

# Профилактика тромбоземболий у пациентов с фибрилляцией предсердий: новые данные, клинические рекомендации, практические аспекты

**Разработка и внедрение в клиническую практику современных пероральных антикоагулянтов открыли новую эру в профилактике тромбоземболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Дозозависимая база и место в современных рекомендациях по ведению больных с ФП одного из новых пероральных антикоагулянтов – прямого ингибитора тромбина дабигатрана были рассмотрены в ходе одного из научных заседаний XV Национального конгресса кардиологов Украины (23-25 сентября, г. Киев).**

Руководитель кафедры кардиологии и кардиохирургии медицинского факультета Варминско-Мазурского университета (г. Ольштын, Польша) Анджей Рейнкевич отметил



в своем выступлении, что ФП относится к числу распространенных нарушений ритма сердца. Так, каждая третья госпитализация по поводу нарушений сердечного ритма обусловлена именно ФП. Среди лиц, доживших до 55-летнего возраста, вероятность ее последующего развития оценивается приблизительно в 25%. Высокую распространенность ФП объясняют совокупностью причин: увеличением продолжительности жизни, повышением частоты хронических заболеваний сердца и таких факторов риска развития ФП, как сахарный диабет. В результате к 2050 г. прогнозируется более чем двукратное повышение распространенности указанной аритмии. Согласно регистру, который охватывает данные, полученные в 46 странах, частота ФП ревматического генеза в среднем составляет 11,6%. При этом наиболее высок этот показатель в Индии (>30%), Африке (>20%), Китае и Средней Азии (~15%). В экономически развитых странах ревматическая ФП встречается гораздо реже (в <5% случаев), а частота неклапанной ФП, напротив, существенно возрастает.

В исследовании, которое включало пациентов, перенесших криптогенный инсульт, были сформированы 2 группы больных. В одной из них сердечный ритм оценивали непрерывно с помощью имплантируемого устройства REVEAL XT. В другой проводили стандартное электрокардиографическое мониторирование по Холтеру. Через 3 года относительный риск (ОР) ФП при непрерывном наблюдении по сравнению со стандартным подходом был равен 8,8 (95% доверительный интервал (ДИ) 3,5-22,2;  $p < 0,0001$ ). Следовательно, ФП является гораздо более частой причиной инсульта, чем этого можно было бы ожидать, основываясь на сугубо клиническом впечатлении. Важно, что такой инсульт можно предупредить благодаря своевременной диагностике ФП, следованию специальным профилактическим рекомендациям и назначению антикоагулянтной терапии у пациентов, относящихся к группе высокого риска.

Основной целью антикоагулянтной терапии является профилактика возникновения ишемического и минимизация риска геморрагического инсульта. Эта стратегия отражена в британских рекомендациях NICE (2014), которые предписывают оценивать риск инсульта с помощью шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в следующих ситуациях: 1) манифестные либо бессимптомные формы пароксизмальной, персистирующей или постоянной ФП; 2) трепетание предсердий; 3) сохраняющийся риск рецидива аритмии после успешной кардиоверсии. У лиц с ФП и высоким риском инсульта монотерапия аспирином не обладает достаточной профилактической эффективностью, поскольку относительное снижение риска не превышает 19%. Такие пациенты должны принимать антикоагулянты.

Оптимальную профилактическую тактику при неклапанной ФП можно выбрать с помощью упрощенного алгоритма. На первом этапе исключают больных, относящихся к группе низкого риска (оценка по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), т.е. лиц моложе 65 лет – мужчин и женщин, набравших 0 и ≤1 балла соответственно. Таким пациентам антитромботическая терапия не показана. На втором этапе выделяют больных, набравших по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥1-2 балла. Пациентам этой группы назначать антитромботическую терапию необходимо. Выбор конкретного препарата – антагониста витамина К (АВК) или нового антикоагулянта – определяется, помимо желания и предпочтений самого больного, риском геморрагических осложнений, оценку которого производят по шкале HAS-BLED. В целом чем выше риск кровотечения, тем предпочтительнее назначение новых пероральных антикоагулянтов, поскольку АВК свойственен целый ряд недостатков. К ним, в частности, относят узкий

терапевтический диапазон, нежелательные взаимодействия с другими лекарственными средствами и некоторыми пищевыми продуктами, медленное развитие и прекращение эффекта, необходимость в регулярном мониторинге. Интересно отметить, что среди препаратов, побочные действия которых могут обусловить потребность в экстренной госпитализации, варфарин занимает лидирующие позиции. Например, в США частота ежегодных госпитализаций, связанных с приемом варфарина, составляет 33,3%, тогда как аналогичные показатели для инсулина, антиагрегантов и пероральных гипогликемических средств равны 13,9; 13,3 и 10,7% соответственно. На кровотечения приходится 63,3% варфарин-индуцированных осложнений.

В связи с этим особый интерес представляет новый пероральный антикоагулянт дабигатрана этексилат. Официальным показанием для его назначения служит предупреждение инсульта и системных тромбоземболий, в частности при неклапанной ФП и наличии ≥1 из следующих факторов риска:

- 1) инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная тромбоземболия в анамнезе;
- 2) фракция выброса левого желудочка <40%;
- 3) манифестная сердечная недостаточность II-IV функционального класса по NYHA;
- 4) возраст ≥75 лет;
- 5) возраст ≥65 лет у лиц с сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией.

Дабигатран обладает уникальным механизмом действия. Так, если АВК подавляет активность факторов IX и X, а ривароксабан, аписабан и эдоксабан являются прямыми ингибиторами фактора Ха, то дабигатран непосредственно блокирует тромбин.

В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) RE-LY сопоставляли профилактическую эффективность при ФП дабигатрана (150 мг 2 раза в сутки) и варфарина, который назначался в тщательно подобранных дозах.

**Оказалось, что дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки по сравнению с варфарином достоверно снижает совокупный риск инсульта и системных тромбоземболий (на 35%), а также риск ишемического (на 25%) и геморрагического (на 74%) инсульта и сосудистой смерти (на 15%). В то же время дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки превосходит варфарин лишь по влиянию на риск геморрагического инсульта (снижает на 69%), тогда как в отношении других конечных точек эффективность обоих препаратов аналогична ( $p > 0,05$ ).**

Более привлекательным выглядит и профиль безопасности дабигатрана. Об этом, в частности, свидетельствуют результаты постмаркетингового мониторинга, который проводился Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в течение 14 мес и основывался на госпитальной диагностике внутричерепных и желудочно-кишечных кровотечений, ассоциированных у пациентов с ФП с назначением дабигатрана или варфарина. На фоне приема варфарина отмечена более высокая частота (на 100 тыс. дней риска) внутричерепных геморрагий (в 2,1-3,0 раза), желудочно-кишечных кровотечений (в 1,6-2,2 раза) и совокупности этих осложнений (в 1,8-2,6 раза). Влияние дабигатрана на риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) изучалось в РКИ RE-MOBILIZE, RE-MODEL, RE-NOVATE и RE-NOVATE II. Согласно выводам этих исследований дабигатран не увеличивает риск возникновения ОИМ. К аналогичному выводу пришли эксперты FDA, опубликовавшие в мае 2014 г. результаты систематического обзора, посвященного оценке профиля безопасности дабигатрана (Прадакса).

**В частности, у пациентов в возрасте ≥65 лет с неклапанной ФП (n>134000), обслуживаемых в рамках системы Medicare и относящихся к группе высокого риска вторичного инсульта, дабигатран в сравнении с варфарином не повышает вероятность развития ОИМ (корректированный ОР 0,92; 95% ДИ 0,78-1,08;  $p > 0,05$ ).**

Таким образом, дабигатран эффективнее и безопаснее варфарина. Во-первых, дабигатран, если сопоставлять его с варфарином, снижает риск не только ишемического, но и геморрагического инсульта. Во-вторых, хотя и с определенными оговорками, дабигатран, назначаемый в любой из 2 доз, превосходит варфарин. Так, в высокой дозе (150 мг 2 раза в сутки) препарат отчетливее, чем варфарин, предупреждает возникновение инсульта и снижает суммарную частоту геморрагических осложнений, включая жизнеопасные и внутричерепные. В меньшей дозе (110 мг 2 раза в сутки) дабигатран по своему профилактическому действию сопоставим с варфарином, но реже вызывает кровотечения, в том числе большие.

Особый интерес вызывает сравнительный анализ результатов РКИ с использованием новых пероральных антикоагулянтов: RE-LY (n=18113, с дабигатраном в дозах 110 и 150 мг 2 раза в сутки), ROCKET-AF (n=14264 с ривароксабаном 20 мг/сут), ARISTOTLE (n=18201 с аписабаном 5 мг 2 раза в сутки) и ENGAGE AF-TIMI 48 (n=21105 с эдоксабаном в дозах 30 и 60 мг 2 раза в сутки). Сравнивая эти исследования, можно сделать следующие выводы.

• Если ривароксабан и аписабан снижают риск ишемического инсульта в той же мере, что и варфарин, то дабигатран (150 мг 2 раза в сутки) уменьшает этот показатель отчетливее варфарина (на 25%).

• Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки обладает большей профилактической эффективностью в отношении инсульта, чем ривароксабан и дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки.

Сетевой метаанализ (n=79808) также указывает на преимущества дабигатрана перед другими новыми пероральными антикоагулянтами. Показано, что по сравнению с ривароксабаном дабигатран дополнительно предупреждает (на 1 тыс. пролеченных) развитие 6 инсультов/системных тромбоземболий, 9 ишемических инсультов, 3 геморрагических инсультов, 3 летальных исхода и 6 больших кровотечений. В сопоставлении с аписабаном дабигатран предупреждает (на 1 тыс. пролеченных) развитие 4 ишемических инсультов, 1 геморрагического инсульта и 1 летального исхода. Снижение ОР инсульта/системной тромбоземболии на фоне приема дабигатрана (150 мг 2 раза в сутки) в сравнении с применением варфарина составляет 34%, а для аписабана, ривароксабана и эдоксабана (60 мг 2 раза в сутки) – гораздо меньше: 21, 12 и 13% соответственно.

Следовательно, назначение дабигатрана (в дозе 150 мг 2 раза в сутки) можно рассматривать вместо ривароксабана и аписабана в том случае, если на фоне приема последних у пациента возникает ишемический инсульт.

Целесообразно напомнить основные положения руководства Европейского общества кардиологов (2012).

Пациентам, которые при оценке по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc набрали ≥2 баллов, рекомендован, при отсутствии противопоказаний, прием пероральных антикоагулянтов, в частности:

- АВК в подобранной дозе (международное нормализованное отношение (МНО) 2,0-3,0), или
- прямого ингибитора тромбина (дабигатрана), или
- перорального ингибитора фактора Ха.

У пациентов, которые при оценке по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc набрали 1 балл, следует рассмотреть, основываясь на оценке риска геморрагических осложнений и предпочтениях самого больного, целесообразность приема пероральных антикоагулянтов, в частности:

- АВК в подобранной дозе (МНО 2,0-3,0), или
- прямого ингибитора тромбина (дабигатрана), или
- перорального ингибитора фактора Ха.

Если больному с ФП, которому показан пероральный антикоагулянт, нельзя назначить АВК в скорректированной дозе (МНО 2,0-3,0) – из-за трудности поддержания антикоагуляции на терапевтическом уровне, опасений по поводу развития побочных эффектов, невозможности адекватного мониторинга МНО, – рекомендован прием одного из новых антикоагулянтов:

- прямого ингибитора тромбина (дабигатрана) или
- перорального ингибитора фактора Ха.

Если рекомендован прием антикоагулянта, то у большинства пациентов с неклапанной ФП следует рассмотреть целесообразность назначения не столько АВК в скорректированной дозе (МНО 2,0-3,0), сколько, исходя из суммарного клинического преимущества:

- прямого ингибитора тромбина (дабигатран) или
- перорального ингибитора фактора Ха.

У большинства пациентов предпочтительнее рассмотреть целесообразность назначения дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки. Его прием в дозе 110 мг 2 раза в сутки рекомендуется в следующих случаях:

- пожилой возраст ( $\geq 80$  лет);
- одновременный прием лекарственных средств, взаимодействующих с дабигатраном (например, верапамила);
- высокий риск кровотечения (оценка по шкале HAS-BLED  $\geq 3$  баллов);
- умеренно выраженная почечная дисфункция (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) (Па, В).

Если пероральные антикоагулянты противопоказаны либо плохо переносятся, то при  $\geq 2$  баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc с профилактической целью показана двойная антитромбоцитарная терапия аспирином и клопидогрелем.

Эксперты NICE сделали особый акцент на том, что пациентам с ФП не следует назначать монотерапию ацетилсалициловой кислотой (АСК) с целью профилактики инсульта. Данная тактика абсолютно неэффективна у пациентов с ФП с любой степенью риска инсульта при отсутствии прямых показаний к назначению АСК (например, недавний инфаркт миокарда в анамнезе). Назначение АСК в качестве профилактики инсультов при ФП — часть проблемы, связанной с существованием мифа о том, что применение этого препарата эффективно в улучшении исходов большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Это обуславливает не всегда оправданное и даже чрезмерное применение этого антиагреганта при стабильных сердечно-сосудистых заболеваниях.

**Руководитель отдела аритмий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев** в своем выступлении сделал акцент на роли исследования RE-LY для клинической практики.



— О том, что риск развития ФП в общей популяции довольно высок, свидетельствуют данные исследования Manitoba follow-up, в котором на протяжении 44 лет осуществляли наблюдение за летчиками-ветеранами. Как показали результаты наблюдения, ФП развилась в 7,5% случаев у исходно здоровых лиц, что сопровождалось 3-кратным увеличением риска развития застойной сердечной недостаточности (СН) и более чем 2-кратным повышением риска инсульта. Большинство пациентов с ФП нуждаются в проведении антикоагулянтной терапии — об этом свидетельствуют результаты всех исследований в области ФП, как клинических, так и популяционных. Так, по данным украинского исследования, в назначении антикоагулянтной терапии нуждаются 95% больных с ФП в городской и сельской популяции (Горбась И.М., Сычев О.С., 2009). В исследовании, проводившемся в отделе аритмий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско», при обследовании пациентов с ФП с помощью метода чреспищеводной эхокардиографии в 20% случаев был обнаружен феномен спонтанного контрастирования и в 5% случаев — тромбы в ушке левого предсердия. Таким образом, у 25% пациентов имелись реальные факторы риска тромбоэмболических осложнений. Это лишний раз подчеркивает важную роль современных методов исследования сердца в выявлении пациентов с ФП, которым показана профилактика тромбоэмболических осложнений. Кроме того, полученные данные — очередное свидетельство того, что для обеспечения успешной тромбоэмболической профилактики у большого количества больных с ФП необходимо более широкое внедрение в клиническую практику новых антикоагулянтов.

Результаты исследований с использованием новых пероральных антикоагулянтов стали основанием для изменения современных рекомендаций по ведению пациентов с ФП и привнесли много нового в клиническую практику, продемонстрировав возможность эффективной антитромботической защиты у самых разных подгрупп больных. Наглядным примером этого служит исследование RE-LY с дабигатраном, для участия в котором отобрали приблизительно одинаковое количество пациентов с ФП низкого, среднего и высокого риска развития тромбоэмболических осложнений, оценивавшегося по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

Таким образом, дабигатран хорошо изучен у больных с ФП с любой степенью риска, кроме того, субанализы исследования RE-LY продемонстрировали эффективность и безопасность лечения дабигатраном у пациентов со сниженной функцией почек (клиренс креатинина 30-49 мл/мин), с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе и у больных старше 75 лет. Именно такие пациенты чаще всего вызывают опасения врачей при решении вопроса

о назначении длительной антикоагулянтной терапии, поэтому значение исследования RE-LY для клинической практики трудно переоценить.

Важное практическое значение имеют результаты применения дабигатрана в подгруппе пациентов, подвергавшихся кардиоверсии (чаще всего — электрической): для них в качестве оптимальной была определена доза дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки.

В рекомендациях ESC 2012 года дабигатран наряду с другими новыми пероральными антикоагулянтами рекомендован для применения с целью профилактики инсульта у всех больных с клапанной ФП.

**При этом указывается, что в случаях развития ишемического инсульта на фоне приема других антикоагулянтов может быть рассмотрена возможность назначения дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки.**

В европейских рекомендациях подчеркивается, что использование современных эффективных и более безопасных по сравнению с варфарином препаратов особенно целесообразно у пациентов, которые отказываются от необходимой терапии антикоагулянтами, а также при невозможности проведения лабораторного контроля или трудности с подбором доз варфарина.

Обеспечение не только эффективной, но и безопасной антикоагулянтной терапии — свидетельство высокого профессионализма врача, который должен учитывать огромное количество факторов, влияющих на результаты лечения.

При этом следует опираться в том числе на рекомендации практического характера, в которых учтены все нюансы применения новых антикоагулянтов.

В 2013 году появилось руководство Европейской ассоциации ритма сердца и Европейского общества кардиологов (EHRA/ESC) по применению новых пероральных антикоагулянтов в клинической практике, в котором дана характеристика хирургическим вмешательствам с точки зрения риска развития кровотечений. В этом руководстве указывается на отсутствие необходимости отмены антикоагулянтной терапии при некоторых процедурах, а именно: экстракции 1-3 зубов, хирургии пародонта, вскрытии абсцесса, установке имплантата, вмешательстве при катаракте и глаукоме, эндоскопии без хирургического вмешательства, хирургических операциях на поверхностных тканях. Кроме того, хирургические вмешательства классифицированы в зависимости от степени риска развития кровотечений — это поможет практическим врачам выбрать правильные сроки приостановки антикоагулянтной терапии, на которые также влияет состояние функции почек.

В этом же руководстве предусмотрены возможные действия врача в случаях возникновения кровотечений при проведении антикоагулянтной терапии.

В руководстве Ассоциации кардиологов Украины по ведению пациентов с ФП в разделе, посвященном новым пероральным антикоагулянтам, указывается, что при применении дабигатрана необходимо учитывать следующие моменты:

- при риске развития кровотечений по шкале HASBLED  $\geq 3$  баллов, у пациентов старше 80 лет, на фоне приема верапамила или при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин предпочтительным является использование дозы дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки;
- при применении дабигатрана на фоне клиренса креатинина  $\geq 50$  мл/мин пациент должен наблюдаться у врача каждые 6 мес; при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин — каждые 3 мес. Больным с выраженным снижением функции почек (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин) назначение дабигатрана противопоказано;

**• дабигатран рекомендован для применения у пациентов с планируемой кардиоверсией не менее чем за 3 недели до и 4 недели после ее проведения.**

Таким образом, современные рекомендации позволяют практическим врачам выбрать оптимальную тактику проведения антикоагулянтной терапии у разных категорий больных с ФП в различных клинических ситуациях.

В заключение выступления профессор О.С. Сычев отметил, что преимущества дабигатрана — простота в применении, эффективность в профилактике тромбоэмболических осложнений и более низкая частота возникновения кровотечений по сравнению с варфарином — были продемонстрированы также в исследованиях с участием пациентов с тромбозом глубоких вен (ТГВ) и тромбозом легочной артерии (ТЭЛА) низкого и среднего риска. На сегодня дабигатран одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) и Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для применения при ТГВ и ТЭЛА. Появление в Украине в ближайшее время новых показаний к использованию дабигатрана позволяет рассчитывать на улучшение результатов лечения больных с ТГВ и ТЭЛА в ближайшие годы. Дабигатран для лечения ТГВ и ТЭЛА применяется в дозе 150 мг 2 раза в сутки или 110 мг у пациентов старше 80 лет либо получающих верапамил.

**Заведующий кафедрой функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Олег Иосифович Жаринов** выступил с докладом



«Клиническая интерпретация электрокардиографических и эхокардиографических особенностей у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий», отметив, что у лиц без ФП годовая частота тромбоэмболических осложнений составляет 1,1%, а у больных с ФП, длящейся  $\geq 5,5$  года, — 2,4%. Как правило, тромбы локализуются в ушке левого предсердия, и для их визуализации требуется проведение чреспищеводной эхокардиографии. Неопределенно длительный прием антикоагулянтов, в том числе после кардиоверсии, показан подавляющему большинству пациентов, и назначение такой терапии зависит от оценки факторов риска инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

**Предпочтение следует отдавать дабигатрану, поскольку в отличие от других новых пероральных антикоагулянтов он в большей мере, чем варфарин, снижает относительный риск ишемического инсульта (приблизительно на 25%). Однако необходимо отметить, что преимущество дабигатрана перед варфарином обеспечивается лишь в случае приема препарата в дозе 150 мг 2 раза в сутки (исследование RE-LY).**

Практическим аспектам применения дабигатрана посвятила свой доклад **старший научный сотрудник отдела аритмий сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук Елена Николаевна Романова.**



— Доза дабигатрана у больных с ФП, которым показана антикоагулянтная терапия, зависит от клиренса креатинина (КК). В частности, если этот показатель составляет  $< 30$  мл/мин, препарат назначать не рекомендуется. При КК 30-50 мл/мин дабигатран следует принимать в дозе 150 мг 2 раза в сутки (высокий риск кровотечений). Если КК равен  $> 50$  мл/мин, доза дабигатрана

должна составлять 150 мг 2 раза в сутки (у лиц в возрасте  $< 75$  лет или 75-80 лет в отсутствие высокого риска кровотечений) либо 110 мг 2 раза в сутки (у лиц в возрасте  $> 80$  лет или 75-80 лет при высоком риске кровотечений). Для больных, которые пропустили прием очередной дозы препарата, действует «правило 6 часов»: если от момента пропуска прошло  $< 6$  ч, пациент принимает пропущенную дозу; в случае, когда этот промежуток составляет  $> 6$  ч, пропущенную дозу не «компенсируют». У больных, у которых планируется выполнение инвазивных процедур, необходимость отмены дабигатрана определяется риском кровотечений. К вмешательствам низкого риска относят эндоскопическую биопсию, биопсию предстательной железы и мочевого пузыря, электрофизиологическое исследование и радиочастотную катетерную абляцию при суправентрикулярных тахикардиях, ангиографию, имплантацию пейсмекера или кардиовертера-дефибриллятора. Вмешательствами высокого риска являются комплексная левосторонняя абляция, торакальные, абдоминальные, большие ортопедические операции, спинальная или эпидуральная анестезия, диагностическая люмбальная пункция, биопсия печени и почек, трансуретральная резекция предстательной железы. При вмешательствах низкого риска дабигатран отменяют за 24 ч (КК  $\geq 80$  мл/мин), 1-2 суток (КК 50-79 мл/мин) или 2-3 суток (КК 30-49 мл/мин). В случае вмешательств высокого риска отмену дабигатрана производят за 2 суток (КК  $\geq 80$  мл/мин), 2-3 суток (КК от 50-79 мл/мин) или 4 суток (КК 30-49 мл/мин). Ургентное вмешательство идеально выполнять не ранее чем через 24 ч от момента приема последней дозы дабигатрана, однако при необходимости данный промежуток может быть сокращен до 12 ч. По окончании вмешательства дабигатран назначают через 6-8 ч. При пролонгации этого срока до 48-72 ч риск кардиоэмболических осложнений возрастает. У некоторых пациентов, принимающих дабигатран, возможен избыток его антикоагулянтной активности. В таких ситуациях необходимо исследовать активированное частичное тромбопластиновое время: если этот показатель превышает 80 с, риск кровотечения возрастает.

В ходе доклада были представлены результаты собственного опыта использования дабигатрана при восстановлении синусового ритма у пациентов с ФП, которым по тем или иным причинам не удалось провести чреспищеводную эхокардиографию. Длительность антикоагулянтной терапии — после 3 недели до восстановления ритма и 4 недели — после. В этом исследовании дабигатран в дозе

Продолжение на стр. 40.

## Профілактика тромбоемболій у пацієнтів с фібрилляцією предсердий: нові дані, клінічні рекомендації, практичні аспекти

Продолжение. Начало на стр. 38.

150 мг/сут сравнивали с варфарином в дозе, подобранной под контролем МНО в интервале 2-3.

**На фоне применения дабигатрана удалось достичь эффективного и безопасного восстановления синусового ритма у пациентов с ФП.**

В группе варфарина, несмотря на его использование в пределах терапевтического окна, отмечены 2 случая развития транзиторной ишемической атаки на фоне лечения. В соответствии с поправкой к Рекомендациям по ведению пациентов с ФП 2012 года эти пациенты переведены на прием дабигатрана в дозе 150 мг/сут. Кроме того, в группе варфарина увеличился срок достижения гипокоагуляции (в среднем на 14 дней), что было связано со сложностями достижения терапевтического окна МНО.

**Таким образом, при приеме варфарина длительность периода до восстановления синусового ритма у больных ФП увеличивается, в то время как применение дабигатрана позволяет провести эту процедуру в запланированные сроки.**

Главный внештатный невролог МЗ Украины, руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Тамара Сергеевна Мищенко выступила с докладом «Мозговые инсульты, обусловленные фибрилляцией предсердий (особенности клинического течения, лечение, профилактика)».

— Ежегодно в мире регистрируется ~16 млн инсультов, каждый пятый из которых является кардиоэмболическим. Основной его причиной служит постоянная либо пароксизмальная ФП неревматического генеза. Прогнозируют, что в 2015 г. распространенность этой аритмии составит 2,5%. От инсульта умирают ~6 млн человек, причем ФП повышает вероятность как инвалидизации,



так и летального исхода (в 2-3 раза). Неблагоприятный прогноз, связанный с ФП, объясняется пожилым возрастом таких пациентов, наличием у них множественной сопутствующей патологии, а также поражением крупных церебральных артерий, поскольку эмбол, как правило, имеет большие размеры. Профилактику инсульта при ФП проводят с помощью антитромботических средств — антиагрегантов или антикоагулянтов. При этом у больных с ФП аспирин по сравнению с плацебо снижает частоту инсульта лишь на 24% ( $p > 0,05$ ). В то же время у варфарина данный показатель статистически достоверен и составляет 61-67%. Однако терапия варфарином имеет существенные ограничения: медленное развитие действия, необходимость частой коррекции дозы, а следовательно, потребность в регулярном лабораторном контроле, медленное развитие эффекта, взаимодействие со многими лекарствами и пищевыми продуктами. Этих недостатков лишены новые пероральные антикоагулянты, в частности прямой ингибитор тромбина дабигатран. Он характеризуется быстрым, предсказуемым и стабильным эффектом, не требует рутинного лабораторного мониторинга, почти не взаимодействует с другими препаратами и не меняет своей фармакокинетики под влиянием пищевых продуктов.

**Согласно выводам исследования RE-LY дабигатран (150 мг 2 раза в сутки) по сравнению с варфарином снижает частоту системных эмболий и инсультов, в том числе геморрагических, уменьшает сердечно-сосудистую смертность и вероятность экстракраниальных кровотечений.**

В дозе 110 мг 2 раза в сутки дабигатран, оставаясь безопасным препаратом, на частоту ишемических инсультов оказывает менее отчетливое влияние. Начало или

возобновление приема дабигатрана после цереброваскулярного события определяется тяжестью последнего: транзиторная ишемическая атака — немедленно, сразу после исключения с помощью визуализирующих методов внутричерепного кровоизлияния; легкий инсульт — через 3-5 суток после начала симптомов; среднетяжелый инсульт — через 5-7 суток; тяжелый инсульт — через 2 нед. При переходе с варфарина на дабигатран следует отменить варфарин, дождаться, когда международное нормализованное отношение (МНО) достигнет  $< 2,0$  (обычно через 2-3 суток), после чего назначить дабигатран. При переходе с эноксапарина последний отменяют, а дабигатран принимают за 2 ч до того времени, когда должна была вводиться очередная доза низкомолекулярного гепарина.

Об особенностях проведения антитромботической терапии у пациентов пожилого возраста рассказал в своем докладе доктор медицинских наук, профессор Андрей Владимирович Ягенский (Вольский областной центр кардиоваскулярной патологии, г. Луцк).



— Таким пациентам присущи следующие особенности: более высокий риск ишемического инсульта (после 65 и особенно 75 лет) и одновременно кровотечений, неудовлетворительный контроль МНО (из-за ментальных проблем и трудностей передвижения), наличие сопутствующей патологии (что сопряжено с повышенным риском почечной недостаточности и необходимостью приема большого количества лекарств). Указанные особенности могут служить объяснением того, почему у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих ФП, предпочтительно назначать новые пероральные антикоагулянты, в частности дабигатран. Вместе с тем у таких пациентов часто отмечается нарастающая почечная дисфункция, повышающая риск передозировки дабигатрана. Поэтому при назначении этого препарата возникает необходимость в регулярном контроле КК. Так, если этот показатель исходно составляет  $> 60$  мл/мин, его оценивают с периодичностью 1 раз в 12 мес. При значениях КК 30-60 и  $< 30$  мл/мин мониторинг осуществляют 1 раз в 6 и 3 мес соответственно.

Подготовили Глеб Данин и Наталья Очеретяная

37

# Здоров'я України®

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті  
**www.health-ua.com**

повна версія всіх  
номерів  
медичної газети  
«Здоров'я України»:  
загальнотерапевтичні  
та всі тематичні  
номери



Архів з 2003 року