КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: НЕ ВСЕ МЕЧТЫ СБЫВАЮТСЯ

Ю.А. Бунин, С.В. Миклишанская*

Российская медицинская академия последипломного образования. 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Фибрилляция предсердий (ФП) – самая распространенная тахиаритмия, выявляемость которой в популяции составляет 1-2%. Неклапанная ФП увеличивает риск развития ишемического инсульта в 5-7 раз. Более 50% тромбоэмболий, источником которых является сердце, связано с неклапанной ФП. Поэтому профилактика ишемического инсульта и системных эмболий является одной из основных задач в лечении ФП. Длительное время для их профилактики привлекались в основном оральные антикоагулянты из группы антагонистов витамина К, чаще всего варфарин. В связи с известными недостатками применения варфарина, для клинической практики очень важным явилась разработка новых оральных антикоагулянтов (НОАК). В статье представлен современный взгляд на преимущества НОАК, показания и противопоказания к их применению. Дан анализ международных рекомендаций по их использованию в различных клинических ситуациях. Вместе с тем в статье разбираются некоторые дискуссионные вопросы антитромботической терапии НОАК при ФП, и высказывается точка зрения авторов на результаты ряда исследований в этой области клинической аритмологии. В настоящее время, по мнению авторов, целесообразно говорить о дифференцированном подходе к назначению НОАК, который зависит от целого комплекса клинических факторов, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, а не сравнивать эти антикоагулянты по принципу «лучше-хуже», так как подобные оценки являются не корректными, а иногда они явно далеки от принципов медицинской этики.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, дабигатран, апиксабан, ривароксабан, риск тромбоэмболических осложнений, риск кровотечений.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(4):465–470

DOI: http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-465-470

Clinical significance of new oral anticoagulants in the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation: not all dreams come true

Yu.A. Bunin, S.V. Miklishanskaya*

Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995, Russia

Atrial fibrillation (AF) – is the most common tachyarrhythmia, which is diagnosed in 1-2% of the population. Non-valvular AF increases the risk of ischemic stroke in 5-7 times. More than 50% of thromboembolism originating from the heart is associated with non-valvular AF. Therefore, prevention of ischemic stroke and systemic embolism is one of the main aims of AF treatment. For a long time for prevention of them oral anticoagulants were used mainly from the group of vitamin K antagonists, most often warfarin. In connection with the known disadvantages of warfarin use, the elaboration of new oral anticoagulants (NOAC) became very important in clinical practice. The article presents a contemporary view of the advantages of the NOAC, indications and contraindications for their use. The international recommendations on their use in different clinical situations are analyzed. At the same time, the article deals with some questionable matters of antithrombotic therapy with NOAC at AF and authors give their point of view on a number of studies in the field of clinical arrhythmology. Currently, according to the authors, it is appropriate to speak of a differentiated approach to the appointment of the NOAC, that depends on a whole range of clinical factors, and the results of laboratory and instrumental investigations, rather than to compare these anticoagulants on the principle of "better or worse", as these estimates are not correct, and sometimes they are clearly far from the principles of medical ethics.

Keywords: atrial fibrillation, dabigatran, apixaban, rivaroxaban, the risk of thromboembolic complications, the risk of bleeding.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(4):465–470

DOI: http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-465-470

*Автор ответственный за переписку (Corresponding author): kvant83@list.ru

Введение

Неклапанная фибрилляция предсердий (ФП) увеличивает риск развития ишемического инсульта в 5-7 раз, а при митральном стенозе с ФП он возрастает в 12-14 раз. Более 50% тромбоэмболий, источником которых является сердце, связано с неклапанной ФП. Около 45% ишемических инсультов при ФП фатальные или сопровождаются тяжелыми неврологическими нарушениями. Низкий риск инсульта (около 1% в год) у больных моложе 60 лет с идиопатической ФП [1,2].

В Европе и США мнения экспертов в необходимости использовать шкалу CHA_2DS_2VASc для оценки риска тромбоэмболических осложнений при ФП совпадают. Однако в последнее время появились некоторые новые данные, указывающие на недостаточную объективность данной шкалы в связи с тем, что она при прогнозировании ишемического инсульта и эмболий в большой круг кровообращения не учитывает фактор продолжительности аритмии. Так, анализ течения заболевания у 6563 больных с ФП, проведенный VanasscheT. с соавт. [3], показал значимое увеличение риска ишемического инсульта у больных с персистирующей и постоянной формами ФП по сравнению с пароксизмальной ФП ($p=0,02$ и $p<0,001$, соответственно) при сопоставимых уровнях его риска по шкале CHA_2DS_2VASc. Это может иметь принципиальное значение, особенно в тактике ведения больных с персистирующей и постоянной формами ФП и низким риском тромбоэмболических осложнений по шкале CHA_2DS_2VASc. Очевидно, необходимо подтверждение данных, полученных Vanassche T. с соавт., прежде чем начать применять их в клинической практике.

Сведения об авторах:

Бунин Юрий Андреевич *– д.м.н., профессор кафедры кардиологии РМАПО*

Миклишанская Софья Владимировна *– к.м.н., ассистент той же кафедры*

Table 1. Indications and contraindications for NOAC in patients with AF, combined with heart valves disorders and the hypertrophic cardiomyopathy [adapted from 4]

Таблица 1. Показания и противопоказания к назначению НОАК у больных с ФП, сочетающейся с патологией клапанов сердца и гипертрофической кардиомиопатией [адаптировано по 4]

Состояние	Примечание
Назначение НОАК абсолютно противопоказано	
Механические протезы клапанов сердца	
Митральный стеноз (средней тяжести и тяжелый)	
Назначение НОАК возможно	
Пороки других клапанов (средней тяжести и тяжелые)	
Тяжелый аортальный стеноз	Мало данных. У большинства проводится вмешательство
Биологические протезы клапанов сердца[a]	Исключая первые 3 мес после операции
Пластика митрального клапана[a]	Исключая первые 3-6 мес после операции
Чрескожная транслюминальная аортальная вальвулопластика и транскатетерная имплантация аортального клапана (PTAV и TAV)	Нет проспективных наблюдений
Гипертрофическая кардиомиопатия	Нет проспективных наблюдений

[a]В США назначение НОАК не рекомендуется

Шкала HAS-BLED [1] используется для оценки риска кровотечений у больных с ФП. Длительное время для профилактики ишемического инсульта при ФП применялись, в основном, пероральные антикоагулянты из группы антагонистов витамина К (АВК) и, чаще всего, производные кумарина – аценокумарол и варфарин. Оптимальное соотношение эффективности лечения и случаев тяжелых кровотечений достигается при них, когда уровень международного нормализованного отношения (МНО) находится в пределах 2,0-3,0. К недостаткам АВК надо отнести необходимость регулярного контроля МНО, влияние на их эффективность ряда лекарственных препаратов и пищевых продуктов. В последние годы выявлены генетические факторы, которые оказывают воздействие на метаболизм варфарина и могут существенно осложнить подбор адекватной дозы препарата. В связи с этим для клинической практики чрезвычайно важным является разработка новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), которые обладали бы большей эффективностью, безопасностью и удобством применения.

В связи с тем, что в Европейских рекомендациях [1] и рекомендациях Американской ассоциации сердца, Американского колледжа кардиологов, Общества нарушений сердечного ритма (AHA/ACC/HRS) по лечению ФП показания и противопоказания к назначению НОАК при пороках сердца не были детализированы, представляется важным их уточнение, изложенное в 2015 г. в практических рекомендациях Европейской ассоциации аритмологов (табл. 1).

Основные исследования по применению НОАК при ФП

Прежде чем приступить к анализу результатов основных исследований по применению НОАК при ФП, необходимо иметь представление о некоторых основных клинико-фармакологических свойствах препаратов, зарегистрированных в РФ (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, все НОАК начинают быстро действовать после приема внутрь (через 1-4 часа) и имеют короткий (по сравнению с варфарином) период полужизни (5-17 час). Важную роль для эффективного и безопасного применения НОАК играет оценка функционального состояния почек и, прежде всего, это относится к дабигатрану, так как до 80% препарата выводится через них. Показанием для уменьшения дозы НОАК (дабигатран 110 мг 2 р/сут, апиксабан 2,5 мг 2 р/сут, ривароксабан 15 мг однократно/сут) является снижение клиренса креатинина до 30-49 мл/мин, 15-30 мл/мин и 15-49 мл/мин, соответственно. В США рекомендуется прием дабигатрана в дозе 75 мг 2 р/сут при клиренсе креатинина 15-30 мл/сут [6]. Кроме функции почек необходимо учитывать риск кровотечений, взаимодействие НОАК с другими лекарствами, возраст больного. В связи с этим надо иметь в виду, что такие антиаритмические препараты как амиодарон, верапамил и дронедарон, используемые при лечении ФП, существенно увеличивают плазменную концентрацию дабигатрана (на 12-60%, 12-180% и 70-100%, соответственно). В то же время они в значительно меньшей степени влияют на концентрацию ривароксабана. Практически нет данных об их воздействии на концентрацию апиксабана. Дилтиазем не влияет на концентрацию дабигатрана, немного увеличивает ее при приеме ривароксабана и приводит к довольно существенному возрастанию (на 40%) концентрации апиксабана в сыворотке крови. У азиатских народов целесообразно предпочитать НОАК, так как АВК вызывают у них больше тяжелых, в том числе и интракраниальных геморрагий, чем в Европе [4].

Исследования RE-LY [7], ROCKET-AF [8], ARISTOTLE [9] показали, что НОАК (дабигатран, ривароксабан и апиксабан), по крайней мере, не менее эффективны в предупреждении ишемического инсульта и системных эмболий, чем варфарин, но безопаснее его, потому что

Table 2. Clinical and pharmacological characteristics of the NOAC [Adapted from 4,5]
Таблица 2. Клинико-фармакологическая характеристика НОАК [адаптировано по 4,5]

Параметр	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
Механизм действия	Прямой ингибитор тромбина (IIa фактор)	Ингибитор Xa фактора	Ингибитор Xa фактора
Максимальная концентрация в плазме после приема	Через 2 ч	Через 1-4 ч	Через 2-4 ч
Период полувыведения, ч	12-17	12	5-9 (молодые) 11-13 (пожилые)
Выведение почками, %	80	27	35
Прием пищи	Не влияет	Не влияет	+39% (принимать после еды)
Азиатская популяция	+25% сывороточного уровня	Не влияет	Не влияет
Дозирование	150 мг × 2 р/сут 110 мг × 2 р/сут	5 мг × 2 р/сут 2,5 мг × 2 р/сут	20 мг × 1 р/сут 15 мг × 1 р/сут
Применение запрещено при клиренсе креатинина, мл/мин	< 30	< 15	< 15

сопровождаются достоверно меньшим количеством жизнеопасных кровотечений, включающих геморрагический инсульт (дабигатран 150 мг 2 р/сут и дабигатран 110 мг 2 р/сут, p<0,001; ривароксабан, p=0,024; апиксабан, p<0,001) и внутричерепные кровотечения (дабигатран 150 мг 2 р/сут и дабигатран 2 р/сут, p<0,001; ривароксабан, p=0,02; апиксабан, p<0,01) [10]. В то же время уменьшение риска развития ишемического инсульта по сравнению с варфарином, то есть большую эффективность, показал только дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут. Частота его развития в год составляла на фоне приема варфарина 1,2%, а при применении дабигатрана в указанной дозировке на 24% меньше – 0,92% (p=0,03). Использование ривароксабана и апиксабана не снижало частоту ишемического инсульта по сравнению с варфарином (ривароксабан – 1,34% в год, варфарин – 1,42% в год, p=0,58; апиксабан – 0,97% в год, варфарин – 1,05% в год, p=0,42).

Проводя непрямое сравнение безопасности НОАК, нельзя не остановиться на вопросе их влияния на развитие инфаркта миокарда (ИМ) и некоторых других осложнений (табл. 3). В исследовании RE-LY [7] дабигатран в обеих дозах показал статистически незначимую тенденцию к увеличению риска развития ИМ по сравнению с варфарином, а при применении ривароксабана и апиксабана данной тенденции не отмечалось. Недостатком метаанализа 7 исследований с дабигатраном [11], включавших более 30 тысяч больных, и показавших достоверное увеличение ИМ при его применении на 33% (p=0,03), являлось то, что в них объединены исследования, в которых были пациенты с различной трудно сопоставимой патологией [ФП, острый коронарный синдром (ОКС), тромбоз глубоких вен нижних конечностей, после эндопротезирования суставов и др.].

Поэтому, как эти результаты, так и данные по снижению общей смертности при применении дабигатрана на 11% (p=0,04), могут вызывать сомнение. В мае 2014 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами США (FDA) опубликовало данные обсервационного исследования (134 тысячи больных с ФП, принимавших по 75 или 150 мг дабигатрана 2 р/сут), не подтверждающие значимость увеличения риска развития ИМ [12]. В этой же публикации вновь указано на существенное (трехкратное) уменьшение риска внутричерепных геморрагий и увеличение на 28% риска желудочно-кишечных кровотечений в группе дабигатрана по сравнению с группой варфарина.

Таким образом, снижение общей смертности продемонстрировал только апиксабан (табл. 3), а уменьшение сердечно-сосудистой смертности связано с приемом дабигатрана (p=0,04) [10]. В то же время ривароксабан не влиял на прогноз больных с ФП. Нет убедительных доказательств возрастания частоты ИМ при применении дабигатрана. Увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений отмечается при использовании дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут и ривароксабана, но не апиксабана (табл. 3). Однако по данным Lip G.Y. с соавт. при высоком риске желудочно-кишечных кровотечений дабигатран 110 мг 2 р/сут имеет преимущество перед ривароксабаном. Анализ вышеперечисленных работ был бы необъективным без указания на то, что в исследовании с ривароксабаном (ROCKET-AF) больные с ФП имели выше риск тромбоэмболических осложнений по шкале $CHADS_2$ – 3,5 балла, чем в исследованиях с дабигатраном (RE-LY) и апиксабаном (ARISTOTLE) – по 2,1 балла. Однако время, в течение которого отмечалось терапевтическое значение МНО (терапевтический диапазон) при применении варфарина в исследовании ROCKET-AF, было по современным представлениям недостаточным (55%) и меньше, чем в других обсуждаемых нами исследованиях [10]. В связи с вышесказанным, а также учи-

Table 3. Some of the complications of NOAC according to the RE-LY, ROCKET-AF and ARISTOTLE trials [adapted from 7-9]
Таблица 3. Некоторые осложнения НОАК по данным исследований RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE [адаптировано по 7-9]

Осложнения	Варфарин	Дабигатран 150 (ОР; 95% ДИ)	Дабигатран 110 (ОР; 95% ДИ)	Варфарин	Ривароксабан (ОР; 95% ДИ)	Варфарин	Апиксабан (ОР; 95% ДИ)
Инфаркт миокарда, % в год	0,64[a]	0,81 (1,27; 0,94-1,71) p=0,12	0,82 (1,29; 0,96-1,75) p=0,09	1,1[b]	0,9 (0,81; 0,63-1,06) p=0,12	0,61[c]	0,53 (0,88; 0,66-1,17) p=0,37
Общая смертность, % в год	4,13[a]	3,64 (0,88; 0,77-1,00) p=0,051	3,75 (0,91; 0,80-1,03) p=0,13	2,2[b]	1,9 (0,85; 0,7-1,02) p=0,07	3,94[c]	3,52 (0,89; 0,80-0,99) p=0,047)
Желудочно-кишечные кровотечения, % в год	1,02[a]	1,51 (1,50; 1,19-1,89) p<0,001	1,12 (1,10; 0,86-1,41) p=0,43	2,2[b]	3,2 p<0,001	0,86[c]	0,76 (0,89; 0,70-1,15) p=0,37

[a] RE-LY, [b] ROCKET-AF, [c] ARISTOTLE
ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

тывая то, что изучение эффективности и безопасности данных НОАК в одном исследовании (head-to-head trials) не проводилось, сравнительная оценка их индивидуальной практической значимости всегда будет подвергаться некоторому сомнению. И это – несмотря на сопоставимость всех трех работ по количеству обследованных больных (от 14 до 18 тысяч), их возрасту (63-78 лет), полу (мужчины составляли 61-64%) и продолжительности наблюдения (1,8-2,0 года).

Несмотря на результаты исследования Woest [13], показавшего улучшение прогноза и уменьшение осложнений (кровотечений) на фоне двухкомпонентной [пероральный антикоагулянт (ОАК) и клопидогрел] по сравнению с трехкомпонентной (ОАК, клопидогрел и аспирин) антитромботической терапией, Европейское общество кардиологов (ESC) предлагает ее для больных с ФП в случае проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием при стабильной ИБС и у больных с ОКС [1]. Дабигатран, апиксабан и ривароксабан, наряду с варфарином, рекомендуются экспертами ESC для антитромботической терапии ФП при ОКС. В отличие от них, AHA/ACC/HRS [2] считают, что бóльшую клиническую доказательную базу в этом случае имеет варфарин. Продолжительность тройной антитромботической терапии у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) с ФП, подвергшихся плановому ЧКВ, зависит от вида стента и риска развития кровотечений. При низком и среднем риске кровотечений (0-2 балла по шкале HAS-BLED), когда используются голометаллические стенты или стенты с лекарственным покрытием новой генерации, она составляет один мес [14]. Если применяются стенты с традиционными лекарственными покрытиями (сиролимус, эверолимус, такролимус, паклитаксел) – 3-6 мес [10]. Когда риск кровотечений высокий (3 и более балла по шкале HAS-BLED), тройная антитромботическая терапия назначается на 2-4 нед (рекомендуются только голометаллические стенты или стенты с лекарственным покрытием новой генерации). По мнению экспертов ESC двойная антитромботическая терапия может быть альтернативой тройной антитромботической терапии при плановом ЧКВ у больных стабильной ИБС с ФП и риском тромбоэмболических осложнений по шкале CHA_2DS_2VASc, равным 1 баллу или менее (класс IIa, уровень доказательства C) [14].

Продолжительная тройная антитромботическая терапия у больных с ОКС и ФП при низком и среднем риске кровотечений (0-2 балла по шкале HAS-BLED) независимо от вида стентов продолжается 6 мес, а при высоком его риске (3 и более балла по шкале HAS-BLED) она не должна превышать 1 мес (предпочтение отдается металлическим стентам или стентам с лекарственным покрытием новой генерации) [10,14]. Использование тикагрелола и прасугрела для тройной антитромботической терапии не рекомендуется из-за опасения существенного увеличения риска кровотечений [14]. В случае применения в тройной антитромботической терапии АВК следует тщательно регулировать их дозировку, поддерживая МНО в диапазоне 2,0-2,5. Если используются НОАК в комбинации с клопидогрелом и аспирином, можно рассмотреть назначение их в минимальных дозах, которые изучены при профилактике инсульта у больных с ФП (дабигатран 110 мг 2 р/сут, апиксабан 2,5 мг 2 р/сут, ривароксабан 15 мг однократно/сут), но это показание IIb класса [14]. В последующем больные с ФП и стабильной ИБС (через 12 мес после острых ишемических осложнений или реваскуляризации миокарда) должны получать только пероральные антикоагулянты (АВК или НОАК).

В исследованиях ATLASACS2-TIMI51 [15] – ривароксабан, RE-DEEM [16] – дабигатран и APPRAISE-2 [17] – апиксабан была показана нецелесообразность длительного (6-13 мес) применения НОАК у всех больных с ОКС как дополнение к стандартной (чаще двойной) антитромбоцитарной терапии независимо от того, проводилась ли у них реваскуляризация миокарда или только медикаментозное лечение. Они либо не улучшали прогноз (апиксабан) или, улучшая его (умень-

шение смертности) – ривароксабан, дабигатран, значительно (в 2-4 раза) увеличивали кровотечения. В то же время необходимо отметить, что наилучшую динамику в улучшении прогноза по сравнению с группой плацебо среди всех перечисленных препаратов показал ривароксабан, назначавшийся в дозах 2,5 и 5 мг 2 р/сут: значимое снижение сердечно-сосудистой (2,7% и 4,1%; p=0,002) и общей (2,9% и 4,5%; p=0,002) смертности. Вероятно, с этими данными связаны рекомендации ESC, относящиеся к IIb классу показаний (польза/эффективность метода лечения установлены недостаточно убедительно) о возможности его использования при ОКС [14]. В отличие от ESC, FDA в 2014 г. единогласно не рекомендовало рутинно использовать ривароксабан для лечения больных ОКС без ФП.

По данным EuroHeartSurvey ФП регистрируется у 34% больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), и ее количество увеличивается с возрастанием тяжести заболевания [18]. Так, при асимптомной систолической дисфункции ЛЖ оно составляет около 4%, а у больных с ХСН IV ФК (NYHA) – 50%. Кроме того, наличие ХСН у больных с ФП приводит к увеличению риска развития инсульта. Следовательно, всем больным с ФП и ХСН необходима терапия, направленная на профилактику инсульта и системных эмболий. Поэтому важным аспектом применения НОАК при ФП являлась оценка их эффективности и безопасности у больных с ХСН, которая была показана у двух (дабигатран и ривароксабан) из трех НОАК, рекомендованных для применения в России. Сравнение эффективности и безопасности дабигатрана в профилактике тромбоэмболических осложнений проведено путем анализа исследования RE-LY, в котором у 4904 больных с ФП была ХСН (74,4% – IIФК по NYHA) и у 13209 больных её не было [19]. Влияние дабигатрана в дозах 110 мг и 150 мг 2 р/сут как на риск развития инсульта и системных эмболий, так и на риск развития больших кровотечений статистически значимо не отличалось в группах больных с ХСН и без ХСН. Подобные результаты получены при оценке действия ривароксабана в исследовании ROCKET-AF (9033 больных ФП с ХСН и 5138 больных ФП без ХСН).

Результаты анализа субгрупп в исследованиях RE-LY (дабигатран) [20], ROCKET-AF (ривароксабан) [21], ARISTOTLE (апиксабан) [22] показали, что при кардиоверсии у больных, получавших НОАК, количество тромбоэмболических осложнений и больших кровотечений не превышало таковое при применении варфарина. Подобные данные отмечены в недавно закончившемся исследовании X-VeRT [23], в котором у больных с неклапанной ФП использовался ривароксабан. Поэтому все три новых оральных антикоагулянта могут применяться для профилактики ишемического инсульта и системных эмболий у больных с неклапанной ФП при проведении электроимпульсной терапии (ЭИТ) или фармакологической кардиоверсии (ФКВ). Однако отсутствие доступных лабораторных критериев оценки достаточной гипокоагуляции (в отличие от целевых уровней МНО при использовании АВК) требует анализа приверженности больного к регулярному приему НОАК, особенно в течение последних нед перед восстановлением синусового ритма. В случае отсутствия таковой необходимо проведение чреспищеводной ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ) для выяснения наличия или отсутствия тромба в ушке левого предсердия. Кроме того, для ряда клинических сценариев еще нет доказательств адекватности назначения НОАК, а не препаратов гепарина перед кардиоверсией в случаях, когда больной длительно (⩾3 нед) не получал антикоагулянтов, а продолжительность пароксизма ФП была меньше 48 час. В настоящее время кардиоверсия проводится у них под прикрытием гепарина. Также при обнаружении тромба в ушке левого предсердия с помощью ЧПЭхоКГ пока что предпочтение отдается длительному (до его растворения) применению АВК (под регулярным контролем МНО), а не НОАК. Исследования о возможности использования НОАК в данных ситуациях продолжаются. Современный алгоритм использования НОАК при ЭИТ или ФКВ полностью изложен в Европейских рекомендациях (2015) по их практическому применению у больных с неклапанной ФП [4].

Сложную междисциплинарную проблему представляет тактика ведения больных с неклапанной ФП, перенесших ишемический или геморрагический инсульт на фоне приема НОАК. Так как период их полужизни составляет от 9 до 17 час, тромбоэмболическая терапия при ишемическом инсульте не должна проводиться, по крайней мере, в течение 24-48 час после последнего приема препарата (надо учитывать и состояние функции почек). В данные временные сроки этим больным рекомендуется механическая тромбоэктомия как альтернатива тромболизису. Предложение экспертов EHRA (European Heart Rhythm Association) по возобновлению антикоагулянтной терапии у больных с ФП, перенесших ишемический инсульт, основаны на правиле «1-3-6-12 дней» [4]. У больных с транзиторной ишемической атакой (ТИА) прием НОАК может не прерываться, или возобновляется через 1 сут после ТИА, а при нетяжелом инсульте (менее 8 баллов по шкале NIHSS – Nationale Institute of Health Stroke Scale) пероральная антикоагуляция может начинаться через 3 сут [предварительно исключить внутричерепную геморрагию с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ)]. У больных с ишемическим инсультом средней тяжести (8-16 баллов по шкале NIHSS) и тяжелом (более 16 баллов по шкале NIHSS) лечение антикоагулянтами начинается, соответственно, через 6 (5-7) и 12 (12-14) сут только после повторной визуализации ишемического очага поражения с помощью КТ или МРТ для исключения его геморрагической трансформации [4].

Не надо возобновлять или начинать антикоагуляцию НОАК у больных с ФП после перенесенного внутричерепного кровоизлияния (ВЧК), если имеется высокий риск его рецидива [пожилой возраст, неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), необходимость в двойной антитромбоцитарной терапии после стентирования коронарных артерий и др.]. У таких больных механическая окклюзия ушка левого предсердия может быть приемлемой стратегией профилактики ишемического инсульта [24]. Теоретически возобновить или начать прием НОАК у больных с ФП после ВЧК, также как и АВК, можно через 4-8 нед, если риск тромбоэмболических осложнений высок, а риск повторного ВЧК может быть уменьшен (контроль за уровнем АД и др.). Однако принимать решение в этой клинической ситуации очень сложно, потому что факторы риска развития ишемического инсульта и внутричерепных геморрагий часто совпадают (возраст, АГ, сахарный диабет и др.).

Еще одной важной задачей является выбор тактики лечения больных с ФП и стенозирующим атеросклерозом сонных артерий. По предложению EHRA [4] им рекомендуется назначать антикоагулянты (варфарин или НОАК) без сочетания с антитромбоцитарными препаратами (по аналогии с ИБС). При наличии показаний к инвазивному лечению таких больных целесообразно проводить реконструктивные операции, а не стентирование, требующее дополнительно к антикоагулянту двойной антитромбоцитарной терапии. Только больным, подвергшимся эндатерэктомии, необходимо добавление аспирина на довольно короткий период времени [25].

Таким образом, внедрение в клиническую практику НОАК, безусловно, увеличило безопасность, а иногда, вероятно, и эффективность (дабигатран 150 мг 2 р/сут) профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП. Однако в ряде клинических ситуаций (тяжелая почечная недостаточность – клиренс креатинина меньше 30 или 15 мл/мин, митральный стеноз, механические протезы клапанов сердца) их применение ограничено или противопоказано. Не оправдались надежды на возможность безопасного использования НОАК совместно с рядом других лекарственных препаратов. Требует дальнейшего клинического изучения их применение при ОКС, а также важны результаты работ по некоторым специфическим проблемам использования НОАК во время проведения кардиоверсии ФП. Необходима дальнейшая клиническая оценка эффективности и безопасности специфических прокоагулянтов при развитии кровотечений (внутричерепные геморрагии и др.) на фоне приема НОАК.

Заключение

Учитывая имеющиеся данные доказательной медицины по НОАК, в настоящее время целесообразно говорить о дифференцированном подходе к их назначению, который зависит от целого комплекса клинических факторов, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, а не сравнивать эти антикоагулянты по принципу «лучше-хуже», так как подобные оценки являются не корректными, а иногда они явно далеки от принципов медицинской этики.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Europace 2010;12(10):1360-420.
2. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. Circulation 2014; 130: 272-274.
3. Vanassche T., Lauw M.N., Eikelboom J.S. et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. Eur Heart J 2014; 36: 281-8.
4. Update European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2015; 17:1467-1507.
5. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2013; 15: 625-651.
6. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran). Circulation 2011; 123: 1144-50.
7. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. RE-LY steering committee and investigators. Dabigatran vs warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139-51.
8. Patel M.R., Mahaffey K.W., Gard J. et al. Rivaroxaban vs warfarin in non-valvular atrial fibrillation. NEngl J Med 2011; 365: 883-91.
9. Granger C.B., Alexander J.H., Mc Murray J.J. et al. ARISTOTLE committees and investigators. Apixaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981-92.
10. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal 2012; 33: 2719-2747.
11. Uchino K., Hernandes A.V. Dabigatran association with higer risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiorityrandomised controlled trials. Arch Intern Med 2012; 172: 397-402.
12. FDA drug safety communication regarding pradaxa. Available at: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm. Checked by 12.06.2016.
13. Dewide W.J., Oirbans T., Verheugt F.W. et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention. Lancet 2013; 381: 1107-15.
14. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal 2014; 35: 2541-2619.
15. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. et al. Rivaroxaban in patients with recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012; 366: 9-19.
16. Oldren J., Budaj A., Granger C.B. et al. Dabigatran vs placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy. Eur Heart J 2011; 32: 2781-9.
17. Alexander J.H., Lopes R.D., James S. et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2011; 365: 699-708.
18. Nieuwlaat R., Eurling L.W., Cleland J.G. et al. Atrial fibrillation and heart failure in cardiology practice. Results of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. J Am CollCardiol 2009; 53: 1690-8.
19. Ferreira J., Ezekowitz M.D., Connolly S.J. et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and symptomatic heart failure: a subgroup analysis of the RE-LY trial. Eur J Heart Fail 2013;15:1053-61.
20. Nagarakanti R., Ezekowitz M.D., Oldgren J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: analysis of patients undergoing cardioversion. Circulation 2011; 123: 131-6.
21. Piccini J.P., Stevens S.R., Lokhnygina Y. et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET-AF trial. J Am CollCardiol 2013; 61: 1998-2006.
22. Flaker G., Lopes R.D., Al-Khatib S.M. et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation (ARISTOTLE Trial). J Am Coll Cardiol 2014; 63: 1082-7.
23. Cappato R., Ezekowitz M.D., Klein A.L. Rivaroxaban vs vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. Eur Heart J 2014; 35: 3346-55.
24. Horstmann S., Zugck C., Krumsdorf U. Left atrial appendage occlusion in atrial fibrillation after intracranial hemorrage. Neurology 2014; 82: 135-8.
25. Taylor D.W., Barnett H.J., Haynes R.B. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. Lancet 1999; 353: 2179-84.

Поступила: 29.04.2016
Принята в печать: 06.06.2016