

**АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

*Северо-западный центр диагностики и лечения аритмий при Санкт-Петербургском государственном университете*

*Излагаются современные представления об анти тромботической терапии при фибрилляции предсердий, рассматриваются практические аспекты применения как антагонистов витамина К, так и новых пероральных антикоагулянтов, в том числе при проведении хирургических вмешательств, у больных с острым коронарным синдромом, при нарушениях мозгового кровообращения.*

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, кровотечения, варфарин, апиксабан, дабигатрана этексилат, ривароксабан, эдоксабан

*The current concepts on antithrombotic therapy in atrial fibrillation are given; practical aspects of use of both vitamin K inhibitors and novel oral anticoagulants are considered, including those during surgical interventions in patients with acute coronary syndrome and stroke.*

**Key words:** atrial fibrillation, thromboembolism, bleeding, Warfarin, Dabigartan etexilate, Edoxaban, Apixaban, Rivaroxaban.

Хорошо известно, что самыми частыми и грозными осложнениями фибрилляции предсердий (ФП) являются системные тромбоэмболии (ТЭ) и, в еще большей степени, ишемические инсульты (ИИ). Известно также, что основным источником ТЭ являются тромбы в левом предсердии (ЛП), вернее, в ушке ЛП. Однако, говоря о длительном медикаментозном лечении ФП, мы подразумеваем в первую очередь терапию, ориентированную на контроль ритма и контроль частоты сердечных сокращений. И совершенно напрасно! Ведь больные умирают не от ФП, а от ее осложнений.

### **ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

Результаты многочисленных клинических исследований позволили определить целый ряд факторов, ассоциированных с повышением риска ИИ у больных с ФП, что повлекло за собой разработку нескольких шкал по оценке вероятности его развития. Самой простой и удобной для практического применения оказалась хорошо знакомая нам шкала CHADS<sub>2</sub> (табл. 1), предусматривающая балльную оценку факторов риска (ФР) у пациентов с неклапанной ФП. В соответствии с этой шкалой больному присваивался 1 балл при наличии у него хронической сердечной недостаточности (ХСН), артериальной гипертензии (АГ), возраста 75 лет и старше и сахарного диабета, а при ИИ или транзиторной ишемической атаке (ТИА) в анамнезе - 2 балла. Таким образом, максимально по этой шкале пациент мог набрать 6 баллов, причем наличие 2-х и более предусматривало обязательное назначение пероральных антикоагулянтов (ПА).

Помимо шкалы CHADS<sub>2</sub>, в нашем распоряжении были две удобные таблицы. В одной из них (табл. 2) ФР были разделены на слабые, или менее убедительные, умеренные, или средние, и сильные, или высокие. К слабым относили женский пол, возраст от 65 до 74 лет, ишемическую болезнь сердца (ИБС) и тиреотоксикоз. К средним - возраст 75 лет и более, АГ, ХСН,

фракцию выброса 35% и менее, сахарный диабет. К высоким - предшествующие инсульты, ТИА или системные эмболии, митральный стеноз и протезы клапанов сердца. Другая (табл. 3) содержала критерии выбора анти тромботической терапии (АТТ). При отсутствии ФР рекомендовалось назначать аспирин в дозе 81-325 мг в сутки. При наличии одного умеренного риск-фактора можно было выбрать между аспирином или варфарином. При выявлении какого-либо высокого риск-фактора или более чем одного умеренного назначался только варфарин. При наличии механического протеза клапана варфарин также был единственным рекомендованным препаратом, но целевое международное нормализованное отношение (МНО), составляло не 2,0-3,0, как в предыдущих случаях, а 2,5-3,5.

Однако шкала CHADS<sub>2</sub>, несмотря на ее удобство, подвергалась критике в связи с тем, что не включала многие распространенные ФР. Например, независимым ФР инсульта при ФП являются заболевания сосудов. Они достоверно улучшают предсказательную способность шкалы CHADS<sub>2</sub>. Риск ИИ также увеличивается у лиц в возрасте 65 лет и старше, еще более - дополнительно - в возрасте 75 лет и старше. Это приводило, в частности, к тому, что у пациентов, относящихся к группе «низкого риска» по шкале CHADS<sub>2</sub>, с

**Таблица 1.**

#### **Шкала риска тромбоэмболий CHADS<sub>2</sub>**

Факторы риска	Баллы
ХСН / дисфункция левого желудочка	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст ≥ 75 лет	1
Сахарный диабет	1
Инсульт / транзиторная ишемическая атака	2
Максимум баллов	6

здесь и далее, ХСН - хроническая сердечная недостаточность

нулевым количеством баллов, частота ИИ составляла более 1,5% в год. Таким образом, шкала не позволяла достоверно выявлять пациентов с ФП и «истинно низким риском» ТЭ.

В связи с этим 2010 году она подверглась модификации. В неё был добавлен ряд новых ФР возникновения ИИ. Новая шкала получила название CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (табл. 4). В соответствии с этой новой шкалой все ФР условно (в зависимости от «веса» в баллах) разделили на две категории: «большие» и «клинически значимые не большие». К «большим» отнесли наличие в анамнезе инсульта, ТИА или системной ТЭ, а также возраст 75 лет и более. Каждый «большой» ФР оценивается в два балла. Естественно, при митральном стенозе и протезированных клапанах сердца риска развития ИИ и системных ТЭ также высокий.

Все остальные ФР назвали «не большими клинически значимыми». Это ХСН, особенно с умеренной или тяжелой систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) со снижением фракции выброса (ФВ) 40% и менее, АГ, сахарный диабет, а также женский пол, возраст 65-74 года и сосудистые заболевания, о наличии которых свидетельствуют перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), атеросклеротические бляшки в аорте и заболевание периферических артерий. За каждый

**Таблица 2.**

**Факторы риска тромбозмболий**

Менее убедительные или слабые риск-факторы	Женский пол, возраст от 65 до 74 лет, ишемическая болезнь сердца и тиреотоксикоз.
Умеренные риск-факторы	Возраст 75 лет и более, АГ, ХСН, фракция выброса $\leq 35\%$ , сахарный диабет.
Высокие риск-факторы	Предшествующие инсульты, ТИА или эмболии, митральный стеноз, протезы клапанов сердца.

Здесь и далее, АГ - артериальная гипертензия, ТИА - транзиторная ишемическая атака

**Таблица 3.**

**Критерии выбора антитромботической терапии, шкала CHADS<sub>2</sub>**

Отсутствие факторов риска	Аспирин 81-325 мг/сут.
Один умеренный риск-фактор	Аспирин в суточной дозе 81-325 мг или варфарин (МНО 2,0-3,0, целевое МНО - 2,5).
Какой-либо высокий риск-фактор или более чем один умеренный риск-фактор	Варфарин (МНО 2,0-3,0, целевое МНО - 2,5).
Наличие механического протеза клапана	Варфарин, целевое МНО более 2,5.

Здесь и далее, МНО - международное нормализованное отношение

из них присваивается один балл. Хотелось бы особо подчеркнуть, что под ХСН подразумевается только документированная умеренная или тяжелая систолическая дисфункция ЛЖ, т. е. ХСН со сниженной ФВ, или недавняя декомпенсация ХСН, потребовавшая госпитализации, независимо от величины ФВ. Нетрудно заметить также, что в новой шкале гипертиреоз не рассматривается как ФР. Что же касается женского пола, то он независимо увеличивает общий риск ИИ только в возрасте 65 лет и старше, и как единственный ФР не рассматривается.

Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc не хуже, а возможно и лучше, чем шкала CHADS<sub>2</sub>, позволяет выявить пациентов, у которых может развиваться ИИ и системные ТЭ. Но еще более важно то, что она лучше выявляет пациентов с ФП из группы «истинно низкого риска». Так, среди пациентов с количеством баллов, равным нулю по шкале CHADS<sub>2</sub>, ежегодная частота ИИ и ТЭ может составлять 0,84% при 0 баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, 1,75% при 1 балле, 2,69% при 2 баллах и 3,2% при 3 баллах.

Отметим, что показания к профилактике ТЭ определяются исключительно наличием, характером и числом ФР, но не формой ФП. При пароксизмальной, персистирующей и постоянной ФП риск одинаков. Показания к АТТ при трепетании предсердий полностью соответствуют таковым при ФП, и рассматривать их отдельно не имеет смысла.

Таким образом, показания к АТТ в соответствии с новой шкалой можно сформулировать следующим образом (табл. 5). При наличии одного «большого» ФР или 2 и более «клинически значимых не больших», т.е. при количестве баллов по шкале 2 и более, рекомендовано назначать ПА. При одном «клинически значимом не большом» ФР можно выбирать между ПА или ацетилсалициловой кислотой в суточной дозе от 75 до 325 мг, но преимущество следует отдавать ПА. Наконец, при отсутствии ФР может быть назначена ацетилсалициловая кислота, но предпочтительно обойтись без АТТ. Нетрудно заметить, насколько более скромными стали показания к назначению аспирина. Это продиктовано двумя важными обстоятельствами. С одной стороны, преимущество ПА перед антиагрегантами для профилактики ТЭ было показано в целом ряде больших исследований и никаких сомнений не вызывает. С другой - представления о том, что антиагреганты более безопасны, чем ПА, в плане риска кровотечений, оказались несостоятельными.

Тем не менее, небольшая «экологическая ниша» для назначения антиагрегантов все же имеется. Они показаны тем больным, которые не переносят ПА по причинам, не связанным с кровотечениями, а также тем, которые категорически отказываются их принимать. В качестве альтернативы предложена двойная терапия антиагрегантами ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом (соответственно в дозе 75-100 мг и 75 мг в сутки), или - что менее эффективно - только одним антиагрегантом: ацетилсалициловой кислотой. Основанием для таких рекомендаций стали результаты многоцентрового исследования «ACTIVE». В соответствии с результатами его ветви, получившей

название «ACTIVE W» (J.S.Healey et al., 2008), лечение варфарином более эффективно, чем комбинация клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты, снижало риск инсульта, системных ТЭ, ИМ или смерти по сердечно-сосудистым причинам при сопоставимой частоте кровотечений. Но в части исследования под названием «ACTIVE A» (S.J.Connolly et al., 2009), было показано, что комбинация этих двух антиагрегантов существенно более эффективна, чем одна только ацетилсалициловая кислота.

Особенно очевидными различия оказались в снижении риска ИИ: на 28%. Однако и риск больших кровотечений оказался достоверно выше: он был таким же, как при лечении варфарином. Таким образом, именно комбинацию клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты следует рекомендовать при невозможности назначить ПА. Что же касается монотерапии ацетилсалициловой кислотой, то она может быть рекомендована только тем больным, которые не могут принимать любые ПА и не способны переносить сочетание антиагрегантов, например, из-за чрезмерного риска кровотечения. При этом необходимо помнить, что по данным ряда исследований риск больших кровотечений на фоне приема ацетилсалициловой кислоты достоверно не отличается от риска кровотечений при лечении ПА, особенно у пожилых людей.

Помимо терапии антиагрегантами, существует и нефармакологическая альтернатива лечению ПА. Это закрытие ушка ЛП как основного места тромбообразования специальным устройством, окклюдером, а также его хирургическая резекция или ушивание. Разработанные в последнее время малоинвазивные методики окклюзии отверстия ушка ЛП получают все более широкое распространение. Их роль в профилактике ТЭ отражена в современных рекомендациях по лечению ФП, хотя класс показаний пока невысок. Процедура может быть рекомендована только при наличии противопоказаний к приему ПА. Она является весьма дорогостоящей и пока не выполняется в рамках высокотехнологичной медицинской помощи. Что же касается хирургической резекции или ушивания ушка ЛП, то они, видимо, не имеют самостоятельного значения и выполняются как сопутствующая процедура только в рамках операций на открытом сердце.

В реальной клинической практике АТТ, конечно, отличается от официальных рекомендаций. Мы можем узнать об этом из результатов исследования «Realise AF»: международного наблюдательного исследования по оценке тактики лечения и сердечно-сосудистого риска у пациентов с ФП методом «поперечного среза», завершившегося в 2010 г. (M.Alam et al., 2012). Оно проводилось в 768 центрах 26 стран Европы, Азии, Африки, Северной и Южной Америки. Всего было вклю-

чено 10523 пациента с ФП. 750 из них включили 42 центра из России. АТТ в этом трайле назначалась в соответствии с количеством баллов, набранных по шкале CHADS<sub>2</sub>, т.к. шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc к его началу в 2009 г. еще не было. Разница в характере профилактики ТЭ у пациентов без ФР, с 1 баллом, а также с 2-мя баллами и более по шкале CHADS<sub>2</sub>, оказалась небольшой: варфарин (иногда в комбинации с аспирином) в этих группах получали соответственно 49,5%, 54,2% и 60,1% пациентов. Оставим за рамками обсуждения избыточное назначение антикоагулянтов больным без ФР. Будем считать, что наши коллеги предвидели грядущее изменение рекомендаций именно в этом направлении. Нас больше интересует то, что в соответствии с показаниями к назначению антикоагулянтов на момент проведения исследования (2 и более балла по шкале CHADS<sub>2</sub>) адекватную профилактику ТЭ получало около 60% больных.

У нас есть возможность сравнить эту цифру с российскими данными. В нашей стране в рамках этого исследования риск осложнений по шкале CHADS<sub>2</sub> оценивался у 713 пациентов. Среднее количество баллов составило 2,4 при том, что показания к назначению антикоагулянтов имели почти 3/4 больных. В соответствии со шкалой CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc их было бы 94%, т.е. подавляющее большинство. Варфарин в соответствии с показаниями был назначен 60% пациентов, т.е. точно такому же их количеству, как в среднем по всему

Таблица 4.

#### Шкала риска тромбоэмболий CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Факторы риска	Баллы
ХСН / дисфункция левого желудочка	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст ≥ 75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт / ТИА / тромбоэмболии	2
Болезни сосудов	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1
Максимум баллов	9

Таблица 5.

#### Критерии выбора антитромботической терапии, шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Категория риска	Индекс CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Рекомендуемая антитромботическая терапия
Один «большой» ФР или ≥2 «клинически значимых не больших» ФР	≥2	Пероральные антикоагулянты
Один «клинически значимый не большой» ФР	1	ПА или ацетилсалициловая кислота 75-325 мг/сут. ПА имеют преимущество.
Нет ФР	0	Ацетилсалициловая кислота 75-325 мг/сут или (предпочтительно) без антитромботических средств.

где, ФР - факторы риска, ПА - пероральные антикоагулянты

исследованию. Казалось бы, совсем неплохой показателем! Однако, к сожалению, адекватная антикоагуляция, т.е. МНО в терапевтическом диапазоне от 2,0 до 3,0 была достигнута лишь в 48% случаев. Для сравнения: в странах Скандинавии по данным целого ряда исследований эта цифра превышает 70%. А если добавить к пациентам, которые реально получали варфарин, тех, кто должен был его получать, но не получал, то число защищенных от ТЭ в России составило лишь 29%. Если же использовать современные показания к назначению ПА, т.е. выделить группу больных, имеющих 1 балл и более по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, число защищенных составило всего 22,5%. Таким образом, адекватная профилактика ТЭ проводилась лишь каждому четвертому-пятому из тех, кто в ней нуждался. Следовательно, проблема заключается не только и не столько в том, что ПА назначают не всем, кто имеет соответствующие показания, сколько в неадекватном контроле эффективности. В этой связи появление новых ПА, не требующих контроля МНО, следует признать для России особой удачей.

### АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К

Однако начать разговор о ПА следует все же с антагонистов витамина К. Думаю, никто из нас не сомневается в том, что, несмотря на появление целой группы современных препаратов, имеющих много преимуществ, нам еще долго предстоит использовать эти, старые. Хотя бы вследствие некоторой разницы в стоимости. Из антагонистов витамина К предпочтение следует отдать производным кумарина. История их появления в нашем арсенале весьма интересна. В 20-х годах XX века на северных территориях США и в Канаде возникла вспышка ранее не зарегистрированного заболевания коров. У них возникали кровотечения после небольших процедур, а в некоторых случаях спонтанно. В 1921 году канадский ветеринар Фрэнк Шифилд, определил, что коровы ели заплесневелое сено из донника, который является мощным антикоагулянтом. Он доказал в экспериментах на кроликах, что только испорченное сено приводило к заболеванию. Почти через 20 лет в лаборатории Университета Висконсина под руководством Карла Пауля Линка из испорченного донника было получено, а затем и синтезировано вещество, получившее название дикумарол, производное

4-гидроксикумарина. Он был запатентован в 1941 г. и стал первым лекарственным препаратом из класса антикоагулянтов.

В течение следующих нескольких лет был синтезирован целый ряд аналогичных веществ, самое мощное из которых получило название варфарин: производное от аббревиатуры WARF (Wisconsin Alumni Research Foundation). В 1948 г. он был запатентован Карлом Линком как яд для грызунов, в этом качестве получил самое широкое распространение и используется до настоящего времени. Для людей варфарин считался смертельно опасным ядом вплоть до 1951 г., когда неудавшаяся попытка самоубийства американского моряка-новобранца, принявшего очень большую дозу крысиного яда, заставила клиницистов изменить свое мнение, т.к. молодой человек был излечен введением витамина К. В 1954 году варфарин одобрили для медицинского использования у людей. Одним из первых пациентов, получавших этот препарат, был президент США Дуайт Эйзенхауэр, перенесший ИМ. Но механизм действия варфарина был открыт лишь в 1978 году, когда было показано, что он ингибирует фермент эпиксид редуктазу.

Варфарин является самым распространенным антикоагулянтом в России, что следует признать совершенно обоснованным. Однако некоторые, в том числе - весьма уважаемые кардиологические клиники, и сейчас еще назначают производные индандиона, в частности, фениндион, т.е. фенилин. В то же время известно, что производные кумарина при длительном приеме обеспечивают более предсказуемый и более стабильный антикоагуляционный эффект. Поэтому в рекомендациях по диагностике и лечению ФП производные индандиона рассматривают как альтернативу варфарину лишь при непереносимости или недоступности последнего. Варфарин, возможно, в силу своего почтенного возраста, является препаратом, клиническая эффективность которого у больных с ФП хорошо установлена в крупных рандомизированных исследованиях. Известно, что он снижает риск ИИ на 67%, общую смертность - на 26%. Все мы хорошо знаем, что обратная сторона медали - высокий риск кровотечений, в т.ч. так называемых «больших»: внутричерепных и желудочно-кишечных, а также жесткая необходимость регулярного контроля МНО.

**Таблица 6.**

#### **Риск кровотечений; шкала HAS-BLED**

Обозначение	Клиническая характеристика	Присвоено баллов
H	Артериальная гипертензия	1
A	Дисфункция почек и печени (1 балл каждая)	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение	1
L	Лабильное МНО	1
E	Возраст > 65 лет	1
D	Некоторые лекарства или алкоголь (1 балл каждый)	1 или 2*

\* - максимум 9 баллов

Риск кровотечений удобно оценивать по специальной шкале, предложенной в 2010 г. и получившей название HAS-BLED (табл. 6). Как видите, ФР считаются АГ, дисфункция почек и печени, инсульт и кровотечение в анамнезе, лабильное МНО, возраст старше 65 лет, а также употребление некоторых лекарств или алкоголя. Суммарное количество баллов, которое пациент может набрать по этой шкале - 9, но уже при наличии 3-х баллов и более риск кровотечения считается высоким. Хотелось бы подчеркнуть, что высокий риск кровотечений - вовсе не повод для обсужде-



ния вопроса целесообразности назначения варфарина и других ПА. Для этого, как мы уже знаем, есть шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Три балла и более по шкале HAS-BLED - призыв к их более осторожному назначению, более тщательному контролю, в ряде случаев - к коррекции дозы. Обратите внимание на то, что некоторые ФР кровотечений, АГ, инсульт и возраст старше 65 лет, одновременно являются ФР тромбоэмболических осложнений.

Прежде чем назначить больному варфарин, необходимо понять, нет ли у него противопоказаний к его приему. Абсолютными противопоказаниями к назначению антикоагулянтов являются продолжающееся кровотечение любой этиологии и с любой локализацией источника, первые 4 недели после перенесенного геморрагического инсульта, а также деменция и психотические состояния у пациентов, не находящихся под наблюдением.

Перечислим относительные противопоказания к назначению ПА. Это первый триместр беременности, поскольку возможно развитие дефектов лицевой части черепа плода, а также 36 неделя беременности и более, т.к. возможно развитие кровотечения в родах и послеродовом периоде. При необходимости ПА заменяют на препараты гепарина.

Далее, это тяжелые заболевания печени с нарушением ее функции, в том числе цирроз; перенесенный геморрагический инсульт в сроки более 4 недель; желудочно-кишечные или урогенитальные кровотечения в течение последних 6 месяцев; концентрация гемоглобина менее 70 г/л; тяжелая хроническая почечная недостаточность со стабильной гиперазотемией; неконтролируемая АГ с систолическим артериальным давлением более 185 мм рт.ст; регулярное употребление алкоголя или наркотиков, а также другие ситуации, когда риск кровотечения выше, чем потенциальная клиническая выгода.

Напомним, что для оценки уровня антикоагуляции определяется МНО, которое представляет собой отношение протромбинового времени больного и протромбинового времени стандартной плазмы с поправкой на активность используемого тромбопластина. Вот формула расчета:

$$\text{МНО} = (\text{ПВб/ПВст}) \times \text{ISI}.$$

В этой формуле ПВб - протромбиновое время больного, ПВст - протромбиновое время стандартной плазмы, а ISI (international sensitivity index) - международный индекс чувствительности, указываемый производителем тромбопластина на упаковке с реактивом. При назначении варфарина для профилактики ТЭ больным с неклапанной ФП, т.е. в первую очередь без митрального стеноза и протезированных клапанов сердца, необходимо подобрать дозу препарата таким образом, чтобы МНО находилось в терапевтическом диапазоне, т.е. от 2,0 до 3,0. Для этого при любой форме ФП в случае наличия показаний к приему ПА варфарин назначается в стартовой дозе 5 мг. При высокой опасности кровотечения, у пожилых людей (старше 75 лет), при тяжелой ХСН, заболеваниях печени, массе тела менее 60 кг, стартовая доза уменьшается вдвое. Действие препарата начинается

через 8-12 часов, максимум действия наступает через 72-96 часов, его продолжительность составляет от 2 до 5 дней.

Первое исследование МНО должно быть выполнено не позднее 36 часов от начала терапии, т.е. после приема 2 доз препарата. Для амбулаторных пациентов при подборе дозы варфарина МНО определяются не реже одного раза в 3 дня. После получения двух последовательных значений МНО в терапевтическом диапазоне частота исследований снижается до 1 раза в неделю в течение 3 недель, а далее - 1 раз в месяц.

При дозировании варфарина нужно придерживаться следующих принципов. Вся суточная доза препарата принимается одномоментно в 17-19 часов. Для обеспечения стабильного эффекта могут быть использованы две стратегии назначения препарата: - фиксированная доза с чередованием по дням недели (например, 2,5 мг - 3,0 мг - 2,5 мг - 3,0 мг) или равные ежедневные дозы (например, 2,75 мг - 2,75 мг - 2,75 мг). Если терапия варфарином следует за гепарином, то назначать препарат необходимо, сохраняя введение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина до тех пор, пока не будет получено подряд два значения МНО в терапевтическом интервале, т.е. 2,0 или более. Только тогда гепарин может быть отменен, причем сразу, без снижения дозы. На 3-й день терапии, т.е. через 36 часов от приема начальной дозы, больные могут быть разделены на 3 группы:

I группа - с повышенной чувствительностью к варфарину. Эти больные быстро достигают терапевтического значения МНО при стандартном начале терапии, часто дают чрезмерную гипокоагуляцию, имеют значительные и немотивированные колебания МНО в период поддерживающей терапии, медленно восстанавливают свертывающую способность при отмене препарата или уменьшении дозы.

II группа - с обычной чувствительностью к препарату. К ним относится большая часть пациентов. Они достигают терапевтического значения МНО на 5-6 сутки, имеют предсказуемый ответ на увеличение или уменьшение дозы, стабильны в период поддерживающей терапии.

III группа - больные со сниженной чувствительностью к варфарину, т.е. варфарин-резистентные. Для них характерны медленное увеличение МНО, «ригидность» при попытке изменить дозу и быстрое восстановление после отмены препарата.

В зависимости от чувствительности к варфарину алгоритм подбора дозы препарата может существенно отличаться (табл. 7). Представим себе, что стартовая доза препарата, как мы уже договаривались, 5 мг. При высокой чувствительности МНО, определенное на 3-й день приема, может составить 2-2,5. Из этого следует, что дозу варфарина необходимо уменьшить до 2,5 мг. Если МНО еще выше, более 2,5, придется отменить препарат на 1 день и продолжить его прием с дозы 2,5 мг. При МНО, определенном на 5-6 день приема, в интервале от 2,0 до 3,0, можно будет продолжить прием варфарина в суточной дозе 1,25-2,5 мг. Если МНО больше 3,0, следует отменить препарат на 1 день и продолжить его прием с дозы 1,25 мг. При МНО, определен-

ном на 7-8 день приема, равном 2,0-3,0, дозу следует сохранить. Но при высоком МНО, более 3,0, придется отменить прием на 1 день и продолжить вновь с дозы 1,25 мг через день.

При обычной чувствительности к варфарину МНО, определенное на 3-й день приема, как правило, составляет 1,5-2,0. В таком случае для продолжения лечения далее назначают 5-6,25 мг. Если на 5-6 день МНО по-прежнему 1,5-2,0, то доза должна быть увеличена до 6,25-7,5 мг. Если оно увеличилось до 2,0-3,0 - нужно оставить прежнюю дозу. При следующем определении, на 7-8 день, МНО может оставаться по-прежнему низким, 1,5-2,0. Тогда дозу варфарина нужно увеличить до 7,5-8,75 мг. При МНО в терапевтическом диапазоне 2,0-3,0 сохраняется прежняя доза, а если оно составляет 3,0-4,0, то доза препарата должна быть уменьшена на 30%. При МНО, превышающем 4,0, препарат отменяют на 1 день и продолжают прием с дозы на 30% меньше.

Наконец, у больных с низкой чувствительностью к варфарину МНО, определенное на 3-й день, обычно меньше 1,5. Доза варфарина увеличивается при этом до 6,25 мг. Если при определении на 5-6 день приема МНО по-прежнему меньше 1,5, назначают 7,5 мг, а если от 1,5 до 2,0 - то от 6,25 до 7,5 мг. При определении на 7-8 день, если МНО меньше 1,5, дозу увеличивают до 7,5-10 мг. Если показатель в пределах 1,5-2,0 - назначают 7,5-8,75 мг. Если в терапевтическом диапазоне - естественно, сохраняют прежнюю дозу. Далее - так же, как и при обычной чувствительности к варфарину: при МНО 3,0-4,0 доза препарата должна быть уменьшена на 30%, а при МНО, превышающем 4,0, препарат отменяют на 1 день и продолжают прием с дозы на 30% меньше.

Конечно, запоминать все эти схемы совершенно бессмысленно. А вот иметь под рукой соответствующую

таблицу очень полезно. После достижения необходимого уровня МНО, алгоритм дальнейшего наблюдения должен быть следующим: первое определение МНО - через 5-10 дней, второе - через 2 недели, третье - через 3 недели, четвертое и все последующие - через 4 недели. Важно контролировать МНО при смене серии препарата. Если при очередном определении полученное значение МНО находится в интервале от 1,8 до 3,5 (при целевом от 2,0 до 3,0) или от 2,2 до 3,7 (при целевом от 2,5-3,5), а признаков кровотечения или тромбоза нет, то сразу менять дозу не следует. Мы должны сделать это только в том случае, если при повторном исследовании через 3-4 дня значение МНО вновь окажется за рамками терапевтического диапазона.

Но если МНО высокий, скажем, в интервале от 5,0 до 9,0 (естественно, без кровотечения), следует пропустить 1-2 приема препарата и возобновить лечение при терапевтических значениях показателя. Если при этом МНО остается высоким, назначают витамин К<sub>1</sub> в дозе от 1 до 2,5 мг.

При еще более высоком МНО, более 9,0, следует пропустить 1 прием препарата и принимать витамин К<sub>1</sub> в дозе 5 мг. Если МНО сохраняет высокие значения на протяжении 24-48 часов, необходимо продолжить прием витамина К<sub>1</sub> в дозе от 1 до 2,5 мг и возобновить прием варфарина после нормализации МНО. При небольшом кровотечении, например, гематурии или носовом, прием препарата прекращают на 1-2 дня и назначают витамин К<sub>1</sub> в дозе 0,5 мг внутривенно или от 5 до 10 мг перорально. Витамин К<sub>1</sub> вводится внутривенно со скоростью не более 1 мг/мин вследствие угрозы развития анафилаксии. Если возникло жизнеугрожающее кровотечение, например, внутричерепное или желудочно-кишечное, необходимо прекратить прием препарата и назначить внутривенное введение витамина К<sub>1</sub> в дозе от 5 до 10 мг, которое при необходимости можно

Таблица 7.

#### Алгоритмы подбора дозы варфарина

	Степень гипокоагуляции и дозирование варфарина								
	Высокая чувствительность к варфарину			Обычная чувствительность к варфарину			Низкая чувствительность к варфарину		
	МНО		Дозы варф.	МНО		Дозы варф.	МНО		Дозы варф.
День 1*			5,0 мг			5,0 мг			5,0 мг
День 2	ИНП		5,0 мг	ИНП		5,0 мг	ИНП		5,0 мг
День 3	2,0-2,5	→	2,5 мг	1,5-2,0	→	5,0-6,25 мг	< 1,5	→	6,25 мг
	>2,5	→	O <sub>1</sub>						
День 5-6	2,0-3,0	→	1,25-2,5 мг	1,5-2,0	→	6,25-7,5 мг	< 1,5	→	7,5 мг
	>3,0	→	O <sub>2</sub>	2,0-3,0	→	5,0-6,25 мг	1,5-2,0	→	6,25-7,5 мг
День 7-8	2,0-3,0	→	Сохранить дозу	1,5-2,0	→	7,5-8,75 мг	< 1,5	→	7,5-10,0 мг
				2,0-3,0	→	Сохранить дозу	1,5-2,0	→	7,5-8,75 мг
			O <sub>2</sub>	3,0-4,0	→	Y <sub>1</sub>	2,0-3,0	→	Сохранить дозу
	>3,0	→		>4,0	→	O <sub>3</sub>	3,0-4,0	→	Y <sub>1</sub>
							>4,0	→	O <sub>3</sub>

где, \* - от начала терапии варфарином, ИНП - исследование не проводится, O<sub>1</sub> - отмена варфарина на 1 день, продолжение с дозы 2,5 мг, O<sub>2</sub> - отмена варфарина на 1 день, продолжение с дозы 1,25 мг, Y<sub>1</sub> - уменьшить дозу варфарина на 30%, O<sub>3</sub> - отмена варфарина на 1 день, продолжение с дозы на 30% меньше.

повторить, а также вводить внутривенно концентраты факторов II, IX, X или свежезамороженную плазму (15 мл/кг). При этом нужно помнить, что полный эффект витамина  $K_1$  наступает через 12-24 часа, а для восстановления свертывания требуется очень большой объем плазмы. Поэтому предпочтителен концентрат факторов свертывания. Кровотечение, кстати, может возникать и на фоне МНО в пределах терапевтического диапазона, что требует временного снижения целевого МНО до 1,5. В таких случаях необходимо исключать онкологическую патологию.

На фоне лечения варфарином могут возникать кожные некрозы. Это бывает в первые недели терапии, обычно у женщин. Такие некрозы возникают на бедрах, передней брюшной стенке, молочных железах. Проявляясь первоначально в виде экхимозов, т.е. банальных синяков на коже, они быстро прогрессируют в геморрагические буллы. Причиной считается быстрое снижение содержания протеина С при дефиците этого белка или высоких стартовых дозах варфарина. Еще одна возможная причина - т.н. мутация Лейдена, т.е. мутация гена, кодирующего V фактор свертывания крови. Она приводит к резистентности V фактора к одному из главных физиологических антикоагулянтов - активированному протеину С. Лечение кожных некрозов заключается в прекращении приема варфарина, введении витамина  $K_1$  или свежезамороженной плазмы, при возможности - концентрата протеина С. В дальнейшем варфарин может быть назначен только после точного выяснения причин некрозов.

Для того чтобы снизить вероятность осложнений при приеме варфарина, очень полезно иметь представление о факторах, ослабляющих и усиливающих его действие. Попробуем перечислить основные из них. Итак, ослабляют эффект варфарина:

- повышенное поступление витамина К с пищей, как это бывает, например, при вегетарианском питании, частом употреблении зеленого чая;
- стимуляция активности системы цитохрома P450 в печени, повышающей метаболизм варфарина, как это бывает при хроническом алкоголизме и приеме некоторых препаратов, в частности, гепатопротекторов;
- генетическая резистентность к варфарину;
- снижение катаболизма факторов II, VII, IX, X, протеинов С, S и витамина К при гипотиреозе;
- применение целого ряда медикаментозных средств, таких, как антациды, антигистаминные препараты, барбитураты, галоперидол, гризеофульвин, мепробамат, оральные контрацептивы, сукральфат, холестирамин, циклоспорин.

В свою очередь усиливают эффект варфарина:

- недостаточное поступление витамина К с пищей;
- недостаточная абсорбция витамина К в кишечнике при синдроме малабсорбции и обструкции желчевыводящих путей;
- недостаточная продукция витамина К в кишечнике вследствие применения антибиотиков;
- взаимодействие с циклом витамина К при приеме цефалоспоринов второго и третьего поколения;
- повышение катаболизма факторов II, VII, IX, X, протеинов С, S и витамина К при гипертиреозе;

- применение целого ряда медикаментов, таких, как аллопуринол, амиодарон, анаболические стероиды, аспирин, ацетаминофен, диазоксид, клофибрат, на-лидиксовая кислота, омепразол, пиразолон, ранитидин, симвастатин, стрептокиназа, сульфониламиды, тамоксифен, тиклодигаш, тиреоидные гормоны, толбутамид, урокиназа, хинидин, хлоралгидрат, цефокситин, циметидин.

Очень важной с клинической точки зрения является ситуация, когда больному, получающему варфарин, показано оперативное вмешательство. Антикоагулянт положено отменять за 5 дней до операции. Хирургические и диагностические процедуры, сопровождающиеся риском кровотечения, следует проводить на фоне субтерапевтической антикоагуляции при МНО 1,5 и менее, не назначая гепарин, учитывая низкий риск ТЭ в этот период. Возобновить лечение варфарином следует в обычной поддерживающей дозе вечером в день операции или на следующее утро при условии адекватного гемостаза. Если операцию или вмешательство приходится проводить на фоне повышенного МНО более 1,5, возможно назначение витамина  $K_1$  внутрь в низкой дозе, 1-2 мг, чтобы нормализовать МНО.

При лечении пациентов с высоким риском ТЭ во время перерыва в лечении варфарином возможно применение низкомолекулярного или нефракционированного гепарина в терапевтических дозах. Прекратить парентеральное введение антикоагулянтов можно не ранее, чем через 5 суток от возобновления приема варфарина, тогда, когда два последовательных значения МНО (т.е. два дня подряд) будут находиться хотя бы на нижней границе терапевтического диапазона. Небольшие малоинвазивные вмешательства, такие, как, например, удаление зубов, процедуры на каналах корня зуба, небольшие дерматологические операции, удаление катаракты, можно осуществлять, не отменяя варфарин при условии снижения МНО до нижней границы терапевтического диапазона и применения местных гемостатических средств.

Еще одна сфера применения варфарина - восстановление синусового ритма при продолжительности ФП 48 часов и более или ФП неизвестной давности. Известно, что у таких пациентов существенно возрастает риск т.н. нормализационных ТЭ. Варфарин перед кардиоверсией они должны получать не менее 3-х недель, причем эти 3 недели исчисляются не с момента назначения препарата, а с момента достижения терапевтического диапазона при определении МНО. После процедуры прием варфарина должен быть продолжен в течение не менее 4-х недель, вне зависимости от способа восстановления синусового ритма. Необходимость в его дальнейшем назначении определяется в соответствии со шкалой CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

Однако назначения варфарина при продолжительности пароксизма 48 часов и более можно избежать, если с помощью чреспищеводной эхокардиографии доказать, что в ушке ЛП нет тромбов или спонтанного контрастирования высокой степени. При этом назначать варфарин на 4 недели после кардиоверсии, естественно, все равно надо. В том случае, если тромб обнару-

жен, после трехнедельной антикоагуляции чреспищеводную эхокардиографию придется повторить.

Пожалуй, наиболее сложной клинической ситуацией, в которой варфарин используется как составная часть так называемой тройной терапии, является выполняемая больным с ФП коронароангиопластика со стентированием. Стратегия АТТ после стентирования для таких пациентов должна предусматривать и адекватную защиту от тромбоза стента, что достигается назначением двух антиагрегантов, аспирина и клопидогрела, и профилактику тромбоэмболических осложнений, для которой назначается варфарин.

Схема назначения этих препаратов (табл. 8) отличается большой вариативностью и зависит от трех важных обстоятельств: от риска кровотечений, определяемого по шкале HAS-BLED, от того, экстренным или плановым является вмешательство и от того, какой стент выбран для реваскуляризации: голометаллический или с лекарственным покрытием. Так, при плановом стентировании голометаллическим стентом у пациента с низким или средним риском кровотечения тройная терапия аспирином в суточной дозе 75-100 мг, клопидогрелом в дозе 75 мг и варфарином с МНО в интервале от 2,0 до 2,5 назначается на 1 месяц. Далее может быть оставлен только варфарин в виде монотерапии с МНО от 2,0 до 3,0. Если при плановом стентировании и низком или среднем риске кровотечения выбирается стент с лекарственным покрытием, то тройная терапия назначается на 3 месяца. Затем до 12 месяцев продолжается комбинированная терапия варфарином (МНО по-прежнему 2,0-2,5) и уже одним антиагрегантом. Обычно это клопидогрел в дозе 75 мг в сутки, реже - 100 мг в сутки аспирина. По истечении года остается только варфарин с МНО в обычном терапевтическом диапазоне.

В urgentной ситуации при стентировании по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) больному с низким или средним риском кровотечения вне зависимости от типа стента тройная терапия назначается на 6 месяцев. Далее еще в течение 6 месяцев продолжается комбинированная терапия варфарином с клопидогрелом или аспирином, после чего следует монотерапия варфарином. При высоком риске кровотечения (3 балла и более по шкале HAS-BLED) используются только стенты без лекарственного покрытия. Если процедура проводится в плановом порядке, тройная терапия назначается на 2-4 недели. Далее - только варфарин. В том случае, когда стентирование выполняется по поводу ОКС, в течение 4-х недель пациент получает тройную терапию, далее до истечения 12 месяцев антагонист витамина К с клопидогрелом или аспирином, после чего - только варфарин.

Думаю, для нас с вами очевидно: тройная терапия с ПА и двумя антиагрегантами сопряжена с очень высоким риском кровотечений. Откровенно говоря, не убежден, что польза такого лечения превышает его риск. Впрочем, есть основания полагать, что представления о тройной терапии вскоре изменятся.

Заканчивая ту часть нашей беседы, которая касается варфарина, хотел бы напомнить, что для определения МНО не обязательно обращаться в лабораторию. Для экспресс-анализа с помощью тестовых полосок существуют простые и удобные, хотя и довольно дорогие портативные приборы. Конечно, самостоятельное мониторирование МНО возможно только в том случае, если пациент или его родственник способен выполнять необходимые тесты. Важное значение имеет адекватное обучение и постоянный контакт с врачом. Приборы для экспресс-анализа должны иметь высокое качество и быть калиброванными.

**Таблица 8.**

**Стратегия антитромботической терапии при стентировании у больных с фибрилляцией предсердий**

РК	ХВ.	Стент	Схема лечения
Низкий или средний, HAS-BLED 0-2	ПВ	БП	1 месяц: тройная терапия варфарином (МНО 2,0-2,5) + аспирином $\leq 100$ мг/сут + клопидогрелом 75 мг/сут. Пожизненно: варфарин (МНО 2,0-3,0) в виде монотерапии.
	ПВ	СП	3 мес: тройная терапия варфарином (МНО 2,0-2,5) + аспирином $\leq 100$ мг/сут + клопидогрелом 75 мг/сут. До 12 мес: комбинированная терапия варфарином (МНО 2,0-2,5) и клопидогрелом 75 мг/сут (или аспирином 100 мг/сут). Пожизненно: варфарин (МНО 2,0-3,0).
	ОКС	СП / БП	6 мес: тройная терапия варфарином (МНО 2,0-2,5) + аспирином $\leq 100$ мг/сут + клопидогрелом 75 мг/сут. До 12 мес: комбинированная терапия варфарином (МНО 2,0-2,5) и клопидогрелом 75 мг/сут (или аспирином 100 мг/сут). Пожизненно: варфарин (МНО 2,0-3,0).
Высокий, HAS-BLED $\geq 3$	ПВ	БП	2-4 недели: тройная терапия варфарином (МНО 2,0-2,5) + аспирином $\leq 100$ мг/сут + клопидогрелом 75 мг/сут. Пожизненно: варфарин (МНО 2,0-3,0).
	ОКС	БП	4 недели: тройная терапия варфарином (МНО 2,0-2,5) + аспирином $\leq 100$ мг/сут + клопидогрелом 75 мг/сут. До 12 мес: комбинированная терапия варфарином (МНО 2,0-2,5) и клопидогрелом 75 мг/сут (или аспирином 100 мг/сут). Пожизненно: варфарин (МНО 2,0-3,0).

где, РК - риск кровотечений, ХВ - характер вмешательства, ПВ - плановое вмешательство, ОКС - острый коронарный синдром, БП и СП - без покрытия и с покрытием



## НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Теперь мы можем перейти к обсуждению новых ПА, имеющих целый ряд существенных преимуществ в сравнении с антагонистами витамина К и радикально изменивших наши представления об АТТ у больных с неклапанной ФП. Речь пойдет о прямых ингибиторах тромбина, таких как дабигатрана этексилат, и прямых ингибиторах фактора Ха, таких как аписабан, бетриксабан, ривароксабан и эдоксабан. В отличие от антагонистов витамина К, которые блокируют образование нескольких активных витамин К-зависимых факторов свертывания крови, II-го, VII-го, IX-го и X-го, эти препараты блокируют активность только одного этапа коагуляции. В настоящее время в России зарегистрированы три новых ПА: аписабан (Эликвис®), дабигатрана этексилат (Прадакса®) и ривароксабан (Ксарелто®). Следовательно, именно о них мы и будем говорить в первую очередь, придерживаясь, конечно, новых российских рекомендаций по диагностике и лечению ФП. Однако во время работы над этой лекцией на конгрессе Американской ассоциации сердца в Далласе были доложены результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности варфарина и эдоксабана. Конечно, мы обязательно поговорим и об этом препарате.

Появление в нашем арсенале новых ПА вполне можно назвать революцией: ведь они обладают целым рядом принципиально важных преимуществ перед антагонистами витамина К. К ним следует отнести сравнимую эффективность в отношении профилактики ИИ и ТЭ при большей безопасности в отношении риска больших кровотечений, в частности, геморрагического инсульта; тенденцию к снижению смертности; меньшее взаимодействие с другими лекарствами и пищевыми продуктами; отсутствие необходимости постоянного контроля над показателями свертываемости крови. Последнее обстоятельство, как я уже говорил ранее, представляется особенно важным для России: у нас при лечении варфарином проблемы с контролем МНО особенно велики. Что ж, перейдем к обсуждению каждого из новых ПА. Делать мы это будем с соблюдением той очередности, с которой заканчивались масштабные многоцентровые исследования их эффективности и безопасности в сравнении с варфарином, после чего они были рекомендованы к применению FDA, Европейским агентством по лекарствам и Фармкомитетом России.

### *Дабигатрана этексилат*

Следовательно, начнем с дабигатрана этексилата. Мы смело можем называть торговые названия новых ПА, т.к. они еще достаточно долго, до тех пор, пока не закончится патентное право, будут уникальными. Итак, торговое название дабигатрана этексилата - Прадакса®.

Это низкомолекулярное пролекарство, не обладающее фармакологической активностью. Однако после приема внутрь дабигатрана этексилат быстро всасывается и путем гидролиза, катализируемого эстеразами,

превращается в дабигатран, конкурентный обратимый прямой ингибитор тромбина. Максимальная концентрация в плазме достигается через 1/2-2 часа после приема, а время полувыведения составляет 12-14 часов. На 80% дабигатран выводится почками. Он практически не взаимодействует с продуктами и сравнительно мало взаимодействует с лекарствами.

Эффективность и безопасность дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином изучалась в исследовании «RE-LY» (Stuart J. Connolly et al., 2009). В нем участвовал 951 центр из 44 стран мира. Всего было включено 18113 пациентов с ФП (примерно поровну с пароксизмальной, персистирующей и хронической) и хотя бы одним из следующих факторов риска: ИИ или ТИА в анамнезе, ФВ 40% и менее, ХСН II ф.кл. и более, возраст 75 лет и более. Для больных в возрасте от 65 до 74 лет, было необходимо наличие одного из следующих ФР: сахарный диабет, АГ, ИБС. Средняя сумма баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> составила 2,1. Критериями исключения были гемодинамически значимые пороки сердца, протезы клапанов, первые две недели после инсульта или 6 месяцев после тяжелого инсульта, а также внутримозговое кровоизлияние в анамнезе, клиренс креатинина менее 30 мл/мин и активные заболевания печени.

Со стандартным лечением варфарином в исследовании сравнивалась эффективность и безопасность двух доз дабигатрана этексилата: 110 и 150 мг 2 раза в сутки. В качестве показателя, отражающего адекватность антикоагулянтной терапии варфарином, оценивалось время нахождения МНО в границах терапевтического диапазона. Оно составило в среднем 64%. Исследование продолжалось около двух лет. Первичной совокупной конечной точкой эффективности была суммарная частота развития инсультов, как ишемических, так и геморрагических, а также системных ТЭ. Первичной конечной точкой безопасности были так называемые большие геморрагические осложнения, т.е. геморрагические инсульты и желудочно-кишечные кровотечения. Результаты исследования оказались следующими.

Дабигатран в дозе 300 мг в сутки оказался более эффективным в отношении снижения частоты инсультов и системных ТЭ: 134 пациента (1,11% в год) в группе дабигатрана и 199 пациентов (1,69% в год) в группе варфарина: относительный риск (ОР) 0,66;  $p < 0,001$ . При этом в группе дабигатрана было отмечено достоверное снижение частоты ИИ или инсульта неуточненной этиологии (0,92 и 1,20% в год соответственно,  $p = 0,03$ ). Дабигатран в суточной дозе 220 мг не отличался по эффективности от варфарина: частота инсультов и системных ТЭ 182 (1,53% в год) в основной группе и 199 (1,69% в год) в контрольной (ОР 0,91;  $p = 0,34$ ). Большие кровотечения чаще отмечались в группе варфарина, но достоверно их было меньше лишь в группе с низкой дозой дабигатрана. При этом геморрагический инсульт развивался достоверно реже при использовании обеих дозировок дабигатрана: у больных, получавших 220 мг в сутки - на 69%, в группе получавших 300 мг - на 74%. В то же время у получавших дабигатран по 150 мг

дважды в сутки было статистически значимо больше желудочно-кишечных кровотечений. Частота смерти от всех причин снижалась, но недостоверно, а сердечно-сосудистая смертность достоверно снижалась при лечении дабигатраном в дозе 300 мг в сутки. В группах больных, принимавших дабигатран этексилат, было выявлено большее число ИМ: недостоверное для дозы 220 мг в сутки и достоверное для дозы 300 мг. Основным побочным действием при приеме прямого ингибитора тромбина была диспепсия (более 11% случаев).

В рамках анализа результатов исследования «RE-LY» был проведен ряд весьма интересных субисследований (S.J.Connolly et al, 2009; M.D.Ezekowitz et al., 2010; L.Wallentin et al., 2010). Одно из них касалось сравнительной оценки эффективности дабигатрана и варфарина в группах с разным временем нахождения МНО в границах терапевтического диапазона на фоне приема антагониста витамина К. Существенных отличий в этих группах от результатов основного исследования получено не было. Точно так же не оказалось отличий в группах с разным количеством баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>. Еще один субанализ (R.Nagarakanti et al., 2011) касался пациентов, которым за период проведения исследования RE-LY выполнялась кардиоверсия. Таких оказалось 1270, общее количество кардиоверсий - 1983 (в группах с низкой дозой дабигатрана, высокой дозой и варфарином соответственно 647, 672 и 664 процедуры). У большинства длительность приема ПА составляла не менее трех недель.

Части больных перед кардиоверсией проводилась чреспищеводная эхокардиография. В рамках этого субанализа не было выявлено различий ни в частоте обнаружения тромбоза ЛП перед процедурой, ни в частоте тромбоэмболических осложнений в течение 30 дней после кардиоверсии (0,8%, 0,3% и 0,6% соответственно). Частота инсультов и системных ТЭ была одинаковой вне зависимости от использования чреспищеводного ультразвукового исследования. Одинаково низкой в течение 30 дней после проведения кардиоверсии оказалась и частота больших кровотечений. Таким образом, дабигатран стал разумной альтернативой варфарину у больных, которым выполняется кардиоверсия.

Несколько настораживают, правда, результаты недавно опубликованного исследования (L. Di Biase et al., 2013), в котором определялась частота тромбов ушка ЛП по данным чреспищеводной эхокардиографии перед электрической кардиоверсией или аблацией у пациентов, принимавших разные ПА. Всего в исследование было включено 487 больных, из которых 209 принимали варфарин, 149 - дабигатран, 129 - ривароксабан. Все пациенты принимали ПА не менее 30 дней перед исследованием. Тромб в ушке ЛП был выявлен у 2 больных, получавших варфарин (0,96%), у 10 получавших дабигатран (6,7%) и у 1 получавшего ривароксабан (0,78%). Различия оказались статистически достоверными. ОР наличия тромба для дабигатрана в сравнении с варфарином составил 4,6 ( $p = 0,003$ ), а для дабигатрана в сравнении с ривароксабаном 6,2 ( $p = 0,002$ ).

Не существует единой точки зрения и по поводу возможности на фоне приема дабигатрана интервенционного лечения ФП: изоляции устьев легочных вен. Так, например, в сравнительно небольшом исследовании (H.Ichiki et al., 2013) авторы сравнили частоту асимптомных церебральных микротромбоэмболий, выявляемых с помощью магнитнорезонансной томографии, проведенной на следующий день после радиочастотной катетерной аблации у 180 пациентов, получавших варфарин, и у 30 получавших дабигатран. Новые микротромбоэмболии были выявлены на фоне приема варфарина в 10% случаев, на фоне приема дабигатрана - в 26% случаев. Различия были статистически достоверны. Кроме того, достоверно различалась и частота случаев гемоперикарда, потребовавших перикардиоцентеза: 2,5% и 11,1% соответственно.

С другой стороны, можно привести данные недавно опубликованного мета-анализа (P.D.Swaminathan et al., 2013). Он объединил результаты 9 исследований с участием 3552 пациентов, которым выполнялась катетерная аблация по поводу ФП. В этих исследованиях прием дабигатрана прекращался за день до процедуры или в день процедуры, прием варфарина не прекращался. Протокол соблюдался во всех исследованиях, за исключением одного для каждого препарата. Результаты оказались следующими. ОР больших кровотечений составил 1,17 ( $p = 0,56$ ), ТЭ - 2,12 ( $p = 0,13$ ), т.е. достоверных отличий не было. При этом количество небольших кровотечений при использовании дабигатрана оказалось достоверно меньшим: ОР 0,63 ( $p = 0,01$ ). Авторы делают вывод о безопасности использования дабигатрана при аблации, особенно если больные уже принимают препарат. Таким образом, вопрос о безопасности препарата при интервенционном лечении ФП пока остается открытым. Думаю, что определяющее значение будет иметь грамотно сформулированный корректный протокол лечения дабигатраном, предусматривающий своевременную краткую отмену препарата и такое же своевременное возобновление терапии.

Довольно бурно обсуждается в литературе выявленное в исследовании «RE-LY» увеличение количества ИМ на фоне лечения дабигатраном, которое мы уже коротко обсуждали. Дополнительный анализ электрокардиограмм включенных больных позволил найти неучтенные ИМ, которые были выявлены по динамике ЭКГ. В результате обнаруженные ранее различия исчезли. Тем не менее, обсуждение ассоциации лечения дабигатраном с увеличением риска ОКС с высказыванием противоположных точек зрения продолжается. Вполне логичным выглядит предположение о том, что варфарин обладает большим защитным эффектом в отношении ИМ, чем дабигатран.

В то же время весьма настораживают результаты мета-анализа 11 исследований (R.Artang et al., 2013) с включением почти 40.000 пациентов, получавших по разным показаниям три разных прямых ингибитора тромбина, включая дабигатран и ксимелатран, в сравнении с варфарином. Авторы мета-анализа констатируют достоверное увеличение числа ИМ у получавших прямые ингибиторы

тромбина и высказывают предположение о том, что выявленные различия являются класс-эффектом этой группы препаратов. В подтверждение своего предположения они приводят результаты другого своего мета-анализа: 8 исследований с включением почти 70.000 больных, в которых с варфарином сравнивалась эффективность различных ПА и антиагрегантов. Достоверных различий по частоте ИМ в этом мета-анализе получено не было.

Так или иначе, однозначного ответа на вопрос о взаимосвязи лечения дабигатраном и риском ИМ не существует. Можно не сомневаться в том, что по этому поводу будут проводиться дополнительные исследования. А пока, видимо, больным, перенесшим недавно ОКС, назначать дабигатран не стоит.

Итак, для профилактики ТЭ при ФП основной дозой дабигатрана этексилата являются 150 мг дважды в сутки. Применять препарат с осторожностью, а также использовать его более низкую дозу 110 мг дважды в сутки, следует:

- при высоком риске кровотечений (индексе HAS-BLED  $\geq 3$ );
- при умеренно выраженной почечной недостаточности с клиренсом креатинина от 30 до 49 мл/мин;
- при наличии лишь 1 неосновного клинически значимого ФР инсульта;
- при одновременном применении препарата с сильными ингибиторами Р-гликопротеина, такими, как амиодарон, хинидин и верапамил (сочетание с дронадароном противопоказано);
- при наличии гастрита, эзофагита или гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;
- при возрасте пациентов 75-80 лет, с особой осторожностью - при возрасте более 80 лет.

Определение клиренса креатинина необходимо у всех пациентов перед началом лечения препаратом Прадакса®. Дабигатран противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек: при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин. Во время лечения необходимо оценивать функцию почек в тех клинических ситуациях, когда можно подозревать снижение почечной функции. У пожилых пациентов (старше 75 лет) и у пациентов с нарушением функции почек необходимо оценивать их функцию не менее одного раза в год.

В заключение обсуждения первого из новых ПА, дабигатрана этексилата, позволю себе сугубо практический совет. Дело в том, что большинство лабораторий, во всяком случае, пока, для определения клиренса креатинина требует от пациента собирать суточную мочу. Между тем, располагая значением креатинина плазмы крови, вы без труда самостоятельно рассчитаете клиренс креатинина по одной из известных формул. Можно использовать, например, общепринятую формулу Кокрофта-Голта:

$$1,228 \times \frac{[140 - \text{возраст}] \times \text{вес тела (кг)} \times 0,85}{\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}}$$

Для самых ленивых - упрощенная формула. Ее, как правило, бывает вполне достаточно:

$$\frac{[140 - \text{возраст}] \times \text{вес тела (кг)}}{\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}}$$

### Ривароксабан

Следующий из новых ПА, о котором мы должны поговорить, это ривароксабан. Его торговое название Ксарелто®. Ривароксабан - прямой специфический селективный ингибитор Ха фактора, катализирующего преобразование протромбина в тромбин. Он не оказывает прямого действия на тромбин, а регулирует образование тромбина посредством ингибирования фактора Ха. Его максимальная концентрация в плазме достигается через 2-4 часа после приема, время полувыведения составляет 11-13 часов. Как и дабигатрана этексилат, ривароксабан минимально взаимодействует с продуктами и в еще меньшей степени - с лекарствами. 1/3 препарата выводится почками в виде неизменной активной субстанции. 2/3 метаболизирует в печени, после чего, уже в виде неактивного метаболита, половина подвергается гепатобилиарной элиминации, а половина выводится с мочой.

Эффективность и безопасность ривароксабана в сравнении с варфарином изучалась в исследовании «ROCKET-AF» (Manesh R. Patel et al., 2011). В нем участвовало 1178 центров из 45 стран, в том числе и наш Северо-Западный центр диагностики и лечения аритмий. Всего было включено 14264 пациента с ФП в возрасте 18 лет и старше. Критериями включения были наличие в анамнезе ИИ, ТИА, системной ТЭ вне ЦНС или двух и более из следующих факторов: ХСН или ФВ 35% и менее, АГ, возраст 75 лет и старше, сахарный диабет. Доля больных, имевших только два перечисленных фактора риска, была ограничена до 10%. ИИ, ТИА или системную ТЭ до включения в исследование перенесли более половины пациентов (55%). Средняя сумма баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> составила 3,5, т.е., если помните, существенно больше, чем в исследовании «RE-LY» с дабигатраном.

Критериями исключения были гемодинамически значимый митральный стеноз, протезы клапанов сердца, внутримозговые кровоизлияния в анамнезе, инвазивный инсульт в ближайшие 3 месяца, любой инсульт в ближайшие 2 недели или ТИА в ближайшие 3 суток, клиренс креатинина менее 30 мл/мин, клинически значимые заболевания печени. В группе ривароксабана больные получали 20 мг препарата 1 раз в сутки или 15 мг 1 раз в сутки при клиренсе креатинина от 30 до 49 мл/мин. Для группы варфарина целевой диапазон МНО был от 2,0 до 3,0. Время нахождения МНО в границах терапевтического диапазона - в среднем 55%. Продолжительность исследования составила около 42 месяцев. Первичной конечной точкой эффективности являлась суммарная частота ишемического, геморрагического инсультов и артериальных ТЭ, а первичной конечной точкой безопасности - суммарная частота больших и имеющих клиническое значение небольших кровотечений.

Анализ «в соответствии с лечением по протоколу», когда неблагоприятные исходы учитывались у всех без исключения рандомизированных в соответствии с протоколом больных, показал, что инсульт или системная ТЭ развились у 188 пациентов группы ривароксабана (1,7% в год) и у 241 пациента группы варфарина (2,2% в год). ОР в группе ривароксабана составил 0,79;



$p < 0,001$  для гипотезы о не меньшей эффективности. Таким образом, ривароксабан оказался сопоставимым по эффективности с варфарином.

В популяции «в соответствии с проводимым лечением» инсульт или системная ТЭ развились у 189 пациентов группы ривароксабана (1,7% в год) и у 243 пациентов группы варфарина (2,2% в год). ОР составил 0,79;  $p = 0,01$  для гипотезы о большей эффективности, т.е. в этой популяции больных ривароксабан оказался более эффективным, чем варфарин.

Среди всех рандомизированных пациентов в популяции «в соответствии с назначенным лечением» первичные исходы наблюдались у 296 (2,1% в год) человек в группе ривароксабана и у 306 (2,4% в год) человек в группе варфарина. ОР составил 0,88;  $p < 0,001$  для гипотезы о не меньшей эффективности,  $p = 0,12$  для гипотезы о большей эффективности. Таким образом, при таком анализе ривароксабан оказался не менее эффективным, чем варфарин.

В период лечения в популяции «в соответствии с назначенным лечением» частота инсульта или системных ТЭ в группе ривароксабана оказалась достоверно ниже, чем в группе варфарина: соответственно 188 случаев (1,7% в год) и 240 случаев (2,2% в год),  $p = 0,02$ .

При анализе вторичных конечных точек эффективности была выявлена тенденция к снижению смертности от всех причин в группе ривароксабана: 2,95% против 3,53% в группе варфарина ( $p = 0,073$ ). Отдельный анализ частоты ИИ в группах ривароксабана и варфарина достоверных различий не выявил (1,34 и 1,42 на 100 пациенто/лет, соответственно;  $p = 0,58$ ).

Частота первичной конечной точки безопасности оказалась одинаковой в группах ривароксабана и варфарина, и составила соответственно 14,9 и 14,5% в год (ОР = 1,03;  $p = 0,44$ ). Частота больших кровотечений существенно не различалась: 3,6 и 3,4% в год соответственно ( $p = 0,58$ ). В то же время внутричерепные кровотечения возникали достоверно реже в группе ривароксабана: соответственно 0,5 и 0,7% в год (ОР 0,67;  $p = 0,02$ ). С другой стороны, крупные кровотечения из желудочно-кишечного тракта достоверно чаще отмечались в группе ривароксабана (3,2 и 2,2% в год соответственно;  $p < 0,001$ ). В связи с этим не могу не поделиться важным для меня с клинической точки зрения соображением, касающемся и ривароксабана, и дабигатрана, при использовании которого, как вы помните, тоже было достоверно меньше внутричерепных и больше желудочно-кишечных кровотечений. Дело в том, что, в отличие от геморрагического инсульта, желудочно-кишечное кровотечение представляется мне вполне разрешимой клинической ситуацией для большинства пациентов. Поэтому выявленная взаимосвязь - важное преимущество новых ПА.

Кратко подводя итог, можно заключить, что ривароксабан как минимум не менее эффективен и при этом более безопасен, чем варфарин. Пока не получено твердых доказательств относительно того, что ривароксабан превосходит или хотя бы не уступает варфарину по эффективности и безопасности при кардиоверсии и интервенционном лечении ФП. Впрочем, имеющиеся к настоящему времени на этот счет дан-

ные можно признать обнадеживающими. Приведем в качестве примера субанализ исследования «ROCKET-AF» (J.P.Piccini, 2012), в котором оценивалась эффективность и безопасность ривароксабана в сравнении с варфарином у больных, которым выполнялась кардиоверсия или радиочастотная абляция. Всего 321 такому пациенту было выполнено 460 процедур кардиоверсии или абляции: 143 больным была выполнена 181 электрическая кардиоверсия, 142 - 194 фармакологических кардиоверсий, 79 - 85 процедур абляции ФП. 80% пациентов (256 из 321) получали терапию в соответствии с рандомизацией в день процедуры. Только 24 больных (по 12 в группах ривароксабана и варфарина) в течение 24 часов перед процедурой получали низкомолекулярные гепарины. Результаты исследования оказались весьма позитивными: группы ривароксабана и варфарина не различались по частоте инсультов и системных ТЭ, сердечно-сосудистой и общей смертности, а также госпитализациям.

Вполне оптимистически выглядят результаты проведенного недавно мета-анализа 11 исследований эффективности и безопасности ривароксабана в сравнении с варфарином у пациентов в ходе катетерной абляции ФП (S.R.Gangireddy et al., 2013). В этом мета-анализе оценивались такие тромбоэмболические осложнения, как ИИ, ТИА и ТЭ легочной артерии, а также кровотечения, в числе которых учитывались все эпизоды больших кровотечений, потребовавших гемотрансфузии, и небольшие кровотечения, включающие гемоперикард, бедренную гематому и кровотечения из желудочно-кишечного тракта. Всего были проанализированы результаты у 634 пациентов, получавших ривароксабан, и у 479 пациентов, получавших варфарин. Ривароксабан в последний раз принимался за 12-48 часов перед процедурой, возобновлялся прием через 6-24 часа после абляции. У 224 больных (35%) прием не прерывался.

Мета-анализ продемонстрировал следующие результаты. Общая частота эмболических событий между группами ривароксабана и варфарина достоверно не различалась (1,7% и 1,5% соответственно). Совокупная частота кровотечений составила 11,5% в группе ривароксабана и 10,5% в группе варфарина и тоже не различалась. Авторы работы считают, что ривароксабан может быть безопасной альтернативой варфарину для антикоагуляции пациентов, подвергающихся катетерной абляции при ФП, полагая, что исследования в этом направлении должны быть продолжены. Нам остается только согласиться с ними.

Еще одна позитивная новость, касающаяся ривароксабана, связана с возможностью его использования для лечения тромбозов глубоких вен и ТЭ ветвей легочной артерии. Напомню, что из всех ТЭ именно последняя является наиболее частой при ФП после ИИ. В России применение ривароксабана по этим показаниям зарегистрировано в августе 2013 г., и он стал единственной пока альтернативой варфарину. Основанием для этого послужили результаты исследования «EINSTEIN», но нас с вами интересует та ветвь этого исследования, в которую включались пациенты именно с ТЭ легочной артерии. Она получила название



«EINSTEIN PE» (H.R.Büller et al., 2012). Всего было включено 4832 больных, из которых 2419 получали ривароксабан, а 2413 - стандартную терапию эноксапарин и варфарином.

Ривароксабан назначался в течение первых 3-х недель лечения в дозе 15 мг дважды в сутки, далее 20 мг 1 раз в сутки. В контрольной группе пациенты получали подкожные инъекции эноксапарина в дозе 1 мг/кг массы тела 2 раза в сутки с последующим пероральным приемом антагониста витамина К (варфарина или аценокумарола) с коррекцией дозы для поддержания терапевтического значения МНО (целевое значение 2,5, диапазон 2,0-3,0). Эноксапарин отменяли после того, как значение МНО по результатам по крайней мере двух последовательных измерений с интервалом не менее 24 часов составляло 2,0 или выше, и пациент получал терапию эноксапарин в течение по крайней мере 5 дней. На основании решения врача-исследователя исходно выбиралась длительность лечения: 3, 6 или 12 месяцев. Первичной конечной точкой эффективности была совокупность тромбозов глубоких вен и ТЭ легочной артерии с клиническими проявлениями, с летальным исходом или без него. Первичную конечную точку безопасности составили большие и прочие клинически значимые кровотечения.

В течение года наблюдения не было выявлено различий по эффективности (первичная конечная точка) между ривароксабаном и стандартной терапией: соответственно 2,1% и 1,8%. ОР составил 1,12. Таким образом, с высокой степенью достоверности была подтверждена гипотеза о том, что ривароксабан не менее эффективен, чем антагонисты витамина К. Эффективность лечения первых 400 включенных в «EINSTEIN-PE» пациентов оценивали дополнительно по результатам повторной визуализации легких через 3 недели терапии с помощью КТ или перфузионной сцинтиграфии. Эти исследования продемонстрировали полное исчезновение тромба у 41% пациентов, уменьшение его размеров - у 47%, отсутствие изменений - 12%. Ухудшения обструкции сосудов не было, как не было отмечено и различий в скорости лизирования тромба при использовании ривароксабана или эноксапарина с антагонистами витамина К.

Частота событий, соответствующих первичной конечной точке безопасности (большие кровотечения и прочие клинически значимые кровотечения), была схожей: 10,3% на фоне приема ривароксабана и 11,4% в контрольной группе (ОР - 0,90;  $p = 0,23$ ). Однако частота больших кровотечений в группе ривароксабана была достоверно меньше: 1,1% против 2,2% (относительный риск - 0,49;  $p = 0,003$ ). Таким образом, можно утверждать, что ривароксабан, будучи не менее эффективным и более безопасным, чем стандартная терапия, становится очевидной альтернативой еще и в лечении и профилактике ТЭ легочной артерии, весьма частого осложнения у пациентов с ФП. Схема назначения ривароксабана в этой клинической ситуации не вполне обычна. Напомню, что в течение 3-х недель пациент получает 15 мг препарата дважды в сутки, далее - 20 мг 1 раз в сутки.

Что же касается большинства клинических ситуаций, т.е. профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП, основной дозой ривароксабана является 20 мг один раз в сутки. В отличие от всех остальных новых ПА, применение которых не связано с пищей, ривароксабан принимается вместе с едой. Такой прием существенно увеличивает его концентрацию в плазме крови. Однократный в сутки прием - это, пожалуй, достаточно важное преимущество препарата. Во всяком случае, по приверженности к лечению ривароксабан существенно опережает и дабигатран, и, тем более, варфарин. Применять препарат с осторожностью, а также использовать его более низкую дозу 15 мг в сутки, следует:

- при высоком риске кровотечений (индексе HAS-BLED  $\geq 3$ );
- при хронической почечной недостаточности с клиренсом креатинина от 15 до 49 мл/мин (при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин ривароксабан не назначают);
- при одновременном применении препарата с сильными ингибиторами CYP3A4 и Р-гликопротеина, такими, как кетоконазол, ритонавир, дифенин, карбамазепин, антибиотики кларитромицин и эритромицин.

Осторожность необходима также при лечении больных с повышенным риском кровотечения (в т.ч. при врожденных и приобретенных заболеваниях, приводящих к кровотечениям), плохо контролируемой АГ, язвенной болезнью желудочно-кишечного тракта в стадии обострения (или с недавно перенесенным обострением), сосудистой ретинопатией, недавно перенесенными кровоизлияниями и операциями, в т.ч. нейрохирургическими и офтальмологическими.

#### **Апиксабан**

Перейдем к следующему из новых ПА, апиксабану. Это несколько менее известный для нас препарат, чем дабигатран и ривароксабан. Он был зарегистрирован в России лишь в 2013 г. под торговым названием Эликвис®.

Апиксабан - нейтральный бициклический пирозол, он не является пролекарством. Это, так же как и ривароксабан, прямой специфический селективный ингибитор Ха фактора, катализирующего преобразование протромбина в тромбин. Соответственно, он тоже не оказывает прямого действия на тромбин, а регулирует образование тромбина посредством ингибирования фактора Ха. Его биодоступность составляет 50%, а связывание с белками плазмы - 87%. Максимальная концентрация в плазме достигается через 3-4 часа после приема, время полувыведения составляет 12 часов. 27% апиксабана элиминируется почками, он не имеет активных циркулирующих метаболитов. Препарат минимально взаимодействует с продуктами и лекарствами.

Эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с варфарином изучалась в исследовании «ARISTOTLE» (C.B.Granger et al., 2011). В нем участвовало более 1000 центров из 40 стран мира (мы тоже принимали участие в этом исследовании), был включен 18201 пациент с фибрилляцией или трепетанием предсердий 18 лет и старше. Критерии включения - по крайней мере один из следующих: возраст 75 лет и бо-

лее, наличие в анамнезе ИИ, ТИА или системной ТЭ вне ЦНС, клиника ХСН в предшествующие 3 месяца или ФВ 40% и менее, АГ или сахарный диабет, требующие медикаментозной коррекции.

Критериями исключения были умеренный или тяжелый митральный стеноз, протезы клапанов, внутричерепное кровоизлияние в анамнезе, первая неделя после ИИ, прием ацетилсалициловой кислоты в дозе более 165 мг в сутки или в комбинации с клопидогрелом, клиренс креатинина менее 25 мл/мин, выраженное заболевание печени. Средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> составил 2,1. ИИ, ТИА или системную ТЭ до включения в исследование перенесли 19% пациентов. Ранее принимали варфарин 57% больных, 31% при включении принимал аспирин.

Первичной конечной точкой эффективности была суммарная частота любого инсульта и системных ТЭ. Вторичной конечной точкой - смерть от всех причин. Первичной конечной точкой безопасности были большие кровотечения. Средняя продолжительность исследования составила 1,8 лет.

Большинству больных апиксабан назначался в дозе 5 мг дважды в сутки. 2,5 мг 2 раза в сутки назначалось при наличии по меньшей мере двух из следующих критериев: возраст 80 лет и более, масса тела 60 кг и менее, креатинин сыворотки 133 мкмоль/л и более. В группе варфарина среднее время нахождения МНО в границах терапевтического диапазона составило 64%.

Результаты исследования оказались следующими. Частота первичной конечной точки эффективности за период наблюдения в группе апиксабана оказалась достоверно ниже, чем у больных, принимавших варфарин: соответственно 1,27% против 1,6% в год (ОР 0,79;  $p = 0,01$ ). Таким образом, апиксабан, как и дабигатран в максимальной дозе, оказался более эффективным для профилактики ТЭ, чем варфарин.

Кроме того, частота геморрагического инсульта, одного из компонентов первичной конечной точки, также была ниже в группе апиксабана: 0,24% против 0,47% в год соответственно (ОР 0,51;  $p < 0,001$ ). Частота такой важной вторичной конечной точки эффективности, как смертность от всех причин, тоже оказалась достоверно ниже в группе апиксабана: 3,52% против 3,94% в год соответственно (ОР 0,89;  $p = 0,047$ ). Частота первичной конечной точки безопасности в группах апиксабана и варфарина составила 2,13% и 3,09% в год соответственно (ОР 0,69;  $p < 0,001$ ). Анализ структуры кровотечений показал достоверное снижение ОР внутричерепных геморрагий на 58% ( $p < 0,001$ ). Частота кровотечений из желудочно-кишечного тракта оказалась одинаковой в группах апиксабана и варфарина и составляла 0,76 и 0,86% в год соответственно (ОР 0,89;  $p = 0,37$ ). Таким образом, апиксабан, так же как и дабигатран с ривароксабаном, достоверно снижал риск геморрагических инсультов, но в отличие от последних не увеличивал при этом риск кровотечений из желудочно-кишечного тракта. По частоте ИИ и инсульта неуточненной этиологии разницы в группах апиксабана и варфарина обнаружено не было: 0,97 и 1,05% в год соответственно (ОР 0,92;  $p = 0,42$ ). Не было и достоверных различий между группами по частоте ИМ.

Как нетрудно заметить, апиксабан в ближайшее время вполне способен составить конкуренцию таким более известным препаратам, как дабигатран и ривароксабан. К сожалению, не получено пока убедительных данных об эффективности и безопасности апиксабана в таких важных для нас клинических ситуациях, как кардиоверсия и катетерная абляция при ФП, за исключением, может быть, единственного совсем недавно опубликованного субанализа исследования «ARISTOTLE» (G.Flaker et al., 2013). В нем анализируются результаты 743 кардиоверсий, выполненных 540 пациентам, из которых 265 получали апиксабан, а 275 - варфарин. 75% кардиоверсий было выполнено в течение 1 года. Группы не отличались между собой по основным характеристикам. В течение 30 дней после кардиоверсии не было диагностировано ИИ или системных ТЭ ни у одного из больных. По одному пациенту из каждой группы перенесли ИМ и большое кровотечение, умерло по 2 больных в обеих группах. Авторы делают вывод об одинаковой эффективности и безопасности апиксабана и варфарина при кардиоверсии.

Еще одно весьма интересное исследование под названием «AMPLIFY», результаты которого опубликованы также в 2013 г. (G.Agnelli et al., 2013), напоминает «EINSTEIN PE» с ривароксабаном, которое мы обсуждали, и касается эффективности и безопасности апиксабана в сравнении со стандартной терапией эноксапарином и варфарином при острых венозных тромбозах. У значительной части пациентов, которые принимали участие в этом исследовании, были ТЭ ветвей легочной артерии. Всего было включено 5395 больных, из которых 2691 (в т.ч. 930 с ТЭ легочной артерии) получал апиксабан, сначала 10 мг дважды в сутки в течение недели, а затем 5 мг дважды в сутки в течение 6 месяцев. 2704 пациента (в т.ч. 906 с ТЭ легочной артерии) получали сначала эноксапарин в дозе 1 мг/кг массы тела подкожно дважды в сутки, затем варфарин. Первичной конечной точкой эффективности были рецидивы симптомных венозных тромбозов или связанные с ними смерти. Первичной конечной точкой безопасности были большие кровотечения, а также большие кровотечения в сочетании с клинически значимыми небольшими.

Результаты исследования продемонстрировали отсутствие различий по эффективности между апиксабаном и стандартной терапией. В основной группе первичная конечная точка эффективности имела место у 59 из 2609 пациентов (2,3%), в контрольной - у 71 из 2635 (2,7%). ОР составил 0,84. Таким образом, гипотеза о том, что апиксабан не менее эффективен, чем варфарин, была подтверждена ( $P < 0,001$ ).

Частота событий, соответствующих первичной конечной точке безопасности (большие кровотечения и небольшие клинически значимые), составила 4,3% в группе апиксабана и 9,7% в группе варфарина (ОР 0,44;  $p = 0,001$ ). При этом частота больших кровотечений в основной группе составила 0,6%, в контрольной - 1,85% (ОР 0,31;  $p = 0,001$ ). Таким образом, апиксабан оказался гораздо более безопасным, чем варфарин. Как видите, результаты лечения и профилактики венозных

тромбозов и ТЭ легочной артерии апиксабаном и ривароксабаном оказались сходными. Можно ожидать, что и апиксабан вскоре будет зарегистрирован для применения по этим показаниям.

В завершение обсуждения эффективности и безопасности апиксабана следует, видимо, напомнить, что основной дозой препарата для профилактики тромбозэмболических осложнений при ФП являются 5 мг дважды в сутки.

Применять препарат с осторожностью, а также использовать его более низкую дозу 2,5 мг 2 раза в сутки, следует при наличии любых двух факторов риска из следующих трех: возраст 80 лет и более, вес 60 кг и менее, уровень креатинина  $>1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л). Кроме того, осторожность и применение более низкой дозы необходимы при тех же обстоятельствах, которые были описаны для ривароксабана. Перечислим эти ограничения повторно:

- высокий риск кровотечений (индекс HAS-BLED  $\geq 3$ );
- хроническая почечная недостаточность с клиренсом креатинина от 15 до 49 мл/мин (при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин апиксабан не назначают);
- одновременное применение апиксабана с сильными ингибиторами CYP3A4 и Р-гликопротеина, такими, как кетоконазол, ритонавир, дифенин, карбамазепин, антибиотики кларитромицин и эритромицин.

Осторожность необходима также при лечении больных с повышенным риском кровотечения (в т.ч. при врожденных и приобретенных заболеваниях, приводящих к кровотечениям), плохо контролируемой АГ, язвенной болезнью желудочно-кишечного тракта в стадии обострения (или с недавно перенесенным обострением), сосудистой ретинопатией, недавно перенесенными кровоизлияниями и операциями, в т.ч. нейрохирургическими и офтальмологическими.

Нам еще предстоит поговорить о некоторых практических аспектах применения новых ПА. А пока заглянем в последние российские рекомендации по диагностике и лечению ФП. В них сформулированы основные соображения, которые должны помочь нам выбрать оптимальный препарат из числа зарегистрированных в России к настоящему времени. Вот они.

1. Пациенты с ФП в исследованиях с новыми ПА различались по риску инсульта, определяемого по шкале CHADS<sub>2</sub>: в исследовании с ривароксабаном риск инсульта оказался выше (3,5 по шкале CHADS<sub>2</sub>), чем с апиксабаном и дабигатраном (2,1 по шкале CHADS<sub>2</sub>).
2. По эффективности в отношении снижения совокупной частоты инсульта и артериальных ТЭ апиксабан и дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки превосходят варфарин, а эффективность дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки и ривароксабана сравнима с варфарином.
3. Преимущество перед варфарином в отношении снижения ОР ИИ и инсульта неуточненной этиологии отмечено только у дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки.
4. При учете совокупной частоты крупных кровотечений безопасность дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки и ривароксабана сравнима с варфарином, а апиксабана и дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки имеет преимущество перед варфарином.

5. При сравнении с варфарином использование обеих доз дабигатрана, ривароксабана и апиксабана сопряжено с более низким ОР геморрагического инсульта и внутричерепных кровотечений; при использовании дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки и ривароксабана повышается относительный риск крупных кровотечений из желудочно-кишечного тракта.

### Эдоксабан

Помимо трех новых ПА, зарегистрированных в России, у нас есть возможность поговорить о четвертом, эффективность и безопасность которого, как обычно, в сравнении с варфарином, изучалась в масштабном многоцентровом исследовании «ENGAGE AF-TIMI 48», завершившемся лишь в конце 2013 г. Речь идет об эдоксабане. Это еще один ингибитор Ха фактора. Его биодоступность составляет 62%. Максимальная концентрация в плазме достигается через 2-3 часа после приема, время полувыведения составляет 9-11 часов. 50% эдоксабана элиминируется почками. В исследовании «ENGAGE AF-TIMI 48» (Robert P. Giugliano et al., 2013) участвовало 1393 центра из 46 стран. Всего было включено 21105 пациентов 21 года и старше с документированной электрокардиографически ФП в течение 12 месяцев перед рандомизацией. Критерием включения было наличие 2-х и более баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>. Критериями исключения были ФП вследствие обратимой причины, клиренс креатинина менее 30 мл/мин, высокий риск кровотечения, использование двойной антиагрегантной терапии, умеренный или тяжелый митральный стеноз, иные показания к терапии антикоагулянтами, ОКС, реваскуляризация или инсульт в течение 30 дней перед рандомизацией и невозможность придерживаться протокола исследования.

Средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> составил 2,8, т.е. больше, чем в исследованиях с дабигатраном и апиксабаном, но меньше, чем в исследовании с ривароксабаном. Первичной конечной точкой эффективности была суммарная частота любого инсульта и системных ТЭ, а первичной конечной точкой безопасности - большие кровотечения. Вторичными композитными конечными точками были следующие:

- инсульт, системная ТЭ или кардиоваскулярная смерть (включая кровотечения);
- ИМ, инсульт, системная ТЭ или кардиоваскулярная смерть;
- инсульт, системная эмболия или смерть от любой причины.

Средняя продолжительность исследования составила 2,8 года. Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы в три группы. Первая получала высокую дозу эдоксабана 60 мг один раз в сутки, вторая - 30 мг один раз в сутки. При этом в каждой из групп пациенты получали половинную дозу препарата, если на момент рандомизации или в течение исследования у них был выявлен один из следующих факторов: клиренс креатинина от 30 до 50 мл/мин, масса тела 60 кг и менее, дополнительный прием ингибиторов Р-гликопротеина верапамила, хинидина и дронедарона. Таким образом, в этих двух группах больные получали от 15 до 60 мг эдоксабана. Третья группа получала варфарин с целевым МНО 2,5 (от 2,0 до 3,0). Среднее



время нахождения в границах терапевтического диапазона составило 68,4%, включая время подбора дозы варфарина.

Результаты исследования оказались следующими. Частота первичной конечной точки эффективности в группе варфарина составила 1,5% в год. В группе с высокой дозой эдоксабана она оказалась равной 1,18% в год, что было статистически достоверно реже (ОР 0,79;  $P = 0,02$ ). В группе с низкой дозой эдоксабана частота наступления событий, составляющих первичную конечную точку, была равна 1,61% в год и не отличалась существенно от варфарина (ОР 1,07;  $P = 0,44$ ). Таким образом, эдоксан в высокой дозе оказался более эффективным, а в низкой дозе - не менее эффективным, чем варфарин. В то же время дополнительный анализ в популяции больных «intention-to-treat», т.е. среди всех больных, включенных в исследование, продемонстрировал равенство, но не преимущество в эффективности обеих доз эдоксабана в сравнении с варфарином.

Частота геморрагического инсульта составила в группе варфарина 0,47% в год, что было достоверно больше, чем в группе с высокой дозой эдоксабана (0,26% в год, ОР 0,54;  $P < 0,001$ ) и, тем более, с низкой дозой эдоксабана (0,16% в год, ОР 0,33;  $P < 0,001$ ). Что же касается ИИ, то его частота составила при приеме варфарина 1,25% в год, что не отличалось от приема высокой дозы эдоксабана (тоже 1,25% в год, ОР 1,00;  $P = 0,97$ ), но было достоверно реже, чем при приеме низкой дозы эдоксабана (1,77% в год, ОР 1,41;  $P < 0,001$ ).

Годовая частота больших кровотечений в группе варфарина составила 3,43% и была достоверно выше в сравнении как с высокой (2,75% в год, ОР 0,80;  $P < 0,001$ ), так и с низкой (1,61% в год, ОР 0,47;  $P < 0,001$ ) дозой эдоксабана. Частота опасных для жизни кровотечений, внутричерепных кровотечений и сочетания больших кровотечений с клинически значимыми небольшими на фоне приема варфарина составила соответственно 0,78%, 0,85% и 13,02% и была достоверно выше, чем при приеме и высокой дозы эдоксабана (соответственно 0,40%, 0,39% и 11,10%), и низкой (соответственно 0,25%, 0,26% и 7,97%,  $P < 0,001$ ).

Годовая частота кровотечений из желудочно-кишечного тракта составила в группе с высокой дозой эдоксабана 1,51%, в группе варфарина 1,23%, в группе с низкой дозой эдоксабана 0,82%. Из наиболее важных результатов исследования можно еще отметить достоверное снижение числа кардиоваскулярных смертей (но не общей смертности) на фоне обеих доз эдоксабана в сравнении с варфарином. Не углубляясь в детали этого весьма интересного исследования, обратимся к выводам, сделанным авторами финальной публикации. Вот они: оба варианта однократного в сутки приема эдоксабана не уступали варфарину по эффективности в профилактике инсультов и системных ТЭ, существенно снижая при этом риск кровотечений и смерти по сердечно-сосудистым причинам. Нам остается, таким образом, только ждать, когда эдоксан будет зарегистрирован в России. А ведь «на подходе» и новые препараты, например, бетриксабан, клинические испытания которого продолжаются в настоящее время.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

При лечении новыми ПА существует целый ряд клинических ситуаций, которые мы только упомянули или даже не коснулись их совсем. Это, например, оценка выраженности антикоагулянтного эффекта новых препаратов, их взаимодействие с другими лекарствами, переход с одного ПА на другой, передозировка, тактика при плановых и экстренных хирургических вмешательствах, а также кардиоверсии, развитие острого инсульта на фоне терапии новыми ПА, особенности лечения онкологических больных и т.д. Попробуем обсудить эти вопросы. Воспользуемся при этом недавно появившимся «Практическим руководством Европейской ассоциации сердечного ритма по использованию новых ПА у пациентов с ФП неклапанной этиологии» (H.Heidbuchel et al, 2013).

Позволю себе выбрать те практические рекомендации группы экспертов, которые считаю наиболее значимыми. Так, например, важными представляются соображения и вопросы, которые врач и пациент должны обсудить при назначении ПА. Вот они:

- при назначении ПА необходим анализ соотношения риск/польза: показано ли его назначение?
- при выборе ПА следует обратить внимание на препараты, которые пациент принимает дополнительно;
- необходимо обдумать совместное назначение таких препаратов, как ингибиторы протонной помпы для снижения риска желудочно-кишечных кровотечений;
- очень полезна информационная карта со сведениями об антикоагулянтной терапии для ношения при себе;
- следует информировать пациента об опасности прекращения лечения.

Весьма важными являются рекомендации о кратности обращений пациентов, получающих ПА, к врачу общей практики или специалисту-кардиологу. Больной должен наносить визит доктору не реже, чем раз в три месяца. Рутинный анализ крови с оценкой содержания гемоглобина, функции печени и почек необходимо делать ежегодно. Раз в 6 месяцев целесообразно оценивать функцию почек при клиренсе креатинина 30-60 мл/мин, при лечении дабигатраном (если помните, как минимум 80% этого препарата элиминируется почками), а также у больных старше 75 лет или со слабым здоровьем. Раз в 3 месяца или чаще в соответствии с показаниями анализ крови необходимо делать при клиренсе креатинина 15-30 мл/мин и при наличии состояний, влияющих на функцию почек и печени. Клиренс креатинина предпочтительно оценивать по формуле Кокрофта-Голта.

### *Оценка выраженности антикоагулянтного действия новых пероральных антикоагулянтов*

Еще один важный аспект применения новых ПА - оценка выраженности их антикоагулянтного действия. Общеизвестно, что при использовании этих ПА не требуется рутинный мониторинг свертывания крови. Изменение параметров коагулограммы не требует ни изменений дозировки, ни интервала между приемами препарата. Однако в каких-либо urgentных



клинических ситуациях (при серьезных кровотечениях или, напротив, ТЭ, при необходимости экстренного хирургического вмешательства, острой почечной или печеночной недостаточности, при подозрении на межлекарственное взаимодействие или передозировку) может потребоваться оценка антикоагулянтного эффекта. Следует помнить, что максимальный эффект нового ПА в отношении параметра свертывания крови будет наблюдаться при его максимальной концентрации в плазме, т.е. примерно через 3 часа после приема любого из этих препаратов.

Оценить присутствие дабигатрана можно при помощи активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ). У пациентов, получающих длительную терапию дабигатраном в дозе 300 мг в сутки, медиана максимального значения АЧТВ приблизительно в 2 раза выше соответствующего показателя в контрольной группе, а через 12 часов после приема последней дозы - в 1,5 раза выше. Таким образом, если значение АЧТВ при минимальном уровне препарата, т.е. через 12-24 часа после его приема, по-прежнему в 2 раза выше нормы, это может сопровождаться повышением риска кровотечений, и у таких пациентов, особенно при наличии других ФР кровотечения, необходима особая осторожность. Более точно оценить состояние коагуляции можно с помощью экаринового времени свертывания и тромбинового времени на разведенной плазме, но эти анализы трудно назвать рутинными и легкодоступными. МНО и протромбиновое время мало зависят от концентрации дабигатрана и не подходят для анализа его антикоагулянтной активности.

Для оценки присутствия ривароксабана и, вероятно, других ингибиторов Ха фактора, бессмысленно оценивать АЧТВ, но можно использовать протромбиновое время. К сожалению, при использовании разных реагентов для его анализа наблюдается значительная вариабельность чувствительности. Кроме того, удлинение протромбинового времени зависит от концентрации разных ингибиторов Ха фактора по-разному. Использование МНО для оценки активности аписабана, ривароксабана и эдоксабана невозможно. В принципе, для анализа концентрации ингибиторов фактора Ха в плазме разработаны «хромогенные анализы» антитромбина Ха. Однако пока нет убедительных данных о взаимосвязи этого параметра коагулограммы или минимального и максимального уровня препарата с риском кровотечения или риском тромбоэмболических осложнений.

#### **Межлекарственные взаимодействия**

В отличие от варфарина, как уже было неоднократно сказано, новые ПА в гораздо меньшей степени взаимодействуют с другими лекарствами. Тем не менее, такие лекарственные взаимодействия возможны, и учитывать их необходимо. Основную роль в этих взаимодействиях играют Р-гликопротеины и цитохром Р450, точнее, его изоформа 3А4. Позволю себе напомнить, что Р-гликопротеин - это белок, осуществляющий транспорт через клеточную мембрану. Собственно говоря, это АТФ-зависимый насос, локализованный на цитоплазматических мембранах различных клеток

и осуществляющий выброс во внеклеточное пространство любых чуждых веществ, в том числе и лекарственных. В кишечнике Р-гликопротеин транспортирует лекарства из клетки в просвет кишки, в печени - из гепатоцитов в желчь, в почках - из эпителия почечных канальцев в мочу. Участвует он и в транспорте новых ПА. В то же время многие лекарственные вещества, в том числе, например, антиаритмики амиодарон, верапамил, дронедазон, хинидин и некоторые другие препараты, являются в большей или меньшей степени ингибиторами Р-гликопротеина и, следовательно, могут оказывать влияние на концентрацию антикоагулянтов. Кроме того, медикаменты, которые могут использоваться в том числе и для лечения больных с ФП, могут повлиять на активность еще одного транспортного белка, субстратом которого являются антикоагулянты. Это белок резистентности рака молочной железы (BCRP - breast cancer resistance protein).

Цитохром Р450 - большая группа ферментов, отвечающая за метаболизм чужеродных органических соединений и лекарственных препаратов. Ферменты семейства цитохрома Р450 осуществляют окислительную биотрансформацию многих классов лекарственных веществ, в том числе - в той или иной степени - антикоагулянтов. Все изоформы цитохрома Р450 объединены в семейства: СYP1, СYP2, СYP3. Внутри семейств выделены подсемейства А, В, С, D, Е. В пределах подсемейств изоформы обозначены порядковым номером. Например, СYP3А4 - наименование 4-го по порядку цитохрома подсемейства «А», семейства «3». Всего существует около 250 различных видов цитохрома Р450, из них примерно 50 - в организме человека, но только шесть имеют отношение к метаболизму лекарств. Один из них, СYP3А4, участвует в метаболизме новых ПА. Поэтому его ингибиторы или, напротив, индукторы могут самым существенным образом повлиять на концентрацию этих препаратов в плазме.

Краткие сведения о лекарственных взаимодействиях представлены в большой таблице, предложенной авторами «Практического руководства Европейской ассоциации сердечного ритма по использованию новых ПА у пациентов с ФП неклапанной этиологии» (табл. 9). Черный цвет в таблице означает противопоказание к назначению ПА; темно-серый - необходимость в снижении дозы; светло-серый - снижение дозы при наличии еще одного «светло-серого» фактора; белый - изменения дозы не требуется.

В полях с обозначениями «ДО» (данные отсутствуют) или «НЭ» (незначительный эффект) рекомендации основаны только на фармакокинетических соображениях. В соответствии с этими соображениями также рекомендовано снижение дозы эдоксабана на фоне лечения дронедазоном, кроме того не рекомендовано лечение аписабаном вместе с ингибиторами протеазы ВИЧ.

Итак: как видите, прием верапамила потребует уменьшения дозы дабигатрана и эдоксабана. Хинидин не может повлиять на выбор ПА, потому что, во-первых, исключен из рекомендаций по лечению ФП, а во-вторых, в настоящее время не зарегистрирован в Рос-

сии. Невозможен одновременный прием дронедарона и дабигатрана или ривароксабана, а доза эдоксабана должна быть уменьшена. Прием противогрибковых препаратов кетоконазола, итраконазола, вориконазола, позаконазола не совместим с лечением новыми ПА,

т.к. концентрация последних увеличится существенно и малопредсказуемо. Дабигатран не следует назначать при лечении иммуносупрессорами циклоспорином и такролимусом. Не представляется возможным одновременный прием новых ПА и ингибиторов протеазы

Таблица 9.

**Возможные лекарственные взаимодействия: влияние на уровень антикоагулянтов в плазме**

		Дабигатран	Апиксабан	Эдоксабан	Ривароксабан
Аторвастатин	Конкурентный субстрат Р-гликопротеина и ингибирования цитохрома P450 3A4	+18%	ДО	НВ	НВ
Дигоксин	Конкурентный субстрат Р-гликопротеина	НВ	ДО	НВ	НВ
Верапамил	Конкурентный субстрат Р-гликопротеина и слабый ингибитор цитохрома P450 3A4	+12-180%	ДО	+53%	НЭ
Дилтиазем	Конкурентный субстрат Р-гликопротеина и слабый ингибитор цитохрома P450 3A4	НВ	+40%	ДО	НЭ
Хинидин	Конкурентный субстрат Р-гликопротеина	+50%	ДО	+ 80%	+50%
Амиодарон	Конкурентный субстрат Р-гликопротеина	+12-60%	ДО	НВ	НЭ
Дронедазон	Ингибитор Р-гликопротеина и цитохрома P450 3A4	+70-100%	ДО	+ 85%	ДО
Кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол	Конкурентный субстрат Р-гликопротеина и BCRP, ингибитор цитохрома P450 3A4	+140-150%	100%	ДО	До 160%
Флуконазол	Умеренный ингибитор цитохрома P450 3A4	ДО	ДО	ДО	+42%
Циклоспорин, такролимус	Конкурентный субстрат Р-гликопротеина	ДО	ДО	ДО	+50%
Кларитромицин, эритромицин	Конкурентный субстрат Р-гликопротеина и ингибитор цитохрома P450 3A4	+15-20%	ДО	ДО	+30-54%
Ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир)	Конкурентный субстрат Р-гликопр. и BCRP или их индуктор; ингибитор цитохрома P450 3A4	ДО	СУ	ДО	До +153%
Рифампицин, зверобой, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал	Индуктор Р-гликопротеина, BCRP и цитохрома P450 3A4	-66%	-54%	-35%	До -50%
Блокаторы H2-рецепторов, ингибиторы протонной помпы, гидроксид алюминия и магния	Желудочно-кишечная абсорбция	-12-30%	ДО	НВ	НВ

где, НВ - не влияет, ДО - данные отсутствуют, НЭ - незначительный эффект, СУ - сильное увеличение

вируса иммунодефицита человека, таких, как ритонавир, лопинавир, атазанавир и других. Наконец, не следует назначать дабигатран и апиксабан одновременно с такими психофармакологическими средствами, как карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал, а также при лечении туберкулеза антибиотиком рифампицином. Несовместимы с ПА и препараты зверобоя.

### ***Переход с одного антитромботического препарата на другой***

С появлением нескольких новых препаратов для профилактики ТЭ у нас появился выбор. До сих пор мы в основном обсуждали те клинические ситуации, когда антикоагулянтная терапия назначается впервые. Очевидно, что в сравнении с варфарином новые ПА имеют целый ряд существенных преимуществ и только один недостаток: более высокую стоимость. Недаром в 2013 г. ривароксабан, например, обогнал в США варфарин среди впервые назначаемых ПА. Не считаю, что следствием очевидных преимуществ новых препаратов является обязательное их назначение вместо варфарина, особенно если речь идет о хорошем контроле МНО и о пожилых малоимущих людях. Но в то же время нельзя не согласиться: свобода от такого контроля - это улучшение качества жизни (не только, кстати, пациента, но и врача, который его наблюдает!). Да и не всегда хорошо контролируется МНО, на что есть и объективные, и субъективные причины. Поэтому необходимость замены антагонистов витамина К на новые ПА, конечно, будет часто возникать в практике каждого доктора. Вот алгоритм такой замены.

Прием нового ПА можно начинать после достижения уровня МНО меньше 2,0. Если значение МНО составляет 2,0-2,5, прием нового препарата можно начать со следующего дня. При значениях МНО больше 2,5, для оценки времени, когда значение показателя с высокой вероятностью снизится до заданного порогового значения, необходимо учитывать период полувыведения антагониста витамина К: для варфарина он составляет 36-42 часа. На этой точке и следует запланировать новый анализ МНО.

Возможны клинические ситуации, когда, напротив, необходимо будет назначить варфарин вместо новых ПА. Эти ситуации нетрудно себе представить. Можно даже не рассматривать такие экзотические из них, как необходимость для ВИЧ-инфицированного с ФП в приеме ингибиторов протеазы ВИЧ или обязательное лечение больного туберкулезом легких рифампицином. Ведь мы пока еще не имеем формального права в соответствии с рекомендациями направлять больного на интервенционное лечение ФП ни на одном ПА, кроме варфарина. Точно так же с формальной точки зрения кардиоверсия при продолжительности ФП более 48 часов возможна только на фоне приема варфарина и дабигатрана.

Учитывая достаточно медленное развитие действия варфарина, для достижения терапевтического диапазона МНО может потребоваться около 5 дней, причем у разных пациентов этот показатель может существенно отличаться. Следовательно, необходимо принимать вместе новый ПА и варфарин до достиже-

ния адекватного диапазона МНО, после чего оставить только варфарин.

При этом следует помнить, что новые препараты могут оказать дополнительное влияние на значение МНО. В особенности это касается ингибиторов Ха фактора. Поэтому МНО следует измерять непосредственно перед приемом следующей дозы нового ПА в период комбинированной терапии. Кроме того, необходим повторный анализ через 24 часа после заключительной дозы нового ПА, т.е. на фоне терапии только варфарином, а также особенно тщательный мониторинг значений МНО в течение первого месяца до достижения стабильных результатов.

При замене одного нового ПА на другой можно просто начинать прием второго препарата в предполагаемое время приема следующей дозы первого. Исключение могут составить ситуации, когда можно ожидать повышенной концентрации в плазме исходного препарата, что возможно, например, при нарушении функции почек. Точно таким же образом можно начинать прием новых ПА взамен антиагрегантов аспирина и клопидогрела.

Никаких затруднений не может вызвать переход с парентерального антикоагулянта на новый ПА. Если это нефракционированный гепарин для внутривенного введения, то терапию новым ПА можно начинать сразу после его отмены, соблюдая, естественно, предосторожности при хронической болезни почек. Если это низкомолекулярный гепарин, то пероральный препарат назначают, начиная с предполагаемого времени введения следующей дозы низкомолекулярного гепарина. Применение парентеральных антикоагулянтов (нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин) можно начинать с предполагаемого времени приема следующей дозы нового ПА.

### ***Ошибки дозирования, передозировка***

Весьма важными представляются соображения по действиям, которые необходимо предпринять при тех или иных ошибках в дозировании препаратов. Так, если пациент пропустил очередной прием препарата, он ни в коем случае не должен в следующий раз принимать двойную дозу. У пациентов, получающих новые ПА с режимом приема 2 раза в сутки, пропущенную дозу все равно следует принять до истечения интервала, составляющего 6 часов после запланированного приема препарата. Если это невозможно, дозу следует пропустить и принять следующую запланированную. Если препарат принимается 1 раз в сутки, необходимо все равно принять пропущенную дозу, если от запланированного времени приема препарата прошло менее 12 часов. При невозможности такого приема, следует просто принять следующую запланированную дозу.

В случае ошибочного приема двойной дозы препарата, при применении ПА 2 раза в сутки пациент может воздержаться от приема следующей запланированной дозы и возобновить обычный прием со следующих 24 часов. Если ПА принимается 1 раз в сутки, можно продолжить обычный прием препарата и следующую суточную дозу не пропускать.

Иногда больной не уверен, принимал он препарат или нет. В этом случае дальнейшие действия тоже

зависят от кратности приема. Если режим приема ПА дважды в сутки, то другую таблетку принимать не надо, а если однократно в сутки - то, напротив, ее следует принять. Естественно, в обоих случаях далее следует продолжать лечение в запланированном режиме.

Связанная с ошибками дозирования новых ПА проблема, но гораздо более важная - их передозировка, при которой, естественно, повышается риск кровотечения. Это может случиться как при приеме слишком высокой дозы препарата, так и при интеркуррентных явлениях (почечной недостаточности, межлекарственном взаимодействии и т.д.), способных повысить концентрацию ПА в плазме выше терапевтического диапазона. С точки зрения лечебной тактики важно дифференцировать передозировку с геморрагическими осложнениями и без них.

В случае недавней острой передозировки любых новых ПА может рассматриваться применение активированного угля для снижения их абсорбции. Стандартная доза для взрослых пациентов составляет 30-50 г. В определении степени передозировки и возможного риска кровотечений могут отчасти помочь параметры коагулограммы, это мы уже обсуждали. В настоящее время специфичные антидоты для новых ПА отсутствуют, но, можно полагать, появятся в ближайшее время. С учетом достаточно короткого периода полужизни новых препаратов в большинстве случаев можно порекомендовать «выжидательную тактику».

При кровотечениях, не представляющих угрозы для жизни, основным антидотом для новых ПА является, как это довольно остроумно замечено группой экспертов, время, т.к. выводятся эти препараты достаточно быстро. Восстановление гемостаза после прекращения терапии предположительно должно наступить в течение 12-24 часов после заключительной дозы. Наряду с такими очевидными мерами, как механическая компрессия и местный гемостаз, оценивается, естественно, необходимость восполнения объема крови и нормального количества тромбоцитов. Может быть рассмотрена целесообразность использования таких дополнительных средств, как транексамовая кислота, ингибирующая действие активатора плазмина и плазминогена, а также введение свежезамороженной плазмы, но только для увеличения ее объема, а не для нейтрализации антикоагулянтного эффекта.

В особых случаях (при коагулопатии или тромбоцитопении) может быть решен вопрос о применении десмопрессина, синтетического аналога вазопрессина. У пациентов, принимающих дабигатран, особенно важно помнить о том, что время элиминации препарата в значительной степени зависит от функции почек. Поэтому у них должен быть обеспечен адекватный диурез. Дабигатран может выводиться при помощи диализа, но объем клинических данных по его применению пока невелик. Нельзя не учесть и риск кровотечения в месте прокола диализной иглой. Этот метод элиминации не будет эффективен у пациентов, получающих любые ингибиторы Ха фактора вследствие высокой степени связывания препаратов этой группы с белками плазмы.

При кровотечениях, угрожающих жизни, может быть рассмотрено применение средств, не имеющих к настоящему времени адекватного клинического обоснования. К ним относятся концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса и рекомбинантный активированный фактор VII.

#### ***Новые пероральные антикоагулянты и хирургические вмешательства***

Особым аспектом применения новых ПА является тактика ведения больных, у которых планируется хирургическое вмешательство. Обычно при тех или иных процедурах, сопровождающихся риском кровотечения, необходима временная приостановка приема препаратов. Для решения вопроса о времени отмены и возобновления терапии необходимо учитывать и особенности пациента (функция почек, возраст, геморрагические осложнения в анамнезе, сопутствующая терапия), и особенности хирургического вмешательства. Если оно небольшое по объему, не несет клинически значимого риска кровотечения или возможен адекватный местный гемостаз, например, при некоторых стоматологических манипуляциях или вмешательствах по поводу катаракты или глаукомы, процедуру можно провести при минимальной концентрации нового ПА, т.е. через 12 или 24 часа после приема последней дозы в зависимости от двукратного или однократного в сутки режима терапии. При максимальной концентрации препарата проведение процедур не допускается. Возможно, более целесообразно запланировать вмешательство через 18-24 часа после приема последней дозы, и возобновить прием препарата 6 часов спустя, т.е., с пропуском одной дозы при двукратном в сутки режиме приема. Естественно, пациент может покинуть клинику только после полной остановки кровотечения.

В случае проведения стоматологических процедур пациенту следует аккуратно полоскать рот десятью миллилитрами пятипроцентной транексамовой кислоты четыре раза в день в течение 5 дней. При проведении процедур с незначительным риском кровотечения (эндоскопия с биопсией, биопсия простаты или мочевого пузыря, электрофизиологическое исследование или радиочастотная катетерная абляция наджелудочковой тахикардии, ангиография, имплантация кардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора) рекомендуется отменить новые ПА за 24 часа до выполнения плановой процедуры у пациентов с нормальной функцией почек. В случае процедур с риском большого кровотечения (сложная левосторонняя абляция, изоляция легочных вен, абляция желудочковой тахикардии, спинальная или эпидуральная анестезия, диагностическая люмбальная пункция, торакальные и абдоминальные операции, большие ортопедические операции, биопсия печени и почки, трансуретральная резекция простаты) последнюю дозу нового ПА рекомендуется принять за 48 часов до вмешательства.

У получающих апиксабан и ривароксабан пациентов с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин в случае проведения операций и с низким, и с высоким риском кровотечения, рекомендуется рассмотреть возмож-



ность приостановки терапии раньше, чем за 24 часа, т.е. за 36 и более часов и 48 и более часов соответственно. Для дабигатрана предложены более детальные градации времени приостановки терапии до вмешательства в зависимости от функции почек, как для процедур с низким, так и высоким риском кровотечения. Так, при клиренсе креатинина от 50 до 80 мл/мин, препарат отменяется при низком риске за 36, а при высоком - за 72 часа. При клиренсе креатинина от 30 до 50 мл/мин, это время составляет соответственно 48 и 96 часов при низком и высоком риске. Такие процедуры, как спинальная анестезия, эпидуральная анестезия и люмбальная пункция могут требовать полной сохранности гемостатической функции, при этом они попадают в категорию «высокого риска кровотечения». Поэтому применять новые ПА у пациентов, получающих нейроаксиальную анестезию, не рекомендуется.

Не менее важной темой для обсуждения является возобновление антикоагулянтной терапии после хирургических вмешательств. При выполнении процедур с немедленным и полным гемостазом прием нового ПА можно возобновить через 6-8 часов после операции. То же касается атравматичной спинальной и эпидуральной анестезии или «чистой», т.е. без попадания в кровеносный сосуд, люмбальной пункции.

При многих хирургических вмешательствах возобновление антикоагулянтной терапии в полной дозе в течение первых 48-72 часов после процедуры может нести риск кровотечения, превышающий риск тромбоэмболических осложнений. Врачам необходимо учитывать отсутствие специфичного антидота в случае возникшего кровотечения, а также возможной необходимости повторного вмешательства. Если процедура связана с иммобилизацией, для профилактики тромбозов разумным считается сначала применение низкомолекулярных гепаринов в сниженной или промежуточной дозе через 6-8 часов после хирургического вмешательства в случае достижения гемостаза, в то время как применение новых ПА откладывают на 48-72 часа после процедуры.

При необходимости экстренного хирургического вмешательства новый ПА следует отменить. При возможности операция должна быть отложена на 12 часов, а лучше на 24 часа после приема заключительной дозы препарата. При опасениях относительно своевременного снижения антикоагулянтного эффекта, например, при почечной недостаточности, возможен анализ типичных параметров коагулограммы (АЧТВ для прямых ингибиторов тромбина, протромбиновое время для ингибиторов Ха фактора). Если хирургическое вмешательство отсрочить невозможно, риск кровотечения должен быть соотнесен с необходимостью экстренной процедуры.

Особого внимания заслуживает применение новых ПА при катетерной аблации ФП. Мы касались этой темы, обсуждая эффективность и безопасность таких препаратов, как дабигатран и ривароксабан. В настоящее время можно говорить о возможности их использования как альтернативы варфарину при интервенционном лечении ФП со сдержанным оптимизмом. Однако накопленных знаний о преимуществе или хотя

бы равной эффективности и безопасности прямых ингибиторов тромбина и Ха фактора в сравнении с антагонистами витамина К пока недостаточно. Поэтому их применение при катетерной аблации ФП пока лежит за рамками официальных рекомендаций.

Рассматривая каждый из новых ПА, мы обсуждали также их эффективность и безопасность в сравнении с варфарином при проведении электрической или фармакологической кардиоверсии по данным субанализа исследований «RE-LY», «ROCKET-AF» и «ARISTOTLE». Как известно, при длительности ФП более 48 часов терапию ПА следует проводить в течение по крайней мере 3 недель до кардиоверсии, либо с целью исключения тромбов в ЛП необходимо выполнить чреспищеводную эхокардиографию. После кардиоверсии обязательным является продолжение пероральной антикоагулянтной терапии в течение еще 4 недель. По мнению авторов «Практического руководства Европейской ассоциации сердечного ритма по использованию новых ПА у пациентов с ФП неклапанной этиологии», в тех случаях, когда можно достоверно подтвердить соблюдение режима терапии новым ПА, кардиоверсию можно считать достаточно безопасной. Однако при наличии каких-либо сомнений относительно соблюдения режима терапии следует провести чреспищеводную эхокардиографию. Тем не менее, авторы настоятельно рекомендуют создание надлежащих проспективных регистров или даже рандомизированных исследований, которые помогут окончательно сформулировать рекомендации по этому поводу.

#### ***Новые пероральные антикоагулянты и нарушения мозгового кровообращения***

К сожалению, не разработаны до настоящего времени четкие рекомендации относительно тех пациентов, получающих новые ПА, которые переносят нарушение мозгового кровообращения. По аналогии с получающими варфарин больными у пациентов с геморрагическим инсультом необходимо как можно скорее скорректировать свертываемость крови. Поскольку в настоящее время отсутствуют специфичные антидоты для новых ПА, основная стратегия терапии сводится к отмене препарата и обеспечению поддерживающего лечения. Эффективность использования специфичных стимуляторов свертывания, например, концентрата протромбинового комплекса, концентрата активированного протромбинового комплекса и активированного фактора VII при тяжелых кровотечениях, как уже было сказано, еще ждет своей оценки в клинических исследованиях. В аналогичной ситуации с варфарином антидотом является витамин К, но он действует слишком медленно для того, чтобы повлиять на распространение внутримозгового кровоизлияния. Таким образом, вместо этого рекомендуется применять концентрат протромбинового комплекса или свежемороженную плазму. В исследовании «RE-LY» у пациентов с геморрагическим инсультом на фоне терапии дабигатраном и варфарином прогноз был одинаково неблагоприятным, несмотря на введение витамина К в группе варфарина. Таким образом, в ситуациях, когда признаки продолжающегося кровотечения отсутствуют, следует, учитывая короткий период полувыведения

новых ПА, использовать выжидательную тактику. Если есть основания полагать, что внутрисерпное кровотоление продолжается, придется использовать те перечисленные выше шаги, эффективность которых пока не подтверждена клиническими исследованиями.

У больных с ИИ, получающих ПА, не рекомендуется тромболитическая терапия. Поскольку период полувыведения новых ПА из плазмы варьирует от 8 до 17 часов, ее не следует проводить в течение 48 часов после приема заключительной дозы препарата, что соответствует приблизительно четырем периодам полувыведения из плазмы. Эта рекомендация носит условный характер, ее состоятельность не проверялась. При наличии каких-либо сомнений относительно времени последнего приема нового ПА, на наличие его действия укажет, как мы не раз говорили, увеличение продолжительности АЧТВ для дабигатрана или протромбинового времени для ингибиторов Ха фактора. При этом проведение тромболитизиса, естественно, не допускается. Если новые ПА применялись в течение последних 48 часов и при этом отсутствуют адекватные тесты свертывания или зафиксированы отклонения их результатов от нормы, в качестве альтернативного варианта терапии может рассматриваться механическая реканализация окклюзированных сосудов.

Разработанных официальных рекомендаций по ведению пациентов после острой фазы инсульта также не существует. Поэтому мы вынуждены ориентироваться на те положения, которые были сформулированы для больных, получающих витамин К. При сохраняющемся высоком риске ТЭ и низком риске повторного геморрагического инсульта лечение новыми ПА можно возобновить через 10-14 дней после внутримозгового кровоизлияния. У пациентов с низким кардиоэмболическим риском и высоким риском кровотечений следует повторно рассмотреть необходимость применения ПА. Однако на практике, взглянув на шкалы риска ТЭ и кровотечений, мы легко убедимся в том, что многие факторы риска (возраст, гипертензия, инсульт в анамнезе) присутствуют и там, и там. Не будем забывать и о том, что в соответствии с инструкцией по применению ПА, и антагонистов витамина К, и новых препаратов, спонтанное внутримозговое кровоизлияние в анамнезе является противопоказанием к антикоагулянтной терапии.

Точно так же непросто принять тактическое решение и при внемозговых внутрисерпных кровоизлияниях, например, субдуральных или эпидуральных гематомах, как спонтанных, так и травматических. В качестве альтернативного лечения для таких больных может быть рассмотрена нефармакологическая профилактика: катетерная абляция ФП или окклюзия ушка ЛП.

После ИИ время продолжения терапии новыми ПА должно зависеть от размера инфаркта. Если объем поражения с высокой вероятностью не увеличит риска вторичных внутримозговых кровотечений, следует продолжать приём новых ПА по аналогии с антагонистами витамина К. Результаты клинических исследований, касающихся возобновления антикоагулянтной терапии, в настоящее время отсутствуют. Существует

точка зрения, в соответствии с которой следует применять правило 1-3-6-12 дней. Согласно этому правилу, возобновление антикоагулянтной терапии у больных с ТИА проводится через 1 день, а на самом деле - как можно быстрее. При небольшом, не приводящем к тяжёлым последствиям инсульте, терапия возобновляется через 3 дня, при умеренно выраженном - через 6, а при больших инсультах с вовлечением значительной части артериального бассейна терапию следует возобновлять не ранее чем через 2 или даже 3 недели. В тех случаях, когда ИИ развился в условиях адекватной антикоагуляции, следует исключить его возможные альтернативные причины. Если у больного с ФП выявляется значимый стеноз сонных артерий, то для предотвращения необходимости трёхкомпонентной терапии, связанной со значительным риском увеличения кровотечений, следует рекомендовать проведение каротидной эндалтерэктомии, а не стентирования.

### ***Новые пероральные антикоагулянты и острый коронарный синдром***

Хорошо известно, что одной из наиболее распространенных причин ФП является ИБС. Самые большие трудности при лечении таких пациентов возникают тогда, когда появляется необходимость сочетания терапии ПА и антиагрегантами, т.е. при ОКС. С одной стороны, в этой популяции больных наблюдается значимое увеличение смертности. С другой - до настоящего времени не существует четких рекомендаций относительно такой комбинированной терапии. Накопленные к настоящему времени знания касаются в основном использования антагонистов витамина К и антиагрегантов аспирина и клопидогрела. Данных по применению новых ПА пока совершенно недостаточно. Кроме того, на рынке появились такие новые антиагреганты, как прасугрел и тикагрелор, что в еще большей степени затрудняет выбор оптимальной терапии.

Прежде чем обсуждать тактику лечения больных с ОКС и ФП, попробуем настолько, насколько это возможно, упорядочить имеющиеся сведения об АТТ в этой клинической ситуации.

Начать, видимо, следует с того, что если у пациентов с ОКС дополнительно имеется ФП, то им в силу указанных выше причин трудно рекомендовать лечение, в полной мере основанное на принципах доказательной медицины в силу того, что доказательств эффективности и безопасности целого ряда новых препаратов пока недостаточно. Поэтому, в частности, нет не только единого стандарта, но, напротив, наблюдаются самые широкие различия в выборе компонентов АТТ.

Для снижения риска кровотечений у пациентов с ОКС используют:

- низкие дозы аспирина (75-100 мг), в особенности при применении в сочетании с блокаторами рецепторов P2Y<sub>12</sub>, т.е. клопидогрелом и аналогичными препаратами;
- металлические стенты без покрытия, минимизирующие продолжительность трехкомпонентной терапии;
- радиальный доступ для инвазивных процедур, что позволяет уменьшить риск кровотечения в месте создания доступа.

Варфарин в сочетании с аспирином уменьшает риск рецидива ишемии миокарда после ОКС в сравнении с терапией только аспирином. У пациентов с низким или промежуточным риском осложнений положительный эффект комбинированной терапии варфарином и аспирином, по-видимому, превышает риск кровотечения. Имеются данные о том, что и монотерапия варфарином снижает риск рецидива ишемии при меньшем риске кровотечений в сравнении с комбинацией с аспирином. Однако при неадекватном контроле МНО протекторного эффекта отмечено не было.

Использование трехкомпонентной терапии варфарином, аспирином и клопидогрелом сопровождается высоким риском больших кровотечений. По данным ряда исследований, она удваивает риск геморрагических осложнений в сравнении с применением одного антиагрегантного препарата, в частности, клопидогрела, в сочетании с антагонистом витамина К. Однако и терапия варфарином в сочетании с одним антиагрегантным препаратом значительно увеличивает риск геморрагических осложнений в сравнении с двойной антиагрегантной терапией или антагонистами витамина К в виде монотерапии. Это повышение риска является особенно выраженным в течение первых 3-х месяцев после ОКС и сохраняется на протяжении года. Именно поэтому продолжительность трехкомпонентной терапии должна быть сведена к минимуму. Возможно, у многих больных будет достаточно длительной терапии одним антиагрегантом и антагонистом витамина К. Какой именно антиагрегантный препарат предпочтительнее использовать, в настоящее время неясно.

Трехкомпонентная терапия с использованием двойной антиагрегантной терапии и новых ПА увеличивает риск больших кровотечений после ОКС по крайней мере в два раза, т.е. так же, как и с варфарином. По данным субисследования «RE-LY», сочетание дабигатрана с однокомпонентной и двойной антиагрегантной терапией увеличивало риск кровотечения соответственно на 60% и 130%. В то же время, в связи с отсутствием каких-либо сравнительных исследований, нельзя сказать определенно, какая однокомпонентная или двойная антиагрегантная терапия является более безопасной у больных после ОКС: в сочетании с антагонистами витамина К или в сочетании с новым ПА. Мы можем только предположить, что преимущества современных препаратов над антагонистами витамина К сохраняются и при использовании двух- или трехкомпонентной терапии.

Недавно проведенные исследования ряда новых антиагрегантных препаратов продемонстрировали их благоприятный эффект при ОКС или ФП. Но клинических исследований по оценке комбинации этих новых антиагрегантов в сочетании с антагонистами витамина К или новыми ПА, а также исследований по оценке этих препаратов у больных с ОКС и ФП, пока не было.

На фоне применения дабигатрана, как известно, выявляется достоверно более высокая частота ИМ, хотя их абсолютное увеличение было очень небольшим. В то же время в мета-анализе было продемонстрировано суммарное клиническое превосходство дабигатрана

в сравнении с варфарином, примерно одинаковое как у пациентов с ИБС и ИМ, так и без них. Увеличение количества ИМ при использовании ингибиторов Ха фактора не выявлялось. Применение апиксабана в сочетании с двойной антиагрегантной терапией при ФП у пациентов после ОКС значительно повышало риск больших и летальных кровотечений, включая внутричерепные кровоизлияния. При этом число ишемических явлений, включая ИИ, не уменьшалось. Ривароксабан в сочетании с двойной терапией антиагрегантами, в отличие от апиксабана, достоверно улучшал исходы в отношении ишемических осложнений после ОКС, однако, так же как и апиксабан, увеличивал риск больших и внутричерепных кровотечений.

Коронароангиопластика, видимо, является безопасным вмешательством у получающих антагонисты витамина К пациентов без необходимости введения гепарина до и после процедуры. Однако неизвестно, является ли это верным и для новых ПА, поскольку во всех клинических исследованиях предполагалась приостановка приема этих препаратов при выполнении чрескожного коронарного вмешательства.

Конечно, этих полученных в клинических исследованиях данных совершенно недостаточно для того, чтобы уверенно говорить о тактике лечения больных, получающих новые ПА, при ИБС в целом и ОКС в частности. Однако группе экспертов удалось, как представляется, весьма удачно сформулировать основные принципы такого лечения, не совпадающие с правилами оказания помощи пациентам, получающим варфарин. В отличие от антагонистов витамина К новые ПА характеризуются относительно коротким периодом полувыведения. Поэтому при курации больных с ОКС важно знать время приема последней дозы этих препаратов. Например, во время чрескожных вмешательств терапию варфарином рекомендуется продолжать, а новые ПА, напротив, желательно временно отменить.

Это позволяет безопасно начать прием новых ингибиторов P2Y<sub>12</sub>, например, тикагрелора и прасугрела, для которых зафиксировано превосходство в сравнении с клопидогрелом при ОКС. Ведь нам пока неизвестен риск кровотечения при их совместном применении с новыми ПА. Все пациенты с ОКС без противопоказаний должны при поступлении в стационар получать аспирин и блокатор P2Y<sub>12</sub>. Поскольку для достижения максимального антиагрегантного эффекта клопидогрела у нестабильных пациентов необходимо достаточно продолжительное время, его рутинный прием без аспирина у больных с запланированным интервенционным вмешательством не рекомендуется. У ослабленных больных с высоким риском кровотечения до выполнения такого вмешательства, если оно показано, монотерапия аспирином может быть более безопасной.

При ИМ с подъемом сегмента ST предпочтение перед тромболизисом следует отдавать чрескожному коронарному вмешательству, которое целесообразно выполнять через радиальный доступ. Рекомендуется использовать дополнительные парентеральные антикоагулянты независимо от времени приема последней дозы нового ПА. Учитывая короткое действие и меньший риск кровотечения, более предпочтительным



вариантом по сравнению с нефракционированным гепарином или эноксапарином может быть введение во время процедуры бивалирудина с отменой сразу после вмешательства.

При ИМ без подъема сегмента ST после отмены нового ПА и исчезновения его эффекта предпочтительно начать терапию фондапаринуксом, но возможно назначение нефракционированного гепарина или эноксапарина. Применения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, таких как абциксимаб, тирофибан или эптифибатид, следует избегать, так же, впрочем, как и при ИМ с подъемом сегмента ST.

При чрескожном коронарном вмешательстве по поводу ОКС без подъема сегмента ST, как уже было сказано, с целью уменьшения риска кровотечения предпочтительно использование радиального доступа. По возможности рекомендуется использовать металлические стенты, а не стенты с лекарственным покрытием: для сокращения времени двойной или тройной терапии. Разумным вариантом для уменьшения необходимости двух- или трехкомпонентной терапии может быть также только баллонная ангиопластика без стентирования или аортокоронарное шунтирование. Если экстренного выполнения коронароангиографии не требуется, новый ПА следует отменить перед переводом пациента в лабораторию катетеризации. К моменту выполнения процедуры эффект антикоагулянта должен исчезнуть. В более неотложных ситуациях может потребоваться оценка эффекта новых ПА для определения тактики АГТ в перипроцедурный период. Однако, учитывая неопределенность в интерпретации рутинных параметров коагулограммы на фоне приема новых ПА, а также зависимость результатов анализа от времени приема последней дозы, да и функции почек пациента, в настоящее время такой подход рекомендовать трудно.

После стабилизации течения заболевания, т.е. при отсутствии рецидивирующей ишемии или необходимости дальнейшего интервенционного лечения, пероральная антикоагулянтная терапия может быть возобновлена. Естественно, этому предшествует безопасная отмена парентеральных антикоагулянтов. Целесообразным считается возобновление приема того же нового ПА, который больной принимал прежде. В настоящее время имеется недостаточно данных для того чтобы порекомендовать переход на какой-либо конкретный новый ПА в сравнении с другими препаратами этой группы после недавнего ОКС. Поскольку у пациента требуется применение по крайней мере одного антиагрегантного препарата, более безопасным является прием нового ПА в сниженной дозе.

С момента выписки пациента после ОКС из стационара и на протяжении продолжительного времени после этого, до 1 года, он должен получать однокомпонентную или двойную антиагрегантную терапию в сочетании с ПА, что значительно увеличивает риск кровотечений. Поскольку идеальной комбинации, подходящей каждому больному, не существует, тип и уровень антикоагулянтной терапии, а также выбор однокомпонентной или двойной антиагрегантной терапии и ее продолжительность необходимо подбирать инди-

видуально с учетом атеротромботического и кардиоэмболического рисков, а также риска кровотечений. Для этого рекомендуется формальная оценка этих рисков с использованием апробированных шкал, таких, как GRACE, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED.

Боюсь, что шкала GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events (табл. 10), используется при лечении ФП не настолько часто, как шкалы риска ТЭ и кровотечений. Поэтому позволю себе напомнить, что она была предложена для стратификации риска у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST и позволяет оценить в баллах риск смерти и ИМ на госпитальном этапе и в течение последующего полугодия. Стратификация риска по этой шкале основана на таких характеристиках, как возраст, частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, степень сердечной недостаточности по классификации Killip, наличие остановки сердца на момент поступления пациента в стационар, оценке изменений ЭКГ, а также биохимических маркеров: кардиоспецифических ферментов и уровня креатинина сыворотки.

Риск госпитальной смертности, оцениваемый по шкале GRACE, принято интерпретировать как низкий при количестве баллов менее 109 (вероятность госпитальной смерти менее 1%), средний при количестве баллов от 109 до 140 (вероятность смерти 1-3%) и высокий при количестве баллов более 140 (вероятность смерти более 3%). Риск смерти после выписки считается низким при количестве баллов от 1 до 88 (вероятность смерти после выписки до 6 месяцев менее 3%), средним при количестве баллов от 89 до 118 (3-8%) и высоким при количестве баллов 119-263 (более 8%). Эта оценка еще пригодится нам при обсуждении лечения больных с ФП после ОКС.

Мы уже хорошо знаем, что двойная терапия антиагрегантами в дополнение к антагонисту витамина К самым существенным образом увеличивает риск кровотечений в сравнении с однокомпонентной антиагрегантной терапией, причем без уменьшения риска ишемии. По-видимому, комбинация клопидогрела с варфарином является наиболее подходящей для раннего периода после чрескожного коронарного вмешательства у больных с ФП. Период добавочной антиагрегантной терапии должен быть максимально коротким, за исключением случаев крайне высокого остаточного ишемического риска, т.е., один месяц для металлического стента без покрытия или 3, возможно - 6 месяцев для стентов с лекарственным покрытием после чрескожного коронарного вмешательства. После этого у больных с низким или промежуточным атеротромботическим риском и умеренным или высоким риском кровотечений следует рассмотреть возможность монотерапии варфарином или новым ПА.

Если антиагрегантная терапия считается необходимой на протяжении одного года после острого коронарного события, более безопасным вариантом может быть меньшая доза нового ПА, в особенности у больных с количеством баллов по шкале HAS-BLED три и более. В такой ситуации предпочтительным вариантом может быть даже варфарин с целевым значением МНО



Таблица 10.

**Индекс риска ишемических исходов GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events)**

Клинические признаки		Баллы
Возраст (лет)	≤30	0
	30-39	8
	40-49	25
	50-59	41
	60-69	58
	70-79	75
	80-89	91
	≥90	100
ЧСС (уд/мин)	≤50	0
	50-69	3
	70-89	9
	90-109	15
	110-149	24
	150-199	38
	≥200	46
Систолическое АД (мм рт.ст.)	≤80	58
	80-99	53
	100-119	43
	120-139	34
	140-159	24
	160-199	10
	≥200	0
Креатинин (мкмоль/л)	0-35,3	1
	35-70	4
	71-105	7
	106-140	10
	141-176	13
	177-353	21
	≥354	28
Класс СН (по Killip)	I	0
	II	20
	III	39
	IV	59
Остановка сердца (на момент поступления)	Да	39
Изменение ST	Да	28
Диагностически значимый рост кардиоспецифических ферментов	Да	14

1,5-2. Это особенно касается очень пожилых больных и пациентов с нарушением функции почек. У больных, которым требуется терапия тикагрелором или прасугрелом, при добавлении ПА необходимо соблюдать еще большую осторожность. До появления дополнительных сведений разумно, видимо, в таких случаях отказаться от применения новых ПА.

Нетрудно представить себе клиническую ситуацию, когда в течение года после ОКС у пациента, получающего, естественно, двойную антиагрегантную терапию, появляется та или иная форма ФП. В этом случае возникает вопрос о присоединении терапии варфарином или новыми ПА. У больных с низким атеротромботическим риском применение варфарина в качестве монотерапии следует рассмотреть после 1-3 месяцев (или 6 месяцев в случае установки стента с лекарственным покрытием), в особенности при высоком риске кровотечений (3 балла и более по шкале HAS-BLED). Защитный эффект новых ПА в отношении атеротромботических осложнений при их применении в качестве монотерапии, т.е., без антиагрегантов, пока не доказан. Напротив, у больных с высоким риском по шкале GRACE, т.е. с количеством баллов более 118, в течение первых 6-12 месяцев после ОКС может потребоваться добавление клопидогрела. Безопасной и эффективной альтернативой у больных с невысоким риском ТЭ, т.е. 1 баллом по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, может быть временное применение двойной антиагрегантной терапии без дополнительных ПА. Особенно это касается пациентов с высоким остаточным риском рецидивирующего ОКС, т.е., с наличием более 118 баллов по шкале GRACE.

При показаниях к применению новых ПА предпочтительным вариантом является назначение ингибитора Ха фактора (учитывая небольшое, хотя и значимое увеличение риска ИМ при применении дабигатрана). Тем не менее, напомним, суммарное клиническое превосходство дабигатрана над варфарином определялось как у пациентов с ИМ в анамнезе, так и без него. Данные о сравнительных исследованиях прямых ингибиторов тромбина и ингибиторов Ха фактора пока отсутствуют. Известно, что ривароксабан в низкой дозе (2,5 или 5 мг 2 раза в сутки) уменьшает частоту ишемических явлений у больных ОКС, получающих двойную антиагрегантную терапию, однако, во-первых, это сопровождается повышением частоты кровотечений, во-вторых, его защитный эффект в этой дозе в отношении ИИ, связанных с ФП, пока не доказан.

В тех случаях, когда ФП манифестирует у пациентов со стабильной ИБС, т.е. когда со времени ОКС прошло более 1 года, металлический стент без покрытия был установлен 1 месяц назад и более, а стент с лекарственным покрытием 6 месяцев назад и более, антикоагулянтная терапия назначается в полном соответствии с риском ТЭ по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Преимущества новых ПА в сравнении с варфарином сохраняются и у пациентов с ФП на фоне ИБС. Поскольку в настоящее время отсутствуют результаты непосредственного сравнения новых ПА в этой клинической ситуации, нет никаких очевидных аргументов в сторону выбора любого из них. Тем не менее, у получающих дабигатран пациентов с низким риском кровотечения и высоким

атеротромботическим риском может быть принято решение о добавлении низких доз аспирина, хотя риск кровотечения при этом увеличится примерно на 60%.

**Новые пероральные антикоагулянты при онкологических заболеваниях**

Особой и весьма сложной является клиническая ситуация, когда ПА по поводу ФП получают онкологические больные. Пациенты со злокачественными новообразованиями имеют повышенный риск ТЭ,

поскольку опухоли могут секретировать протромботические факторы или индуцировать воспалительный ответ. Дополнительный риск кровотечений возникает при лечении опухолей в ходе операций, облучения или химиотерапии. При многих злокачественных новообразованиях имеется повышенный риск кровотечения из слизистых. Химиотерапия ведет к лейкопении, снижению числа тромбоцитов и эритроцитов, и поэтому делает кровотечение более опасным. Поэтому в планировании АТТ по поводу ФП у онкологических больных должны содружественно участвовать кардиологи и онкологи.

Если у пациента со злокачественным новообразованием принимается решение о необходимости начать антикоагулянтную терапию, приоритетными вариантами являются антагонисты витамина К или гепарины, а не новые ПА, что обусловлено клиническим опытом их применения и возможностью тщательного мониторинга и нейтрализации их действия. Но если антикоагулянтная терапия, в том числе и новыми ПА, на момент обнаружения опухоли уже проводится, ее целесообразно продолжить, т.к. само по себе наличие злокачественного новообразования у пациентов с ФП увеличивает риск инсульта. Эта же терапия поможет в предотвращении венозных тромбозов.

Продолжение приема новых ПА целесообразно и для многих пациентов со злокачественными новообразованиями, которые получают терапию с умерен-

ным миелосупрессивным эффектом. При этом доза ПА должна быть скорректирована с учётом возможных индуцируемых терапией изменений функции органов, в особенности это касается функций печени и почек. Совместным решением кардиолога и онколога антикоагулянтная терапия может быть приостановлена. Эти же специалисты должны предусмотреть конкретные варианты мониторинга, включая повторный общий клинический анализ крови с оценкой количества тромбоцитов, тщательное обследование с целью выявления симптомов кровотечения, регулярную оценку функции печени и почек.

Если возникает необходимость в хирургическом лечении, для онкологических больных следует руководствоваться теми же принципами, которые мы рассматривали при обсуждении лечебной тактики для пациентов с показаниями к плановому хирургическому вмешательству. При лечении онкологических больных, получающих ПА, следует обсудить вопрос о применении гастропротекторов. Пациентов необходимо проинструктировать о необходимости тщательного наблюдения за такими признаками кровотечений, как чёрный цвет стула, петехии и кровохарканье.

Думаю, на этом можно остановиться. Разговор об АТТ получился достаточно продолжительным и подробным, но представления о профилактике ТЭ меняются очень быстро. В ближайшие годы нам еще предстоит узнать много нового.

### Новые возможности дистанционного обучения по кардиологии, аритмологии и функциональной диагностике на Портале [www.QRS.ru](http://www.QRS.ru)



#### Курсы дистанционного обучения:

- Кардиология
- Функциональная диагностика
- Избранные вопросы аритмологии
- Чреспищеводная и эндокардиальная электрокардиостимуляция, ведение больных с имплантированными устройствами

#### Лекции и клинические разборы на свободном доступе:

- Вопросы электрокардиостимуляции
- Современные рекомендации по лечению больных с фибрилляцией предсердий

#### Конкурсы и викторины