

Таблица 11. Изменение эффектов прямых оральных антикоагулянтов при межлекарственных взаимодействиях (EHRA-2021)

Препарат	Механизм	Дабигаатран	Апиксабан	Эдоксабан	Ривароксабан
Субстрат Р-гликопротеина		Да	Да	Да	Да
Субстрат СУР3А4		Нет	Да (~25%)	Нет (<4%)	Да (~18%)
Антиаритмические препараты					
Амиодарон	Ингибитор СУР3А4, СУР1А2, СУР2С9, СУР2D6 и Р-гликопротеина	↑	Неизвестно	↑	↑ (Слабо)
Дигоксин	Конкурент Р-гликопротеина	Без эффекта	Без эффекта	Без эффекта	Без эффекта
Дилтиазем	Ингибитор СУР3А4	Без эффекта	↑	Неизвестно	↑ (слабо)
Хинидин	Ингибитор СУР3А4 и Р-гликопротеина	↑	Неизвестно	↑	↑ (Степень не известна)
Верапамил	Слабый ингибитор СУР3А4; конкурент за Р-гликопротеин	↑	Неизвестно	↑	↑(Слабо)
Статины (аторвастатин)	Ингибитор СУР3А4	↑ Нет значимых взаимодействий	Неизвестно	Без эффекта	Без эффекта

Тикагрелол	Ингибитор Р-гликопротеина	↑	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Антибактериальные препараты						
Кларитромицин и эритромицин	Умеренный ингибитор СУР3А4; конкурент за Р-гликопротеин	↑	↑	↑	↑	↑
Изониазид	Ингибитор СУР2С9	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Метронидазол	Ингибитор СУР1А2 и СУР2С9	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Хинолоны (ципрофлоксацин)	Сильный ингибитор СУР1А2	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Рифампицин	Индуктор СУР3А4 и СУР2С9	↓	↓	↓	↓	↓
Триметоприм/сульфаметоксазол	Ингибитор СУР3А4	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Противовирусные препараты						
Ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир)	Ингибитор СУР3А4; конкурент за Р-гликопротеин/BCRP	Переменное ↑↓	↑↑ Неизвестно	↑↑ Неизвестно	Нет Данных	↑↑



СОДЕРЖАНИЕ

Авторский коллектив	3
Список сокращений и условных обозначений	6
Предисловие	8
Фибрилляция предсердий: эпидемиология, этиология и патогенез развития тромбоэмболических осложнений	9
Оценка риска тромбоэмболических осложнений	16
Оценка риска геморрагических осложнений	19
Абсолютные противопоказания к антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий	22
Выбор прямого орального антикоагулянта при фибрилляции предсердий	23
Основные подходы к профилактике тромбоэмболических событий при назначении антикоагулянтов пациентам с фибрилляцией предсердий	24
Режимы дозирования: полные и сниженные дозы прямых оральных антикоагулянтов для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий	27
Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, которым планируется проведение кардиоверсии	28
Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, которым планируется проведение катетерной абляции	30
Назначение антикоагулянтов пациентам с фибрилляцией предсердий после острого коронарного синдрома и/или чрескожного коронарного вмешательства	31
Тактика назначения прямых оральных антикоагулянтов при вторичной профилактике ишемического инсульта/ транзиторной ишемической атаки	37
Назначение прямых оральных антикоагулянтов после геморрагического инсульта	40

Применение прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с высоким риском кровотечений	43
Периоперационное ведение пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих терапию прямыми оральными антикоагулянтами	46
Прямые оральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью	50
Прямые оральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий и поражением клапанов сердца	51
Прямые оральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек	52
Прямые оральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий и хроническими заболеваниями печени	55
Прямые оральные антикоагулянты у очень пожилых пациентов (75 лет и старше) с фибрилляцией предсердий	57
Прямые оральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском падений	58
Прямые оральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий и тромбоцитопенией	59
Прямые оральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий и дефицитом/избытком массы тела	61
Прямые оральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий и онкологическими заболеваниями	64
Прямые оральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий и одним дополнительным фактором риска развития инсульта	66
Клинические задачи	84
Эталоны ответов к клиническим задачам	88
Список литературы	89
Приложение. Краткое описание рандомизированных клинических исследований прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий	92



ПРЕДИСЛОВИЕ

Лечение пациентов в настоящее время — очень непростая задача для врача, который хочет использовать в своей практике новейшие алгоритмы, схемы и рекомендации. Далек не все клинические рекомендации быстро переводятся на русский язык, а полнотекстовые документы представлены зачастую на более чем сотне страниц, поэтому поиск ответа на имеющийся клинический вопрос может занимать очень много времени.

Авторский коллектив решил облегчить эту задачу и подготовить «микст» из удобных в работе алгоритмов, подходов, таблиц и схем, которые бы помогали клиницисту быстро принимать клиническое решение о назначении и выборе антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий. В основу данного издания легли рекомендации Европейского общества кардиологов European Society of Cardiology — ESC 2020 г. и Европейской ассоциации сердечного ритма (European Heart Rhythm Association — EHRA) 2021 г. Надеемся, что наша книга станет настольным путеводителем по антикоагулянтной терапии для тех, кто желает лечить своих пациентов с фибрилляцией предсердий эффективно и безопасно.

Д.А. Напалков



ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Определение фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) является суправентрикулярной тахикардией, характеризующейся нескоординированной электрической активностью предсердий и, как следствие, их неэффективным сокращением.

Электрокардиографические (ЭКГ) характеристики ФП:

- нерегулярные интервалы $R-R$ (если атриовентрикулярное проведение не нарушено);
- отсутствие четких волн P ;
- нерегулярная активность предсердий.

В настоящее время ФП подразделяют на клиническую и субклиническую ФП. К клинической ФП относят симптомную или асимптомную ФП, зафиксированную на ЭКГ. Для постановки диагноза ФП должна быть зарегистрирована на 12-канальной ЭКГ, а длительность нарушения ритма сердца составлять более 30 с. Субклиническая ФП может диагностироваться у пациентов без симптомов, связанных с ФП, у которых клиническая ФП не была ранее выявлена (например, наличие эпизодов частого предсердного ритма по данным имплантируемых или внешних кардиомониторов).

Эпидемиология фибрилляции предсердий

На сегодняшний день фибрилляция предсердий встречается у 2–4% людей в популяции [1]. С учетом увеличения продолжительности жизни в ближайшее время ожидается прирост данного показателя примерно в 2,3 раза. Социально-экономическая значимость фибрилляции предсердий определяется в основном большим числом неблагоприятных исходов, связанных с данным заболеванием. В настоящее время установлено, что ФП является прогностически неблагоприятной аритмией (рис. 1).

Современная классификация фибрилляции предсердий

В настоящее время выделяют следующие подтипы ФП: **впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая и постоянная** (рис. 2, 3). Данные формы ФП являются








	<p>Смерть — 1,5–3,5-кратное увеличение.</p> <p>Причины: сердечная недостаточность, коморбидные состояния и инсульт</p>
	<p>Инсульт — 20–30% от всех ишемических инсультов, 10% от криптогенных инсультов.</p> <p>Механизм развития: кардиоэмболический, атеротромботический, связанный с сопутствующим атеросклерозом</p>
	<p>Дисфункция левого желудочка/сердечная недостаточность — у 20–30% пациентов с ФП.</p> <p>Механизм развития: тахисистолия, нерегулярное сокращение желудочков или развитие ФП на фоне ХСН</p>
	<p>Когнитивные нарушения/сосудистая деменция — 1,4–1,6 HR (у пациентов без инсультов в анамнезе).</p> <p>Механизм развития: повреждение белого вещества, воспаление, гипоперфузия, микроэмболии</p>
	<p>Депрессия — у 16–20% пациентов (вплоть до суицидальных попыток).</p> <p>Механизм развития: тяжелое течение и снижение качества жизни, побочные действия препаратов</p>
	<p>Качество жизни: более 60% пациентов со сниженным качеством жизни. Ассоциируется с тяжелым течением ФП, коморбидной патологией, функциональными, психологическими особенностями</p>
	<p>Госпитализация — 10–40% частоты ежегодных госпитализаций. Ассоциируется с ХСН, ИМ или симптоматической ФП, осложнениями терапии</p>

Рис. 1. Фибрилляция предсердий и ее роль в структуре сердечно-сосудистых заболеваний (адаптировано из [1]): ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИМ — инфаркт миокарда



Рис. 2. Современная классификация фибрилляции предсердий (ФП): ЧСС — частота сердечных сокращений

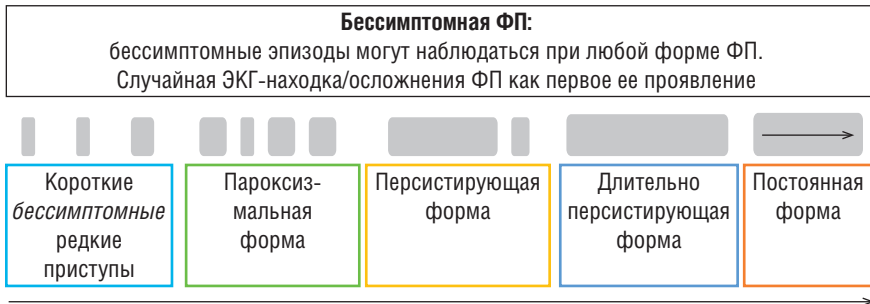


Рис. 3. Эволюция форм фибрилляции предсердий (ФП)

последовательными стадиями течения заболевания, что означает возможность перехода со временем одного варианта ФП в другой.

Больше **не используют** следующие термины: *идиопатическая* (у каждой ФП, как правило, есть причина), *клапанная/неклапанная* [наличие легкого и умеренного изменения клапанов сердца позволяет назначать прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), поэтому термин «клапанная» ФП может вводить в заблуждение] и *хроническая* ФП.

Этиология фибрилляции предсердий

Среди этиологических факторов возникновения ФП можно выделить четыре основные группы:

- сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ);
- заболевания органов дыхания;
- эндокринная патология;
- прочие факторы.

ФП ассоциируется с различными ССЗ, которые создают субстрат для возникновения и сохранения/рецидивирования аритмии. К ним относят как функциональные расстройства, так и структурные заболевания сердца (рис. 4).

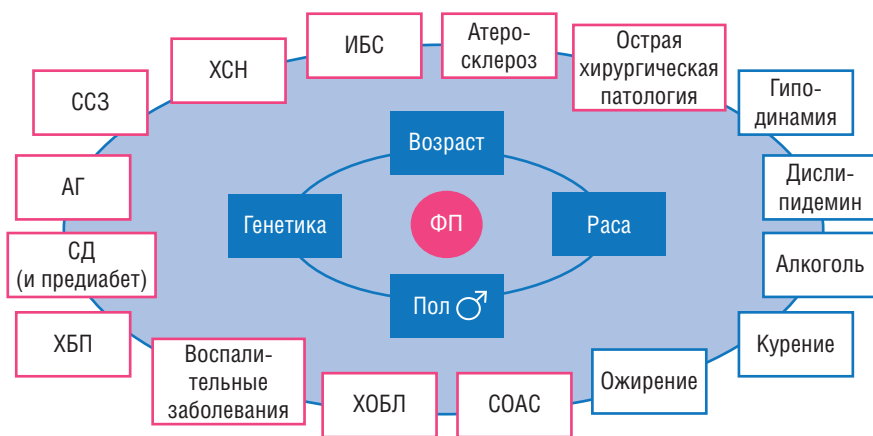


Рис. 4. Этиологические факторы развития фибрилляции предсердий (адаптировано из [1]): АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СОАС — синдром обструктивного апноэ сна; ХБП — хроническая болезнь почек; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; СД — сахарный диабет; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

Под структурными заболеваниями сердца понимают различные анатомические и патологические состояния приобретенного или врожденного характера, касающиеся миокарда, перикарда, клапанного аппарата и крупных сосудов сердца.

- Клинически выраженная сердечная недостаточность II–IV ФК по NYHA наблюдается у 30% больных с ФП, а ФП — у 30–40% пациентов с сердечной недостаточностью (в зависимости от причины и тяжести заболевания).
- Ишемической болезнью сердца страдают, по крайней мере, 20% больных с ФП. При этом остается неясным, предрасполагает ли неосложненная ишемическая болезнь сердца (ИБС) к возникновению ФП (за счет ишемии предсердий) и каким образом наличие ФП влияет на коронарную перфузию.
- Кардиомиопатии сопровождаются повышением риска развития ФП, особенно у молодых людей. У 10% больных с ФП обнаруживают относительно редкие кардиомиопатии, включая так называемые электрические, обусловленные мутациями генов, приводящих к нарушениям электрических процессов в сердце.

Патогенез фибрилляции предсердий

В патогенезе ФП необходимо выделить три ключевых звена (рис. 5):

- патологический автоматизм отдельных участков миокарда предсердий;
- ремоделирование и, следовательно, нарушение путей проведения потенциала действия по миокарду;
- возникающие вследствие этого множественные кольцевые или спиральные патологические циклы.

В качестве источника патологического возбуждения чаще всего выступают зоны миокарда в устье легочных вен. В некоторых случаях, благодаря этому, удается разорвать цепь патогенеза при радиочастотной абляции данных участков.

Ремоделирование миокарда может происходить по различным причинам, как «внутренним» (например, гибель кардиомиоцитов в следствие ишемии), так и внешним (активация ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы). В конечном итоге все эти процессы приводят к формированию участков замедленного проведения импульса, являющихся основой классической схемы re-entry-циклов.

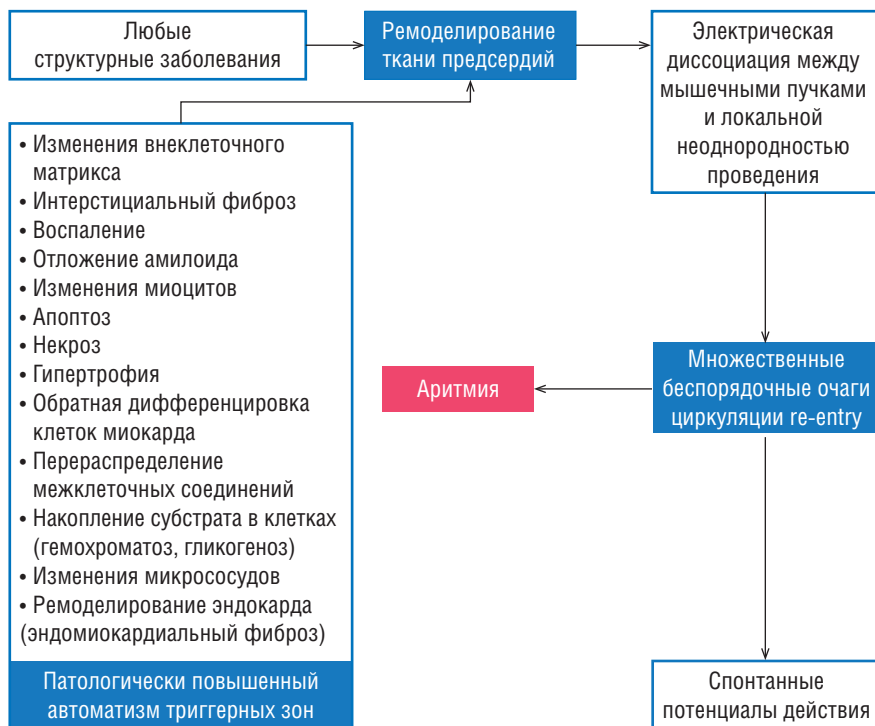


Рис. 5. Патогенез фибрилляции предсердий

Среди всех возможных исходов наиболее опасными с точки зрения летальности и сохранения качества жизни пациента являются тромбоэмболические осложнения (ТЭО): среди всех ишемических инсультов ФП лежит в основе более 20% от их числа без учета криптогенных инсультов, при которых причина остается не установленной. В среднем среди пациентов с ФП риск развития ишемического инсульта повышается примерно в 5 раз.

В основе механизма развития ТЭО при ФП лежит нарушение скоординированного сокращения предсердий и, следовательно, их насосной функции (рис. 6). В результате этого в полости предсердий формируются патологические турбулентные потоки крови, особенно выраженные в области ушка левого предсердия из-за его сложного анатомического строения. Турбулентные потоки повышают вероятность

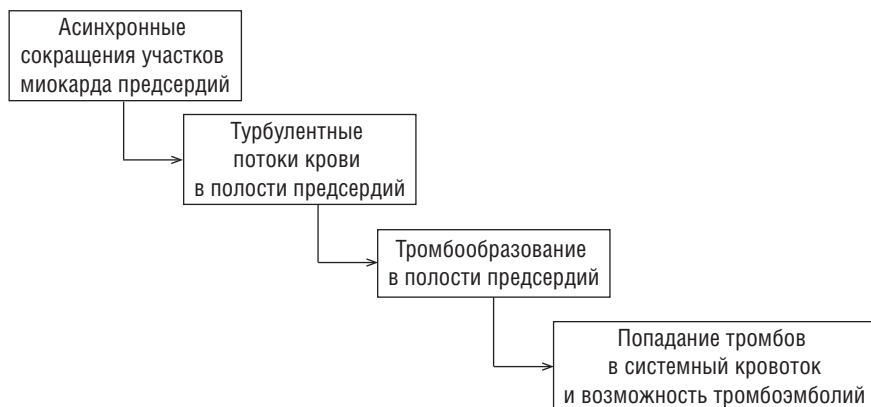


Рис. 6. Патогенез тромбообразования при фибрилляции предсердий

тромбообразования в полости предсердия. В дальнейшем сформировавшиеся тромбы и их фрагменты могут попадать в системный кровоток и приводить к эмболиям, в том числе и в центральной нервной системе (ЦНС).



ОЦЕНКА РИСКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

- Пациенты ФП в среднем имеют в 5 раз больший риск развития инсульта, чем пациенты без ФП, однако все зависит от индивидуального риска [3].
- При постоянной или персистирующей ФП риск развития ТЭО в 1,38 раза выше, чем при пароксизмальной [4].

Оценка риска тромбоэмболических осложнений с помощью шкалы CHA₂DS₂-VASc и определение показаний к антикоагулянтной терапии

Для определения риска возникновения тромбоэмболических осложнений ТЭО, необходимо рассчитать риски ТЭО с помощью шкалы CHA₂DS₂-VASc (рис. 7, табл. 1).

- При **0 баллов** по шкале CHA₂DS₂-VASc у пациентов с фибрилляцией предсердий постоянная антикоагулянтная терапия (АКГ) **не требуется**.
- При **2 баллах у женщин и 1 балле у мужчин** по шкале CHA₂DS₂-VASc при наличии фибрилляции предсердий возможно назначение антикоагулянтной терапии, но это решение принимается врачом индивидуально с оценкой пользы и рисков.
- При **3 и более баллах у женщин и 2 и более баллах у мужчин** по шкале CHA₂DS₂-VASc при наличии фибрилляции предсердий **всем пациентам рекомендовано применение ПОАК** [дабигатрана этексилата (далее — дабигатран), ривароксабана, апиксабана или эдоксабана] **либо варфарина** [с целевым международным нормализованным отношением (МНО) от 2 до 3].