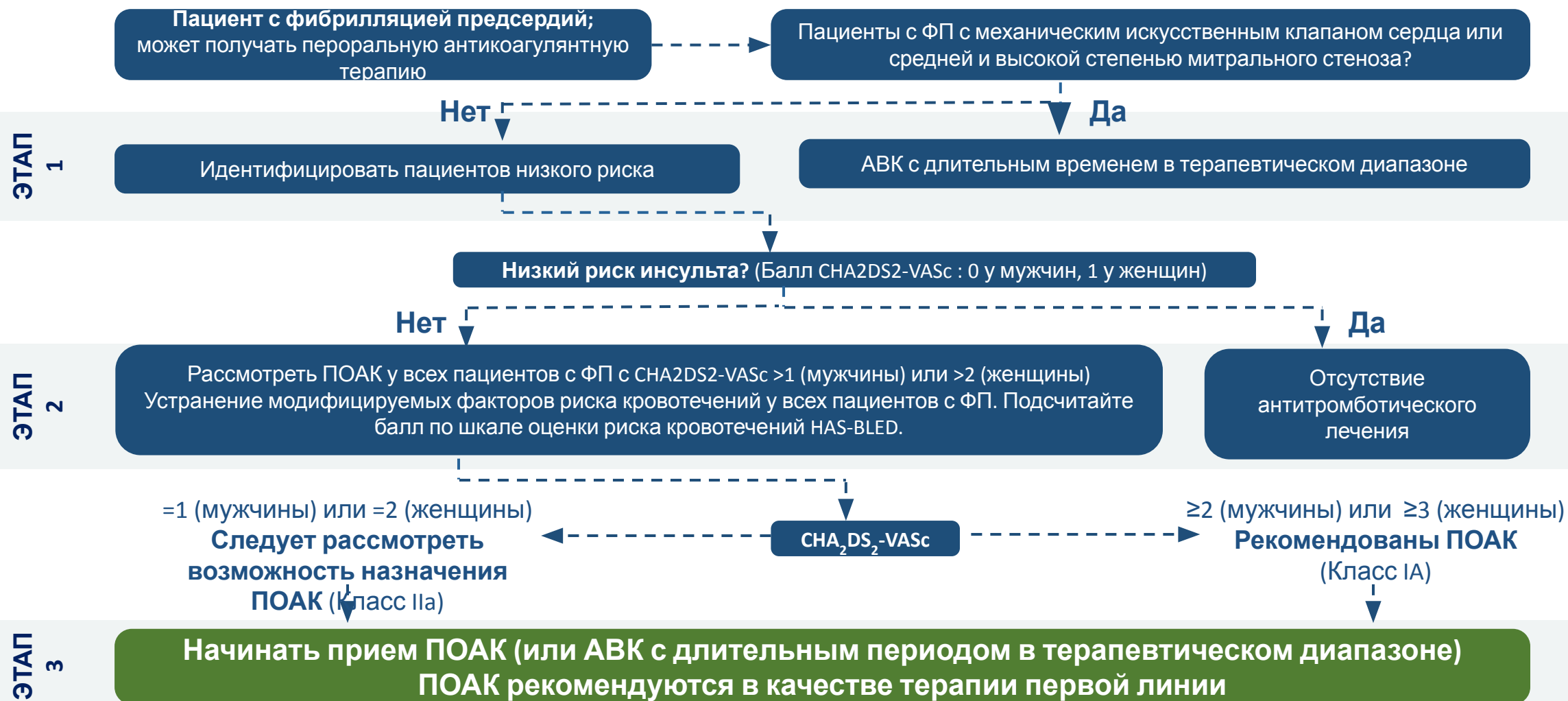
ФП- фибрилляция предсердий



Nabauer M., Michael Oeff et al. Prognostic markers of all-cause mortality in patients with atrial fibrillation: data from the prospective long-term registry of the German Atrial Fibrillation NETwork (AFNET), EP Europace, 2021;, euab113,

<https://doi.org/10.1093/europace/euab113>

Пациенту с высоким риском инсульта рекомендованы ПОАК в качестве терапии первой линии



Какой ПОАК назначить пациенту?

1. Апиксабан 5 мг
2. Апиксабан 2,5 мг
3. Дабигатран 150 мг
4. Дабигатран 110 мг
5. Ривароксабан 20 мг
6. Ривароксабан 15 мг

Прадакса® 150 мг 2 р/с – единственный # ПОАК, превзошедший варфарин в снижении риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ФП^{1-4*}

Дабигатран vs Варфарин*
(RE-LY)¹

20%

Ривароксабан vs
варфарин
(ROCKET AF)³



СОПОСТАВИМ
Ы

Апиксабан vs варфарин
(ARISTOTLE)⁴



СОПОСТАВИМ
Ы

Прямые сравнительные исследования ПОАК не проводились

*Показатели эффективности и безопасности дабигатрана приведены в популяции RE-LY для пациентов, получавших дозу в соответствии с требованиями Европейской инструкции по медицинскому применению (данные post-hoc анализа) в сравнении с хорошо контролируемым варфарином. Стрелка вниз- снижение относительного риска в сравнении с варфарином, = – риск события сопоставим с варфарином; ОР - относительный риск; ДИ – доверительный интервал

#среди лекарственных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств по состоянию на 23.09.2020. доступным по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

1. Lip G et al; Thromb Haemost. 2014 May 5;111(5):933-42

2. Pradaxa; EU, SmpC, доступно по ссылке <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pradaxa#product-information-section>. Доступ по ссылке 1.09.2021

3. Patel M et al; N Engl J Med 2011;365:883-91; 4. C. Granger et al; N Engl J Med 2011;365:981-92

Только Прадакса® содержит соответствующее показание в инструкции

по медицинскому применению лекарственного препарата*

Прадакса®¹	<i>Профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска**</i>
Ривароксабан²	Профилактика инсульта и системной тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения
Апиксабан³	Профилактика инсульта и системной тромбозов у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска

*Для пациентов с фибрилляцией предсердий с показаниями для антикоагулянтной терапии

** Полное показание препарата Прадакса указано в инструкции по медицинскому применению (1)3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эликвис® ЛП-002007, полный текст доступен по ссылке :http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2d7425ba-ac37-b0-9836-061ef52aa807&t=, доступ по ссылке 1.09.2021

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Прадакса®, 150 мг

ЛП-000872.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксарелто® ЛП-001457, полный

текст доступен по

Прадакса® 150 мг 2 р/с – единственный# ПОАК, превзошедший варфарин в снижении риска ишемического инсульта у пациентов с ФП¹⁻⁵

Дабигатран vs Варфарин*
(RE-LY)^{1,2,5}

150 мг

110 мг

24%



СОПОСТАВИМ
Ы

Ривароксабан vs
варфарин
(ROCKET AF)³



СОПОСТАВИМ
Ы

Апиксабан vs варфарин
(ARISTOTLE)⁴



СОПОСТАВИМ
Ы

Прямые сравнительные исследования ПОАК не проводились, стрелка вниз- снижение относительного риска в сравнении с варфарином, = – риск события сопоставим с варфарином; ОР - относительный риск; ДИ – доверительный интервал

#среди лекарственных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств по состоянию на 23.09.2020.доступным по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

*- ишемические или неуточненные инсульты в сравнении с хорошо контролируемым варфарином

Рекомендации CHEST: «Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий», 2018

«Пациентам с высоким риском ишемического инсульта рекомендуется **Дабигатран 150 мг 2 раза в сутки**, как единственный[#] препарат, превзошедший по эффективности варфарин»

#среди лекарственных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств по состоянию на 1.09.2021.доступным по ссылке:

<https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

[^]CHEST – Американская ассоциация торакальных врачей
р GY et al; CHEST 2018; 154(5):1121-1201



Необходимо выбрать антикоагулянт, наиболее подходящий пациенту в соответствии с клиническими характеристиками

	ПРОФИЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ				ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ		
	Инсульт** для дозы 150 мг 2р/с	Инсульт / СЭ	Сердечно-сосудистая смертность	Общая смертность	ВЧК	Большие кровотечения	Большие ЖК кровотечения
Дабигатран vs варфарин* (RE-LY ¹⁻³)	↓ 24%	↓ 26%	↓ 20%	↓ 14%	↓ 72%	↓ 15%	СОПОСТАВИМЫ
Ривароксабан vs варфарин (ROCKET AF ⁴)	СОПОСТАВИМЫ	СОПОСТАВИМЫ	СОПОСТАВИМЫ	СОПОСТАВИМЫ	↓ 33%	СОПОСТАВИМЫ	↑ 66%
Апиксабан vs варфарин (ARISTOTLE ⁵)	СОПОСТАВИМЫ	↓ 21%	СОПОСТАВИМЫ	↓ 11%	↓ 58%	↓ 31%	СОПОСТАВИМЫ

Прямые сравнительные исследования ПОАК не проводились

*Показатели эффективности и безопасности дабигатрана приведены в популяции RE-LY для пациентов, получавших дозу в соответствии с требованиями Европейской инструкции по медицинскому применению (данные post-hoc анализа) в сравнении с хорошо контролируемым варфарином.

Стрелка вниз - снижение относительного риска в сравнении с варфарином, стрелка вверх - повышение относительного риска в сравнении с варфарином, = – риск события сопоставим с варфарином; СЭ – системные эмболии; ВЧК - внутримозговые кровоизлияния ** ишемические или неуточненные инсульты в сравнении с хорошо контролируемым варфарином

Рекомендуемая суточная доза препарата Прадакса® при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин, согласно инструкции по медицинскому применению?

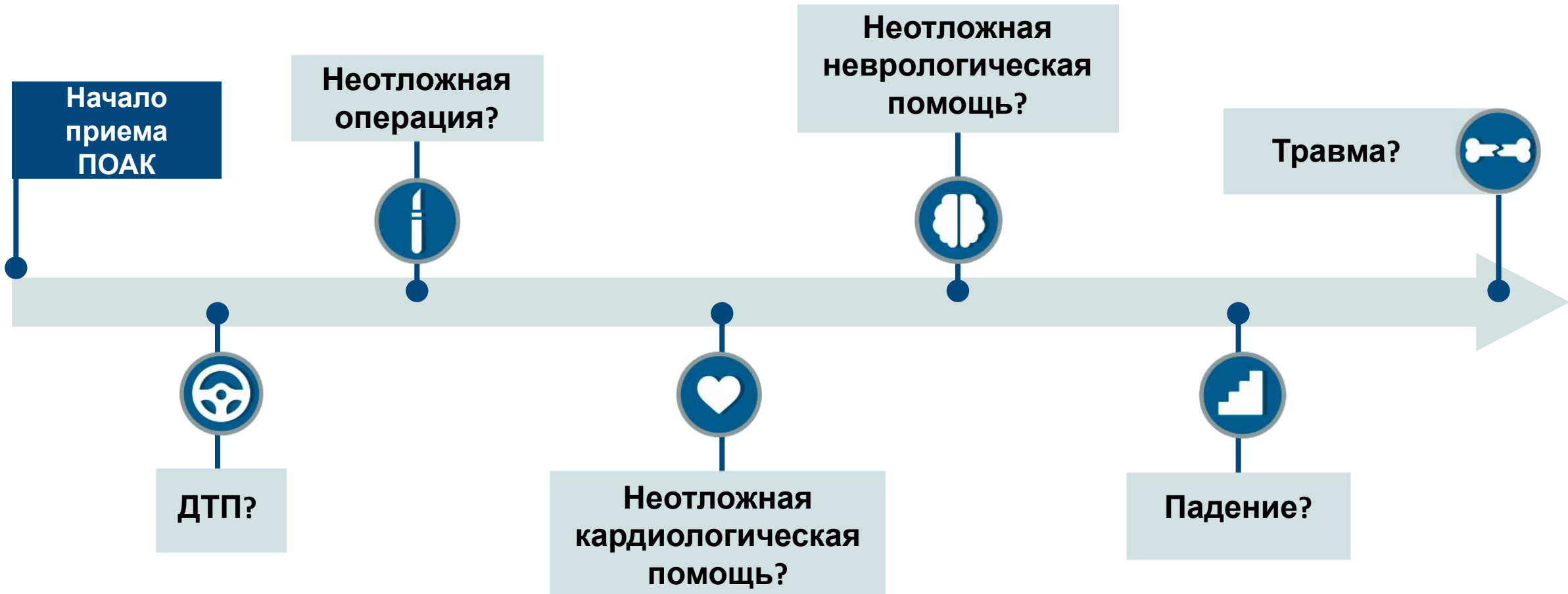
1. 220 мг (1 капсула 110 мг 2 раза в сутки)
2. 300 мг (1 капсула 150 мг 2 раза в сутки)
3. при таком КК препарат не назначается

Рекомендованная суточная доза препарата Прадакса® при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин – 150 мг 2 р/с

Коррекции дозы не требуется у пациентов с легким нарушением функции почек (КК 50 -≤80 мл/мин). Для пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30-50 мл/мин) рекомендуемая доза препарата ПРАДАКСА также составляет 300 мг (1 капсула по 150 мг 2 раза в сутки). Тем не менее, для пациентов с высоким риском кровотечения может быть рассмотрена возможность снижения дозы препарата ПРАДАКСА до 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки).

Пациентам с нарушением функции почек рекомендуется тщательное клиническое наблюдение.

Пациент, получающий ПОАК для пожизненной терапии, может столкнуться с необходимостью различных вмешательств



Праксбайнд® (идаруцизумаб) был разработан для специфической нейтрализации антикоагулянтной активности препарата Прадакса®



Показания к применению:

- Экстренное хирургическое вмешательство/неотложная процедура
- Жизнеугрожающее или неконтролируемое кровотечение

Необратимая нейтрализация дабигатрана через 5-10 минут после инфузии по данным исследования RE-VERSE AD*

*по результатам исследования RE-VERSE AD

1. Pollack C et al. Thromb Haemost 2015;114:198–205. * По данным исследования RE-VERSE AD нейтрализация антикоагулянтного эффекта регистрировалась уже через 10 мин после введения идаруцизумаба

2. Schiele et al. Blood 2013;121:3554–62, Stangier et al. OR 320; представлено на ISTH 2015,

3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд®, ЛП-005017, доступна по ссылке

https://www.boehringer-ingelheim.ru/sites/ru/files/files/praxbind_26.03.2021.pdf, дата доступа 1.09.2021

Механизм действия идаруцизумаба:

1. «Конкурентная борьба» за тромбин
2. Специфическое моноклональное антитело
3. Активированный VIII фактор свертывания

Какие группы пациентов могут «выиграть» от назначения антикоагулянта, имеющего специфический антагонист?

Активные пациенты (риск травмы)
Пожилые пациенты (риск падения)



Пациенты с риском экстренного хирургического вмешательства (грыжа, ЖКБ, онкология)



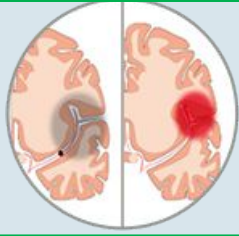
Планируемая катетерная абляция на фоне непрерывной терапии ПОАК



Пациенты с ИБС (риск экстренного КШ, стентирование с последующей двойной/тройной терапией)



Пациенты с высоким риском ишемического инсульта



Пациенты с высоким риском кровотечений



Стратегия ведения пациентов, получающих различные ПОАК, при возникновении ишемического инсульта

Дабигатран

Есть ли убедительные доказательства отсутствия антикоагулянтного эффекта?

- последняя доза >48 ч назад при КК>80 мл/мин
- прием последней дозы от 12 до 48 часов назад и ТВ<ВГН?

Нет

Праксбайнд®

Да

Ингибиторы Ха фактора

Есть ли убедительные доказательства отсутствия антикоагулянтного эффекта?

- последняя доза >48 ч назад при КК>80 мл/мин
- прием последней дозы от 12 до 48 часов назад и отсутствие определяемой анти-Ха активности?

Нет



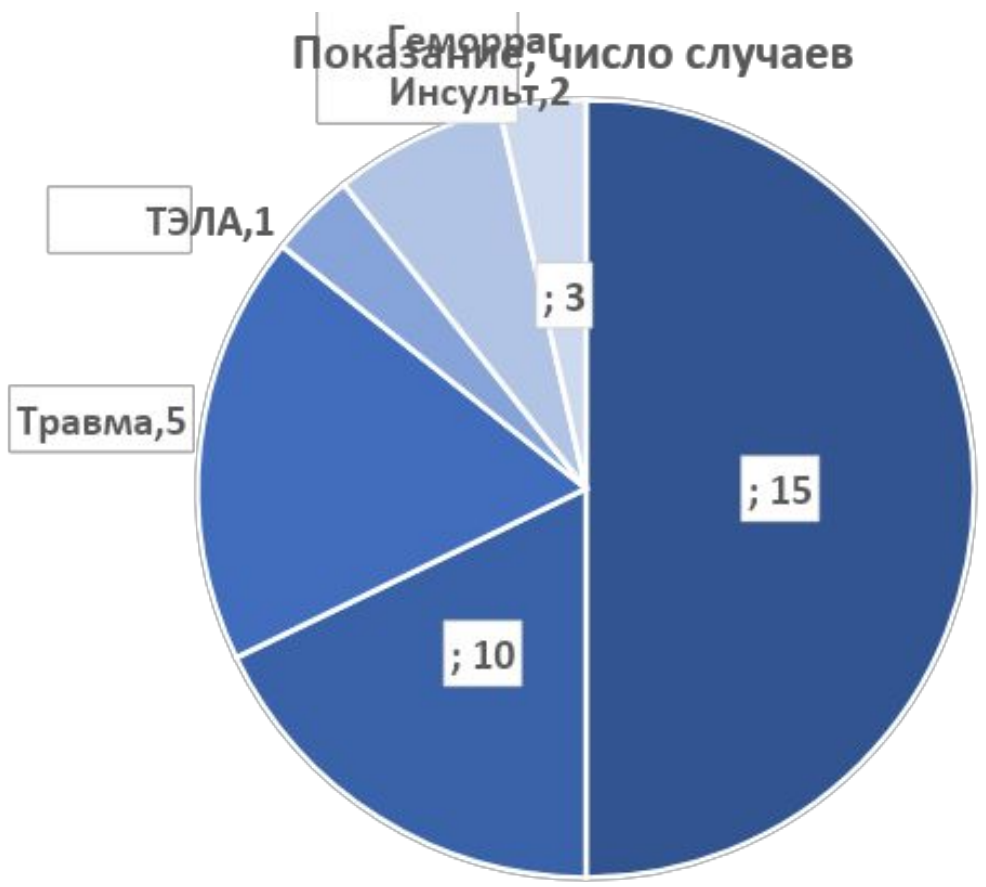
Да

Внутривенная тромболитическая терапия

Почему у пациентов с ФП может случиться инсульт :

1. Неадекватная доза антикоагулянта
2. Низкая приверженность к антикоагулянтной терапии
3. Другой подтип инсульта- атеротромботический
4. Все ответы правильные

Число случаев применения Праксбайнд® увеличивается! Уже 36!*



ТЭЛА- тромбозмболия легочной артерии, ТЛТ- тромболитическая терапия, ОИИ- острый ишемический инсульт
*По состоянию на 18.06.2021, внутренние данные ООО «Берингер Ингельхайм»

Возможность нейтрализации антикоагулянтного эффекта может быть фактором выбора для пациента с ФП и высоким риском

БЕЗОПАСНОСТЬ
кровоотечения

	Большие кровотечения	ВЧК	Возможность нейтрализации
Дабигатран 150 vs Варфарин* (RE-LY ¹⁻²)	 СОПОСТАВИМЫ	 60%	 НАЛИЧИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОГО РЕВЕРСИВНОГО АГЕНТА
Дабигатран 110 vs Варфарин* (RE-LY ¹⁻²)	 20%	 69%	 НАЛИЧИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОГО РЕВЕРСИВНОГО АГЕНТА
Ривароксабан vs варфарин (ROCKET AF ³⁻⁴)	 СОПОСТАВИМЫ	 33%	 ОТСУТСТВИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОГО РЕВЕРСИВНОГО АГЕНТА
Апиксабан vs варфарин (ARISTOTLE ⁵⁻⁶)	 31%	 58%	 ОТСУТСТВИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОГО РЕВЕРСИВНОГО АГЕНТА

Прямые сравнительные исследования ПОАК не проводились

*Показатели эффективности и безопасности дабигатрана приведены в популяции RE-LY для пациентов, получавших дозу в соответствии с требованиями Европейской инструкции по медицинскому применению (данные post-hoc анализа) в сравнении с хорошо контролируемым варфарином.

Стрелка вниз - снижение относительного риска в сравнении с варфарином, стрелка вверх - повышение относительного риска в сравнении с варфарином, = – риск события сопоставим с варфарином; ФП- фибрилляция предсердий; ВЧК - внутричерепные кровоизлияния

Прадакса® – это единственный# ПОАК, сочетающий 4 преимущества по сравнению с хорошо контролируемым варфарином¹:

- Снижение на 24%* риска ишемического инсульта^{1,2}
- Снижение на 20%** риска сердечно-сосудистой смерти³
- Снижение на 72%** риска внутричерепных кровоизлияний³
- Возможность **нейтрализации** в неотложной ситуации⁴⁻⁶

#среди лекарственных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств по состоянию на 01.10.2020. доступно по ссылке:

<https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

*для дозировки 150 мг. **при применении согласно инструкции.

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361:1139–1151

2. Pradaxa; EU, SmpC, доступно по ссылке

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pradaxa#product-information-section>. . Доступ по ссылке 1.09.2021



3. Lip et al. Thromb Haemost 2014; 111: 933–942.

4. Raval AN et al; Circulation. 2017;135:e604–e633.

5. Eikelboom JW et al. Br J Anaesth. 2017.

6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд®, ЛП-005017, доступна по ссылке

https://www.boehringerengelheim.ru/sites/ru/files/files/praxbind_26.03.2021.pdf

, дата доступа 1.09.2021

Прадакса® может быть назначена бесплатно по «Кардиопрограмме» пациентам с ФП после:

- Инфаркта миокарда
- ОНМК
- Аортокоронарного шунтирования
- Чрескожного коронарного вмешательства со стентированием
- Катетерной абляции по поводу сердечно-сосудистых заболеваний^{1,2}



ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

1. На основе проанализированных приказов и постановлений региональных МЗ . Порядок лекарственного обеспечения может отличаться от региона к региону!

2. Приказ Минздрава №1н от 09.01.2020 «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в течение одного года в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерной абляции по поводу сердечно-сосудистых заболеваний», доступен по ссылке <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202001270027?index=0&rangeSize=1.>, доступ 1.09.2024

COVID-19 при ФП повышает :

1. Риск инсульта
2. Риск кровотечения
3. Все ответы правильные

Фибрилляция предсердий (ФП) - частое осложнение у пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19

у 23–33%

тяжелобольных
пациентов с сепсисом
или ОРДС был отмечен
рецидив ФП

у 10%

развилась ФП
впервые



Связано
впоследствии
с более
высокой
смертностью
и повышенным
риском
развития
сердечной
недостаточности
и инсульта

Инсульт в анамнезе увеличивает риск смерти от COVID-19 в 3 раза...

Острые неврологические нарушения наблюдаются у 5,7 % пациентов с тяжелым течением COVID-19....


Leading Opinion


COVID-19 and stroke—A global World Stroke Organization perspective

Hugh S Markus¹ and Michael Brainin²

Abstract
The COVID-19 pandemic affecting all parts of the world is having huge implications for stroke care. Not only do stroke patients appear to be more susceptible to severe infection, but the pandemic is having major implications on how we deliver stroke care, while ensuring safety of both our patients and health care professionals. COVID-19 infection itself has also been described as a risk factor for stroke. The World Stroke Organization has been monitoring the impact of the pandemic globally, and has identified an initial marked fall in stroke presentations as well as a widespread impact on stroke services. The pandemic is changing the way we deliver care, and has highlighted the enormous potential of telemedicine in stroke care.

International Journal of Stroke
2020, Vol. 15(4) 361–364
© 2020 World Stroke Organization
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1747493020923472
journals.sagepub.com/home/wso





The pandemic and neurointervention

Review

Ischemic stroke in COVID-19-positive patients: an overview of SARS-CoV-2 and thrombotic mechanisms for the neurointerventionalist


Amanda Zakeri,¹ Ashutosh P Jadhav,² Bruce A Sullenger,³ Shahid M Nimjee¹

ABSTRACT
Coronavirus disease 2019 (COVID-19) results from infection by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). It was first reported in Wuhan, China in patients suffering from severe pneumonia and acute respiratory distress syndrome and has now grown into the first pandemic in over 100 years. Patients infected with SARS-CoV-2 develop arterial thrombosis including stroke, myocardial infarction and peripheral arterial thrombosis, all of which result in poor outcomes despite maximal medical and neurovascular

Correspondence to
Dr Shahid M Nimjee,
Neurological Surgery, The Ohio State University Medical Center, Columbus, Ohio, USA

¹Neurosurgery, The Ohio State University Medical Center, Columbus, Ohio, USA
²Neurosurgery, Barrow Neurological Institute, Phoenix, Arizona, USA
³Surgery, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA

Neurología. 2020;35(5):318–322



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia


REVIEW ARTICLE

Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19[☆]

J.M. Trejo Gabriel y Galán^{*}

Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, Spain

Received 28 April 2020; accepted 30 April 2020



Дабигатран - ПОАК с наименьшим риском лекарственных взаимодействий с терапией, применяемой для лечения COVID-19

- В исследованиях дабигатрана *in vitro* и *in vivo* не сообщалось о влиянии на изоферменты **цитохрома P450**
- Отсутствовали тромбозэмболические события и кровотечения при совместном применении дабигатрана с антиретровирусными препаратами, а также ритонавиром/лопинавиром
- Одновременное применение ингибиторов протеазы противопоказано или не рекомендуется с апиксабаном, ривароксабаном и эдоксабаном⁴, но в случае дабигатрана, несмотря на ограниченные данные, значительного взаимодействия не ожидается

1. Perram J, O'Dwyer E, Holloway C. Use of dabigatran with antiretrovirals. *HIV Med.* 2019;20:344–346.;

2. 3Barco S, Coppens M, van den Dool EJ, et al. *Thromb Haemost.* 2014;112:836–838.

3. Steffel J et al. *Eur Heart J.* 2021; *Europace* (2021) 00, 1–65 doi:10.1093/europace/euab065

4. Pradaxa; EU, SmpC, доступно по ссылке <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pradaxa#product-information-section>

Доступ по ссылке 1.09.2021

Наименьший риск госпитализаций по причине гепатотоксичности отмечался при приеме дабигатрана



Адаптировано из Alonso A, MacLehose RF, Chen LY, et al. Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103:834–839.

<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310586>

Выводы

- При COVID-19 повышается риск артериальных и венозных тромботических осложнений, а также риск развития ФП
- **Дабигатран обладает благоприятным профилем эффективности и безопасности** для назначения при выписке после перенесенной инфекции COVID-19 у пациентов с ФП, так как:
 - низкий риск развития гепатотоксичности
 - не метаболизируется цитохромом Р450
 - имеется специфический антагонист для устранения терапевтического эффекта

ФП – фибрилляция

предсердий

Steffens, Verhamme P, Potpara TS, et al. Eur Heart J. 2018;39:1330–1393; European Medicines Agency (EMA). Pradaxa; EU, SmpC, доступно по ссылке <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pradaxa#product-information-section> Доступ по ссылке 1.09.2021 Perram J, O'Dwyer E, Holloway C. Use of dabigatran with antiretrovirals. *HIV Med.* 2019;20:344–346.; Barco S, Coppens M, van den Dool EJ, et al. *Thromb Haemost.* 2014;112:836–838.

Какое преимущество препарата Прадакса® для пациентов с ФП на Ваш взгляд наиболее важно:

1. Снижение на 24%* риска ишемического инсульта^{1,2}
2. Снижение на 20%** риска сердечно-сосудистой смерти³
3. Снижение на 72%** риска внутричерепных кровоизлияний³
4. Возможность **нейтрализации** в неотложной ситуации⁴⁻⁶



#среди лекарственных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств по состоянию на 01.10.2020. доступно по ссылке:

<https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

*для дозировки 150 мг. **при применении согласно инструкции.

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361:1139–1151

2. Pradaxa; EU, SmpC, доступно по ссылке

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pradaxa#product-information-section> Доступ по ссылке 1.09.2021

3. Lip et al. Thromb Haemost 2014; 111: 933–942.

4. Raval AN et al; Circulation. 2017;135:e604–e633.

5. Eikelboom JW et al. Br J Anaesth. 2017.

6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд®, ЛП-005017, доступна по ссылке

https://www.boehringeringelheim.ru/sites/ru/files/files/praxbind_26.03.2021.pdf, дата доступа 1.09.2021

Дополнительные слайды

Как повысить приверженность к антикоагулянтной терапии:

1. Работа с родственниками пациента
2. Выбор антикоагулянта из льготной программы (ДЛО, РЛО, программа БСК)
3. Непрерывное наблюдение пациентов (приглашение на прием в поликлинику, телефонные звонки, удаленный мониторинг и т.д.)

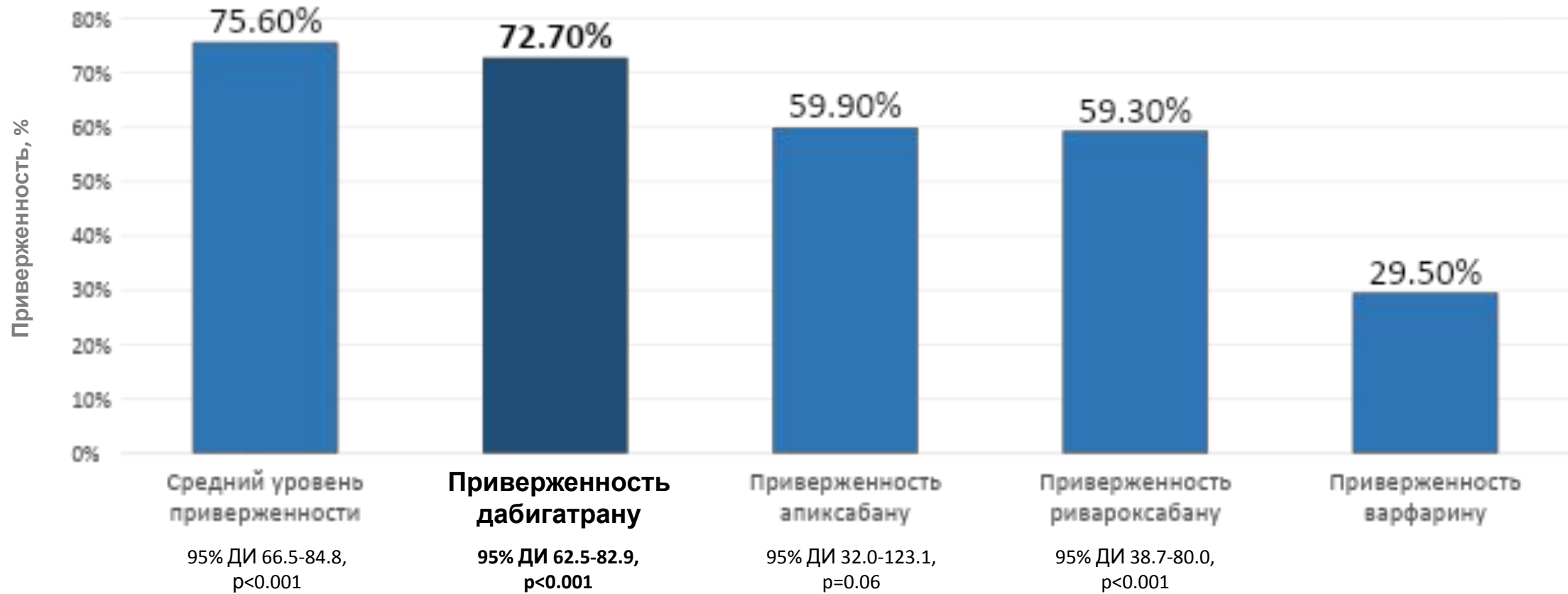
Инициация и дальнейшее наблюдение

Меры по оптимизации приверженности к терапии НОАК



В реальной клинической практике приверженность к дабигатрану превышала приверженность к ингибиторам Ха фактора

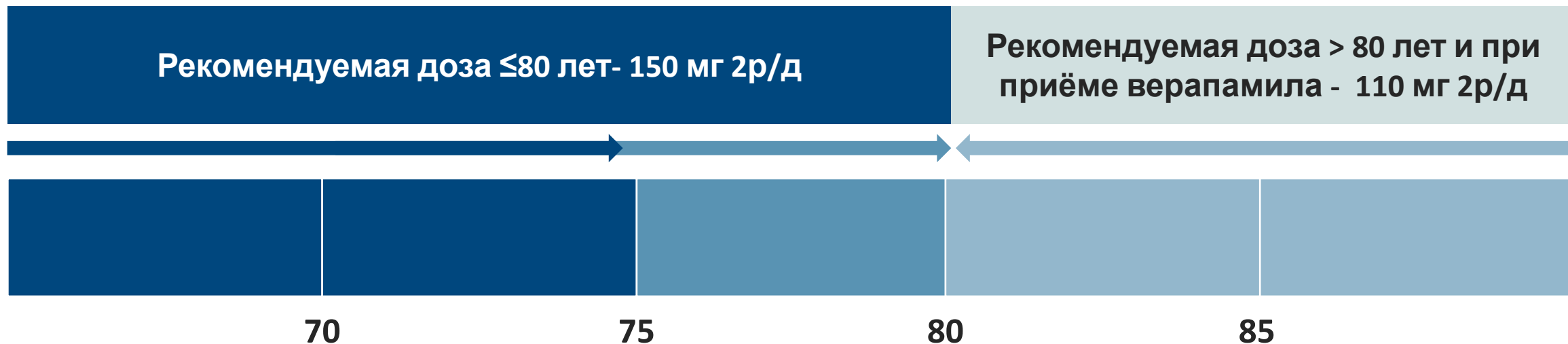
Систематический обзор и мета-анализ, данные по приверженности дабигатрану (3 исследования), ривароксабану (4 исследования), апиксабану (3 исследования), 1 640 157 пациентов (мужчины 55,7%), средний возраст – от 69,5 до 76,5 лет



Оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED – 3 балла

Фактор риска	Баллы
Артериальная гипертония Систолическое АД >160 мм рт. ст.	1
Нарушенная функция почек и/или печени Диализ, трансплантация, уровень креатинина в плазме крови ≥ 200 мкмоль/л, цирроз, билирубин - 2-кратное превышение нормы, АЛТ/АСТ/ЩФ - 3-кратное превышение нормы	1 на каждое
Инсульт Ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе	1
Кровотечение в анамнезе или предрасположенность к кровотечениям Большое кровотечение в анамнезе или анемия или тяжелая тромбоцитопения	1
Лабильное МНО ВТД <60% у пациентов получающих АВК	1
Возраст >65 лет	1
Приём лекарств, повышающих риск кровотечения, или избыточный приём алкоголя	1 на каждое

Наличие двух дозировок* препарата Прадакса® предоставляет возможность персонального подбора дозы и управления рисками



Снижение дозы до 110 мг 2 р/с по усмотрению врача у пациентов:

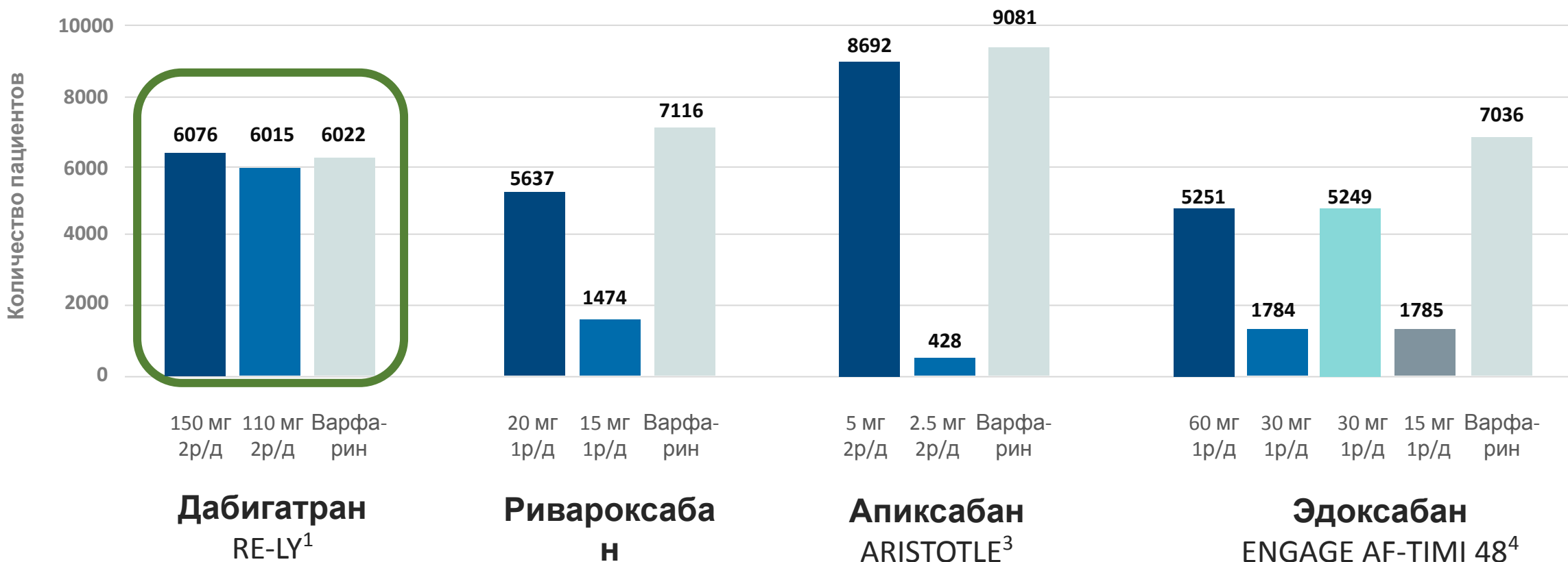
- 75-80 лет
- клиренс креатинина 30-50 мл/мин
- эзофагит, гастрит или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- другие факторы риска кровотечений

*зарегистрированных по показанию: Профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска, такими как перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), возраст ≥75 лет, хроническая сердечная недостаточность (≥ II функционального класса по классификации NYHA), сахарный диабет, артериальная гипертензия, сосудистое заболевание (перенесенный инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте)



Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Прадакса®. РУ: 150 мг, ЛП-000872, доступна по ссылке https://www.boehringer-ingelheim.ru/sites/ru/files/files/pradaxa_150_mg_19-08-2020.pdf, доступ по ссылке 1.09.2021 Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Прадакса 75/110 мг, ЛСП-007065/09, доступна по ссылке https://www.boehringer-ingelheim.ru/sites/ru/files/files/pradaxa_75110_mg_03-11-2020.pdf доступ по ссылке 1.09.2021

Дозы дабигатрана 150 и 110 мг широко изучены в рандомизированном клиническом исследовании RE-LY



Прямые сравнительные исследования ПОАК не проводились

Риск больших кровотечений у пациентов, получающих Прадакса®, был ниже или сопоставим с варфарином вне зависимости от СКФ



Алгоритм назначения антикоагулянтов при хронической болезни почек – рекомендации по ФП, 2020

Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	Рекомендуемый препарат
Более 30 мл/мин	Варфарин Дабигатран 150 мг 2 раза в сутки Ривароксабан 15 мг в сутки Апиксабан 5 мг 2 раза в сутки
15-30 мл/мин	Варфарин Ривароксабан 15 мг в сутки Апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки*
Менее 15 мл/мин	Варфарин

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Прадакса® (PRADAXA®)

Регистрационный номер: ЛП-000872 (для дозировки 150 мг).

МНН: дабигатрана этексилат.

Лекарственная форма: капсулы.

Состав: одна капсула содержит *действующее вещество* 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 150 мг дабигатрана этексилата.

Код АТХ: B01AE07

Показания: профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска, такими как перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), возраст ≥ 75 лет, хроническая сердечная недостаточность (\geq II функционального класса по классификации NYHA), сахарный диабет, артериальная гипертензия, сосудистое заболевание (перенесенный инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте); лечение и профилактика рецидивов острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями.

Противопоказания: известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; наличие состояний, при которых повышен риск больших кровотечений, в том числе: имеющиеся или недавние изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрипозвоночные или внутримозговые сосудистые аномалии; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной аблации при фибрилляции предсердий; одновременное назначение мощных ингибиторов Р-гликопротеина: кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедарона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца, требующего назначения антикоагулянтной терапии; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет.

Способ применения и дозы: капсулы следует принимать внутрь независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу.

Особые указания при изъятии капсул из блистера:

- оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации;

- выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу;

- не выдавливайте капсулы через фольгу.

Побочное действие:

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$ случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, в т.ч. гематурия.

Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.

Особые указания

Риск развития кровотечений

Применение препарата ПРАДАКСА, также как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение уровня гемоглобина и/или гематокрита по невыясненным причинам, или снижение АД является основанием для поиска источника кровотечения.

В ситуациях опасного для жизни или неконтролируемого кровотечения, когда требуется быстрое прекращение антикоагулянтного эффекта дабигатрана, доступен специфический антагонист Праксбайнд® (идаруцизумаб).

Тщательное клиническое наблюдение

Тщательное наблюдение в отношении признаков кровотечения или анемии рекомендуется на протяжении всего периода лечения, особенно если присутствуют сразу несколько факторов риска.

Условия хранения: Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги, при температуре не выше 25 °С. Не помещайте капсулы в таблетницы и органайзеры для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистере). Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: 3 года. Не использовать после истечения срока годности.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Прадакса® (PRADAXA®)

Регистрационный номер: ЛСР-007065/09 (для дозировок 75 мг и 110 мг).

МНН: дабигатрана этексилат.

Лекарственная форма: капсулы.

Состав: одна капсула содержит *действующее вещество*: 86,48 мг или 126,83 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг или 110 мг дабигатрана этексилата.

Код АТХ: B01AE07

Показания: первичная профилактика венозных тромбозомболических осложнений у взрослых пациентов, перенесших плановое тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава или тотальное эндопротезирование коленного сустава; профилактика инсульта, системных тромбозомболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска, такими как перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), возраст ≥ 75 лет, хроническая сердечная недостаточность (\geq II функционального класса по классификации NYHA), сахарный диабет, артериальная гипертензия, сосудистое заболевание (перенесенный инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте); лечение и профилактика рецидивов острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозомболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями.

Противопоказания: известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; наличие состояний, при которых повышен риск больших кровотечений, в том числе: имеющиеся или недавние изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутрочерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрипозвоночные или внутримозговые сосудистые аномалии; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной аблации при фибрилляции предсердий; одновременное назначение мощных ингибиторов Р-гликопротеина: кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедарона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца, требующего назначения антикоагулянтной терапии; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет.

Способ применения и дозы: капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в сутки независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу.

Особые указания при изъятии капсул из блистера:

- оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации;
- выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу;
- не выдавливайте капсулы через фольгу.

Побочное действие:

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$ случаев): анемия, снижение уровня гемоглобина, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени/отклонение от нормы показателя функциональной пробы печени, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, в т.ч. гематурия.

Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.

Особые указания:

Риск развития кровотечений

Применение препарата ПРАДАКСА, также как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение уровня гемоглобина и/или гематокрита по невыясненным причинам, или снижение АД является основанием для поиска источника кровотечения.

В ситуациях опасного для жизни или неконтролируемого кровотечения, когда требуется быстрое прекращение антикоагулянтного эффекта дабигатрана, доступен специфический антагонист Праксбайнд® (идаруцизумаб).

Тщательное клиническое наблюдение

Тщательное наблюдение в отношении признаков кровотечения или анемии рекомендуется на протяжении всего периода лечения, особенно если присутствуют сразу несколько факторов риска.

Условия хранения: Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги, при температуре не выше 25 °С. Не помещайте капсулы в таблетницы и органайзеры для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистере). Хранить в недоступном для детей месте.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд®

Регистрационный номер: ЛП-005017

Международное непатентованное наименование: идаруцизумаб

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения

Состав на 1 флакон:

Действующее вещество: идаруцизумаб 2,50000 г;

Показания к применению

Препарат ПРАКСБАЙНД – это специфический антагонист дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно, при:

Экстренном хирургическом вмешательстве/неотложной процедуре;

Жизнеугрожающем или неконтролируемом кровотечении.

Противопоказания

Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл).

Препарат (2 флакона по 2,5 г/50 мл) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5 – 10 мин каждая или в виде болюса.

У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумаба наблюдалось восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и сопутствующая пролонгация тестов на свертывание.

Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙНД в следующих ситуациях: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания, или если потенциальное повторное кровотечение будет угрожать жизни и наблюдается длительное время свертывания крови, или пациент нуждается во второй неотложной операции/срочной процедуре при увеличенном времени свертывания.

Соответствующие параметры коагуляции – активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ), разведенное тромбиновое время (рТВ) и экариновое время свертывания (ЭВС).

Лекарственные препараты для парентерального введения перед назначением следует проверять на наличие механических включений и изменение цвета.

Препарат ПРАКСБАЙНД не следует смешивать с другими лекарственными препаратами. Введение препарата может быть осуществлено через ранее установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) до и после инфузии препарата. **Одновременное введение других препаратов через тот же венозный доступ не разрешается.**

До начала использования запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (до 30 °С), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света.

При комнатной температуре после вскрытия флакона идаруцизумаб сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 6 часов. Раствор не должен оставаться на свету более чем на 6 часов.

ПРАКСБАЙНД – препарат для однократного использования и не содержит консервантов.

Возобновление антитромботической терапии

Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 ч после введения препарата ПРАКСБАЙНД при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза.

Другие антитромботические препараты (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться в любое время при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза.

Отсутствие антитромботической терапии подвергает пациентов риску тромбообразования вследствие имеющихся у них заболеваний или патологических состояний.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушенной функцией почек коррекции дозы не требуется. Почечная недостаточность не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаба.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

Педиатрические пациенты

Безопасность и эффективность препарата ПРАКСБАЙНД в педиатрической популяции не установлена.

Побочное действие

Безопасность препарата ПРАКСБАЙНД была изучена в исследовании III фазы у 503 пациентов с неконтролируемыми кровотечениями или необходимостью выполнения экстренного хирургического вмешательства или инвазивной процедуры во время приема препарата ПРАДАКСА, а также у 224 здоровых добровольцев в исследованиях I фазы.

Кроме того, 359 пациентов были включены в глобальную программу наблюдения за применением идаруцизумаба для сбора данных о моделях его применения в реальных условиях. Один педиатрический пациент проходил лечение в рамках исследования детской безопасности.

Побочные реакции не выявлены.

Условия хранения

Хранить при температуре 2-8°С в картонной пачке для защиты от света.

Срок годности

3 года



Boehringer Ingelheim

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

ООО «Берингер Ингельхайм». 125171, Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр.3.

Телефон (495) 5445044. Факс (495) 5445620. www.boehringer-Ingelheim.ru

Сообщить информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу:
ООО «Берингер Ингельхайм». Почтовый адрес: 125171, Москва, Ленинградское шоссе
16А, стр.3. Электронная почта: PV_local_Russia@Boehringer-Ingelheim.com