

# Особенности использования апиксабана в практике амбулаторного врача

Д.м.н. А.Д. Эрлих

РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва  
ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана», Москва

## РЕЗЮМЕ

В статье определены и раскрыты основные задачи врача амбулаторного звена (врача общей практики, терапевта, кардиолога и врачей других специальностей) в отношении использования оральных антикоагулянтов с акцентом на применение препарата апиксабан. Описаны особенности принятия решений при инициации антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, подчеркнута необходимость выбора правильной дозы каждого из не-витамин К-ассоциированных прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). Обозначены те факторы, которые врач должен оценить перед назначением ПОАК для того, чтобы дальнейшее лечение было сопряжено с минимумом осложнений. Описаны подходы к ведению пациентов, принимающих ПОАК, сроки контрольных визитов, факторы, которые надо учитывать при наблюдении за пациентами. Перечислены критерии для смены дозы ПОАК на фоне лечения, что особенно важно у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, а также у пациентов, получающих комбинированную терапию (антиагрегант и ПОАК) по поводу недавно перенесенного острого инфаркта миокарда и/или чрескожного коронарного вмешательства. Особое внимание уделено тактике ведения пациентов, которые перенесли эпизод острой тромбозии легочной артерии и/или имели тромбоз глубоких вен ног.

**Ключевые слова:** прямой оральные антикоагулянт, фибрилляция предсердий, ТЭЛА, инфаркт миокарда, амбулаторное лечение, врач поликлиники.

**Для цитирования:** Эрлих А.Д. Особенности использования апиксабана в практике амбулаторного врача. РМЖ. 2022;9:29–34.

## ABSTRACT

Specific aspects of using apixaban in outpatient physician practice  
A.D. Erlikh

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow  
N.E. Bauman City Clinical Hospital No. 29, Moscow

The article identifies and describes the tasks of an outpatient physician (general practitioner, therapist, cardiologist and other specialists) associated with the use of oral anticoagulants with a focus on apixaban. The authors highlight special aspects of the decision-making process associated with the initiation of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and emphasize the need for selecting the right dose of each on non-vitamin K direct oral anticoagulants (DOAC). The article presents a set of factors which should be evaluated by a physician prior to DOAC administration to minimize the risk of future therapy complications. It also describes approaches to the management of patients taking DOAC, follow-up visit schedules, and factors to be taken into consideration during follow-up of such patients. The authors outline criteria for changing DOAC dosages during the treatment which is essential for patients with decreased glomerular filtration rate and individuals receiving combination therapy (antiaggregant agent and DOAC) after the recent acute myocardial infarction and/or percutaneous coronary intervention. The emphasis is made on the management of patients who survived an episode of acute thromboembolism of pulmonary artery and/or had deep vein thrombosis of the legs.

**Keywords:** direct oral anticoagulant, atrial fibrillation, TEPA, myocardial infarction, outpatient treatment, outpatient physician.

**For citation:** Erlikh A.D. Specific aspects of using apixaban in outpatient physician practice. RMJ. 2022;9:29–34.

## ВВЕДЕНИЕ

В современных реалиях российского здравоохранения практика большинства врачей ограничивается либо стационаром, либо амбулаторной службой и редко совмещается. И хотя большая часть высокотехнологичного лечения сосредоточена в стационарах, задачи, которые приходится решать амбулаторным врачам, не менее важны. Тем более это актуально в отношении тех заболеваний, по поводу которых обращается большое количество пациентов, и там, где знания врача и его умение ориентироваться в сложной ситуации имеют особенно большое значение. Несомненно, это можно сказать про такую существенную часть лечения, как использование пероральных антикоагулянтов. Несмотря на то, что прямые (или новые, или не-витамин К-ассоциированные) оральные

антикоагулянты (ПОАК) уже более 10 лет используются максимально широко и многие особенности их применения хорошо изучены и известны, у практикующих врачей все равно остается много вопросов в отношении этих препаратов.

В настоящей статье будут изложены некоторые особенности применения в амбулаторной практике различных ПОАК, но акцент будет сделан на препарате апиксабан.

Какие же задачи решает врач амбулаторного звена в отношении использования антикоагулянтов? Наиболее значимыми можно считать следующие:

1. Старт (инициация антикоагулянтной терапии) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).
2. Контроль продолжающегося антикоагулянтного лечения и решение вопроса о смене дозы.

3. Решение проблем, связанных с осложнениями лечения или с вновь возникающими заболеваниями.
  4. Ведение антитромботического лечения пациентов с ФП после недавно перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) и/или чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ).
  5. Контроль продолжающегося антикоагулянтного лечения у пациентов после недавнего эпизода острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).
  6. Решение вопроса о возможности и необходимости продления антикоагулянтного лечения после его полного курса в связи с острым эпизодом ТЭЛА.
- Разберем каждую из этих задач подробнее.

### СТАРТ (ИНИЦИАЦИЯ) АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФП

Назначение антикоагулянтов пациентам с ФП должно быть строго обосновано диагностическими критериями: ритм ФП, зарегистрированный на ЭКГ в 12 отведениях, или ритм ФП на ЭКГ в одном отведении на протяжении не менее 30 с [1]. После диагностики ФП необходимо оценить степень риска тромбоэмболических осложнений, связанных с ФП (для этого сегодня используется шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), риск геморрагических осложнений (например, по шкале HAS-BLED), функцию почек. То есть до начала использования ПОАК о пациенте необходимо знать следующее: пол, возраст, массу тела, наличие артериальной гипертензии и степень ее компенсированности, перенесенные инсульт, ИМ или коронарное вмешательство, наличие значимого периферического атеросклероза (сонных артерий, нижних конечностей и пр.), сахарного диабета, сердечной недостаточности (NYHA III/IV ФК или ФВЛЖ ≤ 40%), факт перенесенного ранее кровотечения, злоупотребление алкоголем или использование наркотических препаратов. Также до начала лечения антикоагулянтом необходимо определить в крови уровень гемоглобина, креатинина, печеночных трансаминаз (АлАТ и АсАТ), международного нормализованного отношения (МНО). Важно также оценить возможные противопоказания к приему ПОАК (например, наличие механического протеза клапана сердца или умеренного/тяжелого митрального стеноза, особенно ревматического) [2].

Получив всю эту информацию и проведя оценку по шкалам риска, врач, согласно современным рекомендациям по лечению пациентов с ФП, должен рассмотреть возможность назначения антикоагулянта пациентам мужского пола со значением шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 1 балла и пациентам женского пола со значением шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2 балла. При этом очень важно помнить, что высокий риск тромбоэмболических осложнений по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc является основанием для назначения ПОАК, но высокий риск кровотечения по шкале HAS-BLED не должен быть основанием для неназначения или отмены ПОАК (высокий геморрагический риск — это основание для усиления контроля и повышенного внимания за дальнейшим лечением).

Оценка почечной функции по критериям Кокрофта — Голта до начала лечения должна стать важным инструментом при выборе правильной дозы антикоагулянта.

Выбор того или иного препарата среди всех доступных в России ПОАК (апиксабан, дабигатран или ривароксабан) должен базироваться на положении о том, что нет явных доказательств превосходства (по безопасности, эффективности) одного препарата над другим, так как прямого

сравнения этих ПОАК в рандомизированных исследованиях не проводилось. При выборе антикоагулянта целесообразно выбрать тот препарат, который может быть назначен в высокой, а не в сниженной дозе. Это важно, так как прием ПОАК в сниженной дозе связан с меньшей эффективностью препаратов, тогда как риск кровотечений при этом остается повышенным. Принимая во внимание основные показания для назначения сниженных доз ПОАК (клиренс креатинина < 50 мл/мин для дабигатрана и ривароксабана и наличие двух из трех факторов: возраст > 80 лет, масса тела < 60 кг и уровень креатинина сыворотки > 133 мкмоль/л для апиксабана), есть основания полагать, что доля пациентов, которым показана сниженная доза апиксабана, должна быть ниже, чем для других ПОАК. Это подтверждается данными клинических исследований, одно из которых, проведенное в Корее, продемонстрировало, что сниженная доза была показана 22% пациентов с дабигатраном и ривароксабаном и 10% пациентов с апиксабаном [3]. В этом же исследовании было установлено, что доля пациентов, которым необоснованно была назначена сниженная доза ПОАК, для апиксабана, дабигатрана и ривароксабана составила 23, 14 и 30% соответственно.

Использование необоснованно сниженной дозы апиксабана может иметь неблагоприятные последствия для пациента, так как по сравнению с правильным дозированием риск кровотечения значимо не снижается, а риск инсульта достоверно повышается [4].

В выборе антикоагулянта можно также учитывать и другие факторы: например, предпочтения пациента, удобство приема препарата. Так, например, ривароксабан удобен в силу того, что принимается 1 р/сут, хотя это удобство может нивелироваться необходимостью сочетать его с приемом пищи. И наоборот, менее удобные, на первый взгляд, препараты с двухразовым режимом приема, могут быть более комфортны для пациентов, которым рекомендованы иные лекарства с режимом приема 2 р/сут. Это подтверждается данными крупного (около 600 тыс. пациентов) метаанализа, согласно которым доля пациентов с хорошей приверженностью лечению апиксабаном, дабигатраном и ривароксабаном составила 71, 60 и 70% соответственно [5].

При инициации терапии ПОАК необходимо подробно объяснить пациенту важность регулярного приема препарата, сообщить о пользе от приема ПОАК, о рисках кровотечений и возможных путях снижения этих рисков, рассказать, что делать при возникновении больших и малых кровотечений.

Для большей безопасности лечения перед назначением ПОАК необходимо оценить у каждого пациента дополнительные риски кровотечений, разделить их на модифицируемые (например, плохо контролируемое АД, необоснованный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), незалеченная геморрой, склонность к носовым кровотечениям, к кровоточивости десен, анемия и др.) и немодифицируемые (потребность в постоянном приеме глюкокортикостероидов, низкая масса тела, пожилой возраст, перенесенные кровотечения, онкозаболевание и др.). В ходе дальнейшего лечения крайне необходимо избавиться от всех возможных модифицируемых факторов геморрагического риска и учесть все немодифицируемые факторы (несколько таких персистирующих факторов могут быть основанием для назначения сниженной дозы ПОАК при отсутствии явных показаний к этому).

Важно помнить, что при показаниях к приему ПОАК наличие факторов риска кровотечений не должно быть причиной откладывания начала лечения. При этом для каждого пациента должен быть составлен план контрольных визитов и обследований с обязательной регулярной оценкой уровня гемоглобина, креатинина (с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ)), печеночной функции. Для пациентов без высокого риска кровотечений (по шкале HAS-BLED или по другим признакам) первый контрольный визит целесообразно запланировать примерно через 1 мес. после старта терапии ПОАК, а для пациентов с повышенным геморрагическим риском — еще раньше.

Хотя это и довольно хорошо известно, но, учитывая повторяемость этой ошибки, не мешает напомнить, что рутинное определение показателей свертывания крови во время приема ПОАК не имеет смысла и не должно проводиться.

### Контроль продолжающегося антикоагулянтного лечения и решение вопроса о смене дозы

Выше уже была затронута тема контроля продолжающегося антикоагулянтного лечения. Те позиции, за которыми должен осуществляться контроль, представлены в таблице 1.

Как хорошо видно из представленных данных, наиболее явным и очевидным показанием для смены дозы ПОАК является выход за пределы допустимой СКФ. Так, напри-

мер, если у пациента, принимавшего 20 мг ривароксабана или 150 мг 2 р/сут дабигатрана, имевшего на прошлом визите СКФ 55 мл/мин, на нынешнем визите этот показатель снизился и стал равным 48 мл/мин, доза препарата должна быть уменьшена соответственно до 15 мг ривароксабана и 110 мг 2 р/сут дабигатрана. При приеме апиксабана в дозе 5 мг 2 р/сут такое снижение СКФ не будет основанием для уменьшения дозы, если только возраст пациента остался <80 лет, масса тела не стала <60 кг, а уровень креатинина — >133 мкмоль/л (важно помнить, что только сочетание минимум двух из трех этих факторов станет основанием для снижения дозы апиксабана). Снижение дозы дабигатрана со 150 мг до 110 мг 2 р/сут показано пациентам, достигшим 80-летнего возраста.

Снижение дозы ПОАК следует рассмотреть при появлении у пациентов дополнительных факторов риска кровотечения.

В некоторых случаях в ходе наблюдения требуется сменить сниженную дозу ПОАК на стандартную. Наиболее типичный пример: окончание комбинированного лечения антикоагулянтом и антиагрегантом у пациентов после ОИМ или ЧКВ. Через 12 мес. после ЧКВ из-за ОИМ (или 6 мес. после планового ЧКВ) необходимость терапии АСК или другим антиагрегантом для пациентов с показанием к постоянному приему антикоагулянта исчезает. Это объясняет необходимость смены терапии: 1) отмена антиагреганта; 2) возврат к стандартной дозе ПОАК вместо сниженной

**Таблица 1.** План ведения пациента, принимающего ПОАК [6]

| Процедура  | Интервал          | Комментарий  |
|--|-------------------|--|
| Оценка приверженности  | Каждое посещение  | Попросить пациента принести карточку приема ПОАК и полный список применяемых лекарственных препаратов; отметить и оценить приверженность; напомнить о важности строгого соблюдения графика приема препарата; сообщить о средствах помощи (приложения для смартфонов и т. д.) |
| Оценка риска тромбоземболии  | Каждое посещение  | Наличие инсульта, транзиторной ишемической атаки, атеросклеротического поражения периферических артерий; оценка легочной циркуляции  |
| Оценка риска кровотечений  | Каждое посещение  | Риск кровотечения: возможны ли профилактические меры? Есть ли необходимость пересмотра показаний к применению ПОАК, дозы или времени приема?   |
| Оценка побочных эффектов   | Каждое посещение  | Тщательно оценивать связь с приемом ПОАК, принять решение о продолжении или временном прекращении приема или изменить режим и тип ПОАК   |
| Сопутствующая терапия  | Каждое посещение  | Оценка возможности лекарственного взаимодействия, даже при временном использовании   |
| Лабораторные анализы (гемоглобин, показатели функции почек и печени) | Ежегодно          | Всем пациентам, кроме тех, которые указаны ниже  |
|  | Через 6 мес.      | Возраст старше 75 лет (особенно при приеме дабигатрана) или ослабленные пациенты   |
|  | Индивидуально     | При СКФ <60 мл/мин: интервал определяется по формуле (СКФ: 10 мл/мин = месяцы, через которые следует осуществлять визиты)  |
|  | При необходимости | Если имеется конкурентное заболевание, которое может повлиять на функцию почек или печени  |
| Оценка и минимизация модифицируемых факторов риска кровотечения      | Каждое посещение  | Например: неконтролируемая гипертензия (систолическое АД >160 мм рт. ст.), предрасположенность к кровотечению (например, сопутствующий прием АСК, НПВП), лабильное МНО (при приеме АВК, чрезмерное употребление алкоголя)  |
| Оценка оптимального дозирования ПОАК                                 | Каждое посещение  | Правильно выбрана доза или нет   |

**Примечание.** АСК — ацетилсалициловая кислота; АВК — антагонист витамина К.

при подходящих для этого критериях. Как уже говорилось выше, апиксабан в сочетании с антиагрегантом может использоваться после ЧКВ: можно просто отменить антиагрегант, продолжив лечение стандартной дозой апиксабана.

#### РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ С ВНОВЬ ВОЗНИКАЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Вновь возникающие кровотечения, к сожалению, не редкость на фоне приема антикоагулянта, и даже небольшие кровотечения зачастую досаждают пациентам и представляют клиническую трудность для врача. Так как острыми тяжелыми кровотечениями в основном занимаются врачи стационаров, перед амбулаторными врачами стоит задача определить тактику лечения антикоагулянтами при небольших кровотечениях и после перенесенных больших кровотечений.

Небольшие кровотечения в большинстве случаев связаны с модифицируемыми факторами риска и требуют лечения источников кровотечения. В большинстве случаев небольшие и клинически незначимые кровотечения (без явного снижения уровня гемоглобина, нарушения гемодинамики, не требующие переливания крови, госпитализации и пр.) не должны приводить к уменьшению дозы антикоагулянта. Перенесенные большие кровотечения требуют индивидуальных решений, зачастую зависящих от риска рецидива. Принцип принятия решений такой: если причина кровотечения — явный, очевидный внешний фактор с низкой вероятностью повторения (например, травма), то доза ПОАК может остаться прежней. Если же, наоборот, кровотечение вызвано заболеванием с высокой вероятностью рецидива, то нужно оценить возможность снижения дозы антикоагулянта, а при очевидной невозможности его дальнейшего использования направить пациента на процедуру установки окклюдера ушка предсердия.

Так как наиболее часто источником кровотечений являются верхние отделы желудочно-кишечного тракта, то при возникновении заболеваний желудка или двенадцатиперстной кишки, связанных с повышенным геморрагическим риском, необходимо рассмотреть возможность выявления и профилактической эрадикации *Helicobacter pylori*.

При этом нужно отметить, что среди имеющихся ПОАК именно апиксабан оказался сравним с варфарином по ча-

стоте желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) [7], тогда как прием дабигатрана и ривароксабана был связан с большей частотой ЖКК по сравнению с варфарином [8, 9]. Поэтому резонно при известном заболевании желудка или двенадцатиперстной кишки или ЖКК в анамнезе предпочесть апиксабан как препарат с возможно меньшим риском осложнений со стороны ЖКТ.

Важно упомянуть некоторые явные, недопустимые и частые ошибки в отношении пациентов с кровотечениями, которым требуется прием антикоагулянта: снижение дозы ПОАК ниже минимально допустимой (например, назначение 10 мг ривароксабана или однократного приема дабигатрана или апиксабана), замена антикоагулянта на антиагрегант, полная отмена антикоагулянта, несмотря на высокий риск тромбоемболий.

Взвешенной оценки при лечении ПОАК требует имеющаяся или развившаяся печеночная недостаточность любой этиологии (табл. 2).

Другим частым обстоятельством, требующим принятия решения о временном изменении режима приема ПОАК, является планируемая хирургическая операция. Эту задачу также часто приходится решать амбулаторному врачу. Очевидно, что перед операцией желательнее на время приостановить прием антикоагулянта. Время, на которое лечение ПОАК должно быть приостановлено, зависит от того, насколько высок периоперационный риск кровотечений, насколько снижена функция почек, а также от того, какой ПОАК используется. Практикующий врач может пользоваться сводной информационной таблицей из руководства по лечению ПОАК (табл. 3).

Многие небольшие вмешательства (эндоскопия без биопсии, удаление 1–2 зубов, простые кожные хирургические процедуры и пр.) могут проходить на фоне продолжающегося приема ПОАК.

#### ВЕДЕНИЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФП ПОСЛЕ НЕДАВНО ПЕРЕНЕСЕННОГО ОИМ и/или ЧКВ

Сочетание антикоагулянта и антиагреганта — это всегда сложная медицинская проблема. В современных рекомендациях указано, что после ОИМ или ЧКВ рутинная тройная антитромботическая терапия (антикоагулянт + два антиагреганта) должна быть максимально короткой и за-

**Таблица 2.** Алгоритм использования ПОАК в зависимости от наличия печеночной недостаточности по классификации Чайлд — Пью [6]

| Параметр            | 1 балл                       | 2 балла                         | 3 балла                                |
|---------------------|------------------------------|---------------------------------|--|
| Энцефалопатия       | Нет                          | 1-2-й степени                   | 3-4-й степени                          |
| Билирубин, мкмоль/л | <34                          | 34-51                           | >51                                    |
| Альбумин, г/л       | >35                          | 28-35                           | <28                                    |
| МНО                 | <1,7                         | 1,7-2,3                         | >2,3                                   |
| Асцит               | Нет                          | Мягкий, легко поддается лечению | Напряженный, резистентный к диуретикам |
| Категория           | Дабигатран                   | Апиксабан                       | Ривароксабан                           |
| A (5-6 баллов)      | Доза не снижается            | Доза не снижается               | Доза не снижается                      |
| B (7-9 баллов)      | Использовать с осторожностью | Использовать с осторожностью    | Не использовать                        |
| C (10-15 баллов)    | Не использовать              | Не использовать                 | Не использовать                        |



**Таблица 3.** Сроки последнего приема ПОАК перед проведением оперативного вмешательства [6]

| СКФ, мл/мин | Дабигатран   |               | Апиксабан, ривароксабан |               |
|-------------|--|---------------|-------------------------|---------------|
|             | Процедуры минимального риска: риск кровотечения и/или возможность адекватного местного гемостаза не имеет значения; учитывается время после последнего приема ПОАК (через 12 или 24 ч). Возобновить прием ПОАК этим же вечером или на следующее утро |               |                         |               |
|             | Низкий риск*   | Высокий риск* | Низкий риск*            | Высокий риск* |
| ≥80         | ≥24 ч  | ≥48 ч         | ≥24 ч                   | ≥48 ч         |
| 50–79       | ≥36 ч  | ≥72 ч         |                         |               |
| 30–49       | ≥48 ч  | ≥96 ч         |                         |               |
| 15–29       | Не показан   |               | ≥36 ч                   |               |
| <15         | Не показан   |               |                         |               |

Не показана периперативная смена ПОАК на НМГ или НФГ

**Примечание.** НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин. \* — низкий риск: низкая частота кровотечения и/или незначительные медицинские вмешательства для остановки кровотечения; высокий риск: высокая частота кровотечения и/или медицинские вмешательства для остановки кровотечения.

канчиваться обычно еще до выписки из стационара. Амбулаторный врач чаще сталкивается с пациентами, принимающими один антиагрегант (обычно клопидогрел, реже тикагрелор) в сочетании с ПОАК. Важно помнить, что в таком сочетании ривароксабан должен быть всегда использован в сниженной дозе (15 мг/сут, а для пациентов с СКФ 30–50 мл/мин — 10 мг/сут). Для дабигатрана также необходимо использовать сниженную дозу (110 мг 2 р/сут). Надо отметить удобство приема апиксабана в сочетании с антиагрегантом: в этом случае для апиксабана не требуется специальной коррекции дозы, и этот антикоагулянт может применяться так, как традиционно используется у пациентов с ФП. Такая схема лечения (апиксабан + клопидогрел или тикагрелор или прасугрел) была изучена в клиническом исследовании AUGUSTUS и показала хороший профиль эффективности и благоприятный профиль безопасности по сравнению с другими изучаемыми схемами лечения [10].

В качестве отдельного клинического случая можно разобрать ситуацию, когда на амбулаторном визите оказывается пациент после недавнего (менее 12 мес.) ОИМ и/или ЧКВ, у которого впервые была выявлена/диагностирована ФП и требуется назначение антикоагулянта. Такой случай требует от врача принятия взвешенных решений в интересах пациента. Исходя из того, что развитие ФП и потребность в антикоагулянте — ситуация для пациента более клинически значимая, чем перенесенное ЧКВ, стандартный подход к лечению должен быть следующим: пациенту необходимо прекратить лечение АСК; одновременно назначить один из ПОАК (если нет к этому явных противопоказаний); продолжить лечение в виде сочетания ингибитора P2Y12 и ПОАК.

Если в качестве ингибитора P2Y12 используется прасугрел или тикагрелор, то возможно рассмотреть продолжение этого лечения, а если риск кровотечения избыточен, то можно переключиться на прием клопидогрела (через нагрузочную дозу 300 мг).

Выбор ПОАК в этой ситуации может быть следующим: либо ривароксабан или дабигатран, обязательно в сниженной дозе, либо апиксабан в стандартной дозе (с обычными для ФП критериями снижения). Выбор апиксабана в этой ситуации видится наиболее удобным, так как через

12 мес. после ЧКВ, когда придет время отменить антиагрегант, доза апиксабана может быть прежней, не требующей коррекции.

### КОНТРОЛЬ ПРОДОЛЖАЮЩЕГОСЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ НЕДАВНЕГО ЭПИЗОДА ОСТРОЙ ТЭЛА

Случаи ТЭЛА в реальной клинической практике встречаются гораздо реже, чем ФП, но точность лечения пациентов после эпизода ТЭЛА особенно важна, так как каждый рецидив может быть связан с высоким риском смерти. Стандартная длительность антикоагулянтного лечения после выявленного тромбоза глубоких вен ног (ТГВ) и/или ТЭЛА, согласно клиническим руководствам [11], должна составлять не менее 3–6 мес. Инициация антикоагулянтного лечения у таких пациентов в подавляющем большинстве случаев происходит в стационаре. Задача врача в амбулаторной практике — строго придерживаться плана лечения. Для пациентов, которым для лечения ТГВ/ТЭЛА в стационаре был назначен ривароксабан в нагрузочной дозе 15 мг 2 р/сут, необходимо вовремя снизить дозу до поддерживающей — 20 мг 1 р/сут. Сделать это нужно через 3 нед. от начала лечения. Так как нагрузочная доза для апиксабана (10 мг 2 р/сут) назначается на 7 дней от начала лечения, на амбулаторный прием такие пациенты обычно попадают, уже принимая стандартную дозу — 5 мг 2 р/сут, поэтому смены дозы в этом случае не требуется. Нет этой необходимости и в отношении тех пациентов, которым для лечения ТГВ/ТЭЛА был назначен дабигатран.

Использование ПОАК при ТГВ/ТЭЛА имеет одну важную особенность: в отличие от ФП, когда для каждого из ПОАК есть стандартная и сниженная доза, при ТГВ/ТЭЛА нужно использовать только стандартные дозы антикоагулянтов. В этой ситуации сниженных доз нет, и критерием перехода с ПОАК на варфарин является СКФ <30 мл/мин.

Контроль же за приверженностью лечению антикоагулянтами при ТГВ/ТЭЛА может быть таким же, как и для пациентов с ФП.

Гораздо более сложной задачей амбулаторного врача является определение показаний к продлению или прекращению антикоагулянтной терапии у пациентов с ТГВ/ТЭЛА.

## РЕШЕНИЕ ВОПРОСА О ВОЗМОЖНОСТИ И НЕОБХОДИМОСТИ ПРОДЛЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ ПОЛНОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ В СВЯЗИ С ОСТРЫМ ЭПИЗОДОМ ТЭЛА

Вопрос о длительности антикоагулянтной терапии после эпизода ТЭЛА является довольно сложным. Современные клинические руководства оставляют врачу возможность самостоятельно принять решение на основании индивидуальных характеристик пациента. Очевидно, что чем дольше длится терапия антикоагулянтами, тем выше риск кровотечений. Однако при этом после прекращения лечения возрастает риск рецидива ТЭЛА.

Логика индивидуального отбора для продления или прекращения приема антикоагулянта следующая: если у пациента есть признаки высокого риска рецидива ТГВ/ТЭЛА — >8% в год (например, антифосфолипидный синдром, активный онкопроцесс без признаков высокого риска кровотечения, повторный эпизод ТГВ/ТЭЛА, не спровоцированный явным обратимым или преходящим фактором риска, таким как травма с переломом, госпитализация с постельным режимом >3 дней, операция с анестезией >30 мин), то в этом случае целесообразно выбрать продление антикоагулянтного лечения на неопределенное время. И наоборот, при низком риске рецидива (<3% в год), когда первый эпизод ТЭЛА был спровоцирован одним из явных обратимых или преходящих факторов, можно рассмотреть прекращение приема антикоагулянта через 3–6 мес.

На практике большинство пациентов не относятся ни к той, ни к другой категории и имеют некий промежуточный риск. Для большинства из них современные клинические руководства рекомендуют рассмотреть продолжение лечения сниженной дозой антикоагулянта. Возможность эта доказана для апиксабана и ривароксабана.

Апиксабан для продленной терапии после ТЭЛА изучался в клиническом исследовании AMPLIFY-EXT [12], в которое были включены пациенты, завершившие полный курс терапии после ТГВ/ТЭЛА и имеющие равную необходимость прекратить или продолжить антикоагулянтное лечение (n=2482). Все пациенты были рандомизированы на 3 группы: прием апиксабана 5 мг 2 р/сут, прием апиксабана 2,5 мг 2 р/сут или прием плацебо. Через 12 мес. лечения оценивалась частота развития симптомного рецидива ТГВ/ТЭЛА или смерти от любой причины и случаи развития большого кровотечения. Итогом исследования стала значительно меньшая частота тромбоземболических и смертельных осложнений на фоне лечения любой дозой апиксабана по сравнению с плацебо (для дозы 2,5 мг 2 р/сут: 1,7% против 8,8%; p<0,001). По частоте больших кровотечений не было достоверного различия между группами сниженной дозы апиксабана и плацебо (0,2% против 0,5%).

В современных клинических руководствах указывается, что «если принято решение о продлении антикоагулянтного лечения у пациентов с ТЭЛА без рака с уменьшенной дозой ПАОК, должно быть рассмотрено использование апиксабана (2,5 мг 2 р/сут) или ривароксабана (10 мг 1 р/сут) через 6 мес. лечебной антикоагуляции» (класс рекомендации IIa, уровень доказательности А).

Принятие такого решения — практически наверняка задача врача амбулаторного звена, но учитывая то, что показания к той или иной тактике довольно размыты, важ-

но каждое такое решение тщательно обосновывать в медицинской документации. Возможно, порой будет необходимо привлекать для помощи смежных специалистов. Но в большинстве случаев, когда пациенты хорошо переносят лечение после ТГВ/ТЭЛА в течение стандартного срока, а риск рецидива, возможно, не очень низкий, назначение сниженной дозы апиксабана или ривароксабана может быть вполне оправданным.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение относительно задач амбулаторного врача при назначении антикоагулянтной терапии нужно отметить, что эта тема очень обширная и глубокая, и в настоящем материале удалось остановиться лишь на основных принципах принятия тех или иных решений. В любом случае, делая акцент на использовании апиксабана, нужно отметить, что это препарат с хорошим профилем эффективности и безопасности, удобный для пациентов и для врачей. Большинство клинических решений для управления лечением апиксабаном могут быть довольно простыми и иметь минимальную вероятность ошибки.

## Литература

- Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Steffel J., Collins R., Antz M. et al.; External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Europace. 2021;23(10):1612–1676. DOI: 10.1093/europace/euab065.
- Lee K.-N., Choi J.-I., Boo K. et al. Effectiveness and safety of off-label dosing of non-vitamin K antagonist anticoagulant for atrial fibrillation in Asian patients. Sci Rep. 2020;10(1):1801. DOI: 10.1038/s41598-020-58665-5.
- Yao X., Shah N., Sangaralingham L.R. et al. Non-vitamin K anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2017;69(23):2779–2790. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.600.
- Ozak A.F., Choi A.S., Le Q.T. et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2020;13(3):e005969. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969.
- Попова Л.В., Кондратьева Т.Б., Аксенова М.Б. и др. Рекомендации по применению прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий (по материалам Европейской ассоциации по изучению ритма сердца, 2018 г.). Кардиология. 2019;59(5):68–79. [Popova L.V., Kondratieva T.B., Aksenova M.B. et al. Recommendations on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation (Based on 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide). Kardiologia. 2019;59(5):68–79 (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2019.5.2633.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J. et al. for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011;365(11):981–992. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139–1151. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883–891. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638.
- Lopes R.D., Heizer G., Aronson R. et al.; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2019;380(16):1509–1524. DOI: 10.1056/NEJMoa1817083.
- Konstantinides S.V., Meyer G., Beccattini C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Respir J. 2019;54(3):1901647. DOI: 10.1183/13993003.01647-2019.
- Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. et al. for the AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2013;368:699–708. DOI: 10.1056/NEJMoa1207541.