

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 2 \*\*

H. Heidbuchel<sup>1</sup>, P. Verhamme<sup>2</sup>, M. Alings<sup>3</sup>, M. Antz<sup>4</sup>, H.-C. Diener<sup>5</sup>, W. Hacke<sup>6</sup>, J. Oldgren<sup>7</sup>, P. Sinnaeve<sup>2</sup>, A.J. Camm<sup>8</sup>, P. Kirchhof<sup>9, 10</sup>

<sup>1</sup> Hasselt University and Heart Center, Jessa Hospital, Гасселт, Бельгія

<sup>2</sup> University of Leuven, Левен, Бельгія

<sup>3</sup> Amphia Ziekenhuis, Бреда, Нідерланди

<sup>4</sup> Klinikum Oldenburg, Ольденбург, Німеччина

<sup>5</sup> University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Ессен, Німеччина

<sup>6</sup> Ruprecht Karls Universität, Гейдельберг, Німеччина

<sup>7</sup> Uppsala University, Уппсала, Швеція

<sup>8</sup> St George's University, Лондон, Великобританія

<sup>9</sup> University of Birmingham, Бірмінгем, Великобританія

<sup>10</sup> University of Münster, Мюнстер, Німеччина

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

**Пацієнти, які готуються до проведення планових хірургічних втручань або абляції**

**Коли слід припинити прийом вітаміну К-незалежних антикоагулянтів?**

Проведення хірургічних втручань, які асоціюються з ризиком кровотечі, потребує тимчасового припинення прийому нових пероральних антикоагулянтів (НОАК). У процесі прийняття рішення про припинення і відновлення прийому НОАК слід керуватися багатьма аспектами, зокрема характеристиками пацієнта (функціональний стан нирок, вік, геморагічні ускладнення в анамнезі, супутня фармакотерапія) та хірургічними чинниками (таблиця).

«Міст»-терапія у вигляді переходу з антагоніста вітаміну К (АВК) на НМГ або гепарин у пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП), а також більш високим тромбоемболічним ризиком [4] не є обов'язковою в осіб, які приймають НОАК. Це пов'язано з передбачуваним згасанням їх антикоагулянтного ефекту, що дозволяє здійснити короткострокову відміну прийому НОАК на певний, чітко визначений проміжок часу перед оперативним втручанням з наступним відновленням прийому після нього [164].

Якщо втручання асоціюється з «клінічно незначущим ризиком кровотечі» та/або є можливість забезпечити адекватний локальний гемостаз, як при деяких стоматологічних процедурах або втручаннях з приводу катаракти або глауко-

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

\*\* Початок у № 1, 2016, с. 93–111.

Таблиця  
Останній прийом препарату перед плановим хірургічним втручанням

Показник	Дабігатран		Апіксабан / едоксабан / ривароксабан	
	Немає значущого збільшення ризику геморагічних ускладнень та/або є можливість забезпечити адекватний локальний гемостаз: втручання слід проводити на тлі залишкового рівня діючої речовини в плазмі крові (тобто $\geq 12$ або $24$ год після останнього прийому)			
	Низький ризик	Високий ризик	Низький ризик	Високий ризик
КК $\geq 80$ мл/хв	$\geq 24$ год	$\geq 48$ год	$\geq 24$ год	$\geq 48$ год
КК 50–80 мл/хв	$\geq 36$ год	$\geq 72$ год	$\geq 24$ год	$\geq 48$ год
КК 30–50 мл/хв <sup>1</sup>	$\geq 48$ год	$\geq 96$ год	$\geq 24$ год	$\geq 48$ год
КК 15–30 мл/хв <sup>1</sup>	Не показаний	Не показаний	$\geq 36$ год	$\geq 48$ год
КК $< 15$ мл/хв	Немає офіційних показань до застосування			
Немає потреби в «містку» до НМГ або гепарину				

**Примітка.** КК – кліренс креатиніну; НМГ – низькомолекулярний гепарин.

Значення, виділені жирним, відрізняються від стандартного правила відміни НОАК:  $\geq 24$  год за низького ризику;  $\geq 48$  год – за високого ризику. Низький ризик: низька частота виникнення та/або мінімальний клінічний вплив кровотечі. Високий ризик: висока частота виникнення та/або суттєвий клінічний вплив кровотечі.

<sup>1</sup> Багато з цих пацієнтів можуть приймати більш низьку дозу дабігатрану (тобто 110 мг двічі на добу) або апіксабану (тобто 2,5 мг двічі на добу), або мають приймати меншу дозу ривароксабану (тобто 15 мг один раз на добу) або едоксабану (тобто 30 мг один раз на добу).

ми, воно може бути виконане на тлі залишкової концентрації діючої речовини у плазмі крові (тобто, через 12 або 24 год після останнього прийому, що залежить від схеми дозування – один раз або двічі на добу; втручання не слід виконувати на висоті концентрації НОАК у плазмі крові. Однак більш практичною є рекомендація здійснити втручання через 18–24 год після останнього прийому, а потім відновити його через шість годин, тобто з пропуском однієї дози НОАК при його прийомі двічі на добу.

У будь-якому випадку пацієнта можна виписати з клініки лише після повного припинення кровотечі; йому необхідно надати інформацію щодо нормального перебігу післяпроцедурного періоду, а також заходів, які мають бути вжиті у випадку кровотечі. Наприклад, після стоматологічних втручань пацієнт може обережно прополоскати рот 10 мл 5 % розчину транексамової кислоти чотири рази на добу впродовж періоду до 5 днів.

У випадку втручань, що асоціюються з невисоким геморагічним ризиком (тобто, з низькою частотою виникнення та/або мінімальним клінічним впливом кровотечі), останній прийом дози НОАК рекомендується здійснити за 24 год до планового втручання у пацієнтів зі збереженим функціональним станом нирок (див. таблицю).

У випадку втручань, що асоціюються з високим геморагічним ризиком (високою частотою виникнення та/або значним клінічним впливом кровотечі) [168], останній прийом дози НОАК рекомендується здійснити за 48 год до втручання.

У пацієнтів з КК 15–30 мл/хв рекомендуємо розглянути питання про більш раннє, ніж за 24 год, припинення прийому будь-якого з інгібіторів фактора зсідання Ха, як у випадку низького (останній прийом за  $\geq 36$  год до втручання), так і високого (останній прийом за  $\geq 48$  год до втручання) геморагічного ризику. Для дабігатрану, залежно від функціонального стану нирок і ступеня геморагічного ризику, запропоноване поступове збільшення часового проміжку припинення прийому до проведення втручання (див. таблицю).

Процедури на кшталт спинномозкової та епідуральної анестезії, а також люмбальної пункції, можуть потребувати повноцінного функціонування системи гемостазу, тому підпадають під категорію втручань «високого геморагічного ризику». Робоча група не рекомендує проведення невроаксіальної анестезії на тлі прийому НОАК, що триває.

### Коли відновлювати прийом вітамін К-незалежних антикоагулянтів?

У випадку процедур з негайним і повним гемостазом прийом НОАК може бути відновлений через 6–8 год після втручання. Це саме стосується й атравматичної спінальної/епідуральної анестезії або «сухої» люмбальної пункції (без геморагічних виділень).

Однак для багатьох хірургічних втручань відновлення прийому НОАК у повній дозі впродовж перших 48–72 год після процедури може асоцію-

ватися з геморагічним ризиком, який переважає ризик тромбоемболічних ускладнень. Слід також ураховувати відсутність специфічного антитоду у випадку кровотечі, а також необхідність здійснення повторного втручання.

У випадку процедур, асоційованих з іммобілізацією, доцільно розпочати профілактику венонних тромбоемболій (ВТЕ) через 6–8 год після втручання за умови забезпечення надійного гемостазу – за допомогою зменшених (наприклад, 0,5 мг/мг на добу еноксапарину) або проміжних (наприклад, 1 мг/мг на добу еноксапарину) доз НМГ. При цьому повну терапевтичну антикоагуляцію шляхом відновлення прийому НОАК слід відкласти на 48–72 год після проведення інвазивного втручання. Максимальний антикоагулянтний ефект НОАК реалізується впродовж 2 год після прийому. На сьогодні немає даних про ефективність і безпечність післяопераційного застосування зменшених доз НОАК (подібно до таких, які використовують з метою профілактики ВТЕ після заміни кульшового або колінного суглоба) в пацієнтів з ФП, яким планується хірургічне втручання.

#### **Класифікація планових хірургічних втручань залежно від геморагічного ризику**

*Втручання, які не обов'язково потребують припинення антикоагулянтної терапії*

- Стоматологічні втручання
- Екстракція одного-трьох зубів
- Парадонтальна хірургія
- Інцизія абсцесу
- Встановлення імплантатів
- Офтальмологічні втручання
- Втручання з приводу катаракти або глаукоми
- Ендоскопія без хірургії
- Поверхневі хірургічні втручання (наприклад, інцизія абсцесу, невеликі шкірні висічення тощо)

*Втручання з невеликим ризиком кровотечі (низька частота виникнення та/або мінімальний клінічний вплив кровотечі)*

- Ендоскопія з біопсією
- Біопсія простати або сечового міхура
- Електрофізіологічне дослідження або катетерна абляція з приводу правобічної суправентрикулярної тахікардії
- Некоронарна ангиографія

- Імплантація водія ритму або кардіовертера-дефібрилятора (окрім випадків складної анатомії, наприклад, при вадах серця)

*Втручання з великим ризиком кровотечі (висока частота виникнення та/або значний клінічний вплив кровотечі)*

- Катетерна абляція з приводу простої лівобічної суправентрикулярної тахікардії (наприклад, синдрому Вольфа – Паркінсона – Уайта)
- Спінальна або епідуральна анестезія; люмбальна діагностична пункція
- Торакальна хірургія
- Абдомінальна хірургія
- Велика ортопедична хірургія
- Біопсія печінки
- Трансуретральна резекція передміхурової залози
- Біопсія нирки
- Екстракорпоральна ударнохвильова літо-трипсія

*Втручання з великим ризиком кровотечі та підвищеним ризиком тромбоемболічних ускладнень<sup>1</sup>*

- Складні лівобічні абляції (ізоляція легене-вих вен; деякі абляції з приводу шлуночкової тахікардії)

Чинники, асоційовані з підвищеним ризиком геморагічних та тромбоемболічних ускладнень, повинні враховуватися у кожному конкретному випадку й обговорюватися зі спеціалістом, який здійснюватиме втручання.

#### **Спеціальні положення, що стосуються абляцій з приводу фібриляції передсердь**

Ізоляція легене-вих вен (ІЛВ) є втручанням, асоційованим з ризиком серйозних геморагічних ускладнень. Так, тампонада або гемоторакс можуть виникнути внаслідок пункції міжпередсердної перегородки або широких маніпулювання й абляції в лівому передсерді.

Окремих даних щодо великих кровотеч з місця пункції стегнової артерії немає, однак такі явища трапляються досить часто. З іншого боку, абляції також асоціюються і з підвищеним ризиком виникнення ВТЕ унаслідок утворення вогнищ пошкодження ендокарда [167, 170, 171].

<sup>1</sup> Останній прийом може варіювати від  $\geq 24$  до 1 год перед проведенням втручання.

Згідно з останнім міжнародним консенсусом, ІЛВ у пацієнтів, які приймають АВК, рекомендовано проводити без переривання їхнього прийому, оскільки така стратегія асоціюється не лише з меншим ризиком тромбоемболічних, а й геморагічних ускладнень [4, 172]. Однією з останніх тенденцій є рекомендація проводити абляції з приводу ФП на тлі безперервного прийому АВК із цільовим діапазоном міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) 2,0–2,5.

У літературі натрапляємо на численні повідомлення про наслідки ІЛВ у пацієнтів, які приймають НОАК, однак вони, більшою мірою, є описами небагатьох клінічних випадків, часто – обсерваційними невеликими дослідженнями, в яких іноді застосовували навіть опубліковані раніше контрольні дані. Більше того, протоколи цих досліджень досить гетерогенні.

У зв'язку з цим, допоки будуть оприлюднені результати проспективних досліджень, ми рекомендуємо традиційний протокол застосування НОАК у пацієнтів, яким планується проведення абляції з приводу ФП. Можливі варіанти ведення таких пацієнтів можуть бути такими: перехід на безперервний прийом АВК; безперервний прийом НОАК; або ретельно сплановане припинення прийому НОАК. При цьому для визначення часу останнього прийому препарату слід урахувати різноманітні чинники, як-от функціональний стан нирок, ризик за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, досвід хірурга, тип та обсяг додаткових абляцій, окрім ІЛВ; можливість перипроцедурної візуалізації для проведення транссептальної пункції.

Результати метааналізу даних вказують на те, що раціональною стратегією є здійснення останнього прийому НОАК за 24 год до проведення втручання. Продовження прийому препарату ввечері напередодні втручання, або навіть вранці в день процедури, може бути безпечним, особливо в досвідчених центрах, однак для вибору найбільш оптимальної стратегії потрібні додаткові дослідження.

Коли останній прийом НОАК відбувся за  $\geq 36$  год перед втручанням, слід розглянути доцільність проведення трансезофагеальної ехокардіографії (ТЕЕ) перед абляцією. Це саме стосується і тих ситуацій, коли в лікаря є сумніви щодо адекватної прихильності до прийому НОАК за кілька тижнів до абляції. ТЕЕ може бути проведена незадовго до абляції, або на її початку; в

останньому випадку вона може також служити для візуалізації транссептальної пункції. Слід відзначити, що деякі хірурги надають перевагу систематичному проведенню ТЕЕ кожному з пацієнтів з підвищеним ризиком за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc на початку процедури абляції.

Під час проведення абляції проводиться внутрішньовенна інфузія гепарину; при цьому цільовими показниками активованого часу зсідання (АЧЗ) є 300–350 с [167].

Відновлення прийому вітамін К-незалежних пероральних антикоагулянтів може бути через 3–4 год після видалення катетера – за умови досягнення адекватного гемостазу та верифікації відсутності перикардіального виводу [167].

### **Спеціальні положення, що стосуються імплантації пристроїв**

Результати нещодавно проведених проспективних і рандомізованих досліджень за участю пацієнтів, які приймають АВК, підтвердили попередні спостереження щодо нижчих тромбоемболічного та геморагічного ризиків, якщо прийом АВК не переривається, принаймні в осіб з підвищеним ризиком тромбоемболічних ускладнень [184].

Щодо пацієнтів, які приймають НОАК, – ми не бачимо підстав відходити від загальноприйнятої схеми, представленої у таблиці, тобто з тимчасовою відміною перед імплантацією, без «містка», і відновленням прийому в проміжку від кількох годин до 2 діб після її проведення (залежно від ризику за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc).

### **Пацієнти, які потребують проведення ургентних хірургічних втручання**

Якщо є показання до ургентного хірургічного втручання, прийом НОАК слід припинити. Проведення хірургічного втручання слід, за можливості, відкласти принаймні на 12 год або в ідеалі – на 24 год після прийому останньої дози. Якщо втручання не можна відкласти, можливе проведення заходів щодо нейтралізації антикоагулянтного ефекту. Це можна здійснити за допомогою концентрату протромбінового комплексу (КПК) або активованого КПК [154, 155], а у випадку дабігатрану можливим є введення ідаруцизумабу – специфічного моноклонального антитіла [138].

## Поєднання фібриляції передсердь та ішемічної хвороби серця

Ключові положення щодо застосування пероральних вітамін К-незалежних антикоагулянтів у пацієнтів з ФП та стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС), гострим коронарним синдромом (ГКС), а також у випадках проведення перкутанного коронарного втручання (ПКВ):

- ФП, ускладнена ГКС з елевацією або без стійкої елевації сегмента ST, і навпаки, спостерігається відносно часто й асоціюється зі значним збільшенням рівня смертності, а також частоти ішемічних й геморагічних подій [189, 191, 196, 197]. Пацієнти з ФП та ГКС, як правило, отримують терапію, яка менш жорстко регламентована доказовими даними, при цьому склад антитромботичних «коктейлів» значно варіює, що визначається зокрема локальною/регіональною практикою.
- Заходами, спрямованими на зниження геморагічного ризику при ГКС, є такі: ацетилсаліцилова кислота (АСК) у низьких дозах (75–100 мг), особливо за умови комбінування з інгібітором рецепторів P2Y12; застосування стентів з медикаментозним покриттям (СМП) або металевих стентів (МС) новіших поколінь з метою мінімізації тривалості потрібної антитромботичної терапії; проведення інтервенційних процедур через радіальний доступ (зменшення ризику кровотеч з місця доступу).
- Застосування АВК має протекторну дію після ГКС [198]. Комбінація варфарину та АСК сприяє зниженню ризику ішемічних подій після ГКС, порівняно лише з АСК. Низькоінтенсивна терапія АВК (тобто, коли контроль МНВ є неадекватним) не чинить подібного протекторного ефекту [200–202].
- У пацієнтів зі стабільною ІХС, які отримують оральні антикоагулянти з приводу ФП, немає потреби в додатковому прийомі антиагрегантів [193, 203].
- Результати низки реєстрових досліджень підтверджують високий ризик великих кровотеч на тлі потрібної антитромботичної терапії [205, 206]. Враховуючи це, а також результати інших досліджень [190, 207–209], тривалість потрібної терапії має бути якомога коротшою. Однак лишається нез'ясованим, якій одинарній антиагрегантній

терапії (ОААТ) (АСК, клопідогрель або новий інгібітор рецепторів P2Y12) слід надавати перевагу для подальшого прийому.

- Потрійна антитромботична терапія у складі подвійної антиагрегантної терапії (ПААТ) та НОАК принаймні вдвічі збільшує ризик великих кровотеч після ГКС [91–93, 210, 211]. Емпіричним шляхом показано, що додавання одного антиагреганта до будь-якого перорального антикоагулянта збільшує ризик великих кровотеч на 60–80 %; додавання ж ПААТ збільшує цей ризик принаймні на 130 %, порівняно лише з антикоагулянтом [211].
- На сьогодні не з'ясовано, або комбінація ОААТ/ПААТ та НОАК безпечніша в стабільних пацієнтів або після ГКС, порівняно з комбінацією ОААТ/ПААТ та АВК, і навпаки; таким чином, допоки не стануть відомими результати відповідних досліджень, можна вважати, що переваги НОАК перед АВК зберігаються і в рамках подвійної або потрібної антитромботичної терапії.
- Згідно з результатами нещодавно проведених масштабних рандомізованих досліджень, запропонована пролонгована антиагрегантна терапія – понад 1 рік – у пацієнтів після ГКС або імплантації СМП [214, 215]. Однак пацієнтів, які потребують тривалої пероральної антикоагулянтної терапії, вилучили з обох досліджень, що робить результати цих досліджень менш релевантними щодо ведення пацієнтів з ФП.
- У жодному з досліджень інгібіторів фактора зсідання Ха не показано статистично значущого збільшення частоти випадків інфаркту міокарда (ІМ) [26, 28, 29, 193].
- У пацієнтів після ГКС додавання ПААТ до апіксабану, який застосовували в дозі з доведеною ефективністю при ФП, суттєво збільшує ризик великих і фатальних кровотеч, зокрема внутрішньочерепних; при цьому не виявлено чітких даних про зменшення частоти ішемічних подій, зокрема інсульту [93]. Окрім цього, у фазі II дослідження комбінації дабігатрану з ПААТ у пацієнтів після ГКС показано дозозалежне збільшення частоти геморагічних подій [210].
- Застосування дуже низької дози ривароксабану (2,5 мг двічі на добу) на тлі ПААТ сприяє значущому поліпшенню за ішемічними наслідками в пацієнтів після ГКС,

однак також асоціюється зі збільшенням ризику великих і внутрішньочерепних кровотеч [92]. У пацієнтів з ГКС, але без ФП, не спостерігали зменшення ризику інсульту при застосуванні цієї дози ривароксабану на тлі ПААТ.

- У пацієнтів, які приймають НОАК, проведення ПКВ вважається безпечним без застосування «міст»-терапії та додаткового перипроцедурного введення гепарину [220]. Наразі невідомо, чи це саме може стосуватися й НОАК, оскільки в усіх клінічних дослідженнях їхній прийом переривався перед проведенням ПКВ [221–227].

### **Сценарій 1. Коронарні втручання в пацієнтів з фібриляцією передсердь, які вже приймають пероральні вітамін К-незалежні антикоагулянти**

Чинні на сьогодні настанови рекомендують продовжувати терапію АВК у пацієнтів, яким проводитимуть ургентні або планові ПКВ; водночас прийом НОАК рекомендовано тимчасово призупинити перед проведенням планового ПКВ або у випадку виникнення ГКС – так, як у фазі III клінічних досліджень за участю пацієнтів з ФП.

Проведення ПКВ (запланованих або ні) у пацієнтів, які приймають НОАК, відрізняється від тих випадків, коли здійснюється регулярний прийом АВК, з багатьох причин:

- невпевненість щодо прийому останньої дози препарату;
- невпевненість щодо прихильності пацієнта до лікування;
- невпевненість щодо ступеня антикоагуляції через відсутність загальноприйнятих тестів і відповідно – сумніви щодо доцільності додаткової перипроцедурної антикоагулянтної терапії;
- варіабельність функціонального стану нирок (особливо в гострій ситуації, коли таких даних взагалі немає);
- ізольована блокада факторів зсідання II або X проти багатофакторної блокади тощо.

Обмежений досвід застосування дабігатрану у фазі II дослідження [221] за участю пацієнтів, яким проводили планове ПКВ, свідчить про те, що цей препарат, імовірно, не забезпечує адекватної антикоагуляції в таких ситуаціях.

Тимчасове припинення прийому НОАК, які мають короткотривалу дію, дозволяє безпечно розпочати перипроцедурну антиагрегантну та

антикоагулянтну терапію відповідно до особливостей локальної клінічної практики.

Останній консенсус Європейського товариства кардіологів (ЄТК) щодо антитромботичної терапії в пацієнтів з ФП та ГКС, або яким планується проведення ПКВ, не схвалює додавання до схеми потрібної антитромботичної терапії тикагрелору або прасугрелю, оскільки на сьогодні невідомий ризик геморагічних ускладнень унаслідок застосування їхньої комбінації з НОАК (клас рекомендацій III, рівень доказів C). Однак застосування цих антиагрегантів у поєднанні з (Н)ОАК можливе за низки обставин, зокрема за умови попереднього тромбозу стентів на тлі комбінації АСК, клопідогрелю та ОАК [193].

### **Ведення пацієнтів у стаціонарі (планові та невідкладні ситуації)**

На рис. 1 представлено можливі ситуації у стаціонарі.

#### *Планові коронарні втручання (стабільна ішемічна хвороба серця)*

З метою зменшити тривалість подвійної або потрібної антитромботичної терапії після проведення процедури слід надавати перевагу СМК нового покоління або МС (див. нижче). У пацієнтів, що мають потребу в тривалій антикоагулянтній терапії, слід завжди розглядати можливість проведення ізольованої балонної ангіопластики або коронарного шунтування, щоб також зменшити тривалість проведення подвійної або потрібної антитромботичної терапії.

Перехід з НОАК на прийом АВК після ПКВ або безпосередньо перед його проведенням є необґрунтованим, оскільки може асоціюватися зі значущим збільшенням ризику геморагічних і тромбоемболічних ускладнень, порівняно з відновленням прийому НОАК після його тимчасового припинення; при цьому також варто врахувати, що точна доза АВК у пацієнтів, які їх раніше не приймали, невідома.

Перед тим як пацієнта доправлять до катетеризаційної лабораторії, слід припинити прийом НОАК, і їхній антикоагулянтний ефект буде нівельований (тобто, через 24 год або довше після останнього прийому). Перипроцедурну антикоагулянтну терапію слід проводити згідно з локальними протоколами. Перевагу варто надавати НФГ (70 ОД/кг) або бівалірудину перед еноксапарином [228]. НФГ вводять до досягнення цільових значень АЧЗ або АЧТЧ, відповідно до затвердже-

них локальних стандартів. Бівалірудин може бути досить вдалою альтернативою завдяки дуже короткому періоду напіввиведення. У пацієнтів з високим ризиком бівалірудин безпечніший, ніж комбінація НФГ з інгібіторами глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa [229].

### Інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST

За відсутності протипоказань усім пацієнтам, які приймають НОАК, у випадку виникнення ГКС слід негайно прийняти АСК у невеликій дозі під час госпіталізації (навантажувальна доза 150–300 мг), як і інгібітор рецепторів P2Y12.

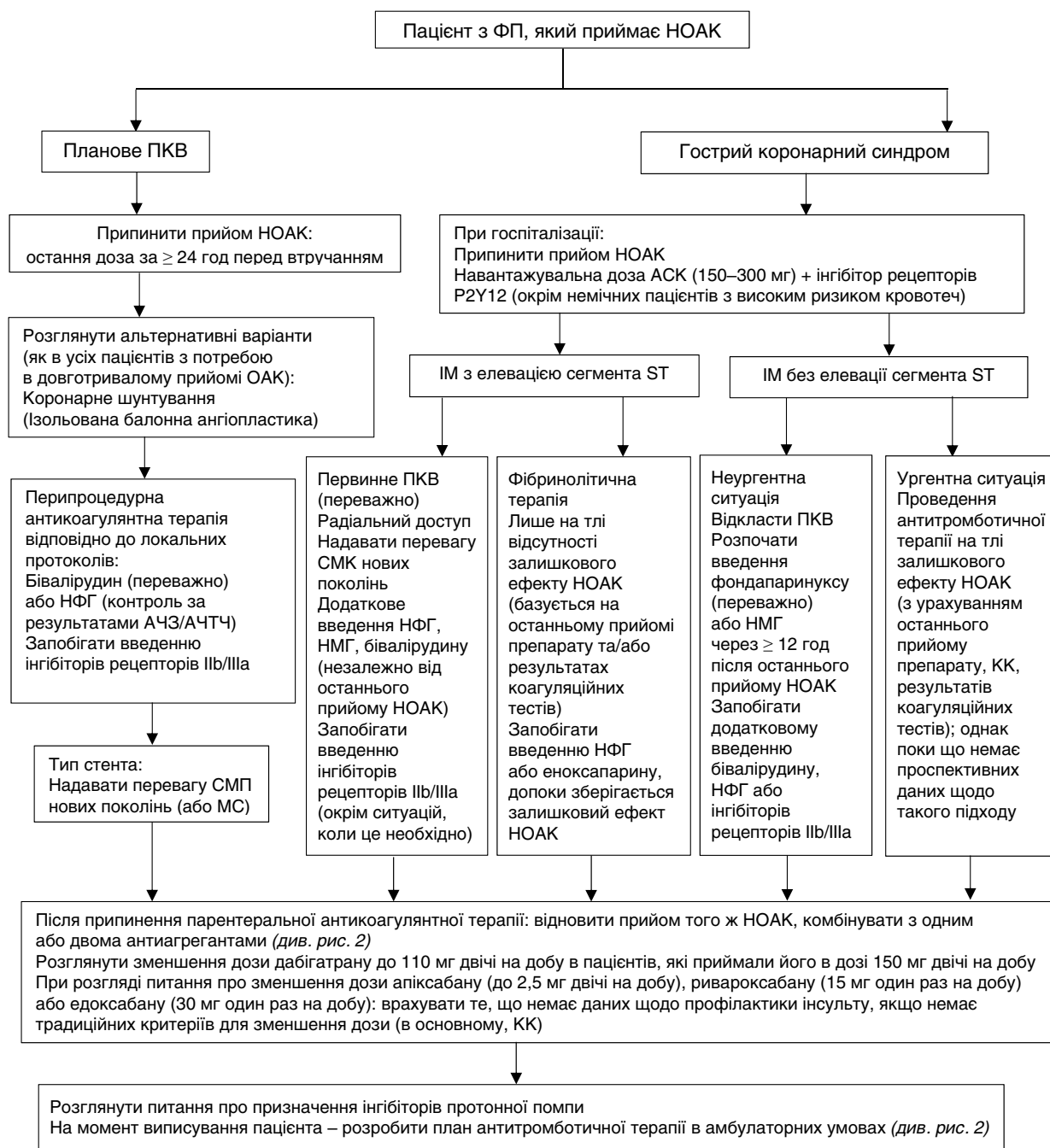


Рис. 1. ГКС та/або ревазуляризація в пацієнтів, які приймають НОАК: тактика ведення. АЧТЧ – активований частковий тромбопластинний час; НФГ – низькофракціонований гепарин.

Оскільки при прийомі як клопідогрелю, так і новіших інгібіторів рецепторів P2Y<sub>12</sub> [225] розвиток максимального антиагрегантного ефекту в нестабільних пацієнтів потребує значного проміжку часу, їхнє ізолюване застосування (без АСК) не рекомендується. У старезних пацієнтів з високим ризиком кровотечі, які очікують інвазивного лікування (якщо воно доцільне), безпечною початковою терапією може бути застосування лише АСК.

У випадку ІМ з елевацією сегмента ST переконливо рекомендується проведення первинного ПКВ через радіальний доступ, що має чіткі переваги перед фібринолітичною терапією. Також рекомендується проведення додаткової парентеральної антикоагулянтної терапії (наприклад, НФГ, еноксапарин або бівалірудин, але не фондапаринукс), незалежно від часу прийому останньої дози НОАК. Рутинне застосування інгібіторів глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa не рекомендується, окрім тих ситуацій, коли це справді необхідно.

Якщо фібринолітична терапія – це єдиний можливий варіант реперфузійної терапії, її проведення слід розглядати за умови, коли результати коагуляційних тестів (розведений тромбіновий час, екариновий час зсідання, АЧТЧ – для прямих інгібіторів тромбіну; протромбіновий час – для інгібіторів фактора зсідання Ха) не перевищують верхню межу норми. Окрім цього, слід запобігати додатковому до фібринолітичної терапії введенню НФГ або еноксапарину до тих пір, поки не зменшиться антикоагулянтний ефект НОАК (через 12 год або довше після останнього прийому).

#### *Інфаркт міокарда без персистентної елевації сегмента ST*

Після припинення прийому НОАК та згасання їхнього ефекту (12 год або пізніше після останнього прийому) може бути розпочата терапія фондапаринуксом (переважно) або еноксапарином. Слід уникати застосування інгібіторів глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa у цій ситуації. Згідно з консенсусом ЄТК, НФГ або бівалірудин рекомендовані лише в тих ситуаціях, коли є показання до проведення втручання (клас рекомендацій IIb, рівень доказів С) [193]. У такому випадку слід надавати перевагу радіальному доступу з метою зниження ризику кровотечі з місця пункції артерії.

У невідкладних ситуаціях можливе лабораторне визначення антикоагулянтного ефекту НОАК для корекції перипроцедурної антитромботичної терапії. Однак з огляду на труднощі в інтерпретації результатів рутинних коагуляційних тестів у пацієнтів, які приймають НОАК, а також на відсутність результатів проспективних досліджень цієї стратегії, практичне застосування такого підходу потребує подальшого вивчення.

#### *Післяпроцедурне відновлення антикоагулянтної терапії*

У стабілізованих пацієнтів (тобто, за відсутності рецидиву ішемії або потреби в повторному інвазивному лікуванні) прийом пероральних антикоагулянтів може бути відновлений після того, як припинена парентеральна антикоагулянтна терапія. Доцільним є відновлення прийому саме того НОАК, який пацієнт приймав до виникнення ГКС або проведення планового ПКВ. На сьогодні немає даних про доцільність переходу на прийом АВК (що може навіть асоціюватися з підвищенням ризику геморагічних і тромбоемболічних ускладнень, особливо серед тих пацієнтів, які раніше ніколи не приймали АВК; у цих пацієнтів коректна доза АВК невідома) або інший НОАК. Це саме стосується і пацієнтів після коронарного шунтування.

Оскільки в післяпроцедурний період є необхідність у прийомі принаймні одного антиагреганта, в пацієнтів, які застосовують дабігатран, слід розглянути його прийом у меншій дозі (110 мг двічі на добу); в одному з досліджень показано, що дабігатран у цій дозі був зіставним з АВК щодо профілактики інсульту, однак його прийом асоціювався з меншим ризиком великих кровотеч порівняно з АВК і дабігатраном у дозі 150 мг двічі на добу, зокрема серед пацієнтів, які отримували антиагреганти [91].

У хворих, які приймають інгібітори фактора зсідання Ха в комбінації з антиагрегантами, слід також розглядати зменшення дози препаратів: апіксабан 2,5 мг двічі на добу; ривароксабан 15 мг один раз на добу; або едоксабан 30 мг один раз на добу, – з метою зниження геморагічного ризику. Ці дози вивчали лише в підгрупі пацієнтів у III фазі клінічних досліджень, що базувалося на визначених заздалегідь алгоритмах лікування. Ефективність цих доз щодо профілактики інсульту в пацієнтів зі збереженим функціональним станом нирок була невизначеною (ривароксабан й апіксабан) або меншою порівняно



з АВК (едоксабан 30 мг). Цю особливість слід ураховувати при розгляді питання про зниження доз НОАК як компонентів комбінованої антитромботичної терапії в пацієнтів з ФП, в яких її застосування суттєво збільшує ризик геморагічних ускладнень (тобто, в тих пацієнтів, які не відповідають критеріям зниження дози препаратів у клінічних дослідженнях).

На момент виписування зі стаціонару пацієнту необхідно розробити план антитромботичної терапії, яка передбачає, з одного боку, поступову відміну її компонентів з метою зниження ризику віддалених геморагічних ускладнень, а з іншого – адекватний захист від повторних коронарних подій (див. нижче). В усіх пацієнтів, які приймають комбінації антиагрегантів та антикоагулянтів, слід розглянути призначення інгібіторів протонної помпи.

**Ведення пацієнтів в амбулаторних умовах (з моменту виписування до 1 року після перенесеного гострого коронарного синдрому)**

Комбінування ОААТ або ПААТ з тривалою антикоагулянтною терапією (НОАК або АВК) суттєво підвищує ризик кровотеч, що не залежить від варіанта можливих комбінацій [91, 204, 210, 230]. Оскільки рандомізованих досліджень, які порівнювали би АВК з НОАК у цій ситуації, не проводили, то на сьогодні немає ідеальної комбінації, яка була би оптимальною для того або іншого пацієнта. Тип, ступінь і тривалість антитромботичної терапії (антикоагулянтної, ОААТ або ПААТ) повинні бути суворо індивідуалізовані й базуватися на зважуванні атеротромботичного, кардіоемболічного та геморагічного ризику за загальноприйнятими шкалами (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, GRACE, HAS-BLED) [4, 5, 231, 232]. Однією з необхідних умов довготермінового антитромботичного лікування є мінімізація тривалості потрібної або навіть подвійної терапії. На рис. 2 наведені можливі варіанти індивідуалізованої антитромботичної терапії після реваскуляризації або ГКС.

**У пацієнтів після планового ПКВ** ми пропонуємо «за замовчуванням» проведення потрібної антитромботичної терапії впродовж 1 міс (у випадку МС або СМК більш нових поколінь) з наступним переходом на подвійну терапію (ОАК + АСК або клопідогрель) тривалістю до одного року після стентування. До чинників, які слід зважувати при прийнятті рішення про змен-

шення тривалості потрібної терапії з раннім переходом на подвійний варіант, належать високий (некоригований) геморагічний ризик або низький атеротромботичний ризик (визначений за шкалами SYNTAX або REACH). Ці самі чинники можуть сприяти рішенню про відміну всіх антиагрегантів і перехід на монотерапію антикоагулянтном через 3–6 міс (замість одного року).

У нечисленній категорії пацієнтів з низьким ризиком інсульту (1 бал за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у чоловіків і 2 бали в жінок, за наявності ІХС) та підвищеним ризиком кровотечі з самого початку можливою є лише ПААТ без антикоагулянта [233]. З іншого боку, триваліша потрібна терапія (3–6 міс) може розглядатися в пацієнтів, яким імплантовано СМП першого покоління, а також в осіб з поєднанням високого атеротромботичного і низького геморагічного ризиків.

**У пацієнтів після ГКС**, які отримували консервативне або інвазивне лікування, ми пропонуємо «за замовчуванням» проведення потрібної антитромботичної терапії впродовж 6 міс з наступним переходом на подвійну терапію. В осіб з високим (некоригованим) геморагічним ризиком тривалість потрібної терапії може бути вкорочена з 6 до 1 міс, або в окремих випадках – одразу розпочата подвійна терапія (з АСК або клопідогрелем). Триваліша потрібна терапія (до 12 міс) може розглядатися в окремих випадках у пацієнтів, яким імплантовано СМП першого покоління, або в осіб з поєднанням високого атеротромботичного (наприклад,  $\geq 118$  балів за шкалою GRACE score) та низького геморагічного (за шкалою HAS-BLED) ризиків.

**В усіх пацієнтів з ФП та ІХС** ми рекомендуємо «за замовчуванням» перехід на монотерапію антикоагулянтном через 1 рік, за винятком осіб з дуже високим ризиком коронарних подій і прийнятним низьким ризиком кровотеч (див. також «Сценарій 3» нижче).

**Сценарій 2. Ведення пацієнтів з нещодавнім гострим коронарним синдромом в анамнезі (< 1 року), в яких зареєстрована вперше виникла фібриляція передсердь**

Згідно з чинними настановами щодо ведення пацієнтів з ГКС, ПААТ рекомендована впродовж 1 року після гострої події в осіб без показань до прийому ОКА; при цьому останні дані вказують на те, що ПААТ може бути корисною навіть за більш тривалого застосування [214, 215]. Якщо ФП виникає у вказаному часовому

проміжку, і є показання до тромбопрофілактики за допомогою антикоагулянтної терапії, постає питання про (додаткове) призначення АВК або НОАК. У такому випадку ми рекомендуємо керуватися принципами, висвітленими у розділі «Ведення пацієнтів в амбулаторних умовах (з моменту виписування до 1 року після перенесеного гострого коронарного синдрому)».

Незважаючи на те, що невеликі дози ривароксабану (2,5 або 5 мг двічі на добу) сприяють зменшенню частоти виникнення ішемічних подій (зокрема тромбозу стентів) у пацієнтів з ГКС, які приймають ПААТ (хоча й асоціюються з підвищенням ризику кровотеч), їхня протекторна дія щодо профілактики ФП-асоційованих інсультів не визначена [92, 234]. У зв'язку з цим така тактика поки що не може бути рекомендована в

пацієнтів з вищим ризиком тромбоемболічних ускладнень.

**Сценарій 3. Ведення пацієнтів зі стабільною ІХС (гострий коронарний синдром в анамнезі ≥ 1 року тому), в яких уперше виникає фібриляція передсердь**

Пацієнтам зі стабільною ІХС, в яких виникає ФП, слід отримувати антикоагулянтну терапію відповідно до їхнього бала за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Базуючись на результатах досліджень, в яких було показано, що монотерапія АВК була ефективнішою, ніж АСК, після перенесеного ГКС, і при цьому комбінація АВК і АСК не володіє додатковою протективною дією, однак асоціюється з підвищенням ризику кровотеч, можна зробити висновок, що антитромботична терапія

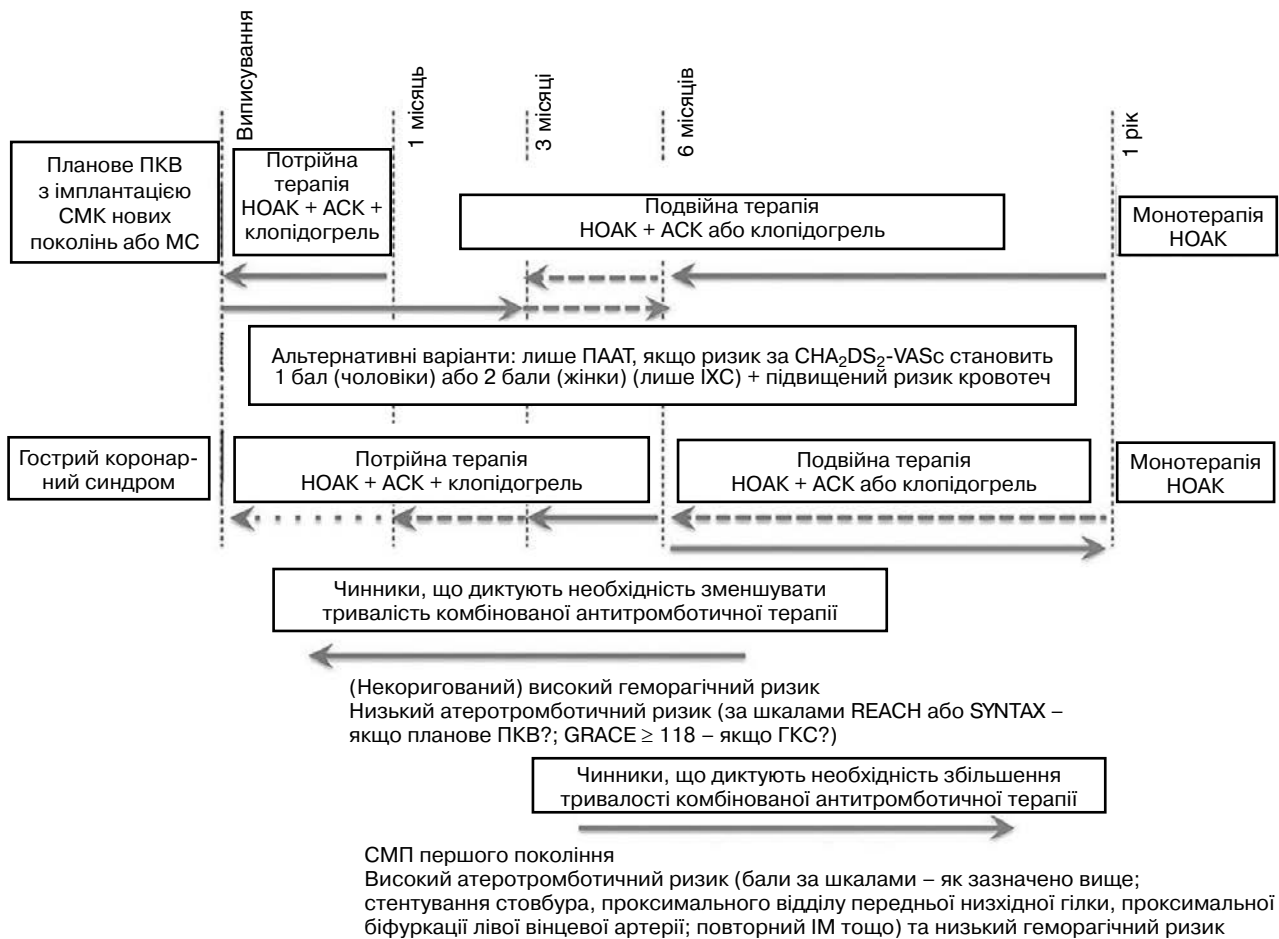


Рис. 2. Сценарії «за замовчуванням» та критерії адаптації тривалої антитромботичної терапії в пацієнтів, які приймають НОАК, після реваскуляризації або ГКС. Запропонована глобальна схема є своєрідним «кістяком» прийняття рішень у подібних клінічних ситуаціях і передбачає численні варіанти антитромботичної терапії. Для індивідуалізації цієї схеми слід урахувати особливості пацієнта та локальної клінічної практики. АСК: 75–100 мг один раз на добу; клопідогрель: 75 мг один раз на добу.

у складі лише антикоагулянта (без додаткового застосування антиагрегантів) може вважатися досить адекватною для більшості пацієнтів з ФП і стабільною ІХС [192, 204, 235].

Чи є НОАК більш безпечною та ефективною альтернативою в таких пацієнтів? Згідно з результатами низки клінічних досліджень, ймовірно, переваги НОАК (як монотерапії) перед АВК можуть відзначатися і в пацієнтів з ІХС та ФП. Окрім цього, для дабігатрану не показано збільшення загальної частоти міокардіальних ішемічних подій. Це в подальшому також підтверджено в масштабному реєстровому дослідженні, в якому здійснювали динамічний нагляд за 134 000 пацієнтами старшого віку, які приймали дабігатран або АВК, при цьому не виявлено жодного збільшення ризику виникнення ІМ [33, 217]. Оскільки на сьогодні досить обмаль інформації про пряме порівняння різних препаратів, поки що немає переконливих даних про переваги одного НОАК перед іншим серед обговорюваної категорії пацієнтів.

### **Кардіоверсія в пацієнтів, які приймають вітамін К-незалежні пероральні антикоагулянти**

Згідно з рекомендаціями ЄТК [4], пацієнти з тривалістю епізоду ФП > 48 год (або невідомої давнини), яким планується проведення кардіоверсії, повинні отримувати ефективну антикоагулянтну терапію впродовж принаймні 3 тиж перед проведенням кардіоверсії; в іншому випадку для заперечення наявності тромбів у лівому передсерді слід проводити ТЕЕ. Після кардіоверсії тривала антикоагулянтна терапія обов'язкова впродовж принаймні 4 тиж, незалежно від бала за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [4, 8, 237]. Розгляд обговорюваного питання передбачає диференціювання кількох сценаріїв: електрична кардіоверсія в пацієнтів, які вже тривалий час приймають НОАК і наразі потребують нової кардіоверсії з приводу нового епізоду ФП; кардіоверсія у пацієнтів з приводу вперше діагностованої ФП, в яких розглядається питання про початок терапії НОАК. Для другого сценарію є лише дані про тих пацієнтів, у яких тривалість епізоду ФП становить > 48 год. У зв'язку з цим ми виділяємо третій сценарій для пацієнтів з тривалістю епізоду ФП ≤ 48 год, які раніше ніколи не отримували антикоагулянтної терапії (рис. 3).

### **Кардіоверсія в пацієнтів з фібриляцією передсердь, які приймають пероральні вітамін К-незалежні антикоагулянти впродовж ≥ 3 тижнів**

З огляду на результати досліджень RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE та X-Vert [237–240] кардіоверсія без попередньої ТЕЕ вважається досить безпечною на тлі регулярної та тривалої терапії НОАК; при цьому передбачається, що адекватна антикоагулянтна терапія триває впродовж ≥ 3 тиж перед кардіоверсією, як зазначено у рекомендаціях ЄТК [4]. Однак через те, що на сьогодні немає коагуляційних тестів, які б засвідчили адекватний рівень антикоагуляції на тлі прийому НОАК впродовж останніх 3 тиж, обов'язкова умова – пересвідчення в належній прихильності пацієнта до призначеного лікування, що має бути задокументовано. У разі найменших сумнівів щодо адекватної прихильності до антикоагулянтної терапії, перед кардіоверсією у пацієнта, який приймає НОАК, необхідно провести ТЕЕ. Окрім цього, слід також пам'ятати, що тромби в лівому передсерді можуть також утворюватися і на тлі адекватної тривалої антикоагулянтної терапії у вигляді АВК або НОАК. У зв'язку з цим рішення про проведення кардіоверсії з попередньою ТЕЕ або без неї приймається в кожному випадку індивідуально, з урахуванням бала за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

### **Кардіоверсія в пацієнтів з епізодом фібриляції передсердь > 48 годин, які раніше ніколи не приймали пероральні вітамін К-незалежні антикоагулянти**

Згідно з результатами дослідження X-Vert [240], стратегія, за якої принаймні одна доза НОАК приймається за ≥ 4 год перед кардіоверсією, безпечна й ефективна в пацієнтів з тривалістю епізоду ФП > 48 год. При цьому передбачається, що кардіоверсії передуює проведення ТЕЕ.

### **Кардіоверсія в пацієнтів з епізодом фібриляції передсердь ≤ 48 годин, які раніше ніколи не приймали пероральні вітамін К-незалежні антикоагулянти**

На сьогодні поки що немає даних про те, чи може стратегія, висвітлена у попередньому сценарії, впроваджуватися в пацієнтів з тривалістю епізоду ФП ≤ 48 год, у зв'язку з чим ми рекомендуємо дотримуватися локальних особливостей

клінічної практики, зокрема застосування НФГ/НМГ (з проведенням TEE або без нього) в таких пацієнтів.

**Ведення пацієнтів з верифікованим тромбом у вушку лівого передсердя**

Пацієнтам, в яких за допомогою TEE були виявлені тромб(и) у лівому передсерді, не слід проводити кардіоверсію. Результати обсерваційних і проспективних досліджень вказують на відсутність відмінностей щодо

частоти виявлення тромбів у пацієнтів, які приймають НОАК або АВК [237–240]. На сьогодні немає даних про те, яка стратегія найкраща у випадку виявлення тромба в пацієнтів, що застосовують той чи інший вид антикоагулянтної терапії; в такому випадку перевагу можна надавати призначенню пацієнту терапії АВК (за умови суворого контролю показника МНВ) до моменту резолюції тромбу (із застосуванням «містка» до гепарину за необхідності).

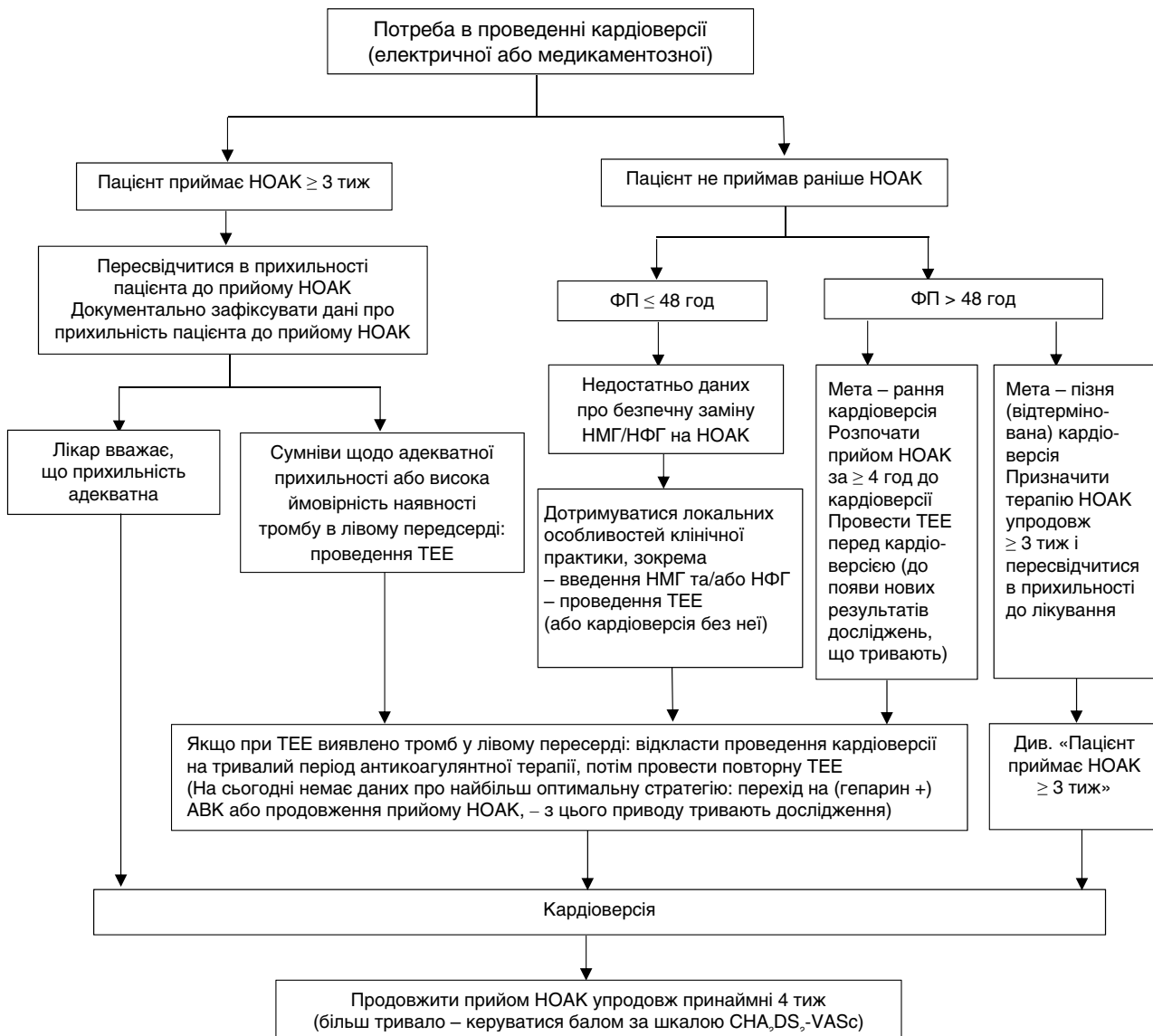


Рис. 3. Алгоритм проведення кардіоверсії в пацієнтів з ФП залежно від тривалості епізоду та попередньої терапії НОАК.

## **Пацієнти, в яких виникає інсульт на тлі прийому вітамін К-незалежних антикоагулянтів**

### **Гостра фаза**

#### ***Пацієнти з геморагічним інсультом (внутрішньочерепним крововиливом)***

Відповідно до нещодавно опублікованих рекомендацій з ведення пацієнтів з внутрішньочерепним крововиливом (ВЧК), який виник на тлі прийому оральних антикоагулянтів [248–250], – за аналогією з пацієнтами, що приймають варфарин, – коагуляційний статус пацієнтів, які застосовують терапію НОАК, і в яких виникає гостра або (ймовірно) триває загрозлива для життя кровотеча, наприклад внутрішньочерепна, необхідно коригувати якомога швидше. Допоки на фармацевтичному ринку доступні нові антидоти НОАК, найпершою стратегією лікування є припинення прийому препарату і застосування підтримувальної терапії. Якщо прийом НОАК стався  $\leq 2$  год тому, можна дати пацієнту прийняти активоване вугілля. Стратегія застосування специфічних прокоагулянтів (КПК, активований КПК, рекомбінантний активований фактор зсідання VIIa) у випадку ВЧК потребує подальшого вивчення у клінічних дослідженнях [150, 250]. По суті ця ситуація принципово не відрізняється і у випадку пацієнтів, в яких виникає спонтанний ВЧК на тлі прийому АВК. У пацієнтів, які приймають АВК, антидотом вважається власне вітамін К, однак його дія настає занадто повільно для того, щоб вплинути на прогресування ВЧК; у зв'язку з чим у подібних ситуаціях перевагу слід надавати активованому КПК. У пацієнтів без ознак активної кровотечі або її прогресування може бути рекомендованим консервативне лікування й динамічне спостереження, враховуючи короткий період напіввиведення НОАК. Якщо швидка нормалізація не очікується, можуть бути вжиті заходи, описані в розділах «Ведення пацієнтів з геморагічними ускладненнями» і «Пацієнти, які потребують проведення ургентних хірургічних втручань».

#### ***Пацієнти з гострим ішемічним інсультом***

Відповідно до чинних рекомендацій та офіційних монографій, тромболітична терапія із застосуванням рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (РТАП), яка доцільна в рамках часового вікна 4,5 год від маніфестації симптоматики інсульту, не рекомендується в

пацієнтів, які приймають антикоагулянти (так само, як і у випадку МНВ  $> 1,7$  на тлі терапії АВК). Оскільки плазмовий період напіввиведення НОАК варіює від 8 до 17 год, тромболітична терапія не може проводитися в межах 24(–48) год після останнього прийому НОАК (що відповідає 2–4 плазмових періоди напіввиведення, з урахуванням функціонального стану нирок); у такому випадку потрібно зважувати потенційні користь і ризики тромболізу. Однак ця рекомендація довільна, і її ще треба дослідити. У випадку невизначеності щодо останнього прийому НОАК, пролонгований АЧТЧ (для дабігатрану) вказує на те, що антикоагуляція є і що тромболісис не слід проводити. Допоки в клінічній практиці не будуть доступні достовірні та чутливі коагуляційні тести, які дозволили б судити про наявність і ступінь антикоагулянтного ефекту НОАК, а також могли би застосовуватися в ургентних ситуаціях, ми не схвалюємо проведення тромболізу в тих ситуаціях, коли є невизначеність щодо коагуляційного стану. Таким чином, ми вважаємо, що питання про проведення тромболізу за допомогою РТАП може розглядатися лише у виключних випадках, коли результати достовірних коагуляційних тестів перебувають у межах референтного діапазону. Якщо прийом НОАК відбувся в межах останніх 24–48 год, а проведення достовірних коагуляційних тестів неможливе, або їхні результати виходять за референтні межі, альтернативним кроком у лікуванні може бути механічна реканалізація оклюзованих судин з їхнім стентуванням.

На сьогодні немає проспективних даних щодо такої стратегії в пацієнтів, які приймають НОАК, однак в останніх рекомендаціях Європейської асоціації інсульту вказується на застосування механічної тромбектомії в пацієнтів з протипоказаннями до внутрішньовенного тромболізу [252–254].

### **Ведення пацієнтів поза гострою фазою**

#### ***Внутрішньочерепний крововилив***

У пацієнтів, які перенесли ВЧК на тлі прийому будь-якої антикоагулянтної терапії, досить складним є питання про її відновлення, яке має вирішуватися в кожному випадку індивідуально. За аналогією з АВК, прийом НОАК може бути відновлений через 6–8 тиж, якщо кардіоемболічний ризик є високим, а ймовірність повторного ВЧК вважається низькою [248, 249]. У пацієнтів з

низьким кардіоемболічним та високим геморагічним ризиком доцільність призначення пероральних антикоагулянтів слід переглянути. На практиці, однак, предиктори емболічного інсульту (вік, артеріальна гіпертензія, інсульт в анамнезі тощо) є водночас і предикторами ВЧК [255]. Варто також пам'ятати про те, що, відповідно до інформації, наведеної у монографіях до АВК та НОАК, дані про спонтанні ВЧК в анамнезі є протипоказанням до призначення антикоагулянтів, окрім тих випадків, коли причину кровотечі вдалось усунути. Зворотні (модифіковані) причини ВЧК поєднують неконтрольовану артеріальну гіпертензію, прийом потрібної антитромботичної терапії, а також показник МНВ > 4–5 на тлі прийому АВК.

Аргументами на користь того, щоб не відновлювати (або не розпочинати) прийом антикоагулянтів після перенесеної внутрішньочерепної кровотечі, можуть бути: старший вік, персистентна неконтрольована артеріальна гіпертензія, лобарні крововиливи, тяжкі ураження білої речовини головного мозку, множинні мікрокрововиливи за результатами магнітно-резонансної візуалізації – МРВ (> 30), хронічний алкоголізм і потреба в ПААТ після ПКВ. У пацієнтів з кортикальними крововиливами ризик повторних крововиливів набагато вищий, тому в них не слід застосовувати антикоагулянтну терапію [256]. Те саме стосується і пацієнтів з амілоїдною ангіопатією. Припускати наявність амілоїдної ангіопатії можливо в тих випадках, коли є дані про внутрішньочерепні кровотечі у віці < 60 років та/або ранню маніфестацію деменції в сімейному анамнезі. Тяжке ураження дрібних судин та велика кількість мікрокрововиливів також можуть свідчити про наявність амілоїдної ангіопатії.

Епідуральні гематоми часто бувають травматичного походження й асоціюються з переломами кісток черепа. У цьому випадку безпечним було би відновити або розпочати прийом антикоагулянтної терапії через 4 тиж, однак з цього приводу немає специфічних даних. Це саме стосується і пацієнтів з травматичною субдуральною гематомою, за винятком принаймні третини з них, які страждають на хронічний алкоголізм. У випадку спонтанної субдуральної гематоми, асоційованої з неконтрольованим МНВ (тобто > 3), можливим є відновлення антикоагулянтної терапії через 4 тиж. Однак якщо показник МНВ був нормаль-

ним, або пацієнт не приймав антикоагулянтну терапію, призначення пероральних антикоагулянтів протипоказане.

У випадку наявності протипоказань до призначення тривалої антикоагулянтної терапії можливим є розгляд альтернативних нефармакологічних стратегій профілактики, зокрема проведення оклюзії вушка лівого передсердя [4, 5, 257].

### **Ішемічний інсульт**

Якщо клініцист може пересвідчитися в адекватній прихильності пацієнта до антикоагулянтної терапії та її терапевтичному ефекті (тобто, інсульт, найбільш імовірно, виник на тлі адекватної антикоагуляції), слід розглянути альтернативні причини ішемічного інсульту, зокрема ураження великих судин, лакунарний інсульт тощо [258].

Рішення про продовження або припинення прийому НОАК після ішемічного інсульту залежить від розміру ураження та його тяжкості. У пацієнтів з інсультом легкого ступеня, в яких розмір інфаркту мозку, найбільш імовірно, не підвищуватиме ризик раннього вторинного ВЧК, прийом НОАК слід продовжити за аналогією з АВК. Оскільки НОАК характеризуються швидким початком дії порівняно з АВК, немає потреби у «міст»-терапії з гепарином. Варто зазначити, що АСК не має терапевтичної «ніші» у вторинній профілактиці інсульту [4, 5]. Окрім цього, на сьогодні немає клінічних даних про час поновлення прийому антикоагулянтів після перенесеної транзиторної ішемічної атаки (ТІА). Таким чином, рекомендації щодо початку антикоагулянтної терапії базуються на консенсусному рішенні, яке відоме як «правило 1–3–6–12-го дня»:

- у пацієнтів з ТІА та ФП пероральну антикоагулянтну терапію можливо розпочати через 1 день; у пацієнтів, які приймали антикоагулянтну терапію, її можна продовжити;
- у пацієнтів з інсультом легкого ступеня (бал за шкалою NIHSS [National Institute of Health Stroke Scale] < 8) пероральна антикоагулянтна терапія може бути розпочата через 3 дні, або після того, як ВЧК вдалось заперечити за допомогою візуалізації (КТ або МРВ);
- у пацієнтів з інсультом середньої тяжкості (NIHSS 8–16 балів) антикоагулянтна терапія може бути розпочата через 5–7 днів;

- у пацієнтів з тяжким інсультом (NIHSS > 16 балів) антикоагулянтна терапія може бути розпочата через 12–14 днів.

У випадку останніх двох сценаріїв слід провести повторну візуалізацію для заперечення значущої геморагічної трансформації початкового ішемічного інсульту (рис. 4).

### Пацієнти з транзиторною ішемічною атакою кардіоемболічного походження

У пацієнтів з TIA можливий ранній (через 1 день) початок терапії НОАК. Ураховуючи швидкий початок дії препаратів, «міст»-терапія з гепарином або НМГ не рекомендується. АСК не є альтернативним заходом: у пацієнтів з ФП, в яких запобігання тромбоемболічним подіям за допомогою АВК вважалось недоцільним, показано, що інгібітор фактора зсідання Ха апіксабан продемонстрував переваги перед АСК щодо профілактики інсульту при зіставному геморагічному ризику [27].

### Пацієнти з фібриляцією передсердь та супутнім атеросклеротичним ураженням сонних артерій

Пацієнти з ФП та верифікованим атеросклеротичним ураженням сонних артерій з незначним або помірним безсимптомним стенозуванням можуть отримувати лише антикоагулянти (без додаткового призначення антиагрегантів), як при стабільній ІХС. Пацієнтам з ФП та симптомним тяжким стенозом внутрішніх сонних артерій рекомендується проведення хірургічного втручання, але без стентування. Це нівелює потребу в тривалому прийомі потрібної антитромботичної терапії, яка збільшує ризик великих кровотеч у стентованих пацієнтів. У пацієнтів, яким планується проведення ендартеректомії, рекомендується додавання АСК безпосередньо перед втручанням і впродовж 10 днів після нього [258].

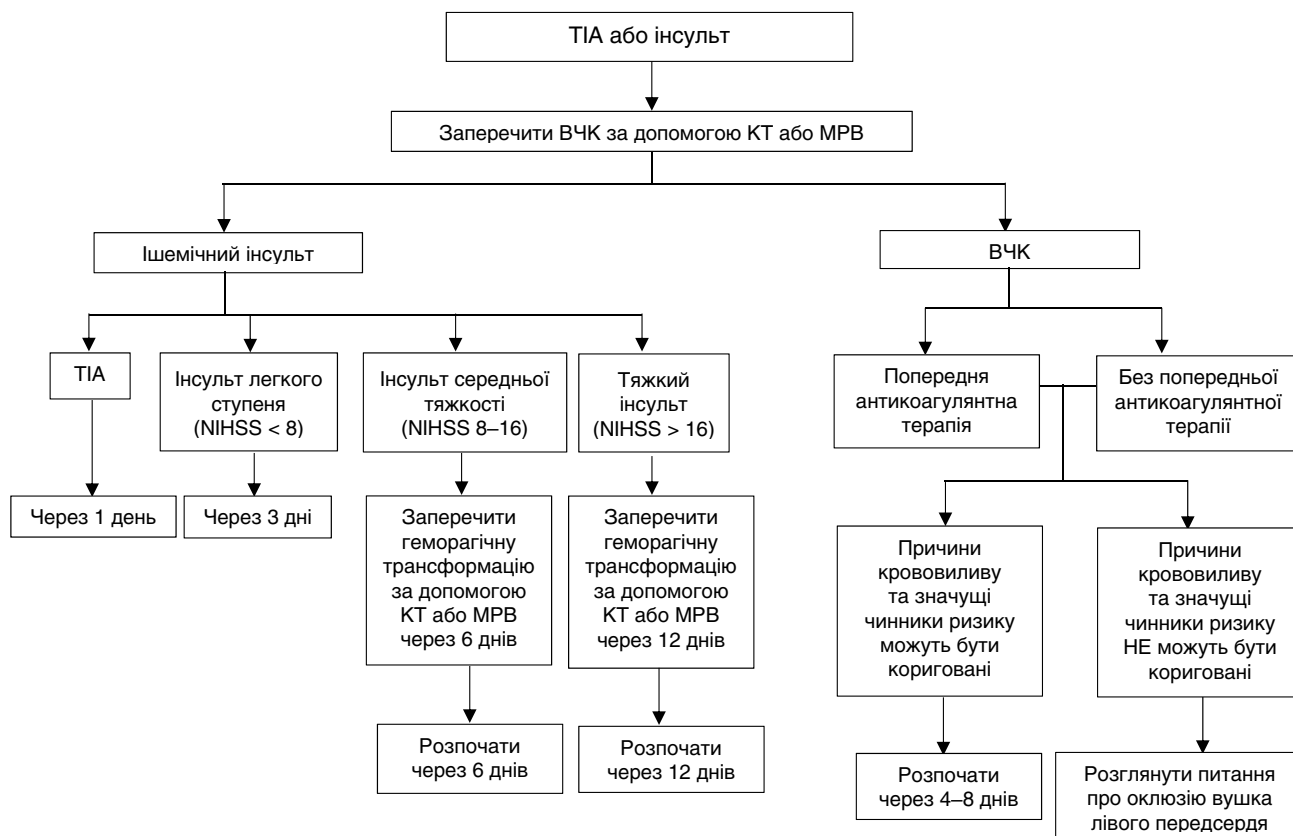


Рис. 4. Алгоритм початку або поновлення прийому антикоагулянтної терапії після перенесених TIA/інсульту або ВЧК.

## **Вітамін К-незалежні антикоагулянти або антагоністи вітаміну К у пацієнтів з фібриляцією передсердь і злюкисними новоутвореннями**

Злюкисні новоутворення, подібно до ФП, часто виявляються в осіб старшого віку. На відміну від профілактики ВТЕ, на сьогодні існує дуже мало даних контрольованих досліджень щодо антитромботичної терапії в пацієнтів з ФП і злюкисними новоутвореннями. Попередні результати низки клінічних досліджень та метааналізів свідчать про те, що НОАК можуть бути кращою альтернативою для попередження ВТЕ при активному раку, ніж традиційні антикоагулянти [259–262]. Призначення та корекція антитромботичної терапії в пацієнтів з ФП та злюкисними новоутвореннями є спільним питанням кардіологів та онкологів, оскільки його вирішення має враховувати багато аспектів, зокрема вплив раку на захворюваність і смертність, особливості специфічної хіміотерапії, а також вплив самої пухлини і її лікування на ризики тромбоемболічних і геморагічних ускладнень.

### **Пацієнти зі злюкисними новоутвореннями мають підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень**

Відомо, що багато форм раку прямо або опосередковано впливають на систему зсідання крові. Деякі пухлини напряму секретують протромбогенні чинники, інші – стимулюють запальні реакції як за рахунок прозапальних речовин, так і шляхом прямої взаємодії з імунною системою. Підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень диктує необхідність проведення протокільної антикоагулянтної терапії.

### **Протиракова терапія підвищує ризик геморагічних ускладнень**

Будь-який вид протиракової терапії (хірургічне, променеве лікування, хіміотерапія) може сприяти виникненню кровотеч за різними механізмами: місця хірургічного доступу; пошкодження тканин (при опроміненні); або системні антипроліферативні ефекти, які викликають зменшення кількості тромбоцитів та їх дисфункцію (хіміотерапія, деякі види опромінення) [26]. Більше того, багато видів злюкисних новоутворень асоційовані з кровотечами зі слизових оболонок, наприклад, бронхіальна карцинома, рак сечостатевої системи, травного тракту, голови і

шиї. В основі підвищеного геморагічного ризику на тлі більшості видів хіміотерапії лежить, головним чином, її мієлосупресивний ефект, який монітується за кількістю тромбоцитів. Виражені мієлосупресивні ефекти, зазвичай, констатують за умови лейкопенії  $< 1000 \cdot 10^9/\text{л}$  та тромбоцитопенії  $< 50 \cdot 10^9/\text{л}$ . Деякі хіміопрепарати можуть напряму впливати на функціональний стан тромбоцитів і коагуляційний каскад, чого слід, за можливості, уникати. Поряд з цим, мієлосупресивна дія виявляється також пригніченням еритроїдного паростка кровотворення, що також обтяжує перебіг кровотечі. Ступінь мієлосупресії характеризується значною варіабельністю залежно від виду хіміотерапії – від незначних порушень до тривалих періодів практичної повної аплазії. Незважаючи на поглиблення розуміння механізмів підвищення геморагічного ризику в пацієнтів зі злюкисними новоутвореннями, наразі ще мало відомо про взаємодії між НОАК та специфічними хіміопрепаратами, що вимагає обережності за їх сумісного застосування.

### **Практичні поради**

- Ведення пацієнтів з ФП і злюкисними новоутвореннями вимагає координації дій кардіологів і онкологів щодо ретельного планування і корекції антитромботичної терапії.
- Наявність злюкисного новоутворення в пацієнтів з ФП підвищує ризик виникнення інсульту. Якщо пацієнти з ФП уже застосовують НОАК, можливе продовження їхнього прийому, навіть у тих пацієнтів зі злюкисними новоутвореннями, які отримують хіміопрепарати з помірною мієлосупресивною дією. При цьому слід урахувати потенційні лікарські взаємодії, які впливають на рівні НОАК у плазмі крові (див. частина 1, табл. 6<sup>1</sup>).
- Якщо в пацієнта зі злюкисним новоутворенням діагностується ФП і виникає потреба розпочати антикоагулянтну терапію, перевагу слід надавати АВК або гепаринам перед НОАК, оскільки є клінічний досвід їхнього застосування в подібних ситуаціях, можливість ретельного моніторингу дії та антидоти.
- Ураховуючи результати досліджень за участю пацієнтів з ВТЕ, призначення НОАК у дозах,

<sup>1</sup> Укр. кардіол. журн.– 2016.– № 1.– С. 101.



які застосовуються при ФП, також сприятиме профілактиці венозних тромбоемболічних ускладнень. Таким чином, у таких випадках немає потреби в додатковому рутинному призначенні інших антикоагулянтів (наприклад, НМГ) у пацієнтів зі злякисними новоутвореннями, які вже приймають НОАК.

- У пацієнтів зі злякисними новоутвореннями, що приймають НОАК, і в яких планується проведення хірургічного втручання з приводу пухлини, слід керуватися висвітленими вище принципами підготовки до планових хірургічних втручань (див. відповідний розділ).
- У пацієнтів, в яких планується проведення променевої або хіміотерапії без вираженого мієлосупресивного ефекту, перевагу слід надавати продовженню прийому НОАК, ураховуючи при цьому, що їхня доза коригована відповідно до очікуваних змін функціонального стану низки органів і систем, індукованих протипухлинним лікуванням (у першу чергу, печінки та нирок).
- У тих випадках, коли мієлосупресивна дія променевої або хіміотерапії очікувана, мультис-

тидисциплінарна команда за участю кардіолога й онкологів повинна розглянути питання про тимчасове зниження дози або припинення прийому НОАК. Подібні ситуації вимагають ретельного клінічного і лабораторного моніторингу, зокрема:

- динамічного контролю загального аналізу крові, зокрема кількості тромбоцитів;
- ретельного клінічного контролю ознак геморагічного синдрому;
- регулярного моніторингу функціонального стану печінки та нирок.
- В усіх пацієнтів, які приймають антикоагулянти, слід розглянути питання гастропротекції за допомогою інгібіторів протонної помпи або H<sub>2</sub>-блокаторів.
- Пацієнтів зі злякисними новоутвореннями, які приймають НОАК, слід детально проінструктувати щодо ретельного моніторингу ознак геморагічного синдрому (петехіальна висипка, кровохаркання, випороження чорного кольору) та своєчасного контакту зі спеціалістами в разі їх виникнення.

Надійшла 12.01.2016 р.

*Переклад к. мед. н. К.О. Міхалева*

**Зі списком літератури можна ознайомитися в редакції або на сайті журналу: [ukrcardio.org](http://ukrcardio.org)**