

Профилактика инсульта и системных эмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий (часть 2)



Михаил Дешко

канд. мед. наук, доцент

1-я кафедра внутренних болезней

Гродненский государственный медицинский университет

Гродно 2025

«За» и «против» прямых ОАК и варфарина

Варфарин	Прямые ОАК
Узкое терапевтическое окно (МНО 2.0-3.0), необходимость индивидуального подбора дозы	Использование стандартных доз, быстрое начало действия
Лабильность МНО (у части пациентов с высокой приверженностью к ОАК)	Предсказуемый антикоагулянтный эффект
Необходимость регулярного лабораторного мониторингования	Не требуется
Витамин К как специфический антидот	Идаруцизумаб для ингибитора тромбина дабигатрана Для ингибиторов FXa (андексанет альфа, цирапарантаг) Необходимость специфических гемостатических препаратов ниже вследствие короткого T1/2 и низкой частоты геморрагических осложнений
Множественные взаимодействия с лекарственными препаратами и продуктами питания	Взаимодействие с ингибиторами и индукторами цитохрома CYP3A4 и P-гликопротеина (противогрибковые препараты, антиретровирусные препараты)
МНО	Низкая доступность количественных тестов (анти-Xa) для определения антикоагулянтного эффекта
Универсальный (клапанная ФП, терминальная стадия ХБП)	Противопоказан у данной категории пациентов
Системные эффекты, связанные с антагонизмом вит. К (например, кальциноз артерий, клапанного аппарата)	Нет
Сравнительно более низкая стоимость, однако значительные общие затраты, связанные с подбором дозы, регулярным контролем, лечением осложнений)	Имеют преимущество по соотношению цена-эффективность с учетом общих затрат

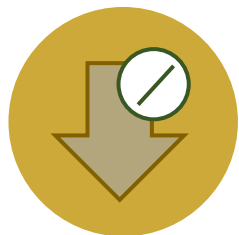
Эффективность и безопасность прямых ОАК в РКИ 3 фазы

Исходы	Дабигатран 110 мг 2 р/д	Дабигатран 150 мг 2 р/д	Ривароксабан 20 (15*) мг 1 р/д	Апиксабан 5 (2.5†) мг 2 р/д	Эдоксабан 30 (15‡) мг 1 р/д	Эдоксабан 60 (30‡) мг 1 р/д
Инсульт/системные эмболии	↔	↓	←	↓	→	←
Ишемический инсульт	↔ §	↓ §	↔	↔ §	↑	↔
Геморрагический инсульт	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Системные эмболии	↔	↔	↓	↔	↔	↔
Общая смертность	↔	←	←	↓	↓	←
Сердечно-сосудистая смертность	↔	↓	↔	←	↓	↓
ИМ	→	→	↔	↔	↔	↔
Большое кровотечение	↓	↔	↔	↓	↓	↓
Большое или клинически значимое кровотечение	NA	NA	↔	↓	↓	↓
ВЧК	↓	↓	↓	↓	↓	↓
ЖК кровотечение	↔	↑	↑	↔	↓	↑

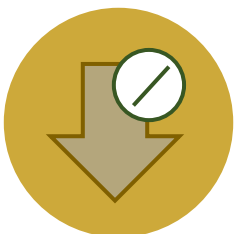
* У пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин; † у пациентов с 2 и более критериями: возраст >80 лет, масса тела <60 кг, или креатинин >133 мкмоль/л; ‡ у пациентов с любым из критериев: клиренс креатинина 30-50 мл/мин, масса тела 60 кг и менее, одновременное назначение верапамила или хинидина; § ишемический или неопределенный; || ТЭЛА

NA, нет данных; ↑, значимо повышен; ↓, значимо снижен; →, тренд к более высокому риску; ←, тренд к более низкому риску; ↔, отсутствие различий

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения

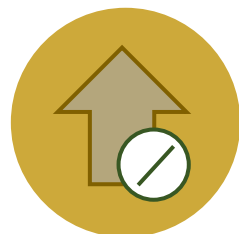


При снижении у пациента с ФП КлКр $\leq$ 50 мл/мин следует снизить дозу ривароксабана до 15 мг 1 раз в день

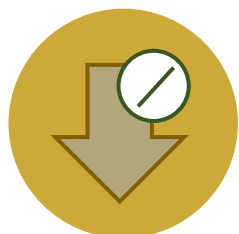


При наличии двух из трех критериев у пациента с ФП:

- Возраст $\geq$ 80 лет,
 - масса тела $\leq$ 60 кг
 - креатинин $\geq$ 133 мкмоль/л
- следует снизить дозу апиксабана до 2,5 мг 2 раза в день



При несоответствии пациента критериям снижения дозы (повышение КлКр, увеличение массы тела, отмена верапамила) дозу ПОАК следует увеличить до стандартного режима дозирования



У следующих пациентов с ФП:

- возраст $\geq$ 80 лет или
- одновременный прием верапамила

Следует снизить дозу дабигатрана до 110 мг 2 раза в день

Контроль ритма при ФП – минимизация симптомов, связанных с ФП и улучшение качества жизни

Необходимо обеспечить профилактику инсульта, контроль ЧСС и факторов сердечно-сосудистого риска (лечение ССЗ – upstream-терапия, включая модификацию стиля жизни, СОАС и др.)

Оценить наличие симптомов

Нет

Исключить адаптацию пациента к ограниченным функциональным возможностям

Восстановить СР для оценки симптомов

Симптомы обусловлены ФП

Да

Симптомы

Симптомы не связаны с ФП

Рассмотреть стратегию контроля ЧСС

Симптомы обусловлены ФП

Связь между ФП и симптомами неопределенная

- Восстановить СР для оценки симптомов
- ХМ ЭКГ при парокс. ФП для оценки симптомов во время пароксизма ФП

Симптомы обусловлены ФП

Контроль ритма (продолжение)

Факторы в пользу стратегии контроля ритма

- Молодой возраст
- Первый эпизод или непродолжительный анамнез
- Тахи-индуцированная кардиомиопатия
- Нормальный или незначительно увеличенный индекс объема ЛП/задержка предсердного проведения
- Отсутствие или единичные коморбидные заболевания и болезни сердца
- Труднодостижимый контроль ЧСС
- Эпизод ФП спровоцирован обратимым фактором (острым заболеванием)
- Предпочтения и выбор пациента

Преобладают факторы не в пользу контроля ритма



Модифицируемые факторы риска
Рассмотреть обращение к электрофизиологу



Повторно оценить факторы риска

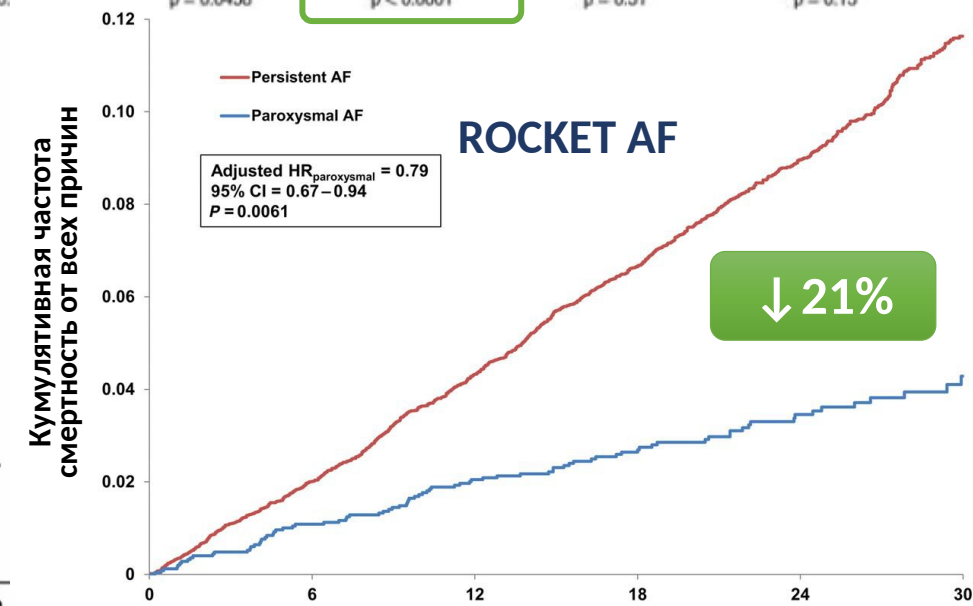
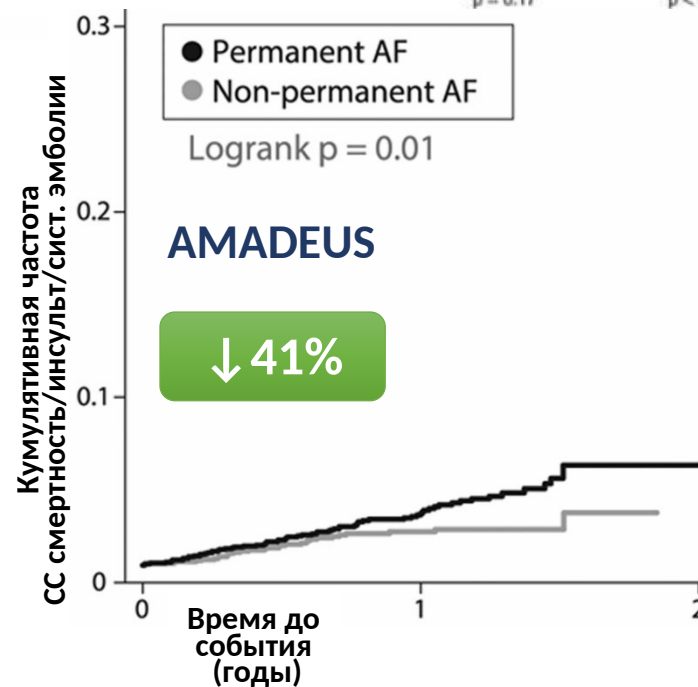
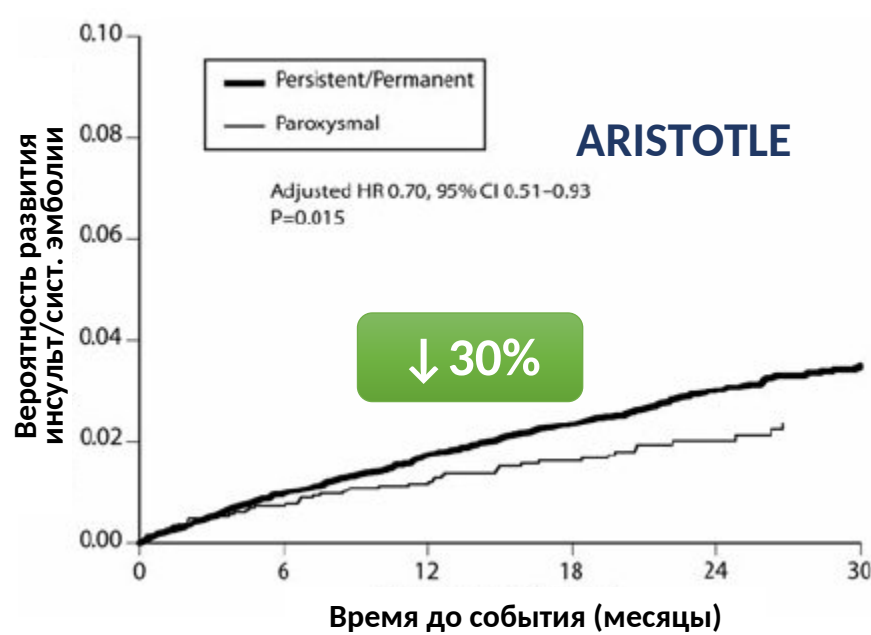
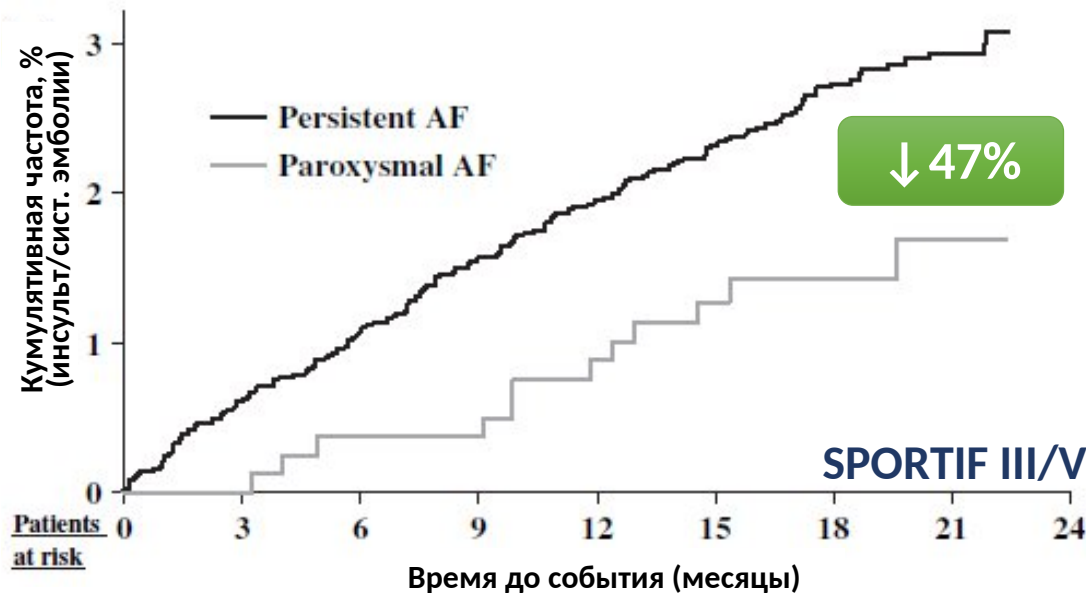
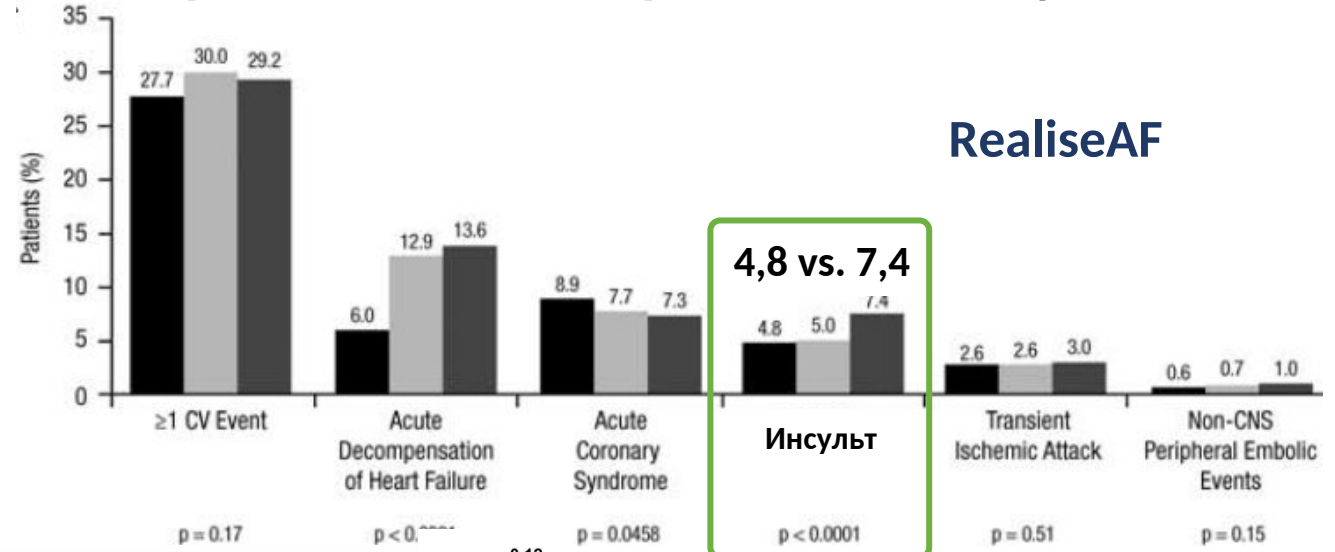
Преобладают факторы в пользу контроля ритма



Контроль ритма:
Антиаритмики
Изоляция легочных вен
Хирургическая абляция
Торакоскопическая абляция

Бремя ФП – прогноз пациентов

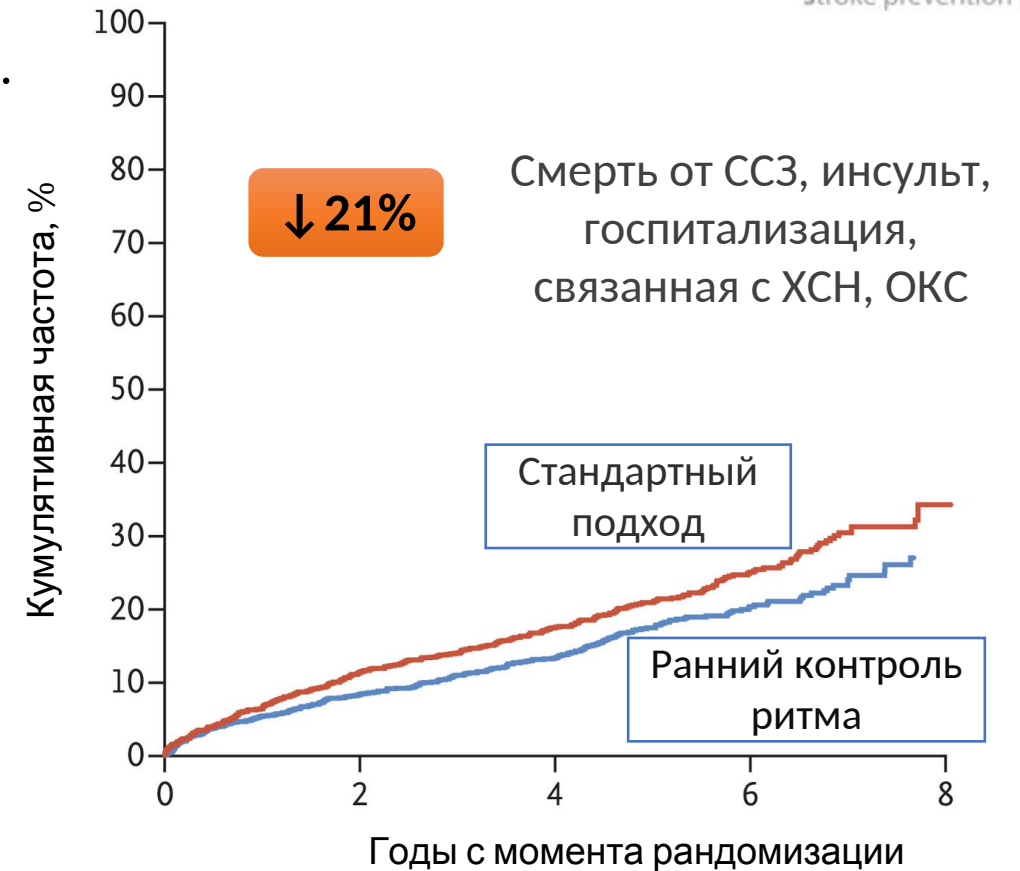
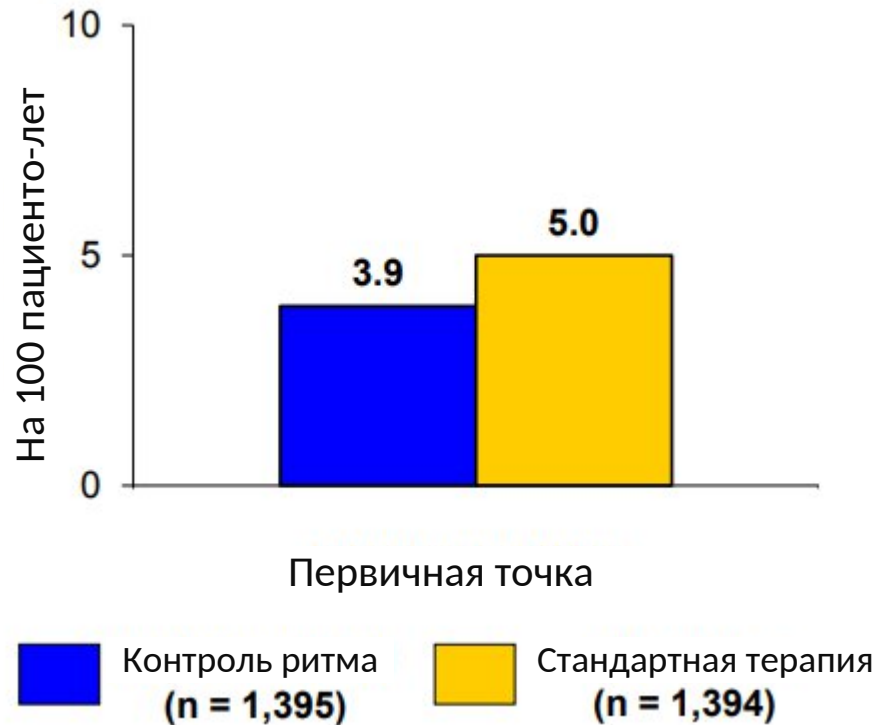
RealiseAF



Ранний контроль ритма (EAST-AFNET 4)

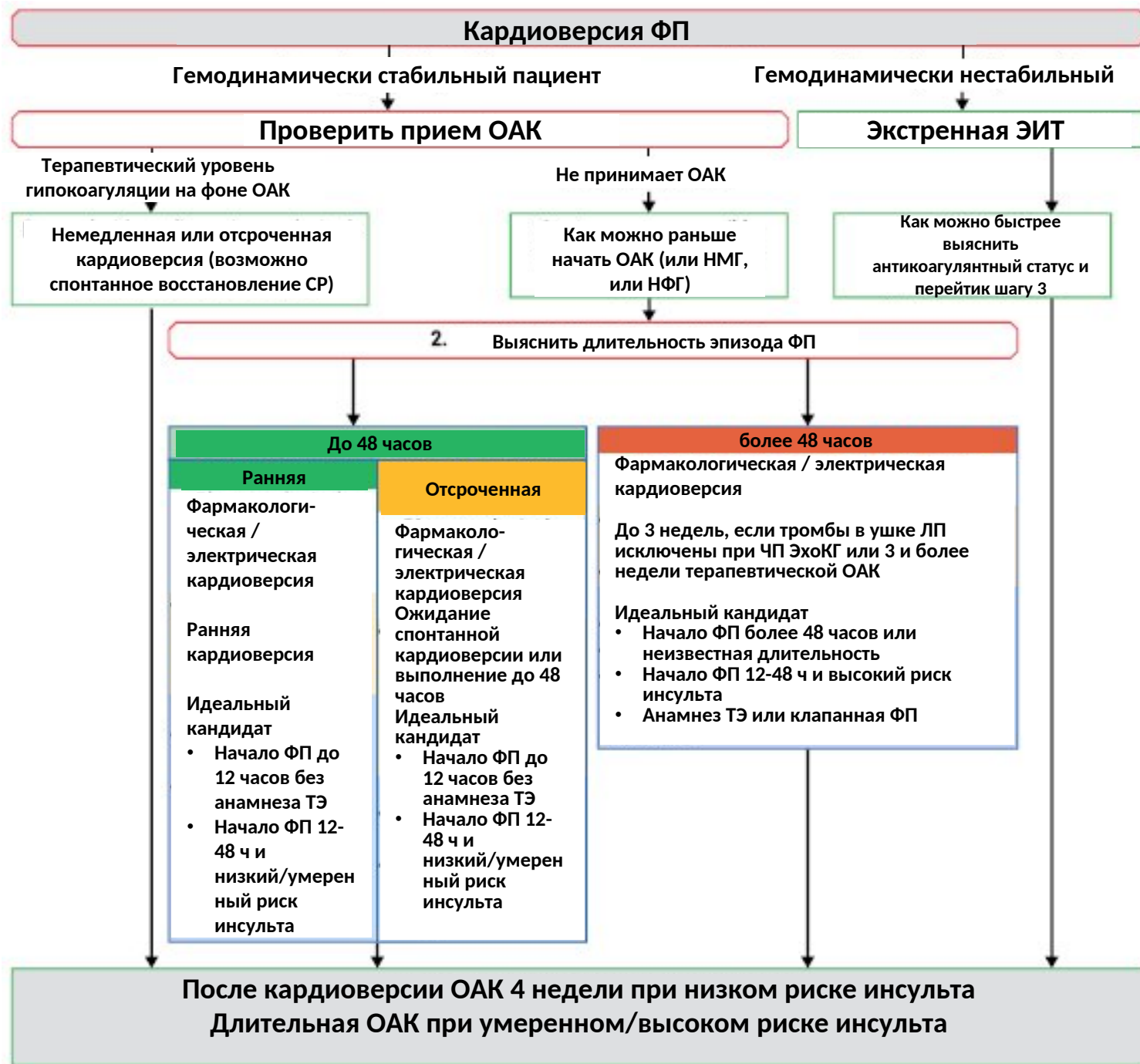


- Диагноз ФП до 1 года
- Антиаритмическая терапия, кардиоверсия, абляция vs. контроль ЧСС
- Наблюдение 5,1 лет



No. at Risk

Usual care	1394	1169	888	405	34
Early rhythm control	1395	1193	913	404	26



Эпизоды частого предсердного ритма (ЭЧПР) AHRE (atrial high rate episodes)

- <20-30 секунд/сутки – незначимые
- ≥ 5 -6 минут/сутки – ассоциированы с трансформацией в клиническую ФП, ишемическим инсультом, сердечно-сосудистыми событиями и смертью от сердечно-сосудистых заболеваний
- Риск ниже, чем у пациентов с клинической ФП



Toennis et al. Europace. 2023;25(7):euad166.

Hindricks et al. Eur Heart J. 2021;42(5):373-498.

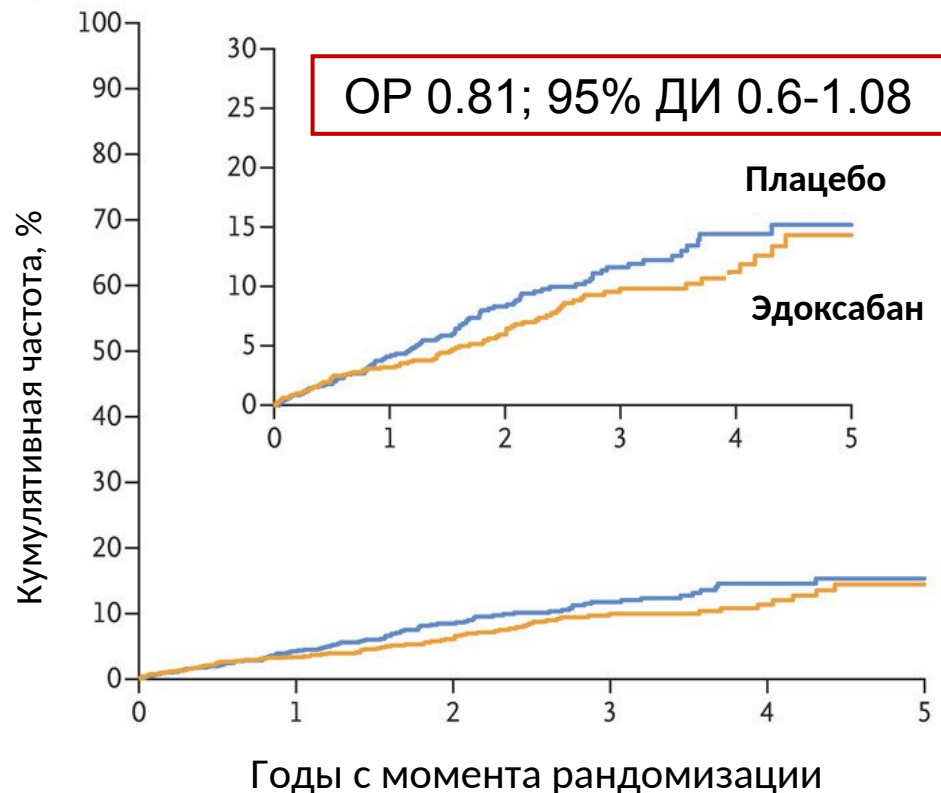
Эпизоды частого предсердного ритма (ЭЧПР) АНРЕ (atrial high rate episodes)



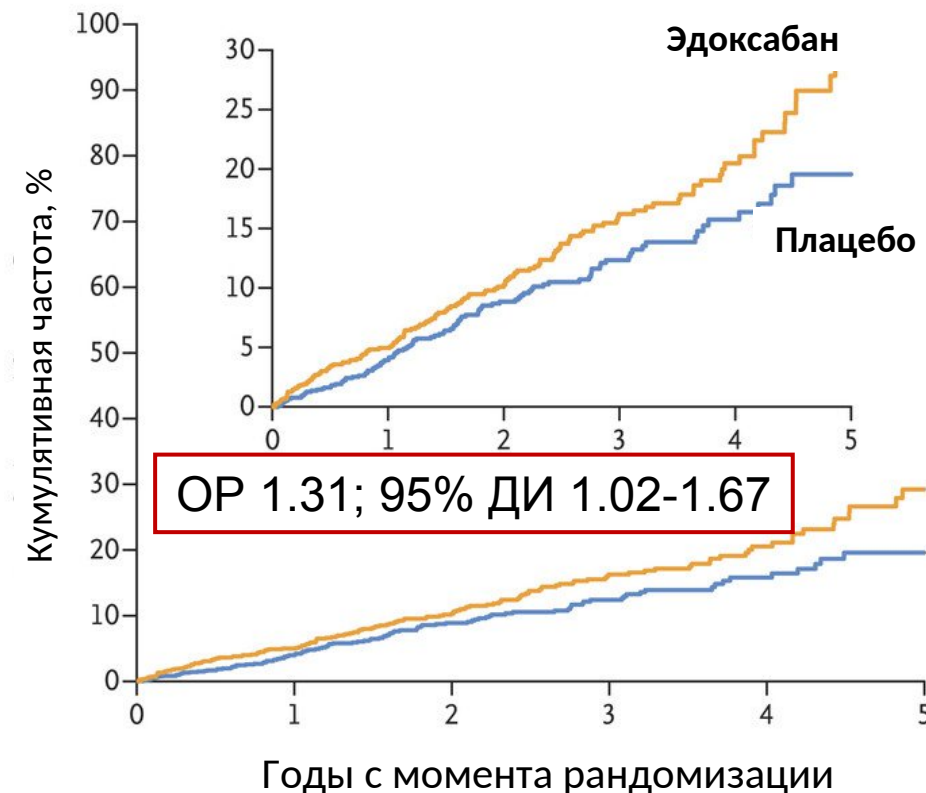


- 2536 пациентов, средний возраст 78 лет
- Средняя длительность AHRE 2,8 часа, медиана CHA₂DS₂-VASc 4
- Наблюдение 21 месяц (завершено преждевременно)

Инсульт, системная эмболия или смерть от ССЗ



Большое кровотечение или смерть от всех причин

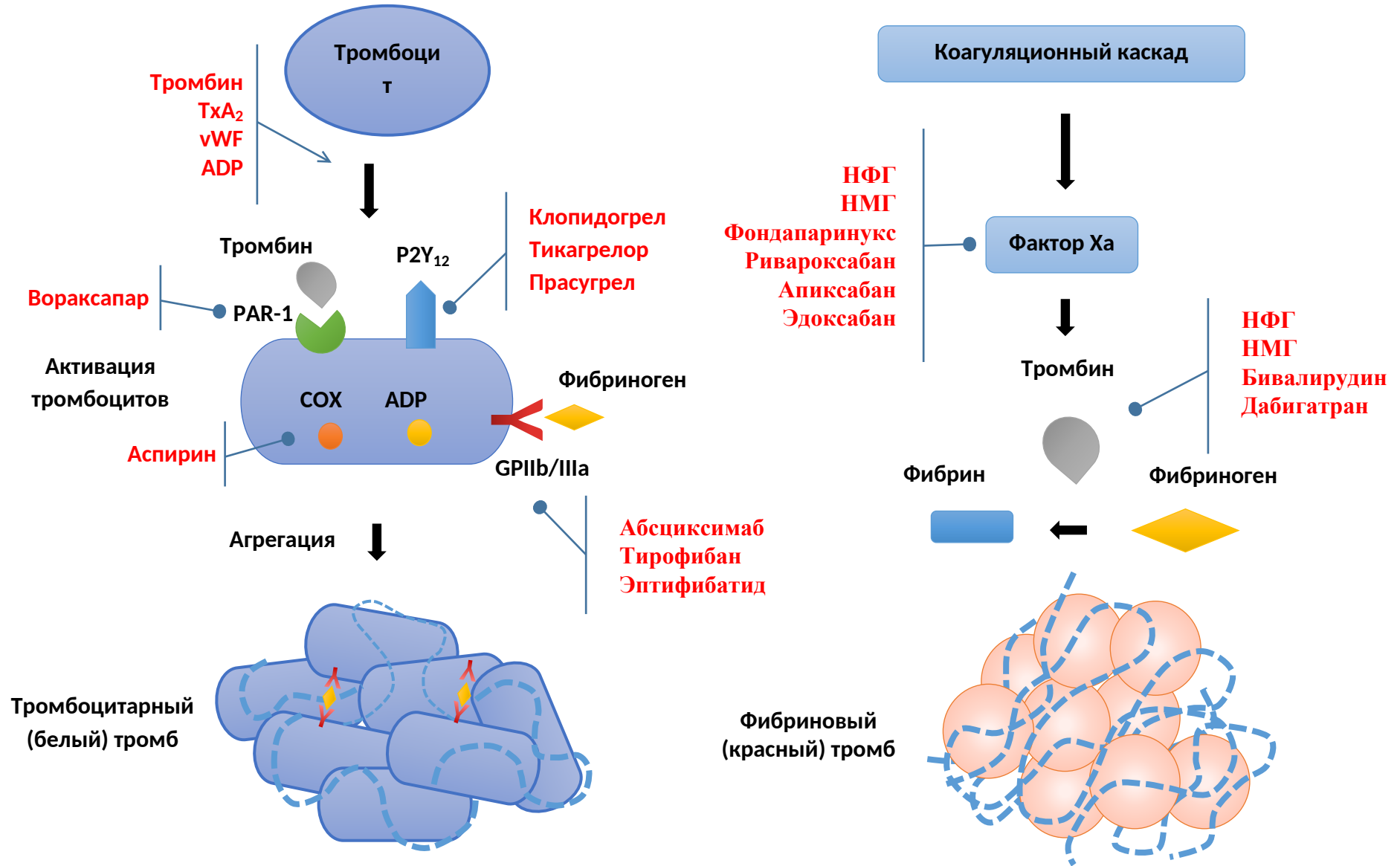


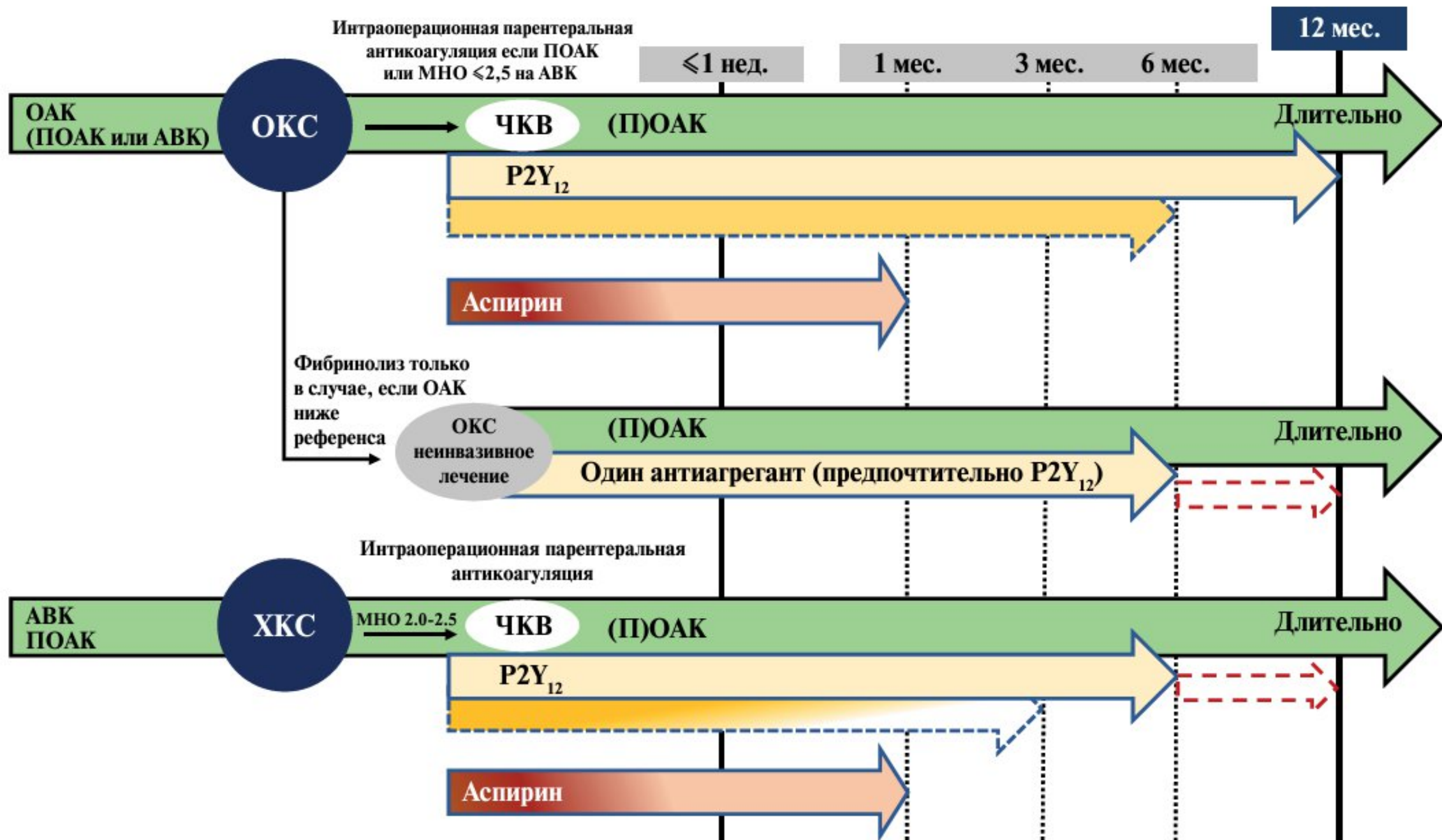
- Частота первичной точки эффективности 3.2% в группе эдоксабана и 4.0% в группе плацебо (за 1 пациенто-год)
- Частота больших кровотечений 5.9% в группе эдоксабана и 4.5% в группе плацебо (за 1 пациенто-год), частота инсульта ≈1% в год в обеих группах
- Трансформация в клиническую ФП - 18.2% (всего), 8.7% за 1 пациенто-год

Риск инсульта – оценка в динамике



Механизмы тромбообразования и антитромботическая терапия





Факторы риска тромбоза

- СД
- Анамнез ОКС, рецидивирующее течение ИМ, повторный ИМ
- Многососудистое поражение
- Облитерирующий атеросклероз артерий НК
- Раннее развитие ИБС или быстро прогрессирующее (до 45 лет или новая АСБ в течение 2 лет)
- ХБП рСКФ<60 мл/мин
- Многососудистое стентирование
- Сложные варианты реваскуляризации (ствол, бифуркационные, хронические окклюзии, единственная артерия)
- Анамнез тромбоза стента на фоне терапии
- Особенности ЧКВ (раскрытие стента, диссекция, протяженность)

Пути снижения риска геморрагических осложнений

- Лучевой доступ
- Ингибиторы протонной помпы
- Неиспользование НФГ при МНО более 2,5 на фоне АВК
- Назначение аспирина, P2Y12 только после наличия данных об анатомии коронарного русла
- GP IIb/IIIa только в случае осложнений ЧКВ
- Сокращение длительности комбинированной антитромботической терапии

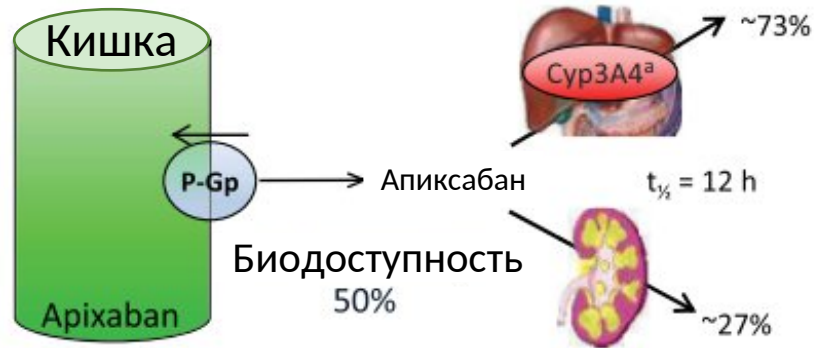
Лекарственные взаимодействия прямых ОАК

Принимаемые препараты	Дабигатран	Апиксабан	Эдоксабан	Ривароксабан
	Концентрация препарата в плазме крови			
P-gp субстрат + CYP 3A4/взаимодействие	Да	Да	Да	Да
Антиаритмические препараты				
Амиодарон	↑+12–60%	Достоверных данных нет	↑+40%	Минимальный эффект
Дигоксин	Не установлено	Не установлено	Не установлено	Не установлено
Дилтиазем	Не установлено	↑+40%	Нет данных	Не изменяет
Дронедарон	↑+70–100% (США: 2×75 мг при ККр 30–50 мл/мин	Необходима осторожность	↑+85%	Необходимо избегать
Хинидина сульфат	↑+53%	Нет данных	↑+77% не требует снижения дозы	Степень влияния неизвестна
Верапамил	↑+12–180% многоплановое	Нет клинического подтверждения	+53% не требует снижения дозы	Нет эффекта
Аторвастатин	Нет соответствующих подтверждений	Нет подтвержденных данных	Нет эффекта	Нет эффекта
Тикагрелол	+25% (нагрузочная доза через 2 ч, только для дабигатрана)	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Кларитромицин	↑+15–20%	↑+60%	↑+90%	↑+54%
Эритромицин		↑+30%		↑+34%
Рифампицин	–↓66%	–↓54%	–↓35%	–↓50%
Антиретровирусные препараты	Нет данных	Значительно повышает концентрацию	Нет данных	↑+153%
Флуконазол	Нет данных	Нет данных	Нет данных	↑+42% (при регулярном приеме)
Интраконазол, кетоконазол, вориконазол	↑+140–150% (США: 2×75 мг, если ККр 30–50 мл/мин	↑+100%	↑+87–95% (снизить дозу на 50%)	↑+160%
Посаконазол				
Напроксен	Нет данных	↑+55%	Эффект не подтвержден	Нет данных
H ₂ -блокаторы, блокаторы протонной помпы, антациды	–↓12–30%	Нет эффекта	Нет эффекта	Нет эффекта
Возраст ≥80 лет				
Возраст ≥75 лет				
Масса тела ≤60 кг				
Функция почек (повышает концентрацию препарата в плазме крови!)	См. табл. 4			
Другие ситуации повышающие риск кровотечения	• Сочетанный прием с антитромбоцитарными препаратами; системная терапия стероидами; прочие антикоагулянты • Желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе • Дополнительные вмешательства при критических состояниях (головной мозг, глаза) • Состояние после недавнего кровотечения или его предпосылки (анемия, тромбоцитопения)			

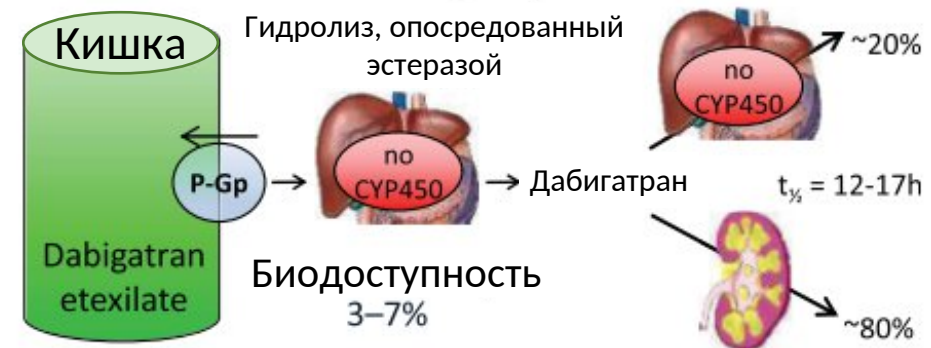
Адаптировано Steffel et al.
Europace. 2018;20(8):1231-1242.

Фармакокинетика ПОАК

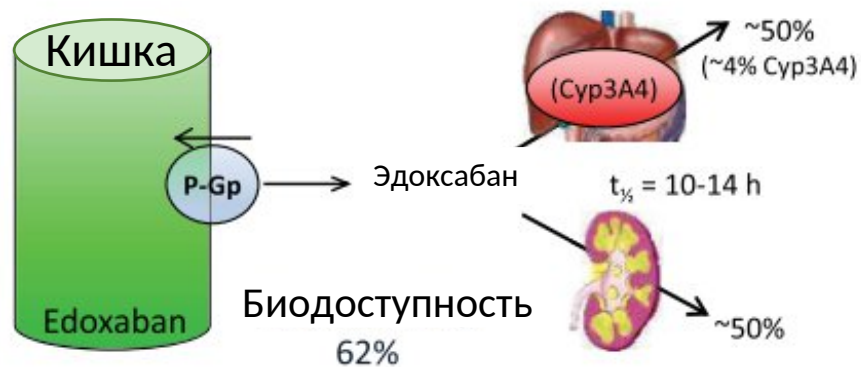
Апиксабан



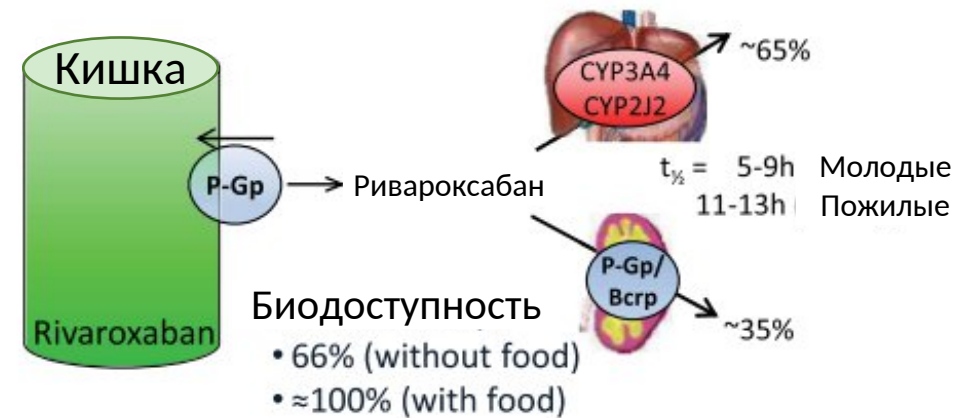
Дабигатран



Эдоксабан



Ривароксабан



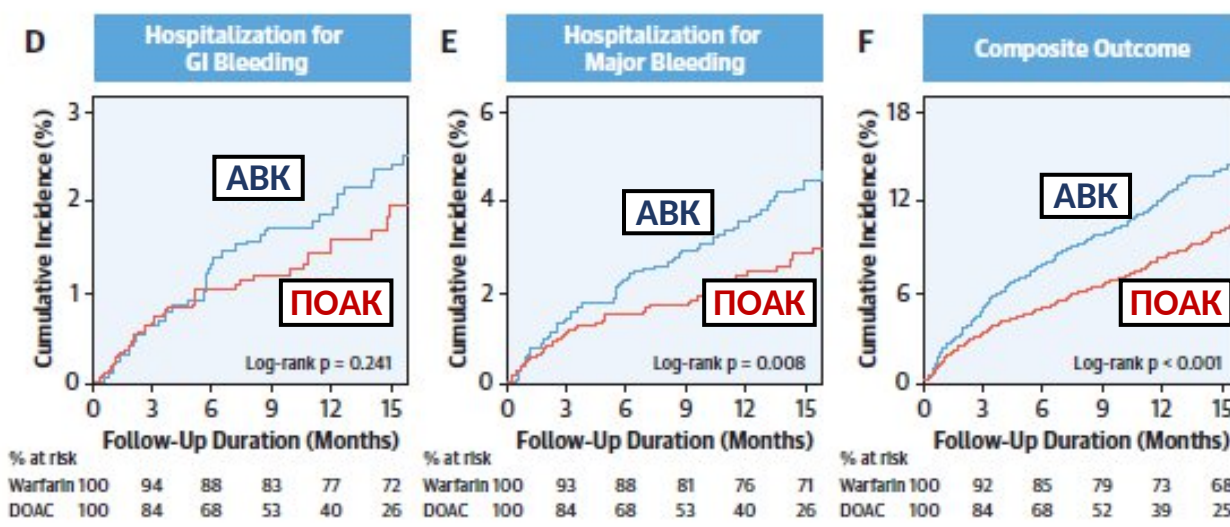
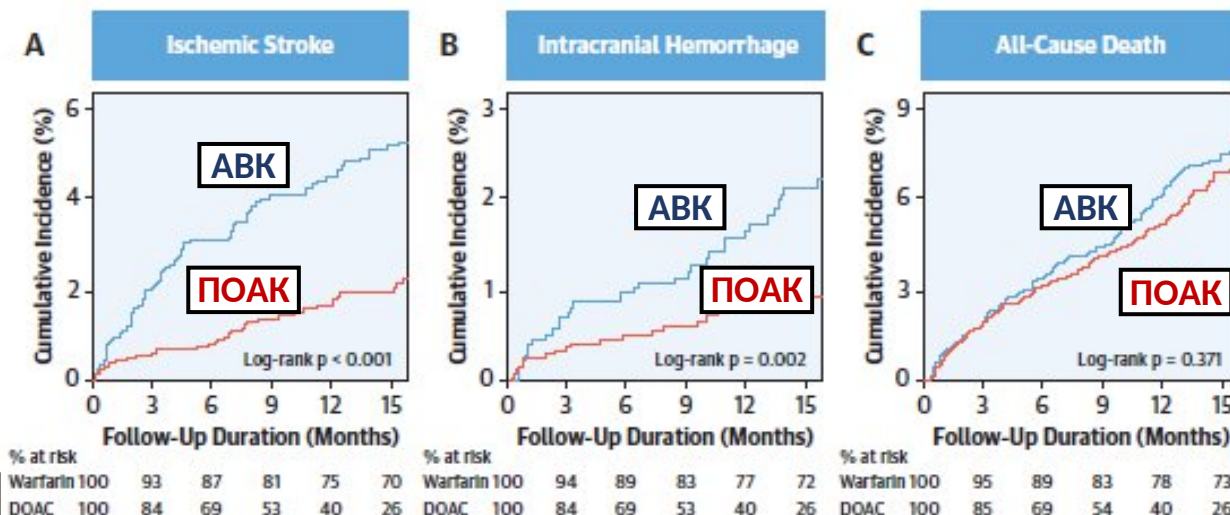
Назначение прямых ОАК у пациентов с нарушением функции печени

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

12778 пациентов, получающих варфарин
и 24575 пациентов, получающих ПОАК
4942 пациента со значимым активным заболеванием печени (цирроз,
вирусный гепатит, или АЛТ >2х верхнего значения нормы)

Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Liver Disease

So-Ryoung Lee, MD,^{1,2*} Hyun-Jung Lee, MD,^{3,4*} Eue-Keun Choi, MD, PhD,⁵ Kyung-Do Han, PhD,⁶ Jin-Hyung Jung, BS,⁷ Myung-Jin Cha, MD,⁸ Seil Oh, MD, PhD,⁹ Gregory Y.H. Lip, MD^{10,11}





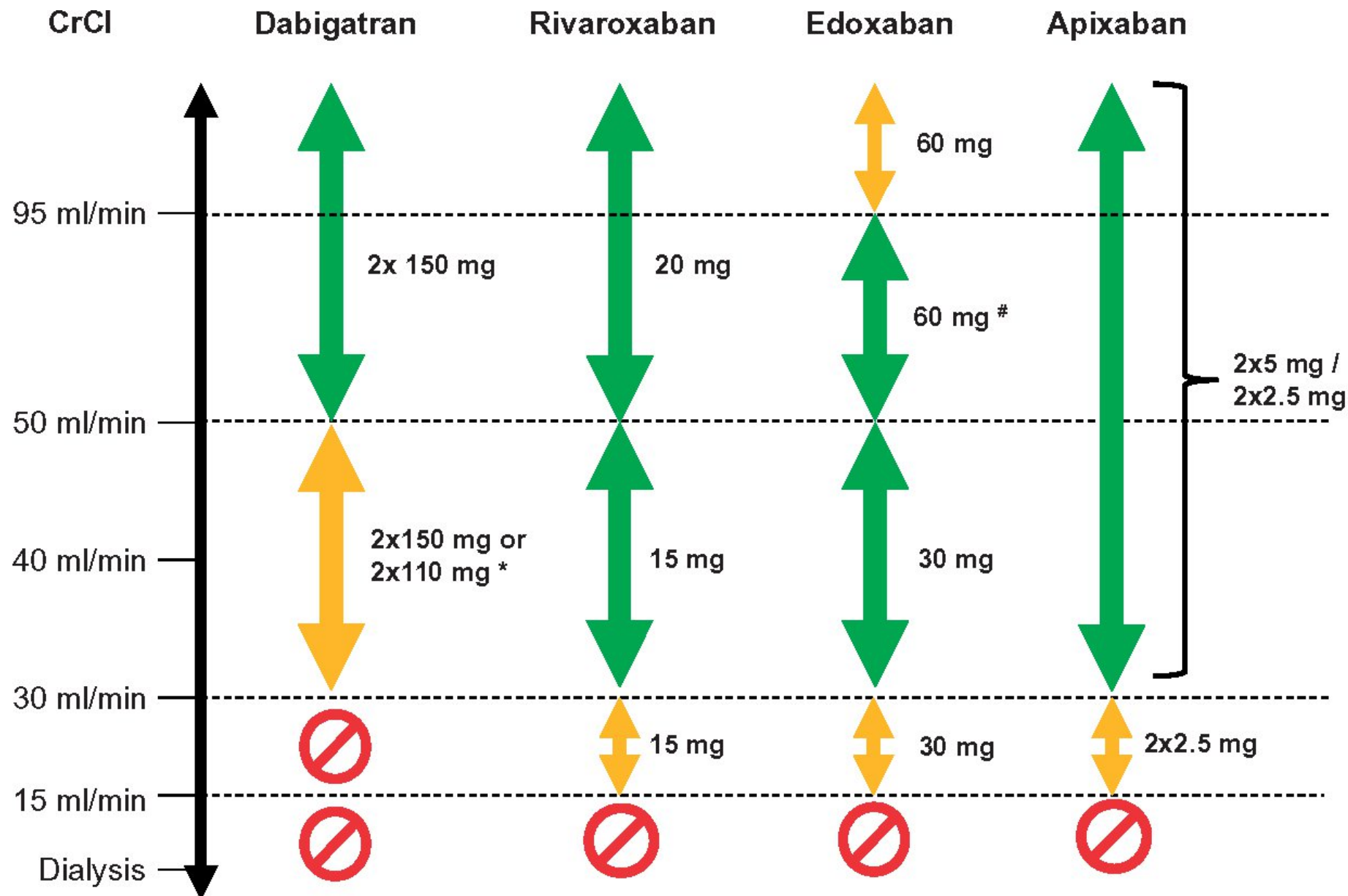
- Пациентам с ФП рекомендован регулярный контроль функции почек, даже при отсутствии диагноза ХБП
- Для выбора дозы ПОАК следует оценивать функцию почек с помощью формулы Кокрофта-Голта

Практические рекомендации Европейской ассоциации аритмологов (EHRA) по применению прямых ОАК у пациентов с ФП

Частота контроля функции почек	Группы пациентов, получающие ОАК
Ежегодно	Все пациенты с ФП
1 раз в «КлКр/10» месяц	Пациенты с ФП и $\text{КлКр} \leq 60 \text{ мл}\backslash\text{мин}$
Как минимум 1 раз в 4 месяца	Пациенты ≥ 75 лет (особенно при терапии дабигатраном) или у хрупких пациентов [#]
По потребности	Каждый раз при подозрении на ухудшение функции почек: • инфекция • использование нефротоксичных сопутствующих препаратов • признаки гиповолемии и дегидратации

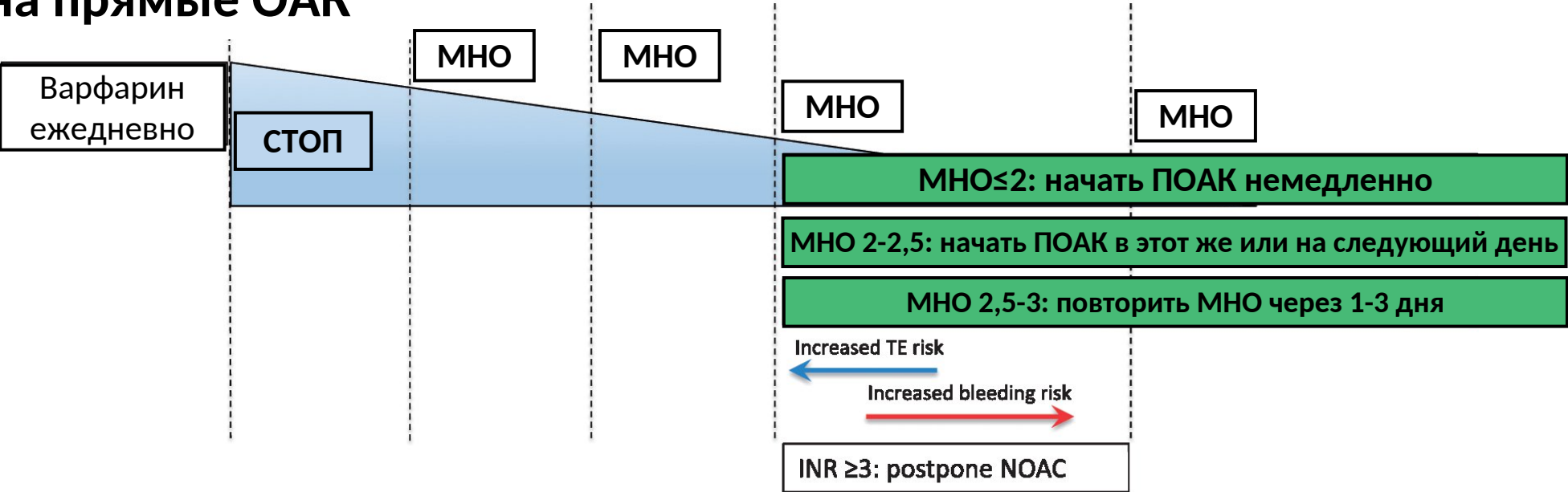
[#] – Определяется при наличии 3 или более критериев: беспричинная потеря веса; жалобы на утомляемость; снижение мышечной силы рук; замедленная ходьба или низкая физическая активность

Дозирование прямых ОАК в зависимости от pCKФ

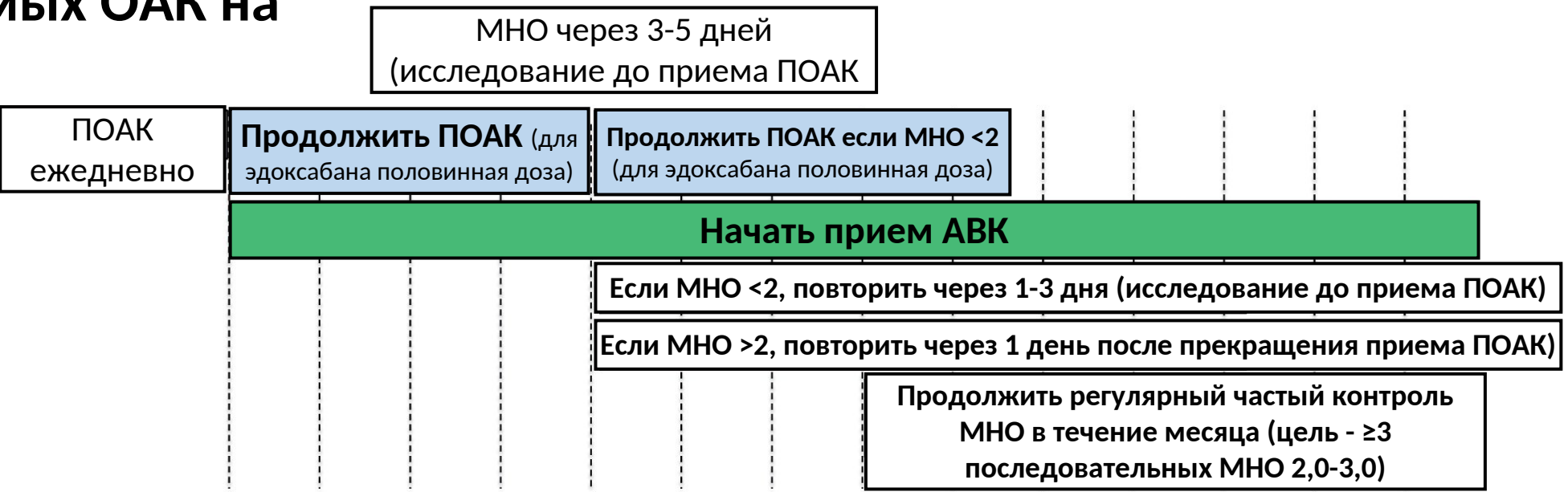


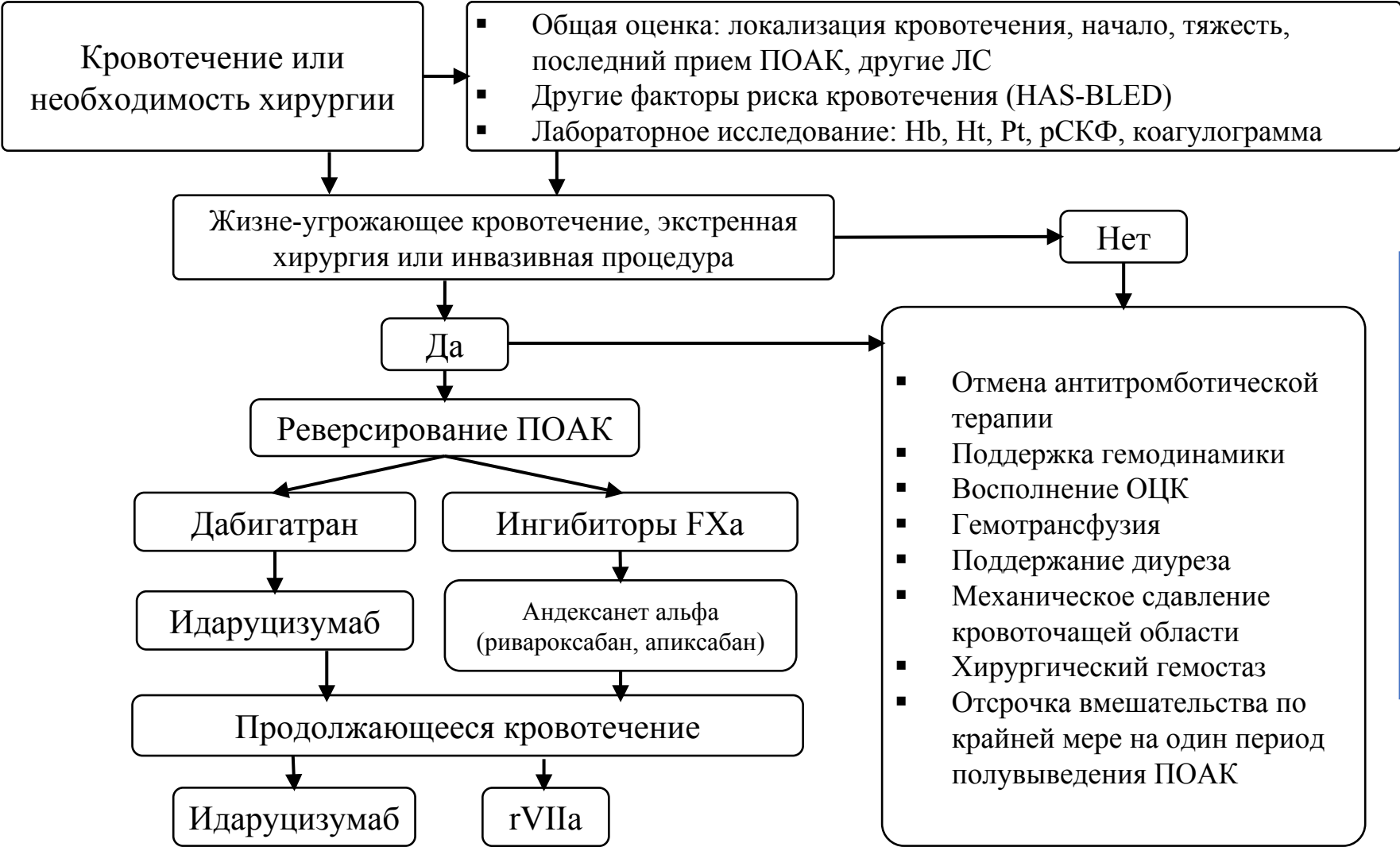
Steffel et al. Europace.
2018;20(8):1231-1242.

Переход с АВК на прямые ОАК



Переход с прямых ОАК на АВК





- Активированный уголь (при приеме ПОАК не более 2 ч назад)
- гемодиализ (дабигатран)
- СЗП (антагонисты FXa)
- концентрат протромбинового комплекса