

# Новые рекомендации EHRA по антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий: комментарии российских экспертов

**Канорский С.Г.<sup>1</sup>, Гиляревский С.Р.<sup>2</sup>, Тарасов А.В.<sup>3</sup>, Жук В.С.<sup>4</sup>, Явелов И.С.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия.

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия.

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

<sup>4</sup> Клиника им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербург, Россия.

## Авторы

**Канорский Сергей Григорьевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии № 2.

**Гиляревский Сергей Руджерович**, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии.

**Тарасов Алексей Владимирович**, к.м.н., заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции.

**Жук Вадим Сергеевич**, к.м.н., врач-кардиолог, заместитель главного врача по кардиологии.

**Явелов Игорь Семенович**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики.

*В 2018 году эксперты Европейской ассоциации аритмологов представили новые рекомендации по пероральной антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий. В рекомендации был включен широкий спектр практических аспектов применения антикоагулянтной терапии. В настоящем документе представлены комментарии ведущих российских экспертов по 4 основным направлениям: общие аспекты применения новых оральных антикоагулянтов (НОАК), контроль эффективности НОАК, побочные эффекты и устранение осложнений НОАК и практические аспекты применения НОАК в определенных группах больных.*

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердия, новые оральные антикоагулянты, рекомендации.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила 1.08.2018

Принята к публикации 16.08.2018

## New EHRA guidelines on anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: comments of Russian expert

Kanorskii S.G.<sup>1</sup>, Gilyarevskii S.R.<sup>2</sup>, Tarasov A.V.<sup>3</sup>, Zhuk V.S.<sup>4</sup>, Yavelov I.S.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>3</sup> National Research Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Pirogov Medical Center, St. Petersburg, Russia

### Authors

**Sergei G. Kanorskii**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, head of the Department of Therapy № 2.

**Sergei R. Gilyarevskii**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy.

**Aleksei V. Tarasov**, M.D., Ph.D., head of the Department of Management of Complex Arrhythmias and Electric Cardiac Pacing.

**Vadim S. Zhuk**, M.D., Ph.D., deputy chief physician in cardiology.

**Igor S. Yavelov**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, leading scientist of the Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics.

*The experts of the European Heart Rhythm Association prepared new guidelines on oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. These guidelines included a wide spectrum of practical aspects of the use of anticoagulant therapy. This document provides comments of the leading Russian experts on four main directions: general aspects of the use of new oral anticoagulants (NOA), control of NOA efficiency, NOA adverse effects and management of complications of NOA therapy, and practical aspects of NOA therapy in several groups of patients.*

**Keywords:** atrial fibrillation, new oral anticoagulants, guidelines.

**Conflicts of interest:** nothing to declare.

### Список сокращений

EHRA — Европейская ассоциация аритмологов

АВК — антагонист витамина К

АСК — ацетилсалициловая кислота

АТТ — антитромботическая терапия

АЧТВ — активированное частичное тромбопластическое время

БГП IIb/IIIa — блокаторы гликопротеина IIb/IIIa

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ИБС — ишемическая (коронарная) болезнь сердца

ИМ — инфаркт миокарда

ИПН — ингибиторы протонного насоса

МНО — международное нормализованное отношение

НМГ — низкомолекулярный гепарин

НОАК — новые оральные антикоагулянты

НФГ — нефракционированный гепарин

ОАК — оральные антикоагулянты

ОКС — острый коронарный синдром

ПВ — протромбиновое время

ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь

ПТ — протромбин

ПТВ — протромбиновое время

РКИ — рандомизированное клиническое исследование

РТВ — разведенное тромбированное время

СВЛ — стенты, выделяющие лекарство

СКФ — скорости клубочковой фильтрации

ТВ — тромбиновое время

ТИА — толщина интима медиа

ФП — фибрилляция предсердий

ХБП — хроническая болезнь почек

ЧПЭХО — чреспищеводная эхокардиография

ЭКА — экариновое время свертывания

В Барселоне (Испания) 18–20 марта 2018 года состоялся конгресс Европейской ассоциации аритмологов (EHRA), в рамках которого были представлены новые рекомендации по пероральной антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий [1]. Документ состоит из 20 глав, которые можно объединить в 4 главные направления: общие аспекты применения новых оральных антикоагулянтов (НОАК), контроль эффективности НОАК, побочные эффекты НОАК и устранение осложнений и практические аспекты применения НОАК в определенных группах больных.

Ниже представлены комментарии ведущих российских экспертов по актуальным вопросам применения НОАК у больных с фибрилляцией предсердий.

### Общие аспекты применения новых оральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий

Очевидно, что разворачивается процесс экспансии новых оральных антикоагулянтов (НОАК) в сфере предупреждения тромбозов, в частности, у больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Можно ожидать, что в ближайшем будущем применение НОАК останется невозможным только у больных с ФП и механическими протезами клапанов, умеренным/тяжелым митральным стенозом ревматического генеза [2]. В новой редакции практического руководства European Heart Rhythm Association разрешено применять НОАК у пациентов с ФП и биопротезами клапанов, после опера-

тивной коррекции митрального порока, транскатетерной имплантации аортального клапана.

Внимание врачей должно привлечь указание на необходимость регулярного (не реже 1 раза в год) контроля за пациентами, принимающими НОАК (оценка уровня гемоглобина, показателей функции почек и печени). Еще чаще следует проводить лабораторные исследования крови у больных со сниженной функцией почек, в пожилом и старческом возрасте. При этом в повседневной работе клиницисты оценивают функцию почек у пациентов путем расчета скорости клубочковой фильтрации, тогда как во время проведения крупных рандомизированных исследований НОАК функцию почек определяли по величине клиренса креатинина (по формуле Cockcroft-Gault). Ни один НОАК не может быть назначен при клиренсе креатинина <15 мл/мин по причине накопления в организме, угрожающего кровотечением. Сниженные дозы ривароксабана (15 мг 1 раз в сутки) или апиксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) могут применяться при клиренсе креатинина 15–30 мл/мин. Дабигатран не может использоваться при клиренсе креатинина <30 мл/мин, но при его значениях 30–50 мл/мин допустимо назначение данного НОАК в дозах 110 или даже 150 мг (в зависимости от риска кровотечения) 2 раза в сутки (рис. 1).

Перед хирургическим вмешательством НОАК необходимо отменять за 24–48 часов до него в зависимости от степени риска кровотечения. Между тем у пациентов с хронической болезнью почек, получа-

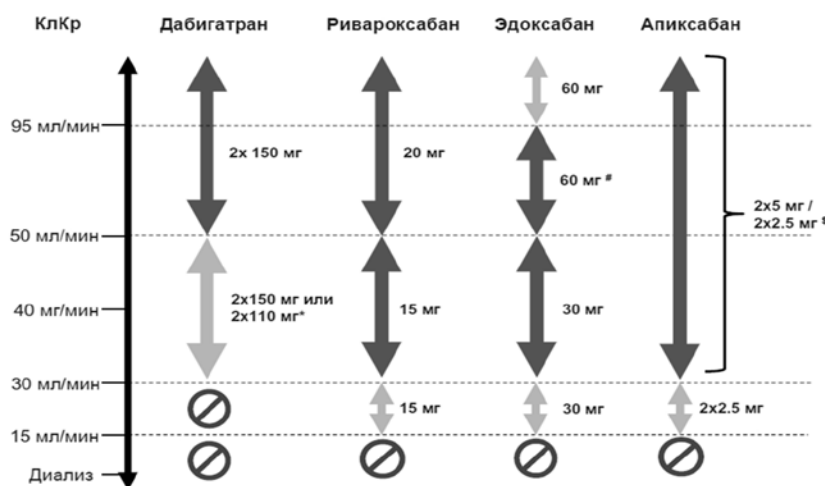


Рис. 1. Применение НОАК по величине клиренса креатинина

ющих дабигатран, период между его отменой и хирургической процедурой должен составлять, в зависимости от клиренса креатинина, 48–96 часов.

В случае развития острого коронарного синдрома у пациента, принимающего НОАК, немедленно может выполняться чрескожное коронарное вмешательство, предпочтительно с использованием радиального доступа. У получающих НОАК продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии после чрескожного коронарного вмешательства должна быть сокращена (не более 3 месяцев). После периода двойной терапии (НОАК + клопидогрел до 12 месяцев после чрескожного коронарного вмешательства), которая может стартовать и от чрескожного коронарного вмешательства, пациентов следует переводить на монотерапию НОАК.

Возобновление терапии НОАК следует рассматривать через 3–14 дней после ишемического инсульта в зависимости от степени неврологического дефицита и при исключении геморрагической трансформации по данным компьютерной томографии мозга.

В настоящее время применение НОАК в ряде клинических ситуаций еще недостаточно изучено в крупных рандомизированных исследованиях. Поэтому обновленное практическое руководство EHRA по применению НОАК у больных с ФП позволяет практикующим врачам принимать решения в соответствии с согласованным мнением ведущих экспертов.

## Контроль эффективности НОАК

### Перевод больных на другой режим применения антикоагулянта

При переводе больных с применения одного антикоагулянта на применение другого следует убедиться в непрерывности антикоагулянтной терапии, но уменьшая до минимума риск развития кровотечения. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности различных режимов применения антикоагулянтов следует интерпретировать с учетом индивидуальных характеристики больного [1].

### Перевод с антагониста витамина К (АВК) на новый оральные антикоагулянт (НОАК)

НОАК могут быть назначены немедленно, если МНО составляет менее 2,0. Если МНО соответствует диапазон 2,0–2,5, НОАК могут быть начаты немедленно или (предпочтительнее) на следующий день. При МНО более 2,5 следует учитывать как значение МНО, так и время полувыведения конкретного АВК для расчета периода, в течение которого МНО снизится ниже порогового уровня (время полувыведения аценокумарола, варфарина, фенпрокумона составляет 8–24, 36–48 и 120–200 ч соответственно). Предлагаемая схема перевода, основанная на данных вкладыша к препаратам, представлена на рис. 2. Вкратце, прием НОАК может быть начат при МНО 3,0 и менее для ривароксабана, 2,5 и менее для эдоксабана и 2,0 и менее для апиксабана и дабигатрана.

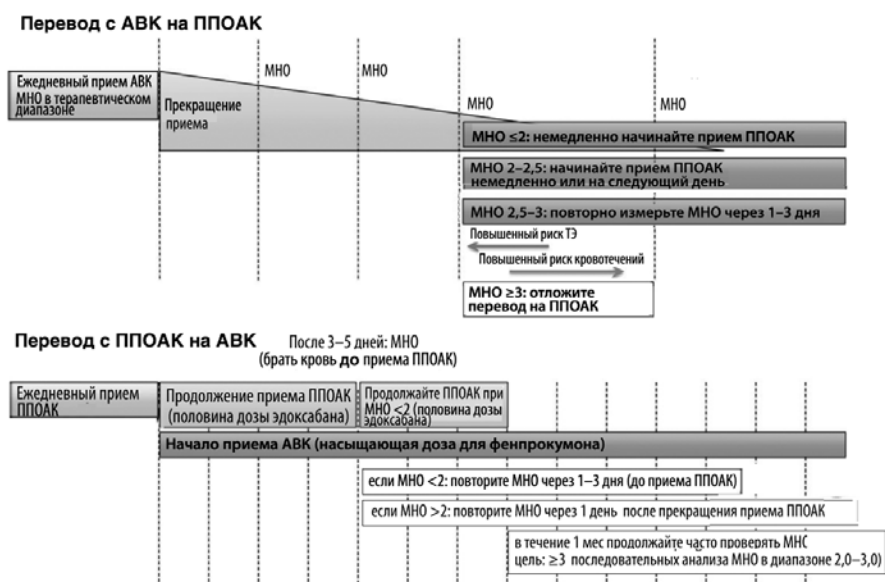


Рис. 2. Схема перевода больных с фибрилляцией предсердий с приема НОАК на прием АВК и наоборот

### **Перевод с НОАК на АВК**

Учитывая медленное начало действия АВК, может потребоваться 5–10 дней до достижения терапевтического диапазона МНО; причем может быть существенная индивидуальная вариабельность такого периода. Следовательно, НОАК и АВК должны применяться одновременно до тех пор, пока МНО не достигнет приемлемого терапевтического диапазона. Такая тактика сходна с используемой при назначении низкомолекулярного гепарина (НМГ) при начале приема АВК. Прием насыщающей дозы аценокумарола и варфарина не рекомендуется, но такой прием допустим при применении фенпрокумона.

Следует помнить о том, что применение НОАК может влиять на результаты измерения МНО, поэтому важно, чтобы соблюдались следующие условия: 1) МНО измерялось непосредственно до приема следующей дозы НОАК в период сочетанного применения АВК и НОАК; 2) МНО повторно измерялось в ранние сроки после прекращения приема НОАК (с целью оценки только эффекта приема АВК) для того, чтобы убедиться в эффективности антикоагулянтной терапии. Кроме того, рекомендуется тщательно наблюдать за уровнем МНО в течение первого месяца до получения стабильных результатов (например, при уровне МНО в диапазон от 2,0 до 3,0 по данным 3 последовательных анализов).

Если сочетанное применение НОАК в период начала приема АВК считается неприемлемым, в начальном периоде применения АВК возможен временный перевод больных с приема НОАК на применение НМГ, что может учитываться в некоторых случаях, особенно у больных с высоким риском развития тромбоземболических осложнений.

### **Перевод с приема НОАК на парентеральное введение антикоагулянтов**

Парентеральное введение антикоагулянтов (нефракционированного гепарина — НФГ) или НМГ может быть начато в момент предполагавшегося применения очередной дозы НОАК.

### **Перевод с парентерального введения антикоагулянтов на НОАК**

Внутривенное введение НФГ: применение НОАК обычно может начинаться через 2 ч (до 4 ч) после прекращения внутривенного введения НФГ (период полувыведения 2 ч).

Низкомолекулярные гепарины: применение НОАК может начинаться в момент предполагае-

мого применения следующей дозы НМГ. Следует соблюдать осторожность у больных с нарушенной функцией почек, поскольку у них элиминация НМГ может быть удлинена.

### **Прием НОАК у больных с хронической болезнью почек**

Клиническое решение о тактике лечения больного с ФП при наличии ХБП, у которого требуется прием антикоагулянтов, принимается с учетом результатов оценки функции почек [3]. Для оценки функции почек применяю несколько формул, каждая из которых имеет определенные преимущества и недостатки. Использование формулы СКД-EPI рекомендуется экспертами National Kidney Foundation для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ), так ее использование обеспечивало надежные результаты при разных стадиях ХБП. Однако в случае применения НОАК функцию почек предпочтительно следует оценивать на основании клиренса креатинина, рассчитанного с помощью формулы Кокрофта — Гаулта, который использовали в большинстве клинических исследований. Следует отметить, что установление диагноза ХБП и оценка ее тяжести возможна только при стабильной функции почек, но не в случае развития острой почечной недостаточности. В последнем случае концентрация креатинина в крови и рассчитанный клиренс креатинина может указывать лишь на умеренно сниженную (или даже нормальную) функцию почек, несмотря на реально тяжелое нарушение. При развитии острой почечной недостаточности терапия любым НОАК должна быть прекращена и назначен парентеральным антикоагулянтом (после тщательного сопоставления риска и преимуществ).

У больных, принимающих НОАК, следует тщательно наблюдать за функцией почек, с ее оценкой не реже 1 раза в год, с целью выявления изменения функции почек и соответствующей коррекции дозы НОАК. Если функция почек нарушена (т. е. при клиренсе креатинина 60 мл/мин и менее), рекомендуется более частая оценка функции почек (минимальную кратность измерения функции почек в месяцах можно определить с помощью формулы: клиренс креатинина/10). При наличии дополнительных факторов риска (например, таких, как пожилой возраст, ослабление, наличие нескольких сопутствующих заболеваний и т. д.), обоснованно более часто оценивать функцию почек, особенно при применении дабигатрана. Развитие сопутствующих заболеваний (например, инфекции, острая

сердечная недостаточность и т. д.) может временно влиять на функцию почек и в таких случаях следует оценивать функцию почек. Причем, больной должен знать о необходимости в таких случаях обращения к медицинскому работнику.

Следует также отметить, возможное уменьшение эффективности применения эдоксабана по 60 мг 1 раз в сутки по сравнению с варфарином у больных с клиренсом креатинина более 95 мл/мин. Следует отметить, что результаты вторичного анализа данных у больных, включённых в исследование ривароксабана и апиксабана указывали на сходную закономерность.

### **Применение НОАК у больных со слабовыраженной или умеренной ХБП (клиренс креатинина 30 мл/мин или более)**

По данным анализа основных клинических исследований НОАК, по сравнению с применением варфарина, прием всех 4 НОАК сопровождается устойчивой эффективностью и безопасностью у больных со слабовыраженной и умеренной ХБП, которая сопоставима с таковой в отсутствие ХБП. Более того, результаты исследования ARISTOTLE, позволяют предположить о менее высоком риске развития кровотечений при использовании апиксабана по сравнению с варфарином у таких больных; причем такие преимущества апиксабана становились статистически значимо более выраженными при более низком клиренсе креатинина при сохранении преимуществ по снижению риска развития инсульта [4]. Напротив, преимущества применения дабигатрана по 110 мг по сравнению с варфарином исчезали у больных с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин при сохранении сходного риска развития инсульта по сравнению с применением варфарина.

Применение соответствующей дозы НОАК представляется особенно важным при использовании таких препаратов у больных с ХБП. Несмотря на то, что дозы ривароксабана, апиксабана и эдоксабана снижались в зависимости от функции почек в ходе выполнения крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ), в то время как в исследовании RE-LY в соответствии с рандомизацией больных распределяли в группу приема дабигатрана по 150 мг 2 раза в сутки или группу приема дабигатрана по 110 мг 2 раза в сутки в отсутствие снижения дозы при почечной недостаточности [4]. В инструкции по применению дабигатрана указано, что у больных с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин и высоким риском развития кровотечения

рекомендуется прием дабигатрана по 110 мг 2 раза в сутки. Учитывая доступность 3 ингибиторов Ха фактора, которые в меньшей степени выделяются почками, использование препаратов, относящихся к такому классу представляется предпочтительным у больных с нарушением функции почек. Применение НОАК в дозах, не соответствующих показаниям, сопровождается ухудшением прогноза. В частности, прием апиксабана у больных с нормальной функцией почек или слабовыраженным нарушением функции почек сопровождалось снижением эффективности (т.е. увеличением частоты развития инсульта) в отсутствие данных о более высокой безопасности в когорте больных с ФП, наблюдающихся у клинической практике.

### **Применение антикоагулянтов у больных с клиренсом креатинина в диапазоне 15–29 мл/мин**

Отсутствуют данные РКИ об эффективности применения НОАК с целью профилактики инсульта у больных с ФП и тяжелой ХБП или больных, у которых применяется замещающая почки терапия, так как в основные РКИ НОАК не включали больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин (за исключением небольшого числа больных с клиренсом креатинина 25–30 мл/мин, у которых применялся апиксабан). Следует однако отметить, что и варфарин никогда проспективно не изучался в РКИ, в которые были бы включены такие больные.

Ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (но не дабигатран) одобрены к применению в Европе для лечения больных с тяжелой ХБП (стадия 4, т.е. при клиренсе креатинина в диапазоне 15–29 мл/мин) со снижением дозы НОАК.

### **Применение НОАК у больных с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин и на диализе**

Эффективность и безопасность применения НОАК у больных с терминальной стадией ХБП и больных, находящихся на гемодиализе, остается неясной и продолжает изучаться в продолжающихся исследованиях. Результаты анализа данных регистров свидетельствовали о более высокой частоте госпитализаций или смерти от кровотечений у больных, находящихся на гемодиализе, которое в отсутствие зарегистрированных показаний начинали прием дабигатрана или ривароксабана по сравнению с АВК. В США, но не Европе и не в России, прием апиксабана по 5 мг 2 раза в сутки в настоящее одобрено к применению у больных с хронической ХБП, кото-

рые зависят от выполнения гемодиализа. Следует однако отметить недавно полученные данные о том, что концентрация аписабана в крови при его приеме по 5 мг 2 раза в сутки в таких случаях превышает терапевтическую. У больных с указанными характеристиками концентрация НОАК в крови соответствовала таковой у лиц с нормальной функцией почек при приеме аписабана по 2,5 мг 2 раза в сутки (у небольшого числа больных, находящихся на гемодиализе), эдоксабана по 15 мг 1 раз в сутки (при тяжелой почечной недостаточности у жителей Японии) и ривароксабана по 10 мг 1 раз в сутки (у больных с терминальной ХБП). Причем следует отметить, что концентрация препарата в крови может считаться лишь косвенным показателем эффективности или безопасности. В отсутствие определенных данных РКИ с оценкой клинических исходов следует избегать применения НОАК в качестве стандартной тактики у больных с тяжелой дисфункцией почек (при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин) и у больных, которые находятся на гемодиализе. Однако, учитывая отсутствие убедительных данных об эффективности и безопасности применения АВК в такой ситуации, решение о выборе антикоагулянта может быть индивидуальным и приниматься коллегиально и с учетом предпочтений больного.

Отсутствуют данные о применении НОАК у больных, перенесших трансплантацию почек. Если НОАК используются у таких больных выбор дозы должна выбираться в соответствии с расчетными показателями функции почек; причем следует проявлять осторожность в связи с возможностью лекарственных взаимодействий между НОАК и сопутствующей иммуносупрессивной терапией.

### **Применение НОАК у больных с тяжелыми заболеваниями печени**

Применение всех 4 НОАК противопоказано у больных с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией и клинически значимыми кровотечениями, включая больных с циррозом, тяжесть которого соответствует классу С по классификации Чайлда—Туркота—Пью. Ривароксабан также не должен использоваться у больных с ФП и циррозом печени, тяжесть которого соответствует классу В в связи с увеличением более, чем в 2 раза концентрации препарата в крови в таких случаях. Дабигатран, аписабан и эдоксабан могут с осторожностью применяться у больных с циррозом, тяжесть которого соответствует классу В. Назначать терапию и наблюдать за ее эффектами должна груп-

па врачей разных специальностей (включая гепатолога и гематолога) в условиях специализированных центров. Ни в одном из исследований НОАК не было отмечено увеличения риска развития повреждения печени. По мнению экспертов, такой риск может быть даже меньше, чем при применении АВК.

### **Как измерить антикоагулянтный эффект НОАК?**

Рутинно в клинической практике, НОАК не требуют мониторинга коагуляции: ни дозу, ни интервал приема препарата не нужно корректировать в ответ на изменения параметров коагуляции для зарегистрированных в настоящее время показаний. Однако лабораторная оценка воздействия препарата на антикоагуляционный эффект может помочь клиницистам в чрезвычайных ситуациях, а также в особых случаях [1].

Лабораторный мониторинг для долгосрочного использования также может быть рассмотрен у пациентов с особенными характеристиками (с очень высокой или низкой массой тела, с высоким риском кровотечения и для оценки приверженности терапии). Общепринятые исследования антикоагуляции (протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ)) не дают точной оценки эффектов НОАК, это может быть измерено только с помощью специфических анализов антикоагуляции, разработанных для количественной оценки НОАК плазмы крови. Поэтому, медицинским учреждениям рекомендуется рассмотреть возможность круглосуточной доступности этих тестов для чрезвычайных ситуаций.

Хромогенные анализы Анти-Ха фактора доступны для измерения концентраций ингибиторов Ха фактора в плазме крови, и с использованием проверенных тестовых калибраторов разведенного тромбинового времени (rTV), а также анализ экаринового времени свертывания (ЭКА) демонстрируют прямую линейную зависимость от концентрации дабигатрана и подходят для количественной оценки концентраций дабигатрана.

Обзор ожидаемых уровней максимума и минимума концентрации НОАК можно найти на рис. 3. При интерпретации анализа коагуляции у пациента, получающего НОАК, важно знать, когда НОАК был получен по отношению ко времени забора крови. Максимальный эффект от НОАК на тест свертывания будет происходить при максимальной концентрации в плазме, что наступает примерно через 1–3 часа после приема каждого из этих препаратов (табл. 1).

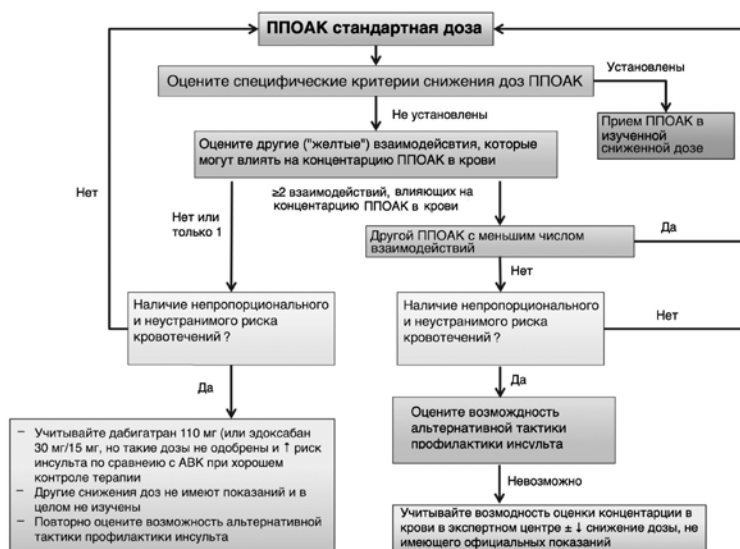


Рис. 3. Возможный алгоритм для выбора дозы НОАК с учетом лекарственных взаимодействий

### Измерение в экстренных ситуациях

В чрезвычайных ситуациях, таких как: кровотечение, экстренные инвазивные вмешательства или острый инсульт, доступные обычные тесты свертывания крови могут быстро информировать врача о антикоагуляционном эффекте на данный момент времени; специфические анализы могут обеспечить точную оценку уровней показателей плазмы. Тесты на коагуляцию также могут выявлять ассоциированные нарушения свертываемости, и в исключительных случаях запланированной операции с высоким уровнем риска кровотечения могут помочь клиницисту определить сроки вмешательства.

### Дабигатран

Для дабигатрана АЧТВ может обеспечить качественную оценку уровня антикоагулянтной активности препарата. Связь между дабигатраном

и АЧТВ является криволинейной в течении суток. Дабигатран оказывает малое влияние на ПВ и МНО при клинически значимых концентрациях в плазме, что делает его непригодным для оценки антикоагулянтной активности дабигатрана. Тромбиновое время (ТВ) очень чувствительно к присутствию дабигатрана, а нормальное значение ТВ исключает даже очень низкую дозу дабигатрана. Тесты рТВ и ЭКА позволяют измерять уровни дабигатрана в диапазоне, который является клинически значимым.

### Ингибиторы Ха фактора (ривароксабан, апиксабан и эдоксабан)

Ингибиторы Ха фактора влияют на ПВ и АЧТВ в различной степени. Однако, АЧТВ не может использоваться для какой-либо значимой оценки ингибирующего эффекта Ха фактора из-за огра-

Таблица 1

Уровни в плазме и тесты коагуляции у пациентов, получающих НОАК

	Дабигатран	Апиксабан,	Эдоксабан	Ривароксабан
Ожидаемые уровни НОАК в плазме у пациентов с ФП (основанный на тесте разведенного тромбинового времени (рТВ)/ экаринового время свертывания (ЭКА) для дабигатрана и анти-Ха фактора (для ингибиторов Ха фактора)				
Ожидаемый разброс уровней в плазме (на пике) для стандартной дозы (ng/mL) *	64–443	69–321	91–321	184–343
Ожидаемый разброс уровней в плазме (самый низкий, «на дне») для стандартной дозы (ng/mL) *	31–225	34–230	31–230	12–137
Ожидаемое влияние НОАК на обычные тесты коагуляции				
ПВ	↑	(↑)	↑(↑)	↑↑(↑)
АЧТВ	↑↑(↑)	(↑)	↑	↑
Активированное время свертывания	↑(↑)	↑	↑	↑
ТВ	↑↑↑↑	—	—	—

\* Данный разброс значений показывается перцентили P5/95 для дабигатрана, ривароксабана, апиксабана, и межквартильный диапазон для эдоксабана.



ниченного продления, большой вариабельности анализов и парадоксального ответа при низких концентрациях. Хотя ингибиторы Ха фактора демонстрируют зависящее от концентрации удлинение ПВ, эффект зависит как от самого ингибитора, так и от анализа. Кроме того, ПВ не является специфическим и может зависеть от многих других факторов (например, печеночной недостаточности, дефицита витамина К). В отношении аписабана ПВ не может использоваться для оценки антикоагулянтного эффекта. Для ривароксабана и, в меньшей степени, эдоксабана ПВ может давать некоторую количественную информацию, даже если чувствительность различных реагентов существенно различается и может быть нечувствительной к эффекту анти-Ха фактора.

### **Побочные эффекты НОАК и устранения осложнений**

Несмотря на отсутствие необходимости контроля и удобство приема оральных коагулянтов (ОАК) ошибки приема исключить невозможно. Самая частая и самая «человеческая» присущая каждому — элементарная забывчивость. Каждый пациент должен быть проинформирован, как поступить в случае пропуска приема очередной дозы препарата. Забытая доза должна быть принята незамедлительно если не прошло половины времени до следующего приема — 12 часов при однократном приеме и 6 при двукратном. Если половина времени прошла, следует принять следующую дозу и предпринять все усилия для исключения пропуска в будущем. Другая возможная ошибка — прием двойной дозы. При двукратном приеме рекомендуется пропустить следующий прием, при однократном продолжить лечение в обычном режиме.

Потенциально опасной в отношении кровотечений может быть ситуация, связанная с повышением концентрации препарата в плазме крови. Это возможно если пациент намеренно или нет принял больше трех таблеток препарата, или на фоне хронического приема развилась острая почечная недостаточность или, например, это стало результатом лекарственных взаимодействий. В случае передозировки некоторые коагуляционные тесты могут помочь. Так, нормальное АЧТВ исключает высокий уровень дабигатрана, а нормальное ПТВ исключает высокий уровень ривароксабана, аписабана и эдоксабана.

В целом НОАК достаточно безопасны, тем не менее, при их приеме абсолютное число кровотечений

возрастает. Оценке риска кровотечений посвящены соответствующие разделы рекомендаций. Если кровотечение возникает, важно быстро определить его угрозу для жизни пациента: мелкое, в данный момент не опасное, или большое — жизнеугрожающее. Кроме того, надо собрать информацию о том, какой конкретно препарат пациент принимает, в какой дозе, точное время последнего приема, состояние почек и сопутствующая терапия. Учитывая относительно короткий период полувыведения из плазмы НОАК, принимается выжидательная стратегия, либо рассматривается необходимость введения специфического реверсного (антиОАК) препарата.

Незначительные кровотечения при ОАК — терапии, как правило, разрешаются пропуском максимум одной дозы. В случае рецидивирующего течения допускается уменьшение дозы или замена на ОАК с другим механизмом действия. Однако при более значительном кровотечении, тем не менее, не угрожающем жизни, требуются мероприятия, направленные на лечение причины возникновения кровотечения, например, механическое сжатие, эндоскопический или хирургический гемостаз и другие. Уже на этом этапе следует планировать возможность диализа или применения специфического антидота. При угрозе жизни использование антидотов и других специальных препаратов может принести существенную пользу и уменьшить потенциальную опасность. Подробный алгоритм изложен на рис. 4.

Терапия ОАК после купирования кровотечения и устранения его причины в большинстве случаев может быть возобновлена. Все остальные кровотечения, особенно угрожающие жизни кровотечения, требуют повторной оценки пользы и риска повторного инициирования антикоагулянтов. Особенно после тяжелых и опасных для жизни кровотечений риски повторного инициирования антикоагулянтов могут перевесить преимущества. В таких случаях имплантация окклюдера в ушко левого предсердия можно рассматривать в качестве потенциальной замены долгосрочной антикоагуляции.

### **Практические аспекты применения НОАК в отдельных группах**

#### **Чрескожные коронарные вмешательства у больных с ФП, принимающих НОАК**

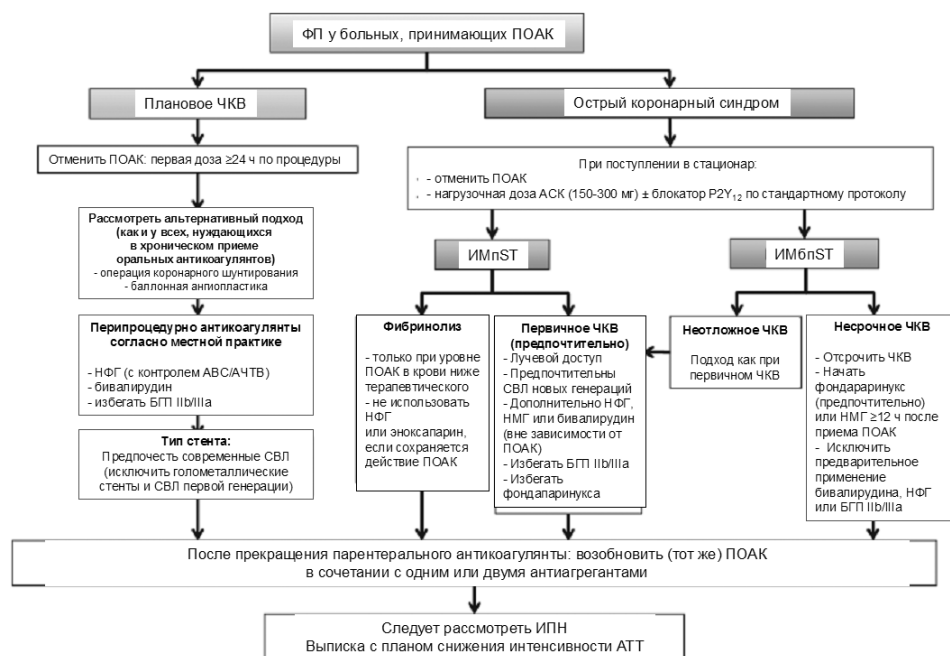
Подход к использованию НОАК при чрескожных коронарных вмешательствах (коронарном стенти-



Рис. 4. Алгоритмы действий при кровотечении на фоне терапии ОАК

ровании) у больных со стабильной ИБС и острым коронарным синдромом представлен на рис. 5. Он мало отличается от изложенного в предыдущей версии документа. Основное отличие — при принятии решения о проведении тромболитической терапии и парентеральном введении антикоагулянта во время тромболитизиса рекомендовано ориентироваться на уровень НОАК в крови, а не доступные коагулологические показатели.

Многие аспекты использования комбинированной антитромботической терапии после ЧКВ остаются невыясненными [1]. Это касается как ее продолжительности, так и ее состава. Решение должно приниматься индивидуально, с учетом особенностей конкретного больного. Предложенный в данном документе алгоритм предполагает применение тройной антитромботической терапии в течение 1–7 дней после ЧКВ (до выписки). В дальнейшем



после имплантации современных типов стентов, выделяющих лекарство, у больных со стабильной ИБС предлагается предпочесть двойную антитромботическую терапию (НОАК в сочетании с АСК или клопидогрелом) вплоть до 1 года, затем — монотерапию НОАК. Подобный подход возможен и при ЧКВ у больных с острым коронарным синдромом, однако здесь предусмотрена и тройная антитромботическая терапия с обычным сроком в 3 месяца (что меньше, чем в рекомендациях других групп экспертов, когда говорят о 6 месяцах тройной антитромботической терапии). Основания для сокращения срока двойной/тройной антитромботической терапии — неустраняемый высокий риск кровотечений, низкий атеротромботический риск. Основания для продления срока двойной/тройной антитромботической терапии — имплантация стентов, выделяющих лекарство, первого поколения, высокий атеротромботический риск (стентирование ствола левой коронарной артерии, проксимального стеноза ПМЖВ, проксимальной бифуркации, повторные инфаркты миокарда в анамнезе, тромбозе стента в анамнезе) при низком риске кровотечений. У больных с суммой баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc =1 у мужчин или =2 у женщин в сочетании с повышенным риском кровотечений предлагают отказаться от НОАК, ограничившись антиагрегантами.

**Дозы НОАК после ЧКВ у больных с неклапанной ФП:** аписабан — доза будет определена после получения результатов исследования AUGUSTUS (в нем используются стандартные дозы для больных с неклапанной ФП), дабигатрана этексилат — 110 мг 2 раза в сутки или 150 мг 2 раза в сутки, ривароксабан — 15 мг 1 раз в сутки (10 мг 1 раз в сутки у больных с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин), эдоксабан — доза будет определена после получения результатов исследования ENTRUST-AF PCI [5]. При этом под-

черкивается, что для целей профилактики инсульта эффективность дозы ривароксабана, использованной в исследовании PIONEER AF-PCI (15 мг 1 раз в сутки), остается не до конца изученной в силу статистических ограничений данного исследования, по крайней мере по сравнению со стандартной дозой АВК или дозой ривароксабана 20 мг 1 раз в сутки у больных с нормальным клиренсом креатинина [6]. При использовании дабигатрана в сочетании с одним антиагрегантом (изучался клопидогрел) в целом предлагают предпочесть дозу 150 мг 2 раза в сутки, оставив дозу 110 мг 2 раза в сутки для больных с высоким риском кровотечений.

### Хирургические вмешательства у больных, принимающих НОАК

Данные об оптимальных подходах к использованию НОАК при различных хирургических вмешательствах ограничены. При принятии решения о том, когда следует прекратить и возобновить прием НОАК, следует учитывать особенности больного (возраст, кровотечения в анамнезе, сопутствующее лечение, функция почек), а также факторы, связанные с операцией (табл. 2).

### НОАК и восстановление синусового ритма (кардиоверсия)

Возможности применения НОАК при кардиоверсии представлены на рис. 6.

### НОАК при ишемическом инсульте

Особенности лечения острого ишемического инсульта у принимающих НОАК представлены на рис. 7.

Возобновление НОАК рекомендуют рассматривать через ≥1 дня после ТИА, ≥3 дней после ишемического инсульта с легким неврологическим де-

Таблица 2

**Время приема последней дозы НОАК перед началом плановых инвазивных вмешательств**

Клиренс креатинина (мл/мин)	Дабигатрана этексилат		Аписабан, ривароксабан, эдоксабан	
	При отсутствии существенного риска кровотечений и/или адекватном локальном гемостазе возможна процедура при минимальной концентрации препарата в крови (в частности, через 12 или 24 часа после приема последней дозы).			
	Низкий риск кровотечений	Высокий риск кровотечений	Низкий риск кровотечений	Высокий риск кровотечений
≥80	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч
50–80	≥36 ч	≥72 ч	≥24 ч	≥48 ч
30–50	≥48 ч	≥96 ч	≥24 ч	≥48 ч
15–30	Не показан		≥36 ч	≥48 ч
<15	Нет официального разрешения для использования			
Не нужна терапия «моста» с использованием НМГ/НФГ				
Возобновить полную дозу НОАК ≥24 ч после вмешательства при вмешательствах с низким риском кровотечений и 48 (–72) ч при вмешательствах с высоким риском кровотечений.				
При плановых хирургических вмешательствах больные должны получить письменные инструкции с указанием ожидаемой даты и времени процедуры, даты и времени последнего приема НОАК (и всех других лекарственных средств).				

фицитом, ≥6–8 дней после ишемического инсульта с умеренным неврологическим дефицитом, ≥12–14 дней после ишемического инсульта с умеренным неврологическим дефицитом (в последних двух случаях после повторного КТ или МРТ в предшествующие 24 часа, чтобы исключить геморрагиче-

скую трансформацию инсульта. О более раннем начале НОАК предлагают подумать у больных с очень высоким риском рецидива инсульта (в частности, тромбом в ушке левого предсердия) при отсутствии геморрагической трансформации по данным КТ или МРТ. Эти подходы соответствуют предложени-

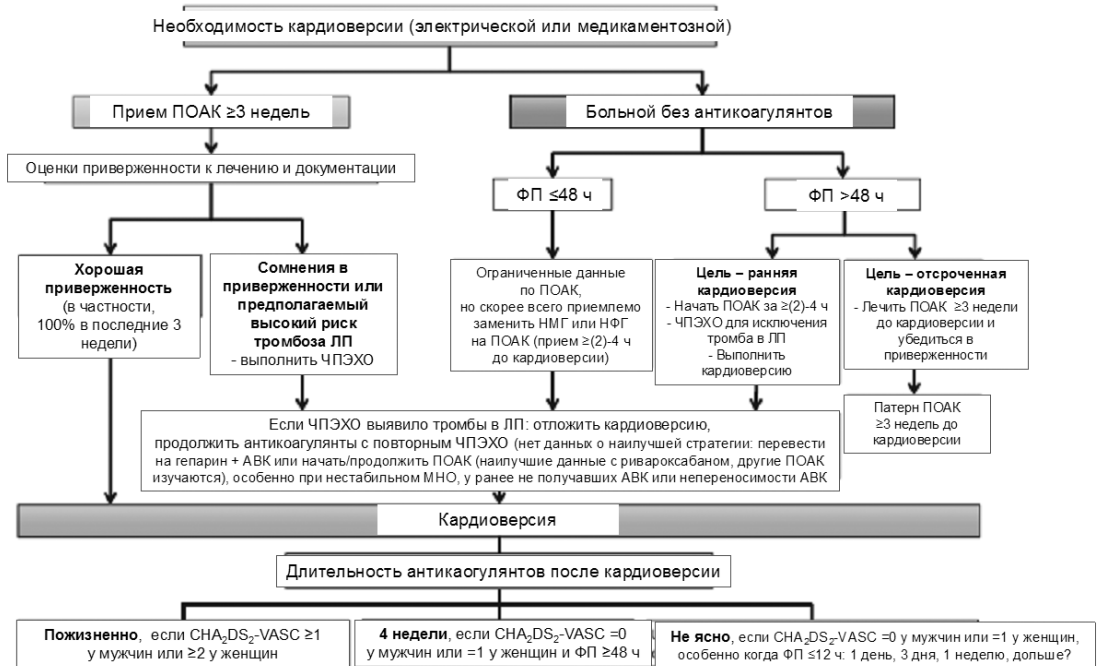


Рис. 6. НОАК при кардиоверсии.

Примечания: НМГ — низкомолекулярный гепарин; НФГ — нефракционированный гепарин; ЧПЭХО — чреспищеводное ультразвуковое исследование сердца

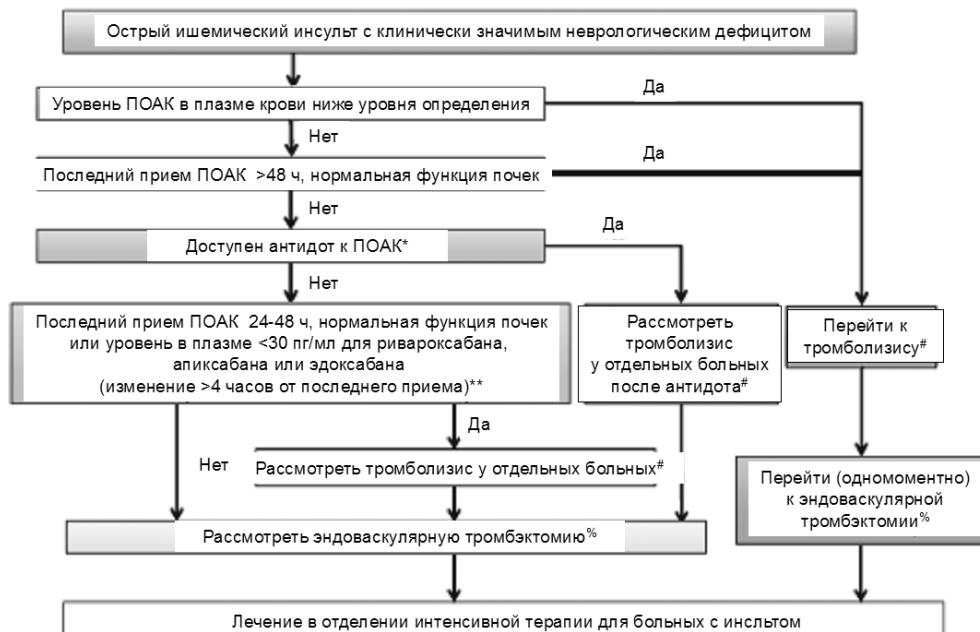


Рис. 7. Лечение острого ишемического инсульта у больных, принимающих НОАК.

Примечания: \* в настоящее время антидот доступен только для дабигатрана (идаруцизумаб); \*\* соглашение экспертов; # при наличии соответствующих показаний и отсутствии противопоказаний; % эндоваскулярную тромбэктомию выполнять только при окклюзии целевого сосуда, наличии показаний и приемлемости процедуры в соответствии с текущими доказательствами.

ям других групп экспертов Европейского кардиологического общества.

### НОАК после внутрисерпного кровотечения

После внутрисерпного кровотечения рекомендуют рассмотреть возобновление НОАК через 4–8 недель (с возможным предварительным повтором КТ или МРТ). Аргументы в пользу отказа от возобновления НОАК:

- Тяжелое внутрисерпное кровотечение;
- Множественные церебральные кровоизлияния (в частности, >10);
- Нет обратимой/излечимой причины кровотечения;
- Пожилой возраст;
- Кровотечение в период перерыва приема антикоагулянтов;
- Кровотечение на адекватной или пониженной дозе НОАК;
- Неконтролируемая артериальная гипертензия;
- Хроническое злоупотребление алкоголем;
- Необходимость двойной антиагрегантной терапии после ЧКВ.

В этих случаях речь идет об имплантации окклюдера в ушко левого предсердия.

### Литература / References

1. Jan Steffel, Peter Verhamme, Tatjana S Potpara, Pierre Albaladejo, Matthias Antz, Lien Desteghe, Karl Georg Haeusler, Jonas Oldgren, Holger Reinecke, Vanessa Roldan-Schilling et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018; Volume 39 (16): 1330–1393.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–2962.
3. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K, Hansen ML, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Olesen JB. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in

Эти подходы соответствуют предложениям других групп экспертов Европейского кардиологического общества.

### НОАК после желудочно-кишечного кровотечения

После внутрисерпного кровотечения рекомендуют рассмотреть возобновление НОАК через 4–7 дней. Аргументы в пользу отказа от возобновления НОАК:

- не выявленная область кровотечения;
- множественные ангиодисплазии в ЖКТ;
- нет обратимой/излечимой причины кровотечения;
- кровотечение в период перерыва приема антикоагулянтов;
- хроническое злоупотребление алкоголем;
- необходимость двойной антиагрегантной терапии после ЧКВ;
- пожилой возраст.

В этих случаях речь идет об имплантации окклюдера в ушко левого предсердия.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

- patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64:2471–2482
4. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Yusuf S, Granger CB, Wallentin L. ARISTOTLE and RE-LY Investigators. *Lancet*. 2016; 387:2302–2311.
5. Vranckx P, Lewalter T, Valgimigli M, Tijssen JG, Reimitz P-E, Eckardt L, Lanz H-J, Zierhut W, Smolnik R, Goette A. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *Am Heart J*. 2018;196: 105–112.
6. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt F, Wildgoose P, van Eickels M, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson E, Fox K. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI) *Am Heart J*. 2015; 169: 472–478.