

А.Л. Вёрткин, А.С. Скотников*, А.В. Носова, Н.О. Ховасова, Е.А. Алгиян

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи

ВСЯ ПРАВДА О ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Резюме

Проблема ведения пациентов с ФП является одной из наиболее актуальных в кардиологии и внутренней медицине в целом. Это обусловлено высоким риском смертности и развитием тяжёлых осложнений при ФП. В аспекте коморбидной отягощённости усложняется вопрос лекарственной терапии при ФП, в частности антитромботической. Однако новые лекарственные препараты, стремительно входящие в клиническую практику, становятся более эффективными, безопасными, доступными и удобными в применении. Наиболее актуальной является задача обеспечения адекватной медикаментозной профилактики развития тромботических осложнений. И, несомненно, центральным звеном в реализации этой задачи является амбулаторная служба медицинской помощи. К сожалению, реальное состояние ведения таких пациентов амбулаторно не соответствует современным рекомендациям и важности проблемы. Клинические наблюдения амбулаторных, стационарных пациентов и умерших больных с мерцательной аритмией, а также выполнение рекомендаций Российского и Европейского обществ кардиологов стали предметом данной статьи.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромботические осложнения, инсульт, острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия лёгочной артерии, коморбидность, амбулаторная служба, ривароксабан, варфарин, дабигатран этексилат, антитромботическая терапия.

Abstract

The management of the patients with atrial fibrillation is the global problem of the modern cardiology and internal medicine because of the associated high mortality risk and severe complications. Drug therapy, especially antithrombotic, becomes a difficult question in case of patient with comorbidity conditions. Though there are some new more effective and safe drugs that becomes more popular and convenient for patients. To reduce the amount of thrombotic complications is the main aspect. And only the outpatient departments can provide patients with atrial fibrillation with the adequate antithrombotic prevention. But nowadays this field doesn't work as it should according to the European and National Guidelines. So this article speaks about alive and dead patients with atrial fibrillation, about their management in out-patient and in-patient department and about the way they should be treated according to Guidelines.

Key words: atrial fibrillation, thrombotic complications, ischemic stroke, myocardial infarction, pulmonary embolism, comorbidity, out-patient care, rivaroxaban, warfarin, dabigatran etexilate, antithrombotic therapy.

ФП — фибрилляция предсердий, ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии, АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ИМ — инфаркт миокарда, ОАК — оральные антикоагулянты, ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ХПН — хроническая почечная недостаточность, МНО — международное нормализованное отношение, НК — недостаточность кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Начать обсуждение вопроса хотелось бы с клинического примера. Итак, в поликлинику одного из округов Москвы приходит пациент П., 62 года, который наблюдается там более 40 лет. Поводами для предыдущих обращений, по данным амбулаторной карты, были: острая вирусная респираторная инфекция, фурункул, миопия, аденома предстательной железы, хронический бронхит. Помимо этого, в 2006 г. хирургом поликлиники установлен диагноз варикозной болезни вен ног, в связи с чем назначена ультразвуковая доплерография нижних конечностей, а урологом — в связи с возрастом — определение простатспецифического антигена. Необходимо отметить, что результатов назначенных исследований в амбулаторной карте нет. Возникает мысль, что исследования назначаются не для подтверждения или опровержения диагноза, не с точки зрения клинического инте-

реса, а по причине необходимости выполнения стандартов. За эти годы соответственно вышеназванным состояниям и жалобам пациенту назначались различные лекарственные препараты: антибактериальные и противовирусные, муколитики и отвары трав, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и жаропонижающие, статины и антиагреганты. Ряд назначений представлен лишь фармакологической группой препаратов без указания названия конкретного лекарства, режима его дозирования и длительности терапии.

Очередной этап взаимодействия пациента и участкового терапевта начался 5 февраля 2013 г., когда он в плановом порядке обратился в поликлинику, где на ЭКГ (предыдущая, единственная ЭКГ датируется 1999 г.) была выявлена мерцательная аритмия. Впервые при

*Контакты. E-mail: kafedrakf@mail.ru. Телефон: (495) 611-05-60

расспросе пациент сообщил, что у него имеются одышка, отёки голеней и перебои в работе сердца. Всё это послужило поводом для вызова скорой помощи и госпитализации в стационар с диагнозом «мерцательная аритмия, пароксизм неизвестной давности».

В стационаре при адекватном сборе анамнеза выяснилось, что около 30 лет время от времени пациент отмечает сердцебиение, которое купируется самостоятельно в течение часа. Это ощущение в последние 3 года стало возникать каждую неделю. В это же время появились редкие не более одного раза в 2–3 месяца боли в груди при ходьбе и отёки на ногах. По назначению участкового терапевта стал принимать «профилактическую дозу антиагрегантов».

Таким образом, резюмируя всё выше сказанное, необходимо отметить, что в амбулаторной карте у 62-летнего мужчины внимание врачей было приковано к респираторным инфекциям, снижению остроты зрения, варикозной болезни нижних конечностей и аденоме предстательной железы. При том, что мерцательной аритмии, признакам сердечной и коронарной недостаточности терапевт внимания не уделил. В этой связи возникает вопрос: «А может быть мерцательная аритмия не так страшна, действительно не требует внимания терапевта и встречается в единичных случаях?»

Что же такое мерцательная аритмия, определяет ли она тяжесть состояния и прогноз у нашего пациента? Для этого необходимо знать современные рекомендации Европейского и Российского кардиологического обществ. По их определению, ФП — это беспорядочное возбуждение и сокращение различных участков миокарда предсердий вместо согласованного сокращения [2]. На ЭКГ это проявляется нерегулярными интервалами RR; отсутствием зубцов Р; а если зубцы Р определяются, то интервал между двумя возбуждениями предсердий составляет < 200 мс (> 300 в минуту).

Термин ФП объединяет мерцательную аритмию и трепетание предсердий, которые имеют сходные этиологические и патогенетические факторы, электрофизиологические механизмы развития, одинаковые клинические проявления, а главное — одинаково неблагоприятные исходы и прогнозы. В соответствии с рекомендациями выделяют несколько типов ФП:

- впервые выявленная — любой впервые диагностированный эпизод;
- пароксизмальная — длительность до 7 суток, самопроизвольное прекращение, обычно в первые 48 ч;
- персистирующая — самостоятельно не прекращается, продолжается более 7 дней;
- длительно персистирующая — продолжается в течение ≥ 1 года, и выбрана стратегия контроля ритма сердца;
- постоянная — сохранение аритмии;
- бессимптомные эпизоды ФП, которые не проявляются клинически и регистрируются случайно.

Необходимо отметить, что риск развития тромботических осложнений не отличается как при коротких эпизодах, так и при стойких формах ФП.

Клинические рекомендации определяют частоту ФП как 1–2% в общей популяции. Её частота увеличивается с возрастом и по мере прогрессирования атеросклероза, АГ и СД [20, 22]. По данным Роттердамского эпидемиологического исследования, ФП встречается чаще у мужчин, хотя с увеличением возраста эта разница уменьшается [10]. ФП имеет место у 0,5% больных в возрасте до 40 лет, у 25% — в возрасте от 40 до 70 лет и у 50% — старше 70 лет [14]. ФП является предиктором смерти пожилых пациентов и инвалидизации молодых [23]. Даже при отсутствии других известных факторов риска, наличие ФП увеличивает риск смерти вдвое [12]. Каждый пятый пациент, перенёсший инсульт, имеет ФП, а ожидаемый риск развития инсульта у пациентов с ФП, не имеющих других факторов риска, составляет 5% в год [11].

Неблагоприятные исходы ФП определяют её осложнения: тромботические (ТЭЛА, инфаркт головного мозга и ИМ, инфаркты по большому кругу кровообращения) и сердечная недостаточность.

Высокая частота тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП имеет ряд причин: тромбоз левого предсердия; активация свёртывающей системы (гиперкоагуляция); усиление агрегации тромбоцитов и эндотелиальная дисфункция. Источником тромбоэмболий у пациентов с ФП часто (до 24% случаев) является ушко левого предсердия [19]. Причина — в анатомических особенностях его строения, которые предрасполагают к тромбообразованию: неровная внутренняя поверхность за счёт гребенчатых мышц и мышечных трабекул, конусовидная форма. У пациентов с ФП, как правило, полость левого предсердия дилатирована, его систолическая функция нарушена, ушко также расширено, опорожнение его происходит пассивно, кровоток в нём замедлен [24].

Исходы ФП следующие: увеличение смертности в 2 раза, увеличение риска инсульта и более тяжёлое его течение, увеличение частоты госпитализаций (1/3 от всех госпитализаций по поводу аритмий), ухудшение качества жизни и переносимости физических нагрузок, снижение функции левого желудочка.

Сегодня предложен диагностический минимум, который необходимо выполнить терапевту при неклапанной форме ФП на разных этапах оказания медицинской помощи (рис. 1).

Таким образом, ФП — распространённая проблема, имеющая важное клиническое и прогностическое значение. В доказательство этому мы хотим привести наиболее объективные на сегодняшний день данные — это данные аутопсии. Анализ 3239 протоколов аутопсий больных, умерших в многопрофильном стационаре ско-

Поликлиника

- жалобы (перебои, сердцебиение)
- анамнез (заболевания и факторы риска)
- осмотр (пульсация, аускультация)
- ЭКГ, мониторингирование
- общий анализ крови (гемоглобин)
- биохимия крови (креатинин)
- гормоны щитовидной железы
- коагулограмма (АЧТВ, МНО, лабораторный контроль над параметрами гемостаза)
- определение показаний для стационарного лечения

Клинико-диагностический центр

- консультация кардиолога центра анти тромботической терапии
- ЭХО-КГ (фракция выброса, размеры полостей сердца, внутрисердечные тромбы)
- определение показаний для кардиохирургических пособий

Стационар

- электрофизиологические тесты
- лечение неотложных состояний и осложнений ФП
- проведение кардиохирургических пособий

Рисунок 1. Диагностический минимум при неклапанной форме ФП

рой помощи, показывает, что причинами летальных исходов у 1566 (48,4%) стали острые и хронические формы кардио- и цереброваскулярных заболеваний. При этом частота ФП у этих больных составляет 27% ($n = 423$), т.е. каждый третий «сосудистый» больной страдает ФП. Чаще болеют ФП женщины (66%), что не соответствует клиническим рекомендациям, но отражает современные тенденции в России — от сердечно-сосудистых заболеваний стали чаще умирать женщины. Помимо основного заболевания, большая часть пациентов с ФП имели коморбидные заболевания: АГ (82,5%), ожирение (15%), СД 2 типа (28%), хроническая обструктивная болезнь лёгких (49%), ДГПЖ (17%), желчнокаменная болезнь (23%). Надо отметить, что количество коморбидных заболеваний у пациента с ФП может варьировать от 1 до 5 и более. Однако наиболее часто встречается сочетание 3–4 заболеваний (рис. 2).

Среди смертельных осложнений у 423 пациентов с ФП 34% случаев ($n = 145$) была диагностирована хроническая сердечная недостаточность, в 22% — пневмония ($n = 94$), в 15% — острые эрозии и язвы

желудочно-кишечного тракта ($n = 63$) с фатальным желудочно-кишечным кровотечением, в 27% — хроническая почечная недостаточность ($n = 114$).

Отдельно следует отметить, что в 68% случаев ($n = 288$) у больных с ФП встречались тромботические осложнения различной локализации. Это демонстрирует следующий клинический пример, к сожалению, летальный. Пациент Н., 64 года, умирает в стационаре от сочетания заболеваний: ишемический инфаркт левой лобной доли; ИБС: постинфарктный кардиосклероз.

Фон: гипертоническая болезнь III ст. СД 2 типа, тяжёлого течения, инсулинопотребный. Нефроангиосклероз.

Осложнения: мерцательная аритмия, постоянная форма. НК 2. ТЭЛА. Инфарктная пневмония. Отёк головного мозга. ХПН.

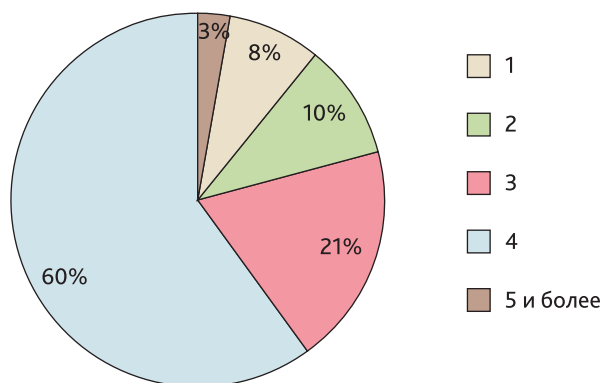
Сопутствующие заболевания: ДГПЖ.

На секции диагноз подтвердился (рис. 3).

Таким образом, на клиническом примере ярко продемонстрированы тромботические осложнения ФП: ишемический инфаркт головного мозга и ТЭЛА.

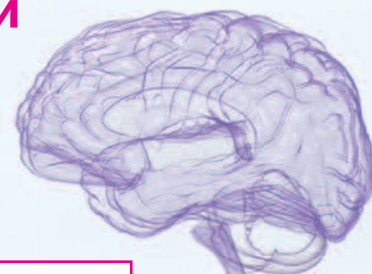
Среди всех тромботических осложнений ФП преобладают первичный и повторный ишемические инсульты (67%, $n = 194$). Более того, в 3% случаев ($n = 9$) инфаркт головного мозга сочетается с ИМ.

Сформировав представление о встречаемости ФП у «сосудистых» больных и осознавая актуальность проблемы развития её осложнений, был создан реестр амбулаторных пациентов, страдающих ФП, которым ещё возможно помочь в отношении предотвращения инсультов и системных эмболий. Для этого была разработана индивидуальная регистрационная карта больного ФП,

**Рисунок 2.** Количество сопутствующих заболеваний у одного «сосудистого» больного с ФП (число аутопсий – 423)



Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения



ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- Эффективная защита от инсульта и системной эмболии¹
- Подходит для пациентов с сердечно-сосудистым риском¹
- Защита с первого дня лечения

БЕЗОПАСНОСТЬ

- Значительно ниже частота внутричерепных и фатальных кровотечений по сравнению с варфарином¹
- Общая частота кровотечений сопоставима с таковой при приеме варфарина¹
- Изучен у разных групп пациентов, более 75 000 пациентов в программах клинических исследований

ПРОСТАТА ПРИМЕНЕНИЯ

- 1 таблетка 1 раз в сутки
- Фиксированная доза
- Не требует мониторинга свертывания крови, ограничений в диете

Более подробная информация на сайтах: www.xarelto.com и www.thrombosisadviser.com

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке. Клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения). Заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения. Беременность и период грудного вскармливания. Детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены). Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). Клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин.) отсутствуют. Поэтому применение ривароксабана не рекомендуется для данной категории пациентов. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения. При лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина <50-30 мл/мин.), получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30-15 мл/мин.), поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения. У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром), поскольку концентрация ривароксабана в плазме при одновременном приеме с этими препаратами может повышаться до клинически значимого уровня, что увеличивает риск развития кровотечений. Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь. Ксарелто® 15 и 20 мг следует применять во время еды. Рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз в день. Для пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина <50-30 мл/мин.) рекомендованная доза составляет 15 мг 1 раз в день. Рекомендованная максимальная суточная доза составляет 20 мг. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение ривароксабана может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Часто отмечаются: анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), тахикардия, кровоизлияние в глаз желудочно-кишечное кровотечение (включая кровоточивость десен и ректальные кровотечения), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферические отеки, ухудшение общего самочувствия (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, повышение активности трансаминаз, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кратковременный обморок, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), носовое кровотечение, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, гипотензия, гематома. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Безопасность и эффективность применения Ксарелто® у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались, следовательно, нет данных, подтверждающих, что применение Ксарелто® 20 мг (15 мг у пациентов с умеренным нарушением функции почек) обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов. **Регистрационный номер:** ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 25.01.2012. **Производитель:** Байер Шеринг Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365 (10):883-891. *150 Лет Наука для лучшей жизни.



в которую вошли паспортные данные, факторы риска, анамнестические данные, гемодинамические показатели, лабораторные маркёры, лекарственные препараты, а также шкалы оценки риска тромботических и геморрагических событий.

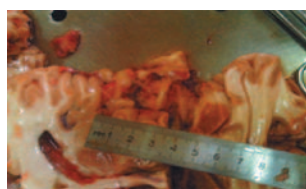
Было проанализировано 6410 амбулаторных карт пациентов. Оказалось, что ФП из них имели 323 пациента. Данные этих пациентов и были внесены в индивидуальную регистрационную карту пациента с ФП. При их анализе обращает на себя внимание отсутствие регулярного наблюдения этих пациентов в поликлинике. Так, только 57% пациентов с ФП наблюдались регулярно. У подавляющего большинства этих больных имелась коморбидная патология: АГ ($n = 284$), реже встречались СД 2 типа ($n = 45$), хроническая обструктивная болезнь лёгких ($n = 49$) и ожирение ($n = 36$). Нерегулярность наблюдения, недооценка факторов риска и неадекватность антитромботической терапии обусловили развитие у 93 пациентов инсульта, а у 82 — ИМ.

Таким образом, ФП является актуальной проблемой внутренней медицины. ФП обуславливает почти в 70% развитие тромботических осложнений, из которых самым частым (67%) является инсульт. Более того в 45% инсульт сочетается с ТЭЛА, а в 3% — с ИМ.

Всем пациентам с любым типом ФП должна проводиться современная эффективная и безопасная антитромботическая терапия. Для начала хотелось бы напомнить, что все антикоагулянты делятся на препараты прямого и непрямого действия (рис. 4).

Антикоагулянты непрямого действия (варфарин) подавляют синтез витамин К-зависимых факторов свёртывания крови (II, VII, IX и X) и антикоагулянтных протеинов C и S в печени.

Ишемический инфаркт с геморрагической трансформацией в левой височной и лобной долях



Отёк лёгких



Постинфарктный кардиосклероз в области верхушки сердца



Мускатная печень



Рисунок 3. Данные аутопсии больного с ФП

Механизм действия антикоагулянтов прямого действия представлен на рис. 5.

Как видно из рис. 5, ключевая роль в каскаде коагуляции принадлежит Ха фактору, и несомненными преимуществами обладают препараты, способные селективно его блокировать. Необходимо отметить, что антикоагулянтная активность всех групп препаратов примерно одинакова, поэтому при выборе препарата необходимо ориентироваться на показатели его безопасности, фармакокинетику, взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, а также комплайнс пациента.

Поскольку ФП является самостоятельным фактором риска, то необходимо оценивать пациентов с ФП более тщательно и проводить стратификацию риска инсульта с позиций других факторов. Результатом наиболее известных когортных исследований Atrial Fibrillation Investigators (AFI) и Stroke Prevention Atrial Fibrillation (SPAF) стала шкала оценки риска тромботических осложнений у пациентов с ФП CHADS₂ [1, 9] (табл. 1).

Таблица 1. Шкала CHADS₂

C (Congestive heart failure)	Сердечная недостаточность	1 балл
H (Hypertension)	АГ	1 балл
A (Age > 75)	Возраст старше 75 лет	1 балла
D (Diabetes)	СД	1 балл
S (Stroke or TIA)	Перенесённый инсульт или ТИА	2 балла

Для получения индивидуальной оценки риска необходимо сложить баллы в соответствии с наличием или отсутствием фактора риска у пациента. В соответствии с этой шкалой антитромботическое лечение ОАК должны обязательно получать пациенты с числом баллов 2 и

Антикоагулянты

Классификация по принципу действия

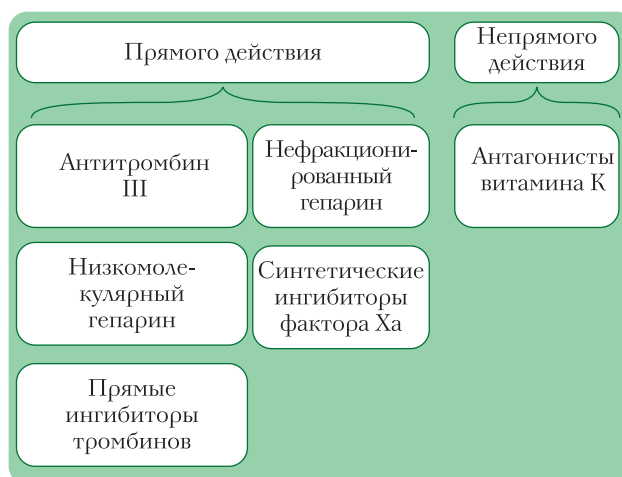


Рисунок 4. Классификация антикоагулянтов

выше. У пациентов с 1 баллом антитромботическая профилактика могла проводиться как ОАК, так и антиагрегантами (аспирин). У пациентов же, набравших 0 баллов, допускалось проведение антитромботической терапии при помощи аспирина, либо такое лечение не назначалось.

Однако в процессе применения был выявлен ряд недостатков данной шкалы, что потребовало её модификации. В частности, реальное число инсультов пациентов низкого (0 баллов) и среднего риска (1 балл) оказалось выше, чем это ожидалось в соответствии со шкалой CHADS₂, поскольку некоторые дополнительные факторы риска, важные для оценки, были недооценены и не включены в шкалу [8, 4]. Исследование The Euro Heart Survey for AF, которое включило более 5000 пациентов с ФП, продемонстрировало результаты, которые дали основание включению дополнительных факторов риска в шкалу CHADS₂. К этим факторам относятся женский пол, возраст от 65-ти до 74-х лет и сосудистые поражения. Таким образом, в настоящее время в основе стратификации риска тромботических осложнений при ФП лежит переработанная шкала CHA₂DS₂-VASc [13] (табл. 2).

Таблица 2. Шкала CHA₂DS₂-VASc

C (Congestive heart failure)	Сердечная недостаточность	1 балл
H (Hypertension)	Артериальная гипертензия	1 балл
A (Age > 75)	Возраст старше 75 лет	2 балла
D (Diabetes)	Сахарный диабет	1 балл
S (Stroke or TIA)	Перенесённый инсульт или ТИА	2 балла
V (Vascular disease)	Сосудистые заболевания	1 балл
A (Age 65–74)	Возраст 65–74 года	1 балл
S (female Sex category)	Женский пол	1 балл

Риск развития инсульта и других тромботических осложнений возрастает пропорционально увеличению суммы баллов по шкале. Так, если сумма равна 1, то риск развития инсульта составляет 1,3% в год, если 2 балла — 2,2% в год, при максимально возможных 9 баллах — 15,2% [13]. Подсчитав полученные баллы по наличию факторов риска, можно легко определиться с рекомендованной в данном случае терапией (табл. 3). Так, согласно рекомендациям, назначение тромбопрофилактики производится в соответствии с данными, представленными в табл. 3.

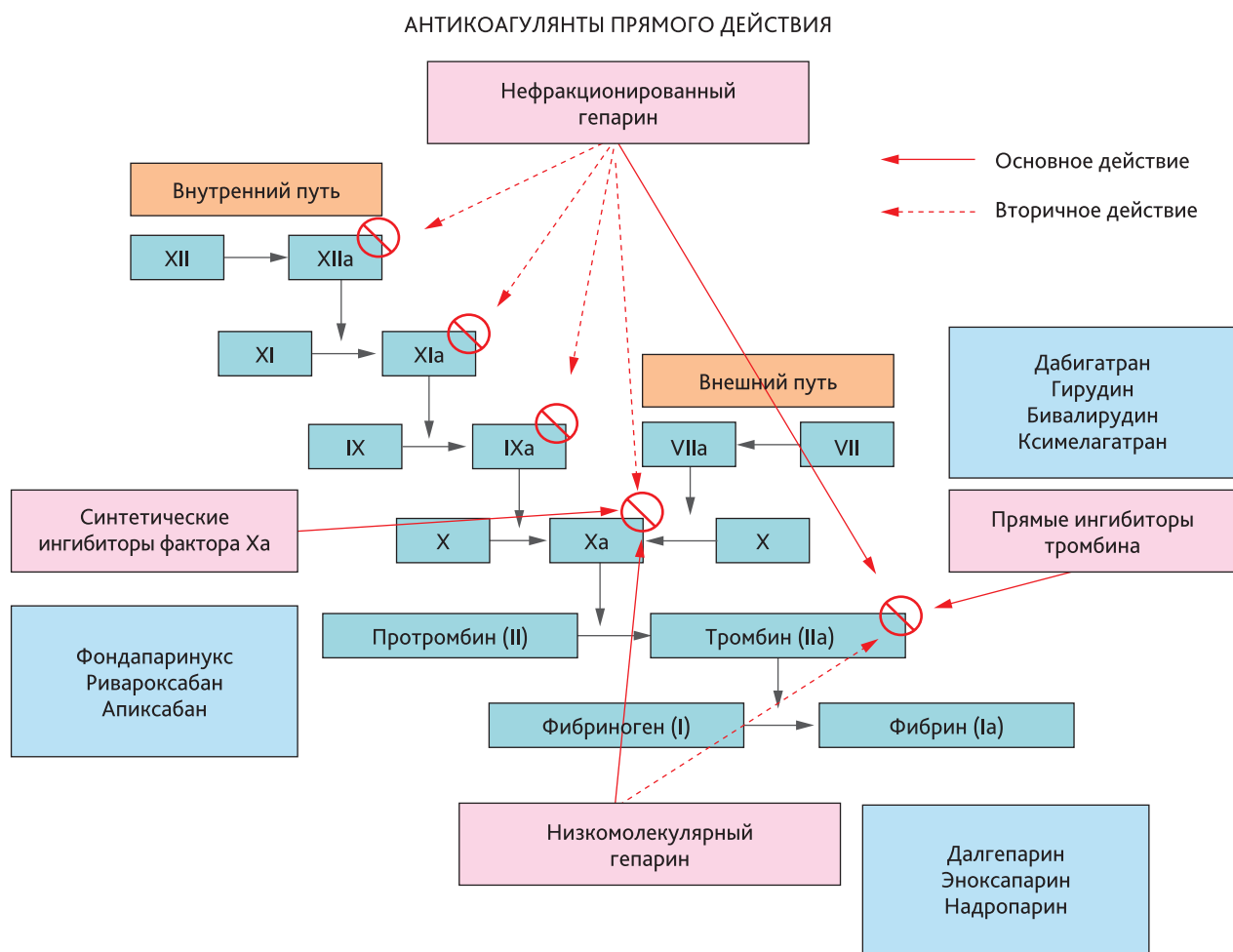


Рисунок 5. Каскад коагуляции и точки приложения антикоагулянтов

Таблица 3. Шкала CHA₂DS₂-VASc и рекомендации по выбору антитромботической терапии

Категория риска	CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Рекомендованная антитромботическая терапия
Нет факторов риска (включая женщин моложе 65-ти лет с изолированной ФП)	0	Антитромботическая терапия не показана
1 фактор риска	1	Пероральные антикоагулянты
2 и более факторов риска	2 и более	Пероральные антикоагулянты

Как видно из рис. 6, ретроспективный анализ 423 аутопсий показал, что большая часть больных имела высокий риск тромботических осложнений и, следовательно, требовала назначения антитромботической терапии.

В настоящее время приемлемой считается проведение антитромботической терапии только при помощи ОАК. Антиагреганты (в том числе, двойная антиагрегантная терапия), применяемые для профилактики кардиоэмболических осложнений при ФП, расцениваются как недостаточно эффективные. При этом риск кровотечения при таком лечении соответствует риску геморрагических осложнений при лечении ОАК [5, 21, 16].

По данным 323 амбулаторных карт пациентов с ФП, 37% лечатся нерегулярно. При этом 57% пациентов получают антиагреганты, а 7% — непрямые антикоагулянты.

Как известно, антитромботическая терапия сопряжена с риском развития геморрагических осложнений. Для оценки такого риска была создана шкала HAS-BLED (табл. 4) [18].

CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED вошли в официальные Рекомендации Европейского общества кардиологов (2010 г., пересмотр 2012 г.) в качестве основных шкал для оценки риска тромботических и геморрагических

осложнений при ФП [2]. В рекомендациях особое указание сделано в отношении риска кровотечения. Устанавливается, что такой риск не может оказывать влияние на принятие решения о назначении антитромботической терапии. Оценка по шкале HAS-BLED обуславливает лишь отношение к пациенту с высоким числом баллов (больше 2) как к больному, требующему особого внимания при проведении тромбопрофилактики [2].

Ретроспективный анализ аутопсийного материала свидетельствует, что большинство пациентов с ФП имели высокий риск кровотечений (рис. 7).

Итак, задачей врача является оценить риск развития тромботических осложнений у пациента с ФП и выбрать нужный препарат, максимально подходящий к его индивидуальным особенностям. Как же выбрать наиболее подходящий антикоагулянт?

Наиболее известный и простой из антикоагулянтов — это нефракционированный гепарин. Данный препарат несомненно обладает рядом преимуществ: низкая цена, доступность, безопасность, однако его применение огра-

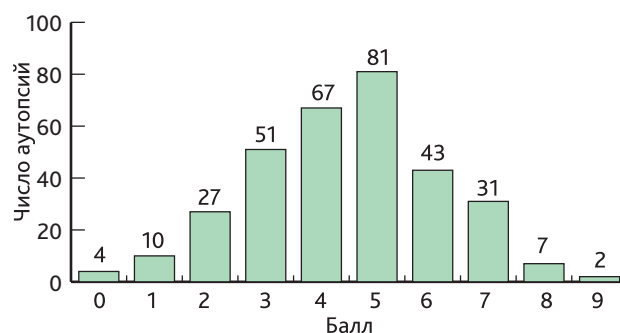


Рисунок 6. Риск развития тромботических осложнений (CHA₂DS₂-VASc) у «сосудистых» больных с ФП (число аутопсий — 423)

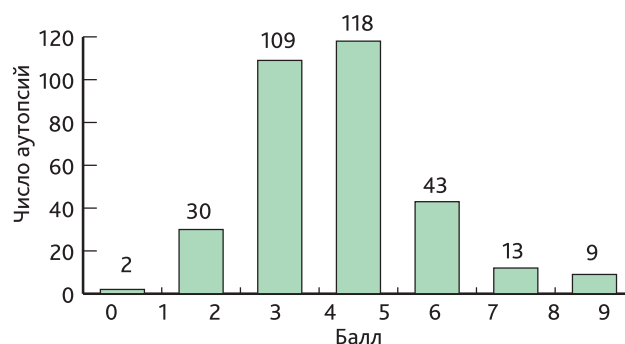


Рисунок 7. Риск развития геморрагических осложнений (HAS-BLED) у «сосудистых» больных с ФП (число аутопсий — 423)

Таблица 4. Шкала оценки риска кровотечения у пациентов с ФП HAS-BLED

АГ	1 балл
Снижение функции почек (диализ, пересадка, ХПН)	1 балл
Заболевание печени (цирроз, повышенные ферменты, билирубин x 2 больше нормы)	1 балл
Инсульт в анамнезе	1 балл
Кровотечение в анамнезе	1 балл
Нестабильный уровень МНО	1 балл
Возраст ≥ 65 лет	1 балл
Приём препаратов, способствующих кровотечению (антиагреганты, нестероидные противовоспалительные средства)	1 балл
Приём алкоголя	1 балл

ничивается необходимостью лабораторного контроля АЧТВ, коротким периодом полувыведения (что требует увеличения кратности применения), а также широко известными осложнениями (гепарин-индуцированная тромбоцитопения, остеопороз). Основная клиническая «ниша» для гепарина сегодня — это острый коронарный синдром, ИМ и ТЭЛА.

Более современные представители парентеральных антикоагулянтов — низкомолекулярные гепарины — обладают лучшими показателями безопасности и легко дозируются по весу пациента. Однако как нефракционированный, так и низкомолекулярные гепарины имеют только парентеральную форму введения, что делает их амбулаторное использование невозможным. Эти и другие особенности привели к тому, что данные препараты заняли свою клиническую нишу в качестве антитромботических средств при остром коронарном синдроме, ТЭЛА, ИМ и тромбозе глубоких вен.

Длительное время единственным препаратом для перорального приёма в качестве антикоагулянтной терапии был варфарин. Однако применение непрямых антикоагулянтов выявило их недостатки, например, большое число лекарственных и пищевых взаимодействий, влияющих на эффективность лечения и требующих контроля и коррекции дозы [7]. Постоянный контроль МНО также снижает приверженность больных лечению [7], что приводит к их самостоятельной отмене уже к концу первого года лечения [3]. Трудности с удержанием МНО в пределах терапевтического коридора ведут к недостаточной эффективности варфарина в том случае, если время нахождения МНО вне пределов 2,0–3,0 у пациента составляет менее 65% [6]. Пациент либо возвращается к высокому риску инсульта, несмотря на принимаемый варфарин, либо оказывается в области дополнительного высокого риска кровотечения.

Современная медицина предъявляет множество требований к препаратам, предназначенным для профилактического приёма, помимо стандартной оптимизации эффективности и безопасности. В первую очередь, это должна быть таблетированная форма. Кроме того, как условия и режим приёма, так и необходимость контроля должны обеспечивать простоту и удобство лечения для пациента. Также немаловажным является вопрос лекарственного взаимодействия, поскольку, как правило, пациенты, нуждающиеся в профилактике тромботических осложнений, имеют множество сопутствующих заболеваний, требующих лечения наравне с основным. Антикоагулянт должен обладать и другими свойствами: быстрое начало и прекращение действия, предсказуемость антикоагулянтного эффекта, возможность унификации дозировки для разных типов пациентов, отсутствие необходимости в рутинном контроле коагуляции, действие на одну мишень — один фактор свёртывания крови. Антагонисты витамина К не отвечают изложенным выше требованиям. Вот клинический пример. Пациентка В.,

65 лет, получает варфарин. Умирает, на секции подтверждается следующий клинический диагноз:

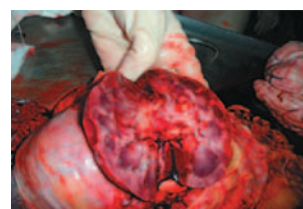
- основной: ишемическая болезнь сердца, повторный боковой ИМ от 14.04.12, постинфарктный кардиосклероз;
- фон: атеросклероз коронарных артерий. Гипертоническая болезнь;
- осложнения: НК 2Б. Мерцательная аритмия, постоянная форма. Тромбы в левом желудочке, левом предсердии. Желудочно-кишечное кровотечение, постгеморрагическая анемия;
- сопутствующие: киста левой почки. ХПН I. Состояние после холецистэктомии (рис. 8).

Ожидаемым было появление новой группы препаратов, лишённой недостатков антагонистов витамина К, но обеспечивающих такую же эффективность и безопасность. На замену варфарину в практику стремительно входят так называемые новые ОАК. Наиболее известными среди них являются ингибиторы Ха фактора: апиксабан и ривароксабан, а также прямой ингибитор тромбина — дабигатрана этексилат. Появление этих препаратов дало начало так называемой «новой эры» в анти тромботической терапии. Примером препарата с сопоставимой эффективностью и безопасностью, однако лишённого всех недостатков варфарина, является дабигатрана этексилат. Широкое его применение ограничивается особенностями его фармакокинетики (является пролекарством), двукратный приём в сутки, а также, по данным проведенного метаанализа, данный препарат достоверно увеличивает риск развития коронарных событий на 30% у пациентов с ФП [8]. Основная клиническая «ниша»: длительная амбулаторная профилактика тромботических осложнений при мерцательной аритмии, профилактика ВТЭ в ортопедии.

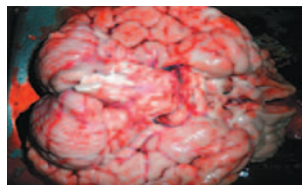
Постинфарктный
кардиосклероз



Инфаркты почек



Отёк головного мозга
с дислокацией ствола



Желудочно-кишечное
кровотечение

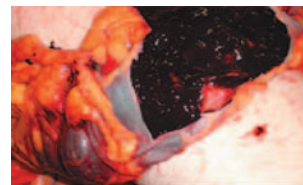


Рисунок 8. Данные аутопсии пациентки В., принимавшей варфарин

Несомненно, целью синтеза нового антикоагулянта было прямое ингибирование центрального звена каскада коагуляции — фактор Ха. Наиболее изученным препаратом в данной группе на сегодняшний день является ривароксабан.

Проведённые исследования демонстрируют его высокую эффективность и безопасность, а также отсутствие необходимости в лабораторном контроле [7]. Ривароксабан (Ксарелто®) имеет ряд преимуществ:

- конкурентно и обратимо связывается с субстратом;
- является селективным и мощным ингибитором Ха фактора;
- обладает высокой биодоступностью (80–100% в дозе 10 мг и 66% в дозе 20 мг натощак, приём с едой повышает биодоступность до 100%);
- период полувыведения от 5 до 9 ч у молодых и от 11 до 13 ч у пожилых;
- экскретируется почками в неизменённом виде только 33%, остальное — в виде неактивных метаболитов в равных частях через почки и с желчью;
- предсказуемая фармакокинетика, прямая линейная зависимость доза–концентрация–эффект;
- обладает широким терапевтическим окном;
- не требует лабораторного контроля и подбора дозы;
- небольшой спектр лекарственных взаимодействий, не взаимодействует с пищей;
- диаметр таблетки 6 мм, её удобно принимать;
- хорошая переносимость — нет диспепсии при длительном приёме;
- приём 1 раз в день, основанный на доказательстве 24-часового ингибирования синтеза тромбина при однократном режиме применения и эффективно-

стью подтверждённой в клинических исследованиях.

В исследовании ROCKET AF ривароксабан продемонстрировал сопоставимые показатели эффективности в отношении развития тромботических осложнений ФП в популяции всех рандомизированных пациентов по сравнению с варфарином, а у пациентов, получающих лечение и следовавших протоколу — превосходил варфарин на 21 %, а также меньшее число массивных и внутричерепных кровотечений по сравнению с варфарином (рис. 9, 10) [8].

Полученные положительные результаты и сопоставимая эффективность особенно важны, принимая во внимание структуру пациентов, включённых в исследование. В ROCKET AF были включены большое количество пожилых пациентов, среди которых пациенты с числом баллов по CHADS₂ > 3 составили 84%. Кроме того, в популяции пациенты, перенёвшие ишемический инсульт или ТИА составили 55%, что позволяет говорить о возможности применения ривароксабана как для первичной, так и для вторичной профилактики инсульта [17]. Ксарелто®, в отличие от дабигатрана, назначается в дозировке 20 мг всем пациентам вне зависимости от пола, возраста с нормальной и умеренно сниженной функцией почек.

Существующие противопоказания к приёму ривароксабана сходны с противопоказаниями ко всем препаратам группы антикоагулянтов:

- повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке;

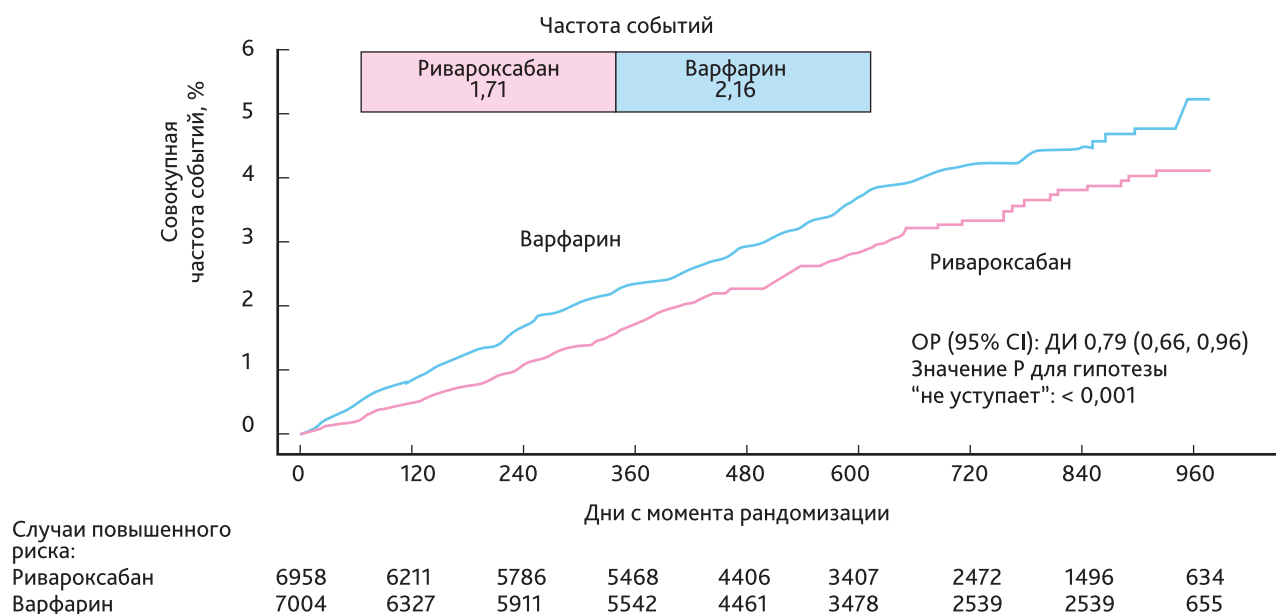


Рисунок 9. Эффективность ривароксабана в отношении кардиоэмболического инсульта

- клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения);
- заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений;

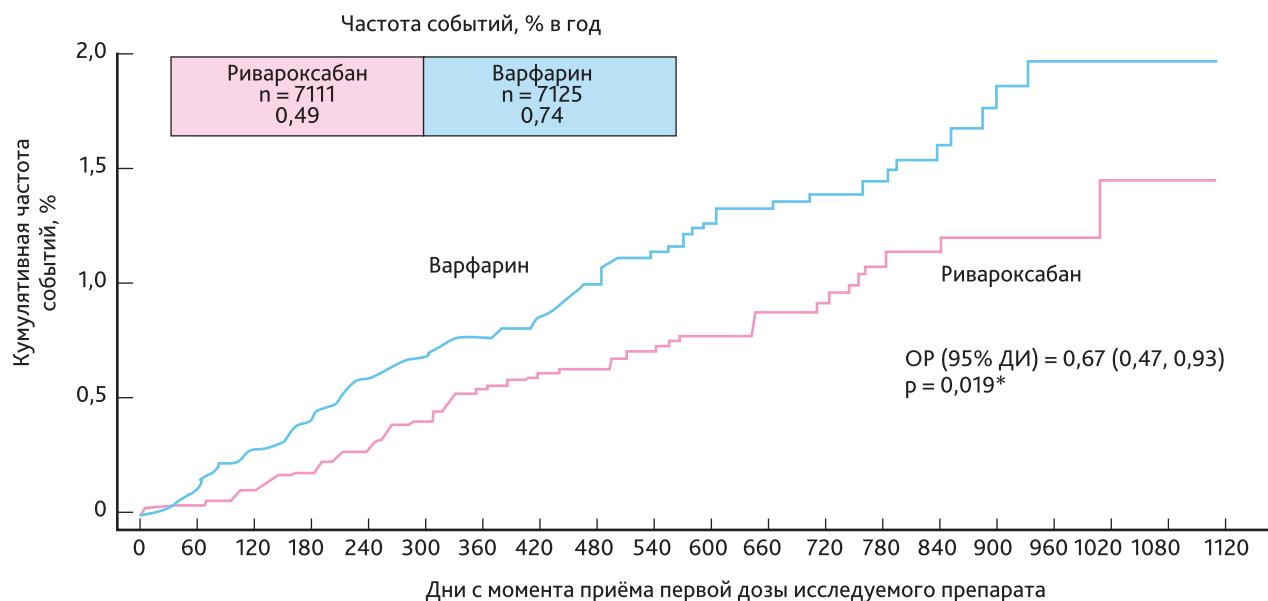


Рисунок 10. Безопасность ривароксабана в отношении развития внутричерепных кровотечений

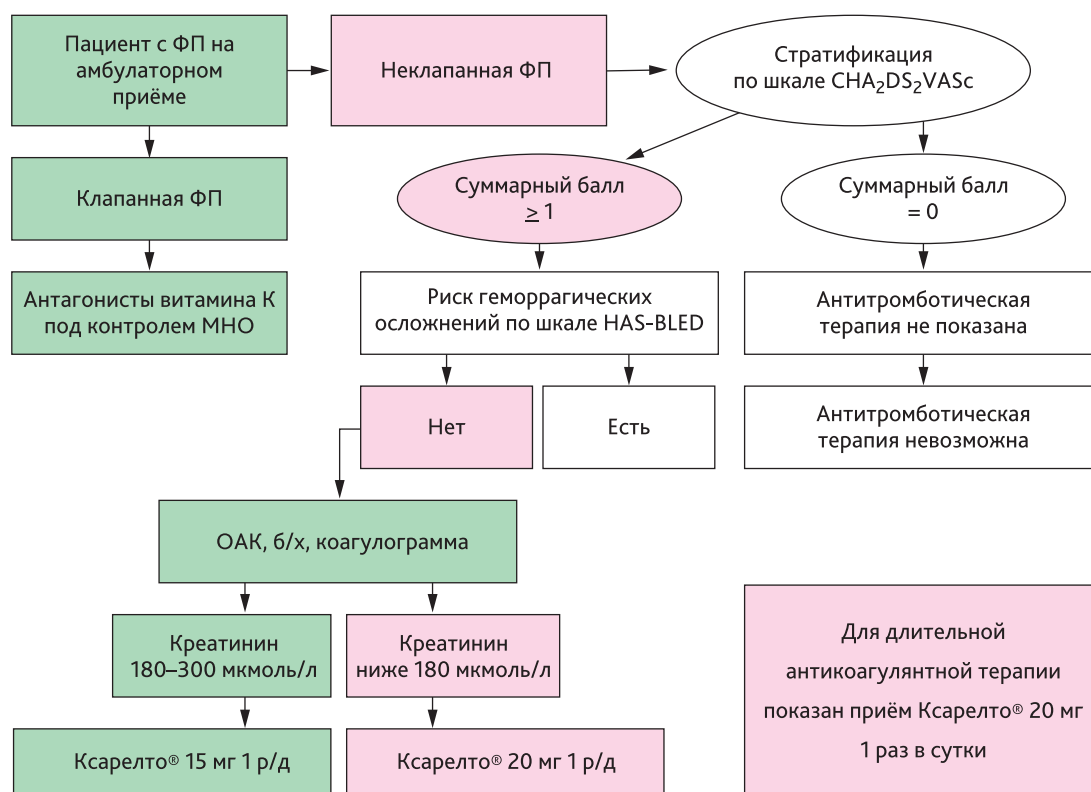


Рисунок 11. Алгоритм назначения антитромботической терапии пациентам с ФП

- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 18-ти лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены);
- тяжёлая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 15 мл в минуту);
- врождённый дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы).

Учитывая минимальное количество противопоказаний и приведённые выше преимущества ривароксабана, данные исследования ROCKET AF, а также метаанализа позволяют рассматривать Ксарелто® как наиболее приближённый к современным требованиям пероральный антикоагулянт, применимый для длительной амбулаторной профилактики как у пациентов со средним риском, так и среди больных с высоким риском тромботических осложнений и коронарных событий.

Вернёмся к нашему амбулаторному пациенту П. 62-х лет с неклапанной формой ФП. Оценив его по шкалам, мы получаем следующие результаты: 3 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc, 1 балл по шкале HAS-BLED, не имеет противопоказаний к приёму ривароксабана, не имеет ХПН.

Таким образом, согласно ниже приведённому алгоритму, больному П. показан приём Ксарелто® 20 мг в сутки в качестве амбулаторной антитромботической терапии (рис. 11).

⒫

Список литературы

1. Atrial Fibrillation Investigators. 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. Vol. 154 (13). P. 1449-1457.
2. Camm A.J., Lip G.Y., 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. Vol. 33 (21). P. 2719-2747.
3. Fang M.C., Go A.S., Chang Y., Borowsky L.H. et al. Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010. Vol. 3 (6). P. 624-631.
4. Fox C.S., Parise H., D'Agostino R.B. Sr. et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring // *JAMA*. 2004. Vol. 291. P. 2851-2855.
5. Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31. P. 967-975.
6. Fuster V. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. Vol. 38. P. 1231-1266. Nieuwlaet R. et al. The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation // *Am. Heart J.* 2007. Vol. 153. P. 1006-1012.
7. Goldstein L.B., Akin D.R., Samsa G.P. et al. US national survey of physician practices for the secondary and tertiary prevention of ischemic stroke. Design, service availability, and common practices // *Stroke*. 1995. Vol. 26 (9). P. 1607-1615.
8. Haissaguerre M., Jais P., Shah D.C. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 659-666.
9. Hart R.G., Pearce L.A., McBride R. et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators // *Stroke*. 1999. Vol. 30 (6). P. 1223-1229.
10. Heeringa J., Deirdre A.M. van der Kuip et al. // *European Heart Journal*. 2006. Vol. 27. P. 949-953.
11. Hylek E.M., Go A.S., Chang Y. et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349 (11). P. 1019-1026.
12. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28 (22). P. 2803-2817.
13. Lip G.Y., 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. Vol. 137 (2). P. 263-272.
14. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study // *Circulation*. 2004. Vol. 110 (9). P. 1042-1046.
15. Mak K.-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials // *BMJ Open*. 2012. Vol. 2. e001592.
16. Nieuwlaet R., Capucci A., Camm A.J. et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation // *Eur. Heart J.* 2005. Vol. 26. P. 2422-2434.
17. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011 Vol. 365(10). P. 883-891.
18. Pisters R., Lane D. A., 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. Vol. 138 (5). P. 1093-1100.
19. Stöllerberger C., Schneider B., Finsterer J. Elimination of the left atrial appendage to prevent stroke or embolism? // *Chest*. 2003. Vol. 124 (6). P. 2356-2362.
20. Sun Y., Hu D. The link between diabetes and atrial fibrillation: cause or correlation? // *J. Cardiovasc. Dis.* 2010. Vol. 1. P. 10-11.
21. Thrall G., Lane D., Carroll D., Lip G.Y. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review // *Am. J. Med.* 2006. Vol. 119 (448). e1-e19.
22. Tonje A. Aksnes and Sverre E. Kjeldsen. A link between hypertension and atrial fibrillation: methods of treatment and prevention // *Current Vascular Pharmacology*. 2010. Vol. 6. P. 769-774.
23. Vidaillet H., Granada J.F., Chyou P. et al. A population-based study of mortality among patients with atrial fibrillation or flutter // *Am. J. Med.* 2002. Vol. 113 (5). P. 365-370.
24. Watson T., Shantsila E., Lip G.Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited // *Lancet*. 2009. Vol. 373. P. 155-166.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Руководство и редакция журнала выражают благодарность компании «Байер».