

# Пациент с фибрилляцией предсердий на амбулаторном приеме у терапевта

Верткин А. Л., Алгиян Е. А.

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова. Москва, Россия

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее актуальных проблем внутренней медицины. Прежде всего, это связано с ее тяжелыми тромботическими осложнениями, такими как инсульт, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, что ведет к большим медико-экономическим последствиям. Наиболее значимыми в этой связи являются выявление прогностически важных факторов риска, а также эффективная и безопасная длительная антикоагулянтная профилактика. Центральным звеном в этом вопросе служит амбулаторный этап ведения пациентов. В настоящее время наибольший интерес представляет класс, так называемых,

новых пероральных антикоагулянтов, имеющих много преимуществ перед непрямыми антикоагулянтами.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, инсульт, антитромботическая терапия, новые пероральные антикоагулянты, факторы риска тромботических осложнений, ривароксабан.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13 (1): 69–81

Поступила 19/02–2014

Принята к публикации 21/02–2014

## Atrial fibrillation patients at the ambulatory visit to the internal medicine specialist

Vertkin A. L., Algiyan E. A.

A. I. Evdokimov Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Atrial fibrillation (AF) is one of the most pertinent problems in internal medicine, primarily due to its severe thrombotic complications, such as stroke, myocardial infarction, pulmonary artery and thromboembolism, and their medical and economic consequences. This emphasises the importance of the detection of risk factors relevant to prognosis and of the effective and safe long-term preventive treatment with anticoagulants, particularly for ambulatory patients. At the moment, the focus is on the

so-called new oral anticoagulants which demonstrate a range of benefits, compared to indirect anticoagulants.

**Key words:** atrial fibrillation, coronary heart disease, stroke, antithrombotic therapy, new oral anticoagulants, thrombosis risk factors, rivaroxaban.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (1): 69–81

АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярные гепарины, НОАК — новые пероральные антикоагулянты, НФГ — нефракционированный гепарин, ОАК — пероральные антикоагулянты, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

*“Эпидемии подобны серьезным предупреждающим знакам, по которым истинный государственный деятель способен понять, что эволюция нации нарушена до такой степени, когда ее дальнейшее игнорирование, даже при беспечной политике, непозволительно”.*

*Р. Вирхов*

В начале этой статьи авторы ставят вопросы: какова роль врача участковой поликлинической службы в ведении пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП)? Насколько важны и необходимы представления о факторах риска (ФР) тромботических осложнений и ишемических исходов, прогнозировании осложнений, эффективности современной фармакотерапии при ФП? Попыта-

емся вместе разобраться и ответить на эти вопросы. Помочь в этом смогут данные мировой литературы и статистики, известные клинические рекомендации, а также собственный опыт в ведении таких пациентов.

Начнем повествование и познакомим читателя с работы участкового терапевта в поликлинике. В течение года из почти 45 тыс. обращений за амбулаторной медицинской помощью по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) большая половина (>11 тыс. пациентов) приходится на участковый прием и еще 10% — на вызовы врача на дом (рисунок 1). Среди причин обращений практически 50% составляют различные формы ишемической болезни сердца (ИБС). Среди них (рисунок 2) боль-

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: elenaalgiyan@gmail.com; kafedrakf@mail.ru

[Верткин А. Л. — д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Алгиян Е. А. — ассистент кафедры].

ные со стабильной стенокардией, наиболее эффективным и современным методом лечения которых являются кардиохирургические пособия, остальные — пациенты с ФП, в т.ч. на фоне постинфарктного кардиосклероза (ПИКС). На самом деле поводом для обращения, при выборочном анализе 100 пациентов на амбулаторном приеме у терапевта, у большинства являются перебои в области сердца (рисунок 3).

*Таким образом, к участковому терапевту в одну только поликлинику обращаются в течение года больные ССЗ 44531 раз, что составляет 43% от всех обращений. Поводом для этого служат почти в половине случаев перебои в области сердца. При этом почти 48% больных имеют документированную ИБС. По поводу ФП больные обращаются в течение года почти 2300 раз!*

**Фибрилляция предсердий: что мы знаем сегодня, а что нам кажется, что знаем**

По данным литературы ФП является наиболее распространенным видом нарушений ритма [1]. Ее частота увеличивается с возрастом и по мере прогрессирования атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ) [2], сахарного диабета (СД) [3]. ФП имеет место у 0,5% больных в возрасте <40 лет, у 25% пациентов в возрасте 40–70 лет и у 50% больных >70 лет [4]. По прогнозам количество пациентов с ФП удвоится в ближайшие 30 лет [5]. По данным Роттердамского эпидемиологического исследования ФП встречается чаще у мужчин, чем у женщин, хотя с увеличением возраста эта разница уменьшается [6].

Возникновение и течение ФП ассоциировано с различными патологическими процессами и заболеваниями. Попробуем систематизировать эти состояния. Несомненно, каждый студент-медик как таблицу умножения знает правило “3 оз”: **атеросклероз, митральный стеноз и тиреотоксикоз**. Действительно, и по настоящее время эти 3 состояния являются наиболее распространенными причинами развития и прогрессирования ФП [7, 8]. Известно, что >20% подобных больных страдают ИБС, а поражение клапанного аппарата встречается у 30% пациентов с ФП. Нельзя переоценить роль АГ в возникновении, патогенезе ФП, а также утяжелении ее осложнений, таких как инсульт и системные эмболии. Различные типы кардиомиопатий, особенно алкогольного происхождения, также часто ассоциируются с ФП, в частности у молодых пациентов. СД и ожирение сопровождают течение ФП в 20% и 25% случаев, соответственно [8]. Следует указать на патогенетическую взаимосвязь возникновения ФП у пациентов с хроническими обструктивными болезнями легких и синдромом ночного апноэ. У 10–15% пациентов с ФП также выявляется хроническая болезнь почек, что зачастую усугубляет течение

болезни и ограничивает применение антитромботических препаратов.

Что же общего среди всех этих состояний и что определяет их патогенетическую взаимосвязь с ФП? Очевиден механизм нарушения электрических процессов в результате ремоделирования миокарда. Результаты патологоанатомических исследований подтверждают это. При гистологическом исследовании ткани предсердий умерших пациентов с ФП часто находили следующие изменения (рисунок 4):

- дистрофические изменения кардиомиоцитов, гипертрофия кардиомиоцитов (рисунок 4, а-б);
- очаговый и диффузный фиброз, эндомиокардиальный фиброз, крупные разрастания зрелой волокнистой соединительной ткани по ходу межмышечных пространств и в периваскулярных пространствах (рисунок 4, в-г);
- липоматоз, склероз и гиалиноз стенок артерий (рисунок 4, д).

ФП рассматривают предиктором смерти пожилых пациентов и инвалидизации молодых больных [9]. ФП имеет место у каждого третьего пациента с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [10], у каждого четвертого с ишемическим инсультом (ИИ), у каждого пятого с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) и у каждого десятого, перенесшего инфаркт миокарда (ИМ) [11]. ФП сопряжена с рядом неблагоприятных исходов: дисфункция левого желудочка (ЛЖ), смерть, инсульт и другие тромботические осложнения, более частые госпитализации, ухудшение качества жизни. Даже при отсутствии других известных ФР, наличие ФП увеличивает риск смерти вдвое [12]. Каждый пятый пациент, перенесший инсульт, имеет ФП, а ожидаемый риск развития ИИ у пациентов с ФП без других ФР, составляет 5% в год [13].

Согласно данным ВОЗ инсульт случается ежегодно у 15 млн. людей, и является причиной смерти 10% населения в мире, что составляет ~5,7 млн. человек. ~50% всех кардиоэмболических инсультов ассоциировано с неклапанной ФП [14]. Выходит, что неправильная или несвоевременная профилактика тромботических осложнений ФП служит виной половины всех инсультов? И как тогда ответить на главный вопрос, что ФП — это незначимая проблема?

Подтверждением представленных в работе данных являются собственные результаты проведенных аутопсий в 2011г среди всех пациентов, умерших от инсульта (n=198) в многопрофильном стационаре г.Москвы. При этом оказалось, что 43% имели ФП неклапанного происхождения. Причем повторный инсульт встречался достоверно чаще у пациентов с ФП, что увеличивает значимость не только первичной, но и вторичной профилактики инсульта у данной категории пациентов (Верткин А.Л. и др., 2012). Известно, что половина пациентов с инсультом в исходе ФП умирают в течение первого года

Таблица 1

Исходы пациентов с ФП	
Исход	Выраженность исхода у пациентов с ФП
Смерть	Риск смерти увеличен вдвое
Инсульт (включая геморрагический и внутримозговое кровоизлияние)	Риск инсульта увеличен; инсульт у пациентов с ФП протекает тяжелее и с большей инвалидизацией
Госпитализации	У пациентов с ФП частые госпитализации, что ухудшает качество жизни
Качество жизни	Этот параметр варьирует. Иногда ФП не меняет качество жизни, иногда сильно угнетает (ощущение перебоев и учащенного сердцебиения, снижение физической активности и выносливости, повторные госпитализации)
Дисфункция ЛЖ	Иногда не выражена, а иногда приводит к тяжелой СН

после перенесенного нарушения мозгового кровообращения [14]. По данным Фремингемского исследования инсульт, ассоциированный с ФП, приводит к более тяжелой инвалидизации больных, как в остром периоде, так и в течение последующих 12 мес. (рисунок 5) [4, 14].

ФП ассоциирована со многими неблагоприятными исходами, такими как смерть, инсульт и другие тромботические осложнения, повторные госпитализации и ухудшение качества жизни (таблица 1) [1].

Таким образом, частота ФП увеличивается с возрастом и по мере прогрессирования атеросклероза, АГ, СД. ФП имеет место у 0,5% больных в возрасте <40 лет, у 25% — 40–70 лет и у 50% >70 лет. ФП имеет место у каждого третьего пациента с ХСН, у четвертого — перенесшего ИИ, у пятого — с ТЭЛА и у десятого — с ПИКС.

#### Интрига поликлиники 2014: известные рекомендации по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий и реальная практика

Основной интригой поликлиники 2014 является примерная схема динамического наблюдения за лицами, подлежащими диспансеризации у врача-терапевта и специалистов терапевтического профиля. В этой схеме представлены нозологические формы, требующие динамического наблюдения, частота наблюдения, осмотры врачами других специальностей, наименование и частота лабораторных и других диагностических исследований, основные лечебно-оздоровительные мероприятия, критерии эффективности диспансеризации и др. Однако, в перечень нозологий и состояний или синдромов: АГ, ПИКС, хроническая ИБС, кардиомиопатии, боли в грудной клетке, изменения на ЭКГ без клинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы, гипертрофия миокарда неясного генеза, ФП не входит. Справедливости ради следует отметить, что в итоге в декабре 2012г (приказ

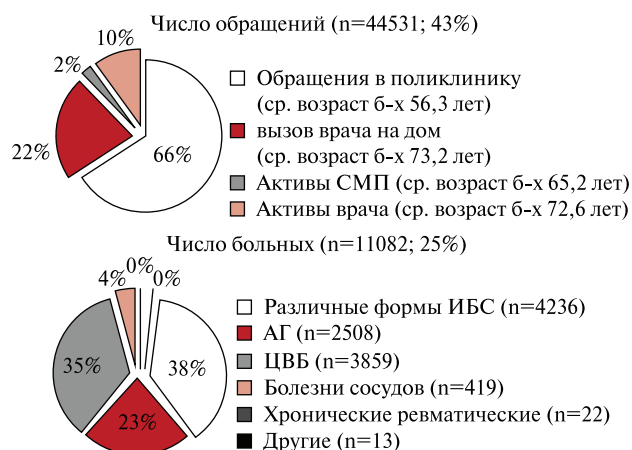


Рис. 1 Число пациентов с ССЗ и их обращений к терапевту.

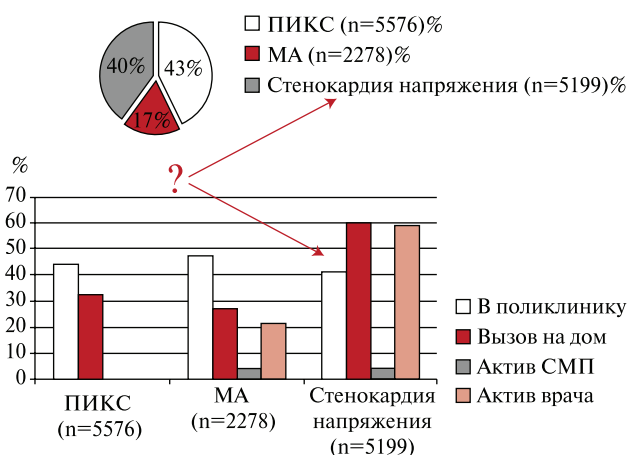


Рис. 2 Обращения больных ИБС за год (n=13053).

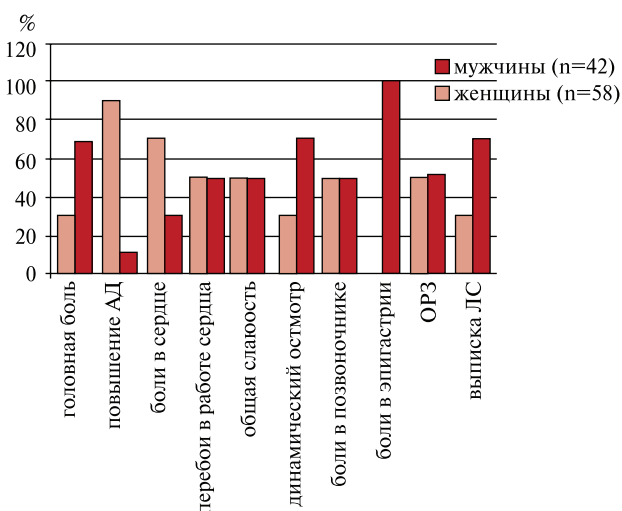


Рис. 3 Повод обращения к терапевту больных ССЗ (n=100).

№ 1344н от 21 декабря 2012г) ФП была включена, но только в следующей редакции: “фибрилляция предсердий (формы) на фоне эффективной антиаритмической терапии и с эффективным контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) на фоне приема лекарственных препаратов”. Получается, болезнь, которая



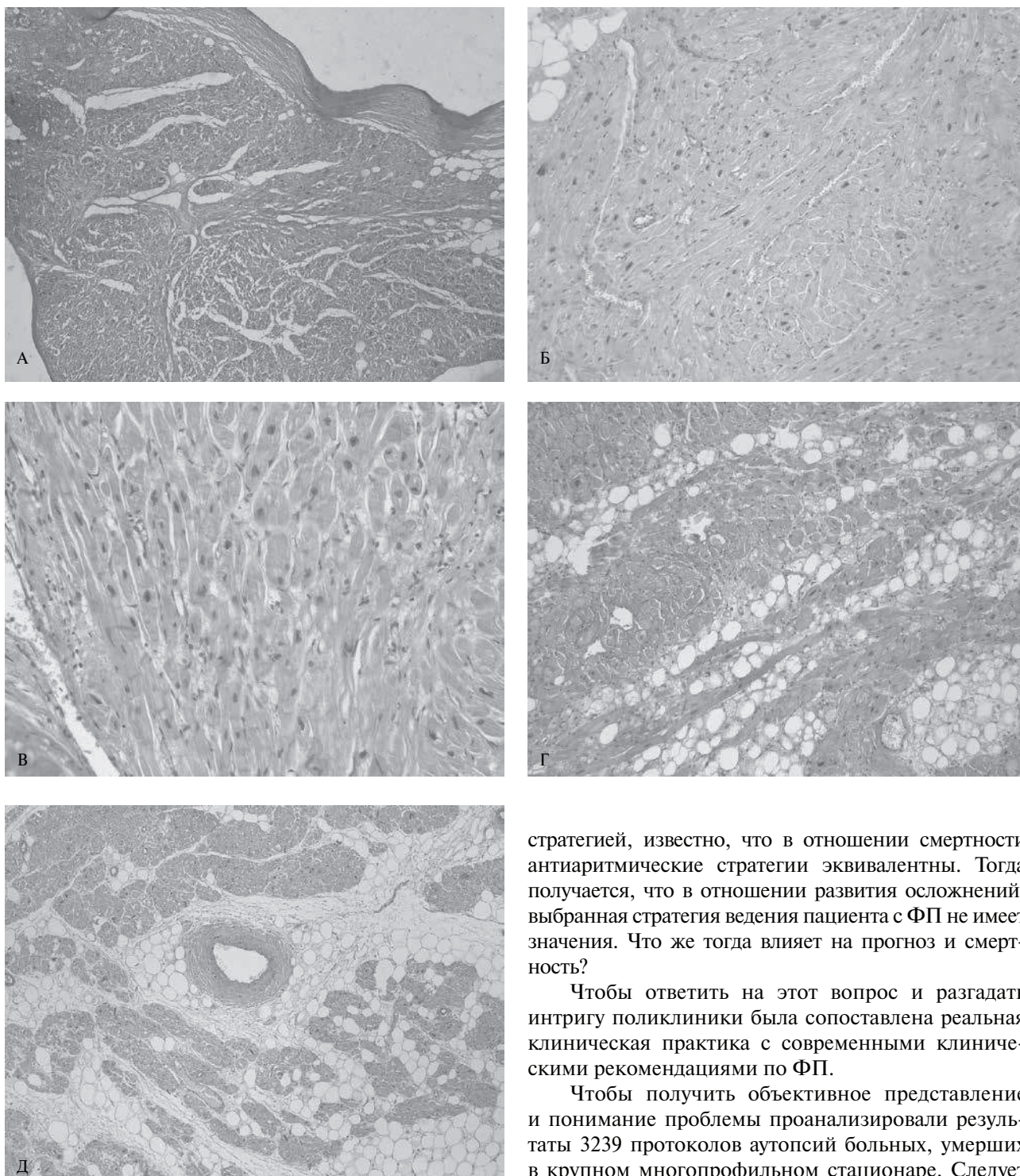


Рис. 4 Гистологические изменения предсердий при ФП.

априори имеет негативный прогноз, рассматривается только через призму эффективного контроля ЧСС (!?).

Рекомендации по ведению пациентов с ФП оговаривают варианты антиаритмической стратегии: “контроль над ритмом” и “контроль над ЧСС”. Несмотря на различные оценки частоты исходов, наступающих у пациентов с ФП, получающих антиаритмическую терапию в соответствии с избранной

стратегией, известно, что в отношении смертности антиаритмические стратегии эквивалентны. Тогда получается, что в отношении развития осложнений, выбранная стратегия ведения пациента с ФП не имеет значения. Что же тогда влияет на прогноз и смертность?

Чтобы ответить на этот вопрос и разгадать интригу поликлиники была сопоставлена реальная клиническая практика с современными клиническими рекомендациями по ФП.

Чтобы получить объективное представление и понимание проблемы проанализировали результаты 3239 протоколов аутопсий больных, умерших в крупном многопрофильном стационаре. Следует подчеркнуть, что среди причин исходов у 1566 (48,4%) были острые и хронические ССЗ. При этом частота ФП (пароксизмальная, персистирующая, постоянная) у этих больных составила 27% (n=423).

Таким образом, каждый третий больной с ССЗ имеет ФП. Среди них в 66% случаев ФП наблюдалась у женщин, в 15% (n=63) — с сопутствующим ожирением, в 28% (n=118) — СД 2 типа, в 49% (n=207) — хронические обструктивные болезни легких, в 17% (n=72) — доброкачественной гиперплазией предстательной железы, в 83% (n=351) — АГ, в 23% (n=97) —

желчнокаменная болезнь. Все это свидетельствует о том, что больные с ФП — это пациенты с коморбидной патологией, причем общее число заболеваний составило >4 (рисунок 6).

Из 423 больных с ФП у 34% (n=145) наблюдалась ХСН, у 14% (n=58) — гипохромная анемия, у 22% (n=94) — пневмония, у 15% (n=63) — острые эрозии и язвы желудочно-кишечного тракта, у 27% (n=114) — ХПН, у 30% (n=127) — отек легких, у 64% (n=269) — отек головного мозга. Отдельно следует упомянуть, что в 68% (n=288) случаев у больных с ФП имели место тромботические осложнения различной локализации. Среди них в 67% (n=194) диагностированы первичный и повторный ИИ. В 3% (n=9) случаев инфаркт головного мозга сочетался с ИМ, а в 45% (n=87) случаев — с ТЭЛА.

Следующим шагом в оценке масштабов проблемы ФП была предпринята попытка создать реестр амбулаторных пациентов с ФП. Для этого была разработана индивидуальная регистрационная карта больного ФП, в которой отмечались основные ФР, анамнестические данные, гемодинамические показатели, лабораторные маркеры, назначенные лекарственные препараты, а также шкалы оценки риска тромботических и геморрагических событий.

При оценке 323 карт больных с ФП, первое, что обращает на себя внимание — это диссонанс высокого исходного риска тромботических осложнений и неадекватной антитромботической терапии, проводимой на амбулаторном этапе. Среди 323 пациентов постоянно наблюдаются в поликлинике 185 (57%) больных. У подавляющего большинства из них была диагностирована АГ, реже встречались СД типа 2, хронические обструктивные болезни легких и ожирение (рисунок 7). У 223 отмечена ХСН, 93 — уже перенесли инсульт и 82 — ИМ.

Таким образом, ФП в ~ 70% обуславливает развитие тромботических осложнений, из которых самым частым (67%) является инсульт; в 45% инсульт сочетается с ТЭЛА.

**Таким образом, ФП определяется в 27% у умерших больных от ССЗ на фоне коморбидной патологии. При ФП почти в 70% развиваются тромботические осложнения, в т.ч. в 67% — инсульты и в 45% — ИМ в сочетании с ТЭЛА.**

В 2010г Европейское общество кардиологов опубликовало Рекомендации по ведению пациентов с ФП. Однако спустя 2 года в 2012г были опубликованы новые, пересмотренные рекомендации, а также рекомендации Российского кардиологического общества. Такое скорое обновление рекомендаций обусловлено появлением новых лекарственных препаратов из класса антикоагулянтов *per os* и публикациями результатов крупных, клинических исследований по их применению.

Поскольку ФП является самостоятельным ФР тромботических событий, то необходимо более

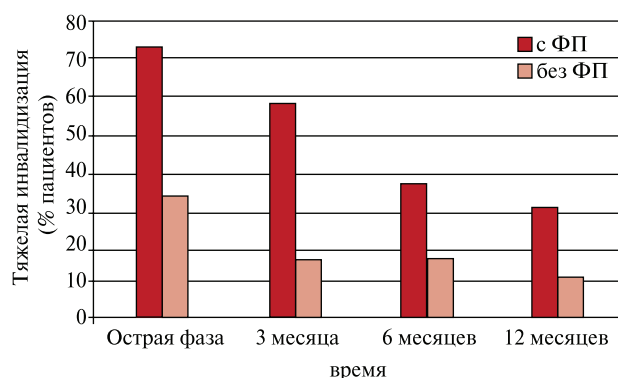


Рис. 5. Исходы у пациентов с инсультом.

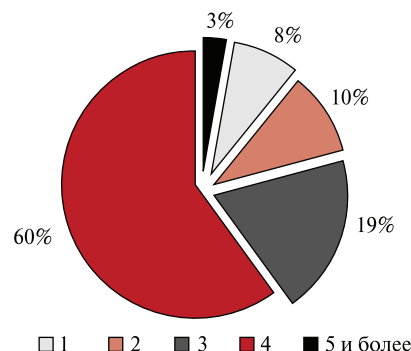


Рис. 6. Количество сопутствующих заболеваний на одного “сосудистого” больного с ФП (число аутопсий — 323).

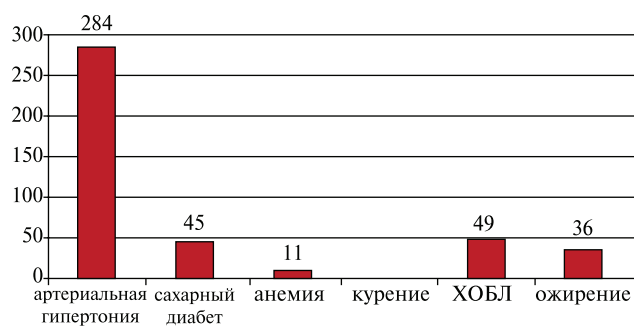


Рис. 7. ФР и сопутствующие заболевания у амбулаторных пациентов с ФП (n=323).

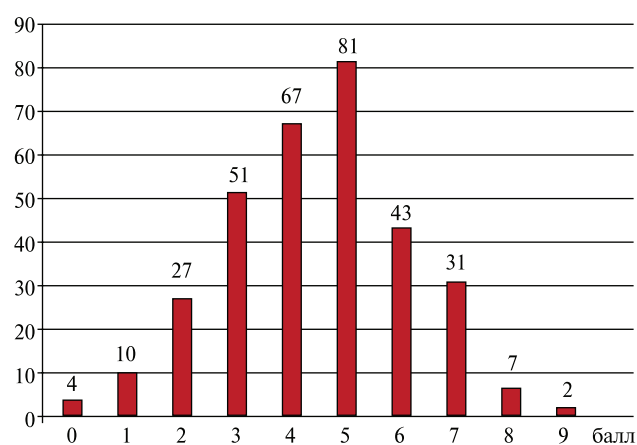


Рис. 8. Риск развития тромботических осложнений (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) у кардиологических больных с ФП (число аутопсий — 323).

Таблица 2

Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

C (Congestive heart failure)	СН	1 балл
H (Hypertension)	АГ	1 балл
A (Age >75)	Возраст > 75	2 балла
D (Diabetes)	СД	1 балл
S (Stroke or TIA)	Перенесенный инсульт или ТИА	2 балла
V (Vascular disease)	Сосудистые заболевания	1 балл
A (Age 65–74)	Возраст 65–74	1 балл
S (female Sex category)	Женский пол	1 балл

Таблица 3

Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и рекомендации по выбору антитромботической терапии

Категория риска	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score	Рекомендованная антитромботическая терапия
Нет ФР (включая женщин < 65 лет с изолированной ФП)	0	Антитромботическая терапия не показана
1 ФР	1	Антикоагулянты per os
≥ 2 ФР	≥ 2	Антикоагулянты per os

тщательно проводить стратификацию риска инсульта с позиций других факторов. Результатом наиболее известных когортных исследований AFI (Atrial Fibrillation Investigators) и SPAF (Stroke Prevention Atrial Fibrillation) стала шкала оценки риска тромботических осложнений у пациентов с ФП — CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (C — congestive heart failure, H — hypertension, A — age >75, D — diabetes, S — stroke or TIA, V — vascular disease, A — age 65–74, S — female sex category) [15] (таблица 2). Для оценки используется сумма баллов для конкретного пациента.

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% [15]. Подсчитав полученные баллы по наличию ФР, можно легко определиться с рекомендованной в данном случае терапией (таблица 3). Так, согласно рекомендациям назначение тромбопрофилактики производится в соответствии с данными, представленными в этой таблице.

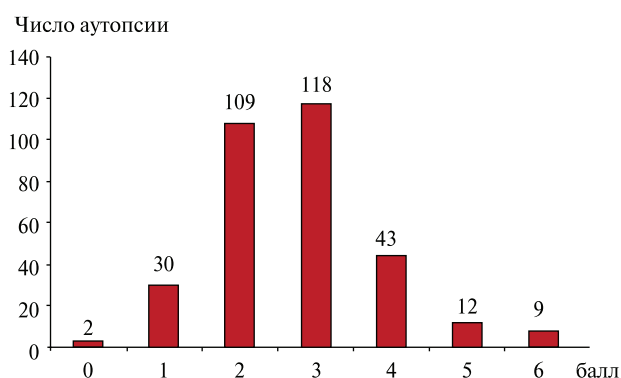


Рис. 9 Риск развития геморрагических осложнений (HAS-BLED) у кардиологических больных с ФП (число аутопсий — 323).

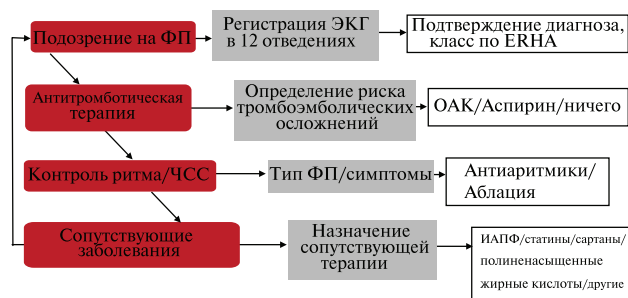
Любая антитромботическая терапия сопряжена с риском развития геморрагических событий. Но как оценить опасность кровотечения? Как поставить эти две большие проблемы на чашу весов и понять, что превалирует? Для оценки риска таких осложнений была также создана шкала, которая называется HAS-BLED (H — hypertension, A — abnormal liver and renal function, S — stroke, B — bleeding, L — labile INRS, E — elderly, D — drugs or alcohol) (таблица 4) [16].

Каждое итоговое значение баллов представляет из себя определенный и подсчитанный на 1 тыс. человек риск развития как тромбоза, так и кровотечения (таблица 5).

Ретроспективно были проанализированы истории болезней 323 пациентов, умерших в стационаре и имевших ФП. Большая часть больных имела высокий риск тромботических осложнений и, следовательно, требовала назначения антитромботической терапии (рисунок 8).

Согласно рисунку 9 большинство пациентов с ФП имели средний и высокий риск кровотечений.

Таким образом, алгоритм ведения пациентов с ФП в соответствии с рекомендациями схематично можно представить следующим образом:



Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.



Таблица 4

## HAS-BLED — шкала оценки риска кровотечения у пациентов с ФП

АГ	1 балл
Снижение функции почек: диализ, пересадка, ХПН	1 балл
Заболевание печени: цирроз, повышенные ферменты, билирубин в 2 раза больше нормы	1 балл
Инсульт в анамнезе	1 балл
Кровотечение в анамнезе	1 балл
Нестабильный уровень МНО	1 балл
Возраст $\geq 65$ лет	1 балл
Прием препаратов, способствующих кровотечению (антитромбоцитарные, НПВС)	1 балл
Прием алкоголя	1 балл

Примечание: ХПН — хроническая почечная недостаточность, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

Таблица 5

Соотношение риска тромбоза и кровотечения в зависимости от суммы баллов по шкалам CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc или HAS-BLED

Баллы по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc или HAS-BLED	Риск инсульта (%)	Риск кровотечения (%)
0	0,78	1,13
1	2,01	1,02
2	3,71	1,88
3	5,92	3,74
4	9,27	8,7
5	15,26	12,5
6	19,74	
7	21,50	
8	22,38	
9	23,64	

Изучив клинические рекомендации, вновь вернемся в поликлинику. Был проведен небольшой социологический опрос 100 терапевтов разных участков поликлиник. 96% опрошенных встречаются с пациентами с ФП на амбулаторном приеме часто, либо очень часто. Однако, несмотря на это лишь 4% врачей знакомы и используют в своей практике обозначенные в рекомендациях шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED. Согласно опросу имеет место недооценка важности антитромботической терапии, а более половины уверены, что самым главным в ведении больных с ФП является восстановление синусового ритма (рисунок 10).

В 2007г проведен мета-анализ с включением 43 исследований, с участием ~ 36 тыс. пациентов, по данным которого антикоагулянты оказались эффективнее антиагрегантов в предотвращении инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП минимум на 40% при минимальном увеличении риска возникновения внутричерепного кровотечения [17].

Возвращаясь к ФП, при ретроспективном изучении 194 историй болезни умерших пациентов с ФП и ИИ в качестве антитромботической терапии подавляющее большинство получали антиагреганты: 91,1% при первичном ИИ и 95,7% при повторном ИИ. Парентеральные формы антикоагулянтов — нефракционированный гепарин (НФГ)

## Какие антитромботические препараты Вы назначаете пациентам с ФП чаще всего?

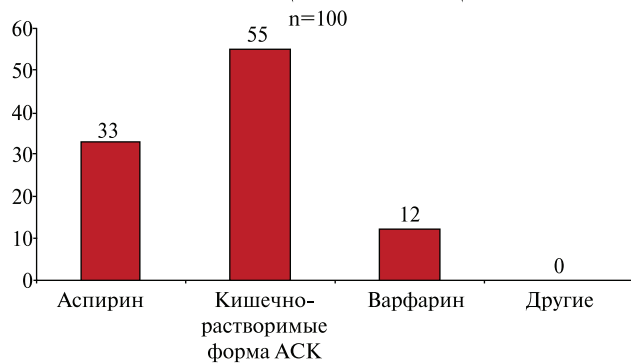
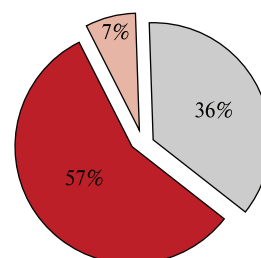


Рис. 10 Социологический опрос врачей поликлиник.



- Не получают антитромботическую терапию
- Получают антиагреганты
- Получают антагонисты витамина К

Рис. 11 Антитромботическая терапия при ФП у амбулаторных больных (n=323).

и низкомолекулярные гепарины (НМГ), назначались половине пациентов: 46,5% при первичном ИИ и 44,1% при повторном ИИ. А пероральные антикоагулянты (ОАК) практически не применялись: 5,9% при первичном ИИ и 5,4% при повторном ИИ. Были проанализированы амбулаторные карты 323 пациентов с ФП, где также выявлено недостаточное назначение антикоагулянтной терапии (рисунок 11).

**Резюмируя данный раздел, следует еще раз подчеркнуть важное клиническое и прогностическое значение ФП и констатировать важнейшую роль терапии, к которому столь часто обращаются пациенты с ФП.**

В последнее время очень большое внимание уделяется поиску дополнительных ФР и предикторов неблагоприятных исходов при ФП поскольку достаточно трудно апеллировать только шкалами. Было доказано значение биомаркеров для прогноза при мерцательной аритмии. Среди биомаркеров основное внимание сконцентрировано вокруг следующих агентов:

- Маркеры некроза миокарда тропонин Т (TnT),
- Маркеры миокардиального стресса — натрийуретические пептиды (NT-proBNP),
- Маркер почечной дисфункции (eGFR, цистатин С),
- Маркеры воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин-6),
- Маркеры фибринолиза (Д-димер).

Оценка прогностической ценности чувствительности в дополнение к клиническим ФР и шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc оценки риска проведены у 14,897 больных с ФП (Ziad Hijazi 2013). Было показано, что 75% пациентов имели уровень >7,5 нг/Л, 50% — 11,0 нг/Л и 25% — 16,7 нг/Л. Через 2 года частота осложнений в виде инсульта или системной эмболии колебалась от 0,87% у пациентов с низкими показателями

до 2,13% у пациентов с изначальным уровнем TnT 11,0 нг/Л. Смертность в этой группе, соответственно, колебалась от 0,46% до 4,24% у пациентов с высоким показателем TnT ( $p < 0,0001$ ), а осложнения в виде кровотечений наблюдались в 1,26% у пациентов с уровнем TnT до 7,5 нг/Л, до 4,21% — с повышенным TnT. Автор сделал на этом основании вывод, что повышение концентрации TnT связано с повышенным риском развития инсульта, внезапной смерти и серьезного кровотечения и может быть использовано в качестве дополнения к шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc для повышения качества стратификации риска неблагоприятного прогноза.

Целью другого исследования явилось изучение связи между уровнем концентрации в плазме D-димера и риском развития и тяжести сосудистых осложнений у пациентов с ФП (Matsumoto M, et al. 2013). Под наблюдением находились 124 пациента с ИИ, у которых было отмечено, что увеличение объема миокарда существенно коррелирует с уровнем D-димера ( $r=0,309$ ,  $p < 0,001$ ), систолического АД ( $r=0,201$ ,  $p=0,026$ ) и диастолического АД (САД и ДАД) ( $r=0,283$ ,  $p=0,002$ ). При этом уровень D-димера в значительной степени был связан с увеличением объема миокарда, с поправкой на возраст, пол, курение в анамнезе, данных протромбинового времени, международное нормализованное отношение (МНО) ( $\geq 1,6$ ), ДАД. По данным этого исследования у пациентов с более высоким уровнем концентрации D-димера крови риск развития тромботических осложнений выше, чем у пациентов с его низкой концентрацией.

В другом исследовании, проведенном в кардиологическом отделении университета в г. Атланта (США), были проанализированы 114 случаев больных с острым ИМ (ОИМ), в анамнезе у которых была ФП (средний возраст 58 лет; 32% женщин). При этом у каждого было двукратное увеличение NT-proBNP, что авторы исследования считают независимым фактором повышенного риска инсульта и смертности.

**Таким образом, дополнительно исследуя уровень концентрации TnT, NT-proBNP и Д-димера можно прогнозировать развитие осложнений течения ФП у больного, а, следовательно, решать вопрос о более жестком режиме антитромботической терапии и ее контроле.**

Система коагуляции представляет собой каскад из факторов свертывания, которые последовательно активируются и приводят к формированию фибрина — основы тромба. Каждое звено каскада активируется по системе положительной обратной связи. Факторы свертывания принято обозначать в каскаде римскими цифрами. Некоторые из факторов являются витамин К-зависимыми (II, IV, VII, IX, X), т.е. в отсутствие достаточного количества витамина К, не могут быть синтезированы. Каскад

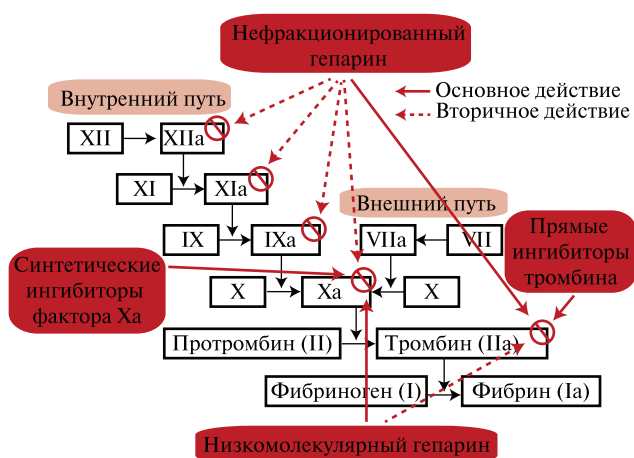


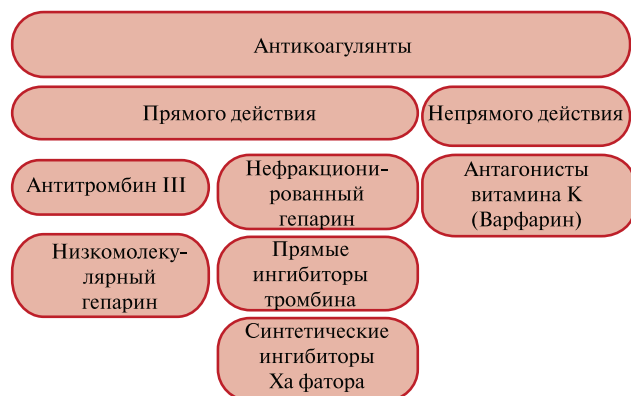
Рис. 12 Каскад коагуляции и точки приложения прямых антикоагулянтов в каскаде коагуляции.



коагуляции может активироваться двумя механизмами: внешним и внутренним. Схематично процесс активации факторов в каскаде представлен на рисунке 12.

Основы тромбообразования необходимо знать, чтобы понять точки приложения лекарственных препаратов, воздействующих на коагуляцию. По механизму выделяют антикоагулянты прямого и непрямого действия.

Если схематично изобразить это действие прямых антикоагулянтов, то каскад коагуляции будет выглядеть следующим образом (рисунок 12).



Наиболее известный и простой из антикоагулянтов — это **НФГ**, препарат, который опосредованно (за счет взаимодействия с антитромбином III), ингибирует фермент свертывающей системы крови тромбин и в меньшей степени другие факторы свертывания крови (XIa, XIa, IXa, Xa), что приводит к антикоагуляционному и антитромботическому эффектам. Данный препарат, несомненно, обладает рядом преимуществ: низкая цена, доступность, безопасность, однако, его применение ограничивается необходимостью лабораторного контроля активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ), коротким периодом полувыведения (что требует увеличения кратности применения), а также широко известными осложнениями терапии (гепарин-индуцированная тромбоцитопения, остеопороз). Более современные представители парентеральных антикоагулянтов — **НМГ** (эноксапарин, далтепарин, надропарин) обладают лучшими показателями безопасности и легко дозируются в зависимости от массы тела пациента. НМГ по сравнению со стандартным гепарином в большей степени угнетают Ха фактор свертывания крови и в меньшей тромбин (фактора IIa). Однако, как НФГ, так и НМГ имеют только парентеральную форму введения, что делает их прием амбулаторно невозможным. Эти и другие особенности привели к тому, что данные препараты заняли свою клиническую нишу в качестве антитромботических средств при остром коронарном синдроме (ОКС), ТЭЛА, ИМ и тромбозе глубоких вен.

Варфарин является наиболее хорошо изученным препаратом из всех антикоагулянтов, предназначенных для перорального приема с доказанной эффективностью в отношении профилактики тромботических осложнений. Он является единственным препаратом, зарегистрированным для приема пациентами с клапанной формой ФП.

Для разработки новых препаратов длительной амбулаторной профилактики тромботических осложнений ФП были установлены следующие требования к лекарственному препарату. В первую очередь, это должна быть таблетированная форма. Условия и режим приема, 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 (в случае передозировки препараты с большим периодом полураспада приводят к длительным некупирующимся кровотечениям), предсказуемость антикоагулянтного эффекта, возможность унификации дозировки для разных типов пациентов, в т.ч. для пожилых и пациентов с ХПН, отсутствие необходимости в рутинном контроле коагуляции, действие на одну мишень — один фактор свертывания крови. В итоге были разработаны и повсеместно внедрены в практику, так называемые, новые оральные антикоагулянты (НОАК). Наиболее известными среди них являются ингибиторы Ха фактора: аписабан и рибароксабан (Ксарелто® Байер ХелсКэр АГ, Германия); а также прямой ингибитор тромбина — дабигатрана этексилат.

Как сказано выше, ключевая роль в каскаде коагуляции принадлежит Ха фактору, и несомненные преимущества препаратов, способных селективно его блокировать.

Проведенные исследования демонстрируют высокую эффективность и безопасность, а также отсутствие необходимости в лабораторном контроле [19] прямого ингибитора центрального звена каскада коагуляции — фактор Ха — ривароксабана (Ксарелто®). Среди его преимуществ выделяют:

- конкурентно и обратимо связывается с субстратом;
- является селективным и мощным ингибитором Ха фактора;
- обладает высокой биодоступностью (80%);
- период полувыведения составляет от 5 до 9 ч у молодых и от 11 до 13 ч у пациентов старшего возраста;
- 70% экскретируется преимущественно почками, ~ 30% выводится с желчью;

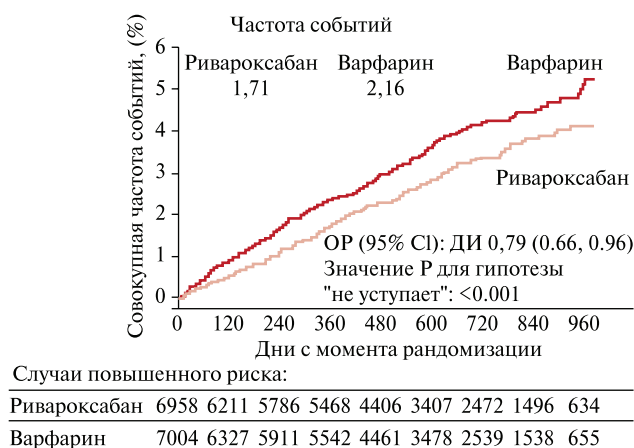


Рис. 13 Эффективность ривароксабана для предупреждения кардиоэмболического инсульта.

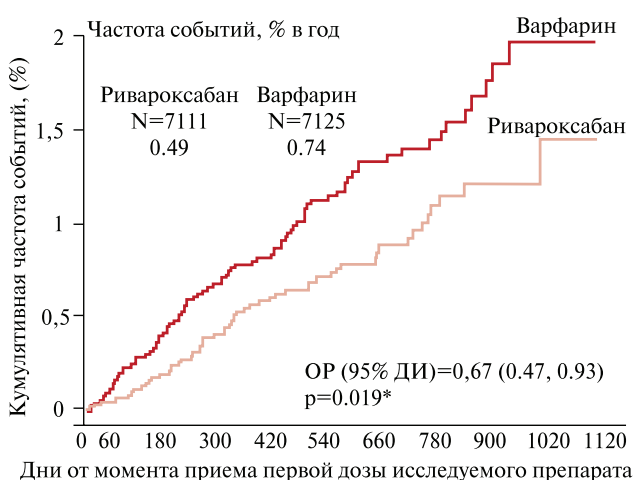


Рис. 14 Безопасность ривароксабана в отношении развития внутричерепных кровотечений.

- обладает предсказуемой фармакокинетикой;
- не требует лабораторного контроля и подбора дозы;
- небольшой спектр лекарственных и пищевых взаимодействий;
- диаметр таблетки 6 мм, имеет хорошую переносимость;
- простота применения — однократный прием в течение сут.

В исследовании ROCKET AF (Rivaroxaban-Once daily, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) ривароксабан продемонстрировал сопоставимые показатели эффективности в отношении развития тромботических осложнений ФП, в частности снижение риска инсульта на 21%, а также меньшее число крупных и внутричерепных кровотечений по сравнению с варфарином (рисунки 13, 14) [18].

Полученные положительные результаты и сопоставимая эффективность особенно важны, принимая во внимание структуру пациентов, вклю-

ченных в исследование. В ROCKET AF были включены большое количество пожилых пациентов, среди которых пациенты с числом баллов по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc >3-х составили 84%. Кроме того, в популяции исследования пациенты, перенесшие ИИ или транзиторные ишемические атаки (ТИА) составили 55%, что позволяет говорить о возможности применения ривароксабана как для первичной, так и для вторичной профилактики ИИ [18].

Как известно, ФП является негативным прогностическим фактором у пациентов, госпитализированных по поводу ОИМ [19]. Пациенты с ФП нередко имеют широкий спектр сочетанной патологии, что подтверждается данными аутопсии. Для таких пациентов актуальным является вопрос о риске коронарных событий. Для профилактики инсульта у этих больных нужен препарат, снижающий или, как минимум, не влияющий на риски ИМ. В последнее время в литературе много внимания уделяется увеличению риска развития ИМ у пациентов с ФП на фоне приема НОАК. С целью уточнения этих данных был выполнен мета-анализ по данным 28 рандомизированных, клинических исследований, в которых участвовали 138948 пациентов с ФП. Результаты продемонстрировали статистически значимое (22%) снижение риска ИМ на фоне применения ривароксабана [20].

Перечисленные преимущества ривароксабана, данные исследования ROCKET AF, а также мета-анализа позволяют рассматривать Ксарелто® как наиболее приближенный к современным требованиям НОАК, применимый для длительной амбулаторной профилактики у пациентов со средним риском и среди тяжелых коморбидных больных с высоким риском тромботических осложнений и коронарных событий. В исследованиях *in vitro* показано, что прямые ингибиторы тромбина в отличие от ингибиторов фактора Ха могут вызывать парадоксальное свертывание крови, обусловленное предотвращением активации протеина С, которая в норме индуцируется тромбином. Протеин С — это естественный антикоагулянт, участвующий в системе обратной связи, активируемый после образования тромбина. При длительном использовании прямых оральных ингибиторов тромбина возрастает уровень маркеров воспаления. Это обуславливает более высокую частоту коронарных событий.

В последнее время уделяется большое внимание вопросу применения антикоагулянтов у пациентов с высоким коронарным риском, а также после острых коронарных событий: ОКС, ОИМ, хирургические вмешательства на коронарных сосудах. И среди НОАК наиболее выгодно пока демонстрирует свои результаты в этой области именно ривароксабан. В 2012г опубликованы результаты исследования 3 фазы ATLAS ACS 2-TIMI 51 (Anti-Xa

Таблица 6

## Показатели фармакокинетики и фармакодинамики ОАК

	Варфарин	Апиксабан	Ривароксабан	Дабигатран
Точка приложения в каскаде коагуляции	Витамин К-зависимые факторы каскада коагуляции	Ха фактор	Ха фактор	Тромбин
Биодоступность (%)	высокая	60	90	6
Является пролекарством	нет	нет	нет	да
T <sub>max</sub> (пик концентрации, часы)	15	3	2,5	1,5
T <sub>1/2</sub> (часы)	36–42	8–15	7–11	14–17
Выведение почками (%)	92	25	33	80
Метаболизм СуР450	обширный	15%	32%	нет

Таблица 7

## Шкала оценки ишемических исходов

Клинические признаки		Баллы	Клинические признаки		Баллы
Возраст	<30	0	Уровень креатинина сыворотки (мкмоль/л)	0–35.3	1
	30–39	8		35–70	4
	40–49	25		71–105	7
	50–59	41		106–140	10
	60–69	58		141–176	13
	70–79	75		177–353	21
	80–89	91		>354	28
	>90	100			
ЧСС	<50	0	Класс СН	I	0
	50–69	3		II	20
	70–89	9		III	39
	90–109	15		IV	59
	110–199	24			
	150–199	38	Остановка сердца на момент поступления	Да	39
	>200	46			
САД	<80	58	Девияция ST	Да	28
	80–99	53			
	100–119	43	Диагностически значимое повышение уровня кардиоспецифических ферментов	Да	14
	120–139	34			
	140–159	24			
	160–199	10			
	>200	0			

Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction-51), в которое были включены 15523 пациентов. Целью исследования было определить, как изменится исход и прогноз пациентов с ОКС при добавлении ривароксабана к стандартной антитромбоцитарной терапии (аспирин, либо клопидогрел, либо их комбинация). Результаты исследования продемонстрировали достоверное снижение, как общей смертности, так и отдельных ее показателей, таких как: смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт. Однако выявлено повышение риска кровотечений, но без увеличения риска смертельных кровотечений. Также важным результатом является достоверно снижение частоты тромбоза стента при добавлении ривароксабана к стандартной терапии

после стентирования коронарных артерий. В ходе исследования применялись 2 вида дозировки ривароксабана, лучшие результаты продемонстрировала более низкая из них — 2,5 мг х 2 раза в сут.

Таким образом, тройная антитромбоцитарная терапия: ривароксабан, аспирин, клопидогрел, показана пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском и низким риском кровотечений, в т.ч. пациентам, перенесшим стентирование коронарных артерий [21].

Совсем недавно ривароксабан был зарегистрирован в США, Европе, Канаде и России по новому показанию — профилактика и лечение венозных тромбозов.

С учетом появления нескольких антитромботических препаратов с различными механизмами действия, разработаны специальные схемы перехода

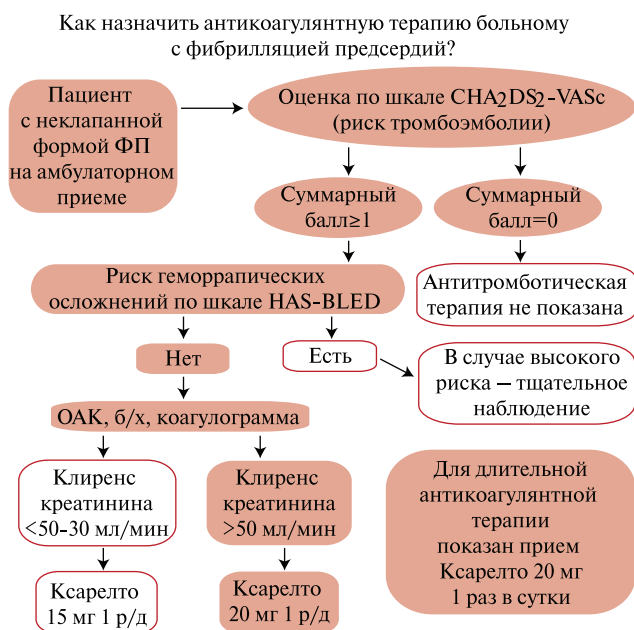


Рис. 15 Алгоритм выбора антитромботической терапии на амбулаторном этапе у пациента с неклапанной формой ФП.

от одного препарата к другому для достижения и поддержания оптимальных параметров антикоагуляции.

— *Переход от антагонистов витамина К (варфарин) к НОАК.*

Прежде чем назначить НОАК следует оценить МНО. Если МНО  $< 2,0$ , то можно сразу назначать стандартную дозировку НОАК. Если МНО  $2,0-2,5$ , то можно, либо сразу назначить, либо на следующий день. Если МНО  $> 2,5$ , то следует дождаться снижения МНО. Следует помнить, что период полураспада варфарина составляет от 36 до 42 час, и, соответственно, контролировать МНО повторно следует не ранее, чем через этот промежуток времени.

— *Переход от парентеральных антикоагулянтов к пероральным.*

НОАК можно назначать сразу после отмены НФГ. При использовании НМГ первая доза перорального препарата должна быть дана тогда, когда планировалась следующая инъекция НМГ.

— *Переход от НОАК к антагонистам витамина К (варфарин).*

Антагонисты витамина К имеют очень продолжительный период начала действия (может потребоваться от 5 до 10 сут., пока МНО достигнет терапевтического значения). Именно поэтому для поддержания оптимальных показателей антикоагуляции на период перехода от одного препарата к другому, следует применять обе группы вместе. Также необходимо помнить, что некоторые НОАК (ривароксабан, апиксабан) также могут изменять МНО, поэтому мониторинг следует проводить каждые 24 ч, пока МНО не достигнет терапевтического диапазона ( $2,0-3,0$ ).

— *Переход от НОАК к парентеральным антикоагулянтам.*

Первая доза парентерального антикоагулянта вводится тогда, когда должен быть прием следующей дозы НОАК.

— *Переход от одного НОАК к другому.*

Первая доза альтернативного НОАК должна быть применена тогда, когда по плану следующая доза предыдущего НОАК. Однако если у пациента имеется снижение функции почек, то следует несколько увеличить временной интервал приема нового препарата и, если возможно, оценить его концентрацию в плазме.

— *Переход от антиагреганта (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел) к ОАК.*

Использовать ОАК (варфарин или НОАК) можно непосредственно после отмены ацетилсалициловой кислоты или клопидогрела.

Попробуем систематизировать информацию о всех ОАК, чтобы можно было просто в них разобраться и решить, какой препарат в той или иной ситуации оптимален.

Первый пункт систематизации — это показатели фармакокинетики и фармакодинамики (таблица 6).

В случае наличия высокого риска ишемических событий у пациентов с ФП, который можно легко определить по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) (таблица 7), следует из НОАК выбрать ривароксабан, который как показал мета-анализ еще и достоверно снижает риск коронарных осложнений на 22%, в отличие от дабигатрана, который этот риск увеличивает на 30% [22].

Интерпретировать шкалу GRACE можно подсчитав вручную баллы, либо воспользовавшись специальным калькулятором в интернете.

Ривароксабан можно считать препаратом выбора для пожилых пациентов, поскольку 44% пациентов, включенных в исследование ROCKET AF, были  $> 75$  лет. Также данный препарат следует рассматривать первым в выборе антитромботического средства для вторичной профилактики инсульта. Такой вывод можно сделать, опираясь опять же на данные ROCKET AF, продемонстрировавшего хорошую эффективность ривароксабана у пациентов после перенесенного инсульта или ТИА, которые составили более половины всех включенных в исследование больных [23]. При наличии же очень высокого риска инсульта и системных эмболий и низкого риска кровотечений и ишемических исходов, то, вероятно, следует предпочесть дабигатран в высокой дозе 150 мг х 2 раза в сут., поскольку он достоверно эффективнее в профилактике инсульта, но увеличивает риск кровотечений и коронарных событий.

С учетом большого распространения атеросклероза, СД и других коморбидных состояний, количество пациентов со сниженной почечной функцией огромно. Но они также требуют современной эффективной и безопасной антикоагулянт-



тной терапии и профилактики. Исследования в данной подгруппе продемонстрировали увеличение риска инсульта, системных эмболий и кровотечений у больных со сниженной функцией почек. Однако с учетом фармакинетических показателей и результатов исследований оптимальным является назначение либо ривароксана, либо апикса-

бана. Именно эти препараты продемонстрировали сопоставимые результаты, а снижение дозы при сохранении эффективности снижает риск фатальных кровотечений.

Таким образом, алгоритм выбора антитромботической терапии на амбулаторном этапе у пациента с неклапанной формой ФП представлен на рисунке 15.

## Литература

1. Camm AJ, Lip GY, 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.
2. Aksnes TA, Kjeldsen SE. A link between hypertension and atrial fibrillation: methods of treatment and prevention. *Curr Vasc Pharmac* 2010; 6: 769-74.
3. Sun Y, Hu D. The link between diabetes and atrial fibrillation: cause or correlation? *J Cardiovascular Dis* 2010; 10-1.
4. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110 (9): 1042-6.
5. Go AS, Hylek EM, Chang Y, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003; 290: 2685-92.
6. Heeringa J, Deirdre AM, van der Kuip, et al. *Eur Heart J* 2006; 27: 949-53.
7. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2422-34.
8. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11: 423-34.
9. Vidaillet H, Granada JF, Chyou P, et al. A population-based study of mortality among patients with atrial fibrillation or flutter. *Am J Med* 2002; 113 (5): 365-70.
10. Lau YC, Lane DA, Lip GY. Atrial Fibrillation and Heart Failure: A Bad Combination. *Am J Cardiology*. 2014 Jan 16. pii: S0002-9149(14)00066-6.
11. 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; 154 (13): 1449-57.
12. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28 (22): 2803-17.
13. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *New Eng J Med* 2003; 349 (11): 1019-26.
14. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949-53.
15. Lip GY, Nieuwlaat 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.
16. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138 (5): 1093-100.
17. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Internal Med* 2007; 146:857-67.
18. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New Eng J Med* 2011; 365(10): 883-91.
19. Angeli F, Reboldi G, Garofoli M, et al. Atrial fibrillation and mortality in patients with acute myocardial infarction: a systematic overview and meta-analysis. *Current Cardiology Reports* 2012; 14 (5): 601-10.
20. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open* 2012; 2. e001592.
21. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *New Eng J Med* 2012; 366: 9-19.
22. Hankey G. *Lancet Neurology* epub ahead of print March 7, 2012.