

Фибрилляция предсердий в сочетании с артериальной гипертензией: польза и риск антитромботической терапии

К.В.Протасов

ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России

Взаимосвязи фибрилляции предсердий (ФП) и артериальной гипертензии (АГ) многогранны. Являясь фактором этиопатогенеза мерцательной аритмии, АГ часто ей сопутствует. При этом высокое артериальное давление (АД), с одной стороны, увеличивает риск тромбоэмболических осложнений ФП и тем самым определяет необходимость антикоагулянтной терапии, с другой – повышает частоту кровотечений на фоне приема антикоагулянтов и антиагрегантов. В этой связи у практикующего врача при выборе тактики лечения таких больных возникает ряд вопросов: есть ли особенности антитромботической терапии при наличии АГ? При каком уровне АД соотношение пользы и риска антитромботической терапии будет оптимальным? Насколько безопасны новые пероральные антикоагулянты (НОАК) при ФП в сочетании с АГ? Можно ли добиться снижения частоты геморрагических осложнений антитромботической терапии при активном лечении АГ? В предлагаемом обзоре с целью поиска ответов на поставленные вопросы проанализированы данные литературы о влиянии АГ на частоту и тяжесть тромбоэмболических и геморрагических осложнений у пациентов с ФП.

Взаимосвязи ФП и АГ

По данным эпидемиологических исследований, АГ обнаруживается более чем у 80% больных ФП, являясь наиболее частой сопутствующей патологией [1]. При анализе результатов Фремингемского исследования установлено, что повышенное АД относится к важнейшим факторам риска развития ФП [2, 3]. Роль АГ в формировании ФП подтверждена в ряде контролируемых клинических исследований: STOP-2, CAPPP, LIFE [4–6].

Возникновение ФП при АГ во многом обусловлено гипертрофией левого желудочка. Его стенки утолщаются, становятся более ригидными, что вызывает диастолическую дисфункцию и как следствие – повышение давления в левом предсердии. Объем левого предсердия увеличивается, одновременно нарастают фиброзные изменения в стенке, что играет решающую роль в формировании ФП [7]. Структурные изменения приводят к электрической диссоциации между мышечными пучками и локальной неоднородностью проведения, способствующей развитию ФП [8]. Длительная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ассоциированная с АГ, усиливает структурное и электрическое ремоделирование миокарда [9].

АГ является не только причинным фактором мерцательной аритмии. Высокое АД ухудшает прогноз больного с уже установленной ФП, более чем в 2 раза увеличивая риск развития кардиоэмболического инсульта и других системных эмболий. Об этом свидетельствуют данные крупных проспективных исследований [10]. Тромбоэмболии ежегодно регистрируются у 4,0% женщин и 2,4% мужчин, больных ФП в сочетании с АГ [11]. Именно поэтому АГ наряду с такими факторами, как сердечная недостаточность, возраст 65 лет и старше, перенесенный инсульт/транзиторная ишемическая атака/системная эмболия, сахарный диабет, забо-

левание сосудов и женский пол, включена в современную систему стратификации риска тромбоэмболических осложнений CHA₂DS₂VASc. Наличие АГ соответствует одному баллу по данной шкале [12]. Это означает, что, во-первых, необходимо учитывать уровень АД у каждого больного с впервые выявленной мерцательной аритмией, и, во-вторых, практически все пациенты с ФП и АГ должны получать антикоагулянты с профилактической целью, даже если отсутствуют другие факторы риска системных эмболий [13].

С другой стороны, у больных ФП в сочетании с АГ увеличивается частота геморрагических осложнений антитромботической терапии [14, 15]. Результаты проспективного наблюдения за пациентами с ФП, получавшими антикоагулянты, показали, что частота АГ у больных с геморрагическими осложнениями была в 2 раза выше, чем в группе без осложнений (45 и 23% соответственно) [16]. По данным субанализа исследования ROCKET AF вероятность самого тяжелого осложнения при приеме антикоагулянтов – внутричерепного кровоизлияния – увеличивалась на 17% на каждые 10 мм рт. ст. прироста диастолического АД [17]. Риск геморрагического инсульта увеличивался по мере роста систолического АД (САД), начиная с уровня 140 мм рт. ст. [18].

Именно поэтому неконтролируемая АГ в настоящее время включена в качестве фактора риска в большинство современных шкал оценки риска кровотечений: HEMORR₂HAGES, ATRIA, HAS-BLED [19–21]. Предсказательная ценность последней оказалась наибольшей [22]. Поэтому оценка риска кровотечения по HAS-BLED рекомендуется у всех пациентов с ФП [13]. Помимо неконтролируемой АГ (САД > 160 мм рт. ст.) шкала включает такие факторы, как нарушение функции печени или почек, инсульт, кровотечение в анамнезе, лабильное международное нормализованное отношение при приеме варфарина, возраст старше 65 лет, прием антиагрегантов и нестероидных противовоспалительных препаратов, злоупотребление алкоголем. Количество баллов по шкале HAS-BLED 3 и более соответствует высокому риску геморрагических осложнений.

АГ и риск кровотечений при приеме варфарина

Антагонист витамина К варфарин на сегодняшний день остается основным пероральным антикоагулянтом для профилактики инсульта у больных ФП. Результаты крупных контролируемых исследований, проведенных на рубеже 1990-х годов, показали, что варфарин снижает риск возникновения инсульта у больных ФП на 65–68% в сравнении с плацебо и на 32–47% в сравнении с ацетилсалициловой кислотой (АСК) [23]. При этом закономерно увеличивается риск геморрагических осложнений. Метаанализ 47 контролируемых рандомизированных и наблюдательных исследований последних 20 лет показал, что частота больших кровотечений при приеме варфарина составляла 2,0 случая на 100 пациенто-лет [24].

Как показывают результаты большинства работ на данную тему, АГ значительно увеличивает риск геморра-

гических осложнений, связанных с приемом варфарина [25, 26]. Так, при дополнительном анализе исследования ROCKET AF выяснилось, что диастолическое АД (ДАД) выше 90 мм рт. ст. является независимым предиктором больших кровотечений в группе варфарина [27]. У пациентов, включенных в исследования SPORTIF III и SPORTIF V, частота геморрагических исходов нарастала по мере увеличения САД. В группе больных с минимальным АД (1-й квартиль) зарегистрирован 1 инсульт (0,04% в год), с АД в пределах 2-го квартиля – 2 (0,07% в год), 3-го – 5 (0,17% в год), 4-го – 9 (0,32% в год). Однако общее количество геморрагических осложнений не зависело от уровня АД, а также от вида вмешательства (варфарин или ксимелагатран) [28].

По-видимому, наличие АГ утяжеляет уже имеющееся осложнение. При обследовании 315 пациентов, госпитализированных по поводу спонтанного внутримозгового кровоизлияния, выяснилось, что объем очага поражения по данным компьютерной томографии был почти в 1,5 раза больше у пациентов со средним гемодинамическим давлением выше 145 мм рт. ст. [29]. Вместе с тем приведенные факты не подтвердились в специально спланированном исследовании, включавшем 476 жителей Китая. Частота больших кровотечений на фоне приема варфарина в подгруппе ФП в сочетании с АГ составила 3,9% в год и достоверно не отличалась от результатов в подгруппе больных с нормальным АД (3,2% в год) [30]. Неоднозначными оказались результаты наблюдения за 402 пациентами, принимавшими варфарин. Оказалось, что АГ увеличивала в 3,3 раза частоту только малых кровотечений и только у больных старше 75 лет [31].

В целом, как было показано на большой когорте пациентов в исследовании ATRIA (2011 г.), наличие АГ на 38% увеличивает риск геморрагических осложнений терапии варфарином. Однако по значимости влияния на прогноз АГ уступает таким предикторам, как почечная недостаточность, старческий возраст, кровотечение в анамнезе (увеличение риска в 2,5; 2,0 и 1,5 раза соответственно) [20].

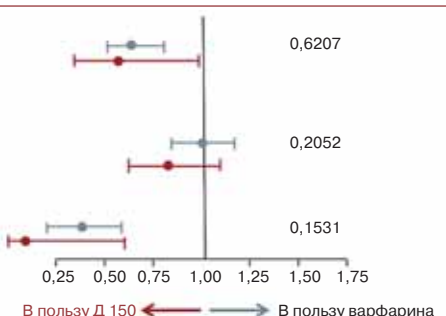
АГ и риск кровотечений при приеме НОАК

К настоящему времени накоплен большой клинический опыт использования НОАК – прямого ингибитора тромбина дабигатрана этексилата и ингибиторов фактора свертывания Ха ривароксабана и апиксабана. Широкое внедрение НОАК в практику лечения больных неклапанной ФП обусловлено тем, что все они по снижению риска кардиоэмболического инсульта и системных эмболий не уступают варфарину или даже превосходят его. Несомненным преимуществом НОАК является лучшая их безопасность по частоте внутричерепных кровоизлияний, которые при приеме дабигатрана этексилата в дозах 150 мг и 110 мг 2 раза в сутки, ривароксабана и апиксабана встречались реже, чем при приеме варфарина, на 59, 70, 33 и 58% соответственно. Однако крупные кровотечения из желудочно-кишечного тракта чаще отмечались в группах дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза в сутки и ривароксабана [32–34].

Данные о влиянии уровня АД на частоту геморрагических осложнений терапии НОАК ограничены. В японском исследовании J-ROCKET AF оценивалась эффективность и безопасность ривароксабана в подгруппах пациентов с АГ (среднее АД 130/77 мм рт. ст.) и нормотонзией (среднее АД 123/74 мм рт. ст.). При АГ частота любых побочных эффектов при приеме ривароксабана составила 18,4% в год, при приеме варфарина – 16,8%. У пациентов без АГ данный показатель равнялся 16,7 и 15,0% соответственно. Частота событий в подгруппах ривароксабана и варфарина, АГ и нормального АД не различалась, что позволило авторам сделать вывод об одинаковом профиле безопасности ривароксабана и варфарина независимо от уровня АД [35]. Субанализ исследования ROCKET AF показал, что относительный риск внутричерепных кровоизлияний увеличивался по мере роста ДАД в обеих группах (варфарина или ривароксабана). Однако при приеме НОАК был существенно меньшим абсолютный риск геморрагий [36].

В 2013 г. на ежегодной научной сессии Американской кардиологической ассоциации были представ-

Эффективность и безопасность дабигатрана этексилата у пациентов с АГ (подгрупповой анализ исследования RE-LY [37]):
а – для дозы дабигатрана этексилата 150 мг 2 раза в сутки; б – для дозы дабигатрана этексилата 110 мг 2 раза в сутки.

а		Частота событий (процентов в год)					
		Д 150	Варфарин	ОР	95% ДИ	Значимость р для взаимодействия	
Инсульты/СЭ							
АГ		1,20	1,81	0,66	0,52–0,84		0,6207
Нет АГ		0,78	1,36	0,57	0,33–0,99		
Большие кровотечения							
АГ		3,7	3,69	1,00	0,85–1,17		0,2052
Нет АГ		2,37	3,03	0,78	0,54–1,11		
ВЧК							
АГ		0,30	0,83	0,36	0,23–0,57		0,1531
Нет АГ		0,04	0,56	0,08	0,01–0,61		
						В пользу Д 150 ← → В пользу варфарина	

б		Частота событий (процентов в год)					
		Д 110	Варфарин	ОР	95% ДИ	Значимость р для взаимодействия	
Инсульты/СЭ							
АГ		1,47	1,81	0,81	0,65–1,02		0,0547
Нет АГ		1,79	1,36	1,32	0,85–2,06		
Большие кровотечения							
АГ		2,89	3,69	0,78	0,66–0,92		0,3413
Нет АГ		2,84	3,03	0,94	0,67–1,32		
ВЧК							
АГ		0,16	0,83	0,19	0,11–0,35		0,1131
Нет АГ		0,28	0,56	0,49	0,19–1,29		
						В пользу Д 110 ← → В пользу варфарина	

Примечание. Д – дабигатрана этексилат, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, СЭ – системные эмболии, ВЧК – внутричерепные кровоизлияния.

лены данные о результатах лечения дабигатрана этексيلاتом больных АГ в исследовании RE-LY (см. рисунок). Среди 18 113 включенных в исследование у 14 283 (78,9%) пациентов имелась АГ, среднее АД составляло 132,6/77,7 мм рт. ст., тогда как у лиц без АГ – 124,8/74,6 мм рт. ст.

Как видно на рисунке, АГ не увеличивала риск геморрагических осложнений. При этом польза от применения дабигатрана в снижении частоты инсультов/системных эмболий и внутричерепных кровоизлияний у больных АГ не снижалась [37].

Аналогичные результаты были получены в исследовании AVERROES при сравнении профиля безопасности НОАК апиксабана и АСК. Частота геморрагий в группе апиксабана была достоверно выше, чем в группе АСК (4,5 и 3,8% в год). При наличии АГ вероятность геморрагических осложнений не увеличивалась [38].

АГ и риск кровотечений при приеме антиагрегантов

АСК признана малоэффективной для профилактики тромбоэмболических осложнений ФП и рекомендуется к применению (в комбинации с клопидогрелом) лишь у тех пациентов, которые отказываются принимать или не переносят любые непрямые антикоагулянты [13]. Известно, что при приеме АСК с целью профилактики сердечно-сосудистых событий частота больших кровотечений нарастает по мере повышения АД [39, 40]. В то же время лишь единичные работы посвящены безопасности аспирина у больных ФП и АГ. В одной из них прием АСК явился независимым предиктором кровотечений [30]. При обострении ишемической болезни сердца и/или после чрескожного коронарного вмешательства пациенты с ФП нуждаются в приеме пероральных антикоагулянтов в сочетании с двойной антитромбоцитарной терапией АСК и одним из блокаторов P₂Y₁₂-рецепторов (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор). Риск кровотечений в таких случаях существенно увеличивается. Между тем, как показали небольшие наблюдательные исследования, АГ не влияла на частоту геморрагических осложнений тройной антитромботической терапии [41, 42].

Тактика антитромбоцитарной терапии при ФП и АГ

Итак, сведения о влиянии повышенного АД на выраженность и частоту кровотечений на фоне антитромботической терапии у больных ФП оказались весьма противоречивыми. По-видимому, АГ все же увеличивает вероятность кровотечений, но в значительно меньшей степени, чем, например, почечная недостаточность, высокое международное нормализованное отношение при приеме варфарина или старческий возраст. Поэтому, взвешивая риск и пользу от применения варфарина, можно сделать однозначный вывод о том, что АГ не является противопоказанием или причиной для отсрочки терапии. Согласно инструкции противопоказанием к назначению варфарина является только злокачественная гипертензия [43]. Однако, учитывая приведенные в обзоре данные, следует соблюдать осторожность при лечении варфарином больных с высоким АД – чаще контролировать и быстро добиваться стойкого его снижения. Остается неясным, какой уровень АД можно считать безопасным. Известно лишь, что у пациентов с установленным внутричерепным кровоизлиянием АД в среднем составляло 169/93 мм рт. ст., тогда как без кровоизлияния – 141/83 мм рт. ст. [44]. Здесь уместно подчеркнуть, что активное снижение АД может принести дополнительную пользу, уменьшая частоту внутричерепных кровоизлияний на 46% [45]. В литературе нет данных о том, каким должно быть оптимальное АД на фоне антикоагулянтной терапии при ФП. Разумно пред-

положить, что следует достигать целевого уровня АД для общей популяции больных АГ (<140/90 мм рт. ст.). Целесообразность более агрессивной гипотензивной терапии на сегодняшний день окончательно не доказана, хотя и имеются данные о минимальном риске внутричерепных кровоизлияний при среднем уровне САД в 113 мм рт. ст. [45].

Как было показано выше, эффективность и безопасность НОАК при АГ не уменьшаются. Очень важно, что в условиях повышенного АД сохраняются преимущества НОАК перед варфарином по снижению риска геморрагических инсультов. Справедливости ради необходимо заметить, что во всех испытаниях НОАК пациенты с уровнем АД выше 180 мм рт. ст. не включались в исследование. То есть профиль безопасности НОАК при АГ 3-й степени остается неизученным. Поэтому рекомендация в официальных инструкциях применять НОАК с осторожностью при тяжелой неконтролируемой АГ представляется оправданной [43]. Здесь рациональным будет быстрое снижение АД до целевых значений, особенно при наличии других факторов риска геморрагических осложнений.

Тактика применения АСК и других антиагрегантов при АГ изложена в рекомендациях Европейского общества гипертензии по лечению АГ 2007 г. и практически без изменений включена в рекомендации 2013 г. [46]. Аспирин и другие антиагреганты назначаются по показаниям пациентам с контролируемой АГ. Это означает, что сначала необходимо снизить АД до целевых значений, а затем назначить препарат. Отметим, что эта рекомендация основана на мнении экспертов и не имеет строгой доказательной базы, а упоминания об АГ в инструкциях к аспирину и клопидогрелу отсутствуют.

Заключение

АГ является основным фактором риска развития ФП, а у больных с уже установленным заболеванием увеличивает вероятность как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений. АГ включена в современные системы стратификации риска данных осложнений.

Повышение АД ассоциировано с увеличением на 1/3 частоты кровотечений при приеме антагониста витамина К варфарина. При этом нарастает тяжесть геморрагических осложнений.

АГ не ослабляет положительный эффект НОАК по снижению риска кровотечений.

Безопасность антиагрегантов при ФП и АГ изучена недостаточно. Имеющиеся данные позволяют предположить нейтральный эффект повышенного АД на риск геморрагических осложнений.

Наличие гипертензии не является противопоказанием к началу антитромботической терапии, однако требует от врача тщательного контроля АД и назначения адекватной гипотензивной терапии.

Литература

1. January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. JACC 2014; pii: S0735-1097(14)01740-9.
2. Баранова Е.И. Фибрилляция предсердий у больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2011; 17 (4): 293–304.
3. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA 1994; 271: 840–4.
4. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999; 354 (9192): 1751–6.
5. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the

- Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353 (9153): 611–6.
6. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359 (9311): 995–1003.
 7. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008; 1 (1): 62–73.
 8. Dobrev D. Electrical remodeling in atrial fibrillation. *Herz* 2006; 31 (2): 108–12.
 9. Mayyas F, Alzoubi KH, Van Wagoner DR. Impact of aldosterone antagonists on the substrate for atrial fibrillation: aldosterone promotes oxidative stress and atrial structural/electrical remodeling. *Int J Cardiol* 2013; 168 (6): 5135–42.
 10. Pisters R, Lane DA, Marin F et al. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Circ J* 2012; 76 (10): 2289–304.
 11. Fang MC, Singer DE, Chang Y et al. Gender differences in the risk of ischaemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the ATRIA (Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study. *Circulation* 2005; 112: 1687–91.
 12. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263–72.
 13. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ПКО, ВНОА и ACCX, 2012.
 14. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 2005; 36: 1588–93.
 15. Flaherty ML. Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Semin Neurol* 2010; 30 (5): 565–72.
 16. Abdelhafiz AH, Wheeldon NM. Results of an open-label, prospective study of anticoagulant therapy for atrial fibrillation in an outpatient anticoagulation clinic. *Clin Ther* 2004; 26: 1470–8.
 17. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke* 2014; 45 (5): 1304–12.
 18. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy: Who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost* 2009; 102: 268–78.
 19. Gage BF, Yan Y, Milligan PE et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151: 713–9.
 20. Fang MC, Go AS, Chang Y et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *JACC* 2011; 58: 395–401.
 21. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R 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; 138: 1093–100.
 22. Loewen P, Dabiri K. Risk of bleeding with oral anticoagulants: an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Ann Hematol* 2011; 90: 1191–200.
 23. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1 (8631): 175–9.
 24. Roskell NS, Samuel M, Noack H, Monz BU. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. *Europace* 2013; 15 (6): 787–97.
 25. Flaherty ML. Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Semin Neurol* 2010; 30 (5): 565–72.
 26. Nekkanti H, Mateti UV, Vilakkathala R et al. Predictors of warfarin-induced bleeding in a South Indian cardiology unit. *Perspect Clin Res* 2012; 3 (1): 22–5.
 27. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP et al. ROCKET AF Investigators. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *JACC* 2014; 63 (9): 891–900.
 28. Lip GY, Frison L, Grind M. SPORTIF Investigators. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007; 28 (6): 752–9.
 29. Fric-Shamji EC, Shamji MF, Cole J, Benoit BG. Modifiable risk factors for intracerebral hemorrhage: study of anticoagulated patients. *Can Fam Physician* 2008; 54 (8): 1138–9.

30. Ho LY, Siu CW, Yue WS et al. Safety and efficacy of oral anticoagulation therapy in Chinese patients with concomitant atrial fibrillation and hypertension. *J Hum Hypertens* 2011; 25 (5): 304–10.
31. Abdelbafiz AH, Wheeldon NM. Risk factors for bleeding during anticoagulation of atrial fibrillation in older and younger patients in clinical practice. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008; 6 (1): 1–11.
32. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2009; 361 (12): 1139–51.
33. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *NEJM* 2011; 365 (10): 883–91.
34. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2011; 365 (11): 981–92.
35. Matsumoto M, Hori M, Tanabashi N et al. Rivaroxaban versus warfarin in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation in relation to hypertension: a subgroup analysis of the J-ROCKET AF trial. *Hypertens Res* 2014; 37 (5): 457–62.
36. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke* 2014; 45 (5): 1304–12.
37. Nagarakanti R, Connolly S, Brueckmann M et al. Benefits of Dabigatran versus Warfarin in Hypertensive Patients With Atrial Fibrillation: Results From The Re-Ly Trial. Abstract N 11087 at AHA Scientific sessions 2013; 16–20 Nov; Dallas; Abstract available at <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?mID=3281&cKey=b2620b33-c62-48e6-b06b-03a168cf9e5e&sKey=03e02ca8-e8ef-4a74-bab2-80cbaeb12b43>
38. Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakova O et al. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. *Stroke* 2012; 43 (12): 3291–7.
39. Lip GY, Felmeden DC, Dwivedi G. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12: CD003186.
40. Ge L, Niu G, Han X et al. Aspirin treatment increases the risk of cerebral microbleeds. *Can J Neurol Sci* 2011; 38 (6): 863–8.
41. Jang SW, Rho TH, Kim DB et al. Optimal antithrombotic strategy in patients with atrial fibrillation after coronary stent implantation. *Korean Circ J* 2011; 41 (10): 578–82.
42. DeEugenio D, Kolman L, DeCaro M et al. Risk of major bleeding with concomitant dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients receiving long-term warfarin therapy. *Pharmacotherapy* 2007; 27 (5): 691–6.
43. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М.: ЮБМ Медика Рус, 2014.
44. Laupacis A, Boysen G, Connolly S et al. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449–57.
45. Arima H, Anderson C, Omai T et al. Effects of blood pressure lowering on intracranial and extracranial bleeding in patients on antithrombotic therapy: the PROGRESS trial. *Stroke* 2012; 43 (6): 1675–7.
46. Mancina G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–219.

Вопросы безопасности антиаритмической терапии

А.В.Тарасов

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва

Нарушения сердечного ритма в кардиологической практике встречаются часто и могут быть как первичным заболеванием проводящей системы сердца (например, пароксизмальные наджелудочковые реципрокные тахикардии), так и вторичным проявлением разных патологических состояний сердечно-сосудистой системы или других соматических заболеваний (например, желудочковые эктопии при миокардите или предсердные тахикардии при гипертиреозе) [1]. Несмотря на активное развитие разных методов инвазивного лечения нарушений ритма сердца – НРС (таких как катетерная радиочастотная или криобаллонная абляция), применение консервативной терапии антиаритмическими препаратами (ААП) остается основной и рутинной тактикой для купирования аритмий и профилактики ее рецидивов.

Считается, что НРС опосредованно одним или сочетанием нескольких механизмов развития аритмии: аномальным автоматизмом, микро- или макрорентри (обратным входом) и достаточно редким механизмом – триггерным (разные формы каналопатий) [2]. Все эти механизмы развиваются вследствие локального или генерализованного изменения сердечного потенциала действия (ПД), поэтому лекарственные средства (ЛС), оказывающие влияние на ПД и тем самым на НРС, будут определять сущность антиаритмического эффекта. Воздействие на ПД достигается за счет изменения состояния каналов, контролирующих поток ионов через мембраны сердечных клеток, поэтому в основе классификаций ААП лежит распределение ЛС с учетом их мембранного эффекта [3].

На сегодняшний день используют две основных классификации ААП – Vaughan–Williams, предложенную в 1971 г., и так называемый сицилианский гамбит (Sicilian Gambit), разработанный 20 лет спустя [2]. Но самую широкую популярность среди клиницистов приобрела классификация Vaughan–Williams, так как она группирует ААП по их основному механизму влияния на ПД в соответствии с локализацией связывания и блокирования каналов в мембранах сердечных клеток (табл. 1). Данная классификация облегчает использование ААП в соответствии с воздействием на основные электрофизиологические свойства сердечной ткани: автоматизм, скорость проведения и рефрактерность.

Однако есть ряд сложностей, связанных с использованием ААП в реальной клинической практике. С учетом данной классификации антиаритмические средства часто оказывают смешанное действие на сердечные клетки, так как в той или иной степени могут обладать свойствами разных классов, соответственно, препараты одной и той же группы могут проявлять себя различными электрофизиологическими эффектами. С другой стороны, воздействие одного и того же ААП на разные состояния миокарда с нормальным функционированием без органической патологии сердца или на миокард с патологическими нарушениями может приводить к противоположному эффекту и вызывать новые, порой опасные, аритмии, так называемые проаритмии, или другие гемодинамические осложнения.

Применение ААП всегда сопровождается, пусть даже в самой незначительной степени, риском возникновения побочных действий. Различают экстракардиаль-