

Настанови на засадах доказової медицини.  
Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd.

## Настанова 00983. Показання та застосування антикоагулянтної терапії при фібриляції передсердь

Автор: Pekka Raatikainen

Редактор оригінального тексту: Anna Kattainen

Дата останнього оновлення: 2017-10-31

### Основні положення

- Антикоагулянтна терапія є єдиною формою лікування, що беззаперечно показана для покращення прогнозу у пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП).
- Для клінічної практики є важливим виявлення та лікування пацієнтів, які отримуватимуть користь від тривалої антикоагулянтної терапії.
- Вибір між прямими антикоагулянтами (апіксабан, дабігатран, едоксабан, ривароксабан) та варфарином повинен проводитися індивідуально, з урахуванням переваг та ризиків, а також побажань пацієнта.

КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА. Лікарський засіб едоксабан станом на 13.05.2019 в Україні не зареєстрований

### Передумови

- ФП є найважливішим фактором, що сприяє виникненню кардіогенної тромбоемболії у пацієнта. Насосна функція передсердя під час ФП стає неефективною, що призводить до скупчення і знерухомлення крові у передсердях та розвитку кардіогенної тромбоемболії.
- Без антикоагулянтів щорічна кількість емболічних ускладнень у пацієнтів з ФП становить близько 5 %.
  - Залежно від факторів ризику група пацієнтів з ФП має в 2–7 разів вищий ризик розвитку інфаркту мозку, порівняно з віковою контрольною групою із синусовим ритмом. Ризик інсульту в 17 разів вищий, якщо пацієнт має ревматичне захворювання клапанів серця.
  - Ризик тромбоемболії однаково високий при маніфестному та безсимптомному перебігу ФП.
  - Настанови щодо лікування пароксизмальної ФП, тріпотіння передсердь та постійної форми ФП однакові, не дивлячись на те, що ризик розвитку інсульту в останньому випадку здається дещо нижчим.
- Кардіогенна тромбоемболія є причиною смертності, захворюваності та довгострокової інвалідності.
- У середньому 15–20 % випадків інсультів пов'язані із ФП, а принаймні половина з них обумовлена кардіогенною тромбоемболією. Інші системні емболії зустрічаються рідше.

### Показання до проведення антикоагулянтної терапії

- Оцінка необхідності антикоагулянтної терапії має проводитися завжди, якщо у пацієнта наявна ФП.
  - Варфарин зменшує ризик розвитку інсульту більш ніж на 60 %, порівняно з плацебо.
  - Прямі антикоагулянти (апіксабан, дабігатран, едоксабан, ривароксабан) є, як мінімум, такими ж ефективними, як і варфарин.
  - Ефективність ацетилсаліцилової кислоти помітно нижча за ефективність варфарину і прямих антикоагулянтів.
- Необхідність антикоагулянтної терапії ґрунтується на оцінці ризику виникнення тромбоемболії та кровотечі у пацієнта.
- Рекомендується стратифікувати ризик тромбоемболії за допомогою модифікованої оцінки CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (табл. 1), а ризик кровотечі оцінювати за шкалою HAS-BLED (табл. 2).
- Рекомендації щодо вибору антитромботичних препаратів на основі оцінки величини ризику наведені на рисунку 1. Пацієнтам з високим ризиком (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2) антикоагулянтна терапія призначається завжди, навіть якщо ризик кровотечі дещо підвищений.
  - У пацієнтів з помірним ризиком (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=1) потреба в антикоагулянтній терапії оцінюється індивідуально.
  - Антикоагулянти також рекомендовані у випадку, коли пацієнт має інші фактори ризику (див. нижче)
  - Антикоагулянти не слід застосовувати, якщо ризик кровотечі є високим (HAS-BLED ≥3).
  - Антикоагулянтами можна знехтувати відповідно до побажань пацієнта, особливо якщо забезпечити належне

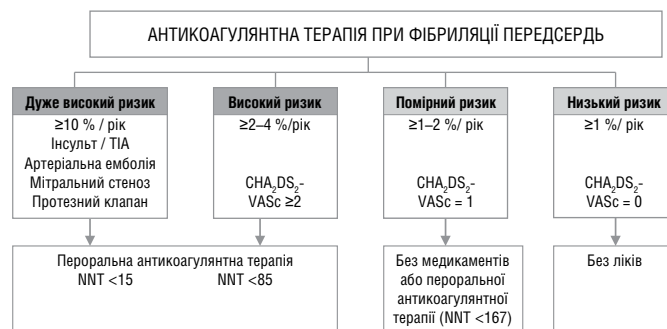


Рис. 1. Вибір антикоагулянтної терапії при фібриляції передсердь

виконання лікування складно або один з факторів ризику добре контрольований (наприклад, гіпертензія є незначущою за умов її гарного контролю).

- Антикоагулянти не призначаються пацієнтам з низьким рівнем ризику (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=0), оскільки отримана користь не поступається можливій шкоді.
- Дуже високими факторами ризику тромбоемболічних подій, що не враховуються у загальному рахунку, є:
  - мітральний стеноз;
  - протезування клапанів.
- Інші, менш значущі фактори ризику, включають куріння, гіперхолестеринемію та ниркову недостатність. У пацієнтів із кардіостимулятором тривала шлуночкова стимуляція може збільшувати ризик розвитку тромбоемболії.

## Проведення антикоагулянтної терапії

- Антикоагулянтна терапія при ФП спрямована на запобігання згортанню крові й впливає на активацію тромбіну та утворення фібрину, а не на агрегацію тромбоцитів, що і є метою у процесі запобігання артеріальному тромбозу.
- Перед проведенням антикоагулянтної терапії
  - переконайтесь, що пацієнт не має протипоказань до терапії або конкретної діючої речовини;
  - визначте, котрий з факторів ризику кровотечі має найбільше значення, а також перевірте кров'яний тиск, функції нирок та печінки.
- Рекомендовані лабораторні дослідження: загальний аналіз крові (Hb, кількість тромбоцитів), креатинін (ШКФ, АЛТ і МНВ).
- За наявності деяких з нижченаведених факторів антикоагулянтна терапія може бути взагалі протипоказана, або її здійснення може потребувати особливої уваги:
  - ризик значної кровотечі перевищує ризик розвитку тромбоемболії;
  - забудькуватість і відсутність заохочення до лікування у ситуаціях, коли використання ліків неможливо контролювати (наприклад, дільничною медсестрою);
  - алкогольна залежність;
  - внутрішньомозкові крововиливи в анамнезі;
  - недавня або рецидивуюча виразкова хвороба з кровотечею;
  - новоутворення шлунково-кишкового тракту або сечовивідних шляхів;
  - інші стани, що можуть спричинити кровотечу;
  - клінічно значуща медикаментозна взаємодія;
  - алергія чи інше специфічне протипоказання до певних ліків (у такому випадку можна виконувати заміну діючої речовини).
- Похилий вік не є протипоказанням до прийому антикоагулянтів – навпаки, він значно підвищує ризик розвитку тромбозу. Проте особливу увагу слід приділяти хворим похилого віку, які вже застосовують кілька лікарських засобів (НПГЗІ).
- При використанні прямих антикоагулянтів проведення рутинних тестів для контролю згортання крові не обов'язкове (на відміну від лікування варфарином), але слід регулярно пере-

**Таблиця 1.** Оцінка ризику тромбоемболії за допомогою модифікованого показника CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Джерело: Current Care Guideline on atrial fibrillation (Поточні настанови з догляду за пацієнтами з фібриляцією передсердь, Фінляндія, 2017)

Фактор ризику	Бали
Застійна серцева недостатність	1
Гіпертензія	1
Вік ≥ 75 років	2
Діабет	1
Ранній інсульт або ТІА	2
Судинні захворювання*	1
Вік 65–74 років	1
Жіноча стать, вік ≥ 75 років	1

Максимальний бал = 9, оскільки вік може рахуватись за 1 або 2 бали. Рекомендації щодо вибору антитромботичної терапії на основі даної оцінки відображені на рисунку 1. Фактори ризику, позначені темно-сірим кольором є немодифікованими, але ризик, пов'язаний з іншими факторами, може бути зменшений завдяки їх належному веденню.  
\*Ранній інфаркт міокарда, ішемічна хвороба серця, атеросклероз дуги аорти або тяжкі периферійні артеріальні хвороби

**Таблиця 2.** Оцінка ризику кровотечі згідно з показниками HAS-BLED. Кожен предмет передбачає 1 бал. Ризик кровотечі високий, якщо загальна оцінка становить щонайменше 3 бали. Джерело: Current Care Guideline on atrial fibrillation (Поточні настанови з догляду за пацієнтами з фібриляцією передсердь; Фінляндія, 2017)

Фактор ризику	Бали	
Гіпертензія	Більше 160 мм рт. ст.	1
Аномальні функції печінки або нирок	Важка недостатність печінки або нирок	1 для кожного
Інсульт	Ранній інсульт	1
Кровотеча	Геморагічні діатези*	1
Лабільне МНВ	Коливання значення МНВ	1
Старість	Вік більше 65 років	1
Наркотики або алкоголь	Ліки, що підвищують ризик кровотечі або необмежене вживання алкоголю	1 для кожного

Фактори ризику, позначені темно-сірим кольором, є немодифікованими, але ризик, пов'язаний з іншими факторами, може бути зменшений завдяки їх належному веденню. Ризик кровотечі є підвищеним якщо загальна оцінка становить щонайменше 3 бали.  
\* Рак, анемія, тромбоцитопенія, тромбоцитарна дисфункція, рання кровотеча

віряти функцію нирок (ШКФ) та виконувати загальний аналіз крові.

- Прямі антикоагулянти протипоказані за наявності у пацієнта тяжкого мітрального стенозу або механічного клапанного протеза. Вони можуть використовуватись при інших клапанних захворюваннях серця або у хворих з біологічним протезом клапана.
- Для уникнення подій, пов'язаних як з фібриляцією передсердь, так і з артеріальними захворюваннями, достатньо лише застосування варфарину чи прямого антикоагулянта, а комбіноване застосування аспіріну та клопідогрелю або інших антагоністів P2Y<sub>12</sub>-рецепторів зазвичай не призначається.

- Комбіноване застосування збільшує ризик кровотечі, але не зменшує оклюзії судин;
- Винятки (тимчасове комбіноване застосування): гострий коронарний синдром та балонна коронарна ангіопластика.

**КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА.** Аспірин – торговельна назва лікарського засобу ацетилсаліцилова кислота

#### ДАБІГАТРАН

- Дабігатран – прямий інгібітор тромбіну. Його ефект рівнозначний варфарину з точки зору запобігання ФП та тромбоемболії.
- Рекомендована доза для профілактики тромбоемболічних подій при ФП становить 150 мг двічі на день.
- Знижена доза (110 мг двічі на день) показана:
  - пацієнтам старше 80 років;
  - пацієнтам, які використовують верапаміл;
  - якщо оцінка HAS-BLED  $\geq 3$ ;
  - якщо кліренс креатиніну становить 30–50 мл/хв.
- Диспепсія є типовим побічним ефектом лікування. Препарати для зниження шлункової кислотності зменшують всмоктування дабігатрану на 30 %.
- У надзвичайних ситуаціях (наприклад, сильні кровотечі, ургентні оперативні втручання) ефект дабігатрану можна зменшити за допомогою специфічного антидота (ідаруцизумаб).

#### АПІКСАБАН

- Апіксабан є інгібітором X фактора згортання крові. Його ефект у профілактиці інсульту рівнозначний варфарину.
- Рекомендована доза для уникнення тромбоемболії, спричиненої ФП, становить 5 мг двічі на день.
- Доза повинна бути зменшена (до 2,5 мг двічі на день) при наявності двох або більше з наступних умов:
  - пацієнт старше 80 років;
  - пацієнт важить 60 кг або менше;
  - рівень креатиніну  $\geq 133$  мкмоль/л.

#### ЕДОКСАБАН

- Едоксабан є інгібітором X фактора згортання крові. Його ефект у профілактиці інсульту рівнозначний варфарину.
- Рекомендована доза для уникнення тромбоемболії, спричиненої ФП, становить 60 мг один раз на добу.
- Доза має бути зменшена (до 30 мг один раз на добу)
  - якщо ШКФ становить 15–49 мл/хв;
  - якщо пацієнт важить 60 кг і менше.

#### РИВАРОКСАБАН

- Ривароксабан є прямим інгібітором X фактора згортання крові. Його ефект у профілактиці інсульту рівнозначний варфарину.
- Рекомендована доза для профілактики тромбоемболічних подій при ФП становить 20 мг один раз на добу. Рекомендується зменшити дозу (до 15 мг один раз на добу) якщо ШКФ становить 15–49 мл/хв.

#### ВАРФАРИН

- Залежно від факторів ризику для уникнення одного фатального ускладнення протягом року лікувати варфарином потрібно від 15 до 200 пацієнтів (рис. 1).

- Під час лікування варфарином важливим є регулярний контроль величини МНВ.

- Цільове МНВ становить 2–3. Терапевтичний ефект не є оптимальним, якщо значення МНВ нижче, а більш високі значення збільшують ризик кровотечі.
- На початку лікування величина МНВ контролюється часто, але після стабілізації терапевтичного рівня показники перевіряються приблизно один раз на місяць. Більш часті перевірки виконуються при зміні лікування або стану пацієнта.
- Мета лікування – значення МНВ у терапевтичному діапазоні не менш ніж 80 % часу (час у терапевтичному діапазоні, ЧТД > 80 %).

#### АСПІРИН (АСК) ТА ІНШІ АНТИТРОМБОЦИТАРНІ ПРЕПАРАТИ

- Для запобігання тромбозу у пацієнтів з ФП не повинні використовуватись лише АСК, клопідогрель чи інші антагоністи P2Y<sub>12</sub>-рецепторів.
  - У пацієнтів з високим або середнім ризиком тромбозу ефективність такого лікування недостатня, а ризик кровотечі приблизно такий самий, як і при пероральній антикоагулянтній терапії.
  - У пацієнтів з низьким ризиком тромбоемболії можливість розвитку кровотечі та інших несприятливих ефектів переважає отримані переваги.
- Слід уникати одночасного застосування антитромбоцитарних препаратів та антикоагулянтів, оскільки це підвищує ризик кровотечі, але не зменшує частоту тромбозів.
  - При введенні до терапії варфарину або прямого антикоагулянта застосування антитромбоцитарних препаратів слід припинити.
  - Виняток: протезування мітрального клапана (постійне використання варфарину та АСК).
  - Тимчасове супутнє використання (так звана подвійна або потрійна терапія) рекомендується при гострому коронарному синдромі та балонній дилатації коронарних артерій.

### Вибір між прямими антикоагулянтами та варфарином

- Вибір між прямими антикоагулянтами та варфарином здійснюється індивідуально, з урахуванням переваг і ризиків прийому різних ліків та побажання пацієнта (табл. 3) Прямі антикоагулянти не порівнювалися один з одним, тому клінічні настанови не враховують їхні переваги між собою.
- Прямі антикоагулянти є препаратами вибору, так як вони безпечні, зручні та простіші у дотриманні режиму лікування
  - для короткочасного лікування, наприклад, у поєднанні з кардіоверсією або абляційною терапією (досягнення терапевтичного контролю та ефективний ступінь антикоагуляції за допомогою варфарину надто повільний)
  - для пацієнтів з підвищеним ризиком внутрішньочерепних кровотеч (статистично викликають менше внутрішньочерепних крововиливів, ніж варфарин)
  - для більшості нових пацієнтів (можливість дотримання лікування повинна бути перевірена до його початку).

**Таблиця 3.** Переваги та недоліки прямих антикоагулянтів у порівнянні з варфарином. Джерело: Current Care Guideline on atrial fibrillation (Поточні настанови з догляду за пацієнтами з фібриляцією передсердь; Фінляндія, 2017)

Переваги
Менша кількість внутрішньочерепних крововиливів
Постійне дозування, легше передбачити взаємозв'язок між дозою та дією
Варіації у споживанні вітаміну К (у харчуванні) не змінюють ефект
Менша кількість медикаментозних взаємодій
Немає потреби у проведенні рутинного моніторингу ефекту (простіше і зручніше у виконанні призначень)
Істотні недоліки
Протипоказані пацієнтам із мітральним стенозом та хворим з механічним протезом клапана
Протипоказані пацієнтам з важкою нирковою недостатністю (у легких випадках дозування може бути зменшене)
Інші аспекти, що слід врахувати
Погана ефективність моніторингу (важче стежити за прийомом препарату та виконанням лікарських інструкцій)
Вік та вага пацієнта впливають на дозування деяких препаратів
Частішими є інші побічні ефекти (окрім кровотечі; наприклад, диспепсія)
Специфічний антидот існує тільки до дабігатрану
Ціна
Короткий досвід використання

- Найважливішою перевагою варфарину є те, що він може застосовуватися також у пацієнтів з механічними протезами клапанів, мітральним стенозом чи тяжкою нирковою недостатністю.
- При тривалому лікуванні добре налагоджена терапія варфарином може бути продовжена; зміна його на прямиї антикоагулянт показана, якщо:
  - Варфарин викликає алергію або не підходить з інших причин;
  - Моніторинг МНВ неможливий.
- Якщо ЧТД (час у терапевтичному діапазоні) становить <80 %, слід дослідити причину поганого ефекту лікування та оцінити

можливість виправлення даної ситуації, змінивши варфарин на прямиї антикоагулянт або збільшивши дозу.

## Окклюзія вушка передсердя

- У хворих з високим ризиком тромбозу та неможливістю проведення антикоагулянтної терапії внаслідок геморагічних ускладнень у якості вибору може розглядатись хірургічна або черезшкірна транскатетерна окклюзія вушка передсердя. З точки зору профілактики тромбоемболічних мозкових порушень ефективність підшкірно введеного пристрою рівнозначна варфарину.
- Хірургічне закриття або усунення оклюзії вушка передсердя може розглядатися у поєднанні з іншими методами кардіохірургії.

## Антикоагулянти під час кардіоверсії при гострій ФП

- Антикоагулянтна терапія також має важливе значення при лікуванні гострого нападу ФП (тривалістю менше 48 годин);
- Без попередньої антикоагулянтної терапії синусовий ритм може бути відновлений тільки у пацієнтів з низьким і середнім ризиком (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≤1).
- У хворих високого ризику (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2) перед кардіоверсією повинна бути розпочата терапія з використанням прямих антикоагулянтів або варфарину. При застосуванні варфарину пацієнту також дають низькомолекулярний гепарин у дозі відповідно до маси тіла, доки МНВ не досягне терапевтичного діапазону.
  - Кардіоверсію не можна виконувати, якщо тривалість ФП становить >48 годин або невідома, окрім випадків, коли:
    - Терапія варфарином знаходилась у межах терапевтичного рівня (МНВ ≥2,0) протягом щонайменше 3 тижнів або
    - пацієнт постійно використовував прямиї антикоагулянти у рекомендованих дозах щонайменше 3 тижні або
    - наявність внутрішньосерцевих тромбів виключена за допомогою черезстравохідної ехокардіографії.