

А.Л. Вёрткин, Е.А. Прохорович, А.С. Скотников*, Е.А. Алгиян, М.А. Алексеев, А.У. Абдулаева

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

ПАЦИЕНТ С МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ НА АМБУЛАТОРНОМ ПРИЁМЕ У ТЕРАПЕВТА

Резюме

Клинические наблюдения амбулаторных пациентов и умерших больных с МА, а также выполнение Рекомендаций Российского кардиологического общества и Европейского общества кардиологов по ведению больных с ФП стали предметом обсуждения на Московской окружной конференции терапевтов и онлайн-трансляции. Все участники в интерактивном формате обсуждали вопросы профилактики тромботических осложнений (в частности инсульта) с помощью современной антитромботической терапии с использованием новых пероральных антикоагулянтов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромботические осложнения, инсульт, острый инфаркт миокарда, ривароксабан, варфарин, анти-тромботическая терапия.

Abstract

Clinical observation of outpatients and deceased patients with atrial fibrillation, as well as implementing the Recommendations of the Russian Society of Cardiology and the European Society of Cardiology for the management of patients with atrial fibrillation were discussed during Moscow district therapists' conference and online broadcast. All participants in the interactive format considered prevention of thrombotic events (such as strokes) by means of modern antithrombotic therapy using novel oral anticoagulants.

Key words: atrial fibrillation, thrombotic complications, stroke, acute myocardial infarction, rivaroxaban, warfarin, antithrombotic therapy.

МА — мерцательная аритмия, ПСА — простатспецифический антиген, ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ФП — фибрилляция предсердий, ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, ОАК — оральные антикоагулянты, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХПН — хроническая почечная недостаточность, АГ — артериальная гипертония, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, СД — сахарный диабет, ИМ — инфаркт миокарда, ФР — факторы риска.

ПАЦИЕНТ П. С МА НА АМБУЛАТОРНОМ ПРИЁМЕ У ТЕРАПЕВТА

В начале конференции ведущий данного мероприятия — профессор Аркадий Львович Вёрткин — представил историю болезни пациента П., 62 года, который более 40 лет наблюдается в одной из поликлиник округа. В его объёмной амбулаторной карте среди жалоб в хронологическом порядке фигурировали кашель, повышение температуры, общая слабость, боли в горле, недомогание, нарушение мочеиспускания, слабость струи при мочеиспускании. В соответствии с этими жалобами участковыми терапевтами были диагностированы респираторные инфекции, фурункул, миопия, ДГПЖ, хронический бронхит. Помимо этого, в 2006 г. хирургом поликлиники установлен диагноз варикозной болезни и назначена ультразвуковая доплерография нижних конечностей, а урологом — в связи с возрастом — анализ на ПСА. К сожалению, результатов назначенных исследований в амбулаторной карте нет. За

эти годы пациенту назначались различные препараты: антибактериальные и противовирусные, муколитики и отвары трав, иАПФ и жаропонижающие, статины и антиагреганты. Ведущим было также отмечено, что ряд указанных назначений представлен лишь фармакологической группой препаратов без указания названия конкретного лекарства, режима его дозирования и длительности терапии.

«Новая жизнь» пациента началась 5 февраля 2013 г., когда он в плановом порядке обратился в поликлинику, где на ЭКГ (предыдущая единственная ЭКГ датируется 1999 г.) была выявлена МА (рис. 1). При этом впервые при расспросе выяснено, что у пациента имеются одышка, отёки голеней и перебои в работе сердца. Всё это послужило поводом для вызова скорой помощи и госпитализации в стационар с диагнозом: МА, пароксизм неизвестной давности.

В стационаре при целенаправленном расспросе были уточнены данные анамнеза, и выяснилось,

*Контакты. E-mail: skotnikov.as@mail.ru. Телефон: (963) 670-99-41

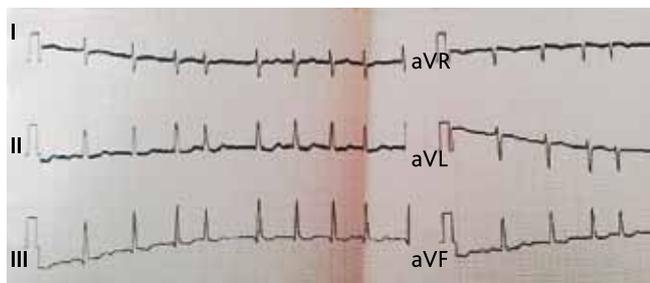


Рисунок 1. ЭКГ больного П., 62 лет, от 05.02.2013 г.

что уже на протяжении 30-ти лет пациент время от времени отмечает учащённое сердцебиение, которое купируется самостоятельно в течение часа. Это ощущение в последние 3 года стало возникать каждую неделю. К нему присоединились редкие (не более одного раза в 2–3 месяца) эпизоды болей в груди при ходьбе и отёки ног. По назначению участкового терапевта стал принимать «профилактическую дозу антиагрегантов».

Ведущий резюмировал, что, судя по амбулаторной карте 62-летнего пациента, интерес врачей был обращён только к респираторным инфекциям, снижению остроты зрения, варикозной болезни нижних конечностей и аденоме предстательной железы, а на МА и признаки сердечной и коронарной недостаточности амбулаторные терапевты не обращали внимания. В этой связи был задан вопросу главному окружному специалисту, терапевту, профессору Е.А. Прохорович: «Что же такое МА, определяет ли она тяжесть состояния и прогноз у нашего пациента?»

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ФП

Е.А. Прохорович указала, что, согласно Рекомендациям Европейского и Российского кардиологического обществ 2012 г., ФП — это беспорядочное возбуждение и сокращение различных участков миокарда предсердий вместо согласованного его сокращения [3]. На ЭКГ это проявляется нерегулярными интервалами RR; отсутствием зубцов P; а если зубцы P определяются, то интервал между двумя возбуждениями предсердий составляет < 200 мс (> 300 в минуту).

Термин ФП объединяет МА и трепетание предсердий, которые имеют сходные этиологические и патогенетические факторы, электрофизиологические механизмы развития, одинаковые клинические проявления, а также исходы. Клинические симптомы ФП представлены перебоями в работе сердца, сердцебиением и ощущением замирания, головокружением и одышкой. Неблагоприятные исходы ФП определяют тромботические осложнения, в том числе ТЭЛА, инфаркт головного мозга и ИМ.

В соответствии с рекомендациями выделяют следующие типы 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.

Кроме того, выделяют также бессимптомные эпизоды ФП, которые не проявляются клинически и регистрируются случайно. При этом риск развития тромботических осложнений одинаков как при коротких эпизодах, так и при стойких формах. Высокая частота тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП обусловлена рядом причин:

- тромбоз левого предсердия;
- активация свёртывающей системы (гиперкоагуляция);
- усиление агрегации тромбоцитов;
- эндотелиальная дисфункция.

Источником тромбоэмболий у пациентов с ФП часто (до 24% случаев) является ушко левого предсердия [24]. Причина лежит 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 дилатировано, опорожнение его происходит пассивно, кровоток в нём замедлен [29].

Частота ФП увеличивается с возрастом и по мере прогрессирования атеросклероза, АГ и СД [25, 27]. По данным Роттердамского эпидемиологического исследования, ФП встречается чаще у мужчин, чем у женщин, хотя с увеличением возраста эта разница уменьшается [15]. ФП имеет место у 0,5% больных в возрасте до 40 лет, у 25% — от 40 до 70 лет и у 50% — старше 70 лет [18]. ФП является предиктором смерти пожилых пациентов и инвалидизации молодых [28]. Даже при отсутствии других известных ФР, наличие ФП увеличивает риск смерти вдвое [16]. Каждый пятый пациент, перенёсший инсульт, имеет ФП, а ожидаемый риск развития инсульта у пациентов с ФП, не имеющих других ФР, составляет 5% в год [14].

Резюмируя эту часть конференции, ведущий подчеркнул важное клиническое и прогностическое значение ФП и предложил *диагностический минимум, который необходимо выполнять участковым терапевтам при неклапанной форме ФП:*

- жалобы (перебои в работе сердца, сердцебиение);
- анамнез (заболевания и ФР);
- осмотр (определение пульсации сосудов, данные аускультации);
- ЭКГ;
- суточное мониторирование ЭКГ;
- эхокардиография (измерение фракции выброса, размеров полостей сердца, выявление внутрисердечных тромбов);
- общий анализ крови (содержание гемоглобина);
- биохимический анализ крови (уровень креатинина);
- определение уровня гормонов щитовидной железы;
- коагулограмма (АЧТВ, МНО, лабораторный контроль над параметрами гемостаза);

• определение показаний для консультации в Центре антитромботической терапии и стационарного лечения.

ФП В ПРАКТИКЕ АМБУЛАТОРНОГО ЗВЕНА

Ведущий конференции, обращаясь к аудитории, подчеркнул, что обсуждая отдельно взятого пациента с ФП, возможные исходы и риски, участковый терапевт не должен забывать, прежде всего, о том, что больной ФП на амбулаторном приёме – это далеко не редкий клинический случай, а, к сожалению, закономерная ситуация. Аргументы данного положения ведущий попросил прокомментировать доцента Антона Сергеевича Скотникова, главного окружного специалиста ДЗ САО г. Москвы, клинического фармаколога.

Своё выступление А.С. Скотников построил на анализе 3239 протоколов аутопсий больных, умерших в крупном многопрофильном стационаре, подчеркнув, что среди причин исходов у 1566 (48,4%) были острые и хронические сердечно-сосудистые заболевания (рис. 2). При этом частота ФП (пароксизмальная, персистирующая, постоянная) у этих больных составила 27% (n = 423).

Таким образом, каждый третий больной с сердечно-сосудистой патологией страдает ФП. Дальнейший

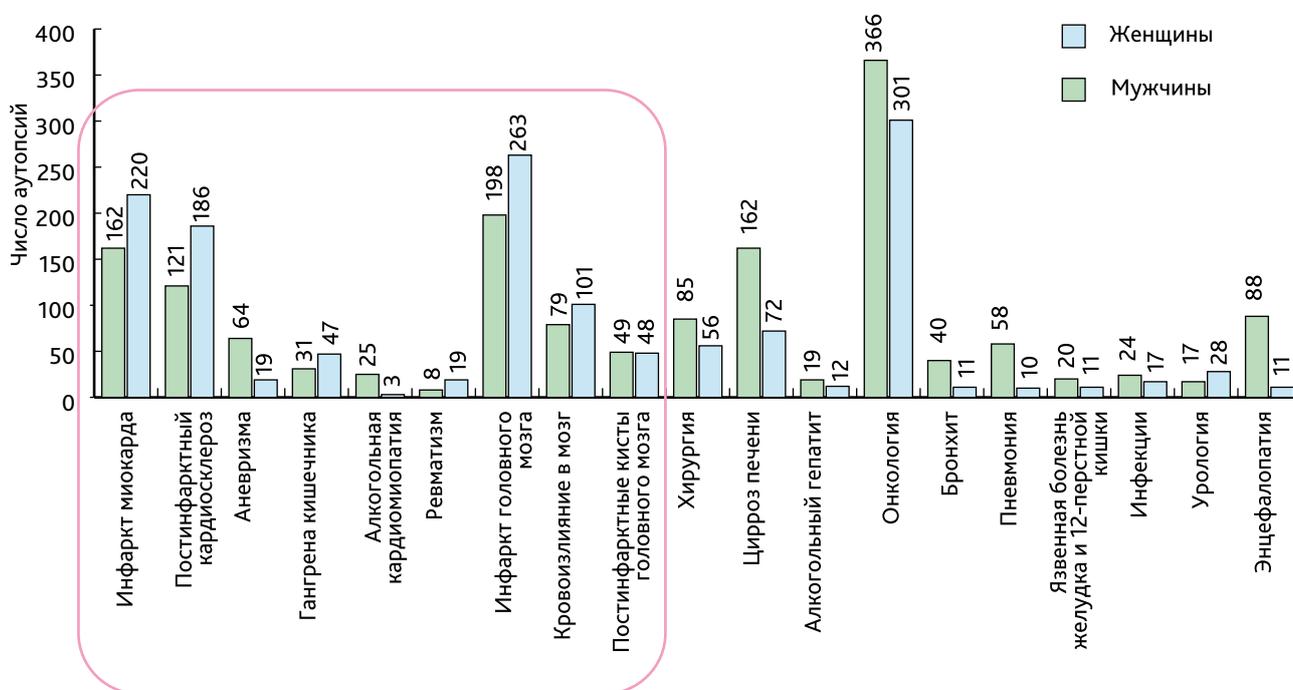


Рисунок 2. Структура летальных исходов в стационаре (число аутопсий – 3239)

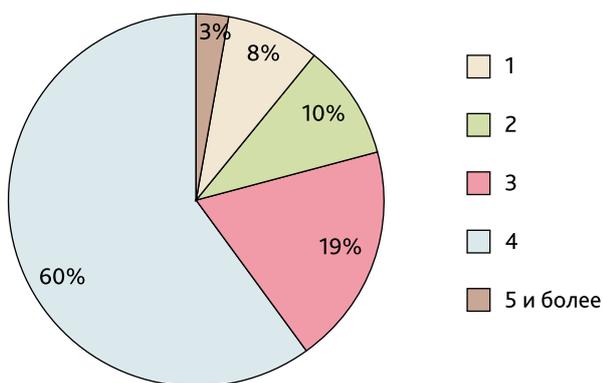


Рисунок 3. Количество сопутствующих заболеваний на 1 «сосудистого» больного с ФП (число аутопсий – 425)

анализ показал, что в 66% случаев ФП наблюдалась у женщин, в 15% ей сопутствовало ожирение ($n = 63$), 28% — СД 2 типа ($n = 118$), 49% — ХОБЛ ($n = 207$), 17% — ДППЖ ($n = 72$), 83% — АГ ($n = 351$), 23% — желчнокаменная болезнь ($n = 97$). Всё это свидетельствует о том, что больные с ФП — это пациенты с коморбидной патологией, причём общее число заболеваний составило более 4-х (рис. 3). Это, безусловно, имеет большое значение при выборе лечения.

Из 425 больных с ФП у 34% ($n = 145$) наблюдалась ХСН, у 14% — гипохромная анемия ($n = 58$), у 22% — пневмония ($n = 94$), у 15% — острые эрозии и язвы желудочно-кишечного тракта ($n = 63$), у 27% — ХПН ($n = 114$), у 30% — отёк лёгких ($n = 127$), у 64% — отёк головного мозга ($n = 269$). Отдельно следует упомянуть, что в 68% случаев ($n = 288$) у больных с ФП встречались тромботические осложнения различной локализации. Среди них в 67% ($n = 194$) диагностированы первичный и повторный ишемические инсульты. Более того, в 3% случаев ($n = 9$) инфаркт головного мозга сочетался с ИМ, а в 45% случаев ($n = 87$) — с ТЭЛА.

Сформировав представление о встречаемости ФП у «сосудистых» больных и осознавая актуальность проблемы развития её осложнений, была предпринята попытка создать реестр амбулаторных пациентов, страдающих ФП, у которых возможно предотвратить инсульты и системные эмболии. Для этого была разработана индивидуальная регистрационная карта больного ФП, в которой отмечались основные ФР, анамнестические данные, гемодинамические показатели, лабораторные маркёры, назначенные лекарственные препараты, а также шкалы оценки риска тромботических и геморрагических событий (рис. 4).

Ко времени написания настоящей статьи авторами заполнено 323 карты, и первое, что обращает

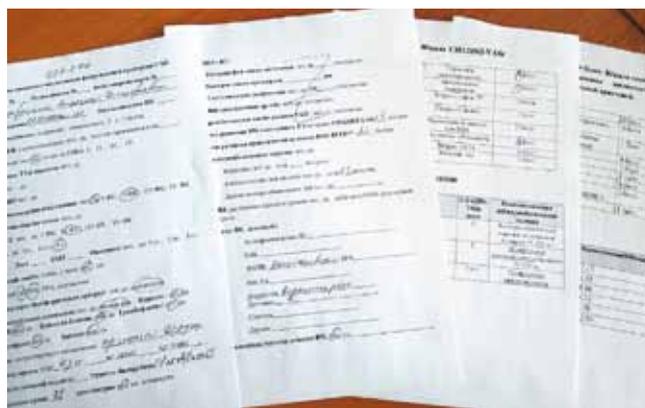


Рисунок 4. Индивидуальная регистрационная карта больного ФП

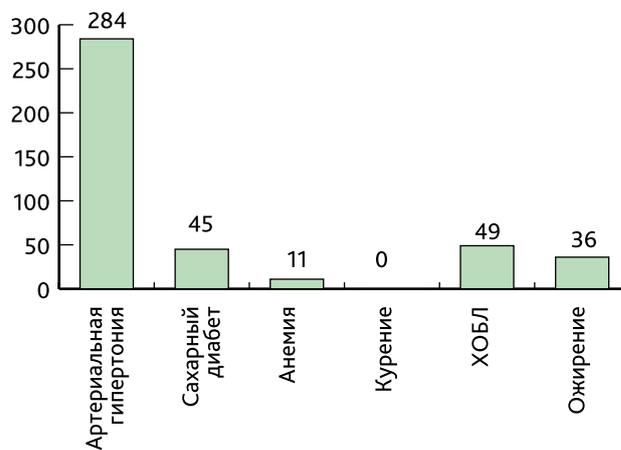


Рисунок 5. ФР и сопутствующие заболевания у амбулаторных пациентов с ФП (число наблюдений – 323)

на себя внимание при их анализе, — это диссонанс высокого исходного риска тромботических осложнений и неадекватной анти тромботической терапии, проводимой на амбулаторном этапе. Так, ФП у амбулаторных больных (число наблюдений — 6410) была выявлена в 323 случаях (5%). Среди них постоянно наблюдаются в поликлинике 185 больных (57%). Среди этих больных у подавляющего большинства была АГ, реже встречались 2 типа СД, ХОБЛ и ожирение (рис. 5). У 223 была ХСН, 93 — уже перенесли инсульт и 82 — ИМ.

Резюмируя эту часть конференции, ведущий подчеркнул, что ФП представляет собой одну из самых актуальных проблем 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.

Первый таблетированный прямой ингибитор Ха фактора



Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

Простая и удобная профилактика инсульта 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

УДОБСТВО

- 1 таблетка 1 раз в сутки
- Не требует подбора дозы
- 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. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** 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 кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у 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 у данной категории пациентов. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** – При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); – При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30-15 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина между 30 и 15 мл/мин, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения); – У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства) – Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протезазы ВИЧ (например, ритонавиром). – Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30–15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протезазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечаются анемия, тахикардия, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), желудочно-кишечное кровотечение (включая кровоточивость десен и ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, диарея, периферические отеки, повышение активности трансаминаз, ухудшение общего самочувствия (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из ран), избыточная гематома при ушибе, 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. **Регистрационный номер:** ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 23.04.2013. **Производитель:** Байер Шеринг Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению. ¹150 Лет Науча Для Лучшей Жизни. ^{**15} мг для пациентов со сниженной функцией почек (клиренс креатинина 49–30 ммоль/л). 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.

Реклама

L.RU.GM.05.2013.0256

ЗАО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202
www.bayerhealthcare.ru

 150 Years
Science For A Better Life®

Всё это диктует необходимость оценки тактики антитромботической терапии, которую представит ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова Елена Александровна Алгиян.

СОВРЕМЕННАЯ ЭФФЕКТИВНАЯ И БЕЗОПАСНАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА У БОЛЬНЫХ С ФП

Е.А. Алгиян начала своё выступление с представления классификации антикоагулянтных препаратов и краткого обзора патофизиологических основ каскада коагуляции, а также точек приложения основных групп препаратов в нём. Основным выводом из представленной схемы и механизма действия лекарственных препаратов была ключевая роль Ха фактора в каскаде коагуляции и несомненные преимущества препаратов, способных селективно его блокировать (рис. 6).

Поскольку ФП является самостоятельным ФР тромботических событий, то необходимо оцени-

вать пациентов с ФП более тщательно и 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 CHADS₂ [2, 13] (табл. 1). Для получения индивидуальной оценки риска необходимо сложить баллы в соответствии с наличием или отсутствием ФР у пациента. В соответствии с этой шкалой антитромботическое лечение ОАК должны были обязательно получать пациенты с числом баллов 2 и 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 ее модификации. В частности, реальное число инсультов пациентов низкого (0 баллов) и среднего риска (1 балл) оказалось выше, чем это ожидалось в соответствии

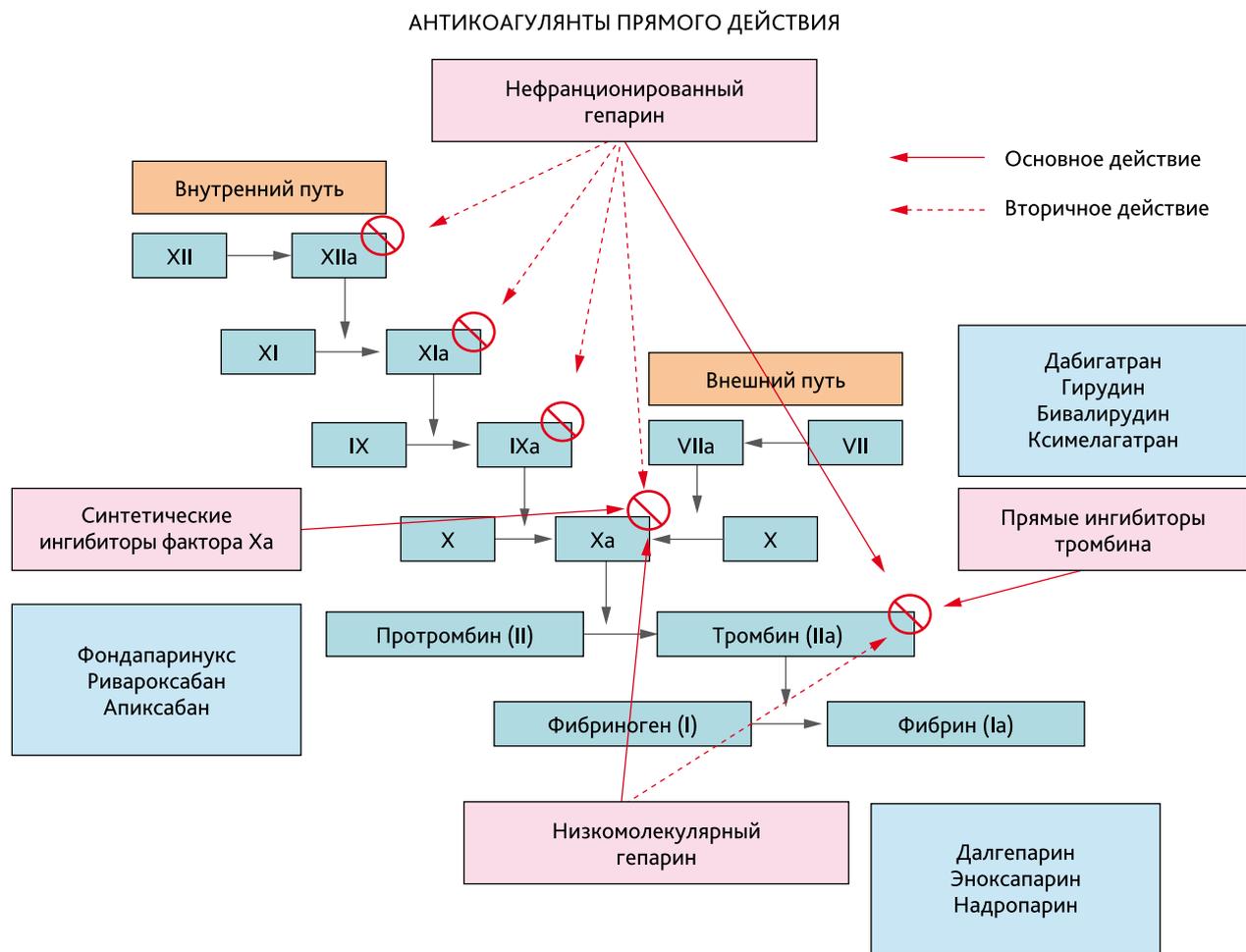


Рисунок 6. Роль Ха фактора в механизме свёртывания крови

Таблица 1. Шкала CHADS₂

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

Таблица 2. Шкала CHA₂DS₂-VASc

C (Congestive heart failure)	Сердечная недостаточность	1 балл
H (Hypertension)	АГ	1 балл
A (Age > 75)	Возраст старше 75-ти лет	2 балла
D (Diabetes)	СД	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 лет – 74 года	1 балл
S (female Sex category)	Женский пол	1 балл

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

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

со шкалой CHADS₂, поскольку некоторые дополнительные ФР, важные для оценки, были недооценены и не включены в шкалу [7, 11]. Исследование The Euro Heart Survey for AF, которое включило более 5000 пациентов с ФП, продемонстрировало результаты, которые дали основание включению дополнительных ФР в шкалу CHADS₂. К этим факторам относятся женский пол, возраст от 65-и 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 [17] (табл. 2). Для оценки используется сумма баллов для конкретного пациента.

Риск развития инсульта и других тромботических осложнений возрастает пропорционально увеличе-

нию 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% [17]. Подсчитав полученные баллы по наличию ФР, 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.

Таким образом, в настоящее время приемлемым считается проведение антипротромботической терапии только при помощи ОАК. Антиагреганты (в том числе, двойная антиагрегантная терапия), применяемые для профилактики кардиоэмболических осложнений при ФП, расцениваются как не-

достаточно эффективные и могут быть альтернативой только при категорическом отказе пациента от приёма антикоагулянта. Риск кровотечения при таком лечении соответствует риску геморрагических осложнений при лечении ОАК [8, 21, 26].

Как видно из рис. 7, по данным ретроспективного анализа 423 аутопсий, большая часть больных имела высокий риск тромботических осложнений и, следовательно, требовала назначения антитромботической терапии. При этом необходимо помнить, что антитромботическая терапия сопряжена с риском развития геморрагических событий. Для оценки риска таких осложнений была создана шкала HAS-BLED (табл. 4) [23].

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 осложне-

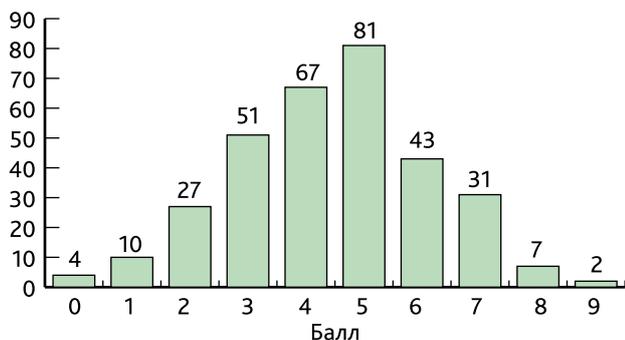


Рисунок 7. Риск развития тромботических осложнений (CHA₂DS₂-VASc) у кардиологических больных с ФП (число аутопсий – 323)

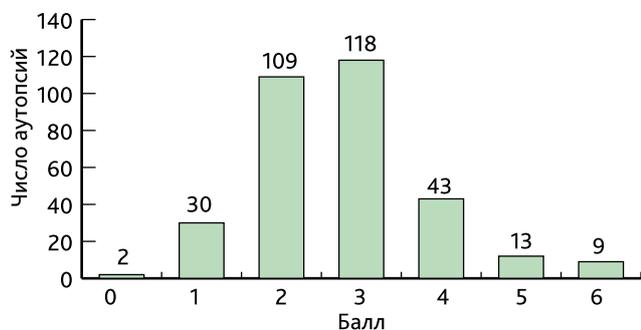


Рисунок 8. Риск развития геморрагических осложнений (HAS-BLED) у кардиологических больных с ФП (число аутопсий – 323)

ний и кровотечения при ФП [3]. 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 [3]. Как видно из рис. 8, ретроспективный анализ аутопсийного материала свидетельствует, что большинство пациентов с ФП имели высокий риск кровотечений.

Рекомендации по ведению пациентов с ФП оговаривают варианты антиаритмической стратегии: «контроль над ритмом» и «контроль над частотой сердечных сокращений». 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. Применение же антитромботической терапии оказывает значимое влияние на смертность пациентов с ФП, поэтому антитромботическое лечение должно быть назначено с первого дня ведения пациента [3, 5].

Нами проанализированы ретроспективно истории болезней умерших пациентов с ФП и ишемическим инсультом. Из 194 пациентов в качестве антитромботической терапии большая часть получали антиагреганты (91,1% при первичном инсульте и 95,7% при повторном инсульте). Парентеральные формы антикоагулянтов (нефракционированный гепарин и низкомолекулярные гепарины) назначались половине пациентов (46,5% при первичном инсульте и 44,1% при повторном инсульте). А пероральные антикоагулянты практически не применялись (5,9% при первичном инсульте и 5,4% при повторном инсульте). Кроме того, были проанализированы амбулаторные карты пациентов одной из поликлиник округа, среди них выявлены 323 пациента с ФП и также выявлено недостаточное назначение антикоагулянтной терапии (рис. 9).

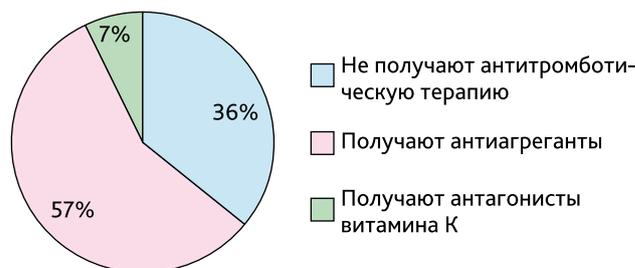


Рисунок 9. Антитромботическая терапия при ФП у амбулаторных больных (число наблюдений – 323)

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 x 2 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
Приём препаратов, способствующих кровотечению (антитромбоцитарные, НПВС)	1 балл
Приём алкоголя	1 балл

Итак, задачей врача в данном случае является оценка риска развития тромботических осложнений и выбор препарата, максимально подходящего к индивидуальным особенностям пациента. В целом антикоагулянтная терапия приводит к снижению риска инсульта на 60% [42]. По данным исследования ACTIVE W, применение ОАК для профилактики тромботических осложнений у больных с неклапанной ФП в комбинации с ацетилсалициловой кислотой не приводит к повышению антитромботической эффективности, однако увеличивает риск кровотечения [4].

Наиболее известный и простой из антикоагулянтов — нефракционированный гепарин. Данный препарат, несомненно, обладает рядом преимуществ: низкая цена, доступность, безопасность, однако его применение ограничивается необходимостью лабораторного контроля АЧТВ, коротким периодом полувыведения (что требует увеличения кратности применения), а также широко известными осложнениями терапии (гепарин-индуцированная тромбоцитопения, остеопороз). Более современные представители парентеральных антикоагулянтов — низкомолекулярные гепарины — обладают лучшими показателями безопасности и легко дозируются в зависимости от массы тела пациента. Однако как нефракционированный, так и низкомолекулярные гепарины имеют только парентеральную форму введения, что делает их приём амбулаторно 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 практическое при-

менение непрямых антикоагулянтов группы антагонистов витамина К выявило их недостатки, например, узкий терапевтический интервал, большое число лекарственных и пищевых взаимодействий, влияющих на эффективность лечения и требующих контроля и коррекции дозы [40]. Постоянный контроль МНО также снижает приверженность больных лечению [40], что приводит к их самостоятельной отмене уже к концу первого года лечения [6]. 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% [9, 20]. У пациента либо снова появляется высокий риск инсульта, несмотря на приём варфарина, 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. Имевшиеся ранее в распоряжении врача антагонисты

витамина К не отвечают изложенным выше требованиям. Совершенно ожидаемым было появление новой группы препаратов, лишённых 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 рибароксабан, 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, но лишённого всех недостатков варфарина, является дабигатрана этексилат. Однако широкое его применение ограничивается особенностями его фармакокинетики (является пролекарством), диспепсия, приводящая к отмене препарата, двукратный приём в сутки; кроме того, по данным проведённого метаанализа, данный препарат достоверно увеличивает риск развития коронарных событий на 30% у пациентов с ФП [16].

Несомненно, целью создания 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 [22].

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 неизменном 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;

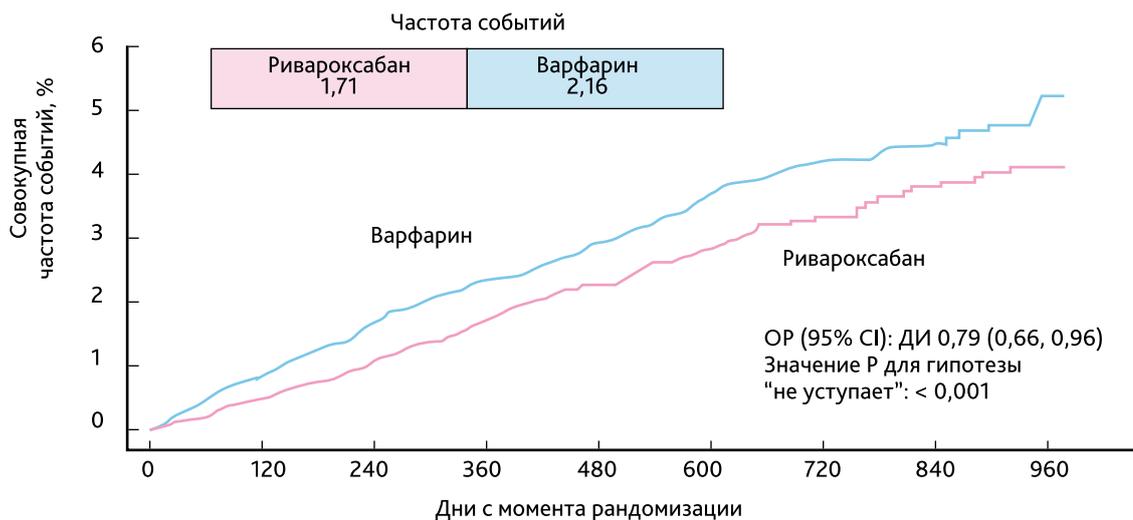
- небольшой спектр лекарственных взаимодействий, не взаимодействует с пищей;
- диаметр таблетки 6 мм, удобно принимать;
- хорошая переносимость – нет диспепсии при длительном приёме;
- приём 1 раз в день, основанный на доказательстве 24-часового ингибирования синтеза тромбина при однократном режиме применения и эффективностью подтверждённой в клинических исследованиях.

В исследовании ROCKET AF ривароксабан продемонстрировал сопоставимые показатели эффективности в отношении развития тромботических осложнений ФП – инсульта и системной эмболии, в популяции всех рандомизированных пациентов по сравнению с варфарином, а у пациентов, получающих лечение и следовавших протоколу — превосходил варфарин (в частности снижение риска инсульта на 21%). Безопасность ривароксабана в отношении кровотечений была сходной с варфарином, в тоже время было отмечено также меньшее число крупных смертельных и внутричерепных кровотечений при его применении (рис. 10, 11) [22].

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 более 3-х составили 84%. Кроме того, в популяции исследования пациенты, перенёвшие ишемический инсульт или ТИА составили 55%, что позволяет говорить о возможности применения ривароксабана как для первичной, так и для вторичной профилактики инсульта [22].

Как известно, ФП является негативным прогностическим фактором у пациентов, госпитализированных по поводу острого ИМ [4]. 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 приёма новых пероральных антикоагулянтов. С целью уточнения этих данных был проведён 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 [16].

Перечисленные выше преимущества ривароксабана, данные исследования ROCKET AF, а также мета-анализа



Случаи повышенного риска:

Ривароксабан	6958	6211	5786	5468	4406	3407	2472	1496	634
Варфарин	7004	6327	5911	5542	4461	3478	2539	2539	655

Рисунок 10. Эффективность ривароксабана для предупреждения кардиоэмболического инсульта (популяция лечения в соответствии с протоколом)

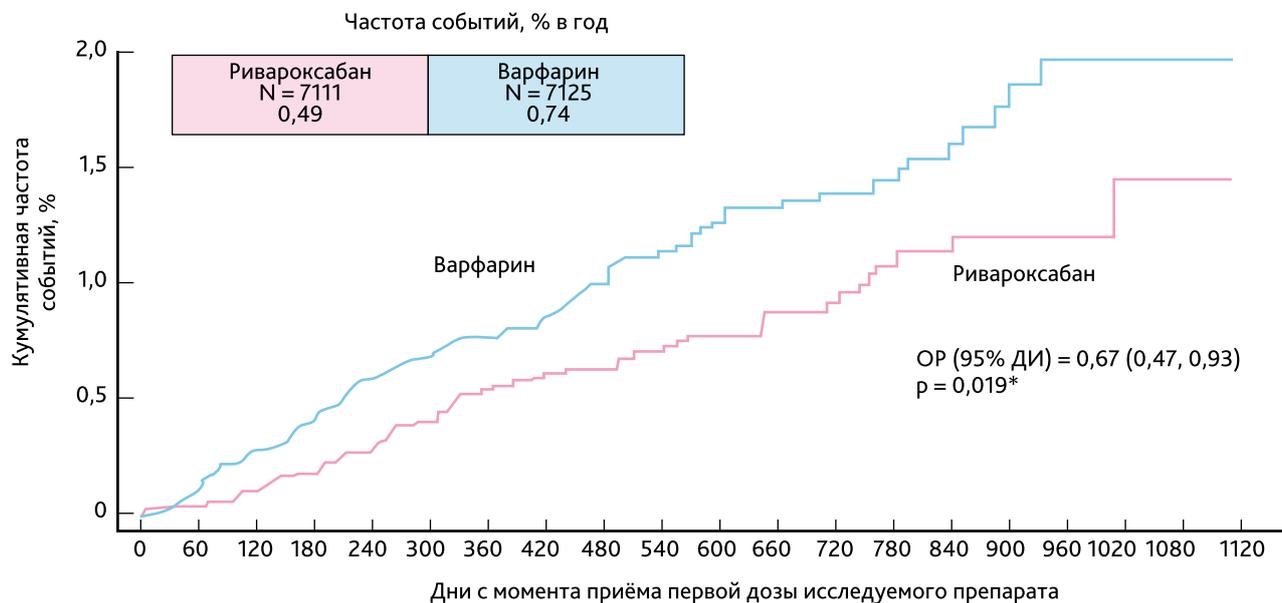


Рисунок 11. Безопасность ривароксабана в отношении развития внутричерепных кровоизлияний

позволяют рассматривать Ксарелто® как наиболее приближенный к современным требованиям пероральный антикоагулянт применимый для длительной амбула-

торной профилактики как у пациентов со средним риском, так и среди больных с высоким риском тромботических осложнений и коронарных событий.

Пациент с ФП на приёме у терапевта в поликлинике

<p>ФП — это беспорядочное возбуждение и сокращение различных участков миокарда предсердий вместо согласованного сокращения</p>	<p>Диагностика:</p> <ul style="list-style-type: none"> • жалобы (перебои, сердцебиение); • анамнез (заболевания и ФР); • осмотр (пульсация, аускультация); • ЭКГ; • суточное ЭКГ — мониторинг; • ЭХО-КГ (фракция выброса, размеры полостей сердца, внутрисердечные тромбы); • общий анализ крови (гемоглобин); • биохимия крови (креатинин); • гормоны щитовидной железы; • коагулограмма (АЧТВ, МНО, лабораторный анализ над параметрами гемостаза); • определение показаний для консультации в Центре антитромботической терапии и стационарного лечения.
<p>ЭКГ признаки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • нерегулярные интервалы RR; • отсутствие зубцов P; • если зубцы P определяются, то интервал между двумя возбуждениями предсердий < 200 мс (> 300 в минуту). 	
<p>Осложнения и исходы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • частота тромботических осложнений ФП составляет 68%; • самым частым (67%) осложнением ФП является инсульт; • комбинация инсульта с ТЭЛА встречается в 45% случаев; • сочетание инсульта и ИМ составляет 3% от всех тромботических осложнений ФП; • в 69% исходом ФП является декомпенсация ХСН. 	

Как назначить антикоагулянтную терапию при ФП, например, пациенту 62-х лет с АГ и ХСН

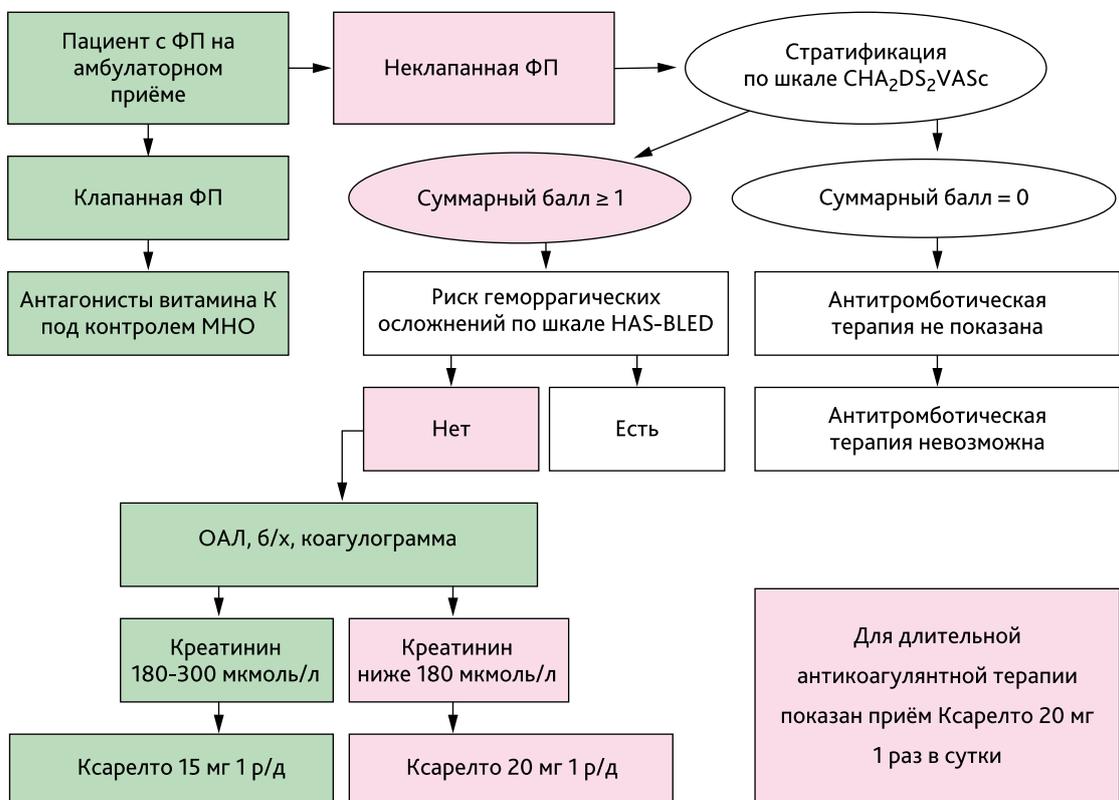


Рисунок 12. Памятка для терапевта по работе с больными ФП на этапе первичного звена (с клиническим примером)

Что назначить пациенту П. 62 лет с МА?

В заключение ведущий представил общий алгоритм работы терапевта на амбулаторном этапе при наличии ФП у больных, а также показал применение этого алгоритма на примере пациента П., представленного в начале дискуссии (рис. 12). В соответствии с рекомендациями, по данному алгоритму пациент П. имеет неклапанную форму ФП, 3 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc, 1 балл по шкале HAS-BLED, не имеет противопоказаний к приёму ривороксабана, не имеет ХПН. Таким образом, пациенту показан приём препарата Ксарелто® 20 мг в сут в качестве амбулаторной антитромботической терапии.



Список литературы

1. *Angeli F., Reboldi G., Garofoli M.* et al. Atrial fibrillation and mortality in patients with acute myocardial infarction: a systematic overview and meta-analysis // *Curr. Cardiol. Rep.* 2012. Vol. 14 (5). P. 601–610.
2. 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.
3. *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. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253. Epub 2012 Aug 24.
4. *Connolly S., Pogue J., Hart R.* et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2006. Vol. 367 (9526). P. 1903–1912.
5. *Crijns H.J.* Rate versus rhythm control in patients with atrial fibrillation: what the trials really say // *Drugs.* 2005. Vol. 65 (12). P. 1651–1667.
6. *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.
7. *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.
8. *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.
9. *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.
10. *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.
11. *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.
12. *Hart R.G., Halperin J.L.* Atrial fibrillation and stroke: Concepts and controversies // *Stroke.* 2001. Vol. 32. P. 803–808.
13. *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.
14. *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.
15. *Jan Heeringa, Deirdre A.M. van der Kuip* et al. // *European Heart Journal.* 2006. Vol. 27. P. 949–953. doi:10.1093/eurheartj/ehi825.
16. *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.
17. *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. Vol. 137 (2). P. 263–272.
18. *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. Epub 2004 Aug 16.
19. *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.
20. *Nieuwlaat R.* et al. The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation // *Am. Heart J.* 2007. Vol. 153. P. 1006–1012.
21. *Nieuwlaat 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.
22. *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.
23. *Pisters R., Lane D.A., 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. Vol. 138 (5). P. 1093–1100.
24. *Stöllberger C., Schneider B., Finsterer J.* Elimination of the left atrial appendage to prevent stroke or embolism? // *Chest.* 2003. Vol. 124 (6). P. 2356–2362.
25. *Sun Y., Hu D.* The link between diabetes and atrial fibrillation: cause or correlation? // *J. Cardiovasc. Dis.* 2010. Vol. 1. P. 10–11.
26. *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.
27. *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.
28. *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.
29. *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. Авторы выражают благодарность компании «Байер».