

Д.А. Напалков,

д.м.н., заместитель директора НОКЦ
«Аритмология» по научной и инновационной
деятельности; заведующий научно-
исследовательским отделом аритмологии НИЦ,
профессор кафедры факультетской терапии № 1
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

А.А. Соколова,

врач-терапевт Клинического центра Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

D.A. Napalkov,

MD, deputy director of the Clinical Centre
«Arrhythmology» in research and innovation,
head of the Research Department of arrhythmology
of the Research Centre, professor of the chair
of the faculty therapy № 1 of the I.M. Sechenov
First MSMU

A.A. Sokolova,

physician of the Clinical Centre of the I.M. Sechenov
First MSMU

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОЙ ЭТИОЛОГИИ

THE RATIONAL APPROACH TO SELECTION OF ANTICOAGULATION FOR STROKE PREVENTION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION OF NON-VALVULAR ETIOLOGY

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Дмитрий Александрович Напалков, заместитель
директора НОКЦ «Аритмология» по научной и ин-
новационной деятельности; заведующий научно-
исследовательским отделом аритмологии НИЦ,
профессор кафедры факультетской терапии № 1
Адрес: 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6
Телефон: 8 (499) 248–62–22
E-mail: noo@mmascience.ru
Статья поступила в редакцию: 25.02.2014
Статья принята к печати: 14.03.2014

CONTACT INFORMATION:

Dmitry Aleksandrovich Napalkov, deputy director
of the Clinical Centre «Arrhythmology» in research and innovation,
head of the Research Department of arrhythmology
of the Research Centre, professor of the chair of the faculty
therapy № 1
Address: 6 B. Pirigovskaya str., Moscow, 119435
Tel.: 8 (499) 248–62–22
E-mail: noo@mmascience.ru
The article received: 25.02.2014
The article approved for publication: 14.03.2014

Аннотация. В данной работе анализируется вопрос о том, как максимально эффективно и безопасно использовать препараты из группы пероральных антикоагулянтов для профилактики тромбозомболических осложнений (ТЭО) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанной этиологии.

Annotation. The question of how to use most effectively and safely drugs from the group of oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications (TEC) in patients with atrial fibrillation (AF) non-valvular etiology is analyzed in this paper.

Ключевые слова. Кардиология, профилактика инсультов, антикоагулянтная терапия.

Keywords. Cardiology, stroke prevention, anticoagulant therapy.

В настоящее время перед врачом общей практики часто стоит сложная задача: максимально эффективно и безопасно использовать препараты из группы пероральных антикоагулянтов для профилактики тромбозомболических осложнений (ТЭО) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанной этиологии. Для сохранения равновесия между эффективностью тромбопрофилактики и риском серьезных кровотечений подход к выбору конкретного

антикоагулянта должен осуществляться на индивидуальной основе с учетом особенностей пациента, наличия различной сопутствующей патологии и возможности проведения лабораторного мониторингирования показателей свертываемости крови.

Итак, на приеме у врача пациент с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. В такой ситуации, в первую очередь, надо ответить на вопрос, а необходимо ли данному пациенту назначение анти-

коагулянтов. Для этого рекомендуется учитывать то, что риск развития ТЭО существенно не зависит от формы течения ФП. А основное влияние на риск развития ТЭО оказывают другие клинические факторы, такие как возраст, наличие сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета. Отраженные в оценочной шкалы CHA₂DS₂VASc для стратификации риска ТЭО у данной группы пациентов.

Таблица 1.

Клиническая оценочная шкала CHA₂DS₂-VASc

CHA2DS2-VASc		
C	Хроническая сердечная недостаточность, систолическая дисфункция левого желудочка (Congestive heart failure or left ventricular systolic dysfunction)	1
H	Артериальная гипертензия (Hypertension)	1
A ₂	Возраст от 64 до 74 (Age 65 to 74 yr)	1
	Возраст старше 75 лет (Age ≥ 75 yr)	2
D	Сахарный диабет (Diabetes mellitus)	1
S ₂	ОНМК или ТИА в анамнезе (Stroke or transient ischemic attack)	2
VASc	Перенесенный инфаркт миокарда, системный атеросклероз, атеросклероз аорты, женский пол (Previous myocardial infarction, peripheral arterial disease or aortic plaque. Female)	По 1 баллу

Изменения, связанные с детализацией оценки риска ТЭО были включены в 2010 году в рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по ФП [1] в виде вновь разработанной шкалы оценки CHA₂DS₂-VASc. Имея сходство с предшествовавшей шкалой для CHADS₂, новая шкала оценивает в 2 балла возраст больного с ФП старше 75 лет и дополнительно дает по 1 баллу за возраст 65–74 лет, сосудистые заболевания (перенесенный инфаркт миокарда, атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты) и женский пол.

Таблица 2.

Шкала CHA2DS2VASc и величина риска инсульта

Число баллов	Число пациентов	Частота инсультов (% за год)
0	1	0
1	422	1,3
2	1230	2,2
2	1230	2,2
3	1730	3,2
4	1718	4,0
5	1159	6,7
6	679	9,8
7	294	9,6
8	82	6,7
9	14	15,2

Как отражено во второй таблице, чем больше баллов набирает пациент по данной шкале, тем выше риск развития у него ТЭО. Каждый дополнительный балл шкалы CHA₂DS₂VASc (см. табл. 2) сопровождается ежегодным увеличением частоты инсульта примерно на 2,0% (от 1,3% при 0 баллов до 15,2% при 9 баллах) [2]. Эффективность антитромботической терапии для профилактики ишемического инсульта не должна «перевешивать» безопасность данного вида лечения с учетом возможного риска так называемых «больших» кровотечений, особенно внутримозговых, нередко приводящих к смерти. Риск кровотечения зависит от свойств конкретных антитромботических препаратов и различных характеристик пациентов, которые представлены в оценочной шкале риска развития кровотечений HAS-BLED.

Таблица 3.

Шкала оценки риска развития кровотечений HAS-BLED

	Баллы
Артериальная гипертензия (систолическое АД > 160 мм рт.ст.)	1
Нарушенная функция печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение билирубина > 2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышенными АсТ/АлТ > 3 раз от верхней границы нормы)	1
Нарушенная функция почек (диализ, трансплантация или креатинин ≥ 200 мкмоль/л)	1
Инсульт	1
Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям (в т.ч. анемия)	1
Лабильное МНО (нестабильное/высокое или в терапевтическом диапазоне < 60% времени)	1
Возраст > 65 лет	1
Злоупотребление алкоголем	1
Прием лекарств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВС)	1

Если сумма баллов более 3 — риск развития кровотечения считается высоким.

Как видно из двух таблиц, многие из факторов, определяющих риск развития инсульта у больных с ФП, одновременно являются прогностическими и для риска геморрагических осложнений. Однако кровотечения реже приводят к летальному исходу и с меньшей вероятностью оставляют необратимые последствия, чем ТЭО. Инсульты, связанные с ФП, часто бывают фатальными либо их следствием является стойкий серьезный неврологический дефицит. Только при низком риске инсульта в сочетании

с высоким риском кровотечения (например, у молодых пациентов с ФП без других факторов риска инсульта, но с высоким риском большого кровотечения из-за злокачественного новообразования, кровотечения в анамнезе, высокого риска травматизма) соотношение риск/польза не в пользу проведения антитромботической терапии. Кроме того, предпочтения пациента с ФП имеют большое значение в принятии решения о выборе способа терапии с целью профилактики ТЭО.

Придя к выводу о том, что пациенту показана антикоагулянтная терапия, встает вопрос о выборе препарата для проведения профилактики ТЭО. Среди основных препаратов, используемых врачами для проведения антикоагулянтной терапии, до сих пор в ряде случаев остаются такие препараты как аспирин (ацетилсалициловая кислота) и варфарин (антагонист витамина К). Также на российский фармацевтический рынок приходит и новое поколение антикоагулянтов — дабигатран, ривароксабан и апиксабан.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

Уменьшает агрегацию, адгезию тромбоцитов и тромбообразование за счет подавления синтеза тромбоксана A_2 в тромбоцитах. Использование аспирина для профилактики ТЭО у пациентов с ФП вызывает наибольшие сомнения. В том случае, когда риск развития ТЭО минимален (менее 1 балла по шкале CHA₂DS₂VASc) рекомендуется вообще воздержаться от использования антикоагулянтной терапии, во всех остальных случаях оправдано использование препаратов, обладающих большей антикоагулянтной активностью [4, 9].

ВАРФАРИН

Антикоагулянт непрямого действия, производное кумарина. Подавляет синтез витамин К — зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX и X) и антикоагулянтных протеинов С и S в печени. Варфарин считается высокоэффективным препаратом для профилактики инсульта у пациентов с ФП, снижая риск осложнения на 68%, а общую смертность — на 26% [5]. Следует отметить, как показывает практика, более половины больных, которым показан варфарин, никогда его прежде не принимали, еще около половины пациентов, получавших этот антикоагулянт, отказались от его приема, а у продолжающих лечение примерно лишь в половине случаев МНО находится в терапевтическом диапазоне. Следовательно, только незначительная доля пациентов с ФП, адекватно лечится варфарином. Изменения МНО на фоне подобранной дозы варфарина порой непредсказуемо из-за многочисленных факторов, влияющих на фармакокинети-

ку и фармакодинамику препарата (сопутствующая терапия, продукты питания). Определение МНО с коррекцией дозы варфарина нередко требуется, по крайней мере, ежемесячно, чтобы с большей вероятностью поддерживать этот показатель в целевом диапазоне 2,0–3,0. Даже при тщательном контроле в хорошо организованных исследованиях терапевтический диапазон МНО выявляется примерно в 65% случаев, и у пациентов с ФП частота кровотечений составляет около 3% в год [6]. Именно этот факт и послужил толчком к поиску, разработке и синтезу новых препаратов.

Новые пероральных антикоагулянтов (НОАК) были созданы, чтобы избежать некоторых проблем, связанных с применением варфарина. Дабигатран (Pradaxa, Boehringer Ingelheim), ривароксабан (Xarelto, Bayer) и апиксабан (Eliquis, Bristol-Myers Squibb, Pfizer) оценивались в крупных клинических исследованиях и были признаны безопасными и эффективными [7–8]. Они оказывают антикоагулянтный эффект, обратимо ингибируя тромбин (дабигатран) или фактор Ха (ривароксабан, апиксабан). Максимальные уровни концентрации в крови и антикоагулянтный эффект этих препаратов наблюдаются вскоре после приема внутрь. После отмены этих антикоагулянтов их действие быстро ослабевает. Рекомендуемые дозы мало варьируют у отдельных больных, мониторинга антикоагулянтного эффекта не требуется. Уменьшение дозы показано пациентам со сниженной функцией почек, пожилого возраста и при низком индексе массы тела. Все новые пероральные антикоагулянты имеют 2 недостатка: лабораторный контроль их антикоагулянтного эффекта является сложной задачей, средства быстрого устранения их потенциальной передозировки еще недоступны.

ДАБИГАТРАН

Прямой ингибитор тромбина. Дабигатран — первый антикоагулянт для приема внутрь, принятый за 50 лет после открытия варфарина. Благодаря высокой эффективности, способу приема (внутри) и прогнозируемой фармакокинетики, дабигатран является хорошей альтернативой другим антикоагулянтным препаратам. Конкурентно ингибируя тромбин, дабигатран препятствует превращению фибриногена в фибрин, т. е. предотвращая образование тромба. Ингибирует как свободный, так и находящийся в составе вещества тромба тромбин, а так же индуцируемую тромбином агрегацию тромбоцитов. При приеме внутрь всасывается быстро и полностью гидролизруется в активную форму. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) — 0,5–2 часа после приема. Однако прием вместе с пищей замедляет достижение

пика концентрации. Обладает биодоступностью — 3–7%. На 35% связывается с белками. Большая часть препарата (~85%) выводится с мочой в виде неизмененного дабигатрана. Период полувыведения составляет 12–17 часов. Эффективность и безопасность дабигатрана признана в США, Канаде, Европе и России при профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП и трепетанием предсердий.

В клиническом исследовании RE-LY проводилось исследование эффективности и безопасности дабигатрана у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий [7]. Было включено 18 113 пациентов (средний бал по шкале CHADS2 составил 2,1) которые были рандомизированы в группы дабигатрана (110 мг или 150 мг два раза в день двойным слепым методом) или варфарина (целевой уровень МНО — 2,0–3,0), применявшихся открытым способом в среднем 2,0 года. Первичная конечная точка (инсульт или системная тромбоэмболия) регистрировалась с частотой 1,69% в год при лечении варфарином, 1,53% в год — дабигатраном 110 мг и 1,11% в год — дабигатраном 150 мг. Частота больших кровотечений составляла 3,36% в год в группе варфарина, 2,71% — дабигатрана 110 мг и 3,11% — дабигатрана 150 мг. Суммарная частота инсульта, системной тромбоэмболии, эмболии легочной артерии, инфаркта миокарда, смерти или большого кровотечения оказалась 7,64% в год при лечении варфарином, 7,09% в год — дабигатраном 110 мг и 6,91% в год — дабигатраном 150 мг. У пациентов, получавших дабигатран, регистрировалось больше кровотечений из желудочно-кишечного тракта, в два раза повышалась вероятность диспепсии [9].

РИВАРОКСАБАН

Пероральный ингибитор Ха фактора, характеризующийся быстрым началом действия, высокой биодоступностью при пероральном приеме и предсказуемой фармакокинетикой. Является единственным зарегистрированным на сегодняшний день в США (FDA) пероральным антикоагулянтом, обладающим такими преимуществами, как однократный прием в сутки в фиксированной дозе и отсутствие необходимости в постоянном мониторинге параметров крови.

По механизму действия это прямой специфический высокоселективный ингибитор Ха фактора, фермента, выступающий в коагуляционном каскаде в качестве ключевой точки. Фармакокинетические свойства: быстро абсорбируется, что обеспечивает быстрое начало действия. С достижением максимальной концентрации в плазме крови (С_{max}) через 2–4 ч после применения внутрь. Обладает высокой абсолютной биодоступностью при приеме в

дозе 10 мг (80–100%). Конечный период полувыведения составляет в среднем 7–11 ч. [10]

В исследовании II фазы по определению оптимальной дозы, выявлено, что ривароксабан обладает широким терапевтическим окном: отмечен большой интервал доз между возникновением антикоагулянтного эффекта и развитием кровотечения. Из положительных качеств можно отметить то, что препарат не накапливается при приеме повторных доз препарата, его можно применять независимо от приема пищи, так как pH желудка не влияет на абсорбцию. Отмечается минимальное взаимодействие с другими лекарственными средствами при их одновременном назначении, включая напроксен, ацетилсалициловую кислоту, клопидогрель [10], сохраняет эффективность при крайних значениях массы тела [11], не имеет значительной вариабельности в фармакокинетике в зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности [11,12]. Выводится двумя путями, не образует значимых активных циркулирующих метаболитов.

Ривароксабан одобрен в США, Канаде и Европе для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у больных с фибрилляцией и трепетанием предсердий. В двойном слепом исследовании ROCKET-AF [8] 14 264 пациентов с ФП (средний балл CHADS2 — 3,5) рандомизировали для приема ривароксабана в дозе 20 мг один раз в день (15 мг один раз в день при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин) или варфарина (МНО — 2,0–3,0), контролируя результаты терапии в среднем на уровне 2,6 в течение 1,9 года. Основным показателем эффективности (инсульт плюс системная тромбоэмболия) составлял 2,2% в год у лечившихся варфарином и 1,7% в год — на фоне терапии ривароксабаном. Частота больших кровотечений была 3,4% в год в группе варфарина против 3,6% в группе ривароксабана. Отмечалось значительно меньше внутричерепных, но больше желудочно-кишечных кровотечений при терапии ривароксабаном. Частота инфаркта миокарда оказалась 1,12% в год при приеме варфарина против 0,91% в год — ривароксабана (различия недостоверны). Общего клинического превосходства перед варфарином по сумме всех неблагоприятных исходов, как и дабигатран в дозе 110 мг в RE-LY, новый антикоагулянт не получил. Носовые кровотечения и гематурия значительно чаще встречались у лечившихся ривароксабаном.

АПИКСАБАН

Апиксабан представляет собой мощный прямой ингибитор FXa, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Для реализации антитромботического эффекта апиксабана не требуется наличие антитромбина III. Апиксабан ингибирует свободный и связанный FXa, а также ак-

тивность протромбиназы. Аписабан не оказывает непосредственное прямое влияние на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. За счет ингибирования активности FXa аписабан предотвращает образование тромбина и тромбов. Механизм действия аписабана заключается в ингибировании активности FXa. В результате этого аписабан изменяет значения показателей системы свертывания крови: удлиняет ПВ, МНО и АЧТВ. Изменения этих показателей при применении препарата в терапевтической дозе незначительны и индивидуальны. Поэтому использование их с целью оценки фармакодинамической активности аписабана не рекомендуется. Ингибирование аписабаном активности FXa доказано с помощью хромогенного теста. Изменение анти-FXa активности прямо пропорционально повышению концентрации аписабана в плазме крови, при этом максимальные значения активности наблюдаются при достижении Стах аписабана в плазме крови. Абсолютная биодоступность аписабана достигает 50% при его применении в дозах до 10 мг. Аписабан быстро всасывается из ЖКТ, Стах достигается в течение 3–4 ч после перорального приема. Прием пищи не оказывает влияния на всасывание препарата. Связывание с белками плазмы крови человека составляет приблизительно 87%. Около 25% принятой дозы выводится в виде метаболитов, большая часть — через кишечник. Почечная экскреция аписабана составляет приблизительно 27% от его общего клиренса. $T_{1/2}$ — около 12 ч. Нарушение функции почек не оказывает влияния на Стах аписабана. Однако отмечается повышение концентрации аписабана, на 16, 29 и 44% при снижении скорости клиренса креатинина от 51 мл/мин до 80 мл/мин, от 30 мл/мин до 50 мл/мин и от 15 мл/мин до 29 мл/мин соответственно.

В декабре 2012 г. еврокомиссия и FDA утвердили расширение показаний к применению препарата и одобрили его использование для профилактики ТЭО у пациентов страдающих фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. Положительное решение основано на результатах клинических исследований III фазы ARISTOTLE и AVERROES.

В двойном слепом исследовании ARISTOTLE [9] 18 201 пациент с ФП (средний балл CHADS2 — 2,1) был рандомизирован для приема аписабана по 5 мг два раза в день (2,5 мг два раза в день у больных 80 лет и старше, с весом 60 кг и менее, креатинином плазмы 133 мкмоль/л и более) или варфарина (МНО — 2,0–3,0) в среднем в течение 1,8 года. Частота основных исходов (инсульт или системная тромбоэмболия) составляла 1,60% в год в группе варфарина против 1,27% в год — аписабана. Частота больших кровотечений была 3,09% в год при лечении варфарином против 2,13% — аписабаном

со статистически значимым снижением внутричерепных и желудочно-кишечных кровотечений. Суммарная частота инсульта, системной тромбоэмболии, больших кровотечений и смертности от любой причины оказалась 4,11% в год при лечении варфарином против 3,17% в год — аписабаном, а общая смертность 3,94% против 3,52% соответственно. Инфаркт миокарда регистрировался с частотой 0,61% в год у получавших варфарин против 0,53% в год — аписабан. Никакой побочный эффект не встречался чаще у больных, принимавших аписабан.

В двойном слепом исследовании AVERROES [13] 5599 пациентов с ФП (средний балл CHADS2 — 2,0), которым по разным причинам не мог быть назначен варфарин, были рандомизированы для лечения аписабаном по 5 мг два раза в день (2,5 мг два раза в день у отдельных пациентов) или ацетилсалициловой кислотой (81–325 мг/сут) в среднем в течение 1,1 года. Исследование было прекращено досрочно из-за явных различий результатов терапии. Частота основных исходов (инсульт или системная тромбоэмболия) составляла 3,7% в год у получавших ацетилсалициловую кислоту против 1,6% в год — аписабан (относительный риск 0,45; $p < 0,001$). Частота больших кровотечений была 1,2% в год при приеме ацетилсалициловой кислоты и 1,4% — аписабана без существенных различий частоты случаев внутричерепных, а также желудочно-кишечных кровотечений.

И в заключении стоит задуматься о вкладе сопутствующей патологии в риск развития кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии. Влияние уровня артериального давления (АД) на риск геморрагических осложнений на фоне приема антикоагулянтов показано на примере данных исследований SPORTIF III и V [14]. У пациентов риск кровотечений достоверно возрастал с повышением уровня пульсового АД: при его среднем значении 10,0–46,7 мм рт.ст. риск крупных кровотечений составлял 1,95%, при 46,8–53,4 мм рт.ст. — 1,78%, при 53,5–60,7 мм рт.ст. — 2,29%, а при 60,8–110,0 мм рт.ст. он был максимальным — 2,72%. Кроме того, была отмечена корреляция между частотой геморрагического инсульта и уровнем систолического АД: так, в группе с уровнем систолического АД 84,0–122,6 мм рт.ст. риск кровоизлияния в мозг составлял 0,04% в год, а в группе 140,8–191,7 мм рт.ст. — 0,32% в год.

Печень является органом, в котором синтезируется множество факторов свертывающей системы крови. Поражения и заболевания печени могут вызывать различные нарушения гемостаза, в частности, увеличение протромбинового времени (ПВ) [15]. Так, в исследовании Landefeld et al. была предпринята попытка выявить предикторы крупных кровотечений у 411 пациентов, находящихся на дли-

тельной терапии антагонистом витамина К (АВК) варфарином. Геморрагические события достоверно коррелировали с ухудшением функции печени [16]. В другом исследовании Bridgen et al. в ходе наблюдения за пациентами, получающими варфарин, повышение показателя международного нормализационного отношения (МНО) свыше 6,0 (целевые значения 2,0–3,0) было зафиксировано у 65 человек; при этом была выявлена достоверная корреляция между выраженным повышением МНО и наличием поражения печени алкогольной или иной этиологии [17].

С учетом преимущественного выведения почками (на 80%) достаточно безопасным потенциалом у пациентов с нарушением функции печени, которым требуется проведение антикоагулянтной терапии, обладает прямой ингибитор тромбина дабигатран. Несмотря на то, что применение дабигатрана не приводит к гепатотоксичности, у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени его необходимо применять с осторожностью. Следует также помнить о том, что пациенты с активным процессом в печени повышением уровня печеночных ферментов в 2 раза и более выше верхней границы нормы в исследовании не включались.

В исследовании, сравнивавшем концентрации НОАК в плазме у пациентов с умеренным нарушением функции печени, однократный прием ингибитора Ха фактора ривароксабана в дозе 10 мг увеличивал площадь под кривой (AUC) в 2,27 (!) раза, при приеме другого ингибитора Ха фактора апиксабана в дозе 5 мг AUC увеличивалась в 1,09 раза, а на дабигатране 150 мг — снижалась на 5,6%. Таким образом, ривароксабан имеет жесткие противопоказания к применению у пациентов с нарушениями функции печени и клиническими признаками коагулопатии, а также у пациентов с классом В и С по шкале Чайлд-Пью. Апиксабан может применяться у пациентов с классом В по Чайлд-Пью, но с осторожностью, а также у пациентов с повышением уровня трансаминаз не более чем в 2 раза выше нормы. Он, в свою очередь, не рекомендован у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью) и противопоказан при коагулопатиях и высоком риске кровотечений [18]. Таким образом, предпочтения при выборе НОАК у пациентов с умеренным нарушением функции печени можно расположить следующим образом: дабигатран > апиксабан > ривароксабан > варфарин.

Сочетание ФП и хронической болезни почек (ХБП) у пациентов встречается довольно часто. По некоторым данным, у трети пациентов с ФП имеются умеренные или тяжелые нарушения функции почек, а примерно у 15% пациентов с ХБП выявляется ФП [19]. Что касается применения варфарина, то исторически считается, что контроль целевых

показателей МНО у пациентов с ХБП представляет определенные трудности. Однако, четких указаний на больших когортах пациентов на этот факт нет. Следует отдельно рассмотреть пациентов с ХБП 3 и 4 стадии, которые включались в основные исследования, сравнивавшие новое и старое поколение пероральных антикоагулянтов. У пациентов с ХБП 3 стадии (СКФ 30–49 мл/мин), встречающейся в популяции возрастных больных наиболее часто, была отмечена большая частота кровотечений среди тех, кто получал варфарин, в сравнении с другими подгруппами пациентов. Однако остается не вполне ясным тот факт, сохранилась ли данная тенденция после корректировки показателей по возрасту и причине развития ХБП. Так, в исследовании ROCKET-AF крупные кровотечения были зафиксированы у 3,2% у пациентов с СКФ > 50 мл/мин (средний возраст — 71 год) и у 4,7% пациентов с СКФ 30–49 мл/мин, однако средний возраст в данной группе был существенно выше — 79 лет [20]. В исследовании ARISTOTLE число крупных кровотечений в когорте больных на варфарине с СКФ 25–50 мл/мин было в 2 раза больше у пациентов с более высоким расчетным почечным показателем (6,4% vs 2,5% в год) [21]. Аналогичная тенденция была отмечена и в когорте пациентов, получавших варфарин, в исследовании RE-LY: частота крупных кровотечений у пациентов с СКФ 30–49 мл/мин составила 5,4% в год, в то время как при СКФ 50 мл/мин и выше — 3,2% в год [22].

Что касается НОАК, то, например, по дабигатрану в исследовании RE-LY был сделан вывод о том, что, хотя препарат в дозе 110 мг оказался в целом более безопасным, чем варфарин, но в подгруппе пациентов с СКФ 30–49 мл/мин крупные кровотечения на дабигатране 110 мг и варфарине регистрировались с одинаковой частотой. Таким образом, дабигатран более безопасно представляется назначать у пациентов с сохраненной почечной функцией [23]. В исследовании ARISTOTLE у пациентов с СКФ 25–50 мл/мин в группе варфарина было зарегистрировано в 2 раза больше крупных кровотечений (6,7%), по сравнению с пациентами, у которых СКФ составляла более 50 мл/мин [21]. В исследовании ROCKET-AF у пациентов, имеющих ХБП, была отмечена одинаковая частота крупных и клинически значимых малых кровотечений в группе ривароксабана (пациентам с ХБП 3 стадии он назначался в сниженной дозе 15 мг/сутки) и варфарина с некоторой тенденцией, правда, не достигающей статистической достоверности, к снижению частоты внутричерепных кровоизлияний у данной группы пациентов на ривароксабана [20].

В табл. 4 представлены подходы к антикоагулянтной терапии и дозировка препаратов у пациентов с ФП, имеющих ХБП.

Таблица 4.

Антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП и ХБП

Стадия ХБП	Антикоагулянтная терапия
3 стадия (СКФ 30-59 мл/мин)	Варфарин (целевое МНО 2-3) Дабигатран 110 мг или 150 мг 2 раза в сутки Апиксабан 5 мг 2 раза в сутки Ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки (при СКФ 30-49 мл/мин) Ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки (при СКФ 50-60 мл/мин)
4 стадия (СКФ 15-30 мл/мин)	Варфарин (целевое МНО 2-3) Дабигатран 75 мг 2 раза в сутки (мнение экспертов FDA) Ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки
Терминальная стадия ХБП (СКФ <15 мл/мин)	Первичная профилактика — антикоагулянты не нужны Вторичная профилактика — варфарин (целевое МНО 2-3)

Таким образом, предпочтения при выборе НОАК у пациентов с ХБП можно расположить следующим образом: апиксабан > ривароксабан > дабигатран=варфарин. Необходимо помнить о том, что, согласно рекомендациям, НОАК назначать у пациентов с СКФ менее 30 мл/мин не целесообразно.

Возраст старше 75 лет у пациентов с ФП — увеличивает риск развития ишемического инсульта и большого кровотечения. В исследовании RE-LY эффективность дабигатрана в дозе 150 мг у больных в возрасте 75 лет и старше, а также младше 75 лет существенно не различалась, но новый антикоагулянт вызывал больше кровотечений в старшей возрастной группе [11]. Поэтому пациентам старше 75 лет целесообразно назначать дабигатран в дозе 110 мг. Ривароксабан и апиксабан демонстрировали сходную способность предупреждать тромбоэмболии и вызывать большие кровотечения у пациентов 75 лет и старше, а также младше 75 лет [8, 9]. Однако представляется разумным снижать дозу любого из новых антикоагулянтов, особенно дабигатрана, у больных в возрасте более 75 лет и, конечно, старше 80 лет.

Конкурентная борьба между пероральными антикоагулянтами динамично разворачивается под пристальным вниманием специалистов. Выводы на основании косвенных сравнений новых препаратов между собой [9] могут оказаться ошибочными, поскольку существуют значительные различия между проведенными исследованиями. В то же время прямые сравнения новых пероральных антикоагулянтов в крупных рандомизированных исследованиях не планируются. Поэтому следует принять во внимание вывод о том, что каждый из

новых антикоагулянтов значительно эффективнее варфарина при любом риске тромбоэмболии у больных с ФП, но их превосходство особенно заметно при более высоком количестве баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc [9]. Новые пероральные антикоагулянты вызывают меньше внутричерепных кровоизлияний по сравнению с варфарином. Вероятными кандидатами для лечения дабигатраном и ривароксабаном являются пациенты, не желающие принимать варфарин, больные, не получавшие прежде пероральных антикоагулянтов, а также лица с лабильным МНО на фоне лечения варфарином. Пациенты со стабильным МНО при терапии варфарином могут быть переведены на один из новых препаратов, но это нельзя рассматривать как основную стратегию антитромботической терапии в настоящее время. Самостоятельное определение МНО в домашних условиях самими больными, быстро набирающее популярность в Европе и США, является эффективным способом контроля и поддержания гипокоагуляции в терапевтическом диапазоне и должно привести к лучшим результатам лечения варфарином.

Использованные сокращения:

ФП — фибрилляция предсердий

НОАК — новые оральные антикоагулянты

ТЭО — тромбоэмболические осложнения

АГ — артериальная гипертензия

ХБП — хроническая болезнь почек

ПВ — протромбиновое время

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

Список литературы

1. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery / A.J. Camm, P. Kirchhof, G.Y. Lip et al. // Eur Heart J 2010. Vol. 31. P. 2369–2429.
2. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation. Stroke risk stratification in patients taking aspirin / B.F. Gage, C. van Walraven, L. Pearce et al. // Circulation. 2004. Vol. 110. P. 2287–2292.
3. Guidelines for the management of atrial fibrillation: Focused update of the ESC Guidelines An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association/ A. John Camm, Gregory Y.H. Lip, Raffaele De Caterina // Eur Heart J (2012) Vol. 33, P.2719–2747
4. Aspirin in stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation and stable vascular disease. An era of new anti-coagulants / M.K. Turagam, P. Velagapudi, M.A. Leal, A.G. Kocheril // Expert Rev Cardiovasc Ther 2012. Vol. 10. P. 433–439.

5. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // *Ann Intern Med.* 2007. Vol. 146. P. 857–867.
6. New antithrombotic agents insights from clinical trials / J. S. Paikin, J. Eikelboom, J.A. Cairns, J. Hirsh // *Nat Rev Cardiol.* 2010. Vol. 7. P. 498–509.29
7. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation / S.J. Connolly, M. D. Ezekowitz, S. Yusuf et al. // *N Eng J Med* 2009. Vol. 361. P. 1139–1151.
8. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M.R. Patel, K. W. Mahaffey, J. Garg et al. // *N. Eng. J. Med.* 2011. Vol. 365. P. 883–891.
9. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a «real world» atrial fibrillation population: a modeling analysis based on a nationwide cohort study / A. Banerjee, D.A. Lane, C. Torp-Pedersen et al. // *Thromb Haemost* 2012. Vol. 107. P. 584–589.
10. Annex 1 Summary of Product Characteristics Rivaroxaban. http://www.xarelto.com/html/downloads/Xarelto_Summary_of_Product_Characteristics_30_Sept_2008.pdf Arbit E. Goldberg M
11. Kubitz D., Becka M., Mueck W. et al. The effect of extreme age, and gender, on the pharmacology and tolerability of rivaroxaban — an oral direct Factor Xa inhibitor. *Blood* 2006;108:Abstract 905.
12. Kubitz D., Becka M., Voith B. et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 412–21.
13. Eikelboom J.W., O'Donnell M., Yusuf S. *et al.* Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *Am Heart J* 159, 348–353 (2010).
14. Lip G.Y.H., Frison L. and Grind M. on behalf of the SPORTIF Investigators. Effects of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007; 28: 752-759.
15. Mammen E.F. Coagulation abnormalities in liver disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 1247-1257.
16. Landefeld C.S., Cook E.F., Flatley M. et al: Identification and preliminary validation of predictors of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. *Am J Med* 1987; 82: 703-713.
17. Brigden M.L., Kay C., Le A. et al. Audit of the frequency and clinical response to excessive oral anticoagulation in an outpatient population. *Am J Hematol* 1998; 59: 22-27.
18. Graff J., Harder S. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52 (4): 243-54.
19. Soliman E.Z. et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010; 159: 1102-1107.
20. Fox K.A. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32: 2387-2394.