

Новые пероральные антикоагулянты при фибрилляции предсердий: ошибки и практические аспекты применения

С.В. Моисеев

Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, МГУ им. М.В. Ломоносова

В обзоре литературы рассматриваются различные практические аспекты применения новых пероральных антикоагулянтов для профилактики ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий, в том числе показания к назначению, выбор дозы, возможность антикоагуляции при угрозе кровотечения, тактика лечения после ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки и др.

Ключевые слова. *Фибрилляция предсердий, новые пероральные антикоагулянты, ривароксабан, апиксабан, дабигатран.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (1), 19-25.

Прямые пероральные ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) или тромбина (дабигатран) постепенно вытесняют варфарин в профилактике ишемического инсульта и других тромбоемболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий (ФП). В 2015 году частота их применения у пациентов с впервые выявленной ФП превысила частоту назначения антагонистов витамина К как в Европе, так и в США [1]. В целом применять новые пероральные антикоагулянты проще, чем варфарин, в связи с отсутствием необходимости в титровании дозы и мониторинговании антикоагулянтного действия и более редким взаимодействием с другими лекарственными средствами и пищевыми продуктами. Тем не менее, при лечении этими препаратами возникают вопросы или допускаются ошибки, которые нередко связаны с тем, что врачи ориентируются на свой прошлый опыт применения варфарина и других непрямых антикоагулянтов. В данной статье рассматриваются практические аспекты лечения новыми прямыми антикоагулянтами, которые недавно были обобщены в рекомендациях Европейской ассоциации аритмологов [2].

Кому назначать новые прямые антикоагулянты?

Целесообразность антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной ФП оценивают на основании индекса CHA₂DS₂-VASc (табл. 1) [3], значение которого не

зависит от типа ФП (постоянная или рецидивирующая форма). Если значение индекса составляет 2 и более, т.е. при наличии по крайней мере двух факторов риска, таких как пожилой возраст, артериальная гипертония, сахарный диабет и др., необходимо назначить пероральный антикоагулянт, в том числе пациентам, перенесшим единственный документированный эпизод ФП [4]. Аспирин, особенно в виде монотерапии, по эффективности в профилактике инсульта у больных с ФП уступает антикоагулянтам и не имеет особых преимуществ по безопасности, особенно у пожилых людей, поэтому применение антиагрегантов обосновано только у небольшой части пациентов, которые отказываются от любой антикоагулянтной терапии. Лечение антикоагулянтами нецелесообразно у пациентов в возрасте <65 лет с изолированной формой ФП (CHA₂DS₂-VASc = 0), в том числе у женщин, хотя в последнем случае значение CHA₂DS₂-VASc составляет 1, так как женский пол сам по себе служит фактором риска развития инсульта [2]. Тактика ведения пациентов с индексом CHA₂DS₂-VASc, равным 1, в зарубежных рекомендациях четко не определена. В руководстве Европейского общества кардиологов указано, что у таких больных антикоагулянтная терапия возможна, а решение о ее назначении следует принимать с учетом риска кровотечений и предпочтений пациента [2]. Последняя рекомендация представляется не совсем понятной, так как предпочтения больного все же должны формироваться под

ТАБЛИЦА 1. Расчет индекса CHA₂DS₂-VASc

Факторы риска	Баллы
C Сердечная недостаточность/дисфункция левого желудочка	1
H Артериальная гипертония	1
A Возраст ≥75 лет	2
D Сахарный диабет	1
S Инсульт/ТИА/тромбоэмболия	2
V Заболевания сосудов*	1
A Возраст 65-74 года	1
Sc Женский пол	1
Максимальное значение	9

Примечание: *ИБС, инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или бляшка в аорта

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

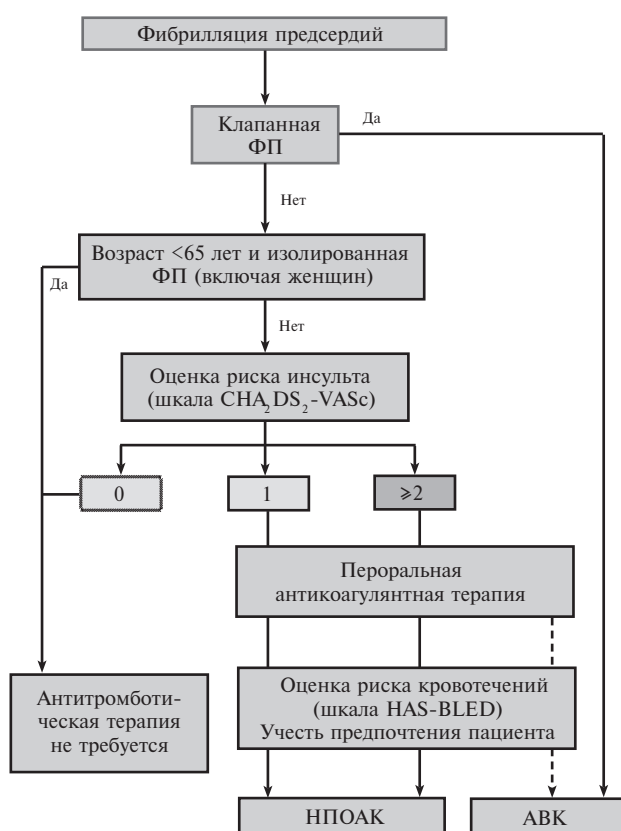


Рис. 1. Показания к антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП. Линия: сплошная - лучший вариант; пунктирная - альтернативный вариант. НПОАК - новый пероральный антикоагулянт; АВК = антагонист витамина К.

влиянием врача. В американских рекомендациях, опубликованных в 2014 г., пациентам с пограничным значением индекса CHA_2DS_2-VASc предлагается не назначать анти тромботическую терапию, однако все же отмечена возможность применения пероральных антикоагулянтов или аспирина [5]. Таким образом, и европейские, и американские эксперты допускают возможность антикоагулянтной терапии у пациентов с индексом CHA_2DS_2-VASc , равным 1, но не считают ее обязательной. Тем не менее, в российском руководстве по диагностике и лечению ФП, разработанном в 2012 г. под эгидой Российского кардиологического общества, Всероссийского научного общества аритмологов и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России, терапия пероральными антикоагулянтами рекомендуется всем пациентам с индексом CHA_2DS_2-VASc , равном 1 и выше, исключая женщин в возрасте до 65 лет с изолированной ФП (рис. 1) [6].

На практике врачи далеко не всегда выполняют рекомендации по антикоагулянтной терапии. Например, в регистре GARFIELD-AF в первой когорте, в которую в разных странах мира были включены более 10000 пациентов с ФП, антикоагулянты не получали 38,0% больных с индексом $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ [7]. В то

же время антикоагулянты применяли у 42,5% пациентов, у которых отсутствовали дополнительные факторы риска ишемического инсульта. По данным регистра GLORIA-AF, результаты которого были опубликованы в 2015 году, доля пациентов с ФП и индексом $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$, не получавших какие-либо анти тромботические препараты или принимавших только аспирин, составила 9,8% в Европе, 21,7% в Северной Америке и 42,7% в Азии [1]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что в последние годы частота назначения антикоагулянтов пациентам с ФП достигла оптимального уровня в европейских странах, однако остается недостаточной в других регионах мира.

Новые пероральные антикоагулянты или варфарин?

Условием эффективной терапии варфарином является регулярный контроль антикоагуляции. Соответственно, первоначально новые пероральные антикоагулянты рекомендовали назначать в тех случаях, когда постоянное мониторирование международного нормализованного отношения (МНО) оказывалось невозможным, например, из-за нежелания пациентов или по другим причинам, или лечение варфарином не позволяло удерживать МНО в терапевтическом диапазоне (2,0-3,0). Однако в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов указано, что новые пероральные антикоагулянты целесообразно назначать подавляющему большинству пациентов с ФП, нуждающихся в антикоагулянтной терапии [3]. Такие же рекомендации содержатся и в российском руководстве: “*Новые пероральные антикоагулянты более эффективны, безопасны и удобны в использовании, чем антагонисты витамина К. Поэтому при наличии показаний к пероральным антикоагулянтам у большинства больных с ФП следует рассмотреть применение одного из новых пероральных антикоагулянтов – либо прямого ингибитора тромбина (дабигатрана), либо перорального ингибитора фактора свертывания крови Ха (например, ривароксабана, апиксабана) – вместо антагонистов витамина К в подобранной дозе (МНО 2,0-3,0)*” [6]. Основанием для “расширения” показаний к применению прямых ингибиторов факторов свертывания крови послужили результаты рандомизированных контролируемых исследований (ROCKET-AF, RE-LY, ARISTOTLE, ENGAGE, AF-TIMI 48), в которых препараты этой группы по крайней мере не уступали антагонистам витамина К по эффективности и имели преимущества по безопасности. Например, в исследовании ROCKET-AF терапия ривароксабаном (Ксарелто) в дозе 20 мг в выборке пациентов, выделенной в соответствии с полученным лечением, привела к снижению риска развития инсульта и системных эмболий на 21% по сравнению с варфарином в подобранной по МНО дозе [8,9]. При этом лечение ривароксабаном ассоциировалось со снижением риска смертельных и жизнеугрожающих геморрагических осложнений, а также геморрагического инсульта (на 41%). Эффективность и безопасность ривароксабана в профилактике инсульта у больных с ФП подтверждены и в исследова-

ниях, которые проводились в обычной клинической практике [10], в частности в проспективном наблюдательном исследовании XANTUS, в которое в 311 центрах в различных странах мира, включая Россию, были включены 6784 больных с ФП [11]. В этом исследовании была показана низкая частота как кровотечений, так и ишемического инсульта при лечении ривароксанабаном. Важность подобных исследований определяется тем, что они позволяют оценить, насколько результаты рандомизированных клинических исследований воспроизводятся в обычной клинической практике. Следует отметить, что исследование XANTUS было проспективным, что повышает надежность полученных результатов и позволяет снизить риск ошибок, которые возможны при ретроспективном анализе.

Ключевое значение для эффективности варфарина в профилактике инсульта у пациентов с ФП имеет процент времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (*time within therapeutic range* – TTR), т.е. от 2,0 до 3,0. A. Gallagher и соавт. в крупном когортном исследовании оценивали риск ишемического инсульта и смерти в зависимости от этого показателя [12]. В исследовании были включены 27458 пациентов с ФП, получавших варфарин (по крайней мере 3 измерения МНО), и 10449 больных, которым не проводили антитромботическую терапию. У пациентов с TTR>70% риск развития инсульта снизился на 79% по сравнению с таковым у больных со значением этого показателя $\leq 30\%$ (относительный риск 0,21; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,18-0,25). Сходные результаты были получены при анализе смертности пациентов. В исследовании ROCKET AF среднее значение TTR отличалось в различных географических регионах: в странах Восточной Европы, включая Россию, оно составило около 50% и было ниже, чем в Западной Европе и Канаде/США [13]. Географическая вариабельность этого показателя в основном отражала значение процента времени нахождения МНО в пределах $<2,0$, которое указывает на неэффективность антикоагуляции. В Канаде/США этот показатель составил 19,9%, а в странах Восточной Европы – 35,2%. При интерпретации этих данных следует учитывать, что они были получены в контролируемом исследовании, которое проводилось в соответствии с “жестким” протоколом и предполагало регулярные визиты пациентов к врачам. В реальной клинической практике можно ожидать худших результатов мониторинга МНО. Например, в регистре ORBIT-AF, проводившемся в США, было показано, что только 59% значений МНО при лечении варфарином у 5210 больных с ФП находились в терапевтическом диапазоне, причем результаты лечения были хуже всего у пациентов с самым высоким расчетным риском инсульта и кровотечения [14].

Для прогнозирования результатов применения варфарина предложено использовать индекс SAMe-TT₂R₂ (табл. 2) [15]. Значение этого индекса >2 (например, курящая женщина с артериальной гипертонией и признаками атеросклероза коронарных или перифериче-

ТАБЛИЦА 2. Индекс SAMe-TT₂R₂

Факторы	Баллы
Женский пол	1
Возраст <60 лет	1
Медицинский анамнез*	1
Лечение (препараты, которые могут взаимодействовать с варфарином, например, амиодарон)	1
Курение (в течение предыдущих 2 лет)	2
Раса (не белая)	2
Максимальное значение	8

Примечание: *два из следующих: артериальная гипертония, сахарный диабет, коронарная болезнь сердца, инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий, инсульт в анамнезе, заболевание легких, дисфункция печени или почек

ских артерий) указывает на низкую вероятность достижения TTR, равного по крайней мере 65% или 70%, при лечении антагонистами витамина К и, соответственно, служит дополнительным доводом в пользу выбора новых непрямых антикоагулянтов. Необходимо подчеркнуть, что низкое значение индекса SAMe-TT₂R₂ нельзя считать показанием к применению варфарина, а высокое значение – противопоказанием к лечению этим препаратом. Значение индекса может служить лишь дополнительным ориентиром при назначении антикоагулянтной терапии.

К возможным недостаткам новых пероральных антикоагулянтов нередко относят отсутствие специфических антидотов. Хотя подобные препараты в настоящее время разрабатываются и, вероятно, вскоре будут зарегистрированы, однако они могут оказаться мало доступными для российских врачей. Тем не менее, в случае развития кровотечения на фоне терапии новыми пероральными антикоагулянтами большинству пациентов достаточно обычного консервативного лечения, так как самым эффективным “антидотом” является время (показатели свертывания восстанавливаются в течение 12-24 ч после отмены этих препаратов). Например, в исследовании XANTUS применение специальных средств (концентрата протромбинового комплекса, транексамовой кислоты или этамзилата) для остановки большого кровотечения потребовалось всего 6 из 6784 больных с ФП, получавших в течение года ривароксанабан [11].

Как выбрать новый пероральный антикоагулянт?

В современных руководствах отсутствуют четкие указания по поводу того, какому новому пероральному антикоагулянту следует отдавать предпочтение. Это связано с двумя обстоятельствами. С одной стороны, эффективность и безопасность всех препаратов этой группы по сравнению с варфарином были установлены в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях и сегодня не вызывают сомнения. С другой стороны, эти исследования были достаточно неоднородными, а прямые сравнительные исследования новых пероральных антикоагулянтов не проводились, что не позволяет делать какие-либо однозначные выводы по поводу их сравнительной эффективности или безопасности. При

выборе препарата обычно предлагается учитывать “некоторые” характеристики пациентов, приверженность, переносимость и стоимость лечения [6]. Особенности пациентов, которые следовало бы учитывать при назначении нового перорального антикоагулянта, в современных рекомендациях четко не определены. В российском руководстве отмечено, что в случае развития острого коронарного синдрома на фоне приема дабигатрана он может быть заменен на ривароксабан или апиксабан, так как в клинических исследованиях частота инфаркта миокарда при применении первого препарата была несколько выше, чем в группе варфарина, в то время как ривароксабан и апиксабан вызывали снижение риска инфаркта миокарда (хотя и недостоверное) по сравнению с антагонистом витамина К [6]. Сходные данные были получены при мета-анализе 27 рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучались три новых пероральных антикоагулянта. Лечение ривароксабаном и апиксабаном ассоциировалось со снижением риска развития острого коронарного синдрома по сравнению с дабигатраном [15]. По мнению экспертов Европейской ассоциации аритмологов дабигатран, который в основном выводится почками, вероятно, не следует считать препаратом первой линии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), особенно 3-4 стадии, хотя его применение возможно у пациентов со стабильной функцией почек [2]. С точки зрения приверженности к лечению очевидны преимущества ривароксабана, который назначают один раз в день [16].

Что такое “неклапанная” фибрилляция предсердий?

При эхокардиографии у пациентов с ФП нередко определяются изменения клапанов сердца, поэтому возникает вопрос, что понимать под термином “неклапанная” фибрилляция предсердий, которая обосновывает назначение новых пероральных антикоагулянтов. Неклапанной ФП считают при отсутствии средне-тяжелого и тяжелого митрального стеноза (обычно ревматического происхождения) или механического протеза клапанов сердца [2]. Таких пациентов исключали из исследований новых пероральных антикоагулянтов. В то же время пациентов с другими изменениями клапанов (например, с митральной регургитацией, умеренным аортальным стенозом) включали в клинические исследования, а ФП в таких случаях классифицируют как “неклапанную”. Соответственно, им могут быть назначены новые пероральные антикоагулянты. Опыт изучения препаратов этой группы у пациентов с биологическими протезами клапанов сердца, а также больных, перенесших реконструктивные операции на митральном клапане, ограничен. Эксперты Европейской ассоциации аритмологов допускают лечение новыми пероральными антикоагулянтами у таких пациентов, но рекомендуют отложить их назначение на 3 месяца после имплантации биологического протеза и на 3-6 месяцев после реконструкции митрального клапана [2].

Можно ли назначать антикоагулянты при угрозе кровотечения?

Перед назначением антикоагулянтов пациентам с ФП следует взвесить риск развития ишемического инсульта и кровотечений. Для оценки угрозы геморрагических кровотечений используют шкалу HAS-BLED, которая предполагает анализ различных факторов риска (артериальная гипертензия, нарушение функции почек или печени, инсульт, кровотечение в анамнезе, лабильное МНО, возраст старше 65 лет, прием некоторых лекарств или алкоголя) (табл. 3). Некоторые из них учитываются и при оценке риска развития инсульта на основании индекса CHA₂DS₂-VASc (артериальная гипертензия, инсульт в анамнезе, пожилой возраст), поэтому увеличение риска инсульта может сопровождаться более высокой вероятностью кровотечений. Риск геморрагических осложнений считают высоким при наличии по крайней мере 3 из перечисленных факторов риска. Само по себе высокое значение индекса HAS-BLED не является основанием для отказа от антикоагулянтной терапии [3,6], а некоторые факторы риска могут быть модифицированы, например, отмена нестероидных противовоспалительных препаратов (или по крайней мере ограничение их применения), способствующих развитию язвы желудка и подавляющих агрегацию тромбоцитов, или адекватное лечение артериальной гипертензии. В клинической практике по крайней мере треть пациентов с ФП принимают антикоагулянты в сочетании с аспирином, хотя подавляющее большинство из них, в том числе страдающих стабильной коронарной болезнью сердца, не нуждаются в комбинированной антитромботической терапии (исключение составляют пациенты, перенесшие острый коронарный синдром или стентирование артерий менее 1 года назад) и могут принимать только новый пероральный антикоагулянт [2]. Тем более терапия двумя

ТАБЛИЦА 3. Индекс риска кровотечений HAS-BLED

Клиническая характеристика	Баллы
H Гипертензия	1
A Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу)	1 или 2
S Инсульт	1
B Кровотечение	1
L Лабильное МНО	1
E Возраст >65 лет	1
D Лекарства или алкоголь (по 1 баллу)	1 или 2
<i>Максимальное значение</i>	9

Примечание: Гипертензия – систолическое АД >160 мм рт. ст., нарушение функции почек – диализ, трансплантация почки или сывороточный креатинин ≥ 200 мкмоль/л, нарушение функции печени – хроническое заболевание печени (например, цирроз) или биохимические признаки серьезного поражения печени (например, уровень билирубина по крайней мере в 2 раза выше верхней границы нормы в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы и т.д.), кровотечение – кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечению, лабильное МНО – нестабильное/высокое МНО или недостаточный срок сохранения МНО в целевом диапазоне (например, <60% времени), лекарства/алкоголь – сопутствующий прием лекарств, таких как антитромбоцитарные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, или злоупотребление алкоголем.

антитромботическими препаратами необоснована при высоком риске геморрагических осложнений. После кровотечения, развившегося на фоне антикоагулянтной терапии, врачи нередко переводят пациентов с пероральных антикоагулянтов на аспирин, считая его более безопасным. Мнение о лучшей переносимости аспирина по сравнению с новыми пероральными антикоагулянтами не соответствует действительности, а по эффективности он существенно уступает последним. Например, в исследовании AVERROES, в котором сравнивали аписабан и аспирин у 5599 больных с ФП, частота больших кровотечений, в том числе внутримозговых, достоверно не отличалась между двумя группами, в то время как риск развития ишемического инсульта и системных эмболий в группе аписабана был в 2 раза ниже, чем при лечении аспирином [17].

Среди больших геморрагических осложнений, развивающихся при лечении антикоагулянтами, преобладают желудочно-кишечные кровотечения. В некоторых рандомизированных клинических исследованиях риск их развития при лечении новыми пероральными антикоагулянтами был выше, чем в группе варфарина. Однако при мета-анализе когортных исследований при применении ривароксабана не было выявлено увеличения риска желудочно-кишечных кровотечений, в то время как при лечении дабигатраном он был повышен только при назначении дозы 150 мг два раза в сутки [18]. По мнению ведущих экспертов, занимающихся изучением ФП [19]: (1) желудочно-кишечное кровотечение, даже на фоне антикоагуляции, обычно не приводит к смерти или стойкой инвалидизации, поэтому решение об антикоагулянтной терапии следует принимать в основном с учетом необходимости профилактики инсульта; (2) термин “высокий риск желудочно-кишечного кровотечения” неопределенный; например, у пациентов с кровотечением из язвы, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, высокий риск отсутствует после рубцевания язвы и эрадикации микроорганизма; (3) риск желудочно-кишечного кровотечения увеличивается при одновременном применении антитромбоцитарных препаратов, включая аспирин; (4) лечение новыми пероральными антикоагулянтами может быть возобновлено после остановки кровотечения. Таким образом, у пациентов с реальной или мнимой угрозой желудочно-кишечного кровотечения не следует отказываться от антикоагулянтной терапии. Однако в таких случаях нецелесообразно одновременно назначать аспирин или другие препараты, повышающие риск кровотечения. При необходимости могут быть использованы ингибиторы протонной помпы.

Выбор дозы новых пероральных антикоагулянтов

Дозу варфарина подбирают индивидуально на основании МНО, в то время как новые пероральные антикоагулянты назначают в фиксированных дозах. Измерять МНО при лечении последними не имеет смысла [2]. Тем более нельзя использовать результаты его измерения для выбора дозы или решения каких-то других

практических вопросов, например, оценки риска кровотечений. Мониторинг других показателей свертывания крови при лечении новыми пероральными антикоагулянтами также нецелесообразно, так как критерии их оценки четко не определены [2]. Необходимо учитывать, что схемы дозирования новых пероральных антикоагулянтов по различным показаниям отличаются. Ривароксабан у пациентов с неклапанной ФП применяют в дозе 20 мг один раз в день, дабигатран – в дозе 150 мг два раза в день, аписабан – в дозе 5 мг два раза в день. Менять рекомендуемые в инструкции дозы не следует, так как их эффективность и безопасность установлены в рандомизированных контролируемых исследованиях. Нельзя также ориентироваться на дозы, зарегистрированные по другим показаниям. Врачи нередко занижают дозы новых пероральных антикоагулянтов, стремясь обезопасить пациентов от кровотечений, хотя подобная практика чревата увеличением частоты тромбоземболических осложнений, а судить о безопасности и эффективности более низких доз новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной ФП сложно, так как они не изучались в соответствующих клинических исследованиях. При оценке баланса между пользой и риском необходимо учитывать, что угрожающие жизни кровотечения при лечении антикоагулянтами встречаются редко, в то время как ишемический инсульт, развившийся при неадекватной коагуляции, может привести к инвалидизации и смерти пациента. По данным канадского исследования [20], пациенты чаще отклоняются от рекомендуемой схемы дозирования при назначении препаратов, которые следует принимать два раза в день. Около трети больных с ФП сообщили, что они принимают дабигатран или аписабан один, а не два раза в день, как указано в инструкции по применению. Вероятно, это отражает желание сделать терапию более удобной, так как приверженность к лечению ривароксабаном, который назначают один раз в день, была выше, а доля пациентов, рассматривающих возможность прекращения антикоагулянтной терапии, при применении этого препарата была достоверно ниже (8%), чем при лечении дабигатраном (18%) или аписабаном (27%).

Новые пероральные антикоагулянты частично выводятся почками (в большей степени – дабигатран и в меньшей – ривароксабан и аписабан), поэтому их дозы снижают у пациентов с ХБП. Рекомендуемая доза ривароксабана у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин (примерно соответствует 3 стадии ХБП) составляет 15 мг один раз в день [19]. Эффективность и безопасность этой дозы были установлены проспективно в исследовании ROCKET AF, в котором пациентов с ФП стратифицировали по клиренсу креатинина и выбирали соответствующую дозу препарата. При снижении дозы аписабана до 2,5 мг два раза в сутки учитывают не только функцию почек (концентрация креатинина в плазме $\geq 1,5$ мг/дл, или 133 ммоль/л), но и возраст (80 лет и старше) и массу тела (60 кг и менее) [20]. В инструкции по применению дабигатрана

указано, что основаниями для снижения дозы до 110 мг два раза в сутки по усмотрению врача могут служить возраст 65 лет и старше, снижение клиренса креатинина до 30-50 мл/мин, лечение ингибиторами Р-гликопротеина (амиодароном, хинидином или верапамилом), увеличивающими экспозицию препарата, или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе [21]. Некоторую неопределенность вызывают слова “по усмотрению врача”, так как не совсем понятно, следует ли все-таки снижать дозу в указанных случаях и если да, то когда.

В контролируемых клинических исследованиях у больных с ХБП 3 стадии новые пероральные антикоагулянты по эффективности и безопасности по крайней мере не уступали варфарину и могут быть альтернативой последнему [22]. Дабигатран не рекомендуется применять у пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин. Ривароксабан и апиксабан в сниженных дозах могут быть использованы у пациентов с ХБП не только 3, но и 4 стадии, хотя их польза у пациентов с более тяжелым нарушением функции почек не установлена. Все новые пероральные антикоагулянты противопоказаны больным, получающим лечение диализом.

Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака

Антикоагулянтная терапия приводит к снижению, но не полному устранению риска развития ишемического инсульта. Кроме того, у части больных с ФП инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) развиваются до назначения антикоагулянтов. Оптимальные сроки возобновления или назначения антикоагулянтной терапии после ТИА или ишемического инсульта в клинических исследованиях не изучались. Эксперты Европейской ассоциации аритмологов предлагают придерживаться правила “1-3-6-12 дней” [2]. У пациентов с ТИА, развившейся на фоне ФП, пероральные антикоагулянты могут быть назначены в первый день. Если пациент уже получает лечение антикоагулянтами, то оно должно быть продолжено. У пациентов с легким инсультом (<8 баллов по шкале NIHSS) терапия пероральными антикоагулянтами может быть начата через 3 дня или после исключения внутримозгового кровотечения с помощью компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). У пациентов со средне-тяжелым (8-16 баллов по шкале NIHSS) или тяжелым (>16 баллов по шкале NIHSS) инсультом антикоагулянтную терапию начинают или возобновляют через 5-7 дней и 12-14 дней, соответственно. В последнем случае необходимо повторно проводить КТ или МРТ для исключения геморрагической трансформации ишемического инсульта. Пациентам с ФП и легким или среднетяжелым атеросклерозом сонных артерий, как и стабильной коронарной болезнью сердца, показано лечение только пероральными антикоагулянтами без антиагрегантов. При наличии тяжелого стеноза следует провести оперативное вмешательство, а не стентирование, что позволяет избежать высокого

риска кровотечений на фоне лечения тремя антитромботическими препаратами после стентирования.

Заключение

В статье, конечно, рассматриваются далеко не все практические аспекты применения новых пероральных антикоагулянтов. Например, отдельного обсуждения заслуживает проблема лечения этими препаратами в сочетании с аспирином и другими антиагрегантами у больных, перенесших острый коронарный синдром или стентирование коронарных и других артерий. Важное значение имеют тактика применения антикоагулянтов у пациентов, нуждающихся в плановых или неотложных хирургических вмешательствах, переход с одного антикоагулянта на другой, ошибки при применении (например, пропуск дозы), возможность взаимодействия с другими лекарственными средствами, сроки возобновления антикоагуляции после состоявшегося кровотечения и т.п. Ответы на некоторые из этих вопросов можно найти в инструкциях по применению соответствующих препаратов, хотя многие аспекты антикоагулянтной терапии нуждаются в дальнейшем изучении.

- Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, et al. Antithrombotic treatment patterns in 10,871 patients with newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation: The GLORIA-AF Registry, phase II. *Am J Med* 2015 Aug 1. pii: S0002-9343(15)00687-7.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17(10):1467-507.
- Camm AJ, Kip G, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser S, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Europ Heart J* 2012;33:2719-47.
- Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Heart J*. 2016 Feb 4. pii: ehv643 [Epub ahead of print].
- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2246-80.
- Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., Попов С.В., Ревшвили А.Ш., Шубик Ю.В. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. 2012.
- Kakkar AK, Mueller I, Bassand J-P, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD Registry. *PLoS ONE* 2013;8(5):e63479.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91.
- Моисеев В.С., Чельнов В.В. Современный взгляд на профилактику инсульта при фибрилляции предсердий: исследование ROCKET AF и J-ROCKET AF. *Клин фармакол тер* 2012;21(3):32-8.
- Моисеев С.В. Эффективность новых пероральных антикоагулянтов в профилактике инсульта у больных с фибрилляцией предсердий в клинической практике. *Клин фармакол тер* 2015;24(5):11-6.
- Camm AJ, Amarencu P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al, on behalf of the XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015 Sep 1. pii: ehv466. [Epub ahead of print].
- Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011;106:968-77.
- Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, Mahaffey KW, Lokhnygina Y, Pan G, et al; ROCKET AF Investigators. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. *J Am Heart Assoc* 2013;2(1):e000067.
- Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P, et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J* 2015;170:141-48.
- Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78(4):707-17.
- De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart

- Disease position paper. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(16):1413-25.
17. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364(9):806-17.
 18. He Y, Wong I, Li X, Anand S, Leung W, Siu C, Chan E. The association between Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol* 2016 Feb 17. doi: 10.1111/bcp.12911. [Epub ahead of print]
 19. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. 2016 Feb 4. pii: ehw069. [Epub ahead of print].
 20. Andrade JG, Krahn AD, Skanes AC, Purdham D, Ciaccia A et al. Values and preferences of physicians and patients with nonvalvular atrial fibrillation receiving oral anticoagulation therapy for stroke prevention. *Can J Cardiol* 2015, doi: 10.1016/j.cjca.2015.09.023.
 21. Инструкция по применению препарата Ксарелто.
 22. Инструкция по применению препарата Эликвис.
 23. Инструкция по применению препарата Прадакса.
 24. Моисеев С.В., Киякбаев Г.Г., Фомин В.В. Новые пероральные антикоагулянты в профилактике инсульта у больных с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. *Клин фармакол тер* 2015;24(3):5-11.

New oral anticoagulants in atrial fibrillation: practical considerations

S.V. Moiseev

The review of literature summarizes the different practical issues of new oral anticoagulants administration for prevention of ischemic stroke in atrial fibrillation, e.g. indications for treatment, choice of dosage, anticoagulation in patients with increased risk of bleeding, previous stroke or transient ischemic attack etc.

Key words. *Atrial fibrillation, new oral anticoagulants, rivaroxaban, apixaban, dabigatran.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (1), 19-25.