

# **ПРИМЕНЕНИЕ НОВЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ КАРДИОЭМБОЛИЙ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

*А.М.Борис*

Белорусский государственный медицинский университет

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной тахикардией. Она становится причиной одной трети всех случаев госпитализации пациентов по поводу нарушений сердечного ритма, ассоциируется с пятикратным увеличением риска инсульта и вдвое увеличивает риск смерти [1]. Нередко ишемический инсульт является первым проявлением ФП. Поэтому профилактика кардиоэмболических осложнений лежит в основе лечебной тактики вне зависимости от типа ФП (пароксизмальная, персистирующая или перманентная).

В современных рекомендациях для оценки риска развития инсульта при ФП неклапанного генеза (отсутствуют гемодинамически значимые пороки клапанов сердца) предлагают использовать шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Она основана на суммировании баллов: сердечная недостаточность, гипертензия, диабет, атеросклеротическое поражение сосудов, возраст 65-74, женский пол – 1 балл; инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст более 75 лет – 2 балла. При наличии у пациента одного и более баллов необходим прием оральных антикоагулянтов [2]. До недавнего времени основными оральными антикоагулянтами (ОАК) были препараты из группы антагонистов витамина К (АВК), например, варфарин. Взаимодействие АВК с многими продуктами и препаратами, а также необходимость частого мониторинга уровня международного нормализованного отношения (МНО) ограничивает применение АВК в клинической практике. В связи с этим много пациентов не получают эффективной терапии, а в качестве альтернативы принимают аспирин, имеющий слабые доказательства эффективности в профилактике кардиоэмболических инфарктов мозга и сопоставимый с ОАК риск «больших» кровотечений, особенно у пожилых пациентов. В последние годы получены доказательства эффективности новых оральных ан-

тикоагулянтов (НОАК), которые стали альтернативой антагонистам витамина К в профилактике кардиоэмболий у пациентов с ФП неклапанного генеза [3]. В связи с этим антитромбоцитарная терапия (комбинации аспирина и клопидогреля или менее эффективная монотерапия аспирином) должна использоваться только у пациентов, которые не могут или категорически отказываются принимать любые ОАК [4].

Новыми оральными антикоагулянтами, одобренными Европейским агентством по лекарствам для профилактики инсульта и других системных эмболий у пациентов с ФП неклапанного генеза, стали прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат в дозе 150 мг или 110 мг два раза в день (исследование RE-LY), а также прямые ингибиторы фактора Ха апихабан в дозе 5 мг или 2,5 мг два раза в день (исследования ARISTOTLE, AVERROES) и ривароксабан в дозе 15 мг или 20 мг 1 раз в день (исследование ROCKET-AF) [3, 9, 10, 11].

В проведенных клинических испытаниях все НОАК продемонстрировали сравнимую с варфарином эффективность и лучший профиль безопасности, в т.ч. с меньшим количеством внутримозговых кровоизлияний. В связи с этим Европейское общество кардиологов (2012) рекомендует данные препараты как предпочтительные по сравнению с АВК для большинства пациентов с неклапанной ФП. При ФП на фоне клапанных пороков или наличии протезированных клапанов применяют варфарин [4].

**Начало терапии.** Перед назначением НОАК пациенту с ФП необходимо убедиться, что антикоагулянтная терапия показана, а используемый препарат является наиболее приемлемым. Кроме оценки соотношения риска кровотечений и пользы необходимо обсудить предпочтение пациента, в том числе стоимость терапии. Стоимость лечения на месяц зарегистрированными в РФ дабигатраном и ривароксабаном составляет около 100 долларов США.

Выбирая препарат важно учитывать сопутствующую терапию, так как комбинация НОАК с некоторыми лекарствами противопоказана или требует серьезного контроля из-за неблагоприятных лекарственных взаимодействий. Некоторые препараты, например, ингибиторы протонной помпы могут уменьшать риск желудочно-кишечных кровотечений. Таким образом, перед назначением антикоагулянта необходимо:

1. Оценить показания.
2. Выбрать антикоагулянт и его дозу.
3. Принять решение о необходимости приема ингибиторов протонной помпы.
4. Оценить исходный уровень Hb и функциональное состояние печени и почек.
5. Выдать унифицированную карту пациента.
6. Объяснить пациенту в каких случаях необходимо обращаться к врачу;\.
7. Повторный визит осуществить через 1 месяц.

**Динамическое наблюдение.** Для облегчения динамического наблюдения целесообразно использовать «Унифицированную карту пациента, принимающего антикоагулянт» [3]. В ней указываются название препарата и его доза, показания к назначению, даты запланированных и незапланированных визитов. Запланированные визиты желательно проводить каждые 3 месяца. На каждом визите оцениваются комплаентность пациента, тромбоэмболические события, кровотечения, побочные эффекты, а также сопутствующая терапия. Оценка степени гипокоагуляции не проводится. Ежегодно или по показаниям оценивается уровень гемоглобина, а также функция печени и почек. Функциональное состояние почек контролируют каждые 6 месяцев у пациентов в возрасте старше 75 лет, при клиренсе креатинина (CrCl) 30-60 мл/мин, при весе пациента менее 60 кг и у всех лиц, принимающих дабигатран (выводится преимущественно почками). При клиренсе креатинина 15-30 мл/мин функция почек оценивается каждые 3 месяца. Пациент должен обеспечить ежедневный прием препарата в назначенной дозе, не прерывать прием антикоагулянта и не принимать другие препараты без консультации с врачом. Крайне важно объяснить пациенту необходимость информирования хирургов, стоматологов и врачей других специальностей о приеме антикоагулянта.

**Лабораторный контроль.** Новые оральные антикоагулянты не требуют рутинного контроля степени гипокоагуляции для зарегистрированных показаний к их применению. Ни доза, ни интервалы дозирования не должны меняться при изменении лабораторных параметров коагуляции. Однако количественная оценка препарата в крови и определение антикоагулянтного эффекта могут быть необходимы при тяжелом кровотечении, тромбоэмболическом событии, потребности в срочной хирургической операции, при почечной или печеночной недостаточности, в случае потенциальных взаимодействий препарата с другими лекарствами или подозрении на передозировку.

При оценке свертывающей системы у пациента, принимающего НОАК, крайне важно знать время приема последней дозы, так как все препараты оказывают максимальный эффект при их максимальной плазменной концентрации, которая регистрируется приблизительно через 3 часа после приема лекарства. Активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ) может обеспечить качественную оценку для определения дабигатрана, а протромбиновое время (ПВ) для определения ривароксабана и, вероятно, других ингибиторов Ха фактора. Количественные тесты для определения НОАК уже существуют, но еще не доступны в большинстве медучреждений. Так, экариновое время свертывания (ЭВС) позволяет напрямую определить активность прямых ингибиторов тромбина. Более чем трехкратное увеличение ЭВС ассоциируется с высоким риском кровотечений [5]. Определение растворенного тромбинового времени (рТВ) позволяет более точно оценить состояние системы свертывания и используется для количественного определения концентрации дабигатрана в крови, однако точность изме-

рений во многом определяется типом используемого коагулометра и качеством тромбина. Если через 12 часов после приема препарата концентрация дабигатрана составляет более 200 нг/мл (pТВ – 65 с), то пациент имеет высокий риск кровотечений, и проведение любых хирургических вмешательств крайне нежелательно.

Применение ингибиторов Ха фактора приводит к удлинению протромбинового времени и зависит от концентрации препаратов в крови, но количественное определение ривароксабана затруднено из-за разной чувствительности используемых для этой цели реактивов. Для лабораторного мониторинга могут применяться тесты по определению анти-Ха-активности с использованием хромогенных субстратов, однако в настоящее время нет убедительных данных, что полученные результаты могут использоваться для стратификации риска кровотечений или тромбоэмболических эпизодов. Важно помнить, что определение МНО не приемлемо для оценки активности НОАК [8].

**Лекарственные взаимодействия и влияние приема пищи.** Лечение антагонистами витамина К требует учета их взаимодействий с многими продуктами и лекарствами. Несмотря на меньшее количество взаимодействий с НОАК, врачи должны учитывать возможные фармакокинетические эффекты сопутствующей терапии и наличие сопутствующих заболеваний. Важным механизмом взаимодействия всех препаратов, кроме ривароксабана, является ингибирование Р-гликопротеина. Р-гликопротеин является мембранным переносчиком молекул и играет важную роль в регуляции абсорбции и распределения новых антикоагулянтов, поэтому при одновременном применении с веществами, ингибирующими Р-гликопротеин, возможно изменение фармакокинетики НОАК. Не установлено значимого взаимодействия антикоагулянтов со слабо или умеренно активными ингибиторами Р-гликопротеина (дигоксин, аторвастатин, дилтиазем). Многие препараты, используемые при ФП, являются субстратами Р-гликопротеина (верапамил, дронедазон, амиодарон). Противопоказано назначение дронедазона или противогрибковых препаратов (кетоконазол, интраконазол и др.) с дабигатраном, противогрибковых препаратов (кетоконазол, интраконазол и др.) с ривароксабаном и апиксабаном из-за значительного роста концентрации вышеназванных антикоагулянтов в крови и риска кровотечений. Верапамил, хинидин, амиодарон могут существенно повлиять на концентрацию антикоагулянтов в крови, в связи с чем может потребоваться снижение дозы последних. Необходимо помнить, что ривароксабан и апиксабан имеют печеночный цитохромзависимый (P450-CYP3A4) путь элиминации. Дабигатран выводится преимущественно почками. При назначении сопутствующей терапии коррекция дозы НОАК может понадобиться у пожилых, лиц с низким весом (менее 60 кг), а также при нарушенной функции почек и высоком риске кровотечений [3]. Для определения риска кровотечений используется шкала HAS-BLED (гипертензия, нарушения функции печени или почек, инсульт, наличие кровотечений в анамнезе, лабильный показатель

МНО, возраст, употребление наркотиков или алкоголя), основанная на суммировании одного балла за каждый пункт. Три и более баллов соответствуют высокому риску кровотечения, который необходимо учитывать при использовании оральных антикоагулянтов [6].

Комбинации НОАК с другими антикоагулянтами или антиагрегантами (аспирином, клопидогрелем, празугрелем, тикагрелором и др.), а также нестероидными противовоспалительными средствами увеличивают риск кровотечений. При комбинации с антиагрегантами риск увеличивается по крайней мере на 60 % (как и при комбинации с варфарином) [4]. Поэтому решение о применении такой комбинации должно быть максимально взвешенным и индивидуальным в каждом клиническом случае.

Прием пищи существенно не влияет на всасывание дабигатрана и апиксабана, поэтому эти препараты можно принимать независимо от приема пищи. Однако еда оказывает существенное влияние на всасывание (увеличивается на 39%) и биодоступность (достигает 100%) ривароксабана, который рекомендуют принимать во время еды. Применение антисекреторных препаратов несколько уменьшает биодоступность дабигатрана без снижения его клинической эффективности.

**Тактика при смене антикоагулянтов.** Основной задачей при переходе с одного антикоагулянта на другой является минимизация риска кровотечений и тромботических осложнений. Переход с варфарина на НОАК осуществляется при снижении МНО менее 2,0. При МНО 2,0-2,5 новый антикоагулянт назначается, как правило, на следующий день. Учитывая короткий период полувыведения внутривенного нефракционированного гепарина, НОАК можно принимать спустя три часа после отмены гепарина. Однако при наличии почечной недостаточности необходимо учитывать, что период полувыведения гепарина может увеличиваться. При переходе с низкомолекулярных гепаринов оральные антикоагулянты назначают вместо очередной инъекции препарата. Переход с новых оральных антикоагулянтов на варфарин может потребовать 5-10 дней, прежде чем МНО достигнет терапевтического диапазона, поэтому в течение этого времени два антикоагулянта принимают вместе. Учитывая, что прием ингибиторов фактора Ха может увеличивать МНО, целесообразно определение этого показателя спустя 24 часа после отмены препарата [3]. При переходе с новых оральных антикоагулянтов на парентеральные (нефракционированный и низкомолекулярные гепарины) введение препаратов начинают вместо очередной дозы орального антикоагулянта.

**Значение комплаентности пациента.** НОАК имеют предсказуемый антикоагулянтный эффект и не требуют рутинного лабораторного контроля. Однако их терапевтический эффект исчезает спустя 12-24 часа после последнего приема препарата. В связи с этим от пациента требуется высокая комплаентность, а его родственники рассматриваются в качестве основных помощников в достижении этой цели. В случае пропуска в приеме препарата необходимо избегать назначения его двойной дозы. Если пациент прини-

мает антикоагулянт 2 раза в день, и с момента пропущенного приема прошло менее 6 часов, можно принять назначенную дозу препарата. Если это невозможно, то следующий прием препарата должен состояться в установленное время. Для антикоагулянта, принимаемого 1 раз в день, пропущенный прием препарата можно осуществить в течение 12 часов. Если это невозможно, то следующий прием препарата должен произойти в установленное время. В случае приема двойной дозы препарата к обычному приему нужно вернуться спустя 24 часа [3].

**Применение НОАК при хронической болезни почек.** Хроническая болезнь почек является фактором риска как тромбозов, так и кровотечений. Снижение клиренса креатинина менее 60 мл/минут может рассматриваться как независимый предиктор инсульта или системной эмболии [7]. В проведенных клинических испытаниях новых оральных антикоагулянтов многие пациенты имели незначительную или умеренную почечную недостаточность. Для ингибиторов фактора Ха необходимость в снижении дозы возникает при умеренном или тяжелом нарушении функции почек (CrCl 15-50 мл/мин). Клиренс креатинина лучше всего оценивать по методу Кокрофта, поскольку он применялся в большинстве исследований. Ривароксабан одобрен для использования у пациентов с CrCl менее 50 мл/мин в дозе 15 мг в день, апихабан в дозе 2,5 мг два раза в день. При CrCl 15-30 мл/мин препараты назначают под строгим наблюдением. Дабигатран может применяться у пациентов с CrCl более 30 мл/мин, но в зависимости от наличия других факторов риска кровотечения необходима коррекция дозы (75-110 мг два раза в день). Ни один из антикоагулянтов не должны применяться у пациентов, нуждающихся в гемодиализе [3].

**Тактика при передозировке НОАК и кровотечении.** При подозрении на передозировку препаратов без признаков кровотечения необходимо госпитализировать пациента, выполнить описанные выше лабораторные тесты и выбрать выжидательную тактику. Возможен прием активированного угля внутрь в дозе 30-50 грамм для взрослого. В настоящее время ни один из новых оральных антикоагулянтов не имеет антидота, хотя работы по их созданию продолжаются. Самым частым и объяснимым осложнением приема НОАК является кровотечение. Малые кровотечения могут развиваться при назначении любого антикоагулянта и не являются обязательным прогностическим фактором крупных кровотечений. Как правило, применение стандартных методик остановки кровотечения вполне достаточно, и нет необходимости в отмене или уменьшении дозы НОАК. Большинство таких кровотечений носят временный характер, но при их частых рецидивах может потребоваться коррекция антикоагулянтной терапии [3]. При кровотечениях, неугрожающих жизни, проводят общепринятые мероприятия: механическую компрессию, хирургический гемостаз, вводят компоненты крови и кровозаменители, обеспечивают гемодинамическую поддержку. С учетом отсутствия антидотов и короткого периода полувыведения самым главным союзником врача и пациента становится время. С учетом того, что для

большинства препаратов период полувыведения составляет приблизительно 12 часов, после обеспечения гемостаза необходимо воздержаться от приема препаратов в течение 12-24 часов. Крайне важно учитывать время последнего приема препарата, сопутствующую терапию, наличие почечной недостаточности. Период полувыведения препаратов зависит от функции почек, особенно у пациентов, принимающих дабигатран. У этой категории лиц может применяться гемодиализ, хотя данных, подтверждающих высокую эффективность этого метода, пока недостаточно. У пациентов, принимающих ингибиторы фактора Ха, использование гемодиализа неэффективно. При угрожающих жизни кровотечениях кроме общепринятых мероприятий применяют концентрат протромбинового комплекса в дозе 25 ЕД/кг, или активированный концентрат протромбинового комплекса в дозе 50 МЕ/кг (максимум 200 МЕ/кг в сутки). Менее эффективно использование свежезамороженной плазмы [3].

**Тактика при необходимости хирургических вмешательств.** При проведении запланированных хирургических вмешательств с низким риском кровотечений или возможностью обеспечения хорошего гемостаза (экстракция зуба, офтальмологические операции, некоторые биопсии, ангиография, имплантация пейсмейкера и др.) необходимости в отмене оральных антикоагулянтов нет. Как правило, вмешательство проводят через 18-24 часа после последнего приема препарата и возобновляют его спустя 6-8 часов после вмешательства. При хирургических вмешательствах с высоким риском кровотечений (торакальная, абдоминальная хирургия, биопсия почек, спинальная и эпидуральная анестезия, ортопедические операции, аблации устьев легочных вен и аблации по поводу желудочковых тахикардий) препараты отменяются на 48 часов или более (при наличии признаков почечной недостаточности и приеме дабигатрана). Возобновляют прием препаратов спустя 48-72 часа после вмешательства (возможно предварительное использование низкомолекулярных гепаринов для профилактики венозных тромбозов) [3].

Если требуется экстренное хирургическое вмешательство, прием антикоагулянтов должен быть прекращен. Операция должна быть отсрочена до того времени, когда от момента приема последней дозы пройдет 12-24 часа. Если операция не может быть отсрочена, необходимо помнить о высоком риске кровотечения.

**Применение НОАК при ишемической болезни сердца.** ФП часто сочетается с острым коронарным синдромом и приводит к более высокой летальности. У пациентов, принимающих оральные антикоагулянты, желательно использовать голометаллические стенты (для сокращения сроков тройной антитромботической терапии) и радиальный доступ при коронарном стентировании, а также рекомендуют отказаться от тромболитической терапии. На период интервенционного вмешательства необходимо использовать общепринятую антикоагулянтную терапию в сочетании с двойной антиагрегантной терапией, а прием НОАК рекомендуют прекратить. Возоб-

новить прием оральных антикоагулянтов можно после отмены парентеральных по изложенной выше методике.

При ведении пациента после ОКС необходимо помнить, что комбинация антикоагулянтов с антиагрегантами значительно увеличивает риск кровотечения независимо от варианта комбинаций. В принятии решения необходимо опираться на соотношение атеротромботического и кардиоэмболического риска, а также риска кровотечений. Для этих целей могут применяться общепринятые шкалы GRACE, CHA2DS2-VASc, and HAS-BLED [1, 4]. Длительность сочетанного применения новых антикоагулянтов с клопидогрелем (последний предпочтительнее аспирина) зависит от типа применяемого стента (1 месяц для голометаллического и 3-6 месяцев для стентов с лекарственным покрытием) и соотношения вышеназванных рисков. В случае длительного приема (до года) антикоагулянта с антиагрегантом можно рассмотреть возможность снижения дозы антикоагулянта. До появления новых данных комбинация новых антикоагулянтов с тикагрелором или празугрелем не рекомендуется к использованию в клинической практике [1, 3].

**Применение НОАК при кардиоверсии.** Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о сравнимой с варфарином эффективности и безопасности применения новых оральных антикоагулянтов у пациентов, подвергающихся кардиоверсии. Однако непосредственно перед манипуляцией рекомендуют выполнение чреспищеводной эхокардиографии [3].

**Ведение пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения.** У 12-14% пациентов с острым геморрагическим инсультом кровоизлияние развивается на фоне приема антагонистов витамина К. Научные данные о тактике ведения лиц, принимающих НОАК, в настоящее время отсутствуют. По аналогии с пациентами, принимающими варфарин, при развитии жизнеугрожающего внутримозгового кровоизлияния показаны отмена орального антикоагулянта и применение описанной выше тактики остановки кровотечения. При остром ишемическом инсульте организационная тактика зависит от размеров инфаркта мозга. По аналогии с антагонистами витамина К, при отсутствии данных в пользу увеличения размеров поражения мозга и низком риске геморрагического пропитывания прием новых оральных антикоагулянтов можно возобновить спустя 1-3 дня. При больших размерах инфаркта мозга к терапии НОАК возвращаются спустя 1-3 недели.

Таким образом, широкое применение НОАК в клинической практике требует глубоких знаний и систематизированного подхода к ведению пациентов с ФП от специалистов разного профиля: кардиологов, неврологов, терапевтов, хирургов.

### Литература

1. Camm, A.J. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A.J.Camm [et al.] // Europace. – 2010. – Vol. 12. – P. 1360-1420.



2. Gorin L. Antithrombotic treatment and the risk of death and stroke in patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score / L.Gorin // [et al.] *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 103. – P. 683-685.
3. Heidbuchel, H. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation / H.Heidbuchel [et al.] // *Europace.* – 2013. – Vol. 15. – P. 625-651.
4. Camm, A.J. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association / A.J.Camm [et al.] // *Europace.* – 2012. – Vol. 14. – P. 1385-1417.
5. Huisman, M.V. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice / M.V.Huisman [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2012. – Vol. 107. – P. 838-847.
6. Camm, A.J. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A.J.Camm [et al.] // *Europace.* – 2010. – Vol. 12. – P. 1360-1420.
7. Camm, A.J. «R» for renal and for risk: refining risk stratification for stroke in atrial fibrillation / A.J.Camm, I. Savelieva // *Circulation* . – 2013. – Vol. 127. – P. 169-171.
8. Ryn, J. Interpretation of point-of-care INR results in patients treated with dabigatran / J.Ryn, L.Baruch, A.Clemens // *Am. J. Med.* . – 2012. – Vol. 125. – P. 417-420.
9. Connolly, S.J. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation / S.J.Connolly [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 1139-1151.
10. Connolly, S.J. Apixaban in patients with atrial fibrillation fibrillation / S.J.Connolly [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 806-817.
11. Patel, M.R. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M.R. Patel // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 883-891.