



## Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий и коморбидной патологии — как выбрать оптимальное решение?

Шляхто Е. В.<sup>1</sup>, Баранова Е. И.<sup>1,2</sup>, Ионин В. А.<sup>2</sup>

В обзоре обсуждается проблема антикоагулянтной терапии и выбора антикоагулянта для предупреждения инсульта и системных эмболий у больных с фибрилляцией предсердий и коморбидной патологией: артериальной гипертензией, пороками сердца, в т.ч. после операций на клапанах сердца, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, хронической болезнью почек, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, анемией, онкопатологией, а также с высоким риском экстренных операций и травм.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, антикоагулянты, коморбидная патология.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Шляхто Е. В. — академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Баранова Е. И.\* — д.м.н., зав. НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-8788-0076, Ионин В. А. — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиоло-

гии и функциональной диагностики с клиникой, с.н.с. НИИССЗ НКЦ, ORCID: 0000-0001-7293-1144.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
baranova.grant2015@yandex.ru

АВК — антагонисты витамина К, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЖК — желудочно-кишечный, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИПП — ингибиторы протонной помпы, КлКр — клиренс креатинина, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОАК — оральные антикоагулянты, ОКС — острый коронарный синдром, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СЭ — системная эмболия, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 29.11.2021

Рецензия получена 07.12.2021

Принята к публикации 15.12.2021



**Для цитирования:** Шляхто Е. В., Баранова Е. И., Ионин В. А. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий и коморбидной патологии — как выбрать оптимальное решение? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4801. doi:10.15829/1560-4071-2021-4801

## Antithrombotic therapy for atrial fibrillation and comorbidities — how to choose the optimal solution?

Shlyakhto E. V.<sup>1</sup>, Baranova E. I.<sup>1,2</sup>, Ionin V. A.<sup>2</sup>

The review discusses the problem of anticoagulant therapy for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation and comorbidities (hypertension, heart defects, including after heart valve surgery, coronary artery disease, diabetes mellitus, chronic kidney disease, gastrointestinal diseases, anemia, cancer), as well as with a high risk of emergency operations and injuries.

**Keywords:** atrial fibrillation, anticoagulants, comorbidity.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; <sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Baranova E. I.\* ORCID: 0000-0002-8788-0076, Ionin V. A. ORCID: 0000-0001-7293-1144.

\*Corresponding author:  
baranova.grant2015@yandex.ru

**Received:** 29.11.2021 **Revision Received:** 07.12.2021 **Accepted:** 15.12.2021

**For citation:** Shlyakhto E. V., Baranova E. I., Ionin V. A. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation and comorbidities — how to choose the optimal solution? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4801. doi:10.15829/1560-4071-2021-4801

В 2009г были опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) RE-LY, в котором сопоставлена эффективность и безопасность дабигатрана этексилата и варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [1]. Публикация этих данных и одобрение клинического применения дабигатрана открыло новую эру использования прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) для предупреждения инсульта и системных эмболий (СЭ) у больных с ФП. Данные реальной практики

подтверждают эффективность ПОАК, и эти препараты все чаще используются в клинической практике, по данным регистра GLORIA-AF 60,2% пациентов с ФП принимают ПОАК, а 23,6% — антагонисты витамина К (АВК) [2]. В мире и в Российской Федерации ПОАК у больных ФП с высоким риском инсульта используются 12 лет, накоплен большой опыт применения этих препаратов [3]. В 2021г Европейская Ассоциация по нарушениям ритма сердца (EHRA) опубликовала практическое руко-

водство по применению не-АВК у больных с ФП [4]. Необходимость публикации данных рекомендаций была обусловлена тем, что антикоагулянты при ФП практически всегда применяются у коморбидных больных, 71,2% пациентов, по данным регистра GLORIA-AF, имеют 2 и более сопутствующих заболевания [2]. Наличие коморбидной патологии следует принимать во внимание при выборе препарата и его дозы. Обзор посвящен анализу применения ПОАК у больных ФП с различными сопутствующими заболеваниями.

### Гипертоническая болезнь

Развитие ФП у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) ухудшает прогноз заболевания, значительно повышает риск развития инсульта кардиоэмболического генеза и сердечной недостаточности. АГ — самое распространенное сопутствующее заболевание у пациентов с ФП. Гипертоническая болезнь — фактор риска (ФР) развития инсульта у больных ФП и при наличии этой патологии пациенту присваивается 1 балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [5]. При этом не имеет значения контролируемая АГ или неконтролируемая, принимает ли больной антигипертензивные препараты. Наличие хотя бы 1 балла, кроме женского пола, уже диктует необходимость рассмотреть антикоагулянтную терапию у таких больных, учитывая индивидуальные особенности и предпочтения пациента (класс Па) и, как и у большинства больных, предпочтение следует отдать ПОАК. Вместе с тем систолическое артериальное давление (САД) >160 мм рт.ст. повышает риск кровотечений, и неконтролируемая АГ является ФР геморрагий по шкале HAS-BLED [5].

Клинические рекомендации “Артериальная гипертензия у взрослых”, опубликованные в 2020г, постулируют, что оральные антикоагулянты следует применять с осторожностью у пациентов со значительно повышенным артериальным давлением (АД) (САД ≥180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥100 мм рт.ст.), т.к. это увеличивает риск геморрагического инсульта. В этом случае необходимо применить срочные меры для достижения контроля АД; целью является снижение САД как минимум <140 мм рт.ст., ДАД <90 мм рт.ст. Целесообразно оценить возможность снижения САД до <130 мм рт.ст. [6]. Однако рекомендации Европейского общества кардиологов предупреждают, что, если достижение целевого уровня АД невозможно, то следует получить информированное согласие пациента о том, что защита от инсульта, обусловленная антикоагулянтной терапией, сопряжена в этом случае с более высоким риском кровотечения [7]. Подобная тактика может быть применима к терапии АВК, поскольку время подбора оптимальной дозировки варфарина до достижения эффективной гипокоагуляции и це-

левого международного нормализованного отношения в среднем составляет 5–7 дней. Назначенная антигипертензивная терапия за это время, как правило, позволяет нормализовать исходно повышенное АД или существенно его снизить. При назначении ПОАК, по нашему мнению, следует первоначально снизить САД до уровня <160 мм рт.ст. и только после этого назначить ПОАК, т.к. после приема этих препаратов максимальная концентрация ПОАК в плазме крови наблюдается уже через 1–4 ч и, таким образом, антикоагулянтный эффект возникает очень быстро [8].

### Пороки сердца

Европейские рекомендации по ФП во избежание путаницы настоятельно не рекомендуют использовать термин “неклапанная фибрилляция предсердий” при ведении пациентов с этой аритмией, и ссылка при выборе терапии делается только на определенные виды патологии клапанов сердца [4, 5, 8]. Обусловлено это тем, что пациенты с механическими протезами клапанов либо с тяжелым и умеренным митральным стенозом не включались в РКИ с ПОАК, а больные с другими пороками клапанов сердца составили от 13 до 26% пациентов с ФП, получавших ПОАК либо варфарин в этих исследованиях [9]. Субанализ этих исследований показал, что эффективность ПОАК в сравнении с варфарином у больных с пороками сердца и без пороков не различалась и у пациентов с клапанной патологией наблюдались те же закономерности, что и в когортах в целом. То есть на фоне применения дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза/сут. и на фоне терапии апиксабаном частота инсультов и СЭ была ниже, чем на фоне лечения варфарином, а при использовании дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 раза/сут. и ривароксана частота инсультов и СЭ была сопоставима с варфарином. Безопасность применения ПОАК у больных с пороками сердца и без пороков не отличалась у пациентов, получавших дабигатрана этексилат, т.е. на фоне оптимальных доз препарата частота больших кровотечений была такая же, как на фоне варфарина, а на сниженной дозе была значимо меньше, чем на фоне терапии варфарином. У больных с пороками сердца, получавших апиксабан, частота больших кровотечений была сопоставима с таковой на фоне варфарина, т.е. преимущество, свойственное пациентам без пороков сердца, исчезало. Но наиболее существенные различия в безопасности обнаружены у больных, получавших ривароксaban — больших кровотечений у пациентов с пороками сердца на фоне этой терапии было на 56% больше, чем на фоне лечения варфарином [9]. Опубликованные в 2021г рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению больных с клапанной патологией сердца постулируют, что “Для предупреждения инсульта

при ФП у пациентов, которым не противопоказаны оральные антикоагулянты, рекомендованы преимущественно ПОАК (а не-АВК) при аортальном стенозе, аортальной и митральной недостаточности” (I, A), а применение ПОАК не рекомендовано пациентам с ФП в сочетании с митральным стенозом (тяжелым или умеренным) (III, C) [10].

#### **Состояния после хирургических и транскатетерных вмешательств на клапанах сердца**

Антитромботическая терапия после протезирования клапанов сердца механическими протезами должна проводиться пожизненно только с применением АВК, как правило, варфарина, с подбором целевого международного нормализованного отношения, значение которого зависит от тромбогенности протеза и наличия у пациента ФП, тромбозов, к которым относятся, наряду с ФП, протез в митральной позиции, наличие тромбозов в анамнезе, фракции выброса левого желудочка <30% и митрального стеноза [10]. Если больному имплантирован биологический протез, в т.ч. транскатетерным способом (TAVI), или выполнена пластика митрального клапана и пациент имеет показания для длительного применения антикоагулянтов (в т.ч. ФП и высокий риск инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), то таким больным антикоагулянты, несомненно, показаны для длительного применения. При ФП в первые 3 мес. после имплантации биопротеза рекомендованы АВК, а затем возможно применение ПОАК (IIa, B) [10]. Доказательная база эффективности применения ПОАК в первые 3 мес. после имплантации биопротеза в митральной позиции у больных ФП ограничена. Исходя из этого, ПОАК, по мнению экспертов, можно лишь рассмотреть в сравнении с АВК в течение первых 3 мес. после имплантации биопротеза (IIb, C) [10]. По нашему мнению, в этой ситуации вполне оправдана тактика лечения варфарином в первые 3 мес. после имплантации, а после 3 мес. — замена на ПОАК.

Иная ситуация с антитромботической терапией после имплантации биопротезов у больных, не имеющих показаний для длительной терапии антикоагулянтами. Если биопротез имплантирован в митральную позицию или выполнена пластика митрального или трикуспидального клапана, то терапия оральными антикоагулянтами (ОАК) проводится 3 мес. после операции (IIa). У пациентов с отсутствием показаний для ОАК низкие дозы аспирина (75-100 мг/сут.) или варфарин следует рассмотреть в течение 3 мес. после хирургической имплантации биологического протеза в аортальную позицию (IIa, B) [10]. После транскатетерной имплантации аортального клапана (TAVI) пациентам, не имеющим показаний для ОАК, рекомендована длительная монотерапия антиагрегантом (75-100 мг аспирина) (I, A) [10].

#### **Ишемическая болезнь сердца, первый пароксизм ФП на фоне острого коронарного синдрома и операции на сердце**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) выявляется у 20% больных с ФП. Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc включает в качестве балла риска инсульта наличие ИБС, подтвержденной значимыми ангиографическими изменениями [11], наличие перенесенного инфаркта миокарда, заболеваний периферических артерий атеросклеротического генеза или наличие атеросклеротической бляшки в аорте [5]. При ФП и стабильном течении ИБС для профилактики инсульта, СЭ и артериальных тромбозов достаточно монотерапии ОАК, т.к. эти препараты, снижая уровень тромбина в крови, оказывают и антиагрегантное действие, действуя через протеиназа-активируемые рецепторы 1, 4 типа, что снижает адгезию и агрегацию тромбоцитов [12]. При впервые возникшей ФП, в т.ч. на фоне острого коронарного синдрома (ОКС) или в течение первого года после ОКС и чрескожного коронарного вмешательства, тактика антитромботической терапии определяется риском инсульта у пациента, который при ИБС, как правило, высокий, и таким больным целесообразно начать терапию антикоагулянтом в сочетании с одним или двумя антиагрегантами (двойную или тройную антитромботическую терапию), характер и длительность которой зависит от риска артериального тромбоза и риска кровотечения [4].

В последнее время наметилась четкая тенденция к снижению интенсивности антитромботической терапии после ОКС. Установлено, что комбинация клопидогрела с антикоагулянтом, в т.ч. с дабигатраном этексилатом в дозе 150 мг 2 раза/сут. (RE-DUAL PCI), не менее эффективна, но более безопасна по сравнению с тройной антитромботической терапией у пациентов с ФП и ОКС [13]. Алгоритм назначения многокомпонентной терапии у пациентов с ФП после чрескожного коронарного вмешательства представлен в клинических рекомендациях “Фибрилляция и трепетание предсердий”, одобренных Министерством здравоохранения РФ (2020), и в Европейских рекомендациях по ФП (2020) [5, 14].

При операциях на сердце и в раннем послеоперационном периоде при этих хирургических вмешательствах ФП встречается в 20-50% случаев [5, 15]. Рекомендации Европейского общества кардиологов указывают на то, что длительная терапия ОАК может быть рассмотрена у пациентов с высоким риском инсульта в этой клинической ситуации (IIb, B), т.к. ФП, впервые возникшая в пери/послеоперационном периоде, в последующем нередко рецидивирует, и у этих пациентов повышен риск инсульта как непосредственно после операции, так и в будущем [5, 16].

#### **Сахарный диабет**

Сахарный диабет (СД) предрасполагает к развитию ФП и, как показало Фремингемское исследова-

ние, риск развития ФП при наличии СД увеличивался у мужчин на 40%, а у женщин — на 60% [17]. СД увеличивает смертность больных ФП в 1,5 раза [18], диабет — ФР инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [5]. В РКИ III фазы (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48), оценивавших эффективность и безопасность ПОАК, доля больных СД составила 23-40% [19]. Метаанализ этих исследований продемонстрировал, что на фоне ПОАК в сравнении с варфарином риск инсульта/СЭ у больных диабетом и без диабета достоверно ниже (на 20% и на 17%, соответственно) [19]. Вместе с тем следует отметить, что при анализе эффективности отдельных препаратов только терапия дабигатраном этексилатом в дозе 150 мг 2 раза/сут. ассоциировалась с более низким риском инсульта/СЭ, чем лечение варфарином [20], для других ПОАК достоверных различий в эффективности по предупреждению инсульта/СЭ не было [19]. Метаанализ РКИ III фазы, проведенный Jin H, et al., по ранжированию эффективности и безопасности ПОАК и варфарина у больных ФП в сочетании с СД продемонстрировал, что наиболее эффективный препарат у этой категории пациентов — дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. [21]. Следовательно, дабигатрана этексилат эффективен даже в подгруппе пациентов с ФП в сочетании с СД, т.е. у больных особенно высокого риска.

#### Хроническая болезнь почек

ФП и хроническая болезнь почек (ХБП) имеют много общих ФР — пожилой возраст, АГ, СД, ожирение, хроническая сердечная недостаточность, патология клапанов сердца [22]. Пациенты с ХБП, как правило, мультиморбидны, и требуются особые подходы к лечению этих больных, в т.ч. к назначению антикоагулянтной терапии. ХБП встречается у 40-50% больных с ФП, однако регистр EurObservational Research Programme AF General Pilot Registry (EORP AF), в котором оценивали функцию почек у пациентов с ФП в реальной практике, позволил установить, что больных с тяжелой степенью ХБП (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) в регистре было всего 3,7% [23]. По нашим данным, среди больных, госпитализированных в университетскую клинику в период 2014-2018гг, доля больных с ХБП 4-5 стадии (СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) составила 2,75%.

Известно, что СКФ — независимый предиктор инсульта/транзиторной ишемической атаки или смерти с повышением относительного риска при тяжелой степени дисфункции почек по сравнению с легкой (отношение шансов 3,641, 95% доверительный интервал 1,572-8,433, p<0,0001) [23]. ХБП ассоциирована со многими заболеваниями, которые являются ФР инсульта/СЭ при ФП (пожилой и старческий возраст, АГ, СД, хроническая сердечная недо-

статочность). Вместе с тем ХБП с уровнем креатинина на 200 мкмоль/л и выше — ФР кровотечения в шкале HAS-BLED [4]. Следовательно, хроническая почечная недостаточность — ФР инсульта, и большого кровотечения. В РКИ не изучались эффективность и безопасность ПОАК у пациентов с ФП и ХБП 5 стадии. Современные рекомендации постулируют, что пациентам с ФП и ХБП 5 стадии с клиренсом креатинина (КлКр) <15 мл/мин ПОАК противопоказаны, а по поводу эффективности и безопасности АВК данные немногочисленны [5]. Исходя из этого, решение о назначении антикоагулянтной терапии и выборе препарата у больных с ХБП и КлКр <15 мл/мин, или находящихся на программном гемодиализе, должно осуществляться мультидисциплинарной командой специалистов с учетом всех особенностей пациента и с учетом мнения больного [4, 24]. При ХБП С4 применение антикоагулянтов у пациентов с ФП и с наличием показаний для этой терапии возможно, но при тщательном контроле и, как правило, в сниженных дозах [14]. Наличие ХБП нередко требует применения ПОАК в сниженных дозах: в частности, ривароксабан при КлКр 15-49 мл/мин следует применять в дозе 15 мг/сут., апиксабан при КлКр ≥133 мкмоль/л в сочетании с возрастом пациента 80 лет и старше и/или массой тела 60 кг и менее необходимо использовать в сниженной дозе 2,5 мг 2 раза/сут. Дабигатрана этексилат можно применять в обеих дозировках (150 и 110 мг 2 раза/сут.) при КлКр 30 мл/мин и выше, показания для использования сниженной дозы препарата — возраст 80 лет и старше, применение верапамила и высокий риск кровотечения [4]. Анализ пяти РКИ, включавших 13878 пациентов с ФП и умеренной ХБП (КлКр 30-50 мл/мин) и использование метода построения площади под кривой кумулятивного ранжирования, позволил создать иерархию ОАК у этой когорты больных. При умеренной ХБП максимальная эффективность выявлена у дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза/сут., ниже у апиксабана, еще ниже у дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут. и у ривароксабана и эдоксабана [25].

Мнение экспертов по поводу выбора ОАК при умеренной ХБП следующее: ПОАК — препараты выбора в сравнении с варфарином, а среди ПОАК: апиксабан, дабигатран (без снижения дозы), ривароксабан в дозе 15 мг в сут. или эдоксабан в дозе 30 мг в сут. При этом эксперты подчеркивают, что РКИ III фазы, проводившиеся у больных с ФП, исключали пациентов с КлКр <30 мл/мин (<25 мл/мин для апиксабана) и, следовательно, данных о применении ПОАК при значениях КлКр <30 мл/мин пока недостаточно [26]. Кроме того, следует отметить, что эффективность сниженной дозы исследована только для дабигатрана этексилата. В исследовании RE-LY у пациентов с ФП установлено, что терапия дабига-



траном в дозе 110 мг 2 раза/сут. не менее эффективна в предупреждении инсульта/СЭ, чем лечение варфарином [1]. Эффективность сниженных доз других ПОАК в РКИ не изучена и, по нашему мнению, назначая редуцированные дозы апиксабана и ривароксабана, врачи не могут быть уверены в результативности такой терапии. Рекомендации по ПОАК 2018г постулируют, что все ПОАК в сравнении с варфарином продемонстрировали эффективность и безопасность у больных с легкой и умеренной ХБП, о чем свидетельствует субанализ РКИ с НОАК [27]. В рекомендациях по ПОАК 2021г эксперты еще раз подчеркивают, что необходимы исследования ПОАК у больных с ХБП разной степени тяжести [4].

### Патология печени

У больных ФП с высоким риском инсульта и с патологией печени при решении вопроса о возможности применения антикоагулянтов следует оценить тяжесть заболевания печени по шкале Чайлд-Пью до начала терапии антикоагулянтами. Далее целесообразно руководствоваться Европейскими рекомендациями по применению ПОАК, учесть лекарственные взаимодействия и в сложных случаях принять решение мультидисциплинарной командой [4]. Особое внимание следует обратить на злоупотребление алкоголем и такие осложнения цирроза печени, как высокий риск кровотечений, особенно, из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, тромбоцитопению как проявление гиперспленизма, значительные изменения параметров коагулограммы на фоне печеночной недостаточности. Целесообразно воздействовать на потенциально модифицируемые ФР кровотечений (злоупотребление алкоголем, анемию, тромбоцитопению), выполнить эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода. Особое внимание следует уделять тромбоцитопении и при уровне тромбоцитов <20 тыс./мкл следует избегать терапии ОАК, при уровне 20-50 тыс./мкл ПОАК следует использовать в половинной дозе с большой осторожностью и при тщательном мониторинговании, а при уровне тромбоцитов >50 тыс./мкл продолжать лечение с осторожностью [4]. Эксперты справедливо считают, что нет “безопасного уровня тромбоцитопении” и при принятии решения о терапии ОАК необходимо учитывать и другие ФР кровотечений, в т.ч. наличие тромбоцитопатии и других аномалий коагуляции. Решение о начале терапии антикоагулянтами следует принимать мультидисциплинарной командой и учитывать при этом информированное мнение пациента [4].

Данные реальной клинической практики, в частности, анализ данных систем Medicare и MarkerScan в США у 113717 больных ФП показал, что наибольшее число госпитализаций в связи с патологией печени отмечено на фоне терапии варфарином, не-

сколько меньше на фоне лечения ривароксабаном, а меньше всего госпитализаций было на фоне терапии дабигатраном этексилатом [28]. Рекомендации Европейского аритмологического общества по применению ПОАК постулируют, что при категории А (<7 баллов по шкале Чайлд-Пью) можно использовать все ПОАК в стандартных дозах, при категории В (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) можно применять с осторожностью дабигатрана этексилат, апиксабан и эдоксабан, а использование ривароксабана не рекомендовано, а при категории С (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью) не следует применять ПОАК [4].

### Заболевания желудочно-кишечного тракта, предрасполагающие к кровотечениям

Наиболее частые кровотечения на фоне длительного применения ОАК — желудочно-кишечные (ЖК). Особенно часто такие кровотечения возникают на фоне совместного применения антикоагулянтов и антиагрегантов [29] после ОКС или после планового стентирования коронарных артерий. Все антикоагулянты потенциально увеличивают риск ЖК кровотечений, однако их частота на фоне использования данных препаратов сравнительно невелика, составляет ~3,5% и сопоставима с риском кровотечений на фоне приема антиагрегантов [29]. Следует помнить, что, в отличие от аспирина или других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), ОАК не вызывают образования язв ЖК тракта (ЖКТ). Антикоагулянты потенцируют ЖК кровотечения, особенно, из верхних отделов ЖКТ при наличии ранее существовавших язв/эрозий, инфекции *H. Pylori*, применения НПВП или аспирина.

Рациональная тактика при назначении оральных антикоагулянтов, по нашему мнению, позволит снизить риск развития этих осложнений антикоагулянтной терапии. Такая тактика заключается прежде всего в коррекции потенциально модифицируемых ФР кровотечений (исключения алкоголя, сочетанного применения аспирина и НПВП без крайней необходимости, уточнении причины анемии) [4]. Последнее обстоятельство имеет особое значение, т.к. у больных с уровнем гемоглобина в крови <100 г/л вероятность ЖК кровотечений выше, чем у пациентов с нормальным уровнем гемоглобина [30]. Скрининг до начала терапии ОАК следует проводить для выявления не только анемии, особенно, железодефицитной, но и тромбоцитопении. При обнаружении анемии целесообразно проводить поиск ее причины: уточнение наличия геморроя, проведение фиброгастроскопии и фиброколоноскопии. Анализ кала на скрытую кровь следует проводить не только до начала терапии ОАК, но и через 2-4 нед. после ее начала, т.к. антикоагулянты могут способствовать выявлению патологии, которая может осложниться кровотечением (прежде всего онкопатологии) [31].

По нашему мнению, до начала терапии ОАК у пациентов с ФП 65 лет и старше следует проводить эзофагогастродуоденоскопию по возможности всегда, т.к. острые эрозии, язва желудка, 12-перстной кишки и другая ЖК патология, предрасполагающая к кровотечениям, обнаруживается, как мы показали ранее, у 45,6% пациентов и нередко бессимптомна [32]. После эффективного лечения кислотозависимых заболеваний у больных ФП и высокого риска инсульта ОАК следует начать/возобновить и проводить на фоне ингибиторов протонной помпы (ИПП). Другие показания для назначения ИПП или H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов — сочетанное применение ОАК и антиагрегантов в составе двойной или тройной антитромботической терапии, при наличии язвенной болезни или ЖК кровотечения в анамнезе, при длительном применении НПВП или глюкокортикостероидов. Кроме того, гастропротективную терапию следует назначить при наличии нескольких из нижеперечисленных ФР ЖК кровотечений: возраст 65 лет и старше, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, наличие *H. Pylori*, желудочная диспепсия [33]. При наличии инфекции *H. Pylori* следует провести эрадикационную терапию.

Ретроспективное когортное исследование безопасности антикоагулянтной терапии, включавшее 754389 пациенто-лет (оценка базы данных Medicare (США)), показало следующее: частота госпитализаций по поводу кровотечений из верхнего отдела ЖКТ наиболее высока на фоне терапии ривароксабаном. Терапия ИПП ассоциирована со снижением частоты ЖК кровотечений на фоне терапии НОАК и варфарином, однако и при этом частота ЖК кровотечений на фоне ривароксабана оставалась наиболее высокой [34]. Национальный регистр Исландии, включавший больных, которые впервые начали принимать ПОАК в период 2014-2019гг, продемонстрировал, что терапия ривароксабаном ассоциирована с большей частотой ЖК кровотечений, чем терапия дабигатраном и апиксабаном. Эта закономерность была присуща и пациентам с ФП [35].

### Анемия

Тяжелая анемия, особенно, если ее причина не ясна, является противопоказанием для терапии антикоагулянтами [5]. У таких пациентов следует проводить поиск источника скрытого кровотечения (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия) [14, 36]. Анемия — независимый предиктор кровотечений у больных ФП и является потенциально модифицируемым ФР кровотечений [5, 14]. Терапия антикоагулянтами при наличии тяжелой и умеренной анемии значительно увеличивает риск кровотечений, но не снижает вероятность тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП [36]. Обследование с целью уточнения причин железодефицитной ане-

мии перед началом терапии антикоагулянтами имеет особое значение, т.к. позволяет выявить рак, язву, эрозии и другие потенциально устранимые причины анемии. После адекватного лечения больных с этой патологией следует начать/возобновить терапию антикоагулянтами.

### Онкологическая патология

Ведение больных с ФП и онкологической патологией сопряжено с определенными трудностями, учитывая повышенный риск не только тромбозов, но и кровотечений у этих пациентов. Кроме традиционной оценки риска кровотечений по шкале HAS-BLED у больных с онкопатологией необходимо учитывать наличие активно кровоточащей опухоли или опухоли с высоким риском кровотечений, метастазов в печени и в головном мозге, а также наличие ФР кровотечений, ассоциированных с лечением (хирургическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия, наличие тромбоцитопении и т.д.) [4]. Для профилактики венозных тромбоэмболий при онкопатологии обычно используется низкомолекулярный гепарин. Активный рак ЖКТ — противопоказание для терапии ПОАК, в т.ч. у больных с ФП. Эксперты Европейского общества кардиологов считают, что, принимая во внимание данные РКИ у больных с ФП, и экстраполируя результаты исследований у больных с венозными тромбоэмболиями, обусловленными онкопатологией, ПОАК возможно использовать у больных ФП с онкопатологией, но это решение должно быть принято мультидисциплинарной командой специалистов (кардиолог, онколог, гематолог, радиолог и другие специалисты) [4, 37].

### Вентральная грыжа, желчнокаменная болезнь, высокий риск травмы

Пациенты с ФП и с сопутствующей патологией высокого риска неотложных операций (с вентральной грыжей, с желчнокаменной болезнью), а также пациенты с высоким риском падений и тяжелых травм (пожилые пациенты с высоким риском падений и переломов, в т.ч. шейки бедренной кости, представители профессий с высоким риском травматизма (водители автотранспорта, строители и др.)) представляют особую группу пациентов при решении вопроса о выборе антикоагулянта. В этих клинических ситуациях нередко возникает необходимость выполнять экстренные оперативные вмешательства и нет возможности отложить операцию на время, необходимое для прекращения действия антикоагулянта (на несколько суток, если пациент принимает варфарин и, как минимум на 24-48 ч, если пациент принимает ПОАК) [4]. Если экстренное вмешательство будет выполняться у пациента, находящегося в состоянии гипокоагуляции, то, как правило, будет сопровождаться высоким риском геморрагических

осложнений. Выбирая антикоагулянт у таких пациентов необходимо учитывать высокую вероятность таких событий. В такой ситуации важнейшее значение имеет возможность быстрой нейтрализации антикоагулянтного эффекта ПОАК. В Российской Федерации зарегистрирован антагонист только для одного ПОАК — для дабигатрана этексилата. Таким образом, наличие идаруцизумаба — специфического быстродействующего антагониста дабигатрана этексилата создает возможность немедленного и эффективного устранения антикоагулянтного эффекта дабигатрана, что позволяет обеспечить своевременное выполнение экстренного хирургического вмешательства или неотложной процедуры у пациентов, получающих этот ПОАК. По мнению российских экспертов “...наличие специфического антагониста может служить одним из аргументов в пользу выбора данного препарата у пациентов группы высокого риска по травматизму (водители, пациенты, занимающиеся видами спорта, сопряженными с высоким риском травм, пациенты с высоким риском падений), у пациентов с высоким риском развития ОКС, у которых может возникнуть необходимость выполнения экстренного кардиохирургического вмешательства, у пациентов с высоким риском инсульта, у которых в случае развития ишемического инсульта может потребо-

ваться срочная реверсия антикоагулянтного эффекта для возможности выполнения тромболизиса, а также у пациентов с высоким риском кровотечений” [38].

Особое значение при выборе антикоагулянта у больных с ФП, по нашему мнению, имеет и тот факт, что при назначении дабигатрана этексилата в соответствии с инструкцией, утвержденной в Европейских странах и в РФ, этот препарат снижает общую и сердечно-сосудистую смертность в большей степени, чем варфарин [39].

### Заключение

ПОАК все чаще применяются для профилактики инсульта и СЭ при ФП у пациентов, которые, как правило, имеют сопутствующие заболевания. Коморбидную патологию следует принимать во внимание при выборе антикоагулянтной терапии, дозы антикоагулянта. Рациональное обследование больного с ФП до начала терапии с целью диагностики сопутствующей патологии и рациональный выбор антикоагулянта позволит оптимизировать персонализированную терапию у больных с ФП.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
- Kozielec M, Teutsch C, Halperin JL, et al.; GLORIA-AF Investigators. Atrial fibrillation and comorbidities: Clinical characteristics and antithrombotic treatment in GLORIA-AF. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249524. doi:10.1371/journal.pone.0249524.
- Ionin VA, Bliznuk OI, Pavlova VA, Baranova EI. Factors associated with inappropriate reduced doses of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2021;28(1):52-61. (In Russ.) Ионин В.А., Близнак О.И., Павлова В.А., Баранова Е.И. Факторы, ассоциированные с применением сниженных доз прямых оральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. 2021;28(1):52-61. doi:10.24884/1607-4181-2021-28-1-52-61.
- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;00:1-65. doi:10.1093/eurpace/eurab065.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;42:373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Lip GYH, Coca A, Kahan T, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace*. 2017;19:891-911. doi:10.1093/eurpace/eux091.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RE-LY trial. *Circulation*. 2016;134(8):589-98. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020950.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardio-Thor Surgery*. 2021;60(4):727-800. doi:10.1093/ejcts/ezab389.
- Steensig K, Olesen KKW, Thim T, et al. Should the presence or extent of coronary artery disease be quantified in the CHA2DS2-VASc score in atrial fibrillation? A report from the Western Denmark Heart Registry. *Thromb Haemost*. 2018;118(2):2162-70. doi:10.1055/s-0038-1675401.
- Nehaj FN, Sokol J, Mekan M, et al. Thrombin receptor agonist peptide-induced platelet aggregation is reduced in patients receiving dabigatran. *Clinical Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018;24(2):268-72. doi:10.1177/1076029617713871.
- Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, et al. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace*. 2020;22:33-46. doi:10.1093/eurpace/euz259.
- Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, et al. CTSN. Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2016;374:1911-21. doi:10.1056/NEJMoa1602002.
- Lin MH, Kamel H, Singer DE, et al. Perioperative/postoperative atrial fibrillation and risk of subsequent stroke and/or mortality. *Stroke*. 2019;50:1364-71. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023921.
- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271:840-4.
- Papazoglou AS, Kartas A, Samaras A, et al. Prognostic significance of diabetes mellitus in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(40):1-11. doi:10.1186/s12933-021-01232-7.
- Kreutz R, Camm AJ, Rossing P. Concomitant diabetes with atrial fibrillation and anticoagulation management considerations. *European Heart Journal Supplements*. 2020;22(supplement O):078-086. doi:10.1093/eurheartj/suaa182.
- Brambatti M, Darius H, Oldgren J, et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: results from the RE-LY trial. *International J Cardiol*. 2015;196:127-31. doi:10.1016/j.ijcard.2015.05.141.
- Jin H, Zhu K, Wang L, Zhi H. A network meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and diabetes mellitus. *Acta Cardiologica*. 76(9):960-9. doi:10.1080/00015385.2020.186971.
- Ding WY, Gupta D, Wong CF, Lip GYH. Pathophysiology of atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Cardiovascular Research*. 2021;117(4):1046-59. doi:10.1093/cvr/cvaa258.
- Boriani G, Laroche C, Diemberger I, et al. Glomerular filtration rate in patients with atrial fibrillation and 1-year outcomes. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-11. doi:10.1038/srep30271.

23. Pritchett RV, Bem D, Turner GM, et al. Improving the Prescription of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systemic Review. *Thromb Haemost.* 2019;119(02):294-307. doi:10.1055/s-0038-1676835.
24. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
25. Ando G, Capranzano P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: A systemic review and network meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;231:162-9.
26. De Caterina R, Agno W, Agnelli G, et al. The non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in heart disease: section V — special situations. *Thromb Haemost.* 2019;119:14-38. doi:10.1055/s-0038-1675816.
27. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330-93. doi:10.1093/eurheartj/ehy136.
28. Alonso A, MacLehose RF, Chen LY, et al. Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2017;103(11):834-9. doi:10.1136/heartjnl-2016-310586.
29. Abraham NS, Noseworthy PA, Inselman J, et al. Risk of gastrointestinal bleeding increases with combinations of antithrombotic agents and patient age. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:337-46. doi:10.1016/j.cgh.2019.05.017.
30. Wang Ch-L, Wu VCh-Ch, Huang YT, et al. Safety and effectiveness of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and anemia: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e012029. doi:10.1161/JAHA.119.012029.
31. Flack KF, Desai J, Kolb J, et al. Major gastrointestinal bleeding often is caused by occult malignancy in patients receiving warfarin or dabigatran to prevent stroke and systemic embolism from atrial fibrillation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:682-90. doi:10.1016/j.cgh.2016.10.011.
32. Baranova EI, Filatova AG, Ionin VA. How to reduce gastrointestinal bleeding risk on anticoagulation therapy in non-valvular atrial fibrillation? *Russian Journal of Cardiology.* 2017;10:124-32. (In Russ.) Баранова Е.И., Филатова А.Г., Ионин В.А. Как снизить риск желудочно-кишечных кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий? *Российский кардиологический журнал.* 2017;10:124-32. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-124-132.
33. Zullo A, Hassan C, Radaelli F. Gastrointestinal endoscopy in patients on anticoagulant therapy and antiplatelet agents. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(1):7-14. doi:10.20524/aog.2016.0096.
34. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of oral anticoagulants and proton-pump-inhibitor co-therapy with hospitalization for upper gastrointestinal bleeding. *JAMA.* 2018;320(21):2221-30. doi:10.1001/jama.2018.17242.
35. Ingason AB, Hreinsson JP, Agustsson AS, et al. Rivaroxaban is associated with higher rates of gastrointestinal bleeding than other direct oral anticoagulants. A Nationwide Propensity Score-Weighted Study. *Ann Intern Med.* 2021;174(11):1493-502. doi:10.7326/M21-1474.
36. Bonde AN, Blanche P, Staerk L, et al. Oral anticoagulation among atrial fibrillation patients with anaemia; an observational cohort study. *Eur Heart J.* 2019;40(46):3782-90. doi:10.1093/eurheartj/ehz155.
37. Zamorano JL, Lancelotti P, Rodriguez Munoz D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:2768-801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
38. Revishvili ASH, Shlyakhto EV, Zamyatin MN, et al. Features of the provision of emergency and urgent medical care to patients receiving direct oral anticoagulants: a conciliatory document of an interdisciplinary group of experts. *Arrhythmology Bulletin.* 2018;92:59-72. (In Russ.) Ревিশвили А.Ш., Шляхто Е.В., Замятин М.Н. и др. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты: согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. *Вестник аритмологии.* 2018;92:59-72. doi:10.25760/VA-2018-92-59-72.
39. Lip GYH, Clemens A, Noack H, et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran. *Thromb Haemost.* 2014;111(5):933-942. doi:10.1160/TH13-09-0734.