

Как улучшить антикоагулянтную терапию у пациента с фибрилляцией предсердий?

А.И. Кочетков¹, О.Д. Остроумова^{2,3}, Н.Л. Ляхова³, В.Н. Буторов¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉ ostroumova.olga@mail.ru

Аннотация

Фибрилляция предсердий (ФП) является важнейшим фактором риска развития инсульта, для профилактики которого при данном нарушении ритма пациентам показано назначение антикоагулянтной терапии. В настоящее время в ведущих клинических рекомендациях подчеркивается превосходство прямых оральных антикоагулянтов над антагонистами витамина К. Вместе с тем в клинической практике часто встречаются сложные ситуации, когда у пациентов существенно меняется риск ишемических осложнений и кровотечений, имеется бремя различных коморбидных заболеваний, нарушена функция почек и/или пациенту предстоит оперативное вмешательство, что значительно затрудняет выбор оптимальной стратегии антикоагулянтной терапии и конкретного препарата для ее реализации. Кроме того, в силу сложившихся неблагоприятных эпидемиологических условий нельзя не учитывать возможных эффектов новой коронавирусной инфекции на состояние пациентов с фибрилляцией предсердий. В таких сложных клинических случаях среди прямых оральных антикоагулянтов препаратом первого выбора является апиксабан благодаря наличию у него обширной доказательной базы (как по данным рандомизированных клинических исследований, так и по результатам исследований реальной клинической практики), подтверждающей оптимальный профиль эффективности и безопасности препарата у таких категорий больных.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, прямые оральные антикоагулянты, апиксабан, высокий риск инсульта/кровотечений, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, оперативные вмешательства, COVID-19.

Для цитирования: Кочетков А.И., Остроумова О.Д., Ляхова Н.Л., Буторов В.Н. Как улучшить антикоагулянтную терапию у пациента с фибрилляцией предсердий? Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 40–48. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200151

Review

How to improve anticoagulant therapy in atrial fibrillation?

Aleksei I. Kochetkov¹, Olga D. Ostroumova^{2,3}, Natalia L. Lyakhova³, Vasilii N. Butorov¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

✉ ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

Atrial fibrillation is the most important risk factor for stroke, and as a preventive strategy in these patients anticoagulant therapy are must be prescribed. Currently, pivotal clinical guidelines emphasize the superiority of direct oral anticoagulants (DOACs) over vitamin K antagonists. At the same time, difficult cases in clinical practice are often encountered, patients' risk of ischemic and bleeding events may significantly change, they also may have a burden of various comorbidities, impaired renal function and/or exposed to surgical intervention. These factors make it difficult to choose the optimal anticoagulant therapy strategy and prescribe optimal DOAC. Also, due to the prevailing adverse epidemiological conditions, it is impossible to ignore the potential effects of the new coronavirus infection on patients with atrial fibrillation. In such complex clinical cases, among the DOACs, the first choice drug is apixaban, due to its extensive body of evidence (both according to randomized clinical trials and real world data), which confirms the optimal efficacy and safety balance in above mentioned patients.

Key words: atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, apixaban, clinical practice, high risk of stroke/bleeding, coronary artery disease, chronic kidney disease, surgical intervention, COVID-19.

For citation: Kochetkov A.I., Ostroumova O.D., Lyakhova N.L., Butorov V.N. How to improve anticoagulant therapy in atrial fibrillation? Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 40–48. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200151

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой один из основных факторов риска инсульта, повышая вероятность его развития в 5 раз [1], а необходимость антикоагулянтной терапии для профилактики инсульта при ФП закреплена в ряде рекомендаций – в Европейских рекомендациях по ФП [2], рекомендациях Европейской ассоциации сердечного ритма (European Heart Rhythm Association – EHRA) по применению прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) у пациентов с ФП [3], в Европейских рекомендациях по хроническим коронарным синдромам [4]. Однако в клинической работе практически постоянно встречаются сложные ситуации, например, сочетание ФП с разными коморбидными состояниями, необходимость проведения хирургических операций, кроме того, у пациентов с ФП существенно варьирует как риск инсульта, так и риск кровотечений. В условиях сегодняшнего дня невозможно не задуматься о потенциальном влиянии новой коронавирусной инфекции на состояние пациентов с ФП. Сложные клинические ситуации всегда вызывают ряд вопросов в плане тактики антикоагулянтной терапии: что

лучше применять – варфарин или ПОАК? Если ПОАК, то какой именно и в каких дозах?

Самый легкий ответ – это ответ на первый вопрос: в настоящее время ПОАК рассматриваются как предпочтительная стратегия антикоагулянтной терапии (при отсутствии противопоказаний), особенно у больных, которым такое лечение назначается впервые [3]. ПОАК представляют собой выгодную альтернативу антагонистам витамина К (АВК) в вопросе профилактики тромбоэмболических осложнений (в первую очередь инсульта) у пациентов с ФП, в частности, это подчеркивается в упоминавшихся рекомендациях EHRA по применению ПОАК у пациентов с ФП [3], причем с высоким уровнем доказательности (рекомендации IA класса).

На российском рынке представлены три ПОАК – апиксабан, ривароксабан и дабигатран, которые отличаются по фармакокинетическим характеристикам, и в каждой конкретной ситуации нужно выбирать один из них, наилучшим образом подходящий конкретному пациенту. В связи с этим далее нам бы хотелось рассмотреть пути оптимизации

ции терапии ПОАК в разных клинических ситуациях, часто встречающихся в реальной клинической практике, а также представить преимущество апиксабана как одного из представителей данного класса препаратов, имеющего обширную доказательную базу эффективности и безопасности у различных пациентов с ФП.

Пациенты с ФП с низким и умеренным риском инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc

Одной из редко встречающихся в клинической практике ситуаций является вариант, когда у пациента с ФП имеется **низкий риск развития инсульта**, под которым подразумевается суммарный балл по шкале CHA₂DS₂-VASc=0 [2, 5–7]. Частота встречаемости в общей популяции пациентов с ФП больных с низким риском инсульта составляет около 8,5–9% [5]. В Европейских рекомендациях по ведению пациентов с ФП [2] указано, что у пациентов, не имеющих факторов риска инсульта (CHA₂DS₂-VASc=0), **нет оснований для назначения антитромботической терапии** (рекомендации IIIb класса).

Более часто наблюдаются случаи, когда мужчины или женщины с ФП имеют соответственно 1 или 2 балла по CHA₂DS₂-VASc, это, исходя из литературных данных, как правило, трактуется **как умеренный риск инсульта** [5–7]. Число больных с 1 баллом по CHA₂DS₂-VASc составляет около 11–12%, с 2 баллами – приблизительно 17–18% [5]. Как было указано выше, в такой ситуации рекомендуют рассмотреть возможность назначения ПОАК (рекомендации IIa B класса), поскольку имеются данные, что данная тактика фармакотерапии обуславливает снижение риска инсульта [2]. К сожалению, в реальной клинической практике встречаются случаи, когда больным с ФП с низким и умеренным риском инсульта назначаются антитромботические препараты, в частности ацетилсалициловая кислота (АСК), из-за опасения врачей, что назначение антикоагулянтов приведет к большей частоте кровотечений, чем назначение АСК.

Это предположение неверно и полностью опровергается результатами двойного слепого исследования AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) [8], в котором у пациентов (n=5599; средний возраст 70 лет; средний балл на шкале CHADS₂=2,0–2,1) с перманентной или пароксизмальной формой ФП и наличием по крайней мере одного из дополнительных факторов риска инсульта изучалось влияние апиксабана в сравнении с АСК в дозе 81–324 мг/сут на частоту развития инсульта/системных тромбоэмболических осложнений и кровотечений. Исследование прекратили досрочно (медиана фактического периода наблюдения – 1,1 года) в силу явных преимуществ лечения апиксабаном. Было установлено, что инсульт/системные эмболические осложнения в группе апиксабана возникали статистически значимо реже в сравнении с терапией АСК (1,6 и 3,7% в год соответственно; отношение рисков – ОР 0,45; 95% доверительный интервал – ДИ 0,32–0,62; p<0,001), а частота больших кровотечений в группе апиксабана не отличалась от такой в группе АСК (1,4 и 1,2% в год соответственно; ОР 1,13; 95% ДИ 0,74–1,75; p=0,57). В группе апиксабана по сравнению с группой АСК также наблюдалась статистически значимо меньшая частота госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами – 12,6 и 15,9% соответственно (p<0,001).

Следовательно, у пациентов с ФП с умеренным риском инсульта апиксабан обеспечивает наилучшую защиту от эмболических событий, в отличие от АСК, что сочетается с оптимальным профилем безопасности. Риски кровотечений одинаковы при применении антикоагулянта апиксабана и АСК. Поэтому у пациентов с умеренным риском инсульта показана терапия именно ПОАК.

Пациенты с ФП с высоким риском инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc

Противоположной ситуацией является, наоборот, высокий риск инсульта у пациентов с ФП, который определяется как суммарный балл по шкале CHA₂DS₂-VASc для мужчин 2 и более, для женщин – 3 и более [2, 5–7]. Следует отметить, что по этой шкале инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе, а также возраст 75 лет и старше соответствуют 2 баллам каждый.

Пациенты, перенесшие инсульт или ТИА

Имеющееся в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения является сильным значимым предиктором развития повторного инсульта: его риск у этих больных повышен в 9 раз (!) [9]. Согласно рекомендациям в качестве вторичной профилактики инсульта у пациентов с ФП рекомендуются именно ПОАК с особым указанием на то, что данный класс препаратов должен применяться как имеющий преимущество в такой ситуации перед АВК и АСК (рекомендация IB класса) [2]. Европейские эксперты не рекомендуют назначать ПОАК в комбинации с антитромботическими препаратами с целью профилактики повторного инсульта (IIIb класс).

Среди ПОАК препаратом выбора для вторичной профилактики инсульта является апиксабан, что обусловлено имеющейся у данного препарата доказательной базой. Здесь следует привести данные субанализа [10] опорного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) [11]. В самом исследовании ARISTOTLE проводился сравнительный анализ влияния апиксабана и варфарина на риск развития инсульта и системных тромбоэмболических осложнений, и в него включались пациенты с неклапанной ФП и по крайней мере еще одним фактором риска инсульта (n=18 201; медиана возраста 70 лет), медиана периода наблюдения составляла 1,8 года. В рассматриваемом субанализе изучались эффекты апиксабана и варфарина у пациентов с исходным наличием в анамнезе инсульта и/или ТИА. Была сформирована группа из 3436 больных, из них 53% имели ранее только инсульт, 28% – только ТИА, 9% – и инсульт, и ТИА, а у 10% – точный тип церебрального ишемического события (ТИА или инсульт) не был известен. В результате обнаружено, что в группе апиксабана среди больных с исходным инсультом/ТИА в анамнезе частота новых инсультов и системных эмболических событий (2,46 на 100 пациенто-лет) была ниже по сравнению с терапией варфарином (3,24 на 100 пациенто-лет): ОР 0,76; 95% ДИ 0,56–1,03. Абсолютное снижение числа инсультов и эмболических осложнений в рассматриваемой когорте больных на фоне применения апиксабана в сравнении с варфарином составило 0,77 на 100 пациенто-лет (95% ДИ -0,08–1,23), а абсолютная разница в количестве больших кровотечений – 1,07 на 100 пациенто-лет (95% ДИ 0,09–2,04).

Пациенты пожилого и старческого возраста

Еще одной важной категорией пациентов с ФП являются лица пожилого и старческого возраста. Как уже указано выше, по шкале CHA₂DS₂-VASc старческий возраст дает 2 балла, а возраст 65–74 года – 1 балл, из чего следует, что рассматриваемая группа пациентов относится к категории высокого риска инсульта хотя бы в силу возраста. С другой стороны, возраст старше 65 лет согласно шкале HAS-BLED – это фактор повышенного риска кровотечений. Исходя из представленных данных можно сделать вывод, что пациенты с ФП пожилого и старческого возраста нуждаются в еще более надежной защите от инсульта, но вместе с тем, выбирая оральный антикоагулянт, необходимо иметь в виду и повышенный риск у них кровотечений, т.е. препарат в идеале должен быть и высокоэффективным, и высоко-

кобезопасным одновременно. Таким требованиям полностью соответствует апиксабан. Применение оральных антикоагулянтов у пациентов старческого возраста с ФП ассоциируется с большей пользой в плане профилактики инсульта по сравнению с больными более молодого возраста, причем в большей степени это справедливо для ПОАК, а не АВК [3]. Тем не менее на сегодняшний день оральные антикоагулянты не так широко используются у больных старших возрастных групп, как это следовало бы [3].

При выборе ПОАК у пациентов старших возрастных групп определенные преимущества имеет апиксабан, поскольку у пациентов пожилого и старческого возраста он обладает большей эффективностью (снижение риска кардиоэмболического инсульта и смерти от всех причин) и большей безопасностью (риски больших кровотечений, как внутримозгового кровоизлияния, так и экстракраниальных кровотечений) по сравнению с варфарином и другими представителями ПОАК по данным рандомизированных клинических исследований и/или исследований реальной клинической практики.

Возможности апиксабана у пациентов разных возрастных групп изучались, в частности, в субанализе [12] упомянувшегося выше опорного исследования ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) [11], в котором пациенты в зависимости от возраста были разделены на 3 группы: молодые 65 лет ($n=5471$; 30% от общей популяции), от 65 до менее 75 лет ($n=7052$; 39%) и 75 лет и старше ($n=5678$; 31%). Частота инсульта, общей смертности, больших кровотечений возрастала по мере увеличения возраста пациентов ($p<0,001$). Апиксабан обладал большей эффективностью по сравнению с варфарином в отношении профилактики развития инсульта и общей смертности во всех обозначенных группах, включая пациентов пожилого и старческого возраста. Кроме того, применение апиксабана ассоциировалось с меньшей частотой больших кровотечений, всех кровотечений, а также внутричерепных кровоизлияний безотносительно к возрасту (p для взаимодействия $>0,11$ во всех случаях). Все полученные результаты сохраняли свою значимость и для больных в возрасте старше 80 лет (13% от общего числа участников ARISTOTLE).

Оптимальный профиль эффективности и безопасности апиксабана у пожилых пациентов с ФП как в сравнении с АВК, так и при сравнении с прочими представителями ПОАК продемонстрирован и в условиях реальной клинической практики. Так, в ретроспективном исследовании с использованием данных реальной клинической практики анализировались сведения базы данных пациентов с клапанной ФП (средний возраст 74,9–75,8 года), которым впервые назначались варфарин ($n=183\ 318$), дабигатран (150 мг дважды в сутки; $n=86\ 198$), ривароксабан (20 мг 1 раз в сутки; $n=106\ 389$), апиксабан (5 мг дважды в сутки; $n=73\ 039$) [13]. При сравнении с АВК прием всех ПОАК ассоциировался со статистически значимым снижением риска инсульта (от 20% для дабигатрана до 29% для апиксабана), внутримозгового кровоизлияния (на 35–62%) и общей смертности (от 19% для ривароксабана до 34% для апиксабана). Таким образом, апиксабан продемонстрировал максимальное снижение риска по большинству конечных точек. В сравнении с варфарином только апиксабан обеспечивал снижение риска развития больших экстракраниальных кровотечений на 49% (ОР 0,51; 95% ДИ 0,45–0,58) и больших кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – на 48% (ОР 0,45–0,60). ПОАК демонстрировали сходную эффективность в отношении профилактики кардиоэмболического подтипа инсульта. При этом прием ривароксабана ассоциировался с повышением риска внутричерепного кровоизлияния (по сравнению с дабигатраном – ОР 1,71; 95% ДИ 1,35–2,17), большого экстракраниального кровотечения [по сравнению с дабигатраном (ОР 1,32; 95%

ДИ 1,21–1,45) и апиксабаном (ОР 2,70; 95% ДИ 2,38–3,05)] и общей смертности [по сравнению с дабигатраном (ОР 1,12; 95% ДИ 1,01–1,24) и апиксабаном (ОР 1,23; 95% ДИ 1,09–1,38)]. На фоне лечения дабигатраном в сравнении с апиксабаном был выше риск большого экстракраниального кровотечения (ОР 2,04; 95% ДИ 1,78–2,32).

Следовательно, у пациентов с ФП с высоким риском инсульта предпочтительны к назначению ПОАК и среди них прежде всего апиксабан как препарат, доказавший свою эффективность и безопасность в такой ситуации, в том числе у пациентов с перенесенным в анамнезе инсультом и у лиц пожилого и старческого возраста.

ФП и ишемическая болезнь сердца Хронические коронарные синдромы

Еще одной сложной клинической ситуацией является сочетание ФП с ишемической болезнью сердца (ИБС), и это связано с рядом причин. Во-первых, сопутствующая ИБС у пациентов с ФП еще больше повышает риск инсульта – на 29% [14]. Во-вторых, это довольно часто встречающаяся ситуация: ИБС присутствует у пациентов с ФП в 17–47% случаев [15], а среди пожилых больных с ФП эта цифра достигает 63,5% [16]. Очень часто пациентам с таким сочетанием заболеваний требуется назначение антиагрегантной терапии, что повышает риск кровотечений, по разным оценкам, в 1,4–2,3 раза [17, 18]. В данной ситуации приоритетным вопросом является соблюдение баланса эффективности и безопасности – необходимо защитить пациента и от инсульта, и от неблагоприятных коронарных событий (острый коронарный синдром – ОКС/инфаркт миокарда), и от кровотечений. Прежде всего здесь нужно отметить, что при отсутствии противопоказаний следует отдавать предпочтение ПОАК, а не варфарину [3, 4].

В 2019 г. вышли Европейские рекомендации по хроническим коронарным синдромам [4], в которых указано, что пациентам с ИБС и ФП, которым показано назначение оральных антикоагулянтов и у которых отсутствуют противопоказания к ПОАК, предпочтение следует отдавать именно ПОАК (прежде всего апиксабану, так как его можно назначать в полной дозе – по 5 мг 2 раза в сутки), а не АВК (рекомендации IA класса). При необходимости сочетания двойной антитромбоцитарной терапии с приемом антикоагулянтов преимущества также имеют ПОАК, а не АВК. Кроме того, эксперты постулируют, что при суммарном балле по CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 для мужчин и ≥ 3 для женщин (т.е. при высоком риске инсульта у пациента с ФП и хроническим коронарным синдромом) рекомендуется длительная терапия оральными антикоагулянтами [4]. Здесь вновь возникает вопрос выбора конкретного ПОАК. Очевидно, что крайне важно соблюдать баланс эффективности/безопасность, лучше использовать полные дозы ПОАК (для минимизации риска инсульта), но при этом при использовании ПОАК в полной дозе, одновременно необходимо, чтобы риск кровотечений был минимален. Апиксабан также доказал здесь свои преимущества.

Так, апиксабан продемонстрировал свою эффективность и безопасность как у пациентов со стабильной ИБС, так и при ОКС [19, 20], что будет рассмотрено ниже, в соответствующем разделе. В частности, еще в одном субанализе [21] опорного исследования III фазы ARISTOTLE [11] оценивались эффекты апиксабана в сравнении с варфарином у пациентов с наличием/отсутствием ИБС. В рамках субанализа была сформирована группа пациентов с ИБС ($n=6639$; средний возраст 70 лет). В результате показано, что терапия апиксабаном ассоциируется со снижением частоты развития инсульта или системных эмболических событий, общей смертности, а также инфаркта миокарда (!) как у пациентов с наличием ИБС, так и с ее отсутствием (p для взаимодействия, соответственно, равны 0,12, 0,28, 0,45). Сходным образом лечение апиксабаном ассоциировалось

со снижением частоты больших кровотечений и внутри-мозговых кровоизлияний вне зависимости от наличия ИБС (p для взаимодействия, соответственно, составляли 0,17 и 0,59).

Эффективность и безопасность аписабана в сравнении с варфарином и прочими ПОАК у пациентов с ИБС в том числе были также доказаны в условиях реальной клинической практики – в псевдорандомизированном ретроспективном наблюдательном когортном исследовании ARISTOPHANES (Anticoagulants for Reduction in Stroke: Observational Pooled Analysis on Health Outcomes and Experience of Patients) [22]. Аписабан имел преимущества над варфарином в группе больных с наличием ИБС (как и без ИБС) и в уменьшении риска развития инсульта/тромбоэмболических событий (соответственно ОР 0,65; 95% ДИ 0,57–0,73 и ОР 0,62; 95% ДИ 0,54–0,71), и в уменьшении риска возникновения больших кровотечений (соответственно ОР 0,58; 95% ДИ 0,54–0,63 и ОР 0,61; 95% ДИ 0,56–0,66). Более того, аналогичные преимущества аписабан продемонстрировал при сравнении его с другими ПОАК, в том числе в подгруппе больных с ИБС. В отношении конечной точки «инсульт/системные эмболии» в сравнении с дабигатраном снижение риска на фоне терапии аписабаном составило 24% для пациентов с ИБС (ОР 0,76; 95% ДИ 0,60–0,96) и 34% для пациентов без ИБС (ОР 0,66; 95% ДИ 0,51–0,86); в сравнении с ривароксабаном аналогичные показатели, соответственно, составили 15% (ОР 0,85; 95% ДИ 0,75–0,97) и 25% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,65–0,86). По конечной точке «большие кровотечения» при сравнении с дабигатраном снижение риска в группе аписабана у пациентов с ИБС составило 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,70–0,93), у больных без ИБС – 26% (ОР 0,74; 95% ДИ 0,63–0,87); по сравнению с ривароксабаном те же показатели, соответственно, оказались равными 45% (ОР 0,55; 95% ДИ 0,51–0,59) и 46% (ОР 0,56; 95% ДИ 0,51–0,61). Следовательно, в условиях реальной клинической практики у больных с ФП и стабильной ИБС аписабан был лучше по сравнению с варфарином и с другими ПОАК как по эффективности в профилактике инсульта, так и по безопасности (большие кровотечения).

Наконец, еще одним исследованием, наглядно продемонстрировавшим эффективность аписабана у пациентов с ИБС (в том числе и с ОКС), стало исследование AUGUSTUS (An Open-label, 2 x 2 Factorial, Randomized Controlled, Clinical Trial to Evaluate the Safety of Apixaban vs. Vitamin K Antagonist and Aspirin vs. Aspirin Placebo in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention) [19, 20]. Его первичной целью служил сравнительный анализ по критерию «не хуже» терапии аписабаном и АВК (целевой уровень международного нормализованного отношения – МНО 2,0–3,0) в отношении составной конечной точки из больших и клинически незначимых кровотечений у пациентов с ФП в сочетании с ОКС и/или наличием необходимости в проведении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и тех, кому планировалось назначение ингибиторов P_2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов не менее чем на 6 мес. Всего в AUGUSTUS были включены 4614 пациентов (медиана возраста 70,7 года; средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc 3,9±1,6, по шкале HAS-BLED – 2,9±0,9). Период наблюдения равнялся 6 мес плюс еще один дополнительный визит после завершения исследования.

S. Windecker и соавт. выполнили субанализ [23] исследования AUGUSTUS, где оценивали частоту кровотечений, ишемических событий, смертей и госпитализаций в зависимости от стратегии антикоагулянтной терапии в разных группах пациентов, одной из которых как раз являлись больные с ЧКВ ($n=1784$). У данной категории пациентов в сравнении с АВК аписабан имел преимущества по большинству конечных точек: его применение ассоциировалось со снижением риска больших кровотечений (ОР 0,56; 95%

ДИ 0,36–0,89), клинически значимых кровотечений (ОР 0,87; 95% ДИ 0,66–1,15), инсульта (ОР 0,51; 95% ДИ 0,13–2,05), снижение частоты конечной точки «смерть или госпитализация» (ОР 0,87; 95% ДИ 0,72–1,04).

Следовательно, у пациентов с сочетанием ФП и ИБС препаратами первой линии являются ПОАК и среди них аписабан, в силу его доказанных преимуществ у данной категории больных.

Острый коронарный синдром

В ситуации, когда у пациента с ФП развивается ОКС, стратегия терапии АВК и ПОАК различается [3]. При поступлении больного с ОКС в стационар режим рутинной терапии АВК рекомендуется не менять, прием же ПОАК в таком случае предпочтительно временно прекратить. Все пациенты с ОКС и ФП при поступлении должны получить нагрузочную дозу АСК (150–300 мг), возможно в сочетании с ингибиторами P_2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов. При развитии ОКС с подъемом сегмента ST у больного с ФП, получающего ПОАК, следует избегать проведения фибринолиза, а предпочтительной тактикой является проведение ЧКВ. Вопрос о выполнении фибринолиза возможно рассматривать только после получения данных о концентрации ПОАК в крови и состоянии коагуляционного звена гемостаза [3]. У пациентов с ФП и ОКС, исходно получавших ПОАК, необходимо избегать назначения блокаторов гликопротеиновых рецепторов ПВ/ПВА. Терапию ПОАК рекомендуется возобновлять после прекращения парентерального введения антикоагулянтов, использующихся в ходе ЧКВ у пациентов с ОКС.

В цитированном субанализе [23] исследования AUGUSTUS [19, 20] изучалось и влияние антикоагулянтной терапии у пациентов с ОКС – отдельно у тех, у кого применялась стратегия медикаментозного ведения без ЧКВ ($n=1097$), и отдельно у пациентов, которым выполнялось экстренное ЧКВ ($n=1714$). Было обнаружено, что в сравнении с АВК аписабан демонстрирует преимущества в обеих рассматриваемых подгруппах больных, снижая частоту конечной точки «большие и клинически значимые кровотечения» (соответственно ОР 0,44; 95% ДИ 0,28–0,68 и ОР 0,68; 95% ДИ 0,52–0,89), «смерть или госпитализация» (ОР 0,71; 95% ДИ 0,54–0,92 и ОР 0,88; 95% ДИ 0,74–1,06) и уменьшая риск инсульта (ОР 0,89; 95% ДИ 0,29–2,54 и ОР 0,29; 95% ДИ 0,10–0,90).

Следовательно, у пациентов с ФП и ОКС аписабан также доказал свой лучший профиль эффективности и безопасности в сравнении с АВК, снижая риск кровотечений и инсульта, что позволяет рекомендовать его и данной категории больных.

ФП и хроническая болезнь почек

Еще одной важной клинической ситуацией является сочетание ФП с хронической болезнью почек (ХБП). Сочетание ФП и ХБП представляет собой частое явление. ФП встречается приблизительно у 1 из 5 пациентов с ХБП (со средней скоростью клубочковой фильтрации – СКФ 44 мл/мин/1,73 м²), что в 2–3 раза выше, чем в общей популяции [24]. У пациентов с терминальной ХБП риск развития ФП еще больше и превышает таковой в общей популяции в 10–20 раз [25]. Кроме того, довольно высокой является распространенность ХБП среди пациентов с ФП пожилого возраста (65 лет и старше), составляя 34,4% [16], что прежде всего связано одновременно с повышением риска как инсульта, так и кровотечений.

В сравнении с пациентами с ФП без ХБП у данной категории больных риск инсульта и системных эмболических осложнений выше в 1,49–1,83 раза, а частота развития кровотечений (на 100 000 пациенто-лет) – в 8,77 раза [26]. ХБП по данным масштабных исследований тесно ассоциирована с высоким риском как инсульта, так и тяжелых кровотечений [2, 3] – риск инсульта и кровотечений в целом при ХБП воз-

растает приблизительно в 3,7 и 1,5 раза соответственно [26, 27]. При терминальной стадии ХБП риск инсульта увеличивается в 5,8 раза [26], а снижение СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² в сочетании с микроальбуминурией повышает риск кровотечений в 3,5 раза. В связи этими фактами объективная стратификация риска таких осложнений у пациентов с ФП и ХБП вызывает закономерные сложности. Справедлива и другая бинаправленная взаимосвязь: ФП способствует развитию и прогрессированию ХБП и, наоборот, распространенность и заболеваемость ФП возрастает по мере прогрессирования нарушения функции почек [3].

Исходя из представленных данных антикоагулянтная терапия при сочетании у пациента ФП с ХБП требует тонкого баланса эффективности и безопасности в виде защиты как от инсульта, так и от кровотечений. В дополнение к этому следует принимать во внимание сам факт нарушения функции почек, поскольку у антикоагулянтов, как и большинства препаратов, присутствует почечный путь элиминации. Апиксабан имеет наименьший почечный клиренс [2, 3], благодаря чему обладает преимуществами в плане безопасности (риски кровотечений) и должен назначаться как предпочтительный ПОАК.

При ХБП ПОАК превосходят варфарин по ряду причин.

Во-первых, известно, что на фоне применения варфарина прогрессирование ХБП происходит быстрее [28]. Это было продемонстрировано, в частности, в субанализе исследования (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy), где изучались изменения в СКФ в группах пациентов с ФП (n=18 113), получавших ПОАК и варфарин. Средний период наблюдения составлял 30 мес, средняя исходная СКФ – около 66 мл/мин/1,73 м². В группе варфарина были отмечены статистически значимо более выраженные темпы снижения функции почек – снижение СКФ на $-3,68 \pm 0,24$ мл/мин; на фоне лечения ПОАК в зависимости от дозы аналогичное снижение составляло от $-2,46 \pm 0,23$ мл/мин ($p=0,0002$) до $-2,57 \pm 0,24$ мл/мин ($p=0,0009$). В дополнение к этому еще более быстрое снижение функции почек в группе варфарина наблюдалось у больных с недостаточным контролем МНО (менее 65% времени его нахождения в целевом диапазоне), а также у тех пациентов, которые ранее принимали варфарин. Помимо более быстрого снижения СКФ на фоне использования варфарина есть данные и о его возможной роли в качестве триггера острого почечного повреждения и развития варфарин-ассоциированной нефропатии [29–31]. Потенциальными механизмами возникновения варфарин-ассоциированной нефропатии, как предполагается, могут служить геморрагическое повреждение канальцев с последующим их некрозом и нарушение обмена кальция, ведущее к кальцинозу почечных артерий [32].

Во-вторых, ПОАК у пациентов с ХБП имеют преимущества над варфарином с точки зрения эффективности и безопасности. Это было показано в метаанализе [2, 3] опорных исследований ПОАК, где у пациентов с ХБП незначительной-умеренной степени выраженности (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин) данный класс препаратов превосходил варфарин в отношении риска тромбозов эмболических событий и больших кровотечений.

Как упомянуто выше, класс ПОАК включает в себя разные препараты, отличающиеся между собой по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам, и закономерно возникает вопрос: какому представителю отдать предпочтение у пациента с ФП и ХБП? Согласно имеющейся доказательной базе преимущества здесь также имеет апиксабан. Необходимо принимать во внимание, что ПОАК по крайней мере отчасти выводятся из организма почками, но в этом аспекте очень важен с клинических позиций тот факт, что 27% апиксабана выводится почками [2, 3], остальная же часть элиминируется в ходе метаболических преобразований и работы ферментных систем путем гепатобилиарной экскреции и вывода через кишечник. Для

сравнения: ривароксабан экскретируется почками в объеме 35%, а дабигатран – в количестве 80–85%. Нарушение функции почек не оказывает влияния на максимальную концентрацию апиксабана [2, 3].

Здесь следует отметить, что в рамках цитированного выше исследования AVERROES [8] проводился субанализ [33], в ходе которого продемонстрированы высокая безопасность и эффективность апиксабана при разных значениях СКФ – ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и < 60 мл/мин/1,73 м².

Сходные результаты были получены и при проведении субанализа [34] исследования ARISTOTLE [11], где сравнивались эффекты апиксабана и варфарина на частоту инсульта и системных эмболических событий (конечная точка по критерию «эффективность»), а также на риск развития больших кровотечений (конечная точка по критерию «безопасность») в зависимости от СКФ. Согласно значениям СКФ по Кокрофту–Голту всех пациентов разделили на 3 группы: с СКФ > 80 мл/мин (n=7518; 42%), с СКФ в диапазоне 51–80 мл/мин (n=7587; 42%) и с СКФ ≤ 50 мл/мин (n=3015; 16%). Апиксабан демонстрировал большую, чем варфарин, эффективность в профилактике развития инсульта, системных эмболических осложнений и ассоциировался с меньшей частотой возникновения больших кровотечений вне зависимости от фильтрационной способности почек. И эти закономерности оставались неизменными при любом из трех методов расчета СКФ.

Кроме того, необходимо обратить внимание, что возможности применения различных ПОАК существенно разнятся в зависимости степени нарушения функции почек [3]. Так, при клиренсе креатинина 15–29 мл/мин дабигатран противопоказан, а апиксабан и ривароксабан могут использоваться в дозах соответственно 2,5 мг 2 раза в сутки и 15 мг 1 раз в сутки. При клиренсе креатинина 30–49 мл/мин ривароксабан и дабигатран нужно применять в сниженных дозах, тогда как апиксабан используется в полной дозе (при отсутствии соответствующих критериев для снижения его дозы).

Следовательно, у пациентов с ФП и ХБП предпочтительны к назначению ПОАК, а не АВК, а среди класса ПОАК оптимальный профиль эффективности и безопасности у данной категории больных имеет апиксабан.

ФП и риск кровотечений

Для оценки риска кровотечений наиболее часто используется шкала HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile international normalized ratio, elderly, drugs/alcohol concomitantly) [2]. В ней учитываются наличие артериальной гипертензии, нарушения функции печени и/или почек, инсульта, кровотечения в анамнезе или предрасположенности к нему, лабильного МНО, пожилого возраста (≥ 65 лет), сопутствующее применение препаратов и/или употребление алкоголя. За каждый фактор присваивается 1 балл. Суммарный балл на HAS-BLED ≥ 3 соответствует высокому риску кровотечений, 1–2 – умеренному, 0 – низкому [35, 36]. Данная шкала прогнозирует риск развития больших кровотечений в течение 1 года [35]. Под большим кровотечением в данной ситуации подразумевается кровотечение любой локализации, потребовавшее госпитализации и/или гемотрансфузии и/или ассоциирующееся со снижением содержания гемоглобина более чем на 2 г/л.

У лечащего врача всегда должна быть наибольшая настороженность в отношении внутричерепных кровотечений (ВЧК) и кровотечений из верхних отделов ЖКТ, так как они ассоциированы с высокой смертностью. При ВЧК 30-дневная летальность составляет 40%, летальность в течение года – 54% [37], составив риск фатального исхода почти в 2 раза выше, если ВЧК возникло на фоне приема варфарина [38]. Смертность на фоне желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) также высока и достигает 11% в первые 30 дней [39].

Снижение риска ВЧК

Следует подчеркнуть, что с точки зрения риска ВЧК при выборе оральных антикоагулянтов у пациентов с ФП необходимо отдавать предпочтение ПОАК, а не АВК, поскольку применение именно первого класса препаратов ассоциируется с меньшим риском данного осложнения [2, 3]. Апиксабан также доказал свои преимущества в отношении риска ВЧК. Это продемонстрировано уже в неоднократно цитированном исследовании ARISTOTLE [11] – в сравнении с варфарином апиксабан обеспечивал снижение риска ВЧК на 58% (ОР 0,42; 95% ДИ 0,30–0,58; $p < 0,001$).

Снижение риска кровотечений из верхнего отдела ЖКТ

Общепризнанных специальных шкал для оценки риска кровотечений именно из верхнего отдела ЖКТ нет. Поэтому для оценки риска кровотечений из верхнего отдела ЖКТ рекомендуется учитывать факторы риска его развития. В современных рекомендациях [3, 4, 40, 41] лицами с высоким (выше среднего) риском ЖКК считаются те, кто имеет один из следующих факторов: анамнез по желудочно-кишечным язвам/кровотечениям, терапия антикоагулянтами, хронический прием нестероидных противовоспалительных препаратов/кортикостероидов – и у кого присутствуют 2 и более следующих критериев: возраст ≥ 65 лет, диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, инфицирование *Helicobacter pylori*, хронический прием алкоголя.

Следует отметить, что факт ЖКК ранее в анамнезе у пациента с ФП является важным фактором, повышающим риск кровотечений из ЖКТ, – при наличии ранее ЖКК из нижних отделов такой риск возрастает почти в 2 раза (ОР 1,96; 95% ДИ 1,00–3,85), при ЖКК в анамнезе из верхних отделов риск увеличивается более чем в 4 раза (ОР 4,01; 95% ДИ 2,61–6,16) [42].

Таким образом, безопасность препарата с позиций его влияния на риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ также представляет собой одну из важнейших составляющих при выборе оральных антикоагулянтов. Здесь необходимо отметить, что в Европейских рекомендациях по ведению пациентов с ФП [2] обращается внимание на более высокий по сравнению с варфарином риск ЖКК при применении дабигатрана 150 мг дважды в сутки, ривароксабана 20 мг однократно в сутки и эдоксабана 60 мг 1 раз в сутки. Эксперты обращают также внимание, что в отличие от упомянутых ПОАК только для апиксабана в полной дозе (по 5 мг 2 раза в сутки) имеются данные, указывающие на сопоставимый с варфарином эффект на риск ЖКК [2], иными словами, для апиксабана можно предполагать эффект «не хуже» в сравнении с АВК на риск ЖКК. Такие выводы подтверждают результаты исследования ARISTOTLE [11] – в сравнении с варфарином апиксабан не приводил к повышению риска ЖКК, и даже наблюдалась некоторая тенденция к их уменьшению (ОР 0,89; 95% ДИ 0,70–1,15; $p = 0,37$). В рамках исследования ARISTOTLE проводился также специальный субанализ [43] влияния апиксабана на риск ЖКК среди пациентов, уже имевших в анамнезе кровотечения из ЖКТ. В этой подгруппе пациентов эффективность и безопасность данного ПОАК были абсолютно аналогичными таковым в основном исследовании.

С практической точки зрения представляют особый интерес данные исследования реальной практики, в котором авторы сравнили частоту ЖКК из верхних отделов ЖКТ у пациентов, получающих различные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, апиксабан, дабигатран), а также эффективность профилактической терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) [44]. Всего проанализированы данные 1 643 123 пациентов, средний возраст $76,4 \pm 2,4$ года, в подавляющем большинстве случаев пациенты были в возрасте ≥ 65 лет (87,3–98,1% в разных под-

группах), число больных в возрасте ≥ 85 лет составило 18,2–23,0%.

Самая низкая частота госпитализации в связи с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ у пациентов, получающих лечение антикоагулянтами без сопутствующего назначения ИПП, была на фоне лечения апиксабаном (73 на 10 000 человеко-лет), она статистически значимо ниже по сравнению с ривароксабаном (144 на 10 000 человеко-лет), дабигатраном (120 на 10 000 человеко-лет) и варфарином (113 на 10 000 человеко-лет).

У пациентов, получающих сопутствующую терапию ИПП, частота госпитализаций в связи с кровотечением из верхних отделов ЖКТ ($n = 2245$; 76 на 10 000 человеко-лет) была статистически значимо ниже, чем у больных, не получавших лечение ИПП (коэффициент заболеваемости 0,66; 95% ДИ 0,62–0,69; разница рисков -39,5). При этом частота госпитализаций по причине кровотечения из верхних отделов ЖКТ была статистически значимо ниже на фоне сопутствующей терапии ИПП на фоне каждого из 4 изучаемых антикоагулянтов.

Следовательно, для минимизации риска кровотечения из верхних отделов ЖКТ наиболее предпочтительным среди антикоагулянтов является апиксабан, дополнительной линией защиты – назначение ИПП.

В ряде актуальных международных рекомендаций [3, 4, 40, 41] присутствуют сведения о необходимости назначения ИПП как гастропротекторов для уменьшения риска кровотечений. Так, в рекомендациях EHRA по применению ПОАК у пациентов с ФП [3] эксперты рекомендуют рассмотреть назначение ИПП, особенно при наличии ЖКК в анамнезе, язвенного поражения ЖКТ, сопутствующей антиагрегантной терапии (как монокомпонентной, так и двойной).

В Европейских рекомендациях по хроническим коронарным синдромам 2019 г. [4] назначение ИПП пациентам, принимающим АСК, двойную антитромбоцитарную терапию, оральные антикоагулянты или их комбинации, закреплено как рекомендация IA класса. Что касается выбора конкретных ИПП, то согласно данному документу не рекомендуется назначение препаратов, блокирующих цитохром 2C19, особенно омепразола и эзомепразола, поскольку это снижает антиагрегантный эффект клопидогрела.

Следовательно, представленные данные позволяют рекомендовать апиксабан в полной дозе (5 мг 2 раза в сутки) при отсутствии противопоказаний в качестве терапии 1-й линии у пациентов с ФП с повышенным риском ЖКК и/или наличием такового в анамнезе и диктуют необходимость рассмотрения вопроса о назначении ИПП как препаратов, потенциально снижающих риск ЖКК.

ФП и оперативные вмешательства

На сегодняшний день приблизительно 1 из 10 пациентов хирургического профиля получает антикоагулянтную терапию [45]. В силу этого подходы к периоперационному ведению таких больных вызывают закономерные сложности, поскольку прерывание антиагрегантной терапии повышает риск тромбоэмболических осложнений, а ее сохранение увеличивает риск кровотечений в ходе хирургического вмешательства. Для унификации принципов антикоагулянтной терапии ПОАК у пациентов с предстоящим плановым оперативным вмешательством европейскими экспертами разработаны определенные алгоритмы. Согласно этим рекомендациям *время проведения плановой хирургической операции по отношению ко времени приема последней дозы ПОАК* прежде всего зависит от риска развития потенциального интраоперационного кровотечения. Этот риск эксперты подразделили на минимальный (сюда же отнесли ситуацию, когда возможно выполнение адекватного местного гемостаза), низкий и высокий. Кроме того, на время отмены ПОАК влияют функция почек, а также факт

одновременного приема некоторых препаратов (дронедарон, амиодарон, верапамил) [3].

К вмешательствам с **минимальным риском** относятся стоматологические манипуляции (экстракция от 1 до 3 зубов, хирургия параданальной области, установка имплантов, вскрытие абсцессов), операции при катаракте и глаукоме, эндоскопические процедуры без забора биоптатов и резекций, а также хирургия поверхностных тканей (вскрытие поверхностных абсцессов, иссечение небольших очагов поражения кожных покровов). К операциям с **низким риском** кровотечений относятся эндоскопия с биопсией, биопсия предстательной железы или мочевого пузыря, электрофизиологическое исследование, ангиография (за исключением коронароангиографии), имплантация искусственного водителя ритма (за исключением сложных случаев, в частности при врожденных пороках сердца) и др. К оперативным вмешательствам, ассоциирующимся с высоким риском кровотечений, относятся комплексные эндоскопические процедуры, спинальная и эпидуральная анестезия, люмбальная пункция, торакальная и абдоминальная хирургия и др. [3].

Если речь идет об операции с минимальным риском кровотечений, ее рекомендуют проводить через 12 или 24 ч после приема последней дозы конкретного ПОАК (т.е. на фоне минимальной остаточной концентрации препарата в крови): через 12 ч после последнего приема апиксабана или дабигатрана и через 24 ч после приема эдоксабана или ривароксабана.

Если планируется операция с **низким риском** кровотечений, то у больных, принимающих апиксабан, ривароксабан или эдоксабан, ее можно проводить через ≥ 24 ч, если клиренс креатинина составляет ≥ 30 мл/мин, а если клиренс креатинина 15–29 мл/мин – через ≥ 36 ч после последнего приема апиксабана (другие ПОАК противопоказаны в данной клинической ситуации). Если пациент получает дабигатран, схема гораздо сложнее: оперативное вмешательство можно проводить через ≥ 24 ч, если клиренс креатинина более 80 мл/мин, через ≥ 36 ч, если клиренс креатинина составляет 50–79 мл/мин, и через ≥ 48 ч, если клиренс креатинина 30–49 мл/мин (при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин дабигатран противопоказан).

Наконец, в самой трудной клинической ситуации, когда предстоит операция с высоким риском кровотечений, больным, получающим апиксабан, ривароксабан или эдоксабан, ее следует планировать через ≥ 48 ч при любом клиренсе креатинина; в случае с дабигатраном – через ≥ 48 , ≥ 72 и ≥ 96 ч соответственно для пациентов с клиренсом креатинина более 80, 50–79 и 30–49 мл/мин.

У больных, принимающих в качестве сопутствующей терапии дронедарон/амиодарон/верапамил (препараты, способные замедлить метаболизм антикоагулянтов цитохромами печени), целесообразно увеличивать интервал после приема последней дозы, особенно у пациентов с не очень высоким риском тромботических событий ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \leq 3$), но конкретный временной промежуток в этой ситуации экспертами не указывается [3].

Когда можно возобновлять терапию ПОАК после хирургических вмешательств? При хирургических вмешательствах минимального и низкого риска кровотечения прием антикоагулянтов, как правило, можно начинать через 6–8 ч после операции. При вмешательствах высокого риска рекомендуется возобновлять лечение ПОАК через 48–72 ч, а через 6–8 ч после оперативной процедуры необходимо рассмотреть вопрос о тромбопрофилактике другими препаратами согласно локальному протоколу [3].

Терапия антикоагулянтами и новая коронавирусная инфекция

На данный момент крайне актуальным вопросом являются аспекты потенциального влияния препаратов,

применяемых у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, на заболеваемость и течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019), вызванной SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), и возможных обратных взаимосвязей. Не исключением являются и антикоагулянты. В настоящее время не удалось найти данных относительно воздействия COVID-19 на пациентов, получающих оральные антикоагулянты, равно как и отсутствуют сведения по оценке применения этого класса препаратов в условиях экспериментальных методов лечения COVID-19. На сегодняшний день не зарегистрировано препаратов для лечения COVID-19, тем не менее предполагается, что некоторые противовирусные препараты и другие экспериментальные методы лечения потенциально могут быть эффективными.

Как известно [2, 3], в метаболизме всех ПОАК принимает участие Р-гликопротеин, а апиксабан и ривароксабан являются в дополнение к этому субстратами цитохрома 3А4. Варфарин метаболизируется в печени также при участии цитохромов 3А4, 2С9 и 1А2. С другой стороны, ряд потенциально эффективных препаратов в отношении COVID-19 представляют собой ингибиторы цитохромов печени, исходя из чего они могут оказывать влияние на выраженность эффектов антикоагулянтов на свертывающую систему крови. Так, в «Руководстве по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19» [46], разработанном Российским кардиологическим обществом, рассматривается влияние ингибиторов протеазы лопинавира + ритонавира и рибавирина на эффективность оральной антикоагулянтной терапии. Эксперты обращают внимание на необходимость соблюдения осторожности при одновременном назначении антикоагулянтов и ингибиторов протеазы. Дозу апиксабана следует уменьшать на 50% при одновременной системной терапии ингибиторами Р-гликопротеина и цитохрома 3А4 (в том числе ритонавиром). Сочетанное применение дабигатрана с ритонавиром не рекомендуется у пациентов с нарушением функции почек. При необходимости одновременного применения показаны клинический и лабораторный контроль, коррекция дозы дабигатрана по мере необходимости, наблюдение за пациентом на предмет развития кровотечений. Аналогично следует избегать одновременного применения ривароксабана с ингибиторами Р-гликопротеина и цитохрома 3А4. При приеме варфарина и ингибиторов протеазы показан частый контроль МНО с соответствующей коррекцией дозы варфарина, особенно после начала, прекращения или изменения дозы ингибиторов протеазы. При использовании рибавирина одновременно с варфарином показан частый контроль МНО с соответствующей коррекцией дозы варфарина в течение 4 нед после начала или прекращения терапии рибавирином. Кроме того, необходимо наблюдение за пациентом на предмет развития кровотечений.

Заключение

Таким образом, существует множество сложных клинических ситуаций, в которых выбор антикоагулянта представляет трудности со всех позиций – с точки зрения как безопасности, так и эффективности. К ним относятся прежде всего пациенты с ФП, имеющие коморбидные состояния, повышающие риск инсульта или кровотечений (а иногда одновременно и тех, и других осложнений), а также больные, которым необходимо выполнение оперативного вмешательства. Во многих непростых клинических ситуациях препаратом первого выбора среди ПОАК является апиксабан в полной дозе, благодаря чему достигается максимальная эффективность в профилактике инсульта и тромбоэмболических событий при сохранении отличного профиля безопасности в отношении риска кровотечений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Статья опубликована при поддержке компании Pfizer, мнение авторов может не совпадать с мнением компании Pfizer.

Литература/References

- Wolf PA, Abbott RD, Kanal WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22 (8): 983–8. DOI: 10.1161/01.str.22.8.983
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50 (5): e1–e88. DOI: 10.1093/ejcts/ezw313
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39 (16): 1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41 (3): 407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
- Olesen JB, Lip GY, Hansen ML et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011; 342: d124. DOI: 10.1136/bmj.d124
- Fohtung RB, Rich MW. Identification of patients at risk of stroke from atrial fibrillation. *US Cardiol Rev* 2016; 10 (2): 60–4. DOI: 10.15420/usc.2016.1:1
- Ушколова Е.А., Зырянков С.К., Думченко Е.В. Подходы к антитромботической терапии у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (2): 275–83. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-275-283 [Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Dumchenko E.V. Approaches to Antithrombotic Therapy in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017; 13 (2): 275–83. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-275-283 (in Russian).]
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364 (9): 806–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1007432
- Witterdink JL, Easton JD. Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *Arch Neurol* 1992; 49 (8): 857–63. DOI: 10.1001/archneur.1992.00530320089016
- Easton JD, Lopes RD, Bahit MC et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012; 11 (6): 503–11. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70092-3
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (11): 981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
- Halvorsen S, Atar D, Yang H et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014; 35 (28): 1864–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu046
- Graham DJ, Baro E, Zhang R et al. Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Med* 2019; 132 (5): 596–604.e11. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.12.023
- Stensig K, Olesen KKW, Thim T et al. CAD Is an Independent Risk Factor for Stroke Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72 (20): 2540–42. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1046
- Michniewicz E, Mlodawska E, Lopatowska P et al. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease – Double trouble. *Adv Med Sci* 2018; 63 (1): 30–5. DOI: 10.1016/j.advms.2017.06.005
- Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 [Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 (in Russian).]
- Fox KAA, Valentgas P, Camm AJ et al. Outcomes Associated With Oral Anticoagulants Plus Antiplatelets in Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *JAMA Netw Open* 2020; 3 (2): e200107. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.0107
- Gwyn JCV, Thomas MR, Kirchhof P. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a viewpoint. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017; 3 (3): 157–62. DOI: 10.1093/ehjcvp/pxv002
- Lopes RD, Vora AN, Liaw D et al. An open-Label, 2 x 2 factorial, randomized controlled trial to evaluate the safety of apixaban vs. vitamin K antagonist and aspirin vs. placebo in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention: Rationale and design of the AUGUSTUS trial. *Am Heart J* 2018; 200: 17–23. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.03.001
- Lopes RD, Heizer G, Aronson R et al.; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380 (16): 1509–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1817083
- Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol* 2013; 170 (2): 215–20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.10.062
- Lip GYH, Keshishian A, Li X et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke* 2018; 49 (12): 2933–44. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.020232
- Windecker S, Lopes RD, Massaro T et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome Treated Medically or With Percutaneous Coronary Intervention or Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the AUGUSTUS Trial. *Circulation* 2019; 140 (23): 1921–32. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043308
- Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010; 159 (6): 1102–7. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.03.027
- Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (12): 1339–48. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.12.013
- Olesen JB, Lip GY, Kamper AL et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367 (7): 625–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1105594
- Ocak G, Rookmaaker MB, Algra A et al. Chronic kidney disease and bleeding risk in patients at high cardiovascular risk: a cohort study. *J Thromb Haemost* 2018; 16 (1): 65–73. DOI: 10.1111/jth.13904
- Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65 (23): 2481–93. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.577
- Brodsky SV, Satoskar A, Chen J et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis* 2009; 54 (6): 1121–6. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.04.024
- Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* 2011; 80 (2): 181–9. DOI: 10.1038/ki.2011.44
- Brodsky SV, Hebert LA. Anticoagulant-Related Nephropathy: Is an AKI Elephant Hiding in Plain View? *J Am Coll Cardiol* 2016; 68 (21): 2284–86. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.926
- Кропачева Е.С., Землянская О.А., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Клинические факторы и уровень антикоагуляции, определяющие развитие быстрой потери почечной функции у пациентов, длительно принимающих варфарин (5-летнее проспективное наблюдение). *Атеротромбоз*. 2018; 1: 107–21. DOI: 10.21518/2307-1109-2018-1-107-121 [Kropacheva E.S., Zemlyanskaya O.A., Dobrovolsky A.B., Panchenko E.P. Clinical factors and anticoagulation level that determine the sudden loss of kidney function in patients long-taking warfarin (a 5-year prospective, observational study). *Atherothrombosis*. 2018; 1: 107–21. DOI: 10.21518/2307-1109-2018-1-107-121 (in Russian).]
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21 (6): 429–35. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.05.007
- Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33 (22): 2821–30. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs274
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138 (5): 1093–100. DOI: 10.1378/chest.10-0134
- Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (2): 173–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.024
- An SJ, Kim T.J., Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke* 2017; 19 (1): 3–10. DOI: 10.5853/jos.2016.00864
- Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Key messages for clinical practice from the European Heart Rhythm Association position statement. *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122 (5): 235–42. DOI: 10.20452/pamw.1291
- Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Ann Intern Med* 2019; 171: 805–22. DOI: 10.7326/M19-1795
- Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37 (3): 267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320

41. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39 (2): 119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
42. Garcia D, Wruck L, De Caterina R et al. Abstract 16978: A History of GI Bleeding is Associated With Increased Risk of Subsequent Bleeding, but Not Stroke: Insights From the ARISTOTLE Trial. *Circulation* 2016; 134: A16978.
43. Garcia DA, Fisher DA, Mulder H et al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with Apixaban or warfarin: Insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Am Heart J* 2020; 221: 1–8. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.10.013
44. Ray WA, Chung CP, Murray KT et al. Association of oral anticoagulants and proton pump inhibitor cotherapy with hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding. *JAMA* 2018; 320 (21): 2221–30. DOI: 10.1001/jama.2018.17242
45. Hornor MA, Duane TM, Ehlers AP et al. American College of Surgeons' Guidelines for the Perioperative Management of Antithrombotic Medication. *J Am Coll Surg* 2018; 227 (5): 521–36.e1. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.08.183
46. Шлякто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезни системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (3): 3801. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801 [Shlyakho E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (3): 3801. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кочетков Алексей Иванович – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ak_info@list.ru; ORCID: 0000-0001-5801-3742

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». E-mail: ostromova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

Ляхова Наталья Леонидовна – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отделением для больных с острым инфарктом миокарда №28 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». E-mail: lyakhova@gmail.com

Буторов Василий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: butorovvn@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9369-2098

Aleksei I. Kochetkov – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ak_info@list.ru; ORCID: 0000-0001-5801-3742

Olga D. Ostromova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ostromova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

Natalia L. Lyakhova – Cand. Sci. (Med.), Botkin City Clinical Hospital. E-mail: lyakhova@gmail.com

Vasilii N. Butorov – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: butorovvn@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9369-2098

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.06.2020