

# СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

М.Ю. Гиляров<sup>1,2</sup>, Е.В. Константинова<sup>1,3</sup>, А.И. Трухин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Региональный сосудистый центр ГБУЗ г. Москва «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115149, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 8;

<sup>2</sup>кафедра неотложной и профилактической кардиологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>3</sup>кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

**Контакты:** Екатерина Владимировна Константинова katekons@mail.ru

Клиническая медицина развивается по пути все большей специализации, однако существуют заболевания, с которыми сталкиваются врачи разных специальностей. Самое распространенное нарушение ритма сердца после экстрасистол — фибрилляция предсердий (ФП), наличие которой в несколько раз повышает для пациента риск кардиоэмболий, в первую очередь — ишемического инсульта. Идентификация причин развития инсульта и системных эмболий привела к разработке клинических шкал по оценке вероятности их развития. Согласно современным рекомендациям наиболее действенный способ медикаментозного предупреждения кардиоэмболических осложнений при ФП — длительное (неопределенно долгое) применение пероральных антикоагулянтов. Этот подход превосходит по эффективности как монотерапию ацетилсалициловой кислотой, так и ее сочетание с клопидогрелом. Использование антикоагулянтов оправдано у больных с факторами риска инсульта вне зависимости от клинического варианта ФП (пароксизмальная, постоянная или персистирующая).

До недавнего времени пероральная антикоагулянтная терапия подразумевала использование препаратов группы антагонистов витамина К (АВК), лидирующая позиция среди которых принадлежит варфарину, однако особенности фармакодинамики и фармакокинетики препарата существенно осложняют его практическое применение. Результаты ряда крупных рандомизированных контролируемых исследований показали, что у больных с неклапанной ФП (т. е. при отсутствии митрального стеноза или механических протезов клапанов сердца) новые пероральные антикоагулянты (НПОАК) могут использоваться наряду с АВК. По сравнению с варфарином у НПОАК есть преимущества: гораздо меньшая степень взаимодействия с пищевыми продуктами и лекарственными препаратами, отсутствие потребности в постоянном мониторинге с использованием коагуляционных тестов; нет также необходимости в подборе дозы (хотя требуется коррекция дозы при нарушениях функции почек). При назначении терапии АВК или НПОАК должен быть определен риск геморрагических осложнений. Пациента необходимо информировать о достоинствах и недостатках каждого варианта терапии, чтобы учесть реальные возможности безопасного поддержания стабильного уровня антикоагуляции и предпочтения пациента. Эффективное влияние на прогноз и качество жизни больного с ФП возможно в том случае, если врачи всех специальностей хорошо понимают друг друга и знают общие подходы к лечению таких больных. Ключевая роль в координации всех действий принадлежит терапевту широкого профиля или врачу общей практики.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, риск кардиоэмболий, ишемический инсульт, антагонисты витамина К, варфарин, новые пероральные антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота, безопасность антикоагулянтной терапии, шкала CHA2DS2-VASc, шкала HAS-BLED, окклюдеры уха левого предсердия

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-9-3-15-21

## CURRENT POSSIBILITIES OF ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

M. Yu. Gilyarov<sup>1,2</sup>, E. V. Konstantinova<sup>1,3</sup>, A. I. Trukhin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Regional Vascular Center, N.I. Pirogov City Clinical Hospital One, Moscow Healthcare Department; 8 Leninsky Prospect, Build. 8, Moscow, 115149, Russia;

<sup>2</sup>Department of Emergency and Preventive Cardiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8 Trubetskaya St., Build. 2, Moscow, 119991, Russia;

<sup>3</sup>Acad. A.I. Nesterov Department of Intermediate-Level Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, 1 Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia

Clinical medicine develops towards increasingly more specialization; however, there are diseases faced by physicians of different specialties. The most common cardiac arrhythmia after extrasystoles is atrial fibrillation (AF) that increases the risk of cardiac embolism, primarily ischemic stroke, by several times. Identification of the causes of stroke and systemic embolisms has given rise to the creation of clinical scales to assess the risk of their development. According to current guidelines, the long-term use of oral anticoagulants (for an indefinite time) is the best way to prevent cardiac embolic complications with medications in AF. This approach outperforms both monotherapy with acetyl-

salicylic acid alone and in combination with clopidogrel. The administration of anticoagulants is warranted in patients having risk factors for stroke, no matter what the clinical type of AF (paroxysmal, constant, or persistent).

Until quite recently, oral anticoagulant therapy has implied the use of drugs from a group of vitamin K antagonists (VKAs), among which warfarin is at the forefront; however, the pharmacodynamic and pharmacokinetic features of the drug substantially complicate its practical application. The results of a number of large randomized controlled trials have shown that novel oral anticoagulants (NOACs) may be used along with VKAs in patients with non-valvular AF (i. e. in the absence of mitral stenosis or mechanical cardiac valvular prostheses). As compared with warfarin, NOACs have advantages: a much less interaction with foods and drugs and no need for continuous monitoring using coagulation tests and for drug dose adjustment (although the dose should be corrected in renal dysfunctions). When prescribing therapy with VKAs or NOACs, a risk for hemorrhagic complications should be defined. The patient should be informed of the advantages and disadvantages of each therapy option in order to take into account the real possibilities of safely maintaining the persistent coagulation level and the patients' choices. Prognosis and quality of life may be effectively influenced in an AF patient where physicians of all specialties understand each other well and know general approaches to treating these patients. A general practitioner plays a key role in the coordination of all actions.

**Key words:** atrial fibrillation, cardiac embolism risk, ischemic stroke, vitamin K antagonists, warfarin, novel oral anticoagulants, acetylsalicylic acid, anticoagulant therapy safety, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scale, HAS-BLED scale, left atrial appendage occluders

## Введение

Клиническая медицина развивается по пути все большей специализации, однако есть заболевания, с которыми приходится сталкиваться врачам разных специальностей. Пациент с фибрилляцией предсердий (ФП) может оказаться на приеме у кардиолога, терапевта или невролога (когда ишемический или криптогенный инсульт или когнитивная дисфункция — первые клинические проявления «немой» ФП), а при некоторых кардиоэмболиях — у хирурга. Когда врачи всех специальностей хорошо понимают друг друга и знают общие подходы к лечению больных с ФП, эффективное влияние на прогноз и качество жизни пациента вполне возможно. Однако ключевая роль в координации всех действий принадлежит терапевту широкого профиля или врачу общей практики.

ФП часто ассоциируется с различными сердечно-сосудистыми и другими заболеваниями. Например, хроническая сердечная недостаточность, с одной стороны, за счет различных механизмов создает субстрат для возникновения и поддержания аритмии, а с другой — сопровождается ФП снижением сердечного выброса на 5–15 %. Риск развития ФП неуклонно растет с возрастом, составляя 25 % на протяжении жизни у людей после 40 лет. У пожилых людей это заболевание встречается с частотой 10–15 %, тогда как в общей популяции данный показатель составляет 1–2 % [1–5].

Не представляя в большинстве случаев угрозы жизни, ФП может иметь крайне неблагоприятные медицинские и социальные последствия при неверном выборе тактики лечения больного.

В последние годы стратегию ведения пациента с ФП рассматривали во многих клинических руководствах и рекомендациях, как международных, так и национальных [1–4]. Общепринятые цели лечения больного — уменьшение симптомов, обусловленных аритмией, и профилактика возможных осложнений ФП, что достигается путем назначения адекватной анти-тромботической терапии, эффективного контроля частоты желудочковых сокращений и лечения сопут-

ствующих заболеваний. Комплекс этих методов способен дать достаточный симптоматический эффект, однако только своевременная и правильно выбранная анти-тромботическая терапия оказывает положительное влияние на прогноз пациентов с ФП.

## Тромбоэмболические осложнения

ФП ассоциируется с повышением смертности, частоты кардиоэмболий, в первую очередь — ишемического инсульта, риск которого при наличии ФП у больных повышается в 5–7 раз по сравнению с лицами тех же демографических групп с синусовым ритмом согласно Фремингемскому исследованию и другим данным. При этом риск развития инсульта и других кардиоэмболий не зависит от формы ФП (пароксизмальная, постоянная или персистирующая) [6–10].

У больных с ФП тромб в основном образуется в левом предсердии, при этом более 90 % тромбов локализованы в его ушке [11, 12]. Анатомические особенности ушка левого предсердия: 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.

Установлено, что наличие ФП взаимосвязано с активацией системы свертывания крови, повышением агрегационной способности клеток крови, дисфункцией эндотелия. По данным метаанализа N. Wu и соавт., наличие у пациента ФП достоверно ассоциируется с повышением уровней циркулирующего тромбоцитарного фактора 4, бета-тромбоглобулина, Р-селектина, D-димера, фибриногена, фактора Виллебранда и некоторых других маркеров тромбообразования [13].

Для снижения риска развития инсульта и других кардиоэмболий пациентам с ФП всегда назначаются препараты, обладающие анти-тромботическим действием. Было показано, что для профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП наиболее эф-

фективны антикоагулянты, что, по-видимому, связано с тем, что ключевое значение для тромбообразования в ушке левого предсердия имеет гуморальное звено гемостаза.

Препараты, влияющие на тромбоцитарное звено гемостаза, недостаточно эффективно снижают риск развития инсультов при ФП. Так, по данным мета-анализа R.G. Hart и соавт., ацетилсалициловая кислота (АСК) недостоверно снижает риск развития инсульта по сравнению с плацебо, в то время как варфарин на 64 % эффективнее плацебо и на 38 % — чем АСК [14]. Результаты исследования ACTIVE-W показали, что варфарин на 40 % эффективнее комбинации АСК и клопидогрела [15].

### Особенности применения варфарина

Несмотря на то, что терапия варфарином высокоэффективна, ряд особенностей фармакодинамики и фармакокинетики препарата существенно осложняют 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 пациентов, у которых МНО было в целевом диапазоне более 65 % времени [15]. Поддержание оптимальных значений МНО в амбулаторных условиях — сложная проблема даже в тех случаях, когда больные, получающие варфарин, находятся под постоянным наблюдением врачей, например при проведении клинических исследований. Анализируя данные 7 рандомизированных исследований, J.G. Cleland и соавт. отметили, что у 1/3 больных с ФП антикоагулянтная активность (по величине протромбинового индекса или МНО) была ниже целевой, а у 5–15 % — выше [16]. Аналогичное наблюдение Е.М. Hylek и соавт. показало, что среди больных с неклапанной ФП, которых наблюдали в специальных клиниках, значения МНО были субтерапевтическими (< 2,0) в 48 % и превышали терапевтический уровень в 18 % случаев. Лишь 34 % значений МНО были в терапевтических пределах (от 2,0 до 3,0) [17]. 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 обладали бы стабильной фармакокинетикой и фармакодинамикой и не требовали контроля степени антикоагуляции. В результате этих поисков в реальной клинической практике появилась группа новых пероральных антикоагулянтов (НПОАК), 3 из которых одобрены к применению в нашей стране у больных с ФП: апиксабан, дабигатрана этексилат и ривароксабан.

В отличие от АВК, которые блокируют образование нескольких факторов свертывания крови (факторы II, VII, IX и X), НПОАК блокируют активность 1-го этапа коагуляции. Дабигатрана этексилат (далее — дабигатран) — прямой ингибитор тромбина, а апиксабан и ривароксабан ингибируют фактор Ха свертывания крови. По сравнению с варфарином НПОАК меньше взаимодействуют с пищевыми продуктами и лекарственными препаратами, при их применении отсутствует потребность в постоянном мониторинге с использованием коагуляционных тестов; нет также необходимости в подборе дозы (хотя требуется коррекция дозы при нарушениях функции почек).

Клиническая эффективность и безопасность апиксабана, дабигатрана и ривароксабана была изучена в рандомизированных клинических исследованиях, в которых их сравнивали с варфарином: ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF [18–20]. Результаты исследования RE-LY, проходившего в 44 странах, в том числе и в 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 число геморрагических осложнений [19]. В крупном многоцентровом исследовании ARISTOTLE (18 201 пациент из 39 стран) было продемонстрировано, что апиксабан по сравнению с варфарином статистически значительно снижает риск инсульта и системной эмболии на 21 %, риск развития крупных кровотечений — на 31 % и риск смерти от всех причин — на 11 % [18]. 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, эффективность и безопасность апиксабана была подтверждена и по отношению к монотерапии АСК в отдельном рандомизированном исследовании AVERROES [21].

В исследование с ривароксабаном (ROCKET-AF) для сравнения с исследованиями других новых антикоагулянтов (RE-LY и ARISTOTLE) включали пациентов более старшего возраста и с более высоким риском развития инсульта (средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> > 3), при этом ривароксабан даже в этой группе продемонстрировал не меньшую, чем варфарин, эффективность и безопасность [20].

Еще один перспективный НПОАК — 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 ишемических инсультов и других кардиоэмболий, при этом статистически ощутимо эффективнее в снижении количества геморрагических осложнений и кардиоваскулярной смерти по сравнению с варфарином [22].

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

#### Оценка риска развития инсульта

Таким образом, терапия АВК и НПОАК обладает хорошей доказательной базой в плане профилактики ишемического инсульта и других кардиоэмболий у больных с ФП. Однако при применении антикоагулянтов врач может сталкиваться с рядом прикладных вопросов, связанных с безопасностью проводимой терапии, и решение о ее назначении принимается после оценки риска развития инсульта у каждого пациента. По результатам систематизированного анализа факторов, предрасполагающих к возникновению ишемического инсульта, выяснили, что самые значимые из них: возраст, артериальная гипертензия, ранее перенесенный инсульт / транзиторная ишемическая атака (ТИА), сахарный диабет и систолическая дисфункция левого желудочка [23, 24]. Идентификация факторов риска развития инсульта привела к разработке различных клинических шкал по оценке вероятности его развития. Наиболее простой, удобной и чаще всего применяемой до недавнего времени была шкала CHADS<sub>2</sub> [25], согласно которой при наличии сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, возраста ≥ 75 лет, сахарного диабета пациенту присваивался 1 балл, а за перенесенный ранее инсульт или ТИА добавляли 2 балла.

В 2010 г. CHADS<sub>2</sub> была модифицирована, и новая шкала получила название CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (табл. 1). В ней все факторы риска были разделены на 2 категории: «большие», «стоимостью» в 2 балла (инсульт/ТИА в анамнезе и возраст ≥ 75 лет), и «не большие клинически значимые», каждый из которых оценивается в 1 балл: сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, женский пол, возраст 65–74 года и наличие сосудистого заболевания (например, перенесенный инфаркт миокарда) [26]. Общая сумма баллов

Таблица 1. Шкала стратификации риска CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (адаптировано из [26])

Фактор риска		Баллы
C	Сердечная недостаточность / систолическая дисфункция левого желудочка (фракция выброса < 40 %)	1
H	Артериальная гипертензия	1
A <sub>2</sub>	Возраст > 75 лет	2
D	Сахарный диабет	1
S <sub>2</sub>	Инсульт или ТИА в анамнезе	2
V	Сердечно-сосудистая патология (перенесенный инфаркт миокарда, атеросклеротическая бляшка в аорте, заболевание периферических артерий)	1
A	Возраст 65–74 года	1
Sc	Женский пол	1

по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc определяет необходимость в постоянной антикоагулянтной терапии: 0 баллов — низкий риск (можно не проводить медикаментозную профилактику или назначить АСК); 1 балл — умеренный риск (можно выбирать между назначением АСК и оральных антикоагулянтов, при этом 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, антикоагулянтная терапия должна быть назначена вне зависимости от количества баллов по шкале риска инсульта и ограничена в таких случаях назначением АВК, а новые антикоагулянты таким пациентам назначаться не могут [1–3].

#### АСК при фибрилляции предсердий

Следует отметить, что рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) 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 антитромботическую терапию не рекомендуют, а при 1 балле предпочтение отдается антикоагулянтам (в особенности новым). В рекомендациях же Американской коллегии кардиологов (ACC) и Американской кардиологической ассоциации (АНА) традиционные позиции АСК сохранены, и она может назначаться при наличии 1 балла [4].

В реальной клинической практике АСК достаточно широко применяется в качестве антитромботической терапии у пациентов с ФП, несмотря на имеющиеся рекомендации об ограничении ее использования. Снижение риска ишемического инсульта и системных



эмболий при применении АСК сопоставимо с эффективностью препарата у больных 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. Поэтому ниша антитромбоцитарных препаратов сегодня ограничена случаями непереносимости всех режимов пероральной антикоагулянтной терапии.

### Безопасность антикоагулянтной терапии

Согласно обновленным отечественным и зарубежным рекомендациям показания к назначению пероральных антикоагулянтов больным с ФП существенно расширились в последнее время и их определяют не формой фибрилляции (пароксизмальная, персистирующая или постоянная), а риском по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Однако закономерным следствием системной гипокоагуляции становится проблема риска сопутствующих кровотечений. В каждом конкретном случае необходимо оценивать соотношение рисков инсульта и серьезного кровотечения, особенно внутричерепного.

Риск кровотечений также оценивается в соответствии с клиническими шкалами, но чаще всего в настоящее время используется шкала HAS-BLED (табл. 2) [27]. Если у пациента количество баллов по этой шкале  $\geq 3$ , его относят к группе с высоким риском развития кровотечений, однако это не должно рассматриваться как повод для полного отказа от терапии антикоагулянтами. В первую очередь следует задуматься о возможностях воздействия на потенциально обратимые факторы (например, коррекция уровня артериального давления, уточнение необходимости назначения АСК или нестероидных противовоспалительных препаратов).

Если у пациента, находящегося на антикоагулянтной терапии, развивается кровотечение, первоочередная задача — найти и по возможности устранить причину. 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 К1 (в России не зарегистрирован); предшественник же витамина К (Викасол), имеющийся в России, действует очень медленно и потому в качестве антидота применен быть не может; свежемороженая плазма (требуется большой объем плазмы — 15 мл/кг массы

Таблица 2. Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED (адаптировано из [27])

Фактор риска		Баллы
H	Гипертензия (систолическое артериальное давление > 160 мм рт. ст.)	1
A	Нарушение функции печени или почек (диализ, креатинин > 200 ммоль/л, цирроз печени, билирубин более чем в 2 раза выше нормы в сочетании с повышением активности аспартатамино-трансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы)	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение (кровотечение в анамнезе или предрасположенность к нему (анемия, тромбоцитопения))	1
L	Лабильное МНО (нестабильное/высокое МНО или целевое МНО < 60 % времени)	1
E	Возраст > 65 лет	1
D	Лекарства или алкоголь (аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты, злоупотребление алкоголем)	1 или 2

тела, что опасно в плане перегрузки объемом и длительно по времени введения), но предпочтение лучше отдать концентрату факторов протромбинового комплекса (ограничение — высокая стоимость препарата). Если кровотечение возникло на фоне приема дабигатрана, лучше выбрать концентрат факторов протромбинового комплекса; возможно введение активированного фактора VII. При тяжелом и угрожающем жизни кровотечении дабигатран можно 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 фактора Ха (апиксабана и ривароксабана) в настоящее время разрабатывается специфический антидот — r-антидот, или андексанет альфа, который прошел II фазу клинических испытаний и получил статус препарата с ускоренной процедурой регистрации в Управлении по санитарному контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). В настоящее время идет исследование III фазы RE-VERSE антидота для дабигатрана — моноклонального антитела идаруцизумаб. Данный препарат также имеет особый статус FDA [28].

Необходимо отметить, что несмотря на отсутствие в настоящее время официально одобренного антидота, как преимущество НПОАК перед варфарином в случае развития кровотечений можно назвать 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 % за это же время. Наиболее часто это проявляется в первые 3 мес после начала использования АВК, причем особенно опасен первый месяц от начала подбора дозы [29, 30]. По данным крупных клинических исследований все НПОАК имеют преимущество перед варфарином в отношении снижения частоты внутричерепных кровотечений, но одновременный прием дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза в сутки и ривароксабана повышает относительный риск кровотечений из желудочно-кишечного тракта [18–20].

### Окклюдеры ушка левого предсердия

Проблема системной гипокоагуляции и риск кровотечений стимулируют поиск новых подходов к уменьшению риска ишемического инсульта и других кардиоэмболий у больных с ФП. Одно из перспективных направлений — создание устройств, способных малоинвазивно изолировать полость ушка левого предсердия от системного кровотока. При успешном проведении операции и неосложненном течении постоперационного периода риск ишемического инсульта значительно снижается, однако процедура имплантации окклюдирующего устройства в ушко левого предсердия сопряжена с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений [31, 32]. Новизна метода и небольшой период наблюдения за пациентами пока не позволяют определить точное место окклюдирующих устройств в профилактике инсульта и других кардиоэмболий при ФП. Необходимо создание большей по объему доказательной базы для уточнения места данного метода в профилактике кардиоэмболий, которое пока ограничено группой больных с противопоказаниями к длительной антикоагулянтной терапии [1].

### Реальная клиническая практика

Интегральной шкалы, позволяющей оптимально соотнести пользу от назначения антикоагулянтной терапии больному с ФП и риск кровотечений, в настоящий момент не существует. По-видимому, это одна из причин того, что врачи РФ не часто соблюдают клинические рекомендации по назначению антикоагулянтной терапии больным с ФП в реальной клинической практике [33].

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 конечном итоге обеспечивают увеличение средней продолжительности жизни пациентов с ФП, сокращают затраты на лечение сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с АСК и варфарином, требуют меньше средств для мониторинга МНО и оплаты ме-

дицинских услуг по сравнению с варфарином [34]. Возможно, доказательства экономической целесообразности повысят приверженность врачей РФ к соблюдению клинических рекомендаций по назначению антикоагулянтной терапии больным с ФП в реальной клинической практике.

### Заключение

Таким образом, в связи с большой распространенностью ФП и ее ассоциацией с увеличением смертности, частотой инсультов и других тромбоэмболических осложнений проблема своевременного назначения и адекватного выбора антикоагулянтной терапии для больного с ФП имеет чрезвычайную медицинскую и социальную значимость.

При выборе в пользу назначения варфарина и других АВК эффективность и безопасность терапии будет достаточной только при условии пребывания МНО в терапевтическом диапазоне достаточно долгое время (70 % и более). Этот аспект особенно важен в условиях российской клинической практики, когда согласно оценочным данным около 25 % пациентов с ФП не имеют возможности получать надлежащий контроль МНО [35].

В отношении снижения риска инсульта и других кардиоэмболий у пациентов с ФП эффективность дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки и апиксабана оказалась выше, чем у варфарина, а результативность дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки и ривароксабана сопоставима с действием варфарина. Апиксабан, дабигатран и ривароксабан следует применять наряду с варфарином для профилактики инсульта у больных с ФП только 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, чтобы учесть реальные возможности безопасного поддержания стабильного уровня антикоагуляции и предпочтения пациента.

НПОАК характеризует простота практического применения — ежедневный 1- или 2-кратный прием фиксированной дозы препарата. Для больного удобны и небольшая частота приема лекарств, и отсутствие пищевых ограничений. С позиций доказательной медицины показана высокая безопасность терапии НПОАК, при этом не требуется постоянного мониторинга с использованием коагуляционных тестов.

Для успешного влияния на прогноз больного с ФП у врачей различных специальностей должны быть единый взгляд и преемственность при назначении на неопределенно долгий срок антикоагулянтной терапии, когда для этого есть показания. Ключевая роль в координации всех действий, направленных на улучшение прогноза и качества жизни больного, принадлежит врачу общей практики или терапевту.

# ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК, ВНОА, ACCX (2012). [http://scardio.ru/content/Guidelines/FP\\_rkj\\_13.pdf](http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf). [Diagnostics and therapy of atrial fibrillation. Recommendations of All-Russian Scientific Society of Cardiologists, All-Russian Scientific Society of Arrhythmologists, Society of Cardiac Surgeons (2012). URL: [http://scardio.ru/content/Guidelines/FP\\_rkj\\_13.pdf](http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf). (In Russ.)].
2. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm A.J. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31(19):2369–429.
3. Camm A.J., 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(21):2719–47.
4. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. 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 D.M., Wang T.J., Leip E.P. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillations: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110(9):1042–6.
6. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22(8):983–8.
7. Hart R.G., Pearce L.A., Rothbart R.M. et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(1):183–7.
8. Hart R.G., Pearce L.A., Koudstaal P.J. 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(4):948–51.
9. Hohnloser S.H., 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. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(22):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(8):967–75.
11. Stoddard M.F., Dawkins P.R., Prince C.R., Ammass N.M. 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(2):452–9.
12. Blackshear J.L., Odell J.A. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996;61(2):755–9.
13. Wu N., Tong S., Xiang Y. et al. Association of hemostatic markers with atrial fibrillation: a meta-analysis and meta-regression. *PLoS One* 2015;10(4):e0124716.
14. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146(1):857–67.
15. ACTIVE Investigators, Connolly S.J., Pogue J. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360(20):2066–78.
16. Cleland J.G., Cowburn P.J., Falk R.H. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. *Eur Heart J* 1996;17(5):674–81.
17. Hylek E.M., Skates S.J., Sheehan M.A., 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.
18. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981–92.
19. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139–51.
20. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883–91.
21. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364(9):806–17.
22. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369(22):2093–104.
23. Hughes M., Lip G.Y., Guideline Development Group et al. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Tromb Haemost* 2008;99(2):295–304.
24. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69(6):546–54.
25. Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National registry of atrial fibrillation. *JAMA* 2001;285(22):2864–70.
26. 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;137(2):263–72.
27. 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 on atrial fibrillation. *Chest* 2010;138(5):1093–100.
28. Eubright J., Mousa S.A. Oral anticoagulants and status of antidotes for the reversal of bleeding risk. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015;21(2):105–14.
29. Gomes T., Mamdani M.M., Holbrook A.M. et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ* 2013;185(2):E121–7.
30. Hylek E.M., 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(21):2689–96.
31. Camm J.A., Colombo A., Corbucci G., Padeletti L. Left atrial appendage closure: a new technique for clinical practice. *Heart Rhythm* 2014;11(3):514–21.
32. Давтян К.В., Ткачева О.Н., Калемберг А.А., Корецкий С.Н. Первый опыт имплантации окклюдизирующих устройств в ушко левого предсердия с целью профилактики инсультов в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2014;10(3):307–11. [Davtyan K.V., Tkachyova O.N., Kalemberg A.A., Koretskiy S.N. First experience of implantation of occluding devices into the left atrial appendage to prevent strokes in the state research center of preventive medicine. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii* = Rational pharmacotherapy in cardiology 2014;10(3):307–11. (In Russ.)].
33. 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.Y., Voronina V.P., Drozdova L.Y. Health and education of a doctor: Two components of success. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii* = Rational pharmacotherapy in cardiology 2010;6(1):73–6. (In Russ.)].
34. Dorian P., Kongnakorn T., 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(28):1897–906.
35. Белоусов Ю.Б., Явлов И.С., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Анализ прямых затрат, ассоциированных с применением варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2011;7(5):561–6. [Belousov Y.B., Yavelov I.S., Belousov D.Y., Afanasyeva E.V. Analysis of direct costs associated with application of warfarin of patients with atrial fibrillation. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii* = Rational pharmacotherapy in cardiology 2011;7(5):561–6. (In Russ.)].