



РЕЗОЛЮЦИЯ ЕВРАЗИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ТЕРАПЕВТОВ

Алгоритм оценки
и модификации факторов
риска небольших
кровотечений у пациентов
с фибрилляцией предсердий,
получающих терапию ПОАК

WWW.EUAT.RU
2019

Научно-практический материал
для медицинских специалистов



Научно-практический материал для медицинских специалистов

www.euat.ru



Евразийская Ассоциация Терапевтов — это независимая ассоциация, представляющая возможность участникам евразийского медицинского сообщества обмениваться мнениями и делиться опытом.

Миссией ассоциации является создание международных медицинских, исследовательских и образовательных проектов между странами Европы, Азии и СНГ.

Одной из основных задач ассоциации является донесение передовых достижений в области терапии за счет предоставления доступа к зарубежным медицинским практикам и знаниям.

Ассоциация считает важным поднимать актуальные вопросы сегодняшнего дня:

- Необходимость проведения исследований в масштабах целого континента в условиях растущей миграции населения;
- Оказание медицинской помощи в условиях различных климатических зон Евразии от крайнего севера до юга;
- Изучение генетических предрасположенностей в условиях растущей миграции населения;
- Изучение адаптационных механизмов организма при постоянной миграции со сменой широт и часовых поясов;
- Проблема антибактериальной резистентности, угрожающая полной потерей эффективности антибиотиков в течение 20-30 лет;

Для решения поставленных задач Ассоциация проводит образовательные мероприятия в рамках НМО и привлекает ведущих экспертов в своей специальности:

- Проведение телемостов в условиях однородной медицинской среды;
- Проведение единых образовательных модулей, включающих в себя самые передовые знания в области медицины;
- Проведение конференций с привлечением участников из большинства стран Евразии для обмена опытом.

ЭКСПЕРТЫ:

Арутюнов Григорий Павлович
Фомин Игорь Владимирович
Тарловская Екатерина Иосифовна
Арутюнов Александр Григорьевич
Аляви Анис Лютфуллаевич
Вышлов Евгений Викторович
Кастанаян Александр Алексаносович
Козиолова Наталья Андреевна
Лопатин Юрий Михайлович
Васюк Юрий Александрович
Орлова Яна Артуровна
Ситникова Мария Юрьевна
Татарский Борис Алексеевич
Котенко Олег Николаевич
Терещенко Сергей Николаевич
Привалова Елена Витальевна
Гендлин Геннадий Ефимович
Сугралиев Ахметжан Бегалиевич
Митьковская Наталья Павловна
Фомин Виктор Викторович

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

- АВК** – антагонисты витамина К
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АСК – ацетилсалициловая кислота
ДАД – диастолическое артериальное давление
ЕАТ – Евразийская Ассоциация Терапевтов
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИПП – ингибиторы протонной помпы
КлКр – клиренс креатинина
МНО – международное нормализованное отношение
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОАК – пероральные антикоагулянты
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты
РКИ – рандомизированные клинические исследования
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СЭ – системная эмболия
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек



АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ И МОДИФИКАЦИИ ФАКТОРОВ РИСКА НЕБОЛЬШИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФП, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ПОАК

Появление ПОАК – важный шаг в развитии антикоагулянтной терапии, который упростил терапевтические подходы к профилактике инсульта у пациентов с ФП. В сравнении с варфарином, ПОАК имеют более благоприятный профиль эффективности и безопасности, что было продемонстрировано в крупных РКИ¹. Тем не менее, даже при применении ПОАК возможно развитие кровотечений. Небольшие кровотечения, вызывающие у пациента дискомфорт и страх развития более серьезных осложнений, являются одной из основных причин прекращения приема антикоагулянтов в реальной клинической практике². Однако, небольшие кровотечения, как правило, не представляют серьезной угрозы здоровью и не влияют на долгосрочный прогноз пациентов, принимающих антикоагулянты³.

В исследовании, опубликованном в журнале *Circulation* в 2018 году, O'Brien и соавт. проанализировали данные регистра ORBIT-AF с целью оценки прогностического влияния «досаждающих» (мелких – носовых, геморроидальных, подкожных гематом) кровотечений на последующий риск развития больших кровотечений³. По результатам исследования у 20% пациентов наблюдались «досаждающие» кровотечения, при этом более 96% этих пациентов продолжили терапию ОАК. Среди пациентов без «досаждающих» кровотечений и пациентов, у которых было зарегистрировано «досаждающее» кровотечение, риск возникновения большого кровотечения в течение следующих 6 месяцев не отличался (ОР 1.04 95%ДИ 0.68 - 1.60). Исследователи отметили, что результаты анализа

«поддерживают уверенность в том, что продолжение терапии ОАК у пациентов с «досаждающими» кровотечениями не приводит к увеличению риска развития больших кровотечений».

В настоящий момент можно утверждать, что небольшие кровотечения относятся к группе неприятных, но неопасных побочных явлений антикоагулянтной терапии, не требующей отмены ПОАК. Несмотря на возможный дискомфорт пациента, врач ни при каких обстоятельствах не должен ставить в приоритет «страх или неудобство из-за небольших кровотечений» вместо необходимости «профилактики ОНМК». Часто причинами кровотечений на терапии ПОАК являются модифицируемые и потенциально модифицируемые факторы риска кровотечений (рисунок 1). Задача врача – сохраняя прием ПОАК, выявить и устранить модифицируемые факторы риска кровотечений.

С целью предотвращения инсульта/СЭ следует минимизировать прерывание терапии ПОАК: при мелких «досаждающих» кровотечениях может быть достаточно отложить или пропустить прием 1 дозы ПОАК до остановки кровотечения, а в случаях развития небольших кровотечений – пропустить более чем 1 дозу ПОАК, использовать локальные методы остановки кровотечений, а затем возобновить ПОАК после остановки кровотечения, устранения его причины и достижения гемодинамической стабильности пациента. Решение о точном сроке возобновления терапии ПОАК после развития кровотечения должно учитывать соотношение польза-риск антикоагулянтной терапии и наличие не устранённых факторов риска кровотечений (например, анатомические повреждения, нарушение функции почек или печени).

Замена одного ПОАК на другой не имеет под собой достаточного научного обоснования, так как небольшие кровотечения являются нежелательным явлением применения всех антикоагулянтов.

Важно помнить, что механизм действия ПОАК не предполагает прямого повреждающего действия на сосудистую стенку, слизистые оболочки и другие ткани организма, поэтому тера-

пия антикоагулянтами может вызвать небольшое кровотечение только при уже существующем для этого субстрате (повреждение слизистой или сосуда, эрозия и т.д.), тем самым выявляя проблемные зоны.

Важную роль в эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии также имеет правильно выстроенный диалог с пациентом. Для достижения наилучших результатов лечения необходимо: 1) идентифицировать причины и снизить риск небольших кровотечений с помощью стратегий, представленных в данном алгоритме; 2) провести обязательную беседу с пациентом для разъяснения ему необходимости продолжать антикоагулянтную терапию, сообщить ему о потенциальных рисках, связанных с самостоятельной отменой терапии.

Основная задача врача при развитии небольших кровотечений у пациента с ФП на терапии ПОАК – по возможности, сохраняя прием ПОАК, выявить и устранить причину кровотечений, в том числе с привлечением других специалистов.

Совет экспертов Евразийской Ассоциации Терапевтов разработал представленный алгоритм для профилактики и снижения риска небольших кровотечений (подкожные гематомы (синяки), небольшие желудочные кровотечения, носовые кровотечения, кровотечения из десен у пациентов с ФП, получающих ПОАК, с целью создать удобный инструмент для использования практикующими врачами. Настоящий документ не рассматривает тактику ведения пациентов с малыми кровотечениями из матки и прямой кишки – в данных случаях целесообразно привлечение соответствующих специалистов (гинеколога, проктолога).

Рисунок 1. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечений у пациентов с ФП, принимающих терапию ОАК. Адаптировано из 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS4.

Модифицируемые факторы риска кровотечения

- ◆ Артериальная гипертензия САД>160 мм рт. ст.
- ◆ Лабильное МНО или время пребывания в терапевтическом диапазоне <60% у пациентов, получающих АВК
- ◆ Совместное применение препаратов (НПВП, антиагреганты)
- ◆ Злоупотребление алкоголем (≥8 доз/неделю)

Потенциально модифицируемые факторы риска кровотечения

- ◆ Анемия
- ◆ Нарушение функции почек
- ◆ Нарушение функции печени
- ◆ Сниженное количество тромбоцитов или нарушение их функции

Немодифицируемые факторы риска кровотечения

- ◆ Возраст >65 лет; ≥ 75 лет
- ◆ Большое кровотечение в анамнезе
- ◆ Заместительная почечная терапия (диализ и трансплантированная почка)
- ◆ Инсульт в анамнезе
- ◆ Цирроз печени
- ◆ Рак
- ◆ Генетические факторы

Биомаркеры, связанные с высоким риском кровотечения

- ◆ Высокочувствительный тропонин
- ◆ Фактор дифференцировки роста-15
- ◆ Креатинин сыворотки/расчетный КлКр

Для минимизации риска небольших кровотечений необходимо действовать в соответствии с пунктами 1-5. Пункты 6,7 содержат дополнительные рекомендации в отношении носовых, кровотечений из десен и подкожных гематом, применять которые следует после выполнения пунктов 1-5.

Алгоритм оценки и модификации факторов риска небольших кровотечений у пациентов с ФП, получающих терапию ПОАК

1. Определить АД пациента и убедиться, что оно контролируется адекватно.

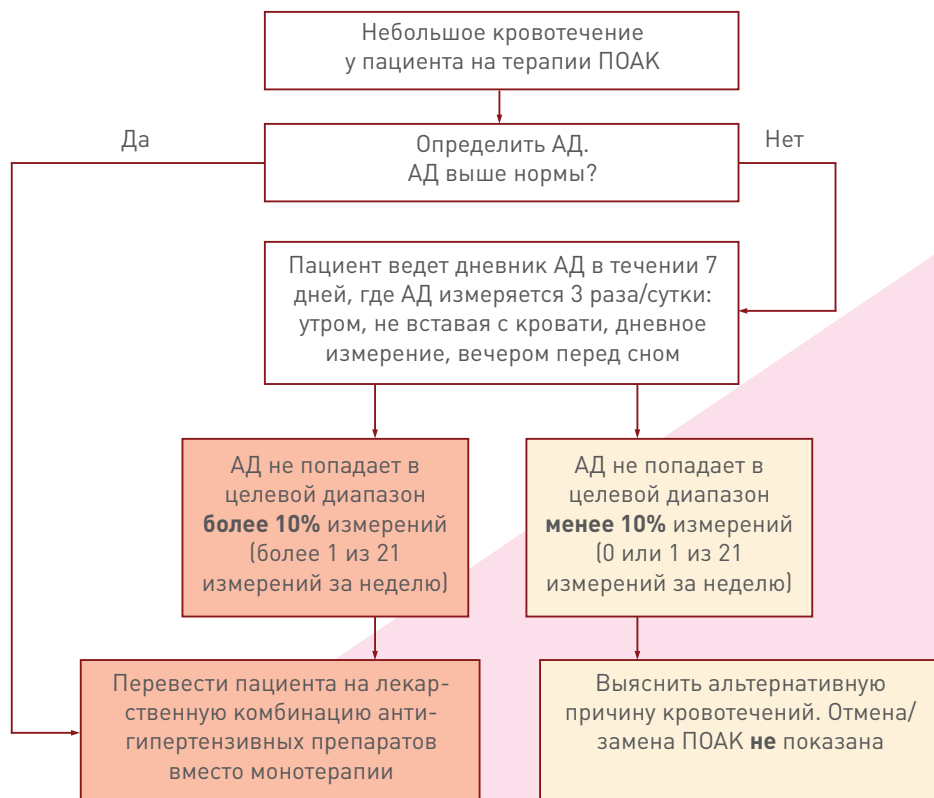
В случае наличия у пациента АГ и назначенной антигипертензивной терапии артериальное давление (АД) пациента должно находиться в целевом диапазоне более 90% времени (таблица 1). Для оценки этого диапазона пациент в течение 7 дней должен вести дневник АД, где АД измеряется три раза в сутки: утром, не вставая с кровати, днем – дневное измерение, вечером – перед сном (Рисунок 2). В то же время, согласно рекомендации ESC 2018, отмечено, что суточное мониторирование АД (СМАД) является более точным методом определения АД. Если АД не попадает в целевой диапазон более чем в 10% случаев, требуется обязательная коррекция гипотензивной терапии. Например, пациент может быть переведен на лекарственную комбинацию антигипертензивных препаратов вместо монотерапии.

В рамках Европейских рекомендаций по лечению АГ 2018 года эксперты сделали особый акцент на начало терапии с 2-х антигипертензивных препаратов для большинства пациентов⁵. Основным аргументом для использования комбинированной терапии в качестве начальной стратегии являются обоснованные опасения относительно того, что, при назначении одного антигипертензивного препарата с перспективой дальнейшей титрации дозы или присоединения второго препарата на последующих визитах, большинство пациентов останется на недостаточно эффективной монотерапии в течение длительного периода времени.

Монотерапия антигипертензивным препаратом является приемлемой в качестве стартовой для пациентов низкого риска с АГ 1 степени (если САД <150 мм рт.ст.) и очень пожилых пациентов (старше 80 лет), а также у пожилых пациентов со старческой астенией⁵.

Одной из важнейших составляющих успешного контроля АД

Рисунок 2. Алгоритм EAT по оценке адекватности контроля АД.



названа приверженность пациентов лечению. Комбинации двух или более антигипертензивных препаратов, объединенных в одной таблетке, имеют преимущества перед свободными комбинациями (стратегия «одной таблетки») [1В]⁵.

Помимо медикаментозной терапии, согласно Европейским рекомендациям 2018 года, для улучшения прогноза пациентам с АГ рекомендуются изменения образа жизни, такие как:

- Ограничение потребления соли до 5 г в сутки (1А).
- Ограничение потребления алкоголя до 14 единиц в неде-

Таблица 1. Целевой диапазон АД для пациентов с различными коморбидными заболеваниями. Адаптировано из 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension⁵.

Возраст	Целевой диапазон для офисного измерения САД, мм.рт.ст.					Целевой диапазон для офисного измерения ДАД, мм.рт.ст.
	АГ	+ СД	+ХБП	+ИБС	+Инсульт /ТИА	
18-65 лет	<130 или ниже, если переносится НЕ <120	<130 или ниже, если переносится НЕ <120	<140 - 130, если переносится	<130 или ниже, если переносится НЕ <120	<130 или ниже, если переносится НЕ <120	70-79
65-79 лет	130-139, если переносится	130-139, если переносится	130-139, если переносится	130-139, если переносится	130-139, если переносится	70-79
≥80 лет	130-139, если переносится	130-139, если переносится	130-139, если переносится	130-139, если переносится	130-139, если переносится	70-79
Целевой диапазон для офисного измерения ДАД, мм.рт.ст	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79

лю для мужчин, до 8 единиц в неделю для женщин (1 единица – 125 мл вина или 250 мл пива) (IA).

- Контроль массы тела, поддерживать здоровый ИМТ (20-25 кг/м²) и окружность талии (менее 94 см у мужчин и менее 80 см у женщин) для снижения АД и сердечно-сосудистого риска (IA);

- Регулярные аэробные физические нагрузки (не менее 30 минут умеренной динамической физической активности в течение 5–7 дней в неделю) (IA);

- Отказ от курения, меры поддержки и помощи, направление пациентов в программы отказа от курения (IB).

2. Установить и скорректировать факторы, провоцирующие эрозию слизистых желудка, – инфекция H.Pylori и/или сопутствующий прием НПВП.

Инфекция H.Pylori может провоцировать эрозию слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, что, в свою очередь, увеличивает риск развития кровотечений. Несмотря на широкую распространенность инфекции H.Pylori среди населения, большинство носителей не испытывают симптомов и не знают о наличии заболевания.

Прием НПВП может быть также причиной развития эрозивно-язвенных поражений желудка, которые могут вызывать НПВП-гастропатию. Часто пациенты могут принимать безрецептурные НПВП, не осознавая, к какому классу относятся препараты, поэтому в ходе приема также рационально задать вопрос о применении пациентом анальгетиков. Целесообразно спросить пациента, принимает ли он наиболее часто используемые НПВП – ибупрофен, диклофенак, ацетилсалициловая кислота, используя название брендов распространенных препаратов. Наличие этих двух факторов (инфекция H.Pylori и прием НПВП) по отдельности или их комбинация потенциально ведет к повышению риска кровотечений на терапии ПОАК, а потому требует модификации.

Для снижения риска желудочных кровотечений, связанных с H.Pylori и/или приемом НПВП, целесообразно следовать нижеприведенному алгоритму:

1. Вне зависимости от сопутствующего приема НПВП опре-

делить наличие *H. Pylori* C-уреазным дыхательным тестом.

Эрадикация *H. Pylori* показана всем пациентам согласно Маастрихтскому консенсусу⁶. В схемах эрадикации *H. Pylori* не использовать кларитромицин (в силу возможного влияния на фармакокинетику ПОАК (клинически незначимый эффект) и других препаратов) с целью снижения потенциального риска кровотечений. При применении эритромицина для эрадикации *H. Pylori*, необходимо учитывать, что его доза обязательно зависит от СКФ, поэтому некорректно выбранная доза может привести к усилению лекарственных взаимодействий между эритромицином и другими кардиологическими препаратами.

2. Если пациент принимает НПВП и возможна замена: назначить пациенту альтернативу НПВП, например, в случае мигренозных болей – эрготамин и триптаны.

3. Если пациент принимает НПВП и НЕ возможна замена:

а. При отсутствии *H. Pylori* использовать для снижения риска сопутствующее назначение ИПП, выбирая из пантепразола и рабепразола. Избегать назначения омепразола и эзомепразола (в силу большого количества лекарственных взаимодействий с различными препаратами).

б. Для предотвращения развития кровотечений на терапии НПВП допускается использование висмута трикалия дицитрата, но не дольше, чем 56 дней терапии. Как правило, терапия назначается при старте терапии НПВП.

3. Выявить и, по возможности, минимизировать клинически значимые лекарственные взаимодействия.

Пациент должен быть обучен, что любое назначение выполняемое другим специалистом, должно обсуждаться с кардиологом, с целью выявления и коррекции возможных лекарственных взаимодействий с ПОАК (таблица 2). В случае если лекарственное взаимодействие присутствует, следует не отменять ПОАК, а корректировать сопутствующую терапию, по возможности. Решения о замене/отмене/снижении дозы сопутствующего препарата должно приниматься соответствующим врачом, а не терапевтом/кардиологом. Например, в случае назначения пациенту кетоназола дерматологом, возможно передать через пациента рекомендацию дермато-

логу рассмотреть замену кетоконазола (есть взаимодействие с ПОАК) на флуконазол (нет клинически значимого взаимодействия с ПОАК).

Многие пациенты могут принимать безрецептурные НПВП, не осознавая, к какому классу относятся препараты, поэтому:

- В ходе приема также рационально задать вопрос о применении пациентом анальгетиков. Целесообразно спросить пациента, принимает ли он наиболее часто используемые НПВП – ибупрофен, диклофенак, ацетилсалициловая кислота, используя название брендов распространенных препаратов.
- При возможности замены НПВП следует назначить пациенту альтернативу НПВП, например, в случае мигренозных болей – эрготамин и триптаны.

4. Определить, употребляет ли пациент более 8 единиц алкоголя в неделю и, при необходимости, уменьшить его количество.

Употребление алкоголя может приводить к изменению фармакокинетики ПОАК и повышению риска кровотечений. У любого пациента, которому назначается антикоагулянтная терапия, следует уточнять количество принимаемого алкоголя. Согласно Европейским рекомендациям по лечению пациентов с ФП (и шкале HAS-BLED), количество употребляемого алкоголя, которое может повышать риск кровотечений, составляет 8 и более единиц в неделю. NB! Данный критерий предполагает более жесткое ограничение употребления алкоголя по сравнению с аналогичным требованием в Европейских рекомендациях по АГ. Расчет количества единиц алкоголя осуществляется по приведенной ниже формуле. Приблизительное количество единиц для популярных алкогольных напитков представлено в таблице 3.

Одной единицей считается 10 мл чистого спирта.

Формула для подсчета количества единиц:

Количество единиц=(объем (мл)* крепость (% об.))/1000

Препарат	Апиксабан ¹⁰	Дабигатран ¹¹	Ривароксабан ¹²
кетоконазол (противогрибковое средство)	да	да	да
флуконазол	нет	нет	нет
ритонавир (ингибитор протеазы ВИЧ)	да	*	да
рифампицин	*	*	*
фенитоин	*	нет	*
продукты с вит К.	нет	нет	нет
карбамазепин	*	*	*
фенобарбитал	*	*	*
селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	*	*	*
препараты зверобоя продырявленного	*	*	*
Антибактериальные			
кларитромицин	нет	нет	нет
эритромицин	нет	нет	нет
НПВП и дезагреганты			
НПВП	*	*	*
АСК	*	*	*
клопидогрел	*	*	*
тикагрелол	*	*	*
Антиаритмики			
амиодарон	нет	*	*
хинидин	нет	*	*
верапамил	нет	*	нет
дилтиазем	нет	нет	нет

да - есть взаимодействие (не желательно назначать)

нет - нет взаимодействия (желательно назначать)

*- с осторожностью (при соблюдении мер, указанных в инструкциях, с учетом возможного изменения концентрации)

Умеренное употребление алкоголя. Если, в соответствии с подсчетом, пациент употребляет более 8 единиц алкоголя в неделю, следует уменьшить количество потребляемого алкоголя путем разъяснения пациенту необходимости ограничить себя (например, употреблять алкоголь не каждый день, только на выходных) NB! НЕ допускается одномоментное употребление всех 8 единиц за 1 раз, во избежание развития осложнений терапии.

Хроническая алкогольная зависимость. Если речь идет о хроническом употреблении алкоголя, необходимо направить пациента для консультации к наркологу, а также в обязательном порядке провести беседу с пациентом и родственниками для объяснения рисков, сопряженных с сочетанием высоких доз алкоголя и антикоагулянтов, и добиться уменьшения количества потребляемого алкоголя менее 8 единиц в неделю^{4,8}.

Применение спиртосодержащих препаратов. Следует выяснить у пациента, принимает ли он спиртосодержащие лекарства или БАДы, такие как спиртовые растворы фенобарбитала, настойки боярышника, шиповника, пустырника, валерианы и т.д. Применение спиртосодержащих лекарств/БАДов согласно инструкции маловероятно может значимо влиять на фармакокинетику ПОАК (например, суточная доза препарата Корвалол®, принимаемого по 30 капель 3 р/день, соответствует ~0.3 единиц). Тем не менее, прием этих препаратов важно учитывать при подсчете общего количества потребляемого алкоголя за неделю.

◀ **Таблица 2.** Клинически значимые лекарственные взаимодействия между ПОАК и часто применяемыми препаратами. Адаптировано из The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation⁷.

Таблица 3.

Количество единиц (юнитов) алкоголя в распространенных алкогольных напитках.

Алкогольный напиток	Крепость напитка, % об.	Количество юнитов
Пиво 1500 мл	7.0%	10.5
Пиво 330 мл	5.0%	1.6
Пиво 330 мл	8.0%	2.6
Пиво 500 мл	4.0%	2.0
Пиво 375 мл	4.0%	1.5
Коктейль (фруктовый) 250 мл	12.0%	3.0
Коктейль (не фруктовый) 175 мл	12.0%	2.1
Джин 40 мл	43.0%	1.7
Джин тоник 175 мл	5.7%	1.0
Ром кола 175 мл	5.7%	1.0
Водка 40 мл	40.0%	1,6
Вино 125 мл	13.0%	1.6
Игристое вино 175 мл	13.0%	2.3

5. Проверить адекватность назначенного лечения и выяснить, соблюдается ли кратность приема препарата?

Как минимум 1 раз/год или чаще следует проводить оценку адекватности назначенного лечения, в ходе которой врачу необходимо:

- Убедиться, что в течение периода лечения не произошло изменения функции почки в соответствии с СКФ (КлКр) и не требуется коррекция дозы препарата.
- Убедиться, что в течение периода лечения не произошло значимых изменений функции печени, и пациент не соответствует стадии С по шкале Чайлд-Пью, что потребует коррекции схемы лечения.

Таблица 4. Частота измерения функции почек и печени у пациентов с ФП, получающих антикоагулянты. Адаптировано из The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation⁷.

Частота измерения функции почек и печени у пациентов с ФП, получающих антикоагулянты	Ежегодно	Все пациенты с ФП
	Как минимум 1 раз в 6 месяцев	Пациенты с ФП ≥ 75 лет (особенно на терапии дабигатраном и ослабленные пациенты)
	1 раз в «КлКр/10» месяцев	Пациенты с ФП и КлКр ≤ 60 мл/мин
	По потребности	Если сопутствующее состояние может повлиять на функцию почек или печени

Помимо диагностированного нарушения функции почек у пациентов с ФП может наблюдаться снижение СКФ (возможно обратимое), связанное, в том числе, с осложнениями сердечной недостаточности, ишемической или диабетической нефропатией, урогенитальными инфекциями, приемом нефротоксичных препаратов. Ухудшение фильтрационной функции почек может способствовать повышению концентрации ПОАК в плазме крови и приводить к развитию кровотечений. В случае развития у пациента с ФП ухудшения фильтрационной функции почек нужно определить, носит ли оно обратимый или необратимый характер путем отслеживания функции почек в течение нескольких месяцев.

- При устойчивом ухудшении фильтрационной функции почек, соответствующему критериям ХБП (СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73м² в течение 3 месяцев; СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м² + маркеры почечного повреждения), доза ПОАК должна быть снижена при наличии критериев, указанных в инструкции по медицинскому применению.

- При временном ухудшении фильтрационной функции почек и снижении СКФ <50 мл/мин в течение менее 3 месяцев решение о необходимости снижения дозы ПОАК должно приниматься лечащим врачом исходя из ожидаемой продолжительности периода ухудшения фильтрационной функции почек, степени снижения СКФ, наличия других критериев для снижения фильтрационной функции почек (для аписабана и дабигатрана), указанных в инструкции.

- При временном ухудшении фильтрационной функции почек и сохранении СКФ в диапазоне ≥ 50 мл/мин для пациентов на аписабане или дабигатране следует рассмотреть снижение дозы при наличии других критериев, указанных в инструкции; для пациентов на ривароксабане и пациентов на аписабане или дабигатране, которым не требуется снижение дозы, возможно провести оценку альтернативных факторов риска кровотечений, приведенных в данном алгоритме, или придерживаться выжидательной стратегии, предварительно обсудив ее с пациентом.

Важно проконтролировать, чтобы пациент принимал препарат именно так, как ему назначено:

- В той дозе, которая ему показана
- В одно и то же время суток
- Имеют ли место эпизоды принятия большей/меньшей дозы препарата, и если да, то как часто?
- Соблюдаются ли правила приема препарата? Согласно инструкции по применению дабигатрана этексилата «следует сохранять целостность капсул, изготовленных из гипромеллозы, учитывая риск повышения биодоступности дабигатрана этексилата, и не рекомендуется вскрывать капсулы и применять их содержимое в чистом виде (например, добавляя в пищу или напитки)».

Для поддержания оптимальной приверженности лечению возможно использовать вспомогательные средства, такие как коробочки/контейнеры для таблеток, программы напоминания приема препарата для смартфонов, а также применение препаратов, имеющих однократный режим приема и/или календарную упаковку.

6. При кровотечениях из десен – направить к специалисту для диагностики сопутствующих стоматологических заболеваний.

При повреждении десны зубной щеткой, зубным протезом или пищей обязательна консультация стоматолога по выбору оптимальной жесткости зубной щетки и для исключения или лечения таких заболеваний, как пародонтоз. Отмены антикоагулянта или изменения его дозы в данном случае НЕ происходит.

Для корректировки других факторов риска кровотечений следует руководствоваться пунктами 1-5 данного алгоритма.

7. При носовых кровотечениях – убедиться в адекватности контроля АД и направить к специалисту для диагностики сопутствующих ЛОР-заболеваний.

Частые носовые кровотечения могут свидетельствовать о неадекватно контролируемом АД или о повреждении слизистой носа, поэтому следует установить их причину и принять соответствующие меры:

1. При подкраиваниях, не имеющих четкой причины, нужно исключить скачки цифр АД (см. пункт 1), обратиться к ЛОР врачу для исключения дефектов слизистой (например, полипы), требующих коагуляции, исключить прочие причины.

2. При вазомоторном рините, сухости слизистых оболочек носа – необходима консультация ЛОР врача для выбора схемы лечения; также возможно применение безрецептурных препаратов на масляной основе или препаратов, содержащих изотонический раствор, для орошения слизистой носовых ходов.

3. При отеке слизистой на фоне простудного заболевания и подкраивания при высмаркивании – требуется изменение схемы сосудосуживающей терапии или ее расширение за счет применения препаратов с локальным гормональным действием.

Для корректировки других факторов риска кровотечений следует руководствоваться пунктами 1-5 данного алгоритма.

8. При подкожных гематомах – исключить падения и другие факторы риска кровотечений, представленные в алгоритме

Подкожные гематомы, возникающие у пациентов на терапии ПОАК, могут свидетельствовать о частых падениях или случаях повышения концентрации ПОАК в плазме крови, связанных, в том числе, с лекарственными взаимодействиями или изменением фильтрационной функции почек или печени, ответственных за выведение препарата.

А) Пациенты с ФП, в особенности пожилые, могут часто падать, не всегда сообщая об этом лечащему врачу. Для оценки риска падений у пациентов были разработаны несколько шкал, одна из которых применялась в исследовании ПОАК эдоксабана* ENGAGE-AF TIMI⁹. Согласно этой шкале высокий риск падений характеризовался как наличие у пациента 1 и более критериев из следующего:

- Предшествующие падения
- Слабость верхних конечностей
- Нарушение равновесия
- Когнитивные нарушения
- Ортостатическая гипотензия
- Использование психотропных препаратов
- Тяжелый артрит
- Головокружения

В случае склонности пациента с ФП к падениям рационально рекомендовать пациенту использование вспомогательных приспособлений (например, трости, ходунки, ручки-поручни для дома) с целью снижения риска падения.

Б) Как было упомянуто выше в пункте 3, необходимо уточнять список принимаемых пациентом лекарств (в т.ч. безрецептурных НПВП) с целью выявления лекарственных взаимодействий и их возможной модификации. Лекарственные взаимодействия между ПОАК и часто применяемыми лекарствами приведены в таблице 2. В случае, если лекарственное взаимодействие присутствует, решение о замене/отмене сопутствующего лечения должно приниматься соответствующим врачом, а не терапевтом/кардиологом. Например, в

случае назначения пациенту кетоконазола дерматологом, возможно передать через пациента рекомендацию дерматологу рассмотреть замену кетоконазола (есть взаимодействие с ПОАК) на флуконазол (нет клинически значимого взаимодействия с ПОАК).

Также обязательно уточнить про мази и гели, содержащие НПВП, т.к. их применение на фоне антикоагулянтной терапии может увеличивать риск развития местных подкожных гематом. Совместное применение НПВП и ПОАК может приводить к увеличению риска кровотечений. При возможности замены НПВП следует назначить пациенту альтернативу НПВП.

В) Выбор дозы всех ПОАК зависит от функции почек и печени, поэтому в случае развития кровотечения, а также в рамках регулярного мониторинга, целесообразно контролировать соответствующие показатели.

Как минимум 1 раз/год или чаще следует проводить оценку адекватности назначенного лечения, в ходе которой врачу необходимо:

- Убедиться, что в течение периода лечения не произошло изменения фильтрационной функции почки в соответствии с СКФ (КлКр) и не требуется коррекция дозы препарата.
- Убедиться, что в течение периода лечения не произошло значимых изменений функции печени, и пациент не соответствует стадии С по шкале Чайлд-Пью, что потребует коррекции схемы лечения.

Помимо диагностированного нарушения функции почек у пациентов с ФП может наблюдаться снижение СКФ (возможно обратимое), связанное, в том числе, с осложнениями сердечной недостаточности, ишемической или диабетической нефропатией, урогенитальными инфекциями, приемом нефротоксичных препаратов. Ухудшение фильтрационной функции почек может способствовать повышению концентрации ПОАК в плазме крови и приводить к развитию кровотечений. В случае развития у пациента с ФП ухудшения фильтрационной функции почек нужно определить, носит ли оно обратимый или необратимый характер путем отслеживания функции почек в течение нескольких месяцев.

- При устойчивом ухудшении фильтрационной функции почек, соответствующему критериям ХБП (СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73м² в течение 3 месяцев; СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м² + маркеры почечного повреждения) доза ПОАК должна быть снижена при наличии критериев, указанных в инструкции по медицинскому применению.

- При временном ухудшении фильтрационной функции почек и снижении СКФ < 50 мл/мин в течение менее 3 месяцев решение о необходимости снижения дозы ПОАК должно приниматься лечащим врачом исходя из ожидаемой продолжительности периода ухудшения фильтрационной функции почек, степени снижения СКФ, наличия других критериев для снижения функции почек (для аписабана и дабигатрана), указанных в инструкции.

- При временном ухудшении фильтрационной функции почек и сохранении СКФ в диапазоне ≥ 50 мл/мин для пациентов на аписабане или дабигатране следует рассмотреть снижение дозы при наличии других критериев, указанных в инструкции; для пациентов на ривароксабане и пациентов на аписабане или дабигатране, которым не требуется снижение дозы, возможно провести оценку альтернативных факторов риска кровотечений, приведенных в данном алгоритме, или придерживаться выжидательной стратегии, предварительно обсудив ее с пациентом.

Для корректировки других факторов риска кровотечений следует руководствоваться пунктами 1-5 данного алгоритма.

***Препарат эдоксабан не зарегистрирован на территории РФ.**

Список литературы:

1. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):955-62.
2. O'Brien EC, Simon DN, Allen LA, et al. Reasons for warfarin discontinuation in the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. 2014;168:487-494.
3. O'Brien EC, Holmes DN, Thomas L, et al. Prognostic Significance of Nuisance Bleeding in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018 Aug 28;138(9):889-897.
4. 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, 2893-2962.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017 Jan;66(1):6-30.
7. 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. *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 16, 21 April 2018, Pages 1330-1393

8. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat , et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093-100.
9. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Sep 13;68 (11):1169-1178.
10. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эликвис® ЛП-002007.
11. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® ЛП-000872.
12. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457 от 03.07.2019

Напечатано и подготовлено при поддержке АО «БАЙЕР»
107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.

Тел.: +7 (495) 231 12 00, www.pharma.bayer.ru

Номер одобрения материала: PP-XAR-RU-0193-1

Тираж 15 000 экземпляров.

ISBN код: 978-5-9908622-2-7



Научно-практический материал для медицинских специалистов

www.euat.ru