

# Новые оральные антикоагулянты и инсульт: беспрецедентные возможности профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений



Фломин Ю.В., Гуляева М.В., Гаврылив И.Р., Самосюк Н.И., Кушнеренко Л.Л., Матяш Ю.А.  
Медицинский центр «Универсальная клиника «Оберіг»», г. Киев

Лучшим лечением инсульта считается его профилактика, которая предполагает агрессивную коррекцию факторов риска. На базе Инсультного центра МЦ «Универсальная клиника «Оберіг»» создается Клиника профилактики инсульта, которая предлагает пациентам возможность количественно оценить вероятность инсульта и получить рекомендации по оптимальной профилактике. Такая деятельность стимулирует неврологов Клиники совершенствовать профилактические стратегии и следить за последними достижениями в этой области. Согласно последним эпидемиологическим исследованиям, фибрилляция предсердий (ФП) выходит на второе место в списке модифицируемых факторов риска инсульта. В данном обзоре рассматриваются последняя информация, представленная в литературе, и наши наработки по профилактике инсультов у пациентов с ФП, а также по профилактике и лечению острых тромбозов глубоких вен и их тромбоэмболических осложнений (венозного тромбоза – ВТЭ) с использованием пероральных антагонистов витамина К (АВК) и новых оральных антикоагулянтов (НОАК).

ФП, которой страдает 1–2% населения, является самой распространенной сердечной аритмией. Заболеваемость ФП увеличивается с возрастом: среди людей 55–59 лет распространенность ФП составляет лишь 0,7%, в то время как у лиц старше 85 лет она достигает 18% [17]. У мужчин и женщин с ФП риск ишемического инсульта и системных тромбоэмболий примерно в 5 раз выше, чем у их сверстников без ФП. Наиболее частым видом инсультов, которые возникают у пациентов с ФП, являются крупные территориальные инфаркты, ассоциирующиеся с плохими исходами:

через 6 мес. от начала заболевания почти 80% участников International Stroke Trial умерли или были зависимы от посторонней помощи [13]. Кроме того, ФП независимо от инсульта удваивает риск развития деменции [21]. К счастью, в нашем распоряжении имеются высокоэффективные средства профилактики инсультов при ФП. Более полувека основной группой лекарственных средств, которые применялись для профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП, были пероральные АВК, такие как варфарин (кумадин). Эти средства хорошо изучены, экономически доступны,

отличаются высокой эффективностью, возможностью лабораторного контроля и наличием антидота. Так, если прием ацетилсалициловой кислоты при ФП позволяет снизить относительный риск инсульта приблизительно на 20%, то лечение АВК с поддержанием международного нормированного отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне от 2,0 до 3,0 – более чем на 60% [3]. Кроме того, поддержание целевого уровня МНО у пациентов с ФП ассоциируется со снижением риска смерти, а возникающие при этом инсульты отличаются меньшей тяжестью, чем при МНО < 2,0 [13, 43]. Вместе с тем,

АВК имеют ряд существенных недостатков, ограничивающих их применение: медленное начало и окончание действия, множество лекарственных и пищевых взаимодействий, недостаточная терапевтическая широта и необходимость коррекции дозы для поддержания МНО в терапевтическом диапазоне [25]. Авторы мета-анализа пришли к выводу, что около половины геморрагических осложнений и тромбозных событий при использовании варфарина связаны с тем, что МНО было выше или ниже целевых значений

[30]. Ввиду ограничений варфарина более половины пациентов с ФП, которым показано профилактическое лечение антикоагулянтами, его не получают. Результаты крупного исследования в США свидетельствуют, что в 2003–2007 гг. менее 25% пациентов с ФП и повышенным риском инсульта получали лечение варфарином с надлежащим лабораторным контролем и поддержанием МНО в терапевтическом диапазоне. Около 25% испытуемых принимали варфарин, но при этом МНО находилось в терапевтическом диапазоне ме-

нее 50% времени, поэтому лечение было практически бесполезным, в то время как 40–50% пациентов вообще не получали лечения антикоагулянтами [14, 31, 46]. Помимо этого, в 2007–2009 гг. лечение варфарином вызвало наибольшее среди всех лекарственных средств количество осложнений, потребовавших срочной госпитализации [5]. До 20% пациентов, госпитализированных в связи с кровотечением на фоне лечения варфарином, умерли в стационаре или вскоре после выписки [15].

НОАК положили начало но-

Таблица 1. Преимущества новых оральных антикоагулянтов и их клиническое значение

Преимущество	Клиническое значение
быстрое начало действия	нет необходимости в промежуточной терапии (например, эноксапарином)
стабильная фармакодинамика	нет необходимости в мониторинге
специфичное действие на мишени	низкий риск побочных эффектов
низкий риск пищевых взаимодействий	нет необходимости соблюдать диету
низкий риск лекарственных взаимодействий	минимум ограничений при назначении лекарств
ниже риск геморрагических осложнений и смерти	возможность более широкого применения

Таблица 2. Ключевые особенности фармакодинамики и фармакокинетики варфарина, дабигатрана и ривароксабана

Характеристика	Варфарин	Дабигатран	Ривароксабан
Мишень	Эпоксидредуктаза витамина К	Фактор IIa (свободный и связанный тромбин)	Фактор Ха
Пролекарство	Нет	Да	Нет
Биодоступность	>95%	6,5 (4–7)%	>80%
Метаболизм	Печень (система цитохромов)	Печень	Печень (система цитохромов)
Связывание с белками плазмы	97%	34–35%	92–95%
Время полужизни	40 ч.	14–17 ч.	5–9 (13*) ч.
Экскреция	92% через почки	80% через почки, 20% с калом	66% через почки, 33% с калом
Мониторинг	МНО	Не нужен	Не нужен
Развитие эффекта	72–96 ч.	2 ч.	2–4 ч.
Влияние на МНО	Увеличение	Норма или незначительное увеличение	Норма или незначительное увеличение
Влияние на АЧТВ	Незначительное увеличение	Норма или незначительное увеличение	Норма или незначительное увеличение
Антидот	Витамин К	Нет	Нет
Лекарственные взаимодействия†	Множество	Индукторы и ингибиторы гликопротеина Р	Индукторы и ингибиторы цитохромов или гликопротеина Р
Гемодиализ	Неэффективен	Эффективен	Неэффективен

Примечания: \*Более длительное время полужизни ривароксабана характерно для старческого возраста.

†Подробнее лекарственные взаимодействия рассмотрены далее в тексте и в инструкции к лекарственным средствам.

Сокращения: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время. МНО – международное нормированное отношение Ха – активированный X фактор свертывания

вой эры в профилактике и лечении тромбоэмболических осложнений, включая снижение риска инсульта у пациентов с ФП. НОАК, как минимум, не уступают варфарину по эффективности и превосходят его по безопасности, приблизительно на 10% снижают риск смерти, не требуют мониторинга показателей свертываемости крови и коррекции дозы. Благодаря существенным преимуществам (табл. 1), применение НОАК растет во всем мире.

Несколько последних клинических руководств, при выборе оптимальной профилактики у пациентов с ФП отдают предпочтение НОАК [6, 37, 45]. К НОАК, получившим разрешение на клиническое применение с целью профилактики инсультов при ФП в развитых странах, относятся дабигатран (Прадакса, Берингер Ингельхайм), ривароксабан (Ксарелто, Байер Хэлскэри и Джонсон&Джонсон), апиксабан (Eliquis, Пфайзер и Бристол-Майерс Сквипб) и эдоксабан (Lixiana, Daiichi-Sankyo). В Украине официально зарегистрированы и имеют соответствующие показания дабигатран и ривароксабан. Ключевые фармакологические особенности варфарина, дабигатрана и ривароксабана приведены в табл. 2 [16].

### Дабигатран

Дабигатран был первым из НОАК, который был зарегистрирован как средство для профилактики инсультов у пациентов с ФП.

#### Механизм действия

Дабигатрана этексилат является пролекарством, которое после всасывания в кишечнике при участии неспецифических эстераз в плазме крови и печени быстро превращается в дабигатран. Это активное соединение конкурентно и обратимо связывается с активным центром тромбина, блокируя его участие в гемостазе.

#### Зарегистрированные показания

Как в развитых странах, так и в Украине официально зарегистрированные показания для дабигатрана включают профилактику инсультов и системной эмболии у взрослых с неклапанной ФП и профилактику тромбозов глубоких вен и их эмболических осложнений (ВТЭ) после

протезирования коленного или тазобедренного сустава.

#### Результаты клинических испытаний

Безопасность и эффективность дабигатрана оценивалась в нескольких клинических испытаниях 3-й фазы. Так, в крупном открытом клиническом испытании RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy, Warfarin, compared with Dabigatran) изучалась безопасность и эффективность дабигатрана (110 мг или 150 мг два раза в день) по сравнению с варфарином (подбор дозы для поддержания МНО в диапазоне 2,0–3,0) у пациентов с неклапанной ФП и умеренным риском инсульта (доли пациентов с оценкой по шкале CHADS<sub>2</sub> 0–1, 2 и 3–6 баллов были 32%, 36% и 32% соответственно) [7]. При лечении дабигатраном в дозе 150 мг годичный риск инсульта или системной тромбоэмболии оказался существенно ниже (1,1%), а в дозе 110 мг значимо не отличался (1,53%) по сравнению с варфарином (1,69%). Поскольку различия по частоте основной конечной точки при использовании дабигатрана в дозе 150 мг и варфарина были статистически высокозначимыми (P<0,001), был сделан вывод, что дабигатран эффективнее варфарина в профилактике инсультов и системных тромбоэмболий у пациентов с ФП. Выявленные преимущества дабигатрана были особенно велики в подгруппе пациентов, у которых МНО находилось в терапевтическом диапазоне <65% времени [42]. Это важно для клинической практики в развивающихся странах, включая Украину, где возможности мониторинга МНО и оперативной коррекции дозы варфарина очень ограничены. Что касается безопасности лечения, частота тяжелых кровотечений за год при использовании дабигатрана в дозе 150 мг значимо не отличалась (3,11%), а в дозе 110 мг была существенно ниже (2,71%), чем при приеме варфарина (3,36%). Следует подчеркнуть, что частота геморрагических инсультов при лечении дабигатраном и в дозе 150 мг, и в дозе 110 мг была значимо ниже, чем при лечении варфарином (0,1%, 0,12% и 0,38% соответственно, P<0,001). Риск внутричерепных

кровоизлияний в группе дабигатрана также был существенно меньше, чем в группе варфарина (0,3%, 0,23% и 0,74% соответственно, P<0,001). Сравнительная оценка результатов клинического использования ацетилсалициловой кислоты, варфарина и дабигатрана у пациентов с ФП представлена в табл. 3 [9].

Кроме того, недавно стали известны результаты клинического испытания RE-COVER, в ходе которого сравнивали лечение дабигатраном (150 мг 2 раза в сутки) и варфарином (поддержание МНО в диапазоне 2,0–3,0) в течение 6 мес. после первоначального применения гепарина у пациентов с ВТЭ [36]. Согласно полученным данным, дабигатран не уступал варфарину по эффективности и безопасности. Таким образом, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки является достойной альтернативой АВК при ВТЭ – осложнении, которое часто встречается у иммобилизованных пациентов (включая пациентов с тяжелым инсультом), особенно при недостаточной профилактике. Мы часто выявляем признаки тромбозов глубоких вен и/или немассивной тромбоэмболии легочной артерии у прибывающих из других стационаров пациентов, которым медикаментозная профилактика ВТЭ в остром периоде инсульта была назначена лишь на 7–10 дней, а затем отменена. Дабигатран следует считать средством выбора у пациентов с ВТЭ, если мониторинг МНО или консультация врача труднодоступны.

#### Рекомендации по дозированию

Когда рассматривается вопрос о назначении дабигатрана для профилактики инсультов при ФП, сначала необходимо исследовать функцию почек и печени. Если клиренс креатинина (скорость клубочковой фильтрации) находится в нормальных пределах, показана доза 150 мг 2 раза в сутки. Если клиренс креатинина снижен до 30–60 мл/мин., рекомендуется доза 110 мг 2 раза в сутки. С учетом того, что более 80% дабигатрана выводится почками, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и клиренсом креатинина менее 30 мл/мин. данное средство используется с особой осторожностью.



Таблица 3. Количество инсультов, внутричерепных кровоизлияний и смертность у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне антитромботического лечения

	Всего инсультов	ВЧК	Смертность
Без лечения	5998	136	6664
АСК	3450	279	6172
Варфарин	1540	618	4035
Дабигатран 150 мг 2 раза в сутки	1010	300	3640

Примечание: Показатели из расчета на 100 000 пациентов.

Сокращения: АСК – ацетилсалициловая кислота. ВЧК – внутричерепное кровоизлияние.

Хотя официальная инструкция допускает назначение дабигатрана в дозе 75 мг 2 раза в сутки, мы не назначаем данное средство пациентам с терминальной фазой почечной недостаточности. В случае легких или умеренных нарушений функции печени, фармакодинамика дабигатрана не изменяется, однако в случае тяжелых поражений с гипокоагуляцией применять дабигатран не рекомендуется [2]. У пациентов в возрасте 80 лет и старше лечение дабигатраном в дозе 150 мг сопровождалось повышенным риском кровотечений, поэтому у них следует использовать дозу 110 мг [10].

#### Формула Cockcroft-Gault для расчета скорости клубочковой фильтрации

Скорость клубочковой фильтрации =  $([140 - \text{возраст}] \times [\text{масса тела в кг}] \times [0,85 \text{ для женщин}]) / [72 \times \text{креатинин}]$

#### Предостережения

У некоторых участников клинических испытаний, принимавших дабигатран, наблюдалась диспепсия, которая в части случаев служила причиной прекращения лечения [7, 11]. Это побочное действие, по-видимому, обусловлено наличием в капсуле винной кислоты, которая необходима для всасывания лекарства. Исходя из опыта, мы рекомендуем пациентам принимать дабигатран вместе с пищей или запивать капсулу стаканом воды. Пациента следует предупредить, что капсулу с дабигатраном открывать нельзя, так как это может нарушить всасывание действующего вещества и увеличить риск побочных явлений. Кроме того, лечение дабигатраном ассоциируется с незначительным увеличением риска инфаркта миокарда (абсолютное увеличение риска на 0,27%) [19, 41]. В связи с этим назначать дабигатран пациентам с тяжелой или нестабильной стенокар-

дией, по-видимому, нецелесообразно. В клинических испытаниях лечение дабигатраном также было связано с более высокой частотой тяжелых желудочно-кишечных кровотечений (1,5% в год по сравнению с 1,0% в год в группе варфарина,  $P < 0,001$ ) [7]. Однако постмаркетинговые исследования в США и других странах продемонстрировали, что риск кровотечений при использовании дабигатрана не выше, чем при лечении варфарином [38].

#### Ривароксабан

Ривароксабан был первым прямым ингибитором активированного X (Ха) фактора, который стал использоваться в широкой клинической практике, и первым НОАК, зарегистрированным в Украине как средство для профилактики инсультов у пациентов с ФП.

#### Механизм действия

Ривароксабан обратимо связывается с активным центром фактора Ха (свободного и связанного с тромбоцитами) без участия антитромбина. Ключевые особенности его фармакокинетики и фармакодинамики представлены в табл. 2.

#### Зарегистрированные показания

Официально утвержденными показаниями лечения ривароксабаном являются профилактика инсульта и системных эмболий при неклапанной ФП, лечение тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии, вторичная профилактика ВТЭ и первичная профилактика ВТЭ после протезирования коленного или тазобедренного сустава.

#### Результаты клинических испытаний

Как и дабигатран, ривароксабан изучался в серии клинических испытаний 3-й фазы. Так, в большом двойном слепом исследова-

нии ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) сравнивали безопасность и эффективность лечения ривароксабаном (20 мг 1 раз в сутки, кроме пациентов с клиренсом креатинина  $< 50$  мл/мин.) и варфарином (подбор дозы для поддержания МНО в диапазоне 2,0–3,0) с целью профилактики инсульта и системных тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП и умеренным или высоким риском инсульта (у 87% испытуемых CHADS<sub>2</sub> = 3–6 баллов) [32]. Согласно полученным результатам, ривароксабан не уступал варфарину по эффективности (частота основной конечной точки 2,1% и 2,4% соответственно) и по безопасности (частота тяжелых кровотечений 3,6% и 3,4% соответственно). Более того, частота внутричерепных кровоизлияний и кровотечений со смертельным исходом при использовании ривароксабана была значительно ниже, чем при использовании варфарина (0,4% по сравнению с 0,8% и 0,5% по сравнению с 0,7% соответственно,  $P < 0,02$ ).

В исследовании MAGELLAN оценивалась эффективность ривароксабана (10 мг 1 раз в сутки) по сравнению с эноксапарином (0,4 мл 1 раз в сутки) в профилактике ВТЭ у пациентов, госпитализированных в связи с нехирургическим заболеванием [16]. При лечении в течение 10 дней ривароксабан не уступал по эффективности эноксапарину, а по итогам 35 дней – превосходил его (частота ВТЭ 4,4% по сравнению с 5,7%,  $P = 0,021$ ). Частота клинически значимых кровотечений в обеих группах была невысокой, но все-таки преобладала в группе ривароксабана (на протяжении 35 дней 4,1% по сравнению

с 1,7%,  $P < 0,001$ ). В клиническом испытании EINSTEIN сравнивали безопасность и эффективность лечения ривароксабаном (15 мг 2 раза в день в течение 3 недель, затем 20 мг 1 раз в сутки) и эноксапарином с последующим переходом на АВК у пациентов с острым ВТЭ, который имел клинические проявления [4]. Согласно полученным результатам, ривароксабан не уступал эноксапарину и АВК как по эффективности (частота повторных эпизодов ВТЭ 2,1% по сравнению с 3,0%), так и по безопасности.

#### Рекомендации по дозированию

При использовании с целью профилактики инсультов и системных тромбоэмболий у пациентов с ФП ривароксабан назначается в дозе 20 мг 1 раз в сутки, за исключением случаев, когда клиренс креатинина составляет менее 50 мл/мин. (доза снижается до 15 мг 1 раз в сутки). Пациентам с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин. ривароксабан противопоказан. Также не рекомендуется назначать данное средство при тяжелых нарушениях функции печени [1]. В отличие от дабигатрана, таблетки ривароксабана можно измельчать, поэтому данное средство пригодно для введения через назogaстральный зонд или гастростому.

#### Предостережения

Самым частым неблагоприятным явлением, документированным при использовании ривароксабана с профилактической или лечебной целью, были кровотечения. Частота серьезных кровотечений в клинических испытаниях составляла около 5,5% в год, а фатальных – до 0,5% в год. Ривароксабан существенно увеличивал риск тяжелых кровотечений (требовавших переливания крови) и кровотечений из желудочно-кишечного тракта (3,1% в год по сравнению с 2,0% в год у принимавших варфарин). Другие зафиксированные побочные эффекты включали синкопе, боль в горле, эпигастрии, мышцах или суставах, зубную боль, синуситы, инфекции мочевых путей, избыточную секрецию из раны, зуд и волдыри [1].

#### Лекарственные взаимодействия НОАК

В целом, риск лекарственных

взаимодействий у НОАК значительно ниже, чем у АВК. Вместе с тем, дабигатран является пролекарством и субстратом для клеточного транспортера гликопротеина Р. В связи с этим, его концентрация в плазме может сильно возрастать при одновременном применении мощных ингибиторов гликопротеина Р (амиодарон, верапамил, кларитромицин, кетоконазол) и заметно снижаться при использовании индукторов гликопротеина Р (карбамазепин, фенитоин, экстракт зверобоя, рифампицин) [35]. Хотя влияния этих лекарственных взаимодействий на эффективность и безопасность лечения пока не зарегистрировано, может потребоваться коррекция дозы. Одновременного использования указанных средств с дабигатраном следует избегать, особенно у пациентов с почечной недостаточностью. Нельзя комбинировать лечение дабигатраном с приемом кетоконазола, итраконазола, такролимуса или циклоспорина [20]. Ингибиторы протонной помпы повышают рН в желудке и уменьшают всасывание дабигатрана на 10–30%, хотя это не влияет на его эффективность [16].

Ривароксабан трансформируется ферментами семейства цитохромов, а также служит субстратом для транспортера гликопротеина Р [35]. Соответственно, ингибиторы и индукторы цитохромов или транспортера гликопротеина Р могут вызывать увеличение или понижение концентрации ривароксабана, хотя это не требует коррекции дозы [40].

#### Мониторинг свертываемости крови

Учитывая быстрое начало действия, стабильную фармакокинетику и низкую вероятность лекарственных взаимодействий, при лечении НОАК мониторинг показателей свертываемости крови в большинстве случаев не требуется. Однако из этого правила имеются исключения: передозировка, кровотечение или необходимость срочной операции или тромболитической терапии. Среди стандартных показателей наиболее чувствительным к дабигатрану является активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). При терапевтических

концентрациях дабигатрана показатели АЧТВ переменны, однако известно, что двукратное превышение верхней границы нормы ассоциируется с повышенным риском кровотечений. Наиболее чувствительным к ривароксабану показателем является протромбиновое время [16, 18]. Следует заметить, что различные методики и реагенты имеют различную чувствительность к НОАК, поэтому трудно стандартизировать результаты в разных лабораториях.

Тромбиновое время свертывания (Hemoclot, <http://www.dabigatrantesting.com>) имеет линейную связь с концентрацией дабигатрана в плазме, поэтому данный тест в настоящее время признан оптимальным для мониторинга активности дабигатрана [39]. Выраженность антикоагулянтных эффектов ривароксабана можно оценить с помощью модифицированного хромогенного метода оценки активности против фактора Ха [33].

#### Переход с одного антикоагулянта на другой

Вопрос о переходе на другой антикоагулянт в клинической практике стоит довольно часто (например, живущий в городе и принимающий варфарин пациент с ФП уезжает на лето в деревню, где нет возможности исследовать МНО). Принятые в настоящее время рекомендации по переходу с АВК на НОАК или наоборот обобщены в табл. 4 [16].

#### Сложные клинические ситуации

##### Необходимость экстренного хирургического вмешательства

Ввиду повышенного риска геморрагических осложнений желательнее отложить операцию на то время, которое необходимо для выведения НОАК. При нормальной почечной функции нормализация гемостаза обычно происходит через 12–24 ч. после приема последней дозы дабигатрана или ривароксабана. Если отложить вмешательство невозможно, для уменьшения кровопотери наряду с рутинными мероприятиями может использоваться концентрат протромбинового комплекса (25 ЕД/кг массы тела) или активирован-

ный концентрат протромбинового комплекса (50 МЕ/кг) [18]. В случае планового хирургического вмешательства, если риск кровотечений низкий и клиренс креатинина >50, прием ривароксабана и дабигатран следует пропустить в течение 1 дня, а если клиренс креатинина 30–50, то в течение 2 дней перед операцией. Если же риск кровотечений высокий и клиренс креатинина >50, НОАК не следует принимать на протяжении 2 дней, а при клиренсе креатинина 30–50 – на протяжении 3–4 дней перед операцией. Возобновление лечения НОАК возможно после достижения стабильного гемостаза (нередко уже в первый вечер после операции), но первая доза в данной ситуации обычно составляет 1/2 обычной дозы [20].

#### Острый ишемический инсульт

Если пациент с острым ишемическим инсультом поступает в рамках «терапевтического окна» (0–4 ч. от начала заболевания), он является кандидатом для внутривенной тромболитической терапии альтеплазе. Безопасность тромболитической терапии на фоне лечения НОАК не установлена, поэтому его проведение не рекомендуется [23]. Между тем, имеются отдельные сообщения об успешном проведении тромболитической терапии у пациентов, которые принима-

ли дабигатран [24, 28, 34]. Подобных сведений о ривароксабана пока нет. Однако если АЧТВ увеличено более чем вдвое, проведение тромболитической терапии противопоказано [6]. Исходя из имеющихся данных, можно заключить, что лечение дабигатраном можно возобновить через 3–5 дней после транзиторной ишемической атаки или легкого инсульта и через 10–14 дней после тяжелого инсульта [44].

#### Геморрагические осложнения при лечении антикоагулянтами

Внутричерепные кровоизлияния при лечении АВК составляют до 10–14% всех внутричерепных кровоизлияний. Рекомендации экспертов и современных клинических руководств в таких случаях ограничиваются устранением гипокоагуляции [18, 22, 29]. В случае АВК основным вмешательством является введение витамина К (10 мг внутривенно или внутримышечно), однако для НОАК антидотов нет, что осложняет их использование в клинической практике. При незначительных кровотечениях (например, носовых) ограничиваются первой помощью и местными вмешательствами (например, тампонада). Учитывая сравнительно короткое время полужизни НОАК (в среднем, около 10 ч.) при нормаль-

ной функции почек антикоагулянтное действие полностью исчезает в течение 24–48 ч. Активированный уголь может уменьшить всасывание дозы лекарства, принятой в течение предшествующих 2 ч. Если возникает угрожающее жизни кровотечение, помимо местных мероприятий, следует использовать плазмозаменители, концентрат протромбинового комплекса (25 ЕД/кг массы тела) или активированный концентрат протромбинового комплекса (50 МЕ/кг) [18]. Если у пациента, принимающего дабигатран, не удается остановить кровотечение, может быть использован гемодиализ (особенно в случае почечной недостаточности). Однако в случае лечения ривароксабаном гемодиализ, по-видимому, будет неэффективен (>90% связывания с белками плазмы). Применение VПa фактора не имеет доказанных клинических преимуществ, поэтому затраты на него представляются неоправданными [16].

#### Выбор орального антикоагулянта

Эффективность НОАК и АВК (если МНО в терапевтическом диапазоне) у пациентов с ФП существенно не различается, при выборе орального антикоагулянта для длительной профилактики инсультов и системных эмболий необходим индивидуальный

Таблица 4. Принципы перехода с одного антикоагулянта на другой (в случае необходимости продолжить лечение антикоагулянтами)

Переход		Принципы и сроки
с варфарина	на дабигатран	Прекратить прием варфарина и начать прием дабигатрана, когда МНО станет <2,0
с варфарина	на ривароксабан	Прекратить прием варфарина и начать прием ривароксабана, когда МНО станет <3,0
с дабигатрана	на варфарин	Если клиренс креатинина не снижен, начать прием варфарина за 3 дня до прекращения приема дабигатрана; если снижен, период комбинированного лечения сокращается
с ривароксабана	на варфарин	Если клиренс креатинина не снижен, начать прием варфарина за 4 дня до прекращения приема дабигатрана; если снижен, период комбинированного лечения сокращается
с дабигатрана	на эноксапарин	Эноксапарин вводится минимум через 12 ч. после приема последней дозы дабигатрана
с ривароксабана	на эноксапарин	Отменить ривароксабан и ввести эноксапарин в то время, когда должна была быть принята следующая доза ривароксабана
с эноксапарина	на дабигатран	Отменить эноксапарин и принять дабигатран за 2 ч. до того времени, когда должна была быть введена следующая доза эноксапарина
с эноксапарина	на ривароксабан	Отменить эноксапарин и принять ривароксабан за 2 ч. до того времени, когда должна была быть введена следующая доза эноксапарина



подход [3, 12, 16]. Исключением из этого правила является дабигатран в дозе 150 мг дважды в сутки – единственный НОАК, который продемонстрировал превосходство над варфарином. Если пациент длительно принимает и хорошо переносит варфарин, имеет возможность регулярно определять МНО и консультироваться с врачом, его МНО стабильно (находится в терапевтическом диапазоне >70% времени), и осложнения не возникают, переход на НОАК, по-видимому, не даст ощутимых преимуществ. Однако в клинической практике стабильные показатели МНО независимо от диеты и времени года встречаются редко. Больные с тяжелой дисфункцией печени или почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин.) вряд ли будут хорошими кандидатами для лечения НОАК. Следует подчеркнуть, что при других источниках кардиогенных эмболов, таких как клапанная ФП (например, при ревматическом митральном стенозе), пристеночный тромб, эндокардит или искусственный сердечный клапан, эффективность НОАК не подтверж-

дена, поэтому назначаются АВК. Результаты исследований свидетельствуют, что от 25 до 50% пациентов не принимают назначенные лекарства [8]. Если пациент склонен пропускать прием лекарств, варфарин, обладающий продолжительным временем полужизни (около 40 ч.), обеспечит более постоянный антикоагулянтный эффект, чем НОАК [3].

Между тем, в Украине главным препятствием для адекватной профилактики у пациентов с ФП и ВТЭ является невозможность регулярно определять МНО. Появление НОАК избавляет от такой необходимости и позволяет значительно увеличить число пациентов, получающих необходимое профилактическое лечение. Выбирая между НОАК, главным образом, следует учитывать их стоимость и переносимость. Недавно были опубликованы отчеты о нескольких исследованиях, в которых проводилось не прямое сопоставление эффективности и безопасности дабигатрана и ривароксабана [26, 27]. Полученные результаты свидетельствовали о небольших преиму-

ществах дабигатрана. В частности, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки превосходит ривароксабан по эффективности, а в дозе 110 мг 2 раза в сутки – по безопасности (частота тяжелых кровотечений) [20]. Между тем, не прямые оценки следует интерпретировать с осторожностью, и для окончательных выводов необходимы исследования, где средства сравниваются «лицом к лицу». Дабигатран считается наиболее эффективным из НОАК, поэтому в случае развития инсульта у пациента с ФП, принимающего АВК или другой НОАК, его можно перевести на дабигатран в дозе 150 мг. Кроме того, благодаря организованной компанией Берингер Ингельхайм социальной программе жители Украины имеют возможность приобретать Прадаксу с большой скидкой, что делает данный препарат доступным для широкого круга пациентов. С учетом этих факторов на сегодняшний день Прадакса, по-видимому, является оптимальным препаратом для лечения ВТЭ и профилактики инсультов и системных эмболий у пациентов с ФП [16].

### Список литературы

1. Інструкція для медичного застосування препарату Ксарелто (затверджена Наказом МОЗ України №120 ввд 25.02.2009).
2. Інструкція для медичного застосування препарату Прадакса (затверджена Наказом МОЗ України №778 ввд 05.10.2012 р.).
3. Bauer K.A. Dabigatran, ROCKET atrial fibrillation, and beyond: basic science, mechanisms of agents, monitoring, and reversal. *Stroke*. 2013; 44: S.38–S.40
4. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010; 363 (26): 2499–2510.
5. Budnitz D.S., Lovegrove M.C., Shehab N., Richards C.L. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365 (21): 2002–2012
6. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R., et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33 (21): 2719–2747
7. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361 (12): 1139–1151.
8. Cutler D.M., Everett W. Thinking outside the pillbox-medication adherence as a priority for health care reform. *N Engl J Med* 2010; 362 (17): 1553–1555
9. Eikelboom J.W., Quinlan D.J., Connolly S.J., Hart R.G., Yusuf S. Dabigatran efficacy-safety assessment for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2012; 10:966–8
10. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J. et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–72
11. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N., et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007; 5 (11): 2178–2185.
12. Furie K.L., Goldstein L.B., Albers G.W., et al.; the American Heart Association Stroke Council, Council on Quality of Care and Outcomes Research, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 2012; 43: 3442–3453
13. Gallagher A.M., Setakis E., Plumb J.M., Clemens A., van Staa T.P. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011; 106 (5): 968–977
14. Gladstone D.J., Earl K.M., Bungard T.J., et al. New anticoagulants for atrial fibrillation: the beginning of a new era in stroke prevention. *Can J Neurol Sci*. 2011 Sep; 38 (5): 777–82.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Судинні захворювання головного мозку», 1/2014, стр. 6–13