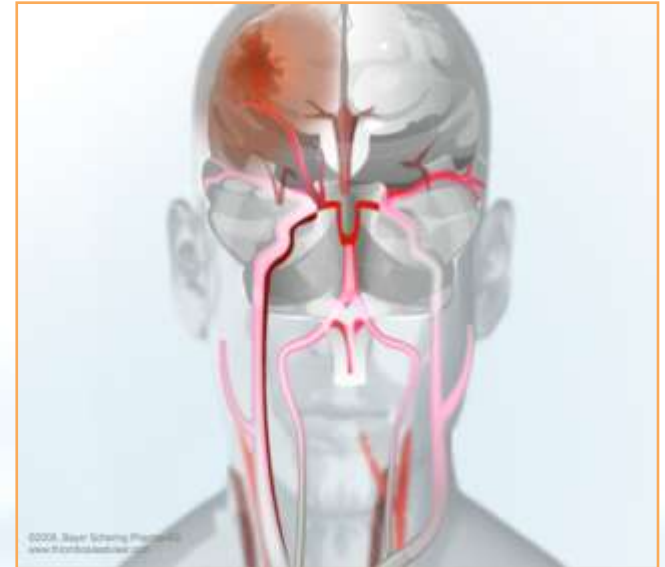


Профилактика инсульта и системной эмболии при фибрилляции предсердий

Инсульт – большое бремя для системы здравоохранения

- ◆ Инсульт ассоциируется с высоким уровнем смертности:
 - Каждый год в мире около 15 млн. людей страдают от инсульта, 5 млн. из них умирают¹
 - В США ежегодно инсульт развивается у 795 тыс. людей, являясь причиной каждой 18-ой смерти²
 - В Украине ежегодно диагностируется более 100 тыс. инсультов



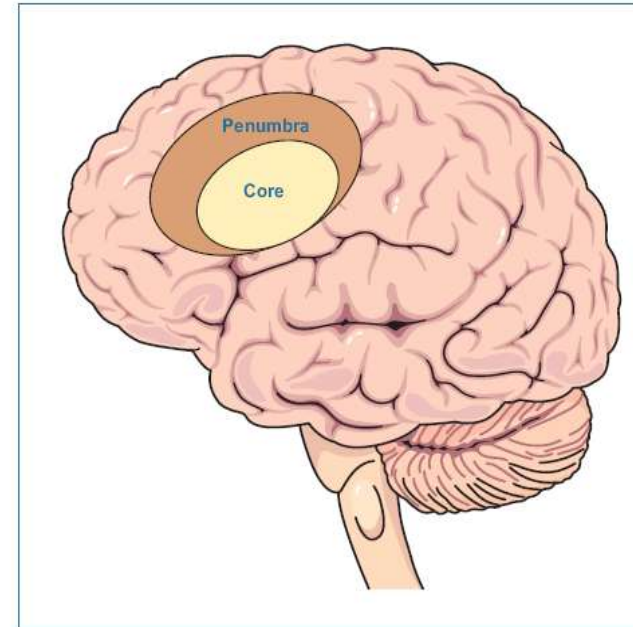
Украина лидирует по частоте инсульта среди Европейских стран¹

1. WHO 2004 available at http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf;
2. Lloyd-Jones et al. Circulation 2009

Инсульт – большое бремя для системы здравоохранения

- ◆ Инсульт – основная причина тяжелой и длительной инвалидизации: более 30% пациентов, перенесших инсульт утрачивают работоспособность¹
- ◆ Инвалидность может быть обусловлена: параличом, болью, утратой речевой функции, нарушением памяти, мыслительной деятельности и психических процессов²
- ◆ Во всем мире продолжает расти абсолютное количество случаев инсульта, что обусловлено прогрессирующим старением населения¹

Поражение мозга при инсульте



1. WHO 2004 available at http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf;
2. Lloyd-Jones et al. Circulation 2009;
3. NINDS 2008 available at <http://www.ninds.nih.gov/disorders/stroke/poststroke rehab.htm#disabilities>

Фибрилляция предсердий – самый опасный фактор риска инсульта

Заболевание	Соотношение риска (в сравн. с лицами без заболевания)
Фибрилляция предсердий	х 4,8 раза
Сердечная недостаточность	х 4,3 раза
Гипертензия	х 3,4 раза
ИБС	х 2,4 раза

- ◆ ФП ассоциируется с формированием тромба в левом предсердии, который может эмболизировать сосуды головного мозга¹
- ◆ Инсульт, ассоциированный с ФП, протекает тяжелее: ^{2,3}
 - инсульт, ассоциированный с ФП, налагает большее бремя на пациентов, на тех, кто за ними ухаживает, а также на врачей, и требует больших ресурсов;
 - риск тяжелой заболеваемости и смертности выше;
 - характерен повышенный показатель рецидивов
- ◆ Частота ФП в популяции существенно повышается со течением времени и с увеличением возраста^{4,5}

Стратификация рисков по шкале CHADS₂ для профилактики инсульта у пациентов с ФП

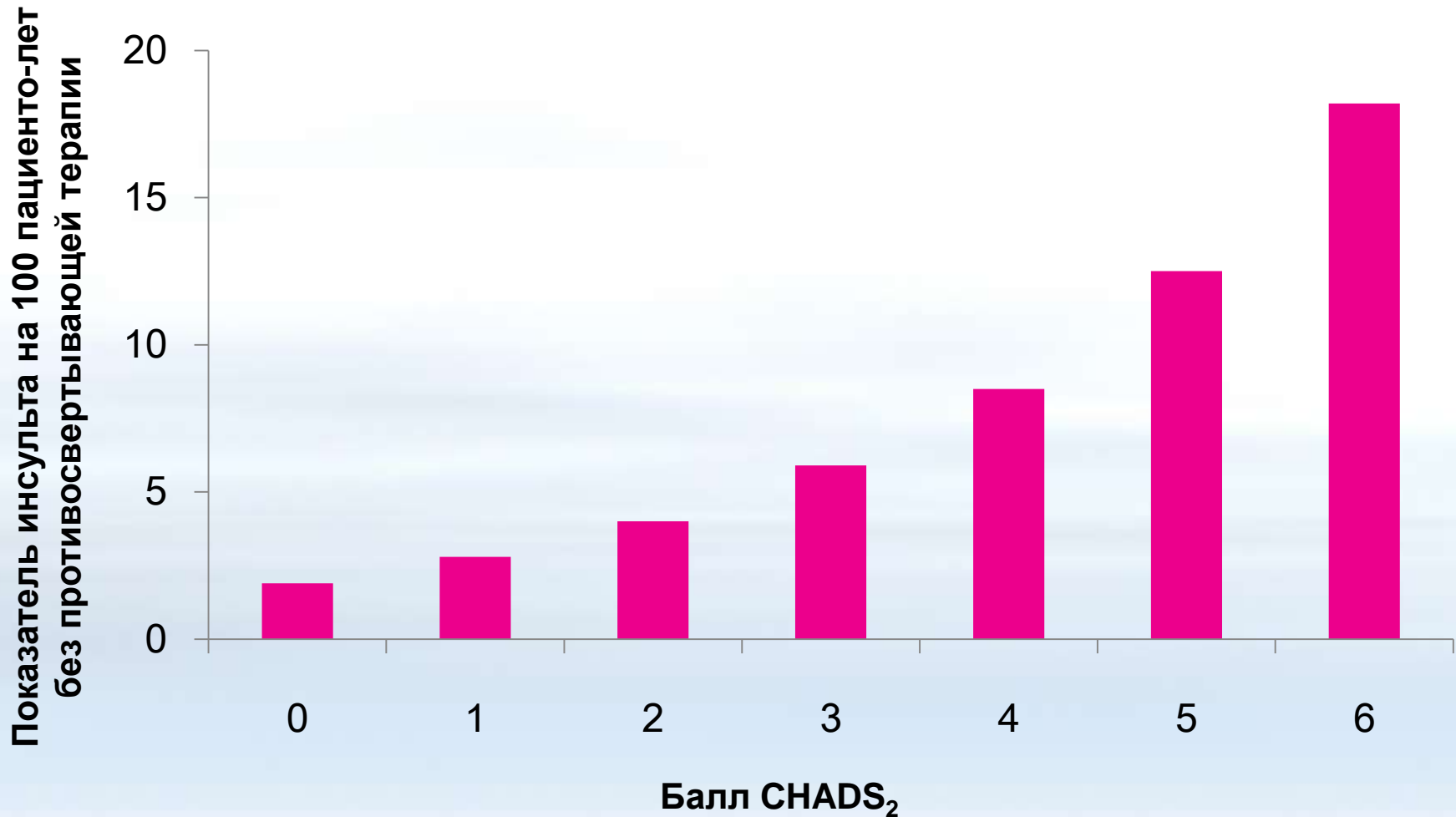
C - ЗСН	+1
H - гипертензия	+1
A – возраст >75 лет	+1
D – сахарный диабет	+1
S – инсульт/ТИА в анамнезе	+2

0 баллов = низкий риск;
1 балл = умеренный риск;
≥2 баллов = высокий риск

- ◆ По каждому из вышеуказанных факторов риска присуждают 1 или 2 балла
- ◆ Риск развития инсульта (низкий, умеренный или высокий) определяется общим количеством баллов

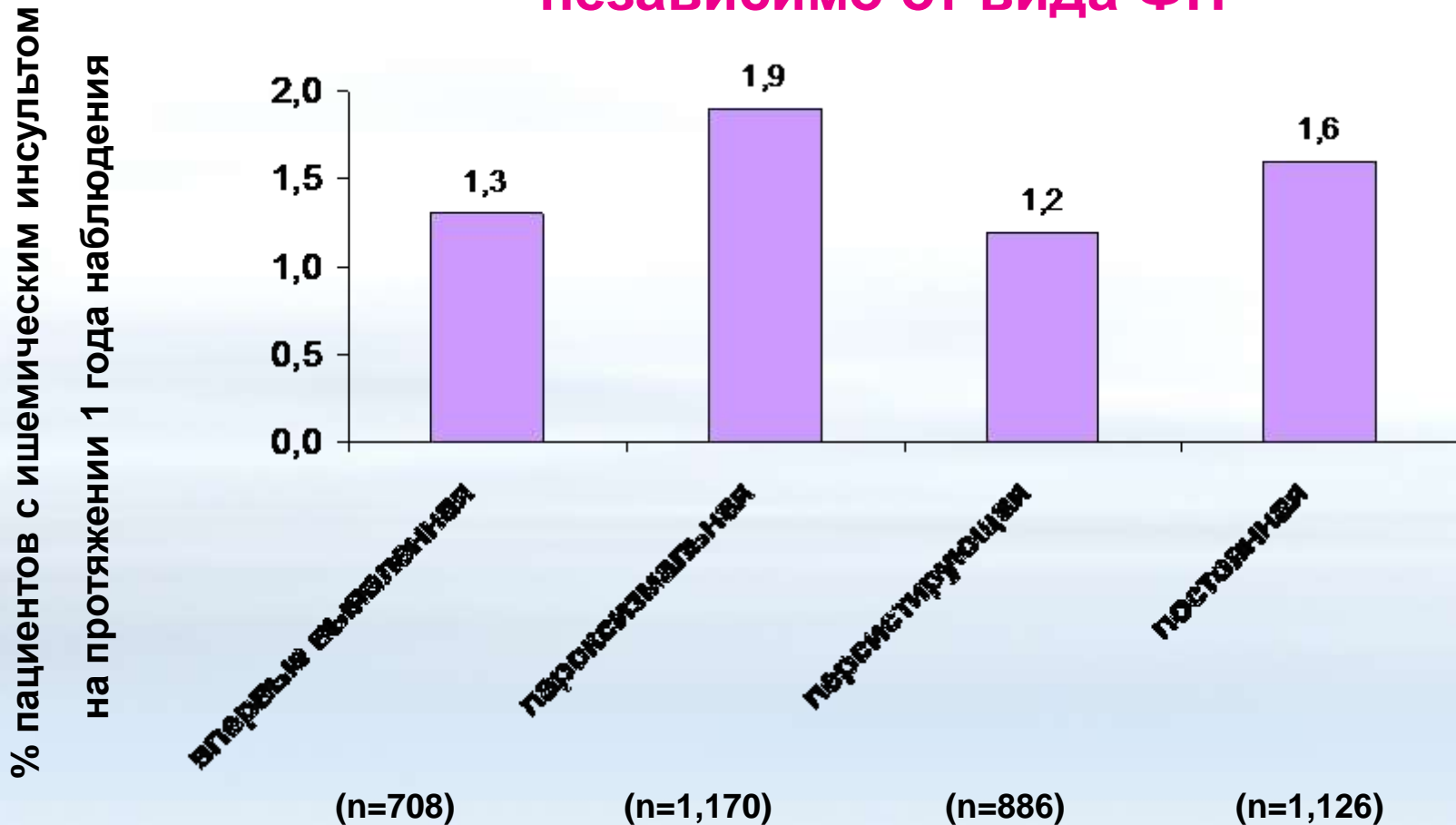
CHADS₂ учитывает не все факторы риска, следовательно, риск может быть недооценен

Балл по шкале CHADS₂ коррелирует с показателем частоты возникновения инсульта



Частота ишемического инсульта не зависит от вида фибрилляции предсердий ($p=0.582$)

! Антикоагулянтная терапия необходима, независимо от вида ФП



Балл по CHA₂DS₂-VASc: уточнение степени риска инсульта у пациентов с ФП

- ◆ Кроме рисков, указанных в CHADS₂, на общий риск развития инсульта у пациентов с ФП влияют и другие факторы риска
- ◆ Возраст >75 не является четким коррелятом для оценки риска инсульта
 - ! Риск развития инсульта повышается по мере увеличения возраста
- ◆ Женский пол ассоциируется с повышенным риском инсульта
- ◆ CHA₂DS₂-VASc – это уточненная CHADS₂

CHA₂DS₂-VASc учитывает возраст 65–74 лет и женский пол как факторы, влияющие на повышение риска

Пациентов с ФП необходимо стратифицировать по шкале CHA₂DS₂-VASc

Фактор риска	Баллы
C – застойная сердечная недостат./наруш. функции ЛЖ	+1
H - гипертензия	+1
A - возраст ≥75 лет	+2
D – сахарный диабет	+1
S – инсульт/ТИА/ТЭ	+2
V – заболевание сосудов (ИМ, аорт. бляшка, ЗПС)*	+1
A – возраст 65–74	+1
S - пол (женский)	+1
Общий балл	Диапазон 0–9

**0 баллов = низкий риск;
1 балл = умеренный риск;
≥2 баллов = высокий риск**

Подходы к профилактике инсульта в зависимости от результатов стратификации

Категории риска	CHA ₂ DS ₂ -VASc	Рекомендуемая анти тромботическая терапия
Один «большой» или ≥ 2 «клинически значимых небольших» фактора риска	≥ 2	Пероральная антикоагулянтная терапия
Один «клинически значимый небольшой» фактор риска	1	Пероральная антикоагулянтная терапия или аспирин 81-325 мг ежедневно
Нет факторов риска	0	Аспирин 81-325 мг ежедневно или ничего

Оральные антикоагулянты (ОАК) – предпочтительный выбор для всех пациентов, у которых есть хотя бы один фактор риска по CHA₂DS₂-VASc

Оценка риска инсульта у пациентов с ФП: основные положения

- ◆ Рассматривались разные шкалы оценки факторов риска с целью оптимального выбора профилактики^{1,2}
- ◆ Наиболее часто ранее использовалась шкала CHADS₂ (в том числе в исследованиях с новыми антикоагулянтами)¹
- ◆ Оценка риска по более новым шкалам стратификации рисков (таким как CHA₂DS₂-VASc) свидетельствует о том, что повышенный риск инсульта имеет место у большего количества пациентов с ФП, чем предполагалось ранее²

! Больше пациентов с ФП должны получать антикоагулянтную тромбопрофилактику

Стратегии ведения пациентов с ФП

- ◆ Три задачи: контроль ЧСС, восстановление ритма и профилактика тромбоэмболии¹
 - Контроль ЧСС – контроль патологически ускоренного сердцебиения
 - Контроль ритма – восстановление синусового ритма
- ◆ Контролировать ЧСС или ритм?
 - Рекомендации принимают во внимание такие факторы как тип ФП, возраст, сопутствующие заболевания, симптомы, а также предпочтения пациента ^{1,2}
 - Результаты исследований AFFIRM, RACE: различий между двумя стратегиями относительно смертности и заболеваемости нет^{3,4}

Независимо от того, контролируется ЧСС или ритм при ФП, ключевым моментом остается профилактика тромбоэмболии^{1,5}

Стандартная антитромботическая терапия для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий

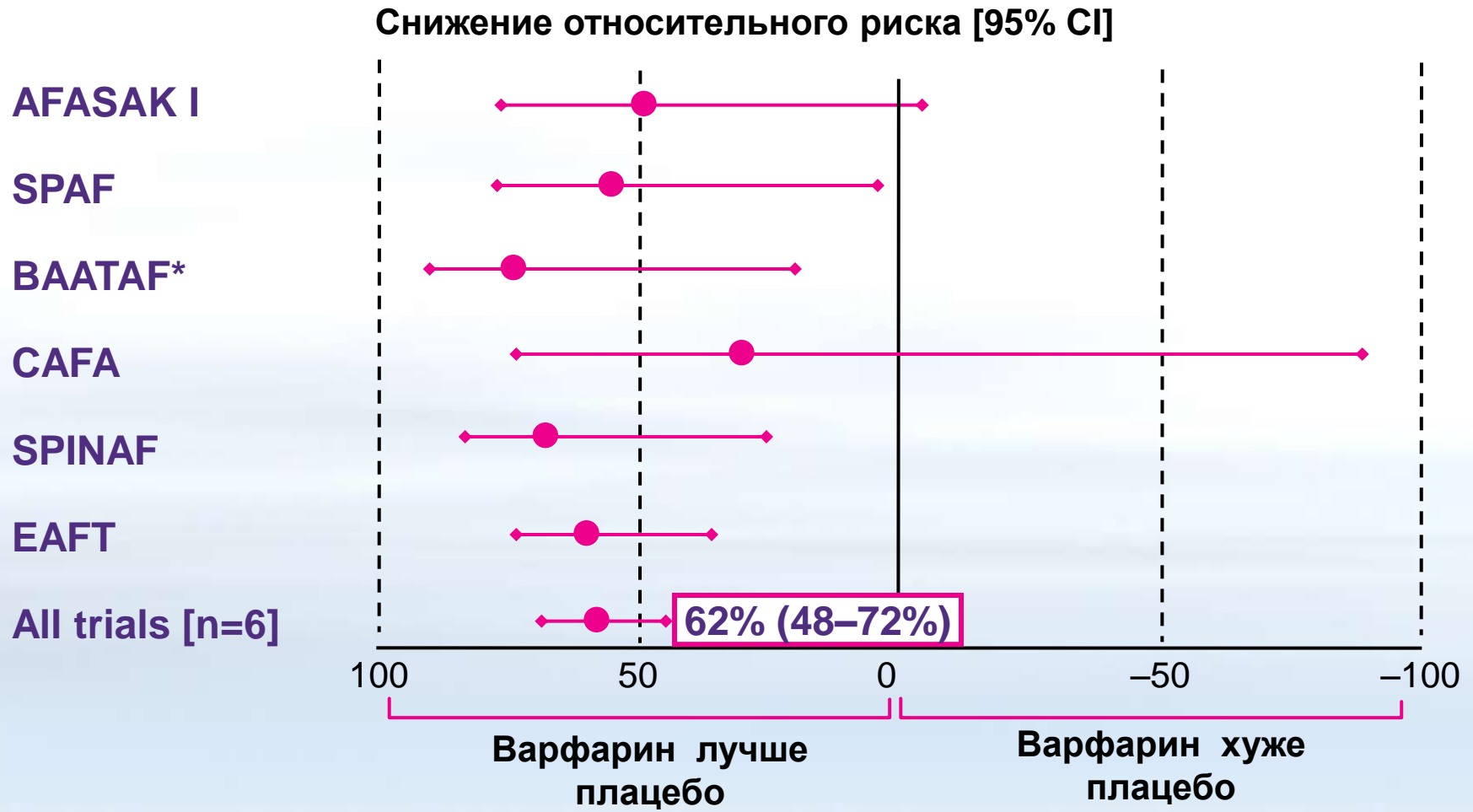
(до одобрения новых ОАК)

Антагонисты витамина К (АВК) для предотвращения инсульта при ФП

- ◆ АВК более эффективны чем плацебо¹
 - По данным мета-анализа 6 исследований снижение риска инсульта на **64%** в сравнении с **плацебо/отсутствием лечения**¹

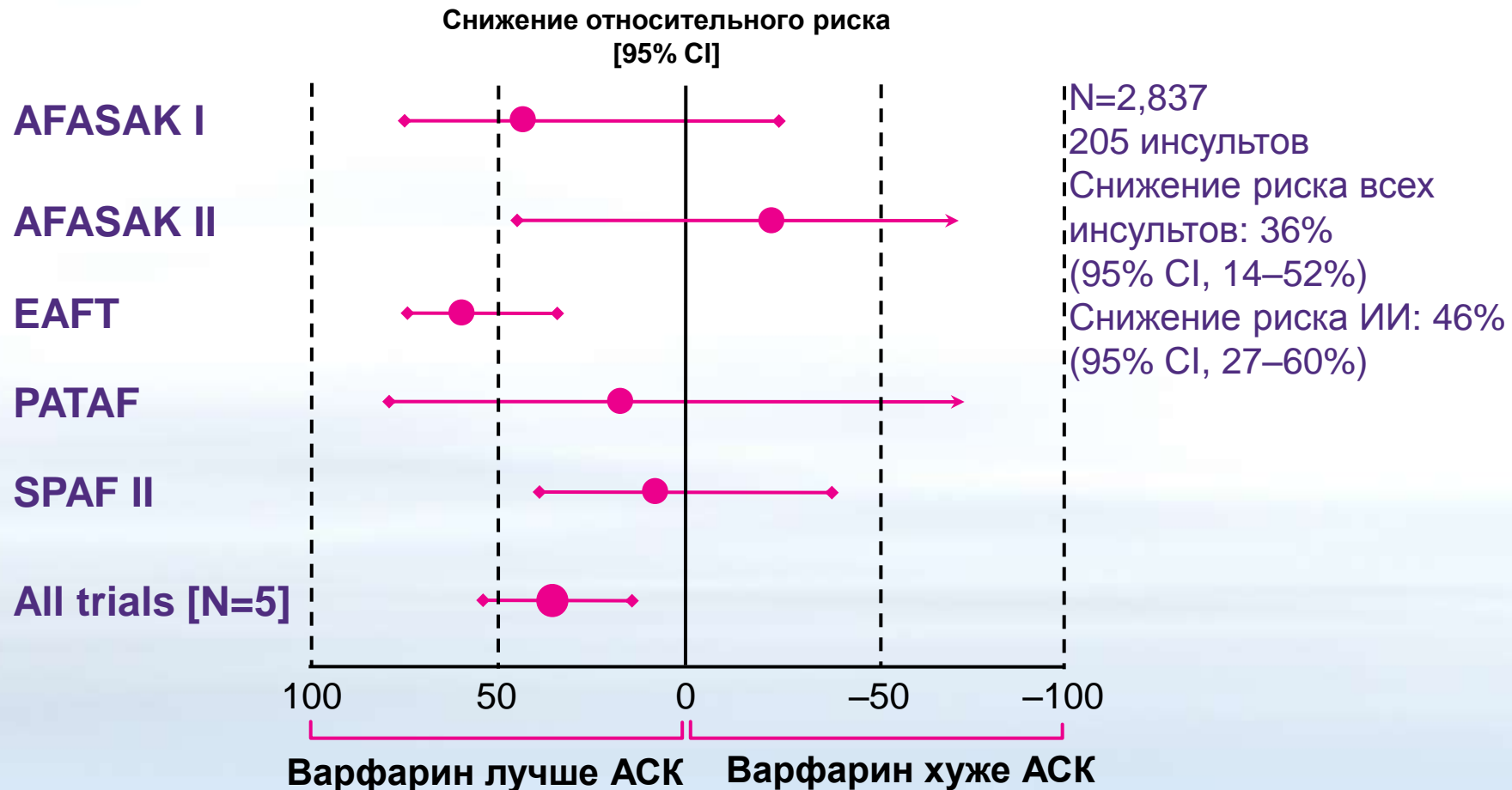
- ◆ АВК более эффективны чем терапия антиагрегантами^{1,2}
 - Снижение риска инсульта на 37% в сравнении с **монотерапией антиагрегантами** по данным мета-анализа 12 исследований¹
 - АВК более эффективны в снижении риска инсульта в сравнении с комбинацией **клопидогрель + АСК** (ACTIVE W; OR=1,72, p=0,001)²

Варфарин снижает риск возникновения инсульта на **62%** по сравнению с плацебо



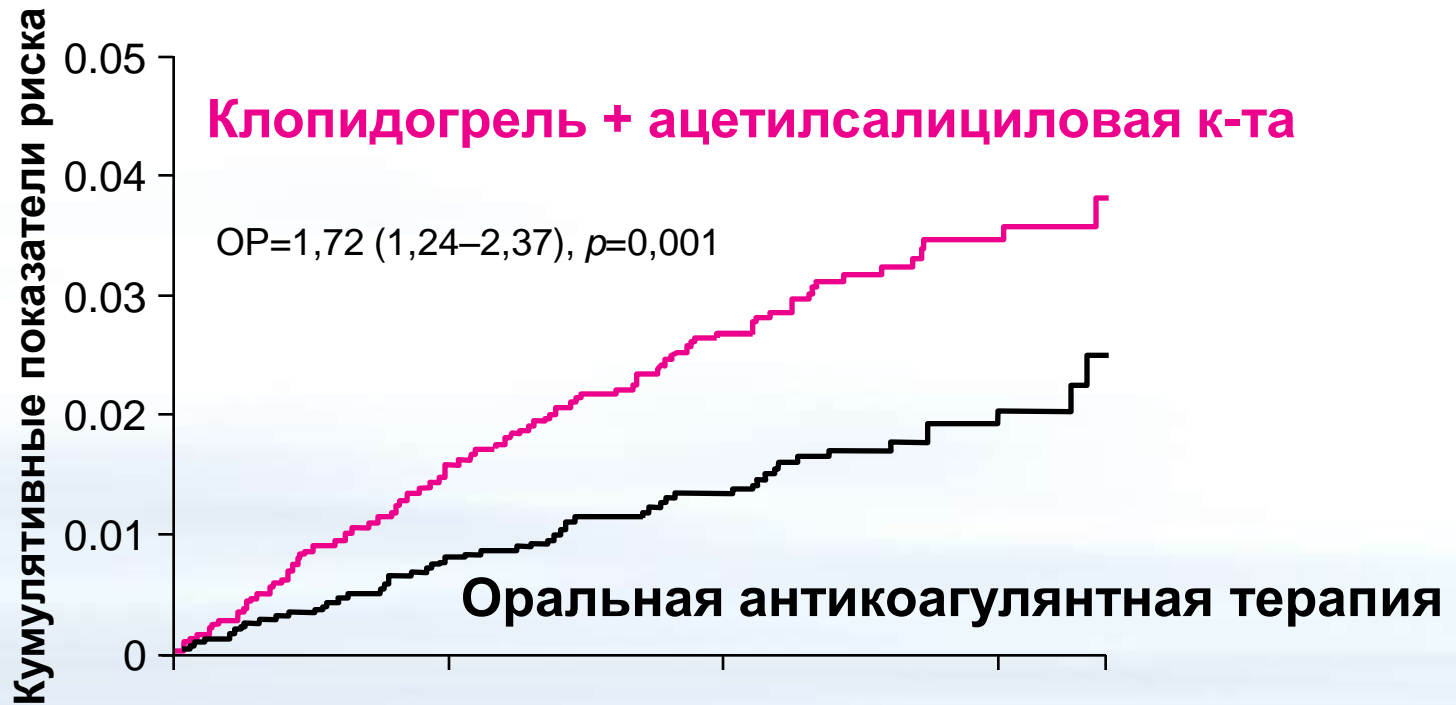
*Patients in control group were permitted to take 'Aspirin'

Эффективность варфарина по сравнению с ацетилсалициловой кислотой (АСК)



Варфарин более эффективно предотвращает инсульт по сравнению с АСК у больных с ФП

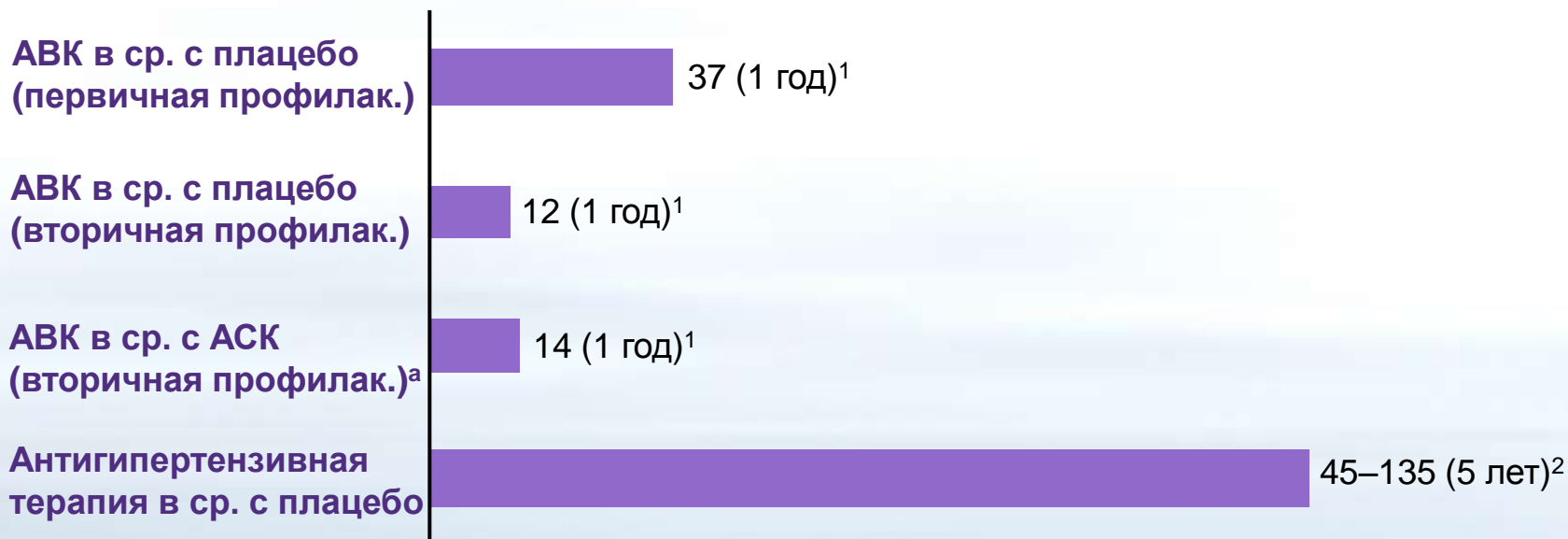
АВК в сравнении с двойной антиагрегантной терапией (в рамках исследования ACTIVE W)



Варфарин у больных с ФП предотвращает инсульт эффективнее чем комбинация АСК + клопидогрель

Снижение риска инсульта у пациентов с ФП

Кол-во пациентов, которое нужно пролечить, чтобы предотвратить 1 инсульт^б



^аИсследование SPAFII было исключено из мета-анализа;

^бГеморрагический+ишемический инсульт суммарно

Контроль МНО в реальной жизни ниже оптимального

- ◆ Ретроспективное, мультицентровое исследование 1,511 пациентов с хронической ФП неклапанной этиологии
- ◆ МНО в интервале 2.0–3.0 был у 50.8% - 60.0% в зависимости от страны
- ◆ Процент времени, в течение которого пациент был в этом интервале был 58.1% - 69.5% в то время, как у 11–36% был недостаточный контроль (например, были вне окна <50% времени) (не показано на диаграмме)



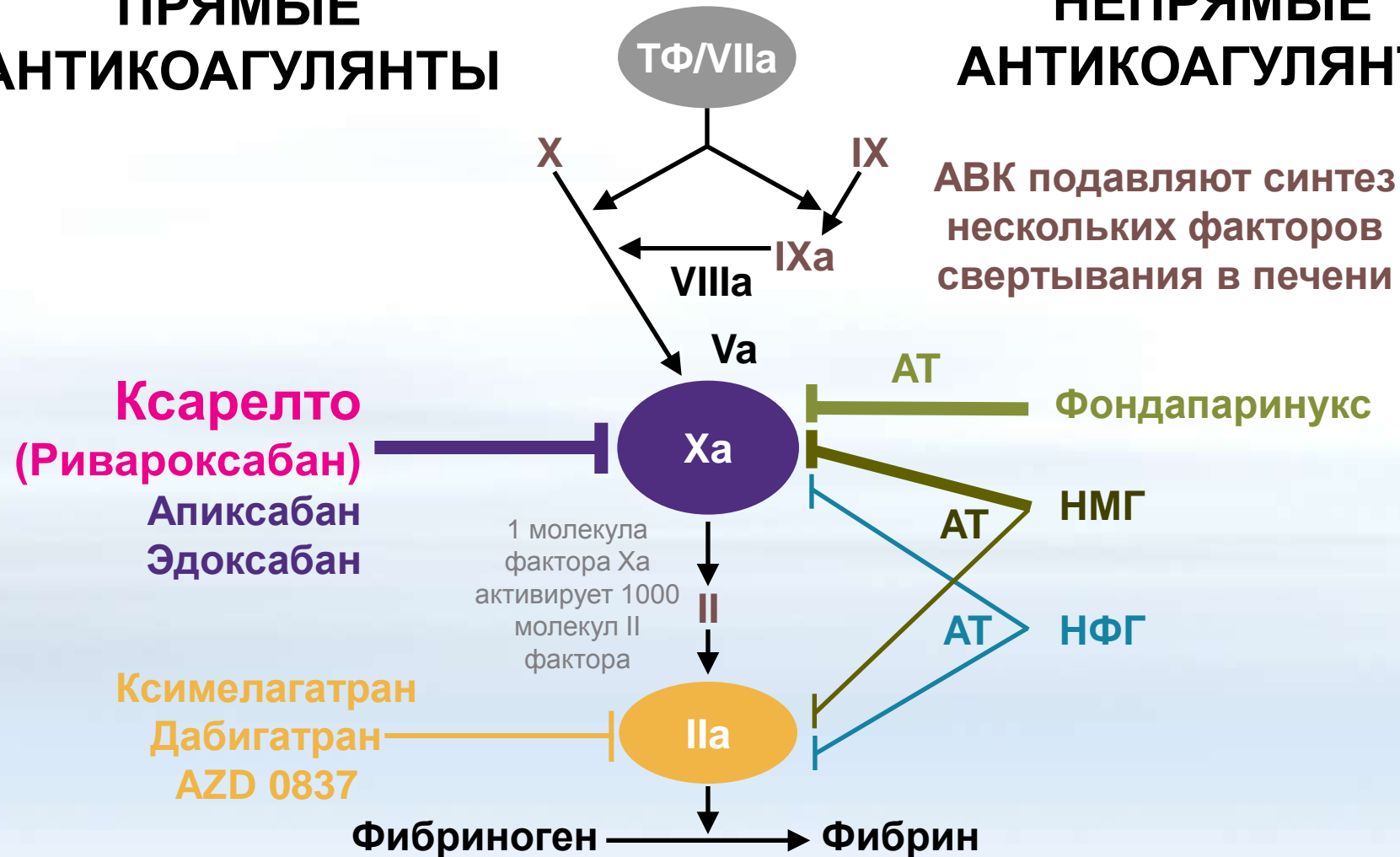
Антагонисты витамина К: недостатки

- ◆ Узкое терапевтическое окно (МНО 2,0–3,0)
 - Необходим текущий контроль свертываемости и корректировка дозы
 - Выход за пределы терапевтического диапазона повышает риск инсульта и побочных явлений кровотечения
- ◆ Значительная меж- и внутрииндивидуальная вариабельность в соотношении «доза-эффект» из-за:
 - Взаимодействия с пищей и параллельно принимаемыми препаратами
 - Непредсказуемого фармакологического действия
 - Сочетанной патологии
- ◆ Нежелание врачей назначать АВК
 - Особенно пациентам старшего возраста, так как считается, что риск возможного кровотечения превосходит потенциальные преимущества
 - Страх перед внутричерепным кровоизлиянием, что имеет наиболее тяжелые последствия

Новые механизмы влияния на коагуляционный каскад

ПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

НЕПРЯМЫЕ* АНТИКОАГУЛЯНТЫ



АВК подавляют синтез нескольких факторов свертывания в печени

* Действие НФГ, НМГ, фондапаринукса опосредовано антитромбином III (АТ)

Ксарелто (ривароксабан) обладает прогнозируемой фармакокинетикой

Ксарелто – первый таблетированный прямой ингибитор фактора Ха

◆ Абсорбция

Биодоступность: 80-100%*

$C_{\text{макс}}$ достигается через 2,5–4 часа

◆ Распределение

92-95% ривароксабана связывается с белками плазмы (альбумин).

◆ Метаболизм

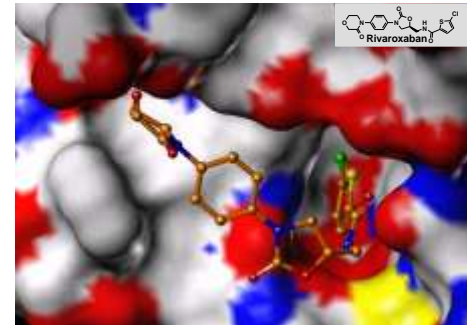
2/3 назначенной дозы выводится в форме метаболитов

◆ Выделение

1/3 дозы выводится в неизменном виде

Двойной путь выведения почками (50%) и с фекалиями/желчью (50%)

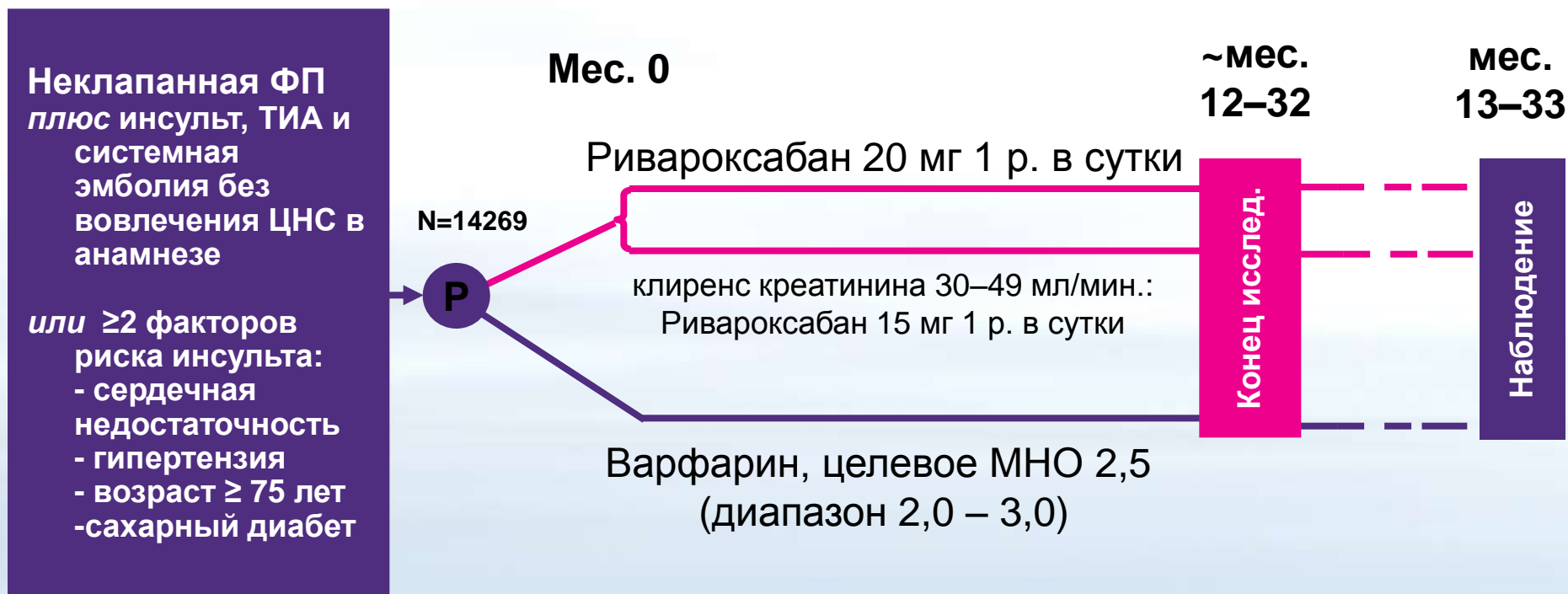
Период полувыведения 5 - 9 часов у молодых пациентов, и 11-13 часов у пожилых.



* 10 мг имеет биодоступность 80-100% независимо от приёма пищи
15 мг, 20 мг имеет биодоступность 80-100% при приёме одновременно с пищей

Дизайн исследования ROCKET AF

Рандомизированное двойное слепое исследование III фазы



В Украине участвовали 48 сайтов (17 сайтов - в Киеве) 1011 пациентов
Профиль: кардиология, неврология, терапия

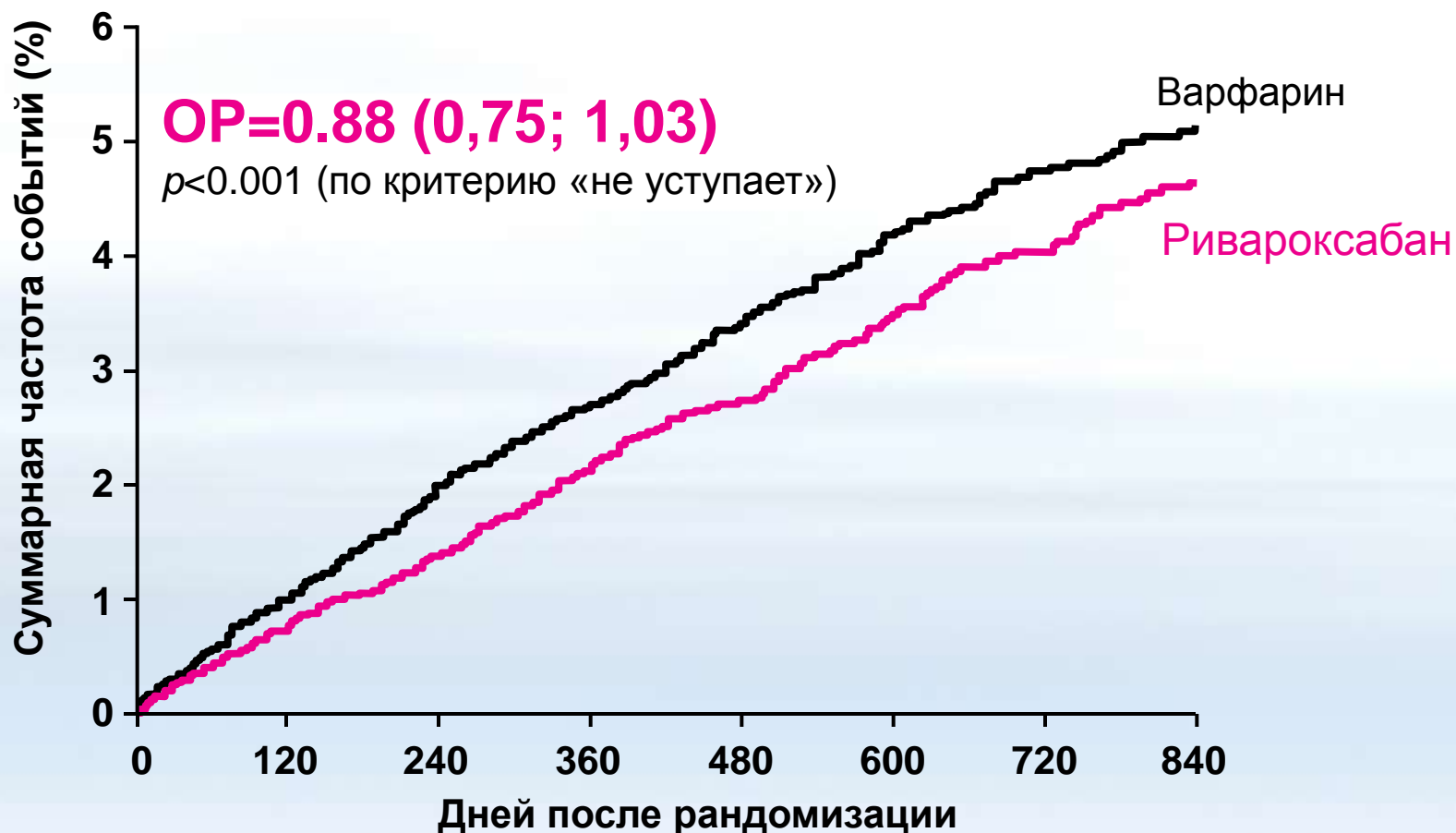
Исследование ROCKET AF: демография

	Ривароксабан (N=7081)	Варфарин (N=7090)
CHADS₂ Score (среднее)	3.48%	3.46%
2	13%	13%
3	43%	44%
4	29%	28%
5	13%	12%
6	2%	2%
Использование ант.вит. К ранее	62%	63%
Сердечная недостаточность	63%	62%
Гипертензия	90%	91%
Сахарный диабет	40 %	39 %
Инсульт/ТИА/Эмболия в анамнезе	55 %	55 %
Инфаркт миокарда в анамнезе	17%	18%

Based on Intention-to-Treat Population (for efficacy)

Результаты по первичной точке эффективности

Инсульт или системная эмболия



Вторичные оцениваемые результаты эффективности

	Ривароксабан	Варфарин (МНО 2-3, TTR≈55%)		
	Частота событий	Частота событий	ОР (95% ДИ)	P-значен.
Сосуд. смерть, инсульт, эмболия	3,11	3,63	0,86 (0,74, 0,99)	0,034
Тип инсульта				
Геморрагич.	0,26	0,44	0,59 (0,37, 0,93)	0,024
Ишемический	1,34	1,42	0,94 (0,75, 1,17)	0,581
Неясной этиолог.	0,06	0,10	0,65 (0,25, 1,67)	0,366
Нецеребр. эмболия	0,04	0,19	0,23 (0,09, 0,61)	0,003
Инфаркт миокарда	0,91	1,12	0,81 (0,63, 1,06)	0,121
Смерть от всех причин	1,87	2,21	0,85 (0,70, 1,02)	0,073
Сосудистые	1,53	1,71	0,89 (0,73, 1,10)	0,289
Несосудист.	0,19	0,30	0,63 (0,36, 1,08)	0,094
Неясной этиолог.	0,15	0,20	0,75 (0,40, 1,41)	0,370

Ривароксабан по многим показателям безопасности превзошел варфарин

	Ривароксабан	Варфарин (МНО 2-3, TTR≈55%)		
	Частота событий	Частота событий	ОР (95% ДИ)	P-значен.
Серьезное	3,60	3,45	1,04 (0,90, 1,20)	0,576
Снижение Hb ≥ 2 г/дл	2,77	2,26	1,22 (1,03, 1,44)	0,019
Гемотрансф. (> 2 дозы)	1,65	1,32	1,25 (1,01, 1,55)	0,044
Кровот. в критич. орган	0,82	1,18	0,69 (0,53, 0,91)	0,007
Кровот. фатальное	0,24	0,48	0,50 (0,31, 0,79)	0,003
Внутричерепное кровоизл.	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47, 0,94)	0,019
Интрапаренхимальное	37 (0,33)	56 (0,49)	0,67 (0,44, 1,02)	0,060
Интравентрикулярное	2 (0,02)	4 (0,04)		
Субдуральное	14 (0,13)	27 (0,27)	0,53 (0,28, 1,00)	0,051
Субарахноидальное	4 (0,04)	1 (0,01)		

Начало антикоагулянтной терапии на фоне ишемического инсульта

- ◆ Нередко ФП впервые диагностируется после инсульта
- ◆ При повышенном риске инсульта повышен и риск кровотечения
- ◆ Согласно Руководствам (ESC 2010, Stroke Prevention Guidelines 2010, Ассоциации кардиологов Украины и др.):
 - антикоагулянтная терапия при ФП начинается не ранее, чем через 2 недели после ишемического инсульта;
 - при обширном ишемическом инсульте антикоагулянтную терапию начинают в более отсроченном периоде (через месяц и более) в связи с риском геморрагической трансформации очага (риск наиболее высокий в первые 5 дней, тем не менее сохраняется до 2-3 недель);
 - при ТИА на фоне ФП антикоагулянтная терапия начинается как только позволяет клиническая ситуация;
 - при геморрагическом инсульте антикоагулянты не применяются

Выводы для практического применения (1)

- ◆ Ривароксабан (Ксарелто) в фиксированной дозе 20 мг один раз в день эффективен для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП
- ◆ При профилактике **повторного инсульта** (55% в каждой группе сравнения) в группе ривароксабана продемонстрированы преимущества в сравнении с варфарином
- ◆ Профилактика необходима до тех пор, пока сохраняется высокий риск тромбоемболии
- ◆ На протяжении первых 3 мес. после инсульта или ТИА на фоне ФП отмечается особо высокий риск повторного инсульта

Выводы для практического применения (2)

- ◆ Применение Ксарелто при почечной недостаточности:
 - легкая ст. - коррекция дозы не требуется (20 мг 1 раз в сутки);
 - средняя ст. - 15 мг один раз в сутки;
 - тяжелая ст. - 15 мг один раз в сутки с осторожностью, при клиренсе креатинина ниже 15 мл/сут препарат не применяется
- ◆ Антидот в программе исследований не требовался (более 14тыс. пациентов)
- ◆ Рекомендуется прием препарата в дозе 20 и 15 мг с едой
- ◆ Рутинный мониторинг параметров свертывания при применении новых селективных антикоагулянтов не требуется
- ◆ Переход с АВК на ривароксабан и с ривароксабана на АВК должен осуществляться **согласно инструкции по медицинскому применению под контролем МНО**

Ксарелто – профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

- ◆ Нет необходимости в рутинном мониторинге
- ◆ Нет ограничения в рационе питания пациентов
- ◆ Нет существенных лекарственных взаимодействий
- ◆ Можно применять пациентам с нарушением функции почек*
- ◆ Всего 1 таблетка 20* мг 1 раз в сутки



* При почечной недостаточности легкой степени (клиренс креатинина <80-50 мл/мин) коррекция дозы ривароксабана не нужна. Больным с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина <50-30 мл/мин) рекомендуется назначать по 1 таблетке Ксарелто 15 мг 1 раз в сутки во время еды. При почечной недостаточности тяжелой степени препарат применяется с осторожностью. При клиренсе креатинина менее 15 мл/мин применять ривароксабан не рекомендуется.

Зарегистрированные показания в Украине

- ◆ Профилактика венозной тромбоземболии у пациентов, которым проводятся объемные ортопедические оперативные вмешательства на нижних конечностях (10 декабря 2008)



- ◆ Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий
- ◆ Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и профилактика рецидивирующего ТГВ и эмболии легочной артерии (ТЭЛА) (7 июня 2011)

