

УДК 616.12-008.313.2+615.273

Оновлені практичні настанови Європейської асоціації серцевого ритму щодо застосування вітамін К-незалежних антикоагулянтів у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь *

Частина 1

H. Heidbuchel¹, P. Verhamme², M. Alings³, M. Antz⁴, H.-C. Diener⁵, W. Hacke⁶, J. Oldgren⁷, P. Sinnaeve², A.J. Camm⁸, P. Kirchhof^{9, 10}

¹ Hasselt University and Heart Center, Jessa Hospital, Гасселт, Бельгія

² University of Leuven, Левен, Бельгія

³ Amphia Ziekenhuis, Бреда, Нідерланди

⁴ Klinikum Oldenburg, Ольденбург, Німеччина

⁵ University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Ессен, Німеччина

⁶ Ruprecht Karls Universität, Гейдельберг, Німеччина

⁷ Uppsala University, Уппсала, Швеція

⁸ St George's University, Лондон, Великобританія

⁹ University of Birmingham, Бірмінгем, Великобританія

¹⁰ University of Münster, Мюнстер, Німеччина

КЛЮЧОВІ СЛОВА: фібриляція передсердь, антикоагулянтна терапія, інсульт, кровотеча, фармакологія, незалежні від вітаміну К нові пероральні антикоагулянти, НОАК

Вітамін К-незалежні пероральні (оральні) антикоагулянти (незалежні від вітаміну К або нові – НОАК) [1, 2] – це альтернатива антагоністам вітаміну К (АВК) щодо профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (ФП). Деякі автори позиціонують ці препарати як «прямі оральні антикоагулянти» [3], однак термін «НОАК» уживається впродовж багатьох років і, відповідно, більш широко застосовується, тому в нинішньому документі перевага надається саме йому. НОАК, порівняно з АВК, характеризуються сприятливішим профілем «безпе́чність/ефективність», передбачуваним ефектом без потреби рутинного моніторингу, а також меншою кількістю значущих взаємодій з продуктами харчування та лікарськими засобами. Однак, незважаючи на

такі переваги порівняно з АВК, раціональна фармакотерапія НОАК диктує необхідність враховувати різноманітні практичні аспекти їх застосування. Хоча в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ЄТК) [4, 5], в основному, йдеться про показання до призначення антикоагулянтів взагалі (на основі бала за шкалою CHA₂DS₂-VASc) і НОАК зокрема, в них менш чітко окреслені принципи застосування НОАК у специфічних клінічних ситуаціях. Більше того, існує багато недостатньо вивчених аспектів застосування НОАК, які виникають у клінічній практиці лікарів різних спеціальностей – кардіологів, неврологів, геріатрів та лікарів загальної практики. Враховуючи це, Європейська асоціація серцевого ритму (European Heart Rhythm Association, EHRA) виступила з ініціативою бути коорди-

* Europace. – 2015 // doi:10.1093/europace/euv309. Скорочений виклад.

Таблиця 1

Показання та протипоказання до призначення НОАК у пацієнтів з ФП залежно від стану клапанного апарату серця

Стан	НОАК показані	НОАК протипоказані
Механічні штучні клапани		✓
Помірний або тяжкий мітральний стеноз (зазвичай ревматичного походження)		✓
Незначний або помірний стеноз інших нативних клапанів	✓	
Тяжкий аортальний стеноз	✓ Дані обмежені Більшості пацієнтів проводяться втручання	
Біопротезний клапан *	✓ (За винятком перших 3 міс післяопераційного періоду)	
Пластика мітрального клапана *	✓ (За винятком перших 3–6 міс післяопераційного періоду)	
ТТПАК або ТІАК	✓ (Однак немає проспективних даних; може виникнути необхідність комбінування з одним або двома антиагрегантами; слід урахувувати ризик геморагічних ускладнень)	
Гіпертрофічна кардіоміопатія	✓ (Однак немає проспективних даних)	

Примітка. * У рекомендаціях АНА/ACC/HRS застосування НОАК не рекомендоване пацієнтам з біологічними клапанами серця або після пластики клапанів [8]. ТТПАК – транскатанна транслюмінальна пластика аортального клапана; ТІАК – транскатетерна імплантація аортального клапана.

натором уніфікованого висвітлення інформації клініцистам про НОАК. Перші практичні настанови щодо безпечного та ефективного застосування НОАК опубліковано в 2013 р. як додаток до рекомендацій з ведення пацієнтів із ФП [6, 7]. Нинішній документ – перше оновлення оригінальних настанов, при створенні якого робоча група EHRA мала на меті розробити уніфіковані та доступні практичні поради щодо різних аспектів застосування НОАК (наприклад, перехід з АВК на НОАК; прийняття рішень у різних клінічних ситуаціях, зокрема при порушенні режиму прийому препаратів тощо).

Визначення неклапанної фібриляції передсердь та стани, за яких можливе призначення вітамін К-незалежних оральних антикоагулянтів

Неклапанна ФП – це ФП, що виникає за відсутності механічних штучних клапанів, а також за відсутності помірного або тяжкого мітрального стенозу (зазвичай ревматичного походження) (табл. 1). Обидві групи пацієнтів не залучалися в жодне з досліджень НОАК. ФП у пацієнтів з іншими ураженнями клапанів також позначається як «неклапанна», і такі пацієнти,

навпаки, були учасниками досліджень. Пацієнти з ФП та біологічними клапанами або після пластики клапанів умовно займають «проміжне положення» («сіра зона»), і їх залучили в деякі дослідження «неклапанної ФП». Їм також потенційно можуть призначатися НОАК. На сьогодні немає даних про застосування НОАК у пацієнтів після втручань на аортальному клапані (ТТПАК або ТІАК). Оскільки в таких пацієнтів немає потреби в застосуванні оральної антикоагулянтної терапії за відсутності ФП, цілком очевидно, що в протилежному випадку така необхідність може виникнути. Варто також врахувати, що пацієнти після ТТПАК чи ТІАК потребують обов'язкової монотерапії або подвійної антиагрегантної терапії (ПААТ) [9]. Окрім того, додавання до такої схеми антикоагулянтів підвищує геморагічний ризик. На теперішній час поки що немає проспективних даних як щодо застосування НОАК у таких пацієнтів, так і про найбільш оптимальні стратегії антитромботичної терапії. Подібно до цього, призначення НОАК також можливе в пацієнтів з поєднанням гіпертрофічної кардіоміопатії та ФП, однак на сьогодні обмаль даних про застосування цих препаратів у такій клінічній ситуації [9]. Наявність механічних штучних клапанів – суворе

Таблиця 2

Пероральні вітамін К-незалежні антикоагулянти, схвалені для профілактики системних емболій або інсульту в пацієнтів з неклапанною ФП

Показник	Дабігатран	Апіксабан	Едоксабан	Ривароксабан
Механізм дії	Прямий інгібітор тромбіну	Інгібітор активованого фактора Ха	Інгібітор активованого фактора Ха	Інгібітор активованого фактора Ха
Доза	150 мг двічі на добу 110 мг двічі на добу ^{1,2} (75 мг двічі на добу) ²	5 мг двічі на добу 2,5 мг двічі на добу ¹	60 мг один раз на добу ³ 30 мг один раз на добу ¹	20 мг один раз на добу 15 мг один раз на добу ¹
Фаза III клінічних досліджень	RE-LY [25]	ARISTOTLE [26] AVERROES [27]	ENGAGE-AF [28]	ROCKET-AF [29]

Примітка. ¹ Див. відповідні таблиці та текстову інформацію щодо необхідності зменшення дози. ² Доза 110 мг двічі на добу не схвалена FDA. Доза 75 мг двічі на добу схвалена до застосування лише в США, якщо кліренс креатиніну (КК) становить 15–30 мл/хв або якщо КК становить 30–49 мл/хв та за наявності інших чинників, наприклад прийом верапамілу (див. табл. 6). ³ FDA застерігає від застосування едоксабану в пацієнтів з КК > 95 мл/хв. ЕМА радить, що едоксабан може бути призначений пацієнтам з високим КК лише після ретельного зважування індивідуальних ризиків тромбоемболічних та геморагічних ускладнень. FDA – Food and Drug Administration (Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів); ЕМА – European Medicines Agency (Європейська агенція лікарських засобів).

протипоказання до застосування будь-яких НОАК, доки не з'являться нові дані з цього питання.

1. Практичні поради щодо початку терапії вітамін К-незалежними пероральними антикоагулянтами та динамічного спостереження за пацієнтами

Вибір антикоагулянта та початок терапії

Прийняття рішення про призначення антикоагулянтної терапії та вибір між антагоністами вітаміну К і вітамін К-незалежними антикоагулянтами

Призначення антикоагулянтної терапії пацієнту з ФП та вибір препарату (АВК чи НОАК; тип НОАК) повинні ґрунтуватися на аналізі відношення «ризик/безпека» та положеннях, висвітлених у профільних настановах та рекомендаціях. Перед призначенням антикоагулянта слід урахувати такі аспекти: функціональний стан нирок; фармакокінетичні особливості; клінічні характеристики пацієнта; а також, після надання вичерпної інформації, – якому варіанту пацієнт міг би надати перевагу [4, 14–16]. При цьому слід взяти до відома, що, згідно з рекомендаціями ЄТК, НОАК мають переваги перед АВК щодо профілактики інсульту в пацієнтів з ФП, що ґрунтується на їхній загальній клінічній ефективності [5].

У деяких країнах НОАК показані лише тоді, коли контроль міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) на тлі прийому АВК є субопти-

мальним (тобто, за неефективного пробного лікування АВК). Існують доказові дані про те, що низка шкал, наприклад SAmе-TT2R2, можуть застосовуватися для прогнозування неадекватного контролю МНВ [18], тобто такого стану, коли час розташування МНВ у терапевтичному вікні становить < 65 % [19–21].

Вибір типу і дози вітамін К-незалежного перорального антикоагулянта

У табл. 2 наведено НОАК, ухвалені для профілактики інсульту в пацієнтів з ФП.

При виборі того чи іншого НОАК та режиму його дозування необхідно враховувати таке: супутні препарати, які приймає пацієнт (у зв'язку з ризиком несприятливих лікарських взаємодій (див. розділ «Лікарські взаємодії та фармакокінетика вітамін К-незалежних антикоагулянтів»); вік, масу тіла пацієнта; функціональний стан нирок (див. розділ «Пацієнти з хронічною хворобою нирок»); коморбідні стани. У деяких пацієнтів слід розглянути призначення інгібіторів протонної помпи (ІПП) з метою зниження ризику шлунково-кишкових кровотеч, особливо за наявності даних про такі кровотечі або пептичні виразки в анамнезі.

Виятково важливо при кожному візиті пояснювати пацієнтам зокрема про необхідність жорсткого дотримання режиму застосування препарату (один раз чи двічі на добу; під час їжі у випадку ривароксабану), консультування зі спеціалістом з приводу змін фармакотерапії, зокрема прийому знеболювальних препаратів, а також інформувати про прийом антикоагулянтів (наприклад, хірурга або стоматолога). Необхідно

застерегти їх від самовільної відміни прийому НОАК (що пов'язано зі швидким припиненням протекторної антикоагулянтної дії), а також навчити, як не забути прийняти препарат і не залишити вдома у випадку подорожі [15, 16, 30].

Як організувати динамічне спостереження?

Динамічне спостереження за пацієнтами з ФП, які приймають антикоагулянт, необхідно ретельно спланувати, враховуючи при цьому взаємодію між різними спеціалістами. Всі антикоагулянти характеризуються низкою значущих лікарських взаємодій і, як наслідок, можуть викликати серйозні кровотечі. Призначати цю групу препа-

ратів слід з обережністю, враховуючи ризик серйозних ускладнень на тлі терапії НОАК, зокрема у старезних пацієнтів. Пацієнти, які приймають антикоагулянтну терапію, повинні регулярно спостерігатися – в ідеалі, через 1 місяць після початку лікування, а далі – кожні 3 місяці (рис. 1). Тривалість проміжків між візитами може змінюватися, що залежить від багатьох чинників, зокрема досвіду застосування антикоагулянтів [33].

При регулярному динамічному спостереженні необхідно контролювати: прихильність до лікування; ознаки, що можуть свідчити про системні, церебральні або легеневі тромбоемболії; будь-які небажані події, особливо геморагічні ускладнення

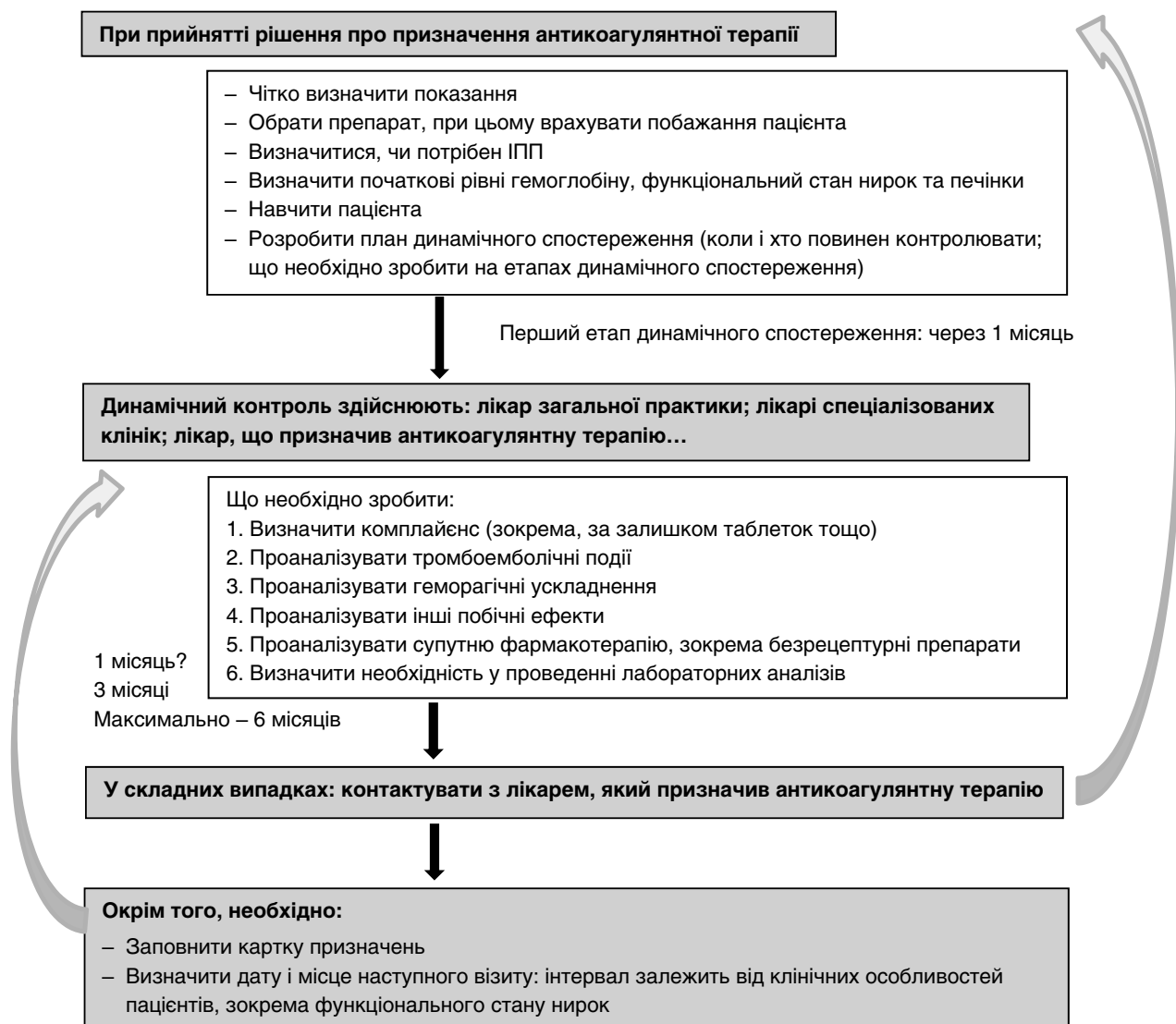


Рис. 1. Ініціювання терапії НОАК та принципи динамічного спостереження за пацієнтами.

Таблиця 3
Пам'ятка для лікаря, який здійснює динамічне спостереження за пацієнтом, що приймає НОАК¹

Показник	Інтервал	Коментар
Прихильність до лікування	Кожного візиту	Інструктувати пацієнта щодо ведення щоденника прийому НОАК (дозволяє розрахувати показник комплайнсу) Наголосити на необхідності суворого дотримання режиму прийому препарату Розглянути можливість застосування «нагадувань» за допомогою сучасних технічних пристроїв
ТромбоеMBOLІчні події	Кожного візиту	Системний кровообіг (ТІА, інсульт або периферичні артерії) Система легеневих артерій
Геморагічні ускладнення	Кожного візиту	Кровотечі, що «докучують»: чи є можливість запобігти? (ІПП, гемороїдектомія тощо) Мотивувати пацієнта старанно продовжувати антикоагулянтну терапію Кровотечі, що погіршують якість життя, чи є ризикованими: чи є можливість запобігти? Слід переглянути показання до антикоагулянтної терапії чи змінити дозу препарату?
Інші побічні ефекти	Кожного візиту	Ретельно оцінити зв'язок з прийомом антикоагулянта: прийняти рішення про продовження (з мотивуванням пацієнта), тимчасову відміну (із застосуванням «містка») або зміну препарату
Супутня фармакотерапія	Кожного візиту	Зібрати дані про рецептурні й безрецептурні препарати, які приймає пацієнт (особливо АСК або НПЗП) Ретельно зібрати дані про тривалість проміжків між прийомом препарату: тимчасові перерви у прийомі також можуть бути ризикованими
Лабораторні тести	Щороку Один раз на 6 міс Один раз на х місяців За показаннями	Гемоглобін, функціональний стан печінки та нирок ≥ 75–80 років (особливо на тлі прийому дабігатрану або едоксабану), або за наявності ознак старезності ² Якщо КК ≤ 60 мл/хв: повторний контроль = КК/10 За наявності супутнього стану, який погіршує функціональний стан печінки або нирок

Примітка. ¹ Частота візитів: див. рис. 1. ² Критерії старезності: див. вище [34]. ТІА – транзиторна ішемічна атака; АСК – ацетилсаліцилова кислота; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; КК – кліренс креатиніну за формулою Кокрофта.

(повинна бути настороженість і щодо прихованих кровотеч); супутня фармакотерапія; результати параклінічних лабораторних тестів.

У табл. 3 підсумовано основні положення щодо динамічного спостереження за пацієнтами. Наприклад, функціональний стан нирок необхідно контролювати частіше у компрометованих пацієнтів, зокрема старших вікових груп (> 75–80 років), старезних (тобто, за наявності ≥ 3 таких критеріїв: мимовільне зниження маси тіла; суб'єктивне виснаження; слабкість, об'єктивізована за допомогою ручної динамометрії; повільне пересування/апраксія ходіння; низька фізична активність) [34, 35], а також за наявності станів, які можуть його погіршувати (див. відповідні розділи настанови).

Малі кровотечі – значуща проблема в пацієнтів, які приймають антикоагулянти. Для їхнього контролю застосовують стандартні підходи, однак виникнення малих кровотеч не завжди потребує відміни або корекції дози препарату. Малі кровотечі не обов'язково є предикторами великих геморагічних ускладнень. Більшість ма-

лих кровотеч тимчасові, і найбільш оптимально класифікуються як «надокучливі». У низці випадків, як-от при носових кровотечах, може застосовуватися каузальна терапія, наприклад, каутеризація інтраназальних кровотеч. Цілком очевидно, якщо такі кровотечі трапляються часто і погіршують якість життя пацієнтів, може виникнути необхідність у специфічному лікуванні або корекції дози препарату. Однак такі кроки слід здійснювати досить виважено для того, щоб не позбавляти пацієнта ефективної тромбопрофілактики. У багатьох випадках при так званих «надокучливих» кровотечах, або за інших несуттєвих небажаних подій, можливим варіантом є перехід на інший препарат.

2. Як визначити антикоагулянтний ефект вітамін К-незалежних пероральних антикоагулянтів?

Терапія вітамін К-незалежними антикоагулянтами не потребує рутинного моніторингу стану системи зсідання крові: зміни лаборатор-

них коагуляційних показників не повинні бути підставою для корекції дози або проміжків між прийомами цих препаратів, якщо вони признаються згідно із загальноприйнятими показаннями. Однак оцінювання антикоагулянтного ефекту може знадобитися у невідкладних ситуаціях, наприклад, у випадку тяжкої кровотечі, тромботичних ускладнень, ургентного хірургічного втручання, за ниркової чи печінкової недостатності, за ймовірних несприятливих лікарських взаємодій, а також при підозрі на передозування.

При інтерпретації результатів коагуляційних тестів у пацієнта, який приймає НОАК, надзвичайно важливо враховувати, коли саме був прийнятий препарат по відношенню до часу забору крові. Цей аспект при прийомі НОАК має набагато більше значення, ніж при застосуванні АВК. Максимальний вплив НОАК на результати коагуляційних тестів відзначають на висоті його пікової концентрації в плазмі, яка спостерігається через 3 год після прийому всіх препаратів цього класу. Коагуляційний тест, проведений на зразку крові, взятому через 3 год після прийому НОАК (на висоті його пікової концентрації), демонструватиме набагато більший вплив препарату на систему зсідання, ніж у випадку виконання дослідження при залишковому рівні молекули діючої речовини, тобто через 12 або 24 год після прийому лікарського засобу в тій самій дозі. Більше того, слід враховувати клінічні особливості пацієнта, які можуть впливати на фармакокінетичні властивості НОАК. Так, період напіввиведення подовжується у пацієнтів старшого віку, а також з нирковою дисфункцією. Саме тому часовий проміжок між прийомом препарату і забором крові повинен бути чітко задокументований, що має велике значення у випадку проведення біологічного моніторингу.

У клінічній практиці важливо також урахувати, що НОАК можуть впливати на результати тестів, спрямованих на виявлення тромбофілії або визначення концентрації чинників зсідання крові. У зв'язку з цим рекомендовано дотримуватися 24-годинного «вікна» між останнім прийомом НОАК та забором крові, щоб можна було отримати достовірні результати тестів. Цей часовий проміжок може бути навіть довшим при визначенні рівня вовчакового антикоагулянта (≥ 48 год).

Інтерпретацію коагуляційних тестів для різних НОАК наведено в табл. 4.

3. Лікарські взаємодії та фармакокінетика вітамін К-незалежних антикоагулянтів

Як відомо, лікування АВК потребує ретельного монітування множинних взаємодій з іншими лікарськими засобами та продуктами харчування. Однак, незважаючи на очікувані менш значущі лікарські взаємодії, клініцисти, призначаючи НОАК, повинні враховувати можливі фармакокінетичні ефекти супутньої терапії та вплив коморбідних станів.

Однією з «вузлових точок» взаємодії НОАК з іншими лікарськими засобами є транспортер Р-глікопротеїн (Р-ГП), який сприяє значній повторній секреції НОАК після всмоктування у травному тракті. Більше того, Р-ГП може бути також залучений і до процесу ниркового кліренсу [66]: конкурентне пригнічення цього шляху, відповідно, сприяє підвищенню рівнів НОАК у плазмі крові. Багато лікарських засобів, які застосовують пацієнти з ФП, є інгібіторами Р-ГП (наприклад, верапаміл, дронедазон, аміодарон і хінідин).

В основі печінкового кліренсу ривароксабану й апіксабану лежить елімінація, залежна від цитохрому СYP3A4 (компонент системи цитохромів P450) [67]. Потужні інгібітори або індуктори СYP3A4 можуть суттєво впливати на концентрації НОАК у плазмі крові, що необхідно враховувати при призначенні цих препаратів.

Механізми кліренсу апіксабану, відмінні від ниркових, є різними: метаболізм, біліарна секреція та пряма екскреція у просвіт кишечника. При цьому внесок СYP3A4 у цей процес є мінімальним, у зв'язку з чим взаємодії на рівні СYP3A4 для апіксабану мають меншу клінічну значущість [57]. Однак, згідно з матеріалами про медичне застосування апіксабану, його не рекомендовано комбінувати з потужними інгібіторами СYP3A4 та Р-ГП.

З іншого боку, потужні індуктори Р-ГП та СYP3A4 (такі як рифампіцин, карбамазепін тощо) сприятимуть суттєвому зниженню концентрації НОАК у плазмі, у зв'язку з чим такі комбінації слід призначати з обережністю.

Участь СYP3A4 у метаболізмі едоксабану досить мізерна ($< 4\%$), у зв'язку з чим немає потреби в корекції дози цього препарату навіть у випадку комбінування з потужними інгібіторами СYP3A4.

Біодоступність дабігатрану набагато нижча, ніж в інших представників цього класу [60].

Таблиця 4

Інтерпретація коагуляційних тестів у пацієнтів, які приймають різні НОАК, а також діапазони значень при залишковому рівні препаратів у плазмі (P5–P95) у пацієнтів зі збереженим функціональним станом систем елімінації (за результатами клінічних досліджень)

Показник	Дабігатран	Апіксабан	Едоксабан	Ривароксабан
Піковий рівень у плазмі	2 год після прийому всередину	1–4 год після прийому всередину	1–2 год після прийому всередину	2–4 год після прийому всередину
Залишковий рівень у плазмі	12 год після прийому	12 год після прийому	12 год після прийому [36]	24 год після прийому
Протромбіновий час	Не може застосовуватися	Може подовжуватися, проте немає даних про зв'язок з ризиком кровотеч [37]	Подовжується, однак показник варіабельний; немає даних про зв'язок з ризиком кровотеч [36, 38] Діапазон значень при залишковому рівні препарату в плазмі: немає даних	Подовжується, однак немає даних про зв'язок з ризиком кровотеч Діапазон значень при залишковому рівні препарату в плазмі: 12–26 с з реагентом Neoplastin Plus; потребує локального калібрування
MNV	Не може застосовуватися	Не може застосовуватися	Не може застосовуватися	Не може застосовуватися
АЧТЧ	Діапазон значень (P10–P90) при залишковому рівні препарату в плазмі (150 мг): 40,3–76,4 с Діапазон значень (P10–P90) при залишковому рівні препарату в плазмі (110 мг): 37,5–60,9 с При залишковому рівні препарату в плазмі: значення > 2 × VMH може бути асоційованим з підвищеним ризиком кровотечі [39]	Не може застосовуватися	Подовжується, однак немає даних про зв'язок з ризиком кровотеч [36]	Не може застосовуватися
РТЧ	У дослідженні RE-LY немає даних про діапазон значень При залишковому рівні препарату в плазмі: > 200 нг/мл ≥ 65 с: може бути асоційованим з підвищеним ризиком кровотечі [39, 40]	Не може застосовуватися	Не може застосовуватися	Не може застосовуватися
Анти-Ха-активність (хромогенний метод)	Не застосовується	Кількісний; немає даних про порогові значення для кровотечі чи тромбозу Діапазон значень при залишковому рівні препарату в плазмі: 1,4–4,8 МО/мл	Кількісний [41]; немає даних про порогові значення для кровотечі чи тромбозу Діапазон значень при залишковому рівні препарату в плазмі: 0,05–3,57 МО/мл *	Кількісний; немає даних про порогові значення для кровотечі чи тромбозу Діапазон значень при залишковому рівні препарату в плазмі: 6–239 мкг/л
ЕЧЗ	Діапазон значень (P10–P90) при залишковому рівні препарату у плазмі (150 мг): 44,3–103 Діапазон значень (P10–P90) при залишковому рівні препарату у плазмі (110 мг): 40,3–84,6 При залишковому рівні препарату в плазмі: значення ≥ 3 × VMH може бути асоційованим з підвищеним ризиком кровотечі [39]	Не впливає [37]	Не впливає	Не впливає
АЧЗ	Досить плавна дозозалежна відповідь Немає даних про застосування цього тесту Обмежене практичне значення	Немає даних Не може застосовуватися	Немає даних Не може застосовуватися	Мінімальний вплив Не може застосовуватися

Примітка. Немає потреби в рутинному моніторингу. Інтерпретація результатів лабораторних досліджень повинна бути виваженою, особливо за певних обставин. АЧТЧ – активований частковий тромбoplastиновий час; РТЧ – розведений тромбіновий час; ЕЧЗ – екариновий час зсідання; MNV – міжнародне нормалізоване відношення; АЧЗ – активований час зсідання; VMH – верхня межа норми; P2,5 – перцентиль 2,5; P5 – перцентиль 5; P10 – перцентиль 10; P90 – перцентиль 90; P95 – перцентиль 95; P97,5 – перцентиль 97,5. * P2,5–P97,5 для едоксабану.

Клінічне значення цього полягає в тому, що навіть незначні коливання рівня абсорбції препарату можуть суттєво вплинути на його концентрації в плазмі крові, на відміну від інших НОАК, для яких така особливість має менше значення.

Зменшення дози НОАК досить обґрунтоване в пацієнтів з високим ризиком геморагічних ускладнень, а також у тих випадках, коли прогнозується вища концентрація препарату в плазмі крові [4, 27, 28, 84, 85].

Основні дані про фармакокінетичні особливості НОАК та найбільш значущі лікарські взаємодії підсумовані на рис. 2 та в табл. 5, 6.

Для клінічної інтерпретації лікарських взаємодій та інших чинників, які можуть впливати на плазмові концентрації НОАК, нами був обраний підхід трьох рівнів «тривоги» (див. табл. 6):

1) взаємодії I, які виключають застосування тієї чи іншої комбінації з НОАК (тобто «протипоказано» застосування, чи є «перешкоди» для такого поєднання) – позначені в табл. 6 темно-сірим кольором;

2) взаємодії II з рекомендацією здійснити корекцію дози НОАК, оскільки такі взаємодії при-

зводять до зміни плазмової концентрації або впливають на фармакокінетику НОАК таким чином, що це збільшує ризик виникнення небажаних явищ – позначені в табл. 6 сірим кольором;

3) взаємодії III, за яких рекомендовано дотримуватися оригінальних доз препаратів (окрім випадків наявності двох або більше супутніх взаємодій II). У таких ситуаціях доцільність прийому НОАК потребує експертного оцінювання, в результаті якого можливе прийняття рішення не призначати препарат (як у випадку взаємодії I) або здійснити корекцію дози (як при взаємодії II) – позначені в табл. 6 світло-сірим кольором.

Прийом їжі, антациди та введення препаратів через назогастральний зонд

Ривароксабан рекомендують приймати під час їжі (площа під кривою плазмової концентрації (ППК) збільшується на 39 % – аж до досягнення біодоступності, яка наближається до 100 %); у той же час така взаємодія не характерна для інших НОАК. Поєднане застосування ІПП або H₂-блокаторів призводить до незначного зменшення біодоступності дабігатрану, однак це не

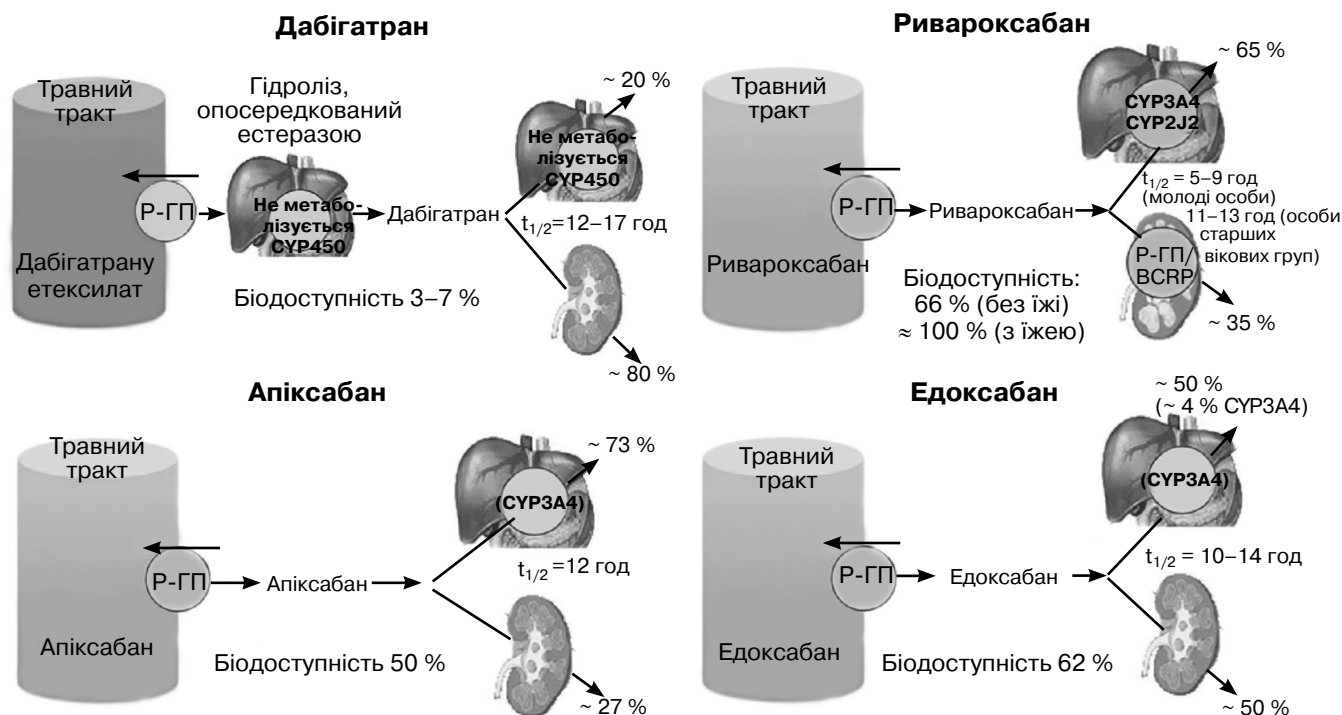


Рис. 2. Абсорбція і метаболізм різних НОАК. Взаємодії можливі на рівнях абсорбції, першої трансформації, метаболізму та екскреції. BCRP – транспортер BCRP (breast cancer resistance protein, «білок резистентності раку молочної залози»). t_{1/2} – період напіввиведення.

Таблиця 5
Абсорбція (всмоктування) і метаболізм різних НОАК

Показник	Дабігатран	Апіксабан	Едоксабан	Ривароксабан
Біодоступність	3–7 %	50 %	62 % [51]	66 % без їжі Практично 100 % з їжею
Проліки	Так	Ні	Ні	Ні
Неренальний/ренальний кліренс дози, що всмокталася ¹	20 %/80 %	73 %/27 % [52–55]	50 %/50 % [36, 51, 56]	65 %/35 %
Печінковий метаболізм: залучення СУР3А4	Ні	Так (елімінація; помірний внесок) [57]	Мінімальна (< 4 % елімінації)	Так (елімінація; помірний внесок)
Вплив їжі на всмоктування	Не впливає	Не впливає	Більше на 6–22 %; мінімальний вплив [58]	Більше на 39 % [59]
Чи рекомендоване вживання з їжею?	Ні	Ні	Ні	Обов'язково
Вплив Н ₂ -блокаторів / ІПП на всмоктування	Від –12 % до 30 % (не має клінічного значення) [60–62]	Не впливають [63]	Не впливає	Не впливає [59, 64]
Азійська етнічна приналежність	+25 % [62]	Не впливає	Не впливає [58]	Не впливає
Гастроінтестинальна переносність	Диспепсія 5–10 %	Задовільна	Задовільна	Задовільна
Період напіввиведення	12–17 год [61]	12 год	10–14 год [51, 65]	5–9 год (молоді) 11–13 год (старшого віку)

Примітка. ¹ Для ясності дані наведено у вигляді одиничних значень, які є середніми в діапазонах, визначених у різних дослідженнях.

Таблиця 6
Вплив лікарських взаємодій та інших клінічних чинників на концентрацію НОАК у плазмі крові (площа під кривою «концентрація–час»; area under the curve [AUC]), а також рекомендації щодо корекції дози препаратів

Препарат	Дія через	Дабігатран	Апіксабан	Едоксабан	Ривароксабан
Антиаритмічні препарати					
Аміодарон	Помірне конкурентне інгібування Р-ГП	+12–60 % [58]	Немає ФКД °	+40 % [63, 64, 244]	Мінімальний вплив ° (застосовувати з обережністю при КК < 50 мл/хв)
Дигоксин	Інгібування Р-ГП	Не впливає [245]	На сьогодні немає даних	Не впливає	Не впливає [246, 247]
Дилтіазем	Конкурентне інгібування Р-ГП та слабе інгібування СУР3А4	Не впливає [58]	+40 % [60]	На сьогодні немає даних	Мінімальний вплив # (застосовувати з обережністю при КК 15–50 мл/хв)
Дронедарон	Конкурентне інгібування Р-ГП та інгібування СУР3А4	+70–100 % (США: 2×75 мг при КК 30–50 мл/хв)	Немає ФКД чи ФДД: застосовувати з обережністю	+85 % (знизити дозу НОАК на 50 %)	Помірний вплив *, однак немає ФКД або ФДД: застосовувати з обережністю; намагатися уникати прийому
Хінідин	Конкурентне інгібування Р-ГП	+53 % [248; M]	На сьогодні немає даних	+77 % [240, 249, 250] (немає потреби у зменшенні дози, якщо призначений за показаннями)	Ступінь збільшення невідомий
Верапаміл	Конкурентне інгібування Р-ГП та слабе інгібування СУР3А4	+12–180 % [58] (зменшити дозу НОАК і приймати одночасно)	Немає ФКД	+53 % (УВ) (немає потреби у зменшенні дози, якщо призначений за показаннями)	Мінімальний вплив * (застосовувати з обережністю при КК 15–50 мл/хв)

Продовження таблиці 6

Препарат	Дія через	Дабігатран	Апіксабан	Едоксабан	Ривароксабан
Інші серцево-судинні препарати					
Аторвастатин	Інгібування Р-ГП та інгібування СУР3А4	+18 % [251]	На сьогодні немає даних	Не впливає	Не впливає [252]
Антибіотики					
Кларитроміцин; еритроміцин	Помірне конкурентне інгібування Р-ГП та інгібування СУР3А4	+15–20 %	На сьогодні немає даних	+90 % [94] (знизити дозу НОАК на 50 %)	+30–54 % [42, 247]
Рифампіцин*	Р-ГП/ВСМР та СУР3А4/СУР2J 2 індуктори	–66 % § [253]	–54 % § [238]	Уникати прийому за можливості: мінус 35 %, однак з компенсаторним збільшенням в активних метаболітів [243]§	До мінус 50 % §
Противірусні препарати					
Інгібітори протеази ВІЛ (наприклад, ритонамір)	Конкурентне інгібування або індукція Р-ГП та ВСМР; інгібування СУР3А4	На сьогодні немає даних	Виражене збільшення [М]	На сьогодні немає даних	До +153 % [247]
Противірикові засоби					
Флуконазол	Помірне інгібування СУР3А4	На сьогодні немає даних	На сьогодні немає даних	На сьогодні немає даних	+42 % (якщо систематично приймається) [247]
Ітраконазол Кетоконазол Позаконазол Вориконазол	Потужне конкурентне інгібування Р-ГП та ВСМР; інгібування СУР3А4	+140–150 % (США: 2×75 мг при КК 30–50 мл/хв)	+100 % [60]	+87–95 % [64] (знизити дозу НОАК на 50 %)	До +160 % [247]
Імуносупресори					
Циклоспорин Такролімус	Конкурентне інгібування Р-ГП	Не рекомендовано	На сьогодні немає даних	+73 %	Ступінь збільшення невідомий
Протиізапальні					
Напроксен °	Конкурентне інгібування Р-ГП	На сьогодні немає даних	+55 % [254]	Не впливає (однак фармакодинамічно призводить до подовження часу кровотечі)	На сьогодні немає даних
Антациди					
Н ₂ -блокатори ІПП Гідроксиди Al-Mg	Абсорбція у травному тракті	–12–30 % [45, 53, 58]	Не впливає [55]	Не впливає	Не впливає [241, 242]
Інші препарати					
Карбамазепін* Фенобарбітал* Фенітоїн* Звіробій*	Р-ГП/ВСМР та СУР3А4/СУР2J 2 індуктори	–66 % § [253]	–54 % § [М]	–35 % &	До –50 % §

Продовження таблиці 6

Препарат	Дія через	Дабігатран	Апіксабан	Едоксабан	Ривароксабан
Інші чинники					
Вік \geq 80 років	Зростання плазмового рівня		#	%	
Вік \geq 75 років	Зростання плазмового рівня			%	
Маса тіла \leq 60 кг	Зростання плазмового рівня		#		
Функціональний стан нирок	Зростання плазмового рівня	Див. табл. 8			
Інші чинники підвищеного геморагічного ризику		Фармакодинамічна взаємодія (антиагреганти; НПЗП; системна терапія глюкокортикоїдами; інші антикоагулянти); дані про шлунково-кишкові кровотечі; нещодавно виконані оперативні втручання на «критичних» органах (мозок, очі); тромбозитопенія (наприклад, на тлі хіміотерапії); HAS-BLED \geq 3 балів			

Примітка. ■ – поєднання протипоказане/не рекомендоване. ■ – знизити дозу (зі 150 до 110 мг двічі на добу для дабігатрану; з 20 до 15 мг один раз на добу ривароксабану; з 5 до 2,5 мг двічі на добу для апіксабану). ■ – розглянути питання про зменшення дози препарату, якщо наявні 2 або більше таких чинників. Клітинки, обведені штрихуванням: немає клінічних або фармакокінетичних даних. %: вік не чинить статистично значущого впливу після стандартизації за масою тіла і функціональним станом нирок. ФКД – фармакокінетичні дані; ФДД – фармакодинамічні дані; М – монографії до препарату; УВ – уповільнене вивільнення. * Деякі взаємодії призводять до зменшення рівнів НОАК у плазмі крові, на відміну від більшості взаємодій, у результаті яких рівень НОАК у плазмі крові збільшується. § У низці випадків це є протипоказанням до поєданого застосування. § Для едоксабану означає, що таке поєдане застосування можливе, незважаючи на зменшення рівня препарату в плазмі, яке вважається клінічно незначущим. Однак оскільки така комбінація проспективно не досліджувалася, її слід застосовувати з обережністю або уникати за можливості. ° Базується на дослідженнях *in vitro*, в яких порівнювали IC50 (концентрація напівмаксимального інгібування) для інгібування P-ГП з максимальними рівнями в плазмі крові при терапевтичних дозах; та/або аналізі взаємодії кінцевих точок ефективності й безпечності лікування у фазі III клінічних досліджень [82, 83]. На цей час поки що немає даних про пряму фармакокінетичну взаємодію. # Згідно з монографіями, необхідно знизити дозу з 5 до 2,5 мг двічі на добу, якщо виконуються 2 з 3 критеріїв: вік \geq 80 років, маса тіла \leq 60 кг, креатинін сироватки \geq 1,5 мг/дл.

має суттєвого клінічного значення [60, 61]. Для інших НОАК не виявлено значущих взаємодій з антацидами [58, 63]. На сьогодні немає даних про вплив добавок на основі риб'ячого жиру на фармакокінетику будь-якого з НОАК; поряд з цим, такі взаємодії малоімовірні. Результати досліджень свідчать про подібну біодоступність апіксабану і ривароксабану при їх введенні в подрібненій формі, наприклад, через назогастральний зонд [89]. Капсули дабігатрану не слід розкривати. На сьогодні немає даних про можливість подрібнення таблеток едоксабану.

Фармакодинамічна взаємодія

Окрім фармакокінетичних взаємодій, цілком зрозуміло, що асоціація НОАК з іншими антикоагулянтами, антиагрегантами (АСК, клопідогрель, тиклопідин, прасугрель, тикагрелор тощо) та НПЗП підвищує ризик геморагічних ускладнень. Є дані про те, що поєдане застосування антиагрегантів збільшує ризик кровотеч, принаймні на 60 % (подібно до асоціації з АВК) [91–93]. Таким чином, необхідно ретельно зважувати ризики та користь від застосування подібних комбінацій у кожному конкретному випадку. Поєдане застосування НОАК з подвійною антиагрегантною терапією повинно тривати впродовж обмежено-

го часу, ураховуючи геморагічний ризик такої потрібної комбінації.

4. Переходи між режимами антикоагулянтної терапії

Переходи між режимами прийому антикоагулянтів диктують необхідність не лише безпечного продовження антикоагулянтної терапії, а й мінімізації ризику геморагічних ускладнень. Це потребує врахування фармакокінетичних і фармакодинамічних особливостей різних режимів антикоагуляції в контексті кожного окремого пацієнта.

Перехід з антагоністів вітаміну К на прийом вітаміну К-незалежних пероральних антикоагулянтів

Прийом НОАК можна розпочати одразу після того, як МНВ становитиме $<$ 2,0. Якщо МНВ становить 2,0–2,5, прийом НОАК можна розпочати як одразу, так і (краще) наступного дня. Якщо МНВ становить $>$ 2,5, слід урахувати точний рівень цього показника, а також часовий проміжок, упродовж якого значення МНВ, імовірно, буде нижчим від порогового: $t_{1/2}$ для аценокумаролу – 8–14 год; $t_{1/2}$ для вар-

фарину – 36–42 год; $t_{1/2}$ для фенпрокумону – 6 днів (120–200 год). Після закінчення цього часового проміжку МНВ слід визначити повторно. Запропонована уніфікована схема (див. також верхню панель рис. 3), яка враховує дані в монографіях до препаратів і передбачає, що прийом НОАК може бути розпочатий, якщо МНВ становить ≤ 3 для ривароксабану, $\leq 2,5$ для едоксабану та ≤ 2 для апіксабану й дабігатрану.

Перехід з парентеральних антикоагулянтів на прийом вітамін К-незалежних пероральних антикоагулянтів

Внутрішньовенний нефракціонований гепарин (НФГ): прийом НОАК може бути розпочатий після того, як припинене внутрішньовенне введення НФГ (період напіввиведення + 2 год). Такий перехід слід здійснювати з обережністю в пацієнтів із хронічним захворюванням нирок,

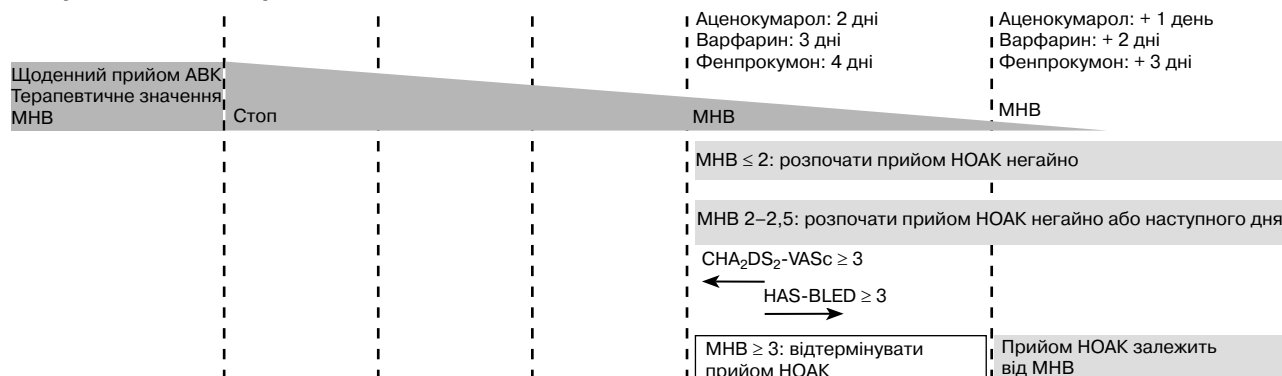
оскільки в них елімінація гепарину може сповільнюватися.

Низькомолекулярні гепарини (НМГ): прийом НОАК може бути розпочатий тоді, коли мала бути введена наступна доза НМГ.

Перехід з вітамін К-незалежних пероральних антикоагулянтів на прийом антагоністів вітаміну К

Ураховуючи повільний початок дії АВК, може знадобитися 5–10 днів для того, щоб досягнути значення МНВ у межах терапевтичного вікна, при цьому можливі виражені індивідуальні коливання. У зв'язку з цим НОАК і АВК слід приймати одночасно до тих пір, поки значення МНВ не буде в межах терапевтичного вікна; подібний принцип діє також і у випадку НМГ, введення яких триває на тлі ініціювання прийому АВК (див. рис. 3, нижня панель). Для варфарину або аценокумаролу не рекоменду-

Перехід з АВК на прийом НОАК



Перехід з НОАК на прийом АВК

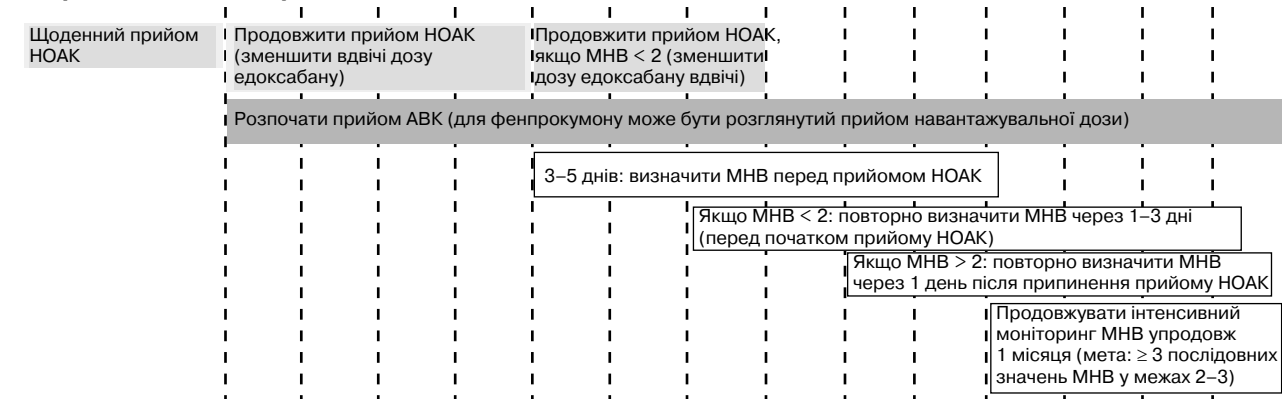


Рис. 3. Перехід з АВК на НОАК і навпаки.

Таблиця 7

Розрахований період напіввиведення та вплив на площу під кривою концентрації НОАК за різних стадій ХХН, порівняно зі здоровими добровольцями

Показник	Дабігатран	Апіксабан	Едоксабан	Ривароксабан
КК > 80 мл/хв	12–17 год [61]	12 год	10–14 год [51, 65]	5–9 год (молоді) 11–13 год (старшого віку)
КК 50–80 мл/хв ХХН I–II стадій	~17 год [122] (+50 %)	~14,6 год [123] (+16 %)	~8,6 год [124] (+32 %)M	~8,7 год [125] (+44 %) [126]
КК 30–50 мл/хв ХХН III стадії	~ 19 год [122] (+320 %)	~17,6 год (+29 %)	~9,4 год [124] (+74 %)M	~9,0 год (+52 %) [126]
КК 15–30 мл/хв ХХН IV стадії	~ 28 год [122] (+530 %)	~17,3 год (+44 %)	~16,9 год [124] (+72 %)M	~9,5 год (+64 %) [126]
КК ≤ 15 мл/хв ХХН V стадії; без діалізу	Немає даних	– (+36 %)	– (+93 %)M	– (+70 %) [127]

ється навантажувальна доза, яка доцільна у випадку фенпрокумону.

Оскільки НОАК можуть додатково впливати на величину МНВ (особливо інгібітори фактора зсідання Ха), під час перехресної фази лікування при проведенні моніторингу МНВ важливо пам'ятати про таке:

1) МНВ слід визначати безпосередньо перед наступним прийомом НОАК у період його одночасного прийому з АВК;

2) МНВ слід визначати повторно через 24 год після прийому останньої дози НОАК (тобто на тлі монотерапії АВК) для пересвідчення в адекватній антикоагуляції.

Також рекомендується інтенсивно монітувати значення МНВ упродовж першого місяця, допоки не будуть досягнуті стабільні значення цього показника (тобто, значення МНВ у межах 2,0–3,0 у ≥ 3 послідовних вимірюваннях). Так, наприкінці дослідження ENGAGE-AF пацієнти, в яких здійснювався перехід з едоксабану на АВК, упродовж періоду до 14 днів отримували НОАК у половинній дозі до тих пір, поки МНВ не досягнув терапевтичного інтервалу; при цьому застосовувалася інтенсивна стратегія моніторингу цього показника [94]. Як відомо, некоректне проведення переходу асоційоване з підвищенням ризику інсульту [29, 95, 97], у той час як дотримання зазначеної вище схеми є безпечним [28, 94]. Наразі невідомо, чи стосується режим переходу із застосуванням половинної дози інших НОАК.

Перехід з пероральних вітамін К-незалежних антикоагулянтів на парентеральні антикоагулянти

Уведення парентерального антикоагулянта (НФГ чи НМГ) можливо розпочати тоді, коли мала би бути прийнята наступна доза НОАК.

Перехід з прийому одного перорального вітамін К-незалежного антикоагулянта на інший

Прийом альтернативного НОАК може бути розпочатий тоді, коли мав би бути прийом чергової дози попереднього препарату, окрім ситуацій, коли очікується концентрація в плазмі крові, вища за терапевтичну (наприклад, у пацієнта з порушеним функціональним станом нирок). У таких випадках може бути розглянутий триваліший проміжок до початку прийому нового препарату (табл. 7, 8).

Перехід з ацетилсаліцилової кислоти або клопідогрелю на прийом пероральних вітамін К-незалежних антикоагулянтів

Прийом НОАК можна розпочати одразу після припинення застосування АСК або клопідогрелю, окрім тих випадків, коли прийом такої комбінації виправданий, незважаючи на підвищений геморагічний ризик.

5. Моніторинг прихильності до призначеної антикоагулянтної терапії

Антикоагулянтний ефект НОАК швидко згасає – через 12–24 год після прийому останньої дози. У зв'язку з цим дуже важливим є дотримання жорсткої прихильності до призначеного лікування. Навіть якщо провести відповідні тести для визначення концентрації НОАК у крові, їхні результати не можуть бути достовірним інструментом моніторингу прихильності, оскільки вони сильно залежать від проміжку між виконанням тесту й останнім прийомом препарату. Відсутність потреби в проведенні рутинного лабораторного моніторингу на тлі прийому НОАК – причина менш інтенсивного динамічного спостереження

Таблиця 8
Фармакокінетичні властивості НОАК та їхнє дозування при ХХН

Показник	Дабігатран	Апіксабан	Едоксабан	Ривароксабан
Частка діючої речовини, виведеної шляхом ниркового кліренсу, від абсорбованої дози	80 %	27 % [52–55]	50 % [36]	35 %
Біодоступність	3–7 %	50 %	62 % [51]	66 % без прийому їжі; майже 100 % при прийомі разом з їжею
Частка діючої речовини, виведеної шляхом ниркового кліренсу, від уведеної дози	4 %	12–29 % [52–55]	37 % [36]	33 %
Ухвалено до застосування при КК \geq ...	≥ 30 мл/хв	≥ 15 мл/хв	≥ 15 мл/хв	≥ 15 мл/хв
Рекомендації щодо дозування	КК ≥ 50 мл/хв: немає потреби в корекції (тобто, 150 мг двічі на добу)	Креатинін сироватки $\geq 1,5$ мг/дл: немає потреби в корекції дози (тобто, 5 мг двічі на добу) ¹	КК ≥ 50 мл/хв: немає потреби в корекції (тобто, 60 мг один раз на добу) ²	КК ≥ 50 мл/хв: немає потреби в корекції (тобто, 20 мг один раз на добу)
Дозування при ХХН	Якщо КК 30–49 мл/хв, можливий прийом у дозі 150 мг двічі на добу (М), однак (згідно з рекомендаціями ЄТК [5]), слід розглянути режим дозування 110 мг двічі на добу На замітку: режим дозування 75 мг двічі на добу схвалений лише у США ³ : якщо КК 15–30 мл/хв якщо КК 30–49 мл/хв та інші чинники (див. табл. 6) (наприклад, верапаміл)	КК 15–29 мл/хв: 2,5 мг двічі на добу Якщо наявні два з трьох таких критеріїв: вік ≥ 80 років; маса ≤ 60 кг; креатинін сироватки $\geq 1,5$ мг/дл: знизити дозу до 2,5 мг двічі на добу	КК 15–49 мл/хв: 30 мг один раз на добу	КК 15–49 мл/хв: 15 мг один раз на добу
Не рекомендується, якщо...	КК < 30 мл/хв	КК < 15 мл/хв	КК < 15 мл/хв	КК < 15 мл/хв

Примітка. ■ – протипоказано / не рекомендується. ■ – знизити дозу (при застосуванні за показаннями). ■ – розглянути питання про зниження дози препарату, якщо наявні два або більше таких чинників (див. табл. 6). ¹ Згідно з даними монографій до препарату, рекомендується зниження дози з 5 до 2,5 мг двічі на добу, якщо виконуються три критерії: вік ≥ 80 років; маса ≤ 60 кг; креатинін сироватки $> 1,5$ мг/дл. ² FDA застерігає від застосування едоксабану в пацієнтів з КК > 95 мл/хв. ЕМА радить, що «едоксабан може бути призначений пацієнтам з високим КК лише після ретельного зважування індивідуальних ризиків тромбоемболічних та геморагічних ускладнень», враховуючи тенденцію до меншої ефективності порівняно з АВК. ³ Немає показань з боку ЕМА. Рекомендації FDA базуються на фармакокінетичних даних. Слід ретельно зважувати ризики та користь такого підходу. Слід урахувати, що капсули 75 мг недоступні на європейському фармацевтичному ринку.

пацієнтів, які приймають ці препарати (на відміну від осіб, що застосовують АВК). Клініцистам необхідно застосовувати різні технології для підвищення прихильності пацієнтів до призначеної антикоагулянтної терапії, оскільки відомо, що в реальній клінічній практиці прихильність становить ≤ 80 % для більшості препаратів [98, 99]. Цілком очевидно, що такий низький показник нівелює всі переваги призначеного лікування.

6. Дії при порушенні режиму прийому препаратів

Пропуск прийому препарату

Пропущена доза препарату може бути прийнята до настання того моменту, коли пройде 50 % інтервалу дозування. Наприклад, для НОАК, який приймається двічі на добу (тобто кожні 12 год), це правило виглядатиме так: якщо пацієнт пропустив черговий прийом препарату

(наприклад, зранку чи ввечері), і час до наступного прийому становить не менше 6 год – слід якомога швидше прийняти препарат у звичайній дозі; якщо до прийому наступної дози лишається менше 6 год – пацієнту не слід приймати препарат, а дочекатися прийому звичайної дози у звичайний для нього час. Винятком з цього правила можуть бути ситуації, коли пацієнт має високий ризик виникнення інсульту і низький – геморагічних ускладнень. У такому випадку час до прийому наступної дози може становити і менше 6 годин.

Для НОАК, які приймаються один раз на добу, діє такий принцип: пацієнт може прийняти забуту дозу препарату, якщо після моменту планового прийому пройшло менше 12 год. За умови, коли це неможливо, – не слід приймати пропущену дозу препарату; в такому випадку черговий прийом препарату здійснюється наступного дня.

Помилковий прийом подвійної дози препарату

У випадку НОАК, які приймаються двічі на добу, плановий прийом наступної дози (тобто, через 12 год) слід пропустити, а звичайний прийом (двічі на добу) відновити через 24 год. У випадку НОАК, які приймаються один раз на добу, пацієнту слід продовжити прийом препарату у звичному режимі, тобто без пропуску дози наступного дня.

Невпевненість щодо прийому препарату

Іноді пацієнт чітко не може вказати, чи прийняв він дозу препарату. У таких випадках, якщо НОАК приймається двічі на добу, пацієнту не рекомендується одразу приймати іншу пігулку; наступну дозу йому слід прийняти через 12 год.

У тих випадках, коли НОАК приймається один раз на добу, можливими є два варіанти:

– якщо геморагічний ризик низький ($\text{HAS-BLED} \leq 2$) або тромботичний ризик – високий ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$), пацієнту можна рекомендувати прийняти іншу пігулку, а далі продовжувати прийом препарату у звичайному режимі;

– якщо геморагічний ризик високий ($\text{HAS-BLED} \geq 3$) або тромботичний ризик – низький ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \leq 2$), пацієнту можна рекомендувати дочекатися до прийому наступної планової дози.

Передозування

У випадку передозування доцільною є госпіталізація пацієнта для динамічного спостере-

ження та, за необхідності, вжиття невідкладних заходів; при цьому слід урахувати обсяг потенційного передозування.

7. Пацієнти з хронічною хворобою нирок

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є чинником ризику як тромбоемболічних, так і геморагічних ускладнень у пацієнтів з ФП [110]; у зв'язку з цим велике практичне значення має врахування функціонального стану нирок при веденні пацієнтів з порушеннями серцевого ритму [111].

Клінічна значущість ХХН у пацієнтів з неклапанною ФП може зводитися до таких положень:

1. ХХН слід розглядати як значущий чинник ризику інсульту в пацієнтів з ФП. Наявність ХХН підвищує також і ризик геморагічних ускладнень, зокрема на тлі прийому всіх пероральних антикоагулянтів (НОАК і АВК).

2. Вітамін К-незалежні пероральні антикоагулянти обґрунтовано позиціонують як препарати вибору в пацієнтів з ФП та ХХН II–III стадій.

3. На сьогодні немає результатів досліджень, які би порівнювали ризики геморагічних ускладнень у пацієнтів з ХХН на тлі прийому різних НОАК. Ураховуючи потенційний вплив подальших коливань і погіршення функціонального стану нирок, дабігатран, який має переважно нирковий шлях елімінації, не є НОАК вибору в пацієнтів з ХХН III стадії, особливо, коли величина КК наближається до 30 мл/хв. Згідно з рекомендаціями ЄТК, у пацієнтів з КК 30–49 мл/хв рекомендована доза дабігатрану становить 110 мг [5].

Корекція дози НОАК у пацієнтів з ХХН може оптимізувати відношення «користь/ризик лікування» у кожному конкретному випадку (див. табл. 8). При цьому слід ураховувати також й інші чинники, як-от масу тіла, вік та супутню фармакотерапію.

4. Оскільки немає результатів досліджень або клінічного досвіду, слід уникати застосування НОАК у пацієнтів з ФП, які перебувають на гемодіалізі, або мають ХХН V стадії ($\text{Kf} \leq 15$ мл/хв). У таких випадках більш доцільні АВК, однак і їхню користь у вказаній категорії пацієнтів не доведено однозначно. Слід також ураховувати, що вторинний дефіцит вітаміну К унаслідок мальнутриції, часте застосування антибіотиків, порушення обміну холестерину можуть призводити до варіабельності відповіді на терапію АВК.

Таким чином, велике практичне значення має ретельне індивідуалізоване зважування користі й ризиків антикоагулянтної терапії, зокрема в пацієнтів з ХХН.

5. У пацієнтів, які приймають НОАК, слід ретельно моніторувати функціональний стан нирок – принаймні один раз на рік – з метою вчасного виявлення його змін та адекватної корекції дози. У пацієнтів з порушеним функціональним станом нирок (тобто КК \leq 60 мл/хв) інтервал контролю має бути коротшим і становити «КК/10» місяців. В осіб старших вікових груп (\geq 75–80 років) або старезних пацієнтів контроль функціонального стану нирок слід здійснювати принаймні кожні 6 міс, особливо у випадку дабігатрану чи едоксабану, які мають переважно нирковий кліренс.

Гострі захворювання часто транзиторно порушують функціональний стан нирок (інфекції, гостра серцева недостатність тощо), що також диктує необхідність корекції дози НОАК.

8. Дії при підозрі на передозування за відсутності кровотечі, або коли результати коагуляційних тестів свідчать про високий ризик кровотечі

Перевищення рекомендованих доз НОАК збільшує ризик виникнення геморагічних ускладнень. Це може статися тоді, коли пацієнт прийме (зокрема навмисно) надмірну дозу препарату, або за умови впливу чинників, які сприяють збільшенню концентрації у плазмі діючої речовини понад терапевтичні рівні (наприклад, гостра ниркова недостатність, особливо у випадку дабігатрану, лікарські взаємодії тощо).

У подібних випадках важливо відмежовувати стани, коли виникає кровотеча, або, навпаки, передозування не призводить до виникнення геморагічних ускладнень. Згідно з даними клінічних досліджень, зафіксовані рідкісні випадки передозування без виникнення кровотеч або інших небажаних реакцій. Цікаво відзначити, що для ривароксабану описано так званий «ефект стелі», який полягає в тому, що, внаслідок обмеженого всмоктування, прийом препарату в надтерапевтичних дозах (\geq 50 мг) не призводить до зростання середньої концентрації в плазмі крові [130]. Однак на сьогодні немає даних щодо існування цього ефекту в інших інгібіторів фактора зсідання Ха або дабігатрану.

У випадку нещодавнього одномоментного прийому надмірної дози будь-якого НОАК (особливо, якщо пройшло \leq 2 год) можливе застосування активованого вугілля (за стандартною схемою для дорослих у дозі 30–50 г) для зменшення абсорбції препарату, хоча клінічних даних про ефективність такого заходу обмаль [40, 131, 132].

У випадку підозри про передозування, результати коагуляційних тестів можуть допомогти з'ясувати його ступінь, а також визначити потенційний геморагічний ризик. Ураховуючи відносно короткий період напіввиведення НОАК, у більшості випадків без виникнення активної кровотечі доцільною є тактика динамічного спостереження. Якщо вважається за необхідне більш агресивне зниження концентрації у плазмі крові діючої речовини, або очікується її повільна нормалізація (наприклад, за ниркової недостатності), можуть бути вжиті заходи, описані у розділі «Ведення пацієнтів з геморагічними ускладненнями».

9. Ведення пацієнтів з геморагічними ускладненнями

Кровотечі, не загрозливі для життя

Додатково до стандартних процедур (механічна компресія, хірургічний гемостаз, заміщення втраченої рідини та інша гемодинамічна підтримка), необхідно пам'ятати, що, враховуючи відносно короткий період напіввиведення, час є найбільш значущим антидотом для НОАК. Після припинення лікування відновлення гемостазу слід очікувати впродовж 12–24 год після прийому останньої дози, оскільки плазмовий період напіввиведення для більшості НОАК становить близько 12 год [144]. Ця обставина підкреслює необхідність збору анамнестичних даних про режим дозування, точний час прийому останньої дози, чинники, які можуть впливати на концентрацію у плазмі крові діючої речовини (інгібітори Р-ГП, ХХН тощо) та систему гемостазу (зокрема супутній прийом антиагрегантів).

Серед інших заходів слід розглянути такі, як поповнення об'єму крові, що циркулює, а також відновлення нормальної кількості тромбоцитів (у випадку тромбоцитопенії \leq $60 \cdot 10^9$ /л або тромбоцитопатії).

Слід пам'ятати про те, що в пацієнтів, які приймають дабігатран, час елімінації залежить від функціонального стану нирок (див. табл. 7). У

Таблиця 9
Заходи, які можуть бути вжиті у випадку кровотечі

Показник	Прямі інгібітори тромбіну (дабігатран)	Інгібітори фактора зсідання Ха (апіксабан, едоксабан, ривароксабан)
Кровотеча, не загрозлива для життя	<p>Анамнестичні дані про останній прийом препарату + режим дозування</p> <p>Визначити час до нормалізації гемостазу:</p> <ul style="list-style-type: none"> – функціональний стан нирок не порушений: 12–24 год – КК 50–80 мл/хв: 24–36 год – КК 30–50 мл/хв: 36–48 год – КК < 30 мл/хв: ≥ 48 год <p>Підтримка діурезу</p> <p>Забезпечення локального гемостазу</p> <p>Заміщення рідини (колоїди за потреби)</p> <p>Еритроцитарна маса (за потреби)</p> <p>Тромбоцитарна маса (у випадку тромбоцитопенії ≤ 60 · 10⁹/л або тромбоцитопатії)</p> <p>Свіжозаморожена плазма (з метою плазмозаміщення, а не нейтралізації дії антикоагулянтів)</p> <p>Транексамова кислота може застосовуватися як ад'ювантна терапія</p> <p>Десмопресин може застосовуватися у специфічних випадках (коагулопатії або тромбоцитопатії)</p> <p>Розглянути доцільність діалізу (попередні дані: – 65 % через 4 год) [122]</p> <p>Може застосовуватися гемоперфузія через активоване вугілля (базується на доклінічних дослідженнях)</p>	<p>Анамнестичні дані про останній прийом препарату + режим дозування</p> <p>Нормалізація гемостазу: 12–24 год</p> <p>Забезпечення локального гемостазу</p> <p>Заміщення рідини (колоїди за потреби)</p> <p>Еритроцитарна маса (за потреби)</p> <p>Тромбоцитарна маса (у випадку тромбоцитопенії ≤ 60 · 10⁹/л або тромбоцитопатії)</p> <p>Свіжозаморожена плазма (з метою плазмозаміщення, а не нейтралізації дії антикоагулянтів)</p> <p>Транексамова кислота може застосовуватися як ад'ювантна терапія</p> <p>Десмопресин може застосовуватися у специфічних випадках (коагулопатії або тромбоцитопатії)</p>
Загрозлива для життя кровотеча	<p>Усе вище зазначене</p> <p>КПК 50 Од/кг (додатково 25 Од/кг за потреби) (немає клінічних даних)</p> <p>Активованій КПК (50 Од/кг; максимально 200 Од/кг на добу): немає переконливих даних про додаткові переваги над КПК. Якщо препарат доступний, його застосування може передувати введенню КПК</p> <p>Рекомбінантний активований фактор зсідання VII (90 мкг/кг); немає даних про додаткову користь + дорогий (лише результати експериментальних досліджень)</p> <p>Ідаруцизумаб 5 г внутрішньовенно (очікується схвалення)</p>	<p>Усе вище зазначене</p> <p>КПК 50 Од/кг (додатково 25 Од/кг за потреби) (дані, отримані у здорових добровольців)</p> <p>Активованій КПК (50 Од/кг; максимально 200 Од/кг на добу): немає переконливих даних про додаткові переваги над КПК. Якщо препарат доступний, його застосування може передувати введенню КПК</p> <p>Рекомбінантний активований фактор зсідання VII (90 мкг/кг); немає даних про додаткову користь + дорогий (лише результати експериментальних досліджень)</p>

Примітка. КПК – концентрат протромбінового комплексу.

випадку кровотечі на тлі прийому дабігатрану необхідно забезпечити адекватний діурез. Незважаючи на те, що дабігатран може бути діалізований, на сьогодні існує досить обмежений клінічний досвід застосування діалізу в цій ситуації [39, 145, 146].

На відміну від дабігатрану, діаліз не є методом вибору в пацієнтів, які приймають інгібітори фактора зсідання Ха, що пов'язано з високим ступенем зв'язування з білками плазми крові. Проведення діалізу в таких пацієнтів не сприятиме значущому зниженню концентрації у плазмі крові діючої речовини, що було підтверджено на прикладі едоксабану й апіксабану [148, 149].

Загрозливі для життя кровотечі

Окрім заходів, зазначених у табл. 9 та рис. 4, можливим є також застосування інших прокоагулянтних засобів, а саме інгібіторів фібринолізу (наприклад, транексамової або амінокапронової кислот) або десмопресину (особливо у специфічних ситуаціях, асоційованих з коагулопатіями або тромбопатіями). Однак на сьогодні практично немає клінічних даних про їхню ефективність при кровотечах на тлі прийому НОАК, і застосування цих прокоагулянтів не може замінити перераховані вище заходи.

Введення свіжозамороженої плазми не сприятиме нейтралізації антикоагулянтного

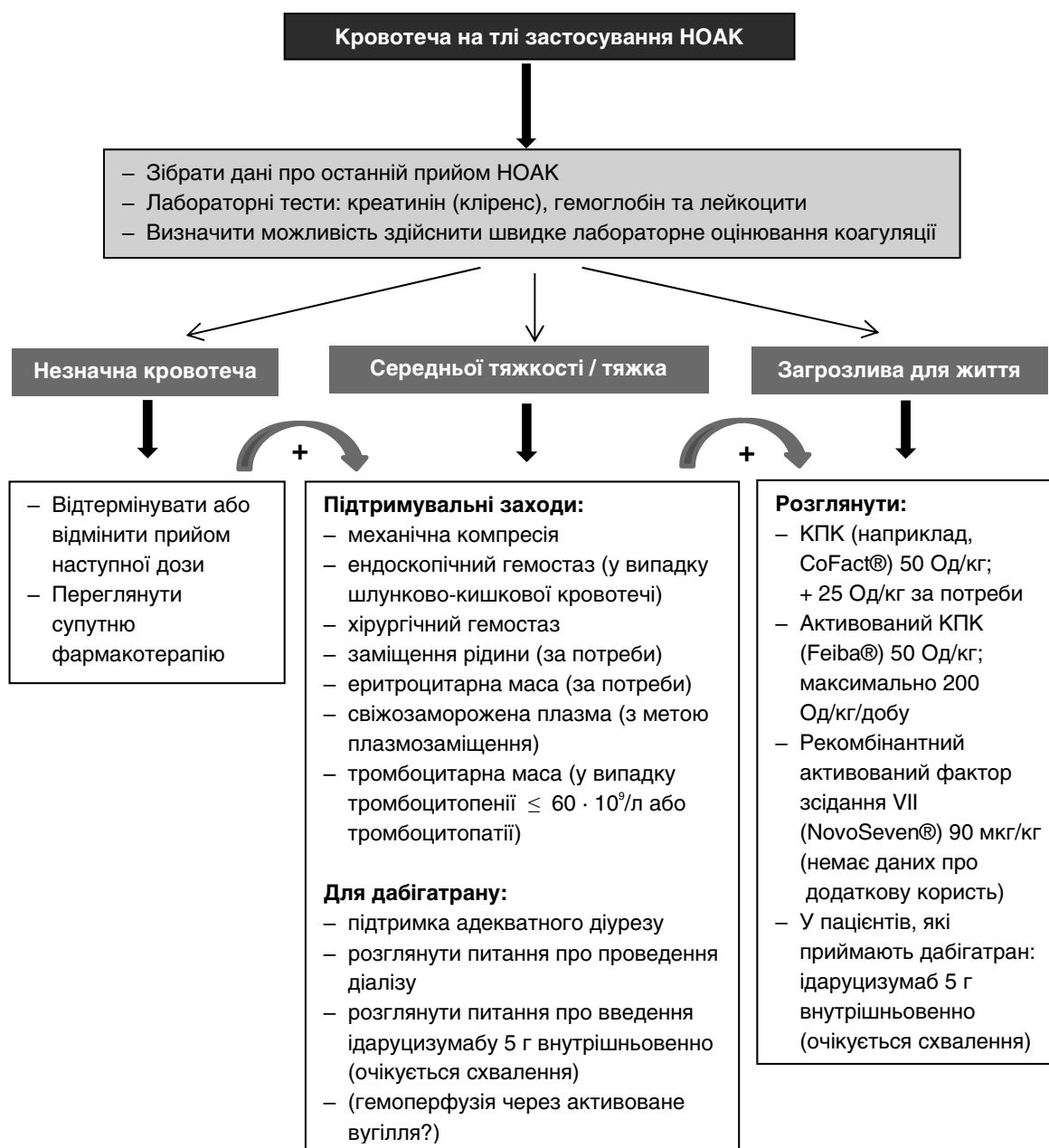


Рис. 4. Ведення пацієнтів з кровотечами, які виникають на тлі прийому НОАК. Можливі терапевтичні заходи у випадку малої або тяжкої кровотечі в пацієнтів, які приймають НОАК. За van Ryn J. та співавт. [39].

ефекту, однак може бути показане для поповнення об'єму плазми, що циркулює, у пацієнтів, які потребують масивної трансфузійної терапії.

За відсутності дефіциту вітаміну К, а також у тих випадках, коли АВК не застосовуються, вве-

дення вітаміну К не матиме жодного ефекту при кровотечах на тлі НОАК. Це саме стосується і протаміну сульфату, який нейтралізує ефекти гепарину, однак жодним чином не впливає на НОАК-асоційовані кровотечі.

Переклад к. мед. н. К.О. Міхалева

Обновленное практическое руководство Европейской ассоциации сердечного ритма по применению витамин К-независимых антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Часть 1

H. Heidbuchel¹, P. Verhamme², M. Alings³, M. Antz⁴, H.-C. Diener⁵, W. Hacke⁶, J. Oldgren⁷, P. Sinnaeve², A.J. Camm⁸, P. Kirchhof^{9,10}

¹ Hasselt University and Heart Center, Jessa Hospital, Hasselt, Бельгия

² University of Leuven, Левен, Бельгия

³ Amphia Ziekenhuis, Бреда, Нидерланды

⁴ Klinikum Oldenburg, Ольденбург, Германия

⁵ University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Эссен, Германия

⁶ Ruprecht Karls Universität, Гейдельберг, Германия

⁷ Uppsala University, Уппсала, Швеция

⁸ St George's University, Лондон, Великобритания

⁹ University of Birmingham, Бирмингем, Великобритания

¹⁰ University of Münster, Мюнстер, Германия

Настоящее руководство является обновлением оригинальных практических рекомендаций, опубликованных в июне 2013 г. Витамин К-независимые (новые) пероральные антикоагулянты (НОАК) являются альтернативой антагонистам витамина К (АВК) в профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанного генеза. В настоящем руководстве освещены практические аспекты применения НОАК, в частности: 1) иницирование терапии НОАК и принципы динамического наблюдения за пациентами; 2) определение антикоагулянтного эффекта НОАК; 3) фармакокинетика и лекарственные взаимодействия НОАК; 4) переход между разными режимами антикоагулянтной терапии; 5) действия при нарушении режима приема препаратов; 6) применение НОАК у пациентов с хронической болезнью почек; 7) действия при передозировке препаратов; 8) ведение пациентов с кровотечениями как осложнением антикоагулянтной терапии; 9) принципы применения НОАК у пациентов, готовящихся к плановым хирургическим вмешательствам или абляции; 10) принципы применения НОАК у пациентов, которым будет выполнено экстренное хирургическое вмешательство; 11) кардиоверсия у пациентов, принимающих НОАК; 12) выбор между НОАК и АВК у пациентов со злокачественным новообразованиями.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, инсульт, кровотечение, фармакология, независимые от витамина К новые пероральные антикоагулянты, НОАК.

Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Part 1

H. Heidbuchel¹, P. Verhamme², M. Alings³, M. Antz⁴, H.-C. Diener⁵, W. Hacke⁶, J. Oldgren⁷, P. Sinnaeve², A. J. Camm⁸, P. Kirchhof^{9,10}

¹ Hasselt University and Heart Center, Jessa Hospital, Hasselt, Belgium

² University of Leuven, Leuven, Belgium

³ Amphia Ziekenhuis, Breda, Netherlands

⁴ Klinikum Oldenburg, Oldenburg, Germany

⁵ University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany

⁶ Ruprecht Karls Universität, Heidelberg, Germany

⁷ Uppsala University, Uppsala, Sweden

⁸ St George's University, London, United Kingdom

⁹ University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom

¹⁰ University of Münster, Münster, Germany

The current manuscript is an update of the original Practical Guide, published in June 2013. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) are an alternative for vitamin K antagonists (VKAs) to prevent stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF). Both physicians and patients have to learn how to use these drugs effectively and safely in clinical practice. Many unresolved questions on how to optimally use these drugs in specific clinical situations remain. The European Heart Rhythm Association set out to coordinate a unified way of informing physicians on the use of the different NOACs. A writing group defined what needs to be considered as 'non-valvular AF' and listed 15 topics of concrete clinical scenarios for which practical answers were formulated, based on available evidence. The topics are (i) practical start-up and follow-up scheme for patients on NOACs; (ii) how to measure the anticoagulant effect of NOACs; (iii) drug-drug interactions and pharmacokinetics of NOACs; (iv) switching between anticoagulant regimens; (v) ensuring adherence of NOAC intake; (vi) how to deal with dosing errors; (vii) patients with chronic kidney disease; (viii) what to do if there is a (suspected) overdose without bleeding, or a clotting test is indicating a risk of bleeding?; (ix) management of bleeding complications; (x) patients undergoing a planned surgical intervention or ablation; (xi) patients undergoing an urgent surgical intervention; (xii) patients with AF and coronary artery disease; (xiii) cardioversion in aNOAC-treated patient; (xiv) patients presenting with acute stroke while onNOACs; and (xv)NOACs vs. VKAs in AF patients with a malignancy.

Key words: atrial fibrillation, anticoagulation, stroke, bleeding, pharmacology, non-VKA oral anticoagulants, NOAC.