

Особенности применения НОАК в различных клинических ситуациях

Д.Л.Ильиных

доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ИДПО ЮУГМУ
заведующий кардиологическим отделением МБУЗ ГКБ№ 2

1 марта 2017 года
г. Магнитогорск

Кому может понадобиться антикоагулянтная терапия?

1. фибрилляция предсердий (АВК, НОАК)
- 2. искусственный сердечный клапан (АВК)**
3. тромбоз глубоких вен (АВК, НОАК)
4. легочная эмболия (АВК, НОАК)
- 5. наследственные тромбофилии (АВК)**
6. ишемический инсульт (АВК, НОАК)
- 7. острый коронарный синдром (ривароксабан)**
- 8. наличие внутрисердечных тромбов**

Как долго необходимо принимать оральные антикоагулянты?

- Месяцы
- Неопределенно долго

Общие подходы и принципы назначения антикоагулянтов

Выбор антикоагулянта

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**

Выбор антикоагулянта

Факторы, связанные с пациентом

- Риск кровотечения (HAS-BLED ≥ 3 балла = высокий риск)
- Механический клапан сердца или гемодинамически значимое поражение клапана
- Почечная и печеночная функции
- Вес тела
- Склонность к диспепсии
- Согласие и предпочтения пациента
- Возможность безопасно поддерживать длительную антикоагуляцию
- Успех на существующей терапии антикоагулянтами

Предпочтения для приема варфарина

- Существующий риск плохого комплаенса?!
- Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью
- Пациенты с механическими клапанами и внутрисердечными тромбозами
- Где стоимость является проблемой
- Пациентом является ребенок или подросток
- Пациент не переносит НОАК

Рекомендуемое время нахождения МНО внутри терапевтического диапазона 2,0-3,0

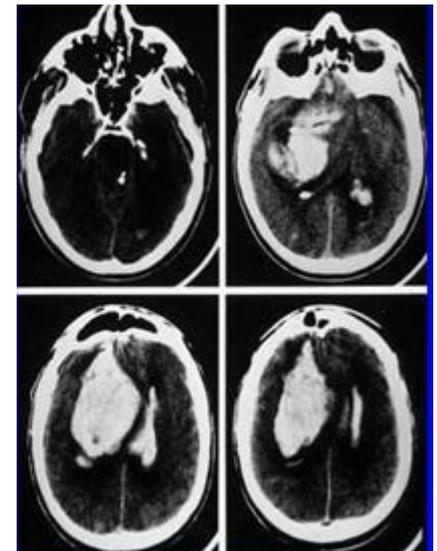
Время нахождения МНО внутри терапевтического диапазона - важный предиктор больших кровотечений.

Поэтому рекомендовано поддержание МНО в терапевтическом диапазоне 2,0-3,0 $\geq 70\%$ времени.

Если МНО находится внутри терапевтического диапазона менее 70% времени – следует рассмотреть перевод пациента с АВК на НОАК.

Внутричерепные кровоизлияния на фоне терапии варфарином

- 46% летальность
- 17% выраженный неврологический дефицит
- 2/3 случаев происходит при МНО в границах терапевтического интервала 2-3
- **ОР ≥ 80 лет 2.8 (1.3-5.8) $p < 0.001$**



Как контролируется терапия антикоагулянтами?

- МНО (при приеме варфарина)
- Прием НОАК не требует рутинного контроля показателей свертывающей активности крови

Что такое МНО?

- Международное Нормализационное Отношение
- Показывает во сколько раз увеличилось время образования тромба по сравнению с нормой

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}

Больные на подобранной дозировке варфарина

<p>Основной выбор</p>	<p>У больных с подобранной терапией варфарином (TTR >70%) есть смысл продолжить лечение с тщательным его мониторингом</p>
<p>Следующий выбор</p>	<p>Замена на НОАК рекомендована при следующих обстоятельствах</p> <ul style="list-style-type: none"> • серьезные кровотечения, • ишемический инсульт на фоне варфарина • индивидуальный выбор и предпочтения больного

Показания для назначения НОАК

- Профилактика венозной тромбоземболии у больных после ортопедических операций (только для даби и апи)
- Профилактика инсульта, системной тромбоземболии при неклапанной фибрилляции предсердий
- Лечение острого тромбоза глубоких вен и/или тромбоземболии легочной артерии
- Профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен и/или тромбоземболии легочной артерии

Преимущества НОАК

Не требуют рутинного контроля коагуляции

- Более удобны для врача и пациента

Быстрое начало действия

- Нет необходимости в преодолении

антикоагуляция (гепарин)

Короткий период полувыведения

- Эффект антикоагуляции быстро уменьшается

Минимальные взаимодействия с пищей и лекарствами

- Повышение безопасности
- Нет диетических ограничений

Экономия затрат

- Не требует регулярного мониторинга
- Повышение безопасности
- Более эффективный контроль гемостаза

Повышение эффективности

- Некоторые данные клинических испытаний позволяют предложить более высокую эффективность по сравнению с варфарином

Потенциальные недостатки НОАК

Нет рутинного контроля коагуляции

- Менее регулярный контроль со стороны врача
- Меньше возможностей для раннего обнаружения проблем
- Более трудно оценить соблюдение режима приема препарата

Короткий период полувыведения

- Плохое соблюдение режима приема препарата будет означать быстрое снижение антикоагулянтного эффекта
- Приверженность к лечению НОАК важнее, чем при лечении варфарином

Возможная потребность в коррекции дозы у больных с ухудшением почечной / печеночной функции

Нет легко доступного антидота

Стоимость

- Дороже по сравнению с варфарином

Определение показаний к назначению ПОАК и оценка безопасности

- Оценка риска инсульта и риска кровотечений
- Учет противопоказаний
- Мероприятия по коррекции модифицируемых факторов риска кровотечений
- Учет факторов риска и корректный выбор дозы препарата
- Соблюдение правил смены режимов антитромботической терапии
- Учет рисков и соблюдение правил при проведении инвазивных процедур и оперативных вмешательств у пациентов, принимающих ППОАК
- Взаимодействие врача и пациента

Оценить противопоказания к антикоагулянтам

Абсолютные		Относительные	
Продолжающееся кровотечение		Геморрагический инсульт (7 дн.и более)	
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	
		Внутренние кровотечения в предшествующие 3 мес	
<p>При наличии любого из абсолютных противопоказаний – антикоагулянты не назначаются</p> <p>При наличии любого из относительных противопоказаний –</p> <p>РЕШЕНИЕ О НАЗНАЧЕНИИ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИНИМАЕТ КОНСИЛИУМ</p>		Цирроз печени с ВРВ пищевода/печеночная недостаточность	
		Аневризма аорты, перикардит, инфекционный эндокардит	
		Злокачественные новообразования	
		Неконтролируемая АГ	
		Беременность, менструации	
		Склонность к падениям/травмоопасная деятельность	

Некорректируемые факторы риска кровотечений у пациентов принимающих ОАК на основе оценки риска кровотечения

Возраст (> 65 лет) (\geq 75 лет)

История больших кровотечений

Перенесенный инсульт

Гемодиализ (трансплантированная почка)

Цирроз печени

Злокачественные новообразования

Сниженная функция печени

Сниженный уровень или функция тромбоцитов

Генетические факторы

Корректируемые факторы риска кровотечений у пациентов принимающих ОАК на основе оценки риска кровотечения

Артериальная гипертензия (САД > 160 мм рт ст)

Лабильное МНО (TTR < 60%)

Лекарства повышающие риск кровотечений (антитромбоцитарные средства, НПВС)

Злоупотребление алкоголем (≥ 8 дрирьков/неделю)

Анемия

Сниженная функция почек

Сниженная функция печени

Сниженный уровень или функция тромбоцитов

Что нужно сделать до назначения антикоагулянтов?

- Оценить показания к приему антикоагулянтов
- Выбрать а/коагулянт, учитывая предпочтения больного
- Решить вопрос о применении ингибитора протонной помпы
- Оценка уровня гемоглобина, функции печени и почек
- Обучить больного
- Выдать карту для больного, принимающего антикоагулянт
- Организовать наблюдение (когда, кто и что)

Стратегии минимизации риска кровотечений на антикоагулянтной терапии

- Контроль АГ
- Устранение причин предшествующих кровотечений (ЖКТ и др.)
- Поддержание ТТК при приеме варфарина ($\geq 70\%$)
- Устранение злоупотребления алкоголем
- Слабоумие и падения пациентов (ОАК?)
- Перерывы в приеме ОАК должны быть минимизированы (вмешательства и т.д.)

Профилактика ЖКК при приеме НОАК

- Подтвердить, что к приему ПОАК имеются показания и отсутствуют противопоказания
- Подтвердить что функция почек (КК) соответствует принимаемой дозе препарата
- Проводить скрининг на предмет возможного наличия текущего ЖКК
- Оценить историю предшествующих ЖКК и рассмотреть необходимость инструментальных и терапевтических вмешательств
- Оценить сопутствующий прием препаратов, которые повышают риск ЖКК (АТП, НПВС)
- При сопутствующем приеме АТП взвесить польза/риск и альтернативы совместной терапии
- При постоянном приеме НПВС рассмотреть альтернативную терапию или назначить прием ИПП
- Рассмотреть воздействие на не медикаментозные факторы риска (алкоголь)

Что нужно проверить через 1 месяц после назначения антикоагулянта?

- Степень соблюдения предписанного режима (оставшиеся таблетки, просмотр карты больного)
- Развитие тромбоэмболических осложнений
- Развитие кровотечений
- Развитие других побочных явлений
- Сопутствующая терапия и прием безрецептурных препаратов
- Потребность взятия крови на анализ

Пациенту следует приостановить прием антикоагулянтов и обратиться за медицинской помощью в следующих случаях:

- Синяки, появляющиеся без видимой причины, либо крупнее, чем обычно.**
- Розовая или коричневая моча**
- Красный, черный или дегтеобразный стул**
- Кровохаркание**
- Рвота с кровью или рвота кофейной гущей**
- Боль, отечность или дискомфорт в суставах**
- Головная боль, головокружение или слабость**
- Повторные и обильные носовые кровотечения**
- Необычные кровотечения из десен**
- При порезах – если продолжительность кровотечения больше, чем обычно**
- Обильные менструальные кровотечения**
- В случае травмы, в особенности, при повреждении или ушибе головы**
- Если по ошибке было принято слишком большое количество препарата**

Антикоагулянтная терапия при ФП

Что значит ФП для пациента?

- Кардиоэмболический инсульт
- Бессимптомные множественные кардиоэмболии в различные сосудистые бассейны
- Деменция на фоне ФП
- Прогрессирование ХПН

Atrial Fibrillation

Epidemiology

- 1% to 2% of Americans and Europeans have AF
- Prevalence 0.1% to 4% worldwide
- AF now: > 6 million Europeans and 2.3 million Americans
- AF by 2050: 16 million (United States)/12 million (Europe)
- Better survival post-MI and increasing age (the "graying" of the population") help explain rise in incidence of AF
- Risk of stroke 3 to 5 times higher if AF is present and ↓ outcomes
- AF is the primary preventable cause of stroke

Оценка показаний к антикоагулянтам у пациента с фибрилляцией предсердий

Механические протезы клапанов сердца



- всем без противопоказаний:
- АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Ревматические пороки сердца, ГКМП, реконструктивные внутрисердечные операции



- всем без противопоказаний:
- АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Отсутствие значимой патологии клапанов сердца



- выбор зависит от степени риска

Рекомендации по оценке риска инсульта и кровотечений

Рекомендации	Класс*	Уровень ²
Шкала CHA ₂ DS ₂ -VASc рекомендована для оценки риска инсульта у пациентов с ФП	I	A
Для идентификации модифицируемых факторов риска больших кровотечений следует рассматривать применение шкал для оценки риска геморрагических осложнений у пациентов с ФП, получающих антикоагулянты	IIa	B
Использование биомаркеров, таких как высокочувствительный тропонин и натрийуретический пептид, может быть рассмотрено у пациентов с ФП для дополнительного уточнения риска инсульта и кровотечений	IIb	B

*Класс рекомендаций; ²Уровень доказательств; ФП – фибрилляция предсердий.

Оценка риска инсульта и кровотечения при приеме ОАК

CHA₂DS₂-VASc	Баллы
ХСН/дисфункция ЛЖ	1
АГ	1
Возраст ≥75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт/ТИА	2
Заболевание сосудов	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1

HAS-BLED	Баллы
АГ (САД>160 mmHg)	1
Нарушение функции почек или печени	1 или 2
Инсульт в анамнезе	1
Кровотечение (в анамнезе или предрасположенность)	1
Лабильное МНО (те ВТД. <60%)	1
Пожилой возраст(>65)	1
Лекарства или алкоголь, по 1 баллу	1 или 2

НОАК рекомендован согласно рекомендациям «Профилактика тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП», ESC 2016.

Терапия ОАК для профилактики тромбоэмболии рекомендована всем мужчинам с ФП с 2 и более баллами по CHA ₂ DS ₂ -VASc.	I A
Терапия ОАК для профилактики тромбоэмболии рекомендована всем женщинам с ФП с 3 и более баллами по CHA ₂ DS ₂ -VASc.	I A
Терапия ОАК для профилактики тромбоэмболии должна быть рассмотрена у мужчин с ФП и 1 баллом по CHA ₂ DS ₂ -VASc, учитывая индивидуальные характеристики и предпочтения пациента.	IIa B
Терапия ОАК для профилактики тромбоэмболии должна быть рассмотрена у женщин с ФП и 2 баллами по CHA ₂ DS ₂ -VASc, учитывая индивидуальные характеристики и предпочтения пациента.	IIa B

Клинико-фармакологические особенности Новых оральных антикоагулянтов

	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Механизм действия	Прямой ингибитор Тромбина	Ингибитор Ха фактора	Ингибитор Ха фактора
Время достижения макс. концентрации	0,5 – 2 часа	2-4 часа	3 часа
Кратность приема	2 раза в сутки	1 раз в сутки	2 раза в сутки
Период полу-выведения	12-14 часов	5- 13 часов	9-14 часов
Экскреция	Почки – 80%	2/3 – печень 1/3 - почки	25% - почки 75% ЖКТ
Необходимость лабораторного мониторинга коагуляции	Нет	Нет	Нет

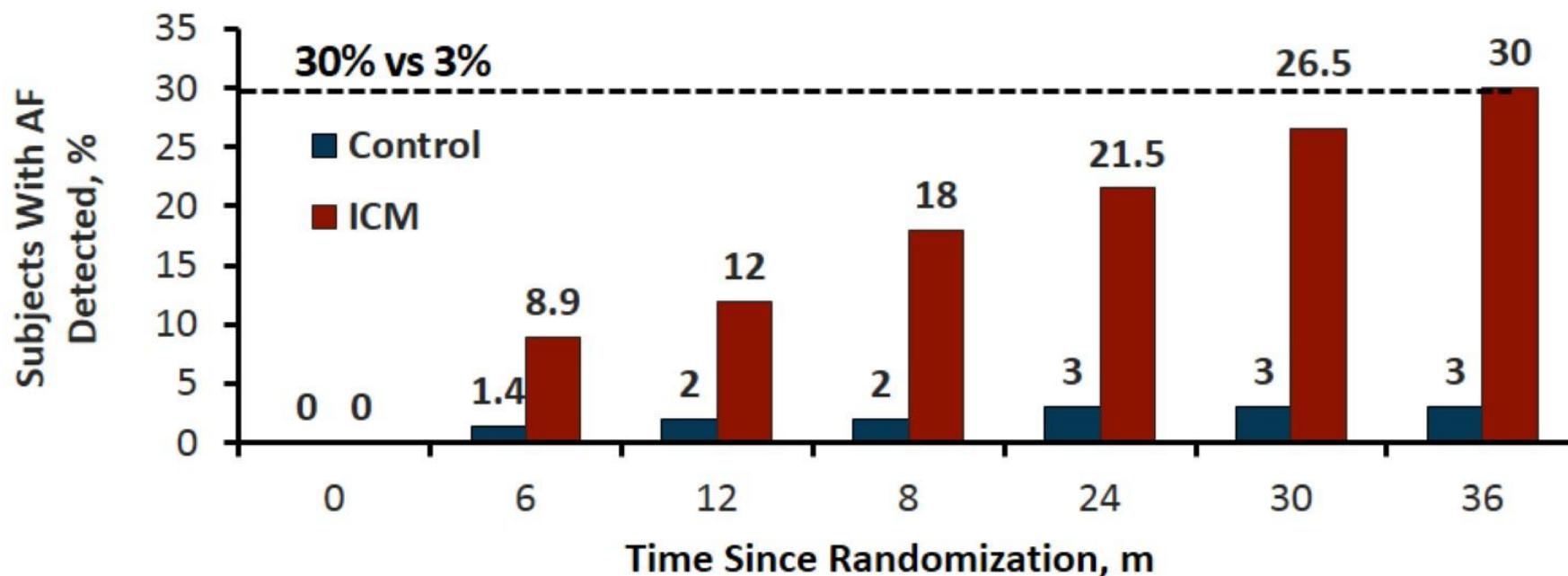
Большинство ассоциированных с ФП инсультов ишемические

Типы инсультов у пациентов с ФП



CRYSTAL-AF

AF at 36 Months



Hazard Ratio (95% CI):

8.78 (3.47-22.19)

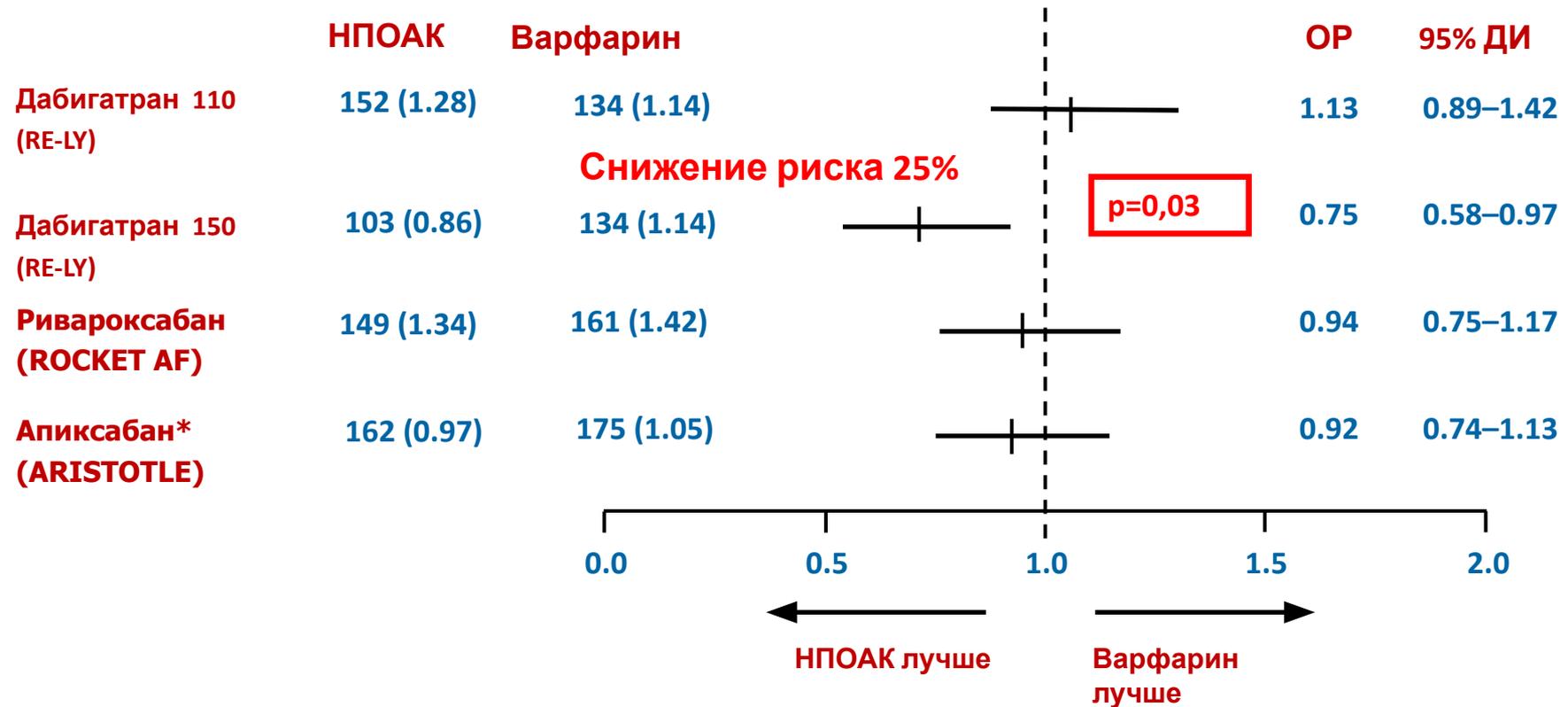
log-rank

$P < .001$

Estimated rate of detection in ICM arm was 30.0% vs 3.0% in control arm

Дабигатран 150 мг 2 р/с – единственный НПОАК, снижающий риск ишемического инсульта у пациентов с неклапанной ФП по сравнению с варфарином

Количество случаев (% в год)



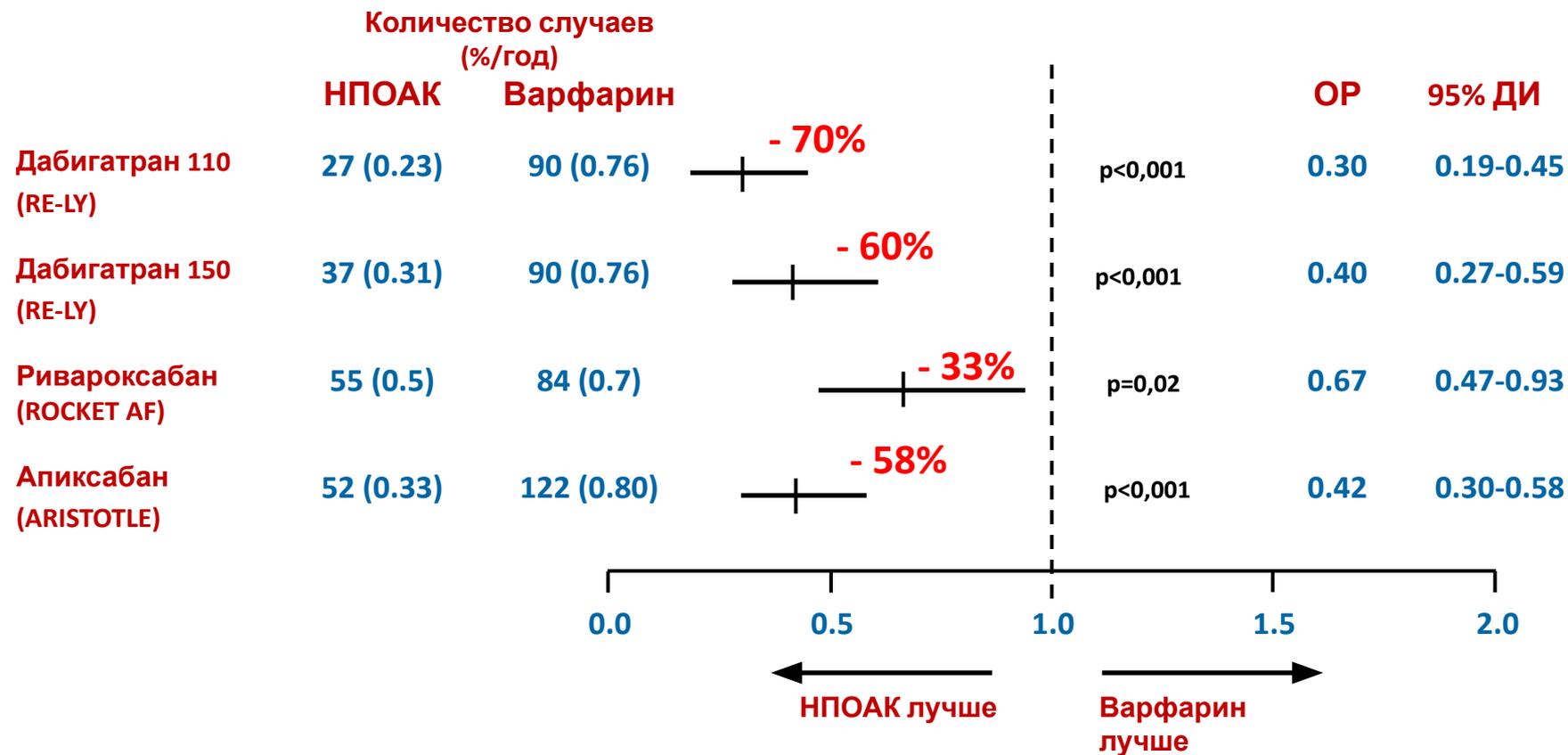
Прямые сравнительные исследования между новыми антикоагулянтами не проводились

* Ишемические инсульты или неуточненные инсульты

ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, НПОАК – новые пероральные антикоагулянты, ФП – фибрилляция предсердий, Дабигатран 110 – дабигатран 110 мг 2 раза в сутки, Дабигатран 150 – дабигатран 150 мг 2 раза в сутки, 2 р/с – 2 раза в сутки

Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139–51; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875–6; Patel MR et al. N Engl J Med 2011;365:883–91; Granger C et al. N Engl J Med 2011;365:981–92; Pradaxa; EU, SmpC, доступно по ссылке http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_information/human/000829/WC500041059.pdf, 15 октября 2014

Прямые пероральные антикоагулянты- риск внутричерепных кровотечений ниже, чем на варфарине



«Управление рисками» - обе дозы 150 мг и 110 мг более эффективны и безопасны!!!



Инсульты/СЭ HR (95% CI)	Кровотечения HR (95% CI)	Смертность HR (95% CI)
0.74 (0.60–0.91)	0.85 (0.73–0.98)	0.86 (0.75–0.98)

Без увеличения числа ЖКК!!! (ОШ 1,23, ДИ 0,96-1,56, p=нд)

Data from EU label simulated dabigatran treatment analysis.
Patients received dabigatran 150 mg BID or 110 mg BID
according to EU label recommendations

Что может влияет на выбор уменьшенной дозы НОАК ?

1. Риск кровотечений (HASBLED>3)
2. Возраст
3. Функция почек (клиренс креатинина)
4. Вес тела
5. Сопутствующая терапия: (верапамил, **антиагреганты** и др.)
6. Кровотечения в анамнезе

Что значит сниженная функция почек при фибрилляции предсердий?

❑ Увеличение риска развития тромбоэмболических осложнений

Исследование ATRIA (13 535 больных) - снижение СКФ - **независимый** фактор риска инсульта

❑ Увеличение риска развития геморрагических осложнений

В традиционные шкалы оценки геморрагического риска включена оценка почечной функции (OBRI, mOBRI, HEMORR₂ HAGES, HAS-BLED, ATRIA)

Выбор антикоагулянта и функция почек

- СКФ < 15 мл/мин/1,73м² – варфарин
НОАК запрещены
- СКФ 15-29 мл/мин/1,73м² – варфарин или
ривароксабан или апиксабан

Однако нет данных по эффективности и безопасности НОАК при СКФ < 30 мл/мин и ESC Guidelines рекомендуют воздерживаться от их использования у таких пациентов!

- СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73м² – варфарин /
или Прадакса или ривароксабан или апиксабан

Снижение СКФ к 30 месяцу наблюдения было достоверно меньшим для обеих дозировок дабигатрана в сравнении с варфарином



Более выраженная степень ухудшения функции почек отмечалась на варфарине по сравнению с обеими дозировками дабигатрана

-20% СКД EPI для Д150 в ср. с варфарином: ОР 0.86 (0.75–0.99); P=0.038

-20% СКД EPI для Д110 в ср. с варфарином: ОР 0.83 (0.72–0.96); P=0.008

*По формуле СКД-EPI

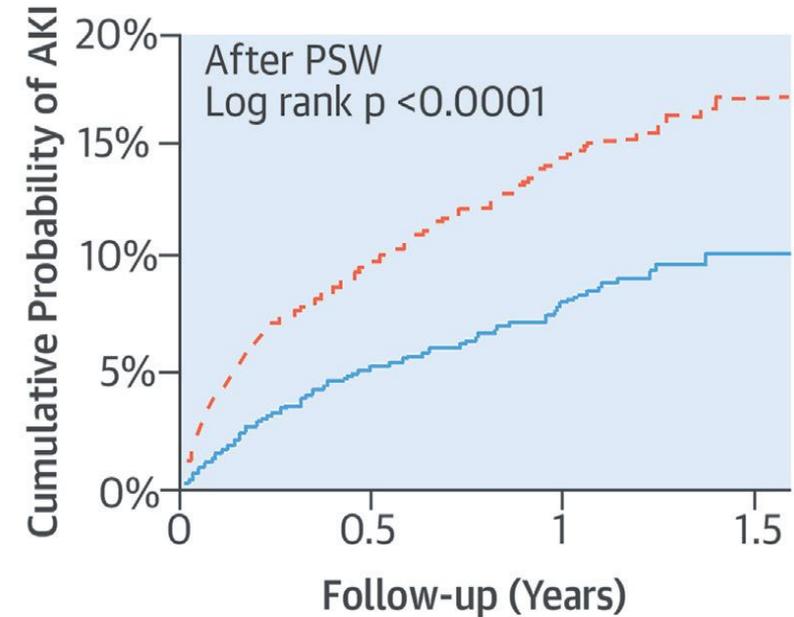
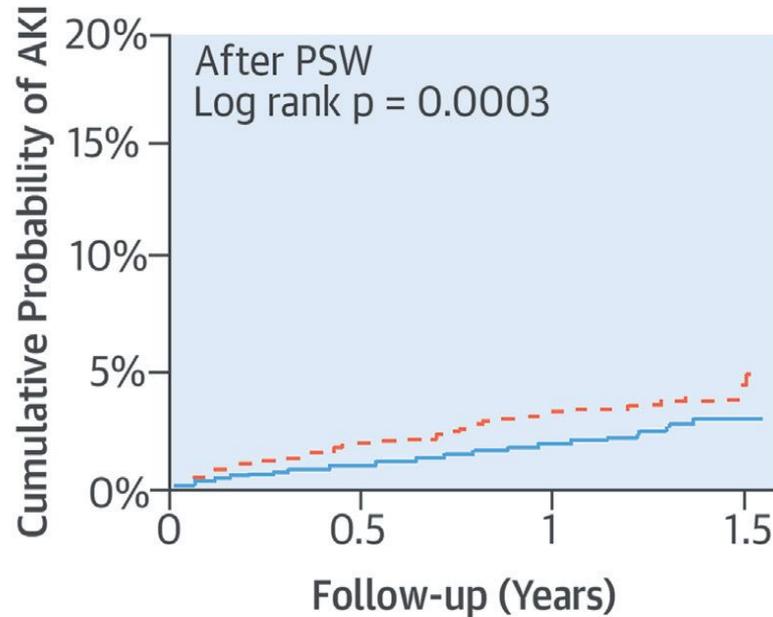
СКД-EPI = Сотрудничество Эпидемиологии Хронической Болезни Почек; ОР = отношение рисков; СО = стандартное отклонение

Böhm M et al. Presented at ESC 2014

Повреждение почек при терапии дабигатраном и варфарином

A. CKD History (-)

B. CKD History (+)



Patients at Risk (%)

Dabigatran	100	64.58	28.04	2.31
Warfarin	100	67.95	34.62	4.88

Patients at Risk (%)

Dabigatran	100	61.34	27.26	1.86
Warfarin	100	61.86	31.97	3.78

— Dabigatran - - - Warfarin

Как часто мониторировать функцию почек?

Интервал	Характеристика пациента
Ежегодно	Стадия I–II (СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м ²)
Раз в 6 месяцев	Стадия III, пожилые (>75 лет) или пациенты со слабым здоровьем, принимающие дабигатран (СКФ 30–60 мл/мин/1,73м ²)
Раз в 3 месяца	Стадия IV (СКФ ≤ 30 мл/мин/1,73м ²)

- Все НОАК имеют долю почечной элиминации.
- Необходимо мониторирование функции почек как при инициации, так и в процессе терапии
- В контексте терапии НОАК клиренс креатинина необходимо рассчитывать по формуле Кокрофта-Голта, которая использовалась в большинстве РКИ по НОАК.

Большая доля пациентов с ФП имеет возраст <75 лет

В исследовании распространенности ФП у взрослых ATRIA



55%

пациентов с диагнозом ФП были в возрасте <75 лет¹

Современные реестры включают сходные доли пациентов с ФП в возрасте <75 лет



61%

пациентов с диагнозом ФП в GLORIA-AF были в возрасте <75 лет²



62%

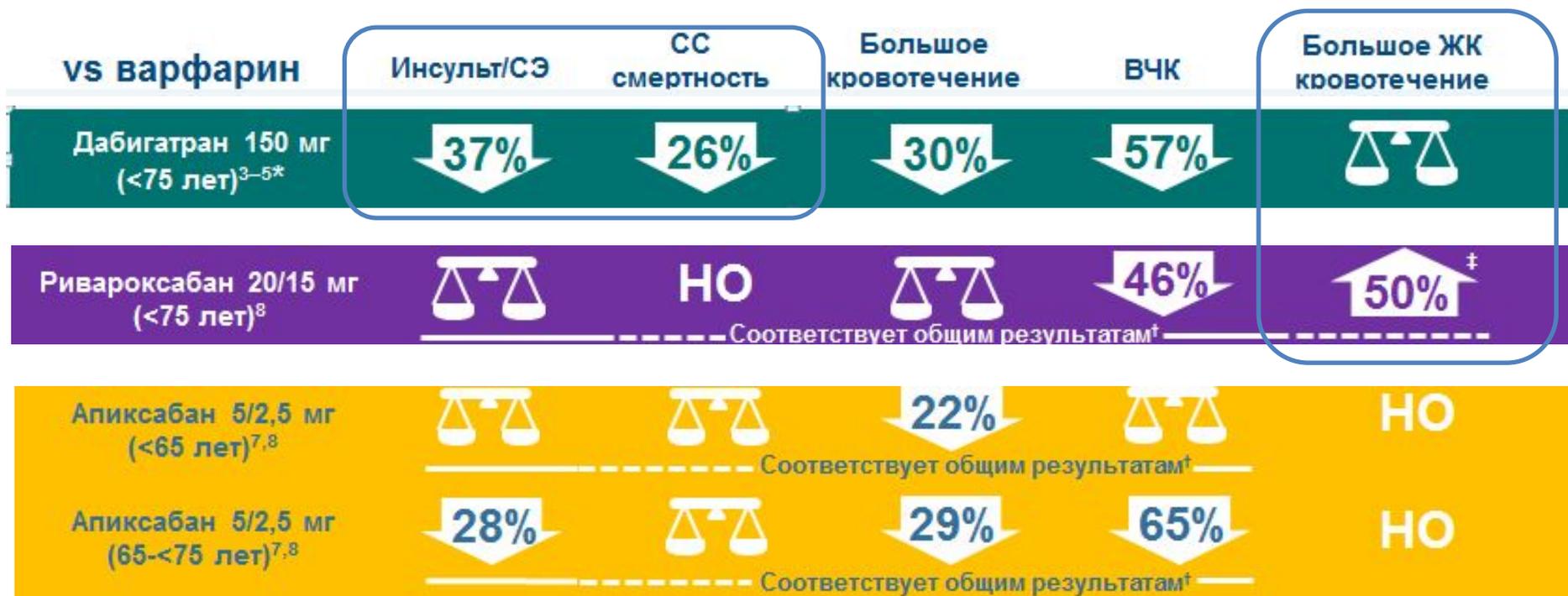
пациентов с диагнозом ФП в GARFIELD AF были в возрасте <75 лет

Исследования НПОАК III фазы с целью профилактики инсульта у больных ФП включали сходные доли пациентов в возрасте <75 лет: RE-LY[®], 60%;^{4,5} ROCKET-AF, 56%;⁶⁻⁸ ARISTOTLE, 69%;^{9,10} ENGAGE-AF, 60%¹¹

НПОАК – новые пероральные антикоагулянты

1. Go AS et al. JAMA 2001; 2. Неопубликованные данные БИ; 3. Kakkar AK et al. PLOS ONE 2013; 4. Connolly SJ et al. New Eng J Med 2009; 5. Eikelboom JW et al. Circulation 2011; 6. Nessel C et al. Chest 2012; 7. Patel MR et al. N Engl J Med 2011; 8. Halperin JL et al. Circulation 2014; 9. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 10. Halvorsen S et al. Eur Heart J 2014; 11. Giugliano RP et al. N Engl J Med 2013

Пациенты в возрасте <75 лет:



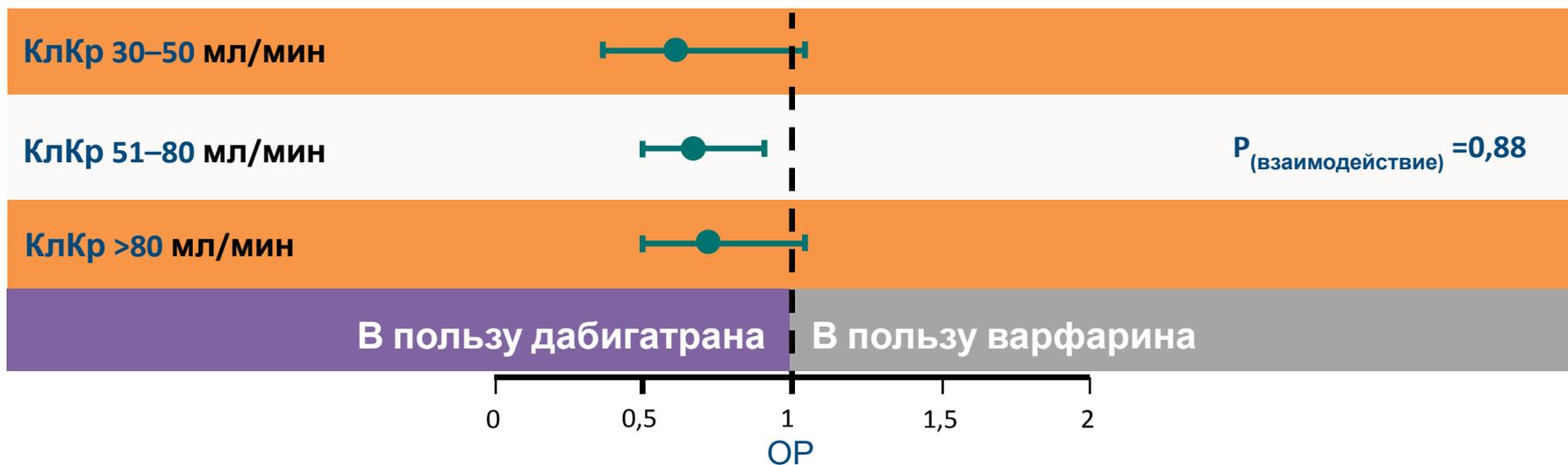
Прямого сравнения между НОАК не проводилось; * анализ пациентов в возрасте <75 лет;

ОСР – относительное снижение риска должно интерпретироваться с осторожностью для инсульта/СЭ, ВЧК и СС смертности; взаимодействия между возрастом и лечением наблюдались для больших и ЖК кровотечений.

† Нет взаимодействий между возрастом и лечением; значение P не описано для взаимодействия в отношении СС смертности; НО - не описано; ОСР должны интерпретироваться с осторожностью; ‡ Рассчитано исходя из частоты встречаемости 1,41%/год (ривароксабан), 0,94%/год (варфарин), P=0,0136; НО, не описано.

Стабильно низкий риск больших кровотечений при применении дабигатрана 150 мг 2 р/с независимо от функции почек у пациентов моложе 75 лет

Большие кровотечения у пациентов в возрасте <75 лет



Значение P для взаимодействия. КлКр - клиренс креатинина

1. Healey JS et al. Poster 1078–120 presented at ACC 2010

Рекомендуемая доза препарата Прадакса® у пациентов с ФП в возрасте <75 лет составляет 150 мг 2 р/с

У пациентов в возрасте:



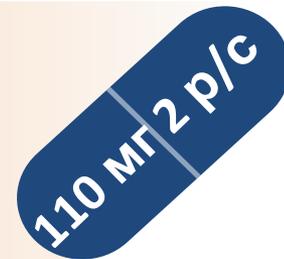
<75 лет

Рекомендуемая
доза дабигатрана
составляет



≥80 лет

Рекомендуемая
доза дабигатрана
составляет



У пациентов в возрасте 75–79 лет или с умеренной почечной недостаточностью, гастритом, эзофагитом, ГЭРБ или прочими факторами риска кровотечений:



Выбор дозы исходя из
индивидуальной
оценки
тромбоэмболического
или геморрагического
риска



ИЛИ



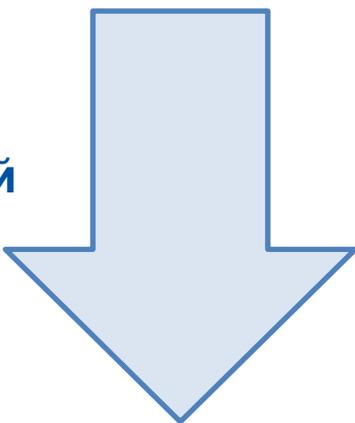
Прадакса 110 мг – единственный НОАК, снижающий риск больших кровотечений у пациентов с ФП и сахарным диабетом ^{1,2,3}

**Прадакса
110мг**

**Ривароксабан
20/15 мг**

**Апиксабан
5/2,5мг**

**Снижение
риска
больших
кровотечений**



1. Darius H et al. *Circulation* 2012;126:A15937
2. Granger CB et al. *N Engl J Med* 2011;365:981–92
3. Bansilal S et al. *Am Heart J* 2015;0:1-8.e8

Преимущества по эффективности и безопасности дабигатрана в сравнении с варфарином не зависят от наличия сахарного диабета

Конечная точка	Диабет	Дабигатран 110 мг 2р/д против варфарина		Дабигатран 150 мг 2 р/д против варфарина	
		HR (95% CI)	Значение P для взаимодействия	HR (95% CI)	Значение P для взаимодействия
Инсульт/ СЭ	Да	0.74 (0.68–1.08)	0.2349	0.62 (0.42–0.91)	0.7555
	Нет	0.97 (0.76–1.23)		0.66 (0.51–0.86)	
Большое кровотечение	Да	0.91 (0.70–1.19)	0.2656	1.12 (0.87–1.44)	0.0917
	Нет	0.76 (0.64–0.90)		0.86 (0.73–1.02)	

Преимущество Апиксабана над варфарином в снижении риска больших кровотечений ограничивается популяцией пациентов без сахарного диабета

	N	Большие кровотечения, n (%/г)		Значение P для взаимодействия
		Apixaban	Warfarin	
Диабет	4526	112 (3.0)	114 (3.1)	0.003
Без диабета	13614	215 (1.9)	348 (3.1)	

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 антикоагулянтом – все? НОАК
ХБП 4 ст (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м ²)	Апиксабан, ривароксабан в сниженной дозе
Ситуации, когда принципиален однократный прием ЛП	Ривароксабан

ПОАК: индивидуализация терапии (Gregory Lip and Hans-Christoph Diener)



Выбор 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: <ul style="list-style-type: none"> • у лиц ≥ 80 лет • HAS-BLED ≥ 3 • прием верапамила • КК 30-49 мл/мин (можно 150 мг, при отсутствии других факторов) 	15 мг 1 р/д <ul style="list-style-type: none"> • КК 15-49 мл/мин 	2,5 мг 2 р/д КК 15-29 мл/мин при наличии любых 2-х признаков: <ul style="list-style-type: none"> • Возраст ≥ 80 лет • Масса тела ≤ 60 кг • Креатинин ≥ 133 мкмоль/л

Вторичная профилактика инсульта у больных с фибрилляцией предсердий

Высокая распространенность ФП у пациентов с инсультом в анамнезе

Популяция	Распространенность ФП	Источник
Общая популяция	1,5-2,0%	Camm, 2012
Пациенты с инсультом*	≈30%	Rizos, 2011

*Наблюдение в течение 3-х мес. после инсульта; в 28,6% случаев ФП была впервые диагностирована после инсульта

Высокий риск повторного инсульта и геморрагических осложнений у пациентов с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе

Наличие в анамнезе инсульта/ТИА повышает риск геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии **в 1,4 раза**

Наличие в анамнезе у пациента с ФП инсульта/ТИА увеличивает риск повторного инсульта **в 2,5 раза**



Высокая частота рецидивов и геморрагических осложнений в первые 90 дней у пациентов с ФП после инсульта

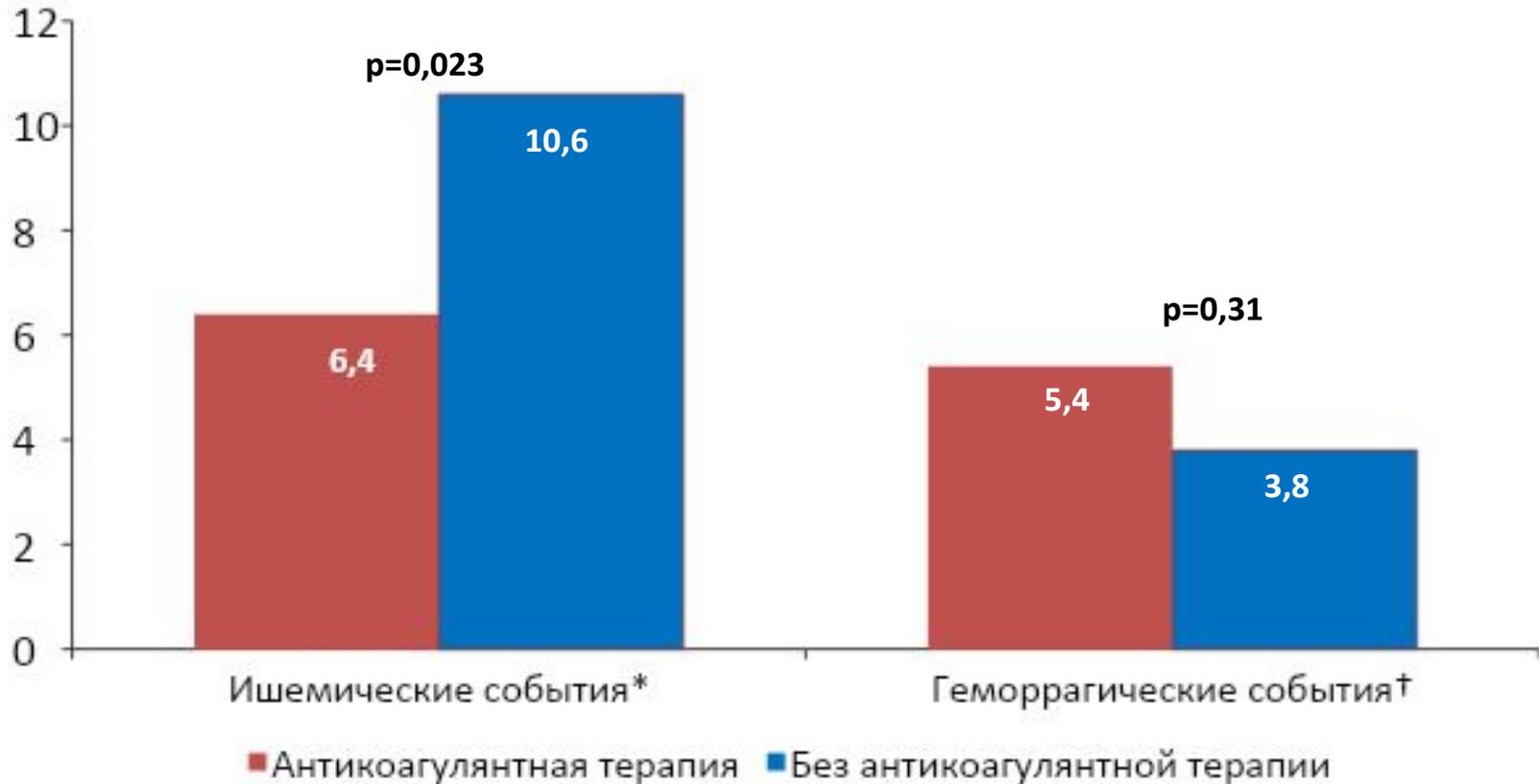
Исследование RAF, n=1029



ТИА – транзиторная ишемическая атака, СЭ
– системная эмболия

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

Кумулятивная частота событий, %



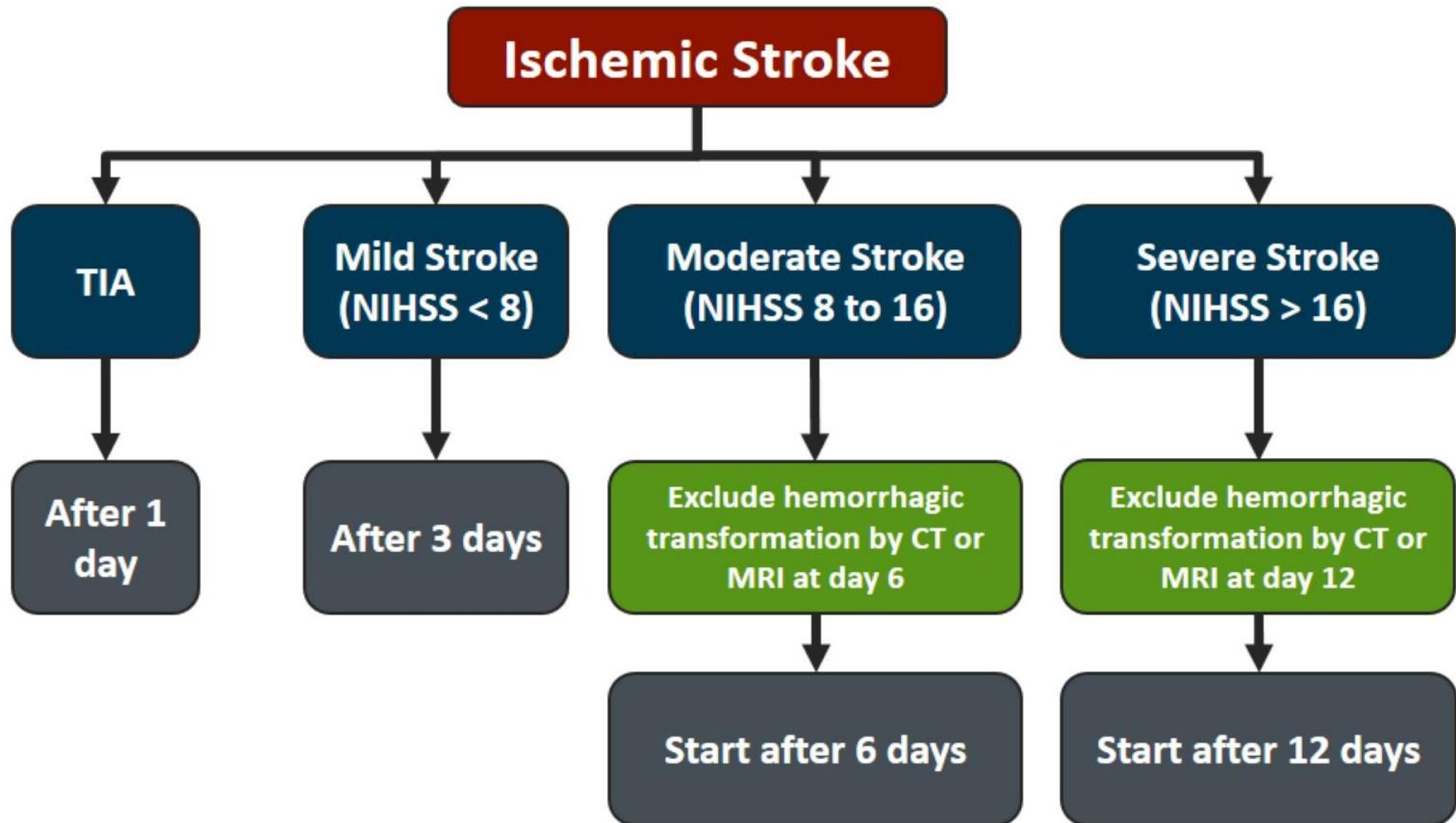
*инсульт, транзиторная ишемическая атака, системная эмболия; †клинически выраженные церебральные и большие экстрацеребральные кровотечения

В какие сроки начинать/возобновлять терапию НОАК после ишемического инсульта/ТИА

Эмпирическое правило 1-3-6-12

Тяжесть нарушения мозгового кровообращения	День начала терапии от момента развития события
ТИА	1
Инфаркт мозга малых размеров, не инвалидизирующий	3
Инфаркт мозга средний размеров	6
Инфаркт мозга больших размеров	12 (ч/з 2-3 недели)

Reinitiation of OAC Therapy After Stroke



РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО РЕКОМЕНДУЕТ ПРЕПАРАТ ПРАДАКСА® 150 МГ 2 РАЗА В СУТКИ ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА¹

«Поскольку дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки приводит к достоверному снижению частоты как ишемического, так и геморрагического инсульта, при развитии ишемического инсульта на фоне приема ривароксабана или апиксабана (ни один из этих препаратов в соответствующих исследованиях не обеспечивал достоверного снижения частоты ишемического инсульта в сравнении с варфарином), врач может рассмотреть возможность перевода пациента на дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки¹»



Начало терапии пероральным антикоагулянтом
после перенесенного ишемического инсульта (правило Динера)²

Транзиторная
ишемическая
атака

Легкий
инсульт

Инсульт
средней
тяжести

Тяжелый
инсульт

1

3

6

12

дней



-
- Реальная клиническая практика.
 - Что принес 2016 год?

ЧТО БЕСПОКОИТ ПАЦИЕНТА?

Наиболее важные факторы при выборе орального антикоагулянта по мнению пациентов, N=937

Международное исследование Университета Бирмингема, Великобритания, 2016¹



Дабигатран и ривароксабан в реальной клинической практике: датский регистр



Anders Gorst-Rasmussen et al, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*; 2016, DOI: 10.1002/pds.4034

Сравнение безопасности ПОАК в условиях реальной клинической практике между собой

Методы

- **Проспективный анализ 3 датских медицинских регистров** (1 февраля 2012 г. – 30 июля 2014 г.) медиана наблюдения – 1,08 года
- Наблюдение до изучаемой конечной точки, эмиграции, смерти или конца исследования
- Регрессия Кокса с подбором по показателю склонности

Пациенты

- Новые пользователи дабигатрана, ривароксабана или варфарина
- **N = 22 358** (3588 на дабигатране 110 мг, 5320 на дабигатране 150 мг, 776 на ривароксабане 15 мг, 1629 на ривароксабане 20 мг, 11 045 на варфарине)

Сравнения выполнены в рамках следующих категорий:

- ривароксабан 15 мг vs дабигатран 110 мг
- Ривароксабан 15 мг vs варфарин
- Ривароксабан 20 мг vs дабигатран 150 мг
- Ривароксабан 20 мг vs варфарин

Независимое



ПРАДАКСА® 150 МГ – НА 45% НИЖЕ РИСК ЛЮБЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПО СРАВНЕНИЮ С РИВАРОКСАБАНОМ 20 МГ

у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике^{1*}

Прямое сравнение НОАК в реальной клинической практике

Датский национальный регистр, GORST-RASMUSSEN и соавт., 2016 г., n = 22 358



% снижение риска достоверно

Дабигатран 150 мг: n = 5320; Дабигатран 110 мг: n = 3558;
Ривароксабан 20 мг: n = 1629; Ривароксабан 15 мг: n = 776



БОЛЕЕ
118 000
ПАЦИЕНТОВ

КРУПНЕЙШЕЕ ПРЯМОЕ СРАВНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ПРАДАКСА® И РИВАРОКСАБАН В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ¹

Graham D. et al, 2016



Пациенты с неклапанной ФП

- Возраст - старше 65 лет,
- Дабигатран 150 мг 2р/с,
n = 52 240
- Ривароксабан 20 мг 1р/с,
n = 66 651



Методы

- Пациенты на Прадаксе и ривароксабане были исходно сопоставимы по тяжести (CHADS2) и другим характеристикам*



Конечные точки безопасности

- Внутричерепные кровоизлияния
- Большие внечерепные кровотечения
- Большие желудочно-кишечные кровотечения



НЕЗАВИСИМОЕ финансирование

- Инициировано FDA США

*Исходные группы были сопоставимы по тяжести CHADS2 score. Для уравнивания других исходных характеристик был использован метод IPTW (propensity-based inverse probability treatment weighting).
1. Graham D.J. et al. JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2016.5954

ПРАДАКСА® – ДОСТОВЕРНО НИЖЕ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ ПО СРАВНЕНИЮ С РИВАРОКСАБАНОМ¹



Снижение относительного риска кровотечений
ПРАДАКСА® vs ривароксабан:^{#1}

Внутричерепные
кровотечения

39%

p=0.002

Большие
внутричерепные кровотечения

32%

p<0.001

Большие
ЖК кровотечения

29%

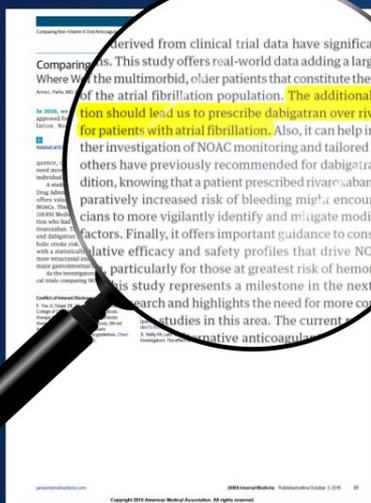
p<0.001



^{#1} У пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике
1. Graham D et al; JAMA Intern Med. 2016; doi:10.1001
ЖК - желудочно-кишечные; ФП - фибрилляция предсердий



ПРАДАКСА® – ДОСТОВЕРНО НИЖЕ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ ПО СРАВНЕНИЮ С РИВАРОКСАБАНОМ¹



Комментарии редакции журнала JAMA:



«Последние данные реальной клинической практики дают основания для назначения препарата ПРАДАКСА® вместо ривароксабана»²

1. Graham D et al; JAMA Intern Med. 2016; doi:10.1001
2. Parks A.L., Redberg R.F. JAMA Intern Med. Published online October 3, 2016. doi:10.1001/jamainternmed.2016.6429
JAMA - журнал Американской медицинской ассоциации

БОЛЕЕ
17 000
ПАЦИЕНТОВ

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКИ HERNANDEZ ET AL., 2016¹

(Medicare, США)



Количество пациентов: 17 505

- Дабигатран 150 мг n=7 322,
Дабигатран 75 мг¹, n= 1 818,
- Ривароксабан 20 мг, n = 5 799
Ривароксабан 15 мг, n = 2 568



Методология

- Группы сравнения сопоставимы по тяжести CHADS₂

Использован метод:
оценка по показателю соответствия (Propensity-adjusted Cox regression)

Выполнен анализ подгрупп:

- пациенты старше 75 лет,
- пациенты с >7 сопутствующими заболеваниями,
- пациенты с ХБП



НЕЗАВИСИМОЕ финансирование

- Не связано с Boehringer Ingelheim
- Инициировано US Medicare



ЦК

ПРАДАКСА® — ДОСТОВЕРНО НИЖЕ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ ПО СРАВНЕНИЮ С РИВАРОКСАБАНОМ У ТЯЖЕЛЫХ ПАЦИЕНТОВ¹

Дабигатран 150 мг vs ривароксабан 20 мг в особых группах пациентов.
Данные реальной клинической практики США

Пациенты с ФП

Все кровотечения

Большие кровотечения

Общая смертность

СТАРШЕ 75 ЛЕТ



ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК



> 7 СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



Достоверное снижение риска

Риски кровотечений в клинической практике: дабигатран и ривароксабан против апиксабана



- Анализ базы данных страховой компании MarketScan Earlyview (США)
- Пациенты с неклапанной ФП:
8785 - апиксабан, 20963 дабигатран, 30529 – ривароксабан
стат. корректировка по полу, возрасту, сопутствующей патологии и терапии

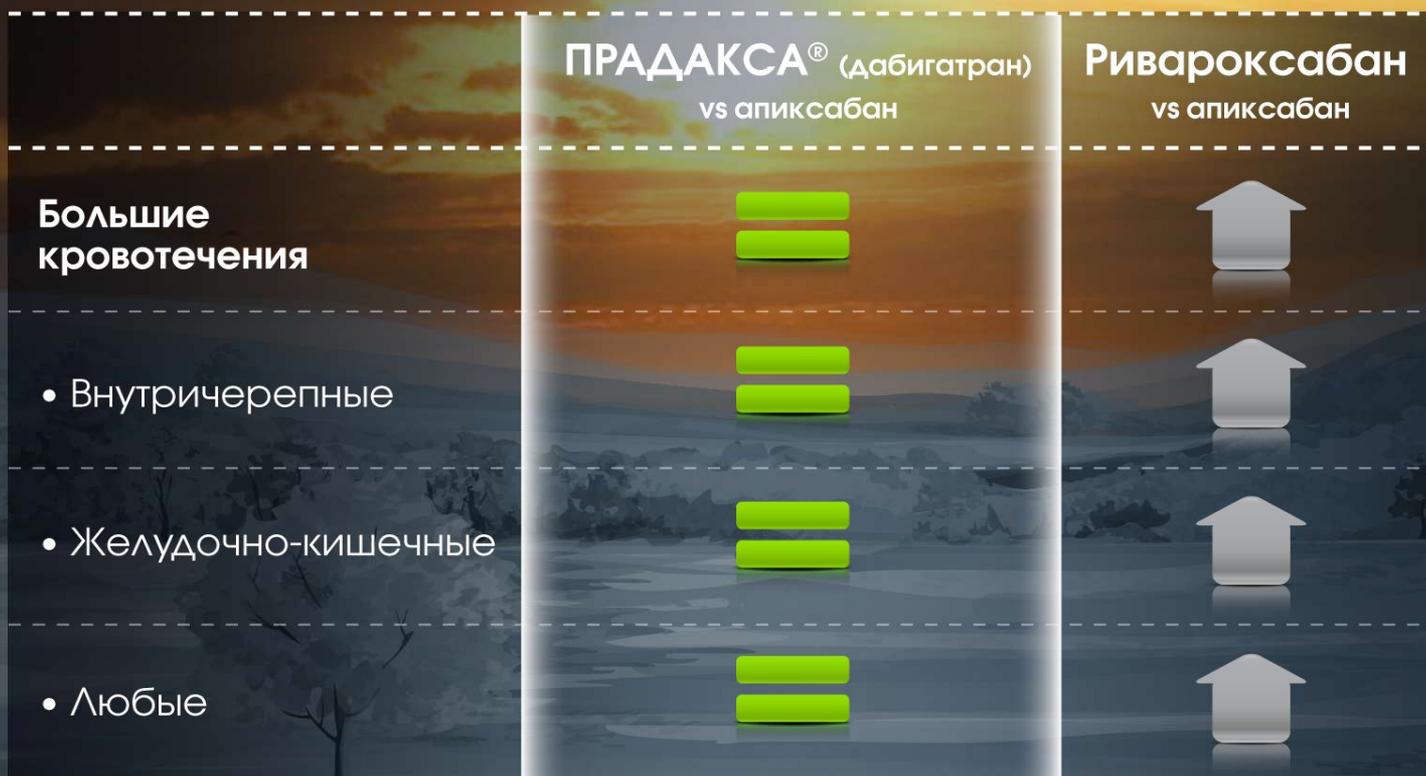
Спонсировано
BMS/Pfizer

Показатель	Дабигатран vs апиксабан	Ривароксабан vs апиксабан
Большие кровотечения	0.99 (0.88, 1.10)	1.36 (1.23, 1.52)
ВЧК	1.17 (0.83, 1.63)	1.47 (1.07, 2.01)
Желудочно-кишечные	1.05 (0.85, 1.30)	1.54 (1.26, 1.89)
Другие	0.95 (0.82, 1.09)	1.35 (1.19, 1.54)
Клинически значимые небольшие кровотечения	1.07 (0.98, 1.15)	1.43 (1.34, 1.54)
Все кровотечения	1.06 (0.99, 1.13)	1.41 (1.32, 1.50)

Риски кровотечений на дабигатране и апиксабана сопоставимы.
Риски кровотечений на ривароксабана выше, чем на апиксабана

ПРАДАКСА® — ШИРОКО ИЗУЧЕННЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ¹⁻⁷

Риск БОЛЬШИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ на фоне НОАК
в реальной клинической практике, N = 60 277, Tepper et al., 2015



[подробнее](#)

Риск сопоставим vs препарат сравнения

Риск статистически значимо выше vs препарат сравнения



ПРАДАКСА® 150 МГ — ЕДИНСТВЕННЫЙ НОАК, ПРЕВЗОШЕДШИЙ ВАРФАРИН В СНИЖЕНИИ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА¹⁻⁴

Снижение риска ишемического инсульта vs варфарин



— риск достоверно ниже vs варфарин

— не снижает риск vs варфарин



[ССЫЛКИ](#)

[ИНСТРУКЦИЯ](#)

[РЕКОМЕНДАЦИИ](#)

Прадакса®
дабигатрана этексилат



ЦК

**ПРАДАКСА® 110 МГ — ЕДИНСТВЕННАЯ СНИЖЕННАЯ ДОЗИРОВКА
НОАК С ИЗУЧЕННОЙ БЕЗОПАСНОСТЬЮ И ДОКАЗАННОЙ
ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА^{1,2}**

Количество пациентов, получавших сниженные дозировки НОАК в РКИ

ПРАДАКСА® 110 мг
(дабигатран)
RE-LY

6 015



Апиксабан 2,5 мг
ARISTOTLE

428



Количество пациентов

 Препарат сравним с варфарином по эффективности в профилактике инсульта/системных эмболий, n=6 015 пациентов

 Эффективность в профилактике инсульта и системных эмболий не доказана*



 ССЫЛКИ

 ИНСТРУКЦИЯ

 РЕКОМЕНДАЦИИ

Прадакса®
дабигатрана этексилат



ЦК

ПРАДАКСА® 110 МГ — ЕДИНСТВЕННЫЙ НОАК, СНИЖАЮЩИЙ РИСК БОЛЬШИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФП И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ^{1,2,3}

ПРАДАКСА®
110 мг

Апиксабан
5/2,5 мг

Снижение
риска больших
кровоотечений



 — ниже риск vs варфарин

 — не снижает риск vs варфарин



ЦК

ПРАДАКСА® НЕ ВЛИЯЕТ НА РИСК ИНФАРКТА МИОКАРДА (ИМ)¹⁻⁵

Исследование

Исследование RE-LY
18 000 пациентов

- с наличием ИМ в анамнезе

- без предшествующего ИМ

FDA medicare
134 000 пациентов³

Датский регистр
14 000 пациентов⁴

Риск ИМ



НЕ ВЛИЯЕТ



НЕ ВЛИЯЕТ



НЕ ВЛИЯЕТ



НЕ ВЛИЯЕТ



НИЖЕ РИСК

ПОДТВЕРЖДЕНО

FDA



ТОЛЬКО ПРЕПАРАТ ПРАДАКСА® БЫЛ ВКЛЮЧЕН В ТРОЙНУЮ АНТИТРОМБОТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ В ОТДЕЛЬНОМ РАНДОМИЗИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ RE-LY¹⁻⁴

Антитромбоцитарные препараты в исследованиях НОАК при ФП

RE-LY¹

ПРАДАКСА®

ROCKET AF^{2,3}

Ривароксабан

ARISTOTLE⁴

Апиксабан

Антикоагулянт
+ Аспирин
+ Клопидогрел



812 пациентов



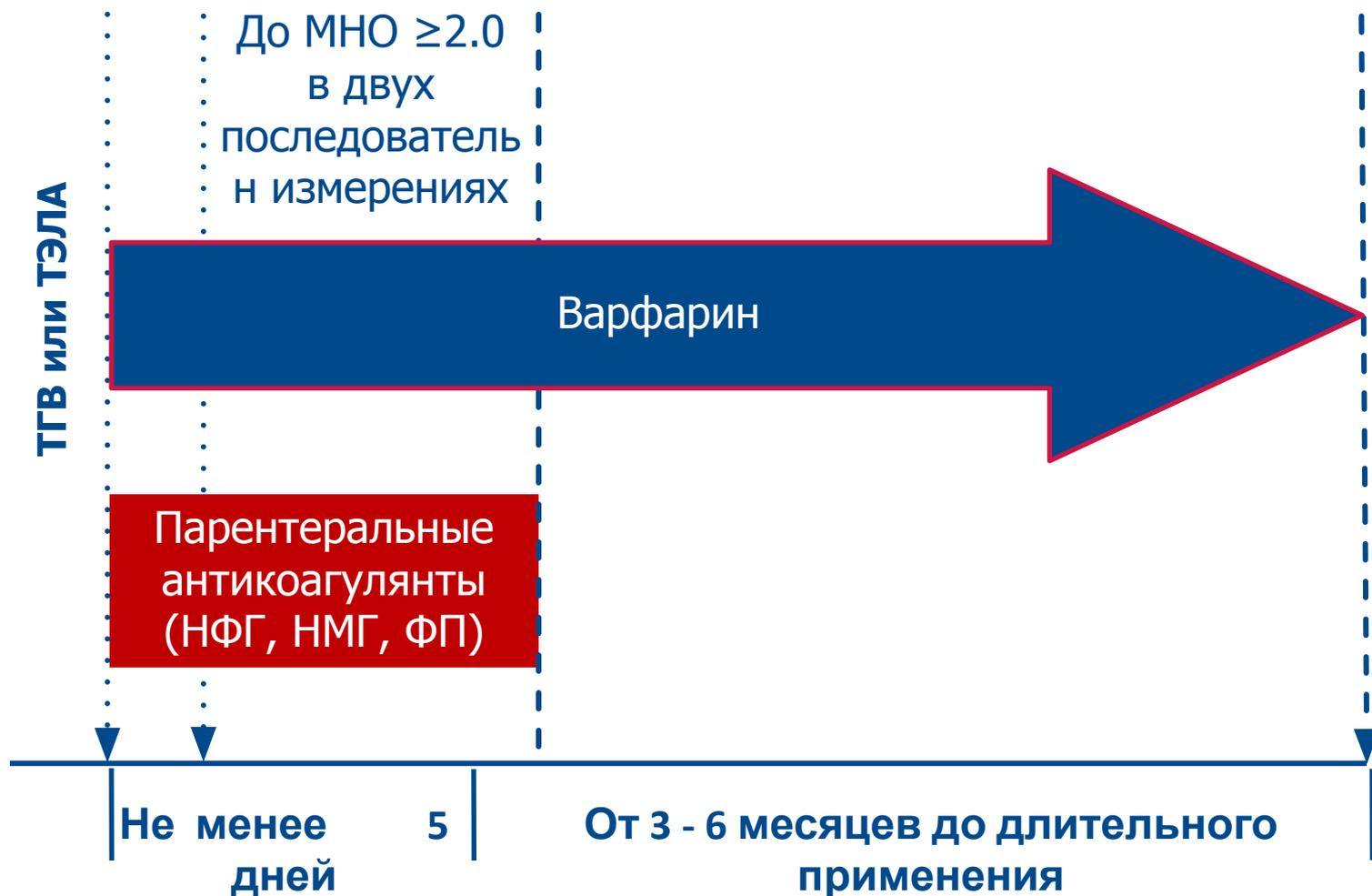
Не изучен, критерий
исключения из исследования



**ПРАДАКСА® — сравнимый риск кровотечений при использовании
в составе тройной терапии вместо варфарина¹**

НОАК и ВТЭ

Традиционная схема антикоагулянтной терапии для лечения ВТЭ

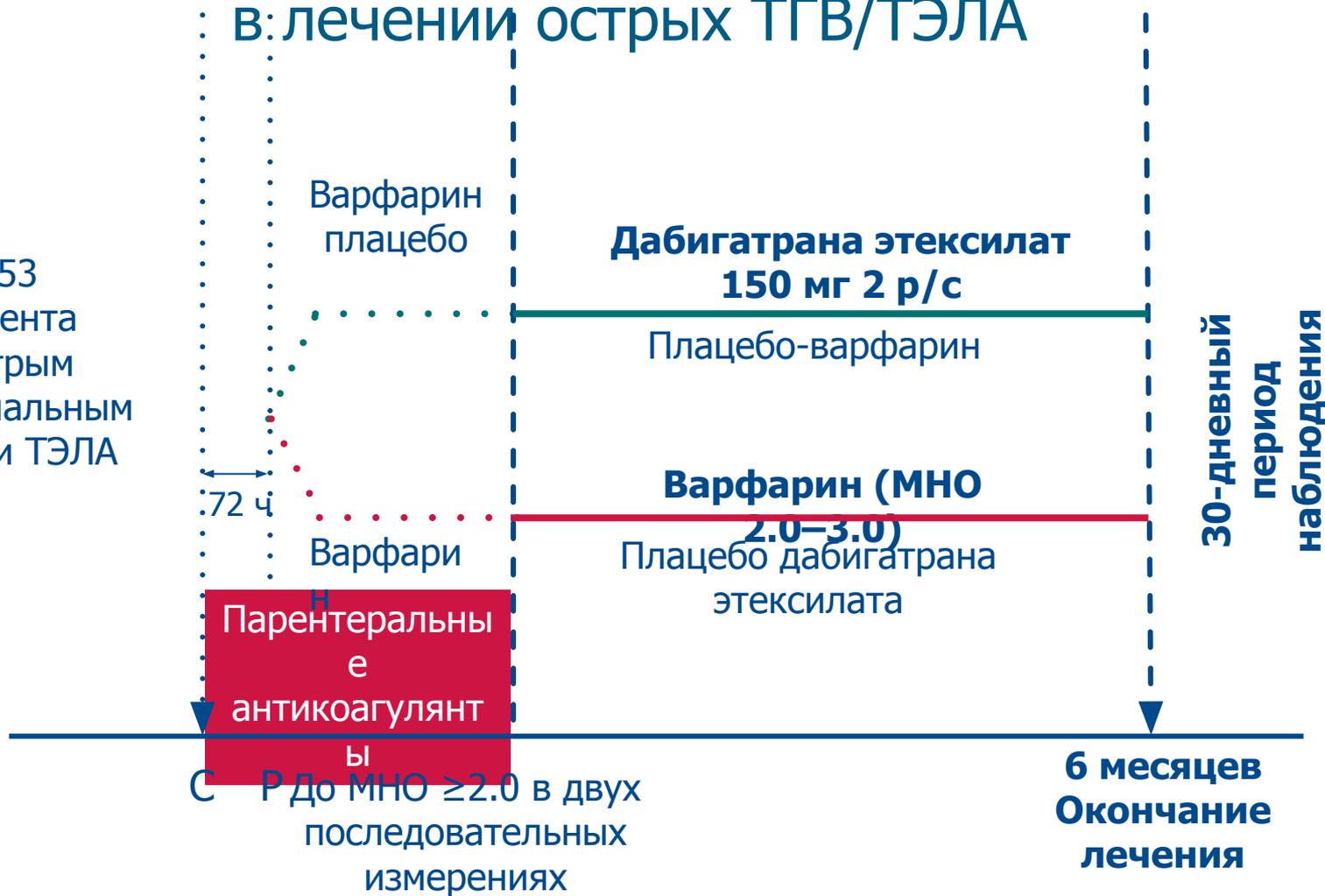


- МНО = международное нормализованное отношение;
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, Флебология, 2010, № 1

RE-COVER™/RE-COVER™ II: сравнение эффективности и безопасности дабигатрана и варфарина

в: лечении острых ТГВ/ТЭЛА

5153
пациента
с острым
проксимальным
ТГВ или ТЭЛА



Двойное слепое исследование
Доказательство не меньшей эффективности

Прадакса в лечении ТГВ/ТЭЛА

(исследования RE-COVER/RE-COVER II)

Схема лечения и ее достоинства:

1. Начало терапии после минимум 5 дней терапии парентеральными антикоагулянтами
 - период самого высокого риска рецидивов перекрыт стандартным лечением
 - нет необходимости использовать повышенную дозу в начальном периоде лечения – нет сомнений по поводу повышенного риска кровотечений
2. Одна постоянная доза 150 мг 2 раза без необходимости ее смены
 - нет необходимости менять дозу
 - меньше риск ошибок в режиме дозирования препарата

Эффективность и безопасность:

- не уступает по эффективности варфарину
- более безопасен, чем варфарин (риски больших, больших и клинически значимых и всех кровотечений ниже, чем на варфарине)

EINSTEIN: сравнение эффективности и безопасности ривароксабана со стандартной терапией в лечении острых ТГВ (EINSTEIN-DVT) и ТЭЛА (EINSTEIN-PE)

EINSTEIN-DVT:

Острый ТГВ без
ТЭЛА
3449 пациентов

EINSTEIN-PE

Острая ТЭЛА
с/без ТГВ
4833 пациента

Ривароксабан

15 мг x 2 р/с

20 мг x 1 р/с

Рандомизация

**Эноксапарин 1 мг/кг 2 раза в сутки ≥ 5 дней
затем АВК с МНО 2–3**

30-дневный период
наблюдения

1 день

21 день

3 месяца

6 месяцев

12 месяцев

Открытое управляемое событиями исследование,
доказательство не меньшей эффективности

AMPLIFY: сравнение эффективности и безопасности апиксабана со стандартной терапией в лечении острого ТГВ и/или ТЭЛА



Двойное слепое исследование, доказательство не меньшей эффективности

- МНО = международное нормализованное отношение $OR = \frac{82}{82}$ относительный риск
- Agnelli G et al. N Engl J Med 2013; doi: 10.1056/NEJMoa1302507

Риски кровотечений в исследованиях RE-COVER™ /RE-COVER™ II

	Все кровотечени я	Большие кровотечения	Большие и клинически значимые
Объединенный анализ Re-COVER/ RE-COVER II	↓33%	↓40%	↓44%

 = p<0,05

- Schulman S et al. N Engl J Med 2009;361:2342–52;
Schulman S et al. Circulation. 2014; 129 (7): 764-72

Риски кровотечений в исследованиях EINSTEIN-DVT/EINSTEIN-PE

	Большие и клинически значимые	Большие кровотечения	Все кровотечения
EINSTEIN-объединенный анализ		↓46% 	Нет данных

• EINSTEIN-PE Investigators et al. NEnglJMed2012;366:287–97;EINSTEINInvestigators et al.NEnglJMed 2010;363:2499–510; Pins M et al Journal 2013 11:21.; XARELTO prescribing information; US ; Reference ID 3466293 accessed at http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022406s009lbl.pdf on 28 Mar 2014



= $p > 0,05$



$p < 0,05$

↓ - снижение относительного риска,

Риски кровотечений в исследовании AMPLIFY

	Большие кровотечения	Большие и клинически значимые	Все кровотечения
AMPLIFY	↓69% 	↓56% 	↓? 

? – данные по статистической значимости снижения относительного риска не опубликованы



Agnelli G et al. N Engl J Med 2013;369:799-808;



= $p > 0,05$

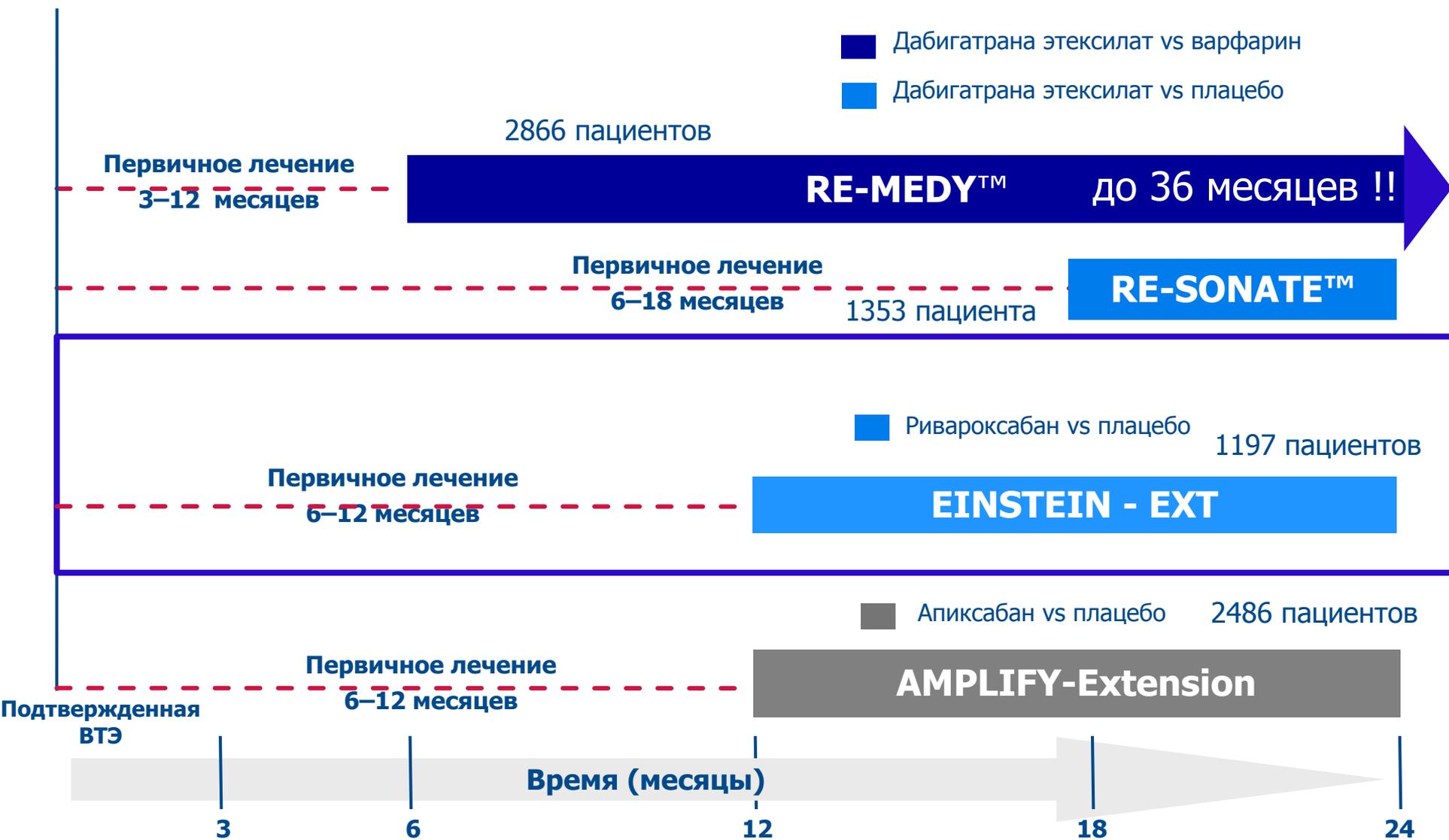


= $p < 0,05$

↓ - снижение относительного риска,

НПОАК в продленной профилактике рецидивов ВТЭ

Программы клинических исследований



Доказательства эффективности НПОАК в плацебо-контролируемых исследованиях

Дабигатран
150 мг 2 р/с

Ривароксабан
20 мг 1 р/с

Апиксабан
5 мг 2 р/с
2,5 мг 2 р/с

RE-SONATE™

Первичная конечная точка:
Клинически
выраженный рецидив
ВТЭ, фатальные ВТЭ,
необъяснимая смерть

**EINSTEIN-Extensi
on**

**Первичная
конечная точка:**
Клинически
выраженный рецидив
ВТЭ (ТГВ или
фатальная или
нефатальная ТЭЛА)

**AMPLIFY-Extensio
n**

**Первичная
конечная точка:**
Клинически
выраженный рецидив
ВТЭ или смерть от
любой причины

↓ 92%

↓ 82%

5 мг 2 р/с- ↓ 64%
2,5 мг 2 р/с - ↓ 67%

↓ - COP, $p < 0,05$ для доказательства превосходства над плацебо по первичной конечной точке, Прямые сравнительные исследования НПОАК не проводились. С учетом различий дизайна исследований любые сравнения между препаратами являются некорректными

- Schulman S et al N Engl J Med 2013;368:709-18 EINSTEIN Investigators et al. NEngJMed 2010;363:2499-510 ; Agnelli G et al. NEngJMed 2013; 368:699-708

Особенности препарата Прадакса® в сравнении с плацебо в исследовании RE-SONATE

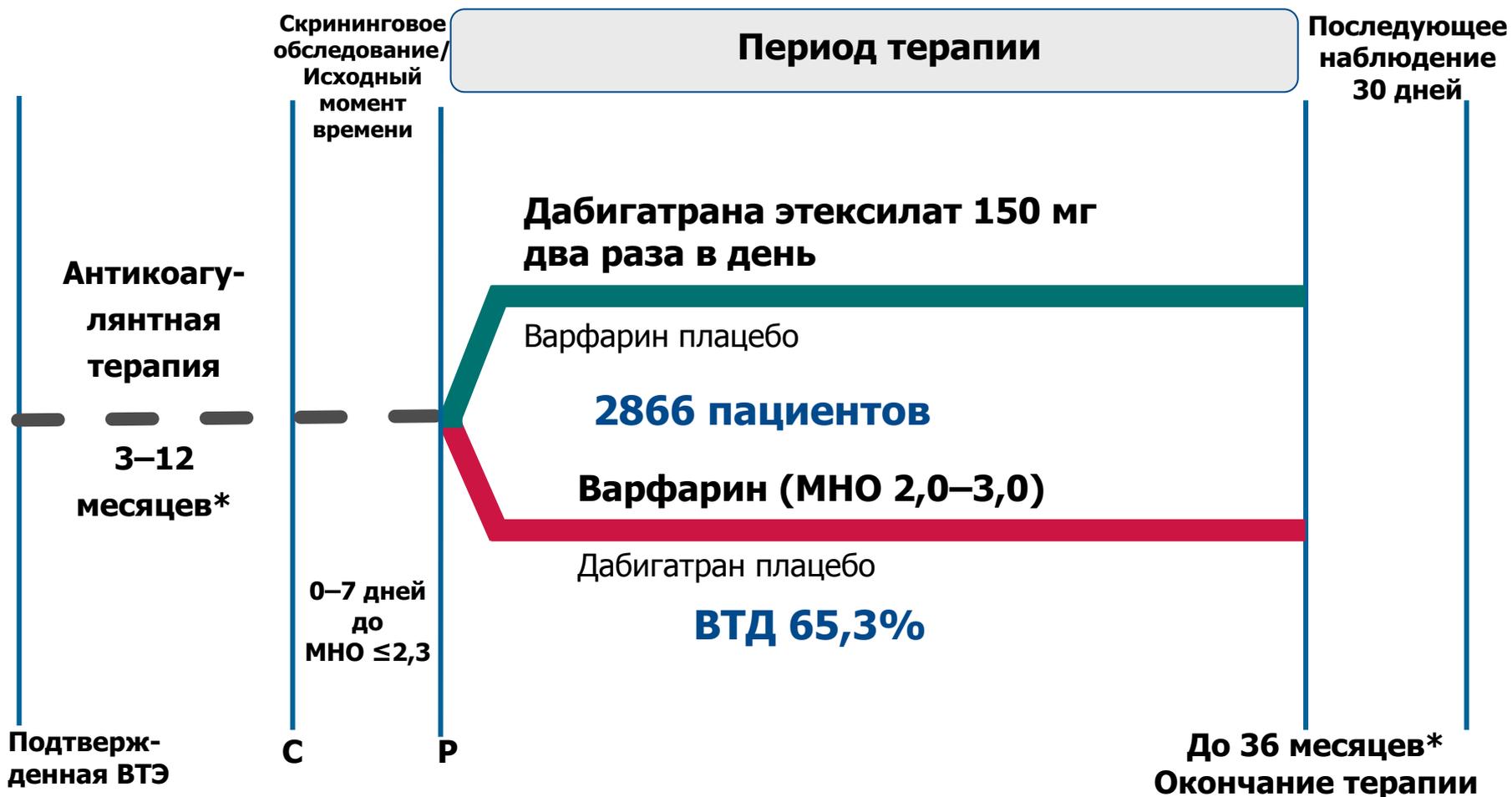
Высокая эффективность – снижения риска первичной конечной точки RE-SONATE на 92%

Повышение риска всех кровотечений и больших и клинически значимых кровотечений в сравнении с плацебо – отражает высокую эффективность препарата

Низкая частота больших кровотечений

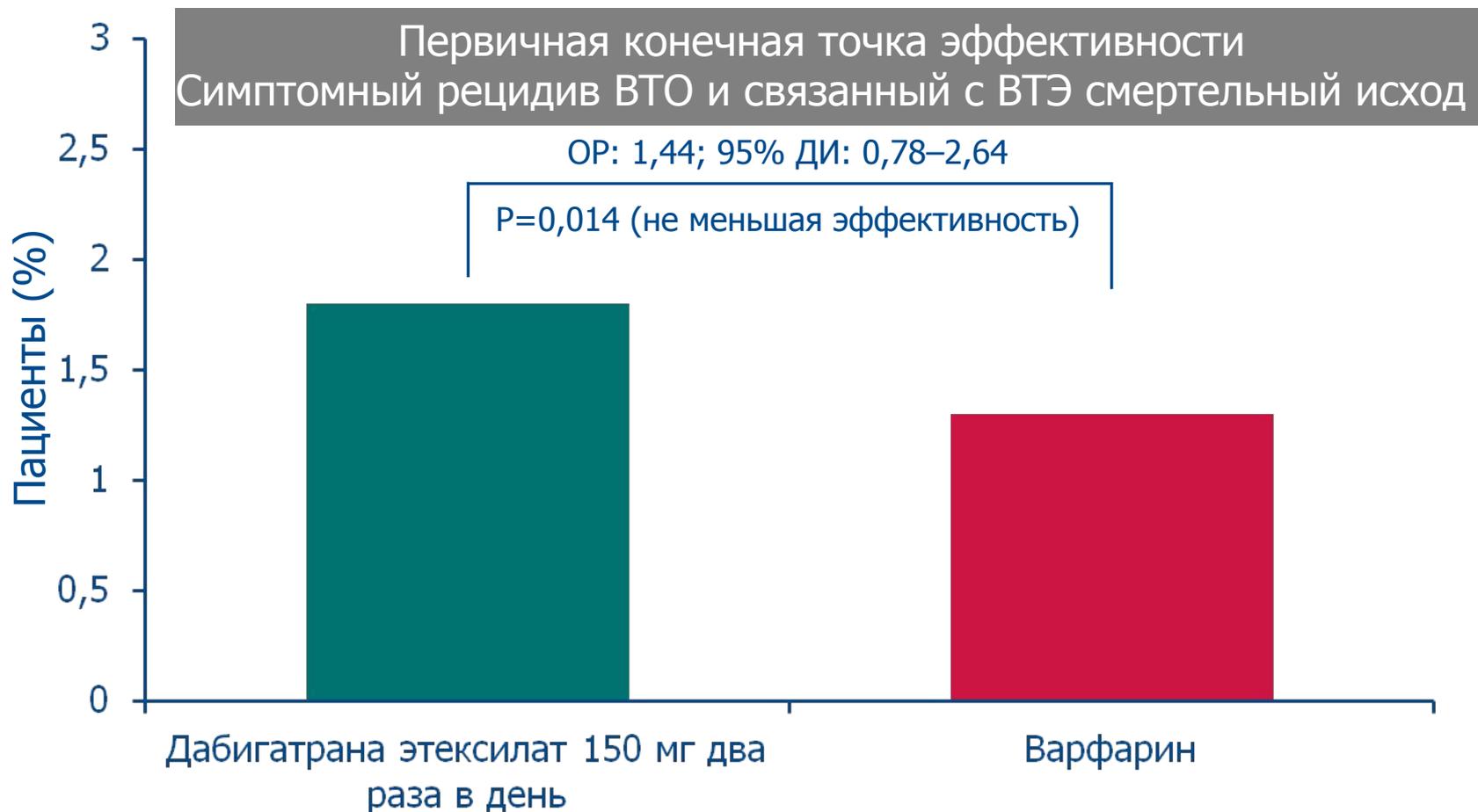
Дабигатран – есть данные, подтверждающие сохранение эффекта от 6 месяцев лечения препаратом на протяжении 12 месяцев после прекращения приема. Отсутствие эффекта отмены.

RE-MEDY™: исследование эффективности и безопасности дабигатрана в сравнении с варфарином для продленной профилактики рецидивов ТГВ/ТЭЛА



- * Исходный протокол, 3–6 месяцев предварительной терапии, затем 18 месяцев терапии исследуемым препаратом; разрешены поправки: 3–12 месяцев предварительной терапии, затем до 36 месяцев терапии исследуемым препаратом; МНО = международное нормализованное отношение; ВТЭ = венозная тромбоземболия

RE-MEDY™: эффективность дабигатрана не уступает варфарину



Разность рисков через 18 месяцев 0,38% (95% ДИ: -0,50–1,25);
P<0,001 (не меньшая эффективность)

- ДИ = доверительный интервал; ОР = относительный риск; ВТЭ = венозная тромбоземболия
- Schulman S et al N Engl J Med 2013;368:709-18

Препарат Прадакса ® как средство продленной антикоагулянтной терапии

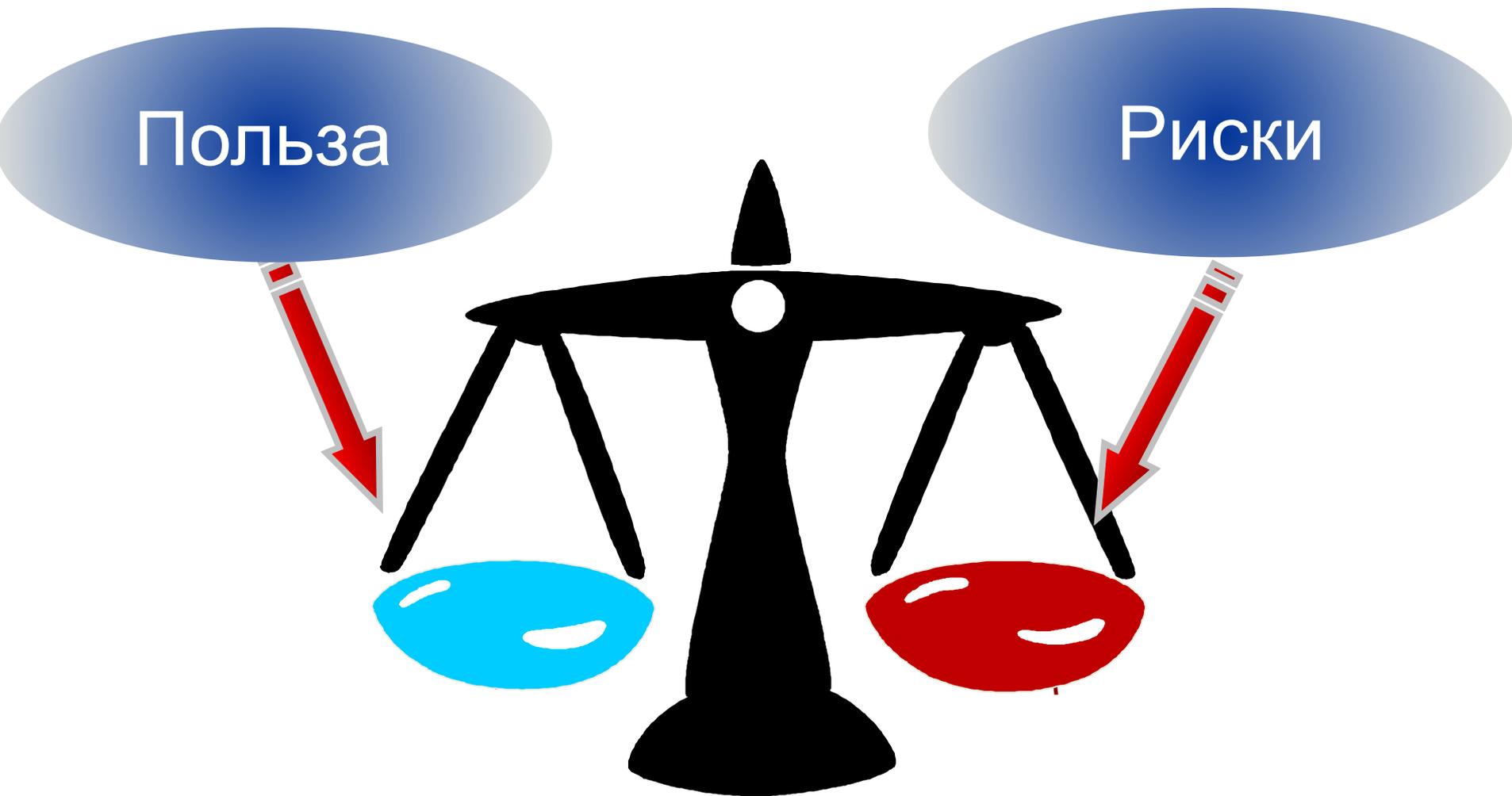
- Не уступает по эффективности варфарину
- Более безопасен, чем варфарин: риск больших и клинически значимых кровотечений и всех кровотечений ниже, чем на варфарине.
- Исследование RE-MEDY™ - доказательная база для применения препарата для продленной профилактики рецидивов ВТЭ у пациентов, получивших курс антикоагулянтной терапии.
- Препарат Прадакса ® - длительное применение в программе клинических исследований по DVT/PE

• Schulman S et al N Engl J Med 2013;368:709-18

Препарат Прадакса: показания к применению

- Профилактика ВТЭ у больных после ортопедических операций
- Профилактика инсульта, системных ТЭ и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий
- Лечение ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями
- Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или ТЭЛА и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями

Оптимальная антикоагулянтная терапия-



- это искусство соблюдения тонкого баланса между пользой и риском

Спасибо за внимание
