

Фибрилляция предсердий как фактор риска ишемического инсульта

М.Ю.Гиляров^{1,2}, Е.В.Константинова^{3,1,3}

¹Региональный сосудистый центр ГБУЗ ГКБ №1 им Н.И.Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы. 119049, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 8;

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1;

³ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Фибрилляция предсердий (ФП) – широко распространенное нарушение ритма сердца, встречаемость которого в общей популяции составляет 1–2%. ФП повышает для больного риск развития ишемического инсульта в 5–7 раз независимо от ее формы (пароксизмальная, постоянная или персистирующая). Для снижения риска развития инсульта применяется пероральная антикоагулянтная терапия (АКТ), которая до недавнего времени ограничивалась препаратами группы антагонистов витамина К (АВК), лидирующая позиция среди которых принадлежит варфарину. Особенности проведения терапии варфарином стимулировали появление новых пероральных антикоагулянтов (НПОАК): апиксабана, дабигатрана этексилата, ривароксабана и эдоксабана. Результаты клинических исследований показали, что НПОАК у лиц с неклапанной ФП не уступают варфарину по эффективности и безопаснее по частоте развития внутримозговых кровоизлияний. Решение о назначении АКТ зависит от соотношения рисков развития инсульта и кровоизлияний, которые рассчитываются с помощью клинических шкал CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED. Согласно Российским и Европейским рекомендациям НПОАК являются альтернативой назначения варфарина у пациентов с неклапанной ФП. Имплантация окклюзирующих устройств в ушко левого предсердия в настоящее время показана больным с противопоказаниями к длительной АКТ. Анализ данных клинических исследований и рекомендаций по ведению пациентов с ФП позволяет принять оптимальное решение по назначению эффективной, безопасной и экономически целесообразной терапии для каждого пациента.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, варфарин, новые пероральные антикоагулянты, клинические исследования, факторы риска, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, оптимальный выбор терапии.

✉ katekons@mail.ru

Для цитирования: Гиляров М.Ю., Константинова Е.В. Фибрилляция предсердий как фактор риска ишемического инсульта. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 16–19.

Atrial fibrillation as a risk factor for ischemic stroke

M.Yu.Gilyarov^{1,2}, E.V.Konstantinova^{3,1,3}

¹N.I.Pirogov City clinical hospital №1 of the Department of Health of Moscow. 119049, Russian Federation, Moscow, Leninskii pr-t, d. 8;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

³N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitjanova, d. 1

Atrial fibrillation (AF) is a common arrhythmia affecting more than 1–2% of the population increases the risk of stroke 5–7-fold. There is no significant difference in the risk of ischemic stroke among patients with the three types of AF (paroxysmal, persistent, and permanent). Oral anticoagulation clearly prevents ischemic strokes in AF patients. Warfarin, a vitamin K antagonist, was until recently the only available oral anticoagulant for stroke prevention in AF. Warfarin has limitations that have motivated development of several novel oral anticoagulants (NOACs), including apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and edoxaban. Clinical trials demonstrate that the NOACs at least as efficacious as warfarin and were associated with lower rates of intracranial bleeding in patients with nonvalvular AF. Choosing antithrombotic treatment involves assessing the benefits of therapy versus its risks. Risk indexes, including CHA₂DS₂-VASc, and HAS-BLED can help determine how to treat patients with AF. Russian and European Guidelines suggest using of NOACs as an alternative to warfarin in patients with nonvalvular AF. Left atrial appendage closure device should be considered only for individuals with a high risk of stroke and a high risk of bleeding while on anticoagulant therapy. Analysis of clinical trial data and recommendations for the management of patients with AF allows to make the decision on the appointment is effective, safe and cost-effective therapy for each patient.

Key words: atrial fibrillation; ischemic stroke; warfarin; novel oral anticoagulants; clinical trials, risk factors, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, management.

✉ katekons@mail.ru

For citation: Gilyarov M.Yu., Konstantinova E.V. Atrial fibrillation as a risk factor for ischemic stroke. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 16–19.

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным нарушением ритма сердца после экстрасистолии, встречаемость которой в общей популяции составляет 1–2%. Риск развития ФП неуклонно растет с возрастом, составляя 25% на протяжении жизни у людей после 40 лет. У пожилых людей ФП встречается с частотой 10–15% [1–5].

Не являясь в большинстве случаев жизнеугрожающим состоянием, ФП может иметь крайне неблагоприятные медицинские и социальные последствия при неверном выборе тактики ведения пациента. Важнейшей проблемой больного при наличии ФП является повышение риска кардиоэмболий и в первую очередь ишемического инсульта (ИИ), риск которого увеличивается в 5–7 раз в сравнении с лицами тех же демографических групп с синусовым ритмом, по данным Фремингемского и других исследований. В наибольшей степени (в 17,6 раза) риск кардиоэмболий повышается, если у пациента имеются ФП и стеноз левого атриовентрикулярного отверстия. В данной статье обсуждается профилактика инсульта при «неклапанной» ФП, т.е. ФП у пациентов без механических протезов сердца или митрального стеноза. Риск развития инсульта не зависит от формы ФП у больного (пароксизмальная, постоянная

или персистирующая). В течение жизни 30–35% пациентов с нелеченой ФП переносят инсульт [6–10].

Инсульт занимает одно из ведущих мест в структуре смертности и инвалидизации в большинстве развитых стран мира. По патогенетическому механизму развития по классификации TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) выделяют следующие варианты ИИ: атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, ишемический, связанный с редкими причинами (например, васкулопатиями), и ишемический неизвестного происхождения. ФП – основная причина развития кардиоэмболического ИИ, но необходимо отметить, что 25% инсультов при ФП имеют атеротромботическую природу, что, по-видимому, связано с сосудистой коморбидностью и системностью таких заболеваний, как атеросклероз и артериальная гипертензия (АГ), а также с установленной повышенной активностью свертывающей системы крови у пациентов с ФП [11, 12].

До 40% ИИ имеет кардиоэмболический вариант развития, когда источником тромбоза в мозговой артерии становятся полости сердца. У больных с ФП тромб в основном образуется в левом предсердии (ЛП), при этом более 90% тромбов локализуется в его ушке. Анатомические осо-

бенности ушка ЛП – узкая конусовидная форма, неровность внутренней поверхности, обусловленная наличием гребенчатых мышц и мышечных трабекул, – способствуют замедлению тока крови и склонности к тромбообразованию в его полости. При ФП кровотоки в предсердиях замедляются также вследствие их дилатации и отсутствия полноценной систолы [13–15].

Кроме того, при ФП активируется система свертывания крови, повышается агрегационная способность клеток крови, наблюдается дисфункция эндотелия. По данным метаанализа N.Wu и соавт. (2015 г.), наличие у пациента ФП достоверно ассоциируется с повышением уровней циркулирующих тромбоцитарного фактора 4, β -тромбоглобулина, Р-селектина, D-димера, фибриногена, фактора Виллебранда и некоторых других маркеров тромбообразования [12].

Антагонисты витамина К: особенности клинического применения

Закономерно для снижения риска развития инсульта у пациентов с ФП назначаются препараты, обладающие антитромботическим действием. Было показано, что наиболее эффективными в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП являются антикоагулянты. Это, по-видимому, связано с тем, что ключевое значение для тромбообразования в ушке ЛП имеет гуморальное звено гемостаза.

Препараты, влияющие на тромбоцитарное звено гемостаза, недостаточно эффективно снижают риск развития инсульта при ФП. Так, по данным метаанализа R.Hart, ацетилсалициловая кислота (АСК) достоверно снижает риск развития инсульта по сравнению с плацебо, в то время как варфарин на 64% эффективнее, чем плацебо, и на 38% результативнее, чем АСК [16]. Результаты исследования ACTIVE-W (AF Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events-W) показали, что варфарин значительно эффективнее (на 40%), чем комбинация АСК и клопидогрела [17].

Несмотря на то что терапия варфарином высокоэффективна, ряд особенностей фармакодинамики и фармакокинетики препарата существенно осложняет его практическое применение. На величину эффективной дозы варфарина влияют многие факторы: особенности диеты, сопутствующая лекарственная терапия (статины, амиодарон, противогрибковые и противомикробные препараты), заболевания печени и почек. Кроме того, чувствительность к варфарину зависит от расы и генетических особенностей пациента. Эффективная и безопасная терапия варфарином и другими антагонистами витамина К (АВК) возможна только при индивидуальном подборе дозы препарата и постоянном мониторинге антикоагулянтной активности по показателю международного нормализованного отношения (МНО). У большинства пациентов границы целевого уровня МНО должны находиться в достаточно узком диапазоне – от 2,0 до 3,0. Время нахождения МНО в целевых рамках сильно влияет на эффективность варфарина. Так, в уже упоминавшемся исследовании ACTIVE-W варфарин был эффективнее комбинации АСК и клопидогрела только у тех больных, у которых МНО находилось в целевом диапазоне более 65% времени [17]. Поддержание оптимальных значений МНО в амбулаторных условиях является сложной проблемой даже в тех случаях, когда больные, получающие варфарин, находятся под постоянным наблюдением врачей, например, при проведении клинических исследований. Анализируя данные 7 рандомизированных исследований, J.Cleland и соавт. отметили, что у 1/3 лиц с ФП антикоагулянтная активность (по величине протромбинового индекса или МНО) была ниже целевой, а у 5–15% – выше [18]. Аналогичное наблюдение E.Hylek и соавт. показало, что среди пациентов с неклапанной ФП, которые наблюдались в специальных клиниках, значения МНО были субтерапевтическими (<2,0) в 48% случаев и превышали тера-

певтический уровень – в 18%. Лишь в 34% случаев значения МНО находились в терапевтических пределах (от 2,0 до 3,0) [19]. За пределами терапевтического диапазона у варфарина либо падает эффективность предотвращения тромбоэмболических осложнений, либо повышается риск развития кровотечений, включая внутримозговые.

Новые пероральные антикоагулянты

Трудности проведения антитромботической терапии варфарином и другими АВК заставили исследователей во многих странах искать альтернативные средства, которые бы обладали стабильной фармакокинетикой и фармакодинамикой и не требовали контроля степени антикоагуляции. В результате этих поисков в реальной клинической практике появилась группа новых пероральных антикоагулянтов (НПОАК), из которых 3 препарата одобрены к применению в нашей стране у больных с ФП для профилактики инсульта: апиксабан, дабигатран этексилат и ривароксабан.

В отличие от АВК, которые блокируют образование нескольких факторов свертывания крови (факторы II, VII, IX и X), НПОАК блокируют активность одного этапа коагуляции. Дабигатран этексилат (далее – дабигатран) является прямым ингибитором тромбина, а апиксабан и ривароксабан ингибируют Ха-фактор свертывания крови. В отличие от варфарина НПОАК не требуют подбора дозы и постоянного мониторинга с использованием коагуляционных тестов. У НПОАК отмечается гораздо меньшая степень взаимодействия с пищевыми продуктами и лекарственными препаратами.

Клиническая эффективность и безопасность апиксабана, дабигатрана и ривароксабана были изучены в рандомизированных клинических исследованиях, в которых они сравнивались с варфарином: ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF [20–22]. Результаты исследования RE-LY, проходившего в 44 странах, в том числе и России, показали, что дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки превосходил варфарин в профилактике инсультов и системных эмболий у пациентов с ФП, при идентичном риске развития кровотечений. Дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки был сопоставим по эффективности с варфарином, однако вызывал меньшее количество геморрагических осложнений [21]. В крупном многоцентровом исследовании ARISTOTLE (18 201 пациент из 39 стран) было продемонстрировано, что апиксабан по сравнению с варфарином статистически значимо снижает риск инсульта и системной эмболии на 21%, риск развития крупных кровотечений – на 31% и риск смерти от всех причин – на 11% [20]. Таким образом, апиксабан продемонстрировал преимущество по сравнению с варфарином одновременно в отношении снижения риска инсульта/системной эмболии, больших кровотечений, внутримозговых кровотечений и смерти от любых причин. Кроме того, действенность и безопасность апиксабана были подтверждены и по отношению к монотерапии АСК в отдельном рандомизированном исследовании AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) [23]. В исследовании с ривароксабаном (ROCKET-AF) в сравнении с исследованиями других новых антикоагулянтов (RE-LY и ARISTOTLE) включались пациенты более старшего возраста и с более высоким риском развития инсульта (средний балл по шкале CHADS₂>3), при этом ривароксабан даже в данной группе пациентов с достаточно высоким риском развития инсультов и системных эмболий продемонстрировал не меньшие, чем варфарин, результативность и безопасность.

Еще одним перспективным НПОАК является эдоксабан – прямой ингибитор фактора Ха. Крупное клиническое исследование III фазы ENGAGE AF-TIMI 48 показало, что эдоксабан в дозе 60 мг/сут сопоставим с варфарином по частоте предотвращенных ИИ и других кардиоэмболий, при этом статистически значимо эффективнее в сниже-

нии количества геморрагических осложнений и кардио-васкулярной смерти по сравнению с варфарином [24].

В настоящий момент в связи с отсутствием исследований, напрямую сравнивающих НПОАК, говорить о преимуществах одного препарата перед другими не представляется возможным.

Показания к антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий

Постоянная антикоагулянтная терапия (АКТ) пациентов с ФП является краеугольным камнем лечения этого заболевания. Однако, несмотря на доказанную эффективность варфарина и НПОАК, риск развития жизнеугрожающих кровотечений на фоне их приема остается значимым [25]. Решение о назначении АКТ при ФП должно быть принято врачом в зависимости от соотношения рисков развития инсульта и кровотечений.

По результатам систематизированного анализа факторов, предрасполагающих к возникновению ИИ, оказалось, что самыми значимыми из них являются возраст, АГ, ранее перенесенный инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА), сахарный диабет (СД) и систолическая дисфункция левого желудочка [26, 27]. Идентификация факторов риска развития инсульта привела к разработке разных клинических шкал по оценке вероятности его развития, наиболее простой, удобной и чаще всего применяемой из которых до недавнего времени была шкала CHADS₂ [28]. Согласно этой шкале при наличии сердечной недостаточности, АГ, возраста 75 лет и старше, СД пациенту присваивался 1 балл, а за перенесенный ранее инсульт или ТИА добавлялось 2 балла. В 2010 г. шкала CHADS₂ была модифицирована, новая шкала получила название CHA₂DS₂-VASc (табл. 1).

В модифицированной шкале все факторы риска были разделены на 2 категории: «большие», «стоимостью» в 2 балла (инсульт/ТИА в анамнезе и возраст 75 лет и старше) и «небольшие клинически значимые», каждый из которых оценивается в 1 балл: сердечная недостаточность, АГ, СД, женский пол, возраст 65–74 года и наличие сосудистого заболевания (например, перенесенный инфаркт миокарда) [29]. Общая сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc определяет необходимость в постоянной АКТ:

- 0 баллов – низкий риск; можно не проводить медикаментозную профилактику или назначить АСК;
- 1 балл – умеренный риск; можно выбирать между назначением АСК и оральных антикоагулянтов (единственный балл за женский пол не учитывается);
- 2 балла и более – высокий риск инсульта, необходим прием антикоагулянтов.

Если у пациента с ФП имеется митральный стеноз или механический клапанный протез, АКТ должна быть назначена вне зависимости от числа баллов по шкале риска инсульта. АКТ в этих случаях ограничена назначением АВК, а новые антикоагулянты у таких больных применяться не могут.

Следует отметить, что рекомендации ESC (European Society of Cardiology) и повторяющие их Российские рекомендации 2012 г. практически не оставляют места для АСК у пациентов с ФП в качестве средства предупреждения кардиоэмболических осложнений [1–3]. При 0 баллов указывается на то, что отсутствие антитромботической терапии предпочтительнее, а при 1 балле предпочтение отдается антикоагулянтам (в особенности новым). В рекомендациях же ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) традиционные позиции АСК сохранены, и она может назначаться при наличии 1 балла [4].

До настоящего времени АСК достаточно широко применяется в качестве антитромботической терапии у пациентов с ФП, несмотря на имеющиеся рекомендации об ограничении ее использования. Снижение риска ИИ при применении АСК сопоставимо с эффективностью препа-

Таблица 1. Шкала стратификации риска CHA₂DS₂-VASc (адаптировано по [29])

Фактор риска		Балл
C	Сердечная недостаточность (фракция выброса менее 40%)	1
H	АГ	1
A ₂	Возраст старше 75 лет	2
D	Сахарный диабет	1
S ₂	Инсульт или ТИА в анамнезе	2
V	Сердечно-сосудистая патология	1
A	Возраст 65–74 года	1
Sc	Женский пол	1

Таблица 2. Шкала индекса риска кровотечений HAS-BLED (адаптировано по [30])

Фактор риска (каждый – 1 балл)		
H	Гипертензия	Систолическое АД > 160 мм рт. ст.
A	Нарушение функции печени или почек	Диализ, креатинин более 200 мкмоль/л, цирроз печени, билирубин > 2N, АСТ/АЛТ > 3N
S	Инсульт	
B	Кровотечение	Кровотечение в анамнезе или предрасположенность к нему (анемия, тромбоцитопения)
L	Лабильное МНО	Нестабильное/высокое МНО или целевое МНО < 60% времени
E	Возраст более 65 лет	
D	Лекарства или алкоголь	АСК, НПВП, алкоголизм

Примечание. АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

рата у лиц с сосудистыми заболеваниями, которые часто сочетаются с ФП. При этом недостаточная эффективность АСК и даже комбинации АСК и клопидогрела в профилактике инсульта при ФП сопровождается сходным с терапией антикоагулянтами риском развития кровотечений, особенно для пожилых людей. Именно поэтому ниша анти-тромботических препаратов сегодня ограничена случаями непереносимости всех режимов пероральной АКТ.

Согласно обновленным отечественным и зарубежным рекомендациям показания к назначению пероральных антикоагулянтов больным с ФП существенно расширились в последнее время и определяются не формой ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная), а риском по шкале CHA₂DS₂-VASc. Однако закономерным следствием системной гипокоагуляции является проблема риска сопутствующих кровотечений. В каждом конкретном случае необходимо оценить соотношение риска инсульта и риска серьезного кровотечения, особенно внутричерепного.

Риск кровотечений также оценивается в соответствии с клиническими шкалами, наиболее широко используемой из которых является шкала HAS-BLED (табл. 2) [30].

Если у пациента по шкале HAS-BLED число баллов 3 и более, его относят к группе высокого риска развития кровотечений, однако этот факт не должен рассматриваться как повод для однозначного отказа от терапии антикоагулянтами. В первую очередь следует задуматься о возможностях воздействия на потенциально обратимые факторы, составляющие уровень риска (например, коррекция уровня артериального давления – АД, уточнение необходимости назначения АСК или нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП).

Если у пациента, находящегося на АКТ, развивается кровотечение, первоочередная задача – найти и по возможности устранить его источник. В случае большого кровотечения бывает необходимо восстановить гемодинамическую стабильность, проводя инфузионную, а иногда и инотропную терапию. Вопрос об отмене препарата или экстренном ингибировании его фармакологической активности должен решаться в индивидуальном порядке, так как препараты с прокоагулянтной активностью могут повысить

риск тромботических осложнений. При возникновении большого кровотечения на фоне приема варфарина в зависимости от МНО и экстренности ситуации в качестве антидота может быть назначен витамин K₁ (в России не зарегистрирован); предшественник же витамина K (Викасол), имеющийся в России, действие свое развивает очень медленно и потому в качестве антидота использован быть не может; свежемороженая плазма (требуется большой объем плазмы – 15 мл на 1 кг массы тела, что опасно в плане перегрузки объемом и длительно по времени введения); или концентрат факторов протромбинового комплекса, являющийся наиболее предпочтительным выбором (ограничением является высокая стоимость препарата). Если кровотечение возникло на фоне приема дабигатрана, препаратом выбора является концентрат факторов протромбинового комплекса, возможно введение активированного фактора VII. При тяжелом и угрожающем жизни кровотечении дабигатран можно также удалить путем гемофильтрации или гемодиализа. Ривароксабан и апиксабан в значительной степени связываются с белками плазмы, поэтому не могут быть удалены с помощью диализа.

В настоящее время официально зарегистрированных антидотов для НПОАК нет. Для ингибиторов Ха-фактора (апиксабана и ривароксабана) разрабатывается специфический антидот – r-антидот, или андексанет α , прошедший II фазу клинических испытаний и получивший в Управлении по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA – Food and Drug Administration) статус препарата с ускоренной процедурой регистрации. Проводится исследование III фазы RE-VERSE антидота для дабигатрана, представляющего собой моноклональное антитело идаруцизумаб. Данный препарат также имеет особый статус FDA [31].

Необходимо отметить, что, несмотря на отсутствие на сегодняшний день официально одобренного антидота, преимуществом НПОАК перед варфарином в случае развития кровотечений являются меньший период полувыведения и отсутствие кумулятивного эффекта. Многолетний опыт клинического применения варфарина свидетельствует о значительном риске кровотечений на фоне его применения, составляющих от 9 до 26,5% в год, больших кровотечений – от 0,3 до 4,2 в год. Риск кровотечений наиболее высок в первые 3 мес после начала применения АВК, причем особенно опасен 1-й месяц от начала подбора дозы [32, 33]. По данным крупных клинических исследований, все НПОАК имеют преимущества перед варфарином в отношении снижения частоты внутричерепных кровотечений, но одновременно дабигатрана этиксилат в дозе 150 мг 2 раза в сутки и ривароксабан повышают относительный риск кровотечений из желудочно-кишечного тракта [20–22].

Имплантация окклюдеров ушка левого предсердия

Проблема системной гипокоагуляции и риск кровотечений стимулируют поиск новых подходов уменьшения риска ИИ больных с ФП. Одним из перспективных направлений стало создание устройств, способных малоинвазивно изолировать полость ушка ЛП от системного кровотока. Уже существует множество таких устройств, однако клинически исследовано только три: PLAATO System, Watchman Device и Amplatzer cardiac plug [34, 35]. Было показано, что при успешном проведении операции с неосложненным течением постоперационного периода риск ИИ значительно снижается, однако процедура имплантации окклюдирующего устройства в ушко ЛП сопряжена с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений. Новизна метода и небольшой период наблюдения за паци-

ентами пока не позволяют определить точное место окклюзирующих устройств в профилактике инсульта при ФП. Необходимо создание большей по объему доказательной базы для уточнения места данного метода в профилактике ИИ, которое пока определено группой лиц с противопоказаниями к длительной АКТ [1].

Интегральной шкалы, позволяющей оптимально соотносить пользу от назначения АКТ больному и риск кровотечений, в настоящий момент не существует. По-видимому, это является одной из причин низкой приверженности врачей соблюдению клинических рекомендаций по назначению АКТ больным с ФП в реальной клинической практике в Российской Федерации [36].

В ряде случаев врачи и пациенты отдают предпочтение назначению АВК или АСК, которые, на первый взгляд, представляются экономически более целесообразными. Однако результаты пилотных фармакоэкономических исследований показывают, что НПОАК в итоге обеспечивают увеличение средней продолжительности жизни пациентов с ФП, сокращают затраты на лечение сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с АСК и варфарином, значительно сокращают затраты на мониторинг МНО и визиты к врачу по сравнению с варфарином [37]. Возможно, доказательства экономической целесообразности повысят приверженность врачей соблюдению клинических рекомендаций по назначению АКТ пациентам с ФП в реальной клинической практике в РФ.

Таким образом, постоянная АКТ является красным камнем терапии пациентов с ФП для улучшения прогноза и предотвращения риска ИИ. При выборе в пользу назначения варфарина и других АВК эффективность и безопасность терапии будут достаточными только при условии пребывания МНО в терапевтическом диапазоне достаточное время (70% и более). Этот аспект является особенно важным в условиях российской клинической практики, когда, согласно оценочным данным, около 25% пациентов с ФП не имеют возможности получать надлежащий контроль МНО [38].

Применение НПОАК не требует постоянного контроля степени антикоагуляции. В отношении снижения риска инсульта у пациентов с ФП эффективность дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки и апиксабана оказалась выше, чем у варфарина, а эффективность дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки и ривароксабана сопоставима с эффективностью варфарина. Аликсабан, дабигатран и ривароксабан следует применять наряду с варфарином для профилактики инсульта у больных с ФП, при отсутствии пороков или искусственных клапанов сердца и тяжелой почечной недостаточности.

При назначении терапии АВК или НПОАК должен быть определен риск геморрагических осложнений. Пациента необходимо информировать о достоинствах и недостатках каждого варианта терапии, должны быть учтены реальные возможности безопасного поддержания стабильного уровня антикоагуляции и предпочтения пациента.

Литература/References

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК, ВНОА, АССХ. 2012. http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf / Diagnostika i lechenie fibrillatsii predserdii. Rekomendatsii VNOK, VNOA, ASSKh. 2012. http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf [in Russian]
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The task force of the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31: 2369–429.
3. Camm AJ, Lip G, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012; 33: 2719–247.
4. January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 2014; 130 (23): 2071–104.

5. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillations: the Framingham Heart Study. Circulation 2004; 110: 1042–6.
6. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991; 22: 983–8.
7. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy JACC 2000; 35: 183–7.
8. Hart RG, Pearce LA, Koustaal PJ. Transient Ischemic Attacks in Patients With Atrial Fibrillation: Implications for Secondary Prevention: The European Atrial Fibrillation Trial and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Trial Stroke 2004; 35: 948–51.
9. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J et al. Incidence of Stroke in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation in Patients Taking Oral Anticoagulation or Combined Antiplatelet Therapy: An ACTIVE W Substudy JACC 2007; 50: 2156–61.
10. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2010; 31: 967–75.
11. Оганов РГ. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11 (1): 4–7. / Oganov R.G. Sosudistaia komorbidnost': obshchie podkhody k profilaktike i lecheniu. Rats. farmakoterapiia v kardiologii. 2015; 11 (1): 4–7. [in Russian]
12. Wu N, Tong Sh, Xiang Y. Association of Hemostatic Markers with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis and Meta-Regression. PLoS ONE 2015; 10 (4): e0124716. doi:10.1371/journal.pone.0124716
13. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. Ann Thorac Surg 1996; 61 (2): 755–9.
14. Aberg H. Atrial fibrillation. I. A study of atrial thrombosis and systemic embolism in a necropsy material. Acta Medica Scandinavica 1969; 185: 373–9.
15. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammash NM. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: A transesophageal echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 452–9.
16. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146: 857–67.
17. The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009; 360: 2066–78.
18. Cleland JGF, Cowburn PJ, Falk RH. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. Eur Heart J 1996; 17: 674–81.
19. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer D.E. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. N Engl J Med 1996; 335 (8): 540–6.
20. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981–92.
21. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al for the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139–51.
22. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al for the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883–91.
23. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al for the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 364 (9): 806–17.
24. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2013; 369: 2093–104.
25. Levi MM, Eerenberg E, Lowenberg E, Kamphuis PW. Bleeding in patients using new anticoagulants or antiplatelet agents: risk factors and management. Neth J Med 2010; 68 (2): 68–76.
26. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in with atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. Tromb Haemost 2008; 99: 295–304.
27. Stroke in AF working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Neurology 2007; 69: 546–54.
28. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National registry of atrial fibrillation. JAMA 2001; 285: 2864–70.
29. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using anovel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Chest 2010; 137: 263–72.
30. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar 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 on atrial fibrillation. Chest 2010; 138: 1093–100.
31. Ebricht J, Mousa SA. Oral Anticoagulants and Status of Antidotes for the Reversal of Bleeding Risk. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis published on-line 12 August 2014. Doi: 10.1177/1076029614545211.
32. Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. CMAJ 2013; 185: E121–127.
33. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. Circulation 2007; 115: 2689–96.
34. Camm JA, Colombo A, Corbucci G, Padeletti L. Left atrial appendage closure: a new technique for clinical practice. Heart Rhythm 2014; 11 (3): 514–21.
35. Давтян КВ, Ткачева О.Н., Калемберг А.А., Корещий С.Н. Первый опыт имплантации окклюзирующих устройств в ушко левого предсердия с целью профилактики инсульта в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (3): 307–11. / Davtian KV, Tkacheva O.N., Kalemberg A.A., Koretskii S.N. Pervyy opyt implantatsii okklyuziruiushchikh ustroystv v ushko levogo predserdii s tsel'iu profilaktiki insultov v gosudarstvennom nauchno-issledovatel'skom tsentre profilakticheskoi meditsiny. Rats. farmakoterapiia v kardiologii. 2014; 10 (3): 307–11. [in Russian]
36. Марцевич С.Ю., Воронина В.П., Дроздова Л.Ю. Здоровье и образование врача: две составляющие успеха. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010; 6 (1): 73–6. / Martsevich S.Yu., Voronina V.P., Drozdova L.Yu. Zdorove i obrazovanie vracha: dve sostavliayushchie uspekha. Rats. farmakoterapiia v kardiologii. 2010; 6 (1): 73–6. [in Russian]
37. Dorian P, Kongnakorn Th, Phatak H et al. Cost-effectiveness of apixaban vs. current standard of care for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2014; 35: 1897–906.
38. Белоусов Ю.Б., Явлов И.С., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Прямые затраты, ассоциированные с применением варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011; 5: 561–6. / Belousov Yu.B., Iavelov I.S., Belousov D.Yu., Afanas'eva E.V. Priamyie zatraty assotsiirovannye s primeneniem varfarina u patsientov s fibrillatsiei predserdii. Rats. farmakoterapiia v kardiologii. 2011; 5: 561–6. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гилеров Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, рук. Регионального сосудистого центра ГБУЗ ГКБ№1 им. Н.И.Пирогова, доц. каф. неотложной и профилактической кардиологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Константинова Екатерина Владимировна – д-р мед. наук, доц. каф. факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного фака-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Региональный сосудистый центр ГБУЗ ГКБ№1 им. Н.И.Пирогова. E-mail: katekons@mail.ru