



Ардашев А.В.¹, Зотова И.В.²

ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ АНТИКОАГУЛЯНТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

¹Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального Медико-биологического агентства,

²Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования
Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации

Ardashev A.V.¹, Zotova I.V.²

PREVENTION OF STROKE IN ATRIAL FIBRILLATION: THE APPROACHES TO THE CHOICE OF ANTICOAGULANT, DEPENDING ON AGE

¹Federal research Clinical center for specialized types of health care and
medical technologies of Federal Medical and Biology Agency,

²Central State Medical Academy of the General Management Department of the President of RF

РЕЗЮМЕ

Основной задачей ведения больных с фибрилляцией предсердий (ФП) является эффективная профилактика ишемического инсульта. Для этого могут использоваться не прямые и прямые пероральные антикоагулянты. Выбор антикоагулянта должен быть основан на комплексной оценке целого ряда факторов – наличия значимой патологии клапанного аппарата сердца, функции почек, потенциальных лекарственных взаимодействий, риска развития осложнений антикоагулянтной терапии. Индивидуальная оценка профиля тромбоэмболического и геморрагического рисков, в значительной степени определяемая возрастом, может помочь выбрать антикоагулянт, обладающий в конкретной клинической ситуации максимальной эффективностью при минимальном риске осложнений. У пациентов моложе 75 лет, при отсутствии противопоказаний к использованию прямых пероральных антикоагулянтов (ППАК), препаратом выбора может быть дабигатран, назначаемый в дозе 150 мг 2 р/д.

Ключевые слова: профилактика инсульта, фибрилляция предсердий, сердечно-сосудистые заболевания, новые пероральные антикоагулянты.

SUMMARY

The main objective of the management of patients with atrial fibrillation (AF) is an effective prevention of ischemic stroke. For this purpose indirect and direct oral anticoagulants may be used. The choice of anticoagulant should be based on a comprehensive assessment of a number of factors – the presence of significant valvular disease, kidney function, potential drug interactions, risk of complications of anticoagulant therapy. Individual assessment of the profile of thromboembolic and hemorrhagic risks are largely determined by the age, can help choose an efficient anticoagulant with minimal risk of complications. In patients younger than 75 years, in the absence of contraindications to the use of direct oral anticoagulants, the drug of choice can be dabigatran, administered at a dose of 150 mg 2 b.i.d.

Keywords: prevention of stroke, atrial fibrillation, cardiovascular disease, new oral anticoagulants.

Сведения об авторах:

Ардашев А.В.	заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения сложных нарушений ритма сердца ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, д.м.н., профессор, 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28, +7-499-725-44-40, ardashev@yahoo.com Head of the Interventional Cardiology Department, FRCC FMBA, Ph.D., Professor, 28, Orekhovy boulevard, Moscow, 115682
Автор, ответственный за связь с редакцией: Зотова И.В.	кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д.19, стр. 1 А, +7-499-140-20-78, irinazotova@bk.ru Associate professor, Department of therapy, cardiology and functional diagnostics with the course of Nephrology, FSBI APE CSMA Marshala Timoshenko str., 19, Moscow, Russia, 121359

Сегодня является общепринятым подход к профилактике тромбоэмболических осложнений, в соответствии с которым больным с фибрилляцией предсердий (ФП), имеющим умеренный и высокий риск развития ишемического инсульта (ИИ), должна быть назначена терапия пероральными антикоагулянтами на неопределённо долгий срок [1]. Выбор антитромботической терапии должен быть основан на абсолютных рисках инсульта/тромбоэмболии и кровотечения, а также совокупного клинического преимущества для конкретного пациента. Возможно использование антагонистов витамина К (в РФ, как правило, назначается варфарин) или прямых пероральных антикоагулянтов (ППАК): ингибитора тромбина (дабигатран) или ингибиторов Ха фактора (ривароксабан, апиксабан).

С одной стороны, каждый из этих препаратов, в рамках крупных клинических исследований (КИ), продемонстрировал благоприятный профиль эффективности и безопасности в профилактике тромбоэмболических осложнений (ТЭО). С другой стороны, тщательный анализ результатов научных и клинических исследований, данных проспективных регистров позволяет выявить определенные преимущества и ограничения каждого из антикоагулянтов, проявляющиеся у определенных категорий больных. При выборе препарата следует иметь в виду, что в настоящее время практически отсутствуют проспективные данные о применении ППАК у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, значимой клапанной патологией, после кардиохирургических операций, стентирования. Соответственно, у данных категорий больных предпочтения следует отдавать АВК, по крайней мере, до окончания соответствующих КИ.

В настоящее время предложен целый ряд схем выбора перорального антикоагулянта [2], [3], [4], [5]. В их основу положена индивидуальная оценка тромбоэмболического и геморрагического рисков, возраста больного, оценка сопутствующих заболеваний и принимаемых лекарственных препаратов, почечной функции, предпочтений больного, возможности адекватного лабораторного мониторинга. Ограничением подобного подхода является отсутствие общепринятых валидированных шкал оценки геморрагического риска на фоне применения прямых пероральных ингибиторов гемостаза. Широко известная шкала HAS-BLED разработана и предназначена только для оценки геморрагического риска на фоне приема варфарина, использование ее для ППАК подвергается вполне обоснованной критике. В последнее время появились две шкалы – ABC [6] и ORBIT [7], предсказательная ценность которых для ППАК оказалась выше, чем у шкалы HAS-BLED. Шкалы были валидированы на ограниченном числе пациентов, из клинических исследований с дабигатраном и апиксабаном (шкала ABC) и ривароксабаном (шкала ORBIT). Для дабигатрана и апиксана важными факторами риска развития кровотечений являлись сниженный уровень гемоглобина/гематокрита, наличие кровотечений в анамнезе, возраст 76 лет и старше, нарушение функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²), уровни биомаркеров (цистатин С и высокочувствительный тропонин I). Для ривароксана – сниженный уровень гемоглобина/гематокрита/анамнез анемии, наличие предшествующих кровотечений, возраст старше 75 лет, нарушение функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²), прием антиагрегантов.

Конечно, в настоящее время недостаточно клинических

данных, позволяющих рекомендовать широкое использование этих шкал, но обращает на себя внимание очень значительный вклад возраста (моложе или старше 75 лет) в риск развития кровотечений на ППАК и этот фактор необходимо уже сейчас учитывать при выборе антикоагулянта. Правильная оценка данных КИ с дабигатраном [8], апиксабаном [9] и ривароксабаном [10] позволит выбирать ППАК, обладающий максимально благоприятным профилем эффективности/безопасности у больных моложе 75 лет. Целью настоящей работы является анализ современных данных, позволяющих выбрать антикоагулянт таким больным.

Возраст и ФП

Несмотря на четкую связь распространенности ФП с возрастом, доля относительно молодых (моложе 75 лет) пациентов составляет минимум 50%, как по данным КИ, так и согласно результатам российских и международных регистров. В исследованиях RE-LY [11], ROCKET [10] и ARISTOTLE [9] доля таких больных составляла 60%, 56% и 69%, соответственно. В крупном международном регистре GARFIELD, среди более чем 10 000 пациентов, включенных в первую когорту, 61,5% больных оказались моложе 75 лет [12]. Подобное распределение по возрастным категориям отмечается и в условиях российской «реальной» клинической практики. Так, в регистре РЕКВАЗА [13], включившем 530 амбулаторных больных с ФП и множественной коморбидной патологией, доля пациентов до 75 лет составила 51,9%.

Таким образом, минимум в половине всех случаев ведения больных с ФП, клиницист имеет дело с решением вопроса о назначении антитромботической терапии больным моложе 75 лет. Ниже приводятся основания для формулирования предпочтения при выборе антикоагулянта из имеющихся на сегодняшний день лекарств.

ОСНОВАНИЯ ДЛЯ ВЫБОРА АНТИТРОМБОТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА

I. Оценка риска развития ТЭО

Если у пациента с ФП имеются ревматические пороки сердца, протезы клапанов сердца (механические или биологические) или ГКМП – риск ТЭО оценивается как высокий, нет необходимости в дополнительном расчете тромбоэмболического риска.

Во всех остальных случаях проводится оценка риска развития ТЭО по значению индекса CHA₂DS₂-VASc (табл. 1). При значении CHA₂DS₂-VASc = 0 баллов у мужчин и 1 балл у женщин риск оценивается как низкий, 1 балл (мужчины) и 2 балла (женщины) – умеренный, ≥2 баллов у мужчин и ≥3 баллов у женщин – высокий.

Все пациенты с ФП, имеющие умеренный или высокий риск развития ТЭО (ревматические пороки сердца, любые типы протезов клапанов, ГКМП или значение индекса CHA₂DS₂-VASc ≥1 у мужчин и ≥2 у женщин) являются кандидатами для назначения пероральной антикоагулянтной терапии [14].

Таблица 1. Шкала CHA₂DS₂-VASc

Параметр	Баллы
Застойная сердечная недостаточность или снижение фракции выброса левого желудочка $\leq 40\%$	1
Артериальная гипертензия (любая степень/стадия/риск)	1
Возраст ≥ 75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт / транзиторная ишемическая атака / артериальная тромбоэмболия в анамнезе	2
СС заболевание [инфаркт миокарда в анамнезе, заболевания периферических артерий, атероматоз аорты]	1
Женский пол	1
Возраст 65-74 года	1

Таблица 2. Оценка противопоказаний к назначению пероральных антикоагулянтов

Абсолютные	Да/нет	Относительные	Да/нет
Продолжающееся кровотечение		Геморрагический инсульт (7 дней и более)	
Геморрагический инсульт (менее 7 дней)		Ишемический инсульт (3-28 дней)	
Ишемический инсульт (менее 3 дней)		Гемофилия/геморрагические диатезы/ тромбоцитопения/анемия/дефицит пр. C и S/ др. болезни крови	
Документированная аллергия		Опухоль/травма спинного мозга	
ХБП 5 (для ППАК)		Операция/ биопсия в предшествующие 6 нед., пункция артерии	
Печёночная недостаточность (класс C по Чайлд-Пью)		Внутренние кровотечения в предшествующие 3 мес.	
		Цирроз печени с ВРВ пищевода/печеночная недостаточность	
		Аневризма аорты, перикардит, инфекционный эндокардит	
		Злокачественные новообразования	
		Неконтролируемая АГ	
		Беременность, менструации	
		Склонность к падениям/травмоопасная деятельность	

Таблица 3. Показания к назначению антитромботической терапии при ФП

Механические или биологические протезы клапанов сердца, ревматические пороки сердца, ГКМП – всем без противопоказаний должны быть назначены антикоагулянты	I A
CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1 (мужчины) или 2 (женщины) на основании оценки риска кровотечения и предпочтений пациента следует рассмотреть использование антикоагулянтов при отсутствии противопоказаний	IIa A
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 (мужчины) ≥ 3 (женщины) рекомендуется антикоагулянт при отсутствии противопоказаний	I A
Если пациенты отказываются принимать любые антикоагулянты: рассмотреть двойную антитромбоцитарную терапию – ацетилсалициловую кислоту 75-100 мг + клопидогрел 75 мг (при низком риске кровотечения), или, при высоком геморрагическом риске, монотерапию ацетилсалициловой кислотой 75-325 мг	IIa B

II. Оценка противопоказаний к назначению антикоагулянтов

Принципы оценки противопоказаний представлены в таблице 2.

При наличии любого абсолютного противопоказания – назначение антикоагулянтов невозможно, при наличии относительных противопоказаний – индивидуальное решение, желательно после проведения мультидисциплинарного консилиума.

Окончательное суждение о назначении длительной пероральной антикоагулянтной терапии, сумма рекомендаций Российского [1] и Европейского [14, 15] кардиологических обществ, а также Американской ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов [16] представлена в таблице 3.

III. Выбор антикоагулянта – сложная комплексная задача, решение которой, помимо выделения пациентов моложе 75 лет, требует оценки целого ряда факторов (табл. 1).

1. Сопутствующая патология – оценить наличие у пациента с ФП клапанной патологии, кардиомиопатии, острого коронарного синдрома, эндоваскулярных вмешательств в анамнезе

Досрочное завершение исследования RE-ALGIN с дабигатраном [17], увеличивавшим по сравнению с варфарином как тромбозмболический, так и геморрагический риски у пациентов с механическими протезами клапанов сердца, привела к формулировке строгих ограничений использования ППАК у пациентов с клапанной патологией. Согласно рекомендациям экспертов Европейской ассоциации сердечного ритма от 2015 года [18], ППАК не должны назначаться пациентам с ФП, имеющим механические протезы клапанов сердца (в любой позиции) или умеренный/тяжелый митральный стеноз ревматического генеза. По нашему мнению, сюда же следует отнести больных с любыми ревматическими пороками, так как принципиально иной механизм тромбообразования (преимущественно воспалительный компонент), отсутствие результатов проспективных исследований, делает ненадежным использование ППАК в этом случае.

В целом ряде других ситуаций, например, при наличии биологических протезов, тяжелого аортального стеноза неревматического генеза, гипертрофической кардиомиопатии, выполнении вальвулопластики, назначение ППАК возможно, но не является целесообразным (табл. 4). ППАК не должны быть препаратами первого выбора, назначаются только при доказанной невозможности адекватной терапии варфарином. Следует помнить, что даже у малоподвижных больных возможно организовать контроль МНО, например, используя

портативные коагулометры.

В настоящее время, к группе «ограниченного» назначения ППАК относятся также пациенты, требующие сочетания антикоагулянтной и антиагрегантной терапии – перенесшие ОКС или эндоваскулярное артериальное вмешательство в течение последних 12 месяцев. Такие ограничения связаны с отсутствием проспективных данных по ППАК. В настоящее время проводятся исследования с дабигатраном, ривароксабаном и апиксабаном у больных, подвергнутых коронарному стентированию, до окончания которых рекомендуется преимущественно использовать варфарин (табл. 4). Выбор ППАК в качестве препарата первой линии возможен у пациентов, получавших ППАК до ОКС, так как подбор дозы варфарина на фоне смены антикоагулянта может сопровождаться избыточным риском развития кровотечений [18].

При отсутствии ограничений, перечисленных в таблице 4, эксперты Российского и Европейского кардиологических обществ [1, 14] рекомендуют использовать ППАК у всех пациентов, ранее не получавших антикоагулянты. Альтернативной схемой выбора может служить оценка вероятности качества контроля МНО (время поддержания МНО в целевом диапазоне более 60%) с использованием шкалы SAMe-TT2R (табл. 5). Если по этой шкале пациент набирает более 2 баллов, вероятность хорошего контроля МНО в рутинной клинической практике низкая [19]. В такой ситуации может быть выбран

Таблица 4. Возможности использования ППАК при различной сопутствующей патологии

Заболевание	Возможность назначения ППАК
Механические клапаны	Однозначно нет, только АВК
Ревматический порок сердца	Однозначно нет, только АВК
Легкий/умеренный порок другого типа (не ревматического генеза)	Возможно, без существенных ограничений
Тяжелый аортальный стеноз (не ревматического генеза)	Назначение ППАК только при доказанной невозможности адекватного контроля МНО (проспективных данных по применению ППАК не достаточно)
Биологические протезы	Первые 3 месяца после протезирования – только варфарин. Через 3 месяца после протезирования, при доказанной невозможности адекватного контроля МНО, возможен переход на ППАК (нет данных проспективных исследований)
Вальвулопластика митрального клапана (порок не ревматического генеза)	Первые 3-6 месяцев после вальвулопластики – только варфарин. Через 3-6 месяцев после вальвулопластики, при доказанной невозможности адекватного контроля МНО, возможен переход на ППАК (нет данных проспективных исследований)
Гипертрофическая кардиомиопатия	Назначение ППАК только при доказанной невозможности адекватного контроля МНО (данных по применению ППАК не достаточно)
Чрескожная пластика/имплантация аортального клапана (порок не ревматического генеза)	Назначение ППАК (возможно в сочетании с антиагрегантами) только при доказанной невозможности адекватного контроля МНО (данных по применению ППАК не достаточно)
ОКС в течение последних 12 месяцев (независимо от типа ОКС и терапевтической стратегии)	Предпочтительно назначение варфарина (целевое МНО 2,0-2,5) в сочетании с антиагрегантными препаратами. Выбор ППАК – при невозможности адекватной терапии варфарином или у пациентов, получавших ППАК до развития ОКС
Эндоваскулярные артериальные вмешательства (плановые и экстренные)	Предпочтительно назначение варфарина (целевое МНО 2,0-2,5) в сочетании с антиагрегантными препаратами. Выбор ППАК – при невозможности адекватной терапии варфарином или у пациентов, получавших ППАК до вмешательства

один из ППАК [18] или предприняты дополнительные усилия, повышающие качество контроля (наблюдение в условиях антикоагулянтного кабинета, самоконтроль МНО при помощи портативных коагулометров). Например, в работе J. Skov с соавт. [20] продемонстрировано, что данная шкала не предсказывает плохого контроля МНО у пациентов, наблюдаемых в антикоагулянтной клинике. Следует иметь в виду, что до настоящего момента шкала SAMe-TT₂R не была валидирована в условиях российского здравоохранения. Если пациент уже получает терапию АВК и хорошо контролирует МНО (время в целевом диапазоне более 70%), замена варфарина на ППАК считается нецелесообразной.

Таблица 5. Шкала SAMe-TT₂R

Параметр	Баллы
Женский пол	1
Возраст моложе 60 лет	1
>2 заболеваний (АГ, СД, ИБС, ХСН, атеросклероз сосудов нижних конечностей, заболевания легких, печени или почек)	1
Стратегия поддержания ритма (использование антиаритмических препаратов – амиодарон)	1
Курение в настоящее время	2
Не белая раса	2

2. Функция почек – обязательно оценить всем больным перед назначением антикоагулянта. Согласно официальных инструкций по применению ППАК, необходимо проводить оценку клиренса креатинина (по формуле Кокрофта-Голта), согласно рекомендаций Европейской ассоциации сердечного ритма по практическому использованию ППАК – оценку скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI [18].

Если расчётная СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м² – все ППАК запрещены, возможно назначение варфарина, но предпочтение следует отдать парентеральным антикоагулянтам, особенно у пациентов на гемодиализе.

Если расчётная СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м² – рекомендуется выбор варфарина. Только при доказанной невозможности адекватной терапии АВК – назначение сниженных доз ривароксабана или апиксабана. Выбирая ППАК у пациентов с тяжелой степенью почечной дисфункции следует иметь в виду, что разрешение использовать сниженные дозы ксабанов основано на фармакокинетических экстраполяциях, проспективные данные о безопасности и эффективности отсутствуют.

Если расчётная СКФ более 30 мл/мин/1,73 м² – возможен выбор АВК или любого из ППАК. Существует ошибочное мнение, что при умеренном снижении СКФ (30-50 мл/мин/1,73 м²) предпочтение следует всегда отдавать ривароксабану или апиксабану, так как дабигатран на 80% выводится почками. Это положение не поддерживается экспертами ведущих европейских и американских кардиологических обществ [18] [14] [15] [16]. Анализ данных исследования RE-LY продемонстрировал как высокую эффективность, так и безопасность назначения обеих доз дабигатрана пациентам с умеренным снижением СКФ [21]. Более того, обе дозы дабигатрана оказались эффективнее варфарина в профилактике прогрессирования почечной дисфункции. Нефропротективный эффект даби-

гатрана зарегистрирован как в целом среди всех больных, включенных в исследование RE-LY, так и среди подгруппы больных с сахарным диабетом [22]. К 30 месяцу наблюдения, степень снижения СКФ у пациентов на варфарине составила -3,68±0,24 мл/мин, на дабигатране 110 мг – 2,57±0,24 мл/мин (p=0,0009 для сравнения с варфарином), на дабигатране 150 мг – 2,46±0,23 мл/мин (p=0,0002 для сравнения с варфарином). Вероятность снижения СКФ более чем на 25% оказалась достоверно ниже для обеих доз дабигатрана, по сравнению с варфарином – снижение относительного риска на 19% (ОШ 0,81, ДИ 0,69-0,96, p=0,017) для дабигатрана в дозе 110 мг 2 р/д и на 21% (ОШ 0,79, ДИ 0,68-0,93, p=0,0056) для дабигатрана в дозе 150 мг. Таким образом, дабигатран, наравне с другими ППАК, может быть назначен пациенту с умеренным снижением функции почек (СКФ более 30 мл/мин/1,73 м²). Перед назначением любого ППАК, особенно у больных со сниженной СКФ, требуется тщательная оценка всех факторов, оказывающих влияние на концентрацию антикоагулянта.

3. Если выбран один из ППАК – оценить факторы, влияющие на концентрацию антикоагулянта. Наиболее удобно использовать таблицы, предложенные экспертами Европейской ассоциации сердечного ритма [18]. Помимо лекарственных взаимодействий (табл. 6), необходимо оценить целый ряд дополнительных факторов (табл. 7), также оказывающих влияние на концентрацию препаратов в плазме. Пользоваться этими таблицами очень просто: если врач видит красный цвет – назначать препарат нельзя, нужно выбрать другой ППАК (не дающий красного цвета) или использовать варфарин. Оранжевое поле означает значимое взаимодействие и требует обязательного снижения дозы дабигатрана до 110 мг 2 р/д. Желтый цвет (назначение с осторожностью) – ППАК назначается в обычной дозе, если желтое поле одно. Если присутствует два желтых поля – обсудить снижение дозы ППАК, а лучше выбрать другой ППАК, не дающий двух желтых полей, или назначить варфарин. Серый цвет (данных недостаточно) – следует избегать назначения, заменить на другой ППАК с известным лекарственным взаимодействием или назначить варфарин.

4. Выбор антикоагулянта в зависимости от возраста

При отсутствии ограничений, указанных в таблице 4, при отсутствии значимых фармакокинетических/фармакодинамических взаимодействий (табл. 6 и 7), у пациентов, имеющих нормальную или умеренно сниженную функцию почек (СКФ более 30 мл/мин/1,73 м²) целесообразно выбирать один из ППАК. Выбор ППАК обусловлен низким качеством контроля МНО в условиях «реальной» клинической практики, относительно низкой приверженностью больных к длительному приему варфарина. Выбирая между дабигатраном, ривароксабаном или апиксабаном, помимо обсужденных в пункте 3 правил (избегать препаратов с двумя «желтыми» полями или неизвестными «серыми» взаимодействиями), следует оценивать доступность препарата, возможность адекватно соблюдать режим дозирования, а также индивидуальный профиль эффективности и безопасности антикоагулянта, в значительной степени, определяемый возрастом больного.

Согласно данным исследования ROCKET AF, ривароксабан оказался сопоставим с варфарином по эффективности в профилактике ишемического инсульта и системных эмболий, не

Таблица 6. Значимые лекарственные взаимодействия ППАК (адаптировано из [18])

Препарат	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
Аторвастатин	+18%	Еще нет данных	Не влияет
Дигоксин	Не влияет	Еще нет данных	Не влияет
Верапамил	+12–180% (уменьшение дозы)	Еще нет данных	Незначительное влияние (с осторожностью при КК 15–50 мл/мин)
Дилтиазем	Не влияет	+40%	Незначительное влияние (с осторожностью при КК 15–50 мл/мин)
Хинидин	+53%	Еще нет данных	величина повышения не известна
Амиодарон	+12–60%	Еще нет данных	Незначительное влияние (при КК менее 50)
Дронедарон	+70–100%	Еще нет данных	Запрещен (согласно рекомендациям EHRA прием возможен с осторожностью)
Кетоконазол; итраконазол; вориконазол; позаконазол	+140–150%	+100%	До +160%
Флюконазол	Нет данных	Нет данных	+42% (при регулярном приеме)
Напроксен	Нет данных	+55%	Нет данных
Циклоспорин; такролимус	Сильное повышение	Нет данных	+50%
Кларитромицин; эритромицин	+15–20%	Нет данных	+30–54%
Ингибиторы ВИЧ-протеазы	Сильное повышение	Сильное повышение	до +153%
Рифампицин; зверобой; карбамазепин; фенитоин; фенобарбитал	-66%	-54%	до -50%
Антациды, ИПП, H ₂ -блокаторы	-12–30%	Не влияет	Не влияет

Таблица 7. Дополнительные факторы, оказывающие значимое влияние на концентрацию ППАК (адаптировано из [18])

Факторы	Влияние	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
Возраст ≥80 лет	Увеличение концентрации в плазме			
Возраст ≥75 лет	Увеличение концентрации в плазме			
Вес ≤60 кг	Увеличение концентрации в плазме			
Почечная функция	Увеличение концентрации в плазме			
Антиагреганты, другие антикоагулянты	Фармакодинамическое взаимодействие			
Системные ГКС, НПВС	Повышенный риск кровотечений			
Недавно перенесенная операция на критическом органе (головной мозг, глаз)	Повышенный риск кровотечений			
Тромбоцитопения (например, химиотерапия) HAS-BLED ≥3	Повышенный риск кровотечений			

уступал по числу тяжелых и клинически значимых кровотечений, реже приводил к развитию внутричерепных кровотечений (ВЧК), увеличивал риск развития желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) [23]. Анализ профиля эффективности/безопасности ривароксабана не выявил достоверных различий у пациентов различных возрастных категорий (в отличие от других ППАК), результаты применения препарата у лиц моложе 75 лет соответствовали общим результатам исследова-

ния ROCKET-AF. Так, ривароксабан, назначенный больным с ФП моложе 75 лет, не выигрывал у варфарина по эффективности и риску развития тяжелых кровотечений, снижал число ВЧК и увеличивал риск развития ЖКК (рис. 2) [10]. Учитывая отсутствие четких преимуществ ривароксабана перед варфарином у пациентов моложе 75 лет, представляется целесообразным использовать препарат в этой возрастной группе, если есть дополнительные показания (например, ХПБ 4 ст.,

необходимость введения препарата через зонд).

Согласно результатам исследования ARISTOTLE, апиксабан превосходил варфарин по эффективности в снижении суммарного риска развития инсульта и системных эмболий, не уступал, но и не превосходил варфарин по снижению риска развития ишемического инсульта, реже вызывал ВЧК и тяжелые кровотечения, не увеличивал риск развития ЖКК [24]. Анализ профиля эффективность/безопасность апиксабана [9] показал, что преимущества по безопасности препарата сохраняются независимо от возраста (рис. 3), у пожилых больных (старше 80 лет) количество тяжелых кровотечений на фоне приема апиксабана оставалось ниже, чем на фоне варфарина – 5,41% в год на фоне варфарина, по сравнению с 3,55% в год на фоне апиксабана (ОШ 0,66, ДИ 0,48-0,90, $p < 0,05$). При этом, у больных моложе 75 лет дополнительных преимуществ препарата по эффективности не отмечалось, не выявлено достоверного превосходства апиксабана перед варфарином в снижении риска развития ишемического инсульта – основного тромбоэмболического осложнения при ФП. Следует также помнить, что к настоящему моменту, лекарственные взаимодействия апиксабана изучены несколько хуже других ППАК (табл. 6), что может в ряде случаев ограничивать назначение препарата.

В исследовании RE-LY обе дозы дабигатрана превосходили варфарин – доза 150 мг оказалась достоверно эффективнее, при сопоставимом геморрагическом риске, доза 110 мг превосходила варфарин по безопасности при сопоставимом риске развития ТЭО. Частота развития ВЧК была ниже на фоне обеих доз дабигатрана, частота ЖКК была выше на фоне 150 мг (1,56% по сравнению с 1,07%, $p < 0,001$) и не отличалась от варфарина на фоне 110 мг дабигатрана. Таким образом, дабигатран в дозе 150 мг оказался единственным ППАК, достоверно превосходящим варфарин по эффективности в снижении риска развития основного тромбоэмболического осложнения ФП (снижение относительного риска ишемического инсульта на 24%, ДИ 0,58-0,97) и сопоставимым с варфарином по безопасности [11]. Анализ данных исследования RE-LY в зависимости от возраста, позволил пересмотреть этот широко распространенный тезис [8]. Оказалось, если дабигатран в дозе 150 мг назначается пациентам моложе 75 лет, регистрируется одновременное снижение как тромбоэмболического, так и геморрагического рисков (рис. 4). В данной возрастной категории, на фоне дабигатрана достоверно снижалась частота развития инсультов и системных эмболий (снижение относительного риска на 37% по сравнению с варфарином) и на 30% снижалась частота развития тяжелых кровотечений (p для взаимодействия $< 0,001$). Обращает внимание отсутствие увеличения риска развития ЖКК у лиц моложе 75 лет на фоне приема 150 мг дабигатрана, хотя различия не достигали достоверности (p для взаимодействия риска ЖКК с возрастом = 0,06). Доза дабигатрана 110 мг у «молодых» больных демонстрировала стандартный профиль эффективности и безопасности (одинаковое с варфарином количество тромбоэмболий, достоверно более низкое число кровотечений). Количество ВЧК оставалось достоверно ниже на фоне приема обеих доз дабигатрана у больных любого возраста.

Эти данные находят косвенное подтверждение в результатах анализа рутинной клинической практики применения дабигатрана в США (MEDICARE), где продемонстрирована меньшая абсолютная смертность на фоне применения дабигатрана по

сравнению с варфарином [25]. Также, высокая безопасность дабигатрана при правильном выборе дозировки (пациентам моложе 75 лет без избыточного риска кровотечений – 150 мг, пожилым пациентам – 110 мг) подтверждена в крупном Новозеландском регистре [26], где количество тяжелых экстракраниальных кровотечений, ВЧК, любых кровотечений оказалось достоверно ниже на фоне применения обеих дозировок дабигатрана, по сравнению с варфарином, при условии выбора дозы согласно действующей инструкции.

Таким образом, у пациентов моложе 75 лет дабигатран в дозе 150 мг может являться наиболее предпочтительным антикоагулянтом, так как превосходит варфарин не только по эффективности, но и по безопасности, достоверно снижая частоту ТЭО, тяжелых кровотечений и ВЧК.

В таблице 8 суммированы возможные подходы к выбору одного из ППАК. С одной стороны, необходимо помнить, что все эти правила умозрительные, основаны на непрямых сравнениях, не тестировались в проспективных КИ, поэтому применять их необходимо с определенной долей осторожности. С другой стороны, если врач сможет правильно «нарисовать портрет» пациента, оценив возраст, функцию почек, риск развития кровотечений и т.д., возможно выбрать препарат, обладающий в конкретной ситуации максимально благоприятным профилем эффективность/безопасность

Таблица 8. Подход к выбору ППАК в определенных клинических ситуациях

Особенности пациента	Желательно использовать в первую очередь
Пациенты моложе 75 лет, при отсутствии ограничений к приему максимальной дозы дабигатрана	Дабигатран 150
Инсульт в анамнезе на фоне антикоагулянтов	Дабигатран 150 мг
ЖКК в анамнезе/высокий риск развития ЖКК	Апиксабан или дабигатран 110 мг
Высокий геморрагический риск (HAS-BLED ≥ 3)	Дабигатран 110 мг или апиксабан
Пожилые пациенты (старше 80 лет)	Дабигатран 110 мг или апиксабан
ОКС у пациента с ФП	Любой ППАК в сниженной дозе в сочетании с антиагрегантами, варфарин более изучен
ХБП 4 ст (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м ²)	Апиксабан или ривароксабан в сниженных дозах

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство пациентов с ФП являются кандидатами для назначения длительной антикоагулянтной терапии. На выбор определенного антикоагулянта влияет целый ряд факторов – возраст, сопутствующая патология, функция почек, лекарственные взаимодействия и т.д. Учет этих факторов позволяет сделать выбор в пользу одного из имеющихся на рынке антикоагулянтов. Накопление данных рутинной практики позволит в ближайшее время уточнить представленный способ выбора препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Российский кардиологический журнал 2013, 3;4(102), приложение 3:100. / Diagnostika i lechenie fibrilljacji predserdij. Rekomendacii RKO, VNOA i ASSH. Rossijskij kardiologičeskij zhurnal 2013, 3;4(102), prilozhenie 3:100.
2. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Granger CB, Halperin JL, Hohnloser SH et al: Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. Eur Heart J 2016.
3. Shields AM, Lip GY: Choosing the right drug to fit the patient when selecting oral anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation. Journal of internal medicine 2015, 278(1):1-18.
4. Pokorney SD, Sherwood MW, Becker RC: Clinical strategies for selecting oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Journal of thrombosis and thrombolysis 2013, 36(2):163-174.
5. Savelieva I, Camm AJ: Practical considerations for using novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Clinical cardiology 2014, 37(1):32-47.
6. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Held C, Hylek EM, Lopes RD et al: The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. The Lancet.
7. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, Kowey PR, Mahaffey KW, Chang P, Fonarow GC et al: The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. European Heart Journal 2015.
8. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH et al: Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. Circulation 2011, 123(21):2363-2372.
9. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, Granger CB, Hanna M, Held C, Husted S et al: Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. European Heart Journal 2014.
10. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Singer DE, Becker RC, Hacke W et al: Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared with Warfarin among Elderly Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in the ROCKET AF Trial. Circulation 2014.
11. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J et al: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. The New England journal of medicine 2009, 361(12):1139-1151.
12. Kazz AK, Mueller I, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S, Hacke W, Lip GY, Mantovani LG et al: Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. PloS one 2013, 8(5):e63479.
13. Лукьянов М, Бойцов С, Якушин С, Марцевич С, Воробьев А, Загребельный А, Харлап М, Переверзева К, Правкина Е, Сердюк С et al: Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «Фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014, 10(4):12. / Luk'janov M, Bojcov S, Jakushin S, Marcevich S, Vorob'ev A, Zagrebel'nyj A, Harlap M, Pereverzeva K, Pravkina E, Serdjuk S et al: Diagnostika, lechenie, sochetannaja serdechno-sosudistaja patologija i soputstvujushhie zabolovanija u bol'nyh s diagnozom «Fibrilljacija predserdij» v uslovijah real'noj ambulatorno-polikliničeskoj praktiki (po dannym registra kardiovaskuljarnyh zabolovanij REKVAZA). Racional'naja farmakoterapija v kardiologii 2014, 10(4):12.
14. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-C, Heidbuchel H, Hendriks J et al: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. <div xmlns="http://www3org/1999/xhtml">The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)
Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC
Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO)</div> 2016.
15. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P, Bax JJ, Baumgartner H et al: 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association 2012, 33(21):2719-2747.
16. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JJC, Conti JB, Ellnor PT, Ezekowitz MD, Field ME et al: 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Journal of the American College of Cardiology 2014, 64(21):2246-2280.
17. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K et al: Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. New England Journal of Medicine 2013, 369(13):1206-1214.
18. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P et al: Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2015.
19. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH: Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: The same-tt2r2 score. Chest 2013, 144(5):1555-1563.
20. Skov J, Bladbjerg E-M, Bor MV, Gram J: SAMett2r2 does not predict time in therapeutic range of the international normalized ratio in patients attending a high-quality anticoagulation clinic. Chest 2014, 145(1):187-188.
21. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Reilly PA, Siegbahn A, Yusuf S et al: Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. Circulation 2014, 129(9):961-970.
22. Bohm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA, Schumacher H, Brueckmann M, Schirmer SH, Kratz MT et al: Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. Journal of the American College of Cardiology 2015, 65(23):2481-2493.
23. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP et al: Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine 2011, 365(10):883-891.
24. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A et al: Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine 2011, 365(11):981-992.
25. Graham DJ, Reichman ME, Werneck M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, Sheu TC, Mott K, Goulding MR, Houstoun M et al: Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. Circulation 2015, 131(2):157-164.
26. Nishtala PS, Gnjjidic D, Jamieson HA, Hanger HC, Kaluarachchi C, Hilmer SN: 'Real-world' haemorrhagic rates for warfarin and dabigatran using population-level data in New Zealand. International journal of cardiology 2016, 203:746-752.