



Источник: Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. et al. (2018) The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. Eur. Heart J., 39 (Issue 16): 1330–1393.

Осадчий А.И.

Опубліковано в «Український медичний журнал»

Антикоагулянтные препараты, не влияющие на активность витамина К (новые оральные антикоагулянты — НОАК), или прямые антикоагулянты, являются альтернативой препаратам — антагонистам витамина К (АВК) для проведения антикоагулянтной терапии и профилактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий (ФП). Их рассматривают как препараты выбора, особенно у пациентов, для которых выбор антикоагулянтного средства предстоит сделать впервые.

Термин «антикоагулянты — не антагонисты витамина К (НОАК)» является общепризнанным и рекомендован к применению Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology) наряду с имеющим хождение термином «прямые пероральные антикоагулянты», являющимся синонимом. Данные термины могут быть взаимно заменимыми, если речь идет об ингибировании фактора Ха, аписабане, эдоксабане и ривароксабане или прямом ингибиторе тромбина — дабигатране.

НОАК по сравнению препаратами, влияющими на активность витамина К, имеют лучшее соотношение эффективность/безопасность, прогнозируемый антикоагулянтный эффект, и при этом отсутствует необходимость рутинного лабораторного контроля состояния коагуляции. Отмечено меньшее влияние пищевых и лекарственных ингредиентов на активность НОАК по сравнению с таковым у препаратов АВК.

Несмотря на вышедшее в 2015 г. руководство, регламентирующее применение НОАК, в котором обсуждаются общие принципы их назначения, внимания их конкретному клиническому использованию уделяется мало. Более того, мало внимания уделено такому важному практическому аспекту, как участившееся в последнее время назначение антикоагулянтных препаратов врачами различных специальностей: кардиологами, неврологами, гериатрами, врачами общей практики и многими другими поставщиками медицинских услуг, — в повседневной клинической практике, что требует унификации подходов.

Основываясь на этих предпосылках, Европейская ассоциация сердечного ритма (European Heart Rhythm Association — EHRA) приняла решение координировать единый способ информирования врачей об использовании НОАК, что и послужило поводом создания обновленных рекомендаций. Работа выполнена группой исследователей и клиницистов под руководством Яна Стеффеля (Jan Steffel, Department of Cardiology, University Heart Center Zurich, Zurich, Switzerland), Цюрих, Швейцария, которая определила 20 конкретных клинических сценариев, для которых были сформулированы практические ответы на основе имеющихся доказательств. Ее результаты опубликованы в «Европейском журнале сердца» («European Heart Journal») и размещены на сайте EHRA в 2018 г.

1. Возможные условия применения НОАК

НОАК рекомендованы к применению для профилактики развития инсульта при ФП неклапанной этиологии. Как показывают многочисленные рандомизированные исследования, эффективность НОАК для профилактики тромботических осложнений при ФП неклапанной этиологии имеет меньший риск геморрагических осложнений и сопоставимый с АВК антикоагулянтный эффект. Строго говоря, термин «неклапанная ФП» исключает наличие механических клапанов сердца или умеренного/выраженного стеноза митрального отверстия исключительно ревматической этиологии. Наиболее общие показания к применению НОАК приведены в **табл. 1**.

Для исключения терминологической путаницы термин «неклапанная болезнь» рекомендовано заменить термином «специфическая клапанная болезнь сердца». На сегодня предложена классификация клапанных поражений EHRA (Evaluated Heartvalves, Rheumatic or Artificial), сопутствующих развитию ФП, регламентирующая показания к назначению антикоагулянтных препаратов. В связи с принятой классификацией выделяют пациентов с клапанной болезнью 1-го типа и клапанной болезнью 2-го типа. Первые (1-й тип) — это патология клапанов, обусловленная ревматическими заболеваниями, вторые (2-й тип) — дегенеративными изменениями соединительных клапанных структур.

Таблица 1. Определение показаний и противопоказаний при назначении НОАК

Клиническое состояние	Условия (возможность) для использования НОАК
Наличие механических протезов клапанов сердца	Противопоказано применение
Умеренный или выраженный стеноз митрального клапана (ревматической этиологии)	Противопоказано применение
Минимальная или умеренная патология собственного клапана сердца (аортальный стеноз либо недостаточность, митральная недостаточность при его дегенеративном изменении)	НОАК одобрен к применению во всех исследованиях
Выраженный стеноз аортального клапана	Данных недостаточно Может применяться при интервенции
Наличие биологического клапанного протеза (спустя >3 мес после операции)	Не рекомендуется в случае ревматического митрального стеноза!!! Возможно применение при митральной регургитации и наличии клапанного протеза в аортальной позиции
Реконструкция митрального клапана (спустя >3 мес после операции)	В ряде случаев прием НОАК разрешен
БАВП или ТАВИ	Данные пока отсутствуют Может потребоваться прием сочетанно с одним или двумя антитромбоцитарными препаратами
Гипертрофическая кардиомиопатия	Есть небольшое количество доказательств

БАВЛ — баллонная аортальная вальвулопластика; **ТАВИ** — транскатетерная имплантация аортального клапана.

2. Клиническая тактика начала применения НОАК

Выбор антикоагулянта для терапии и показания к назначению. Определение показаний к антикоагулянтной терапии и выбор одного из препаратов: НОАК или АВК

Назначать НОАК пациенту с ФП необходимо с учетом показателя риск/польза. Склоняясь к назначению того или иного препарата, необходимо руководствоваться рекомендациями экспертных групп, в данном случае EHRA. При назначении НОАК в обязательном порядке необходимо учитывать состояние функции почек, поскольку все НОАК могут приводить к нарушению их функции. Обязателен учет показателя клиренса креатинина. НОАК являются препаратами первой линии для профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП неклапанной этиологии. В отдельных ситуациях возможен переход к приему НОАК после неэффективного применения АВК, а также когда международное нормализованное отношение (МНО) не превышает субоптимальных значений.

EHRA отдает предпочтение НОАК в профилактике инсульта у пациентов с ФП по сравнению с АВК, особенно если речь идет о впервые возникшей потребности выбора антикоагулянтного препарата (рекомендация: класс I, уровень доказательности A).

Выбор оптимальной дозы НОАК

Для всех известных на сегодня НОАК определение оптимальной дозы и ее коррекция являются ключевой задачей в лечении. Правила их назначения различны и определяются регламентирующими документами в зависимости от страны. Это существенно влияет на унификацию определения дозы. Тем не менее назначение препарата необходимо проводить в соответствии с рекомендациями и в оптимальной дозировке. На безопасность приема препарата существенно влияет возраст пациента, масса тела, функция почек и печени, наличие сопутствующей патологии, а также дополнительно принимаемые лекарственные препараты.

Назначение гастропротекторных препаратов для профилактики желудочно-кишечных кровотечений при приеме НОАК не обосновано и имеет значение лишь в ситуации назначения антитромбоцитарных препаратов и АВК.

Важным моментом правильной организации приема антикоагулянтных препаратов пациентом является контроль со стороны обученного медицинского персонала. Разработанная унифицированная карта контроля приема НОАК считается действенным инструментом. Она доступна на сайте EHRA. Контроль дозы препарата и ее коррекция рекомендуются не реже 1 раза в месяц и повторно после изменения назначения через 3 мес. Все изменения должны быть строго документированы для доступности в случае необходимости другим специалистам. У пациентов в возрасте старше 75 лет и при нарушении функции почек может потребоваться более частая коррекция. Риск кровотечения необходимо оценивать по шкале HAS-BLED, которая хорошо себя зарекомендовала и имеет достаточную доказательную базу. Основные вопросы для внесения в опросник представлены в **табл. 2**.

Таблица 2. Перечень вопросов для обязательного контроля при очередном визите пациента с ФП для мониторинга дозы антикоагулянта

Тестовый вопрос	Очередность/кратность медицинского контроля	Комментарий
1. Приверженность	На каждом визите	Инструктируйте пациента о необходимости предоставления карты на каждом приеме для внесения необходимых данных об особенностях приема препарата.

		<p>Настаивайте на важности соблюдения строгого графика приема препарата.</p> <p>Настаивайте на соблюдении приверженности приему препарата (отдельная коробочка для препарата; напоминание в смартфоне и т.п.).</p> <p>Обратите внимание на некоторые данные: последние сведения о препаратах; показатели обследований; новые программы по обучению приему и контролю</p>
2. Тромбоэмболические осложнения	На каждом визите	<p>Отмечайте развитие системных нарушений (транзиторная ишемическая атака, инсульт, периферические артериальные нарушения)</p> <p>Тромбоэмболия легочной артерии</p>
3. Кровотечения	При каждом визите	<p>Выясните, были ли эпизоды случайных кровотечений, и попытайтесь их устранить. При этом настаивайте на необходимости продолжать прием антикоагулянтов.</p> <p>В случае развития кровотечений, влияющих на качество жизни или несущих серьезную угрозу, немедленно их устраните! Пересмотрите показания к антикоагуляции: измените дозу или временно прекратите прием препарата</p>
4. Другие побочные эффекты	При каждом визите	<p>Тщательно оцените функциональную связь имеющихся осложнений с приемом НОАК: мотивируйте решение продолжить прием либо временно прекратить прием или заменить антикоагулянтный препарат</p>
5. Дополнительно принимаемые препараты	При каждом визите	<p>Рецептурная группа и безрецептурные препараты (их фармакокинетика и медикаментозное взаимодействие с принимаемыми НОАК)</p> <p>Проанализируйте интервал, прошедший от последнего приема. При непостоянном приеме это таит определенный риск</p>
6. Анализ крови (обязательно Hb, клиренс креатинина, и печеночные пробы)	<p>Ежегодно</p> <p>Каждые 6 мес</p> <p>Через 10 мес</p> <p>Чаще, чем описано</p>	<p>У всех пациентов, кроме приведенных ниже ситуаций:</p> <p>— возраст ≥ 75 лет (или при приеме дабигатрана), ослабленные либо при наличии опухолей;</p> <p>— при клиренсе креатинина ≤ 60 мл/мин; повторный осмотр через 10 мес.</p> <p>Наличие состояний, могущих привести к значительному нарушению функции почек или печени</p>
7. Оценка и минимизация модифицируемых факторов риска кровотечения	При каждом визите	<p>В соответствии с рекомендациями.</p> <p>В частности: неконтролируемая гипертензия (систолическое артериальное давление >160 мм рт.</p>

		ст.), предрасположенность к кровотечению (прием ацетилсалициловой кислоты, нестероидных противовоспалительных препаратов), лабильные показатели МНО (прием АВК), чрезмерное употребление алкоголя
8. Оценка оптимальной дозировки и подобранной дозы НОАК	При каждом визите	Руководствуясь вышеизложенными требованиями: А) подбор наиболее оптимального НОАК; Б) подбор наиболее оптимальной дозы

3. Обеспечение соблюдения предписанного приема перорального антикоагулянта

Строгое соблюдение предписанного режима приема НОАК имеет решающее значение в поддержании гипокоагуляции, поскольку антикоагулянтный эффект снижается спустя 12–24 ч после последнего приема. Для контроля степени коагуляции традиционные тесты по измерению плазменных и общих коагуляционных факторов не могут в полной мере отражать степень изменений коагуляции, поскольку меняются значительно позже, спустя 24–48 ч. Поэтому традиционные коагуляционные тесты имеют меньшее значение, чем при контроле коагуляционных изменений, возникающих при приеме ВКА, и рутинно не выполняются. Таким образом, рутинное определение изменений коагулограммы при приеме НОАК не проводят, за исключением тех ситуаций, когда это строго регламентировано: возраст ≥ 75 лет; почечная недостаточность; сопутствующие коморбидные состояния и у ослабленных пациентов.

Несмотря на отсутствие данных о наиболее эффективной схеме приема НОАК для профилактики развития тромботических осложнений, необходимо применять все имеющиеся способы для повышения приверженности лечению у пациентов с ФП. В случае низкой приверженности лечению НОАК либо нежелания пациента принимать препараты необходимо рассмотреть вопрос о постоянном приеме препаратов АВК.

4. Переход от приема НОАК к применению АВК и наоборот

А. Назначение НОАК при планировании терапии АВК

Поскольку процесс снижения уровня МНО при приеме АВК занимает длительный промежуток времени (5–10 дней) и может характеризоваться большими индивидуальными различиями, оба препарата назначают сочетанно до того момента, пока МНО не достигнет терапевтического значения.

Учитывая, что НОАК могут искажать реальный показатель МНО, его величину измеряют при каждом последующем приеме препаратов (НОАК). Как только МНО достигнет желаемого значения, прием НОАК прекращают и оставляют только АВК, а уровень МНО контролируют в течение месяца до достижения стабильных показателей (2,0–3,0). Такая антикоагулянтная стратегия позволяет минимизировать риск развития инсульта и снизить частоту кровотечений. В тех ситуациях, когда применение НОАК в начале приема АВК невозможен, необходимо рассмотреть применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ), особенно у тех категорий пациентов, у которых риск тромбоэмболических осложнений чрезвычайно высок.

Инициация применения НОАК при отмене приема АВК

Прием НОАК может быть начат сразу же после того, как МНО достигнет $\leq 2,0$. Если МНО составляет 2,0–2,5, то прием может быть начат при отсутствии угрозы кровотечения, но лучше это осуществить на следующий день. Для МНО $> 2,5$ необходимо учитывать фактическое значение МНО, принимая во внимание период полураспада АВК: аценокумарол — 8–24 ч, варфарин — 36–48 ч, фенпрокумон — 120–200 ч (6 дней). Для оперативности управления процессом при назначении конкретного антикоагулянта используют такую схему: прием НОАК

возможен при МНО ≤ 3 для ривароксабана, $\leq 2,5$ — для эноксабана и ≤ 2 — для апикабана и дабигатрана.

Б. Перевод пациентов, получающих НОАК, на прием парентеральных гепаринов

Парентеральное введение нефракционированного гепарина и НМГ может быть начато во время приема следующей дозы НОАК.

В. Прием НОАК может быть начат спустя 2–4 ч после прекращения введения нефракционированного гепарина

Начало приема НОАК при прекращении введения НМГ совпадает по времени с предстоящим его введением. Необходимо помнить, что у пациентов с почечной недостаточностью период полувыведения НМГ удлиняется!

Альтернативным вариантом может быть применение НОАК в два приема для снижения повышенной концентрации препарата в плазме крови из-за неудовлетворительной функции почек или же увеличение интервала между приемами.

Г. НОАК и прием ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела

НОАК могут назначаться сразу же после прекращения приема антиагрегантов, если ситуация не требует дальнейшего их приема.

Лекарственные взаимодействия при назначении антикоагулянтной терапии при ФП, а также при недостаточности почек и печени

Поглощение, распределение, обмен веществ и выделение различных НОАК обобщены в предыдущей версии руководства. При этом важным механизмом взаимодействия для всех НОАК является значительное перераспределение препарата после всасывания в желудочно-кишечном тракте и связывание с Р-гликопротеином (P-gp). Это приводит к повышению концентрации препарата в плазме крови, а также снижению почечной экскреции. Поскольку механизм взаимодействия НОАК с другими лекарственными формами может приводить к повышению концентрации НОАК в плазме крови, их назначение необходимо корректировать, исходя из конкретной клинической ситуации. Ниже в **табл. 3** приведены соответствующие лекарственные взаимодействия и клинические ситуации, вызывающие повышение уровня НОАК в плазме крови.

Таблица 3. Лекарственные взаимодействия принимаемых препаратов и НОАК

Принимаемые препараты	Дабигатран	Апиксабан	Эдоксабан	Ривароксабан
	Концентрация препарата в плазме крови			
P-опсубстрат – CYP 3A4/ингибиторы	Да	Да	Да	Да
Антиаритмические препараты				
Амиодарон	↑ +12–60%	Доступных данных нет	↑ +40%	300 мкг/день эффект
Дигоксин	Не установлено	Не установлено	Не установлено	Не установлено
Дилтиазем	Не установлено	↑ +40%	Нет данных	Не изменяет
Дронедарон		Необходима осторожность		
Хинидин сульфат	↑ +3%	Нет данных	↑ +77% не требует коррекции дозы	Степень влияния неизвестна
Вальпроаты		Нет клинического подтверждения	↑ +50% не требует коррекции дозы	Нет эффекта
Аторвастатин	Нет соответствующих подтверждений	Нет подтверждений данных	Нет эффекта	Нет эффекта
Тикагрелор	↑ +25% (нижелегкая доза через 2 ч, только для одной страны)	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Кларитромицин	↑ +15–20%	↑ +60%	↑ +1%	↑ +54%
Эритромицин		↑ +30%		↑ +54%
Рифампицин			↓ -25%	
Антиретровирусные препараты				
Олуатазол	Нет данных	Нет данных	Нет данных	↑ +42% (при получении пометки)
Идароназол, иноксазол, иривоназол	↑ +16% (идароназол) ↑ +10% (иноксазол) ↑ +23% (иривоназол)		↑ +17% (идароназол) ↑ +10% (иноксазол) ↑ +10% (иривоназол)	
Посевоназол				
Налоксон	Нет данных	↑ +55%	Эффект не подтвержден	Нет данных
H ₂ -блокаторы, блокаторы протонной помпы, антациды	↑ +12–30%	Нет эффекта	Нет эффекта	Нет эффекта
Возраст ≥ 60 лет				
Возраст ≥ 75 лет				
Масса тела ≤ 60 кг				
Функция почек (важная клиническая характеристика препарата в плазме крови)	См. табл. 4			
Другие ситуации повышающий риск кровотечения	<ul style="list-style-type: none"> • Сочетание с приемом антитромбоцитарными препаратами, системными глюкокортикоидами, другими препаратами • Желудочное или кишечное кровотечение в анамнезе • Длительное лечение эмкопатией, длительным приемом (продолж. курс, терапия) • Состояние после недавнего кровотечения из верхних отделов (язвы, тромбозы, травмы) 			

Белый цвет: коррекция дозы не предусмотрена; **желтый цвет:** коррекция показана для различных НОАК при более двух квадратах желтого; **голубой:** сочетанное применение возможно, но с особой осторожностью; **коричневый цвет:** применение невозможно из-за высокого уровня в плазме крови; **красный:** противопоказано.
ККр — клиренс креатинина.

При заболевании печени назначение любой антикоагулянтной терапии ассоциировано с серьезными предосторожностями. И, следовательно, все четыре НОАК могут быть противопоказаны при коагулопатии и клинически значимом риске кровотечения, особенно при циррозе. В этой ситуации необходимо пользоваться классификацией Чайлда — Пью (табл. 4).

Таблица 4. Стратификация тяжести печеночной недостаточности по Чайлду — Пью

Параметр	1 балл	2 балла	3 балла	
Билирубин, мкмоль/л	<34	34–51	>51	
Альбумин, г/л	>35	28–35	<28	
МНО	<1,7	1,7–2,3	>2,3	
Категория недостаточности по Чайлду – Пью	Дабигатран	Апиксабан	Эдоксабан	Ривароксабан
A (5–6 баллов)	Не снижать дозу	Не снижать дозу	Не снижать дозу	Не снижать дозу
B (7–9 баллов)	Применяйте с осторожностью	С большой осторожностью	С большой осторожностью	Не применять
C (10–15 баллов)	Не применять	Не применять	Не применять	Не применять

Ситуация при передозировке НОАК

В зависимости от клинического течения передозировки НОАК необходим ряд последовательных действий:

- если возможно, дождаться естественного снижения концентрации препарата в крови, при этом возможно поддержание форсированного диуреза;
- антидотом для дабигатрана является идаруцизумаб (моноклональные антитела), обладающий высоким сродством к дабигатрану;

- неспецифическая поддержка гемостаза с использованием концентратов факторов коагуляции.

Необходимо помнить, что использование свежзамороженной плазмы крови не считается обоснованным, равно как и применение витамина К и протамина при условии, что дефицит витамина К не выявлен, а гепарин не применялся.

Александр Осадчий