

УДК 616.831-005.1-084

А.Б. СУГРАЛИЕВ, Ш.С. АКТАЕВА, Г.З. ТАНБАЕВА, Ж.М. КУСЫМЖАНОВА

Центральная клиническая больница Медицинского центра Управления делами Президента РК, г. Алматы

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТОВ ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ СОГЛАСНО РЕЗУЛЬТАТАМ МЕЖДУНАРОДНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ



Сугралиев А.Б.

Среди факторов, способствующих развитию ишемического инсульта, фибрилляция предсердий (ФП) является общепризнанной предупреждаемой причиной. Согласно международным рекомендациям, как только устанавливается диагноз ФП, считается оправданным назначение антикоагулянтной терапии (АКТ) для профилактики инсульта еще до выбора стратегии контроля частоты или сердечного ритма. У больных с неклапанной ФП до выбора АКТ необходимо оценить риск развития инсульта по CHA_2DS_2-VASc и риск кровотечения согласно HAS-BLED.

Результаты сравнительных исследований по профилактике инсульта при ФП показали, что антагонисты витамина К (АВК) превосходят по эффективности и безопасности монотерапию ацетилсалициловой кислотой (АСК) или комбинацию АСК с клопидогрелом. Установлено, что новые пероральные антикоагулянты (НОАК) являются такими же эффективными, как АВК для профилактики инсульта при ФП, но более безопасными в развитии внутричерепных кровотечений. При этом необходим мониторинг за функцией почек по клиренсу креатинина.

Среди НОАК только у дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза получены результаты достоверного снижения частоты как ишемического, так и геморрагического инсульта при ФП по сравнению с Варфарином. При развитии ишемического инсульта на фоне приема ривароксабана или апиксабана (ни один из этих препаратов в соответствующих исследованиях не обеспечивал достоверного снижения частоты ишемического инсульта в сравнении с варфарином), врач может рассмотреть возможность перевода пациента на дабигатран. Результаты метаанализа показали, что АВК в рамках терапевтического окна лучше защищает больных от инфаркта миокарда (ИМ) при ФП. Эффективность дабигатрана для профилактики ИМ сопоставим с эффективностью эноксапарина или двойной антитромбоцитарной терапии при ФП. Результаты последней инспекции FDA от 14 мая 2014 не обнаружили увеличения риска развития ИМ на фоне приема дабигатрана, в связи с чем эксперты оставили инструкцию по применению данного препарата без изменений.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, профилактика инсульта, новые пероральные антикоагулянты.

Фибрилляция предсердий (ФП), или мерцательная аритмия, – самый часто встречаемый в практике врача вид аритмии. Согласно данным 4 хорошо продуманных популяционных исследований распространенность ФП у взрослых ≥ 45 лет составляет приблизительно от 2 до 3%, у населения в возрасте ≥ 80 лет в несколько раз больше и составляет от 8 до 15%. При этом годовые темпы роста заболевания составляют $\approx 2\%$ [1, 2, 3, 4]. Эксперты из клиники Мейо полагают, что если в 2010 г. в США было зарегистрировано 6,1 млн. больных с ФП, то к 2020 году ожидается около 9 млн. больных и поэтому ФП называют неинфекционной эпидемией нового тысячелетия [5]. Бремя ФП представлено в таблице 1.

Причина инсульта и тромбоэмболических осложнений при ФП

Причиной тромбоэмболических осложнений при ФП без поражения клапанного аппарата сердца в большинстве случаев является тромбоз левого предсердия, а чаще его ушка. Анатомические особенности ушка левого предсердия в виде узкой конусовидной формы с неровной внутренней поверхностью в условиях отсутствия полноценной систолы предсердий при ФП создают благоприятные условия для образования тромба в полости ушка левого предсердия. При этом размер образованного тромба в полости ушка левого предсердия обычно до 2 мм, соответствует размеру средней мозговой артерии и

при определенных условиях легко мигрирует с развитием кардиоэмболического инсульта [6].

Диагностика, естественное течение и лечение

При нерегулярном пульсе следует всегда подозревать ФП, однако для подтверждения диагноза необходимо зарегистрировать электрокардиографию (ЭКГ). ФП имеет следующие особенности на ЭКГ:

1. Абсолютно нерегулярные интервалы RR (поэтому ФП называют “абсолютной” аритмией), т.е. нет периодических повторений продолжительности интервалов RR.

2. Отсутствие отчетливых зубцов P на ЭКГ. В отдельных отведениях, чаще всего в грудных отведениях V, иногда определяется некоторая регулярная электрическая активность предсердий.

3. Длительность предсердного цикла (если определяется), т.е. интервал между двумя возбуждениями предсердий, обычно изменчивая и составляет < 200 мс (> 300 мс).

ФП начинается с коротких и редких бессимптомных эпизодов, которые постепенно становятся более длительными и частыми с клинической симптоматикой в виде неравномерного сердцебиения. В этот период наличие ФП можно установить случайно при регистрации ЭКГ во время приступа. Со временем у многих больных развиваются более продолжительные эпизоды с переходом в постоянную форму ФП (рис. 1) [7, 8, 9, 10].

Таблица 1 – Бремя фибрилляции предсердий

Бремя	Изменение риска у больных с ФП
Увеличение смертности	В 2 раза
Увеличение инсульта (включая геморрагический инсульт и внутричерепное кровотечение)	Риск инсульта увеличивается в 5 раз с более тяжелым течением с высокой смертностью и выраженной инвалидизацией с возрастанием затрат на лечение в 1,5 раза по сравнению с инсультом другой природы. Пароксизмальная ФП увеличивает риск инсульта в той же степени, как постоянная или персистирующая
Учащение госпитализации	ФП является причиной 1/3 среди всех госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца. Основные причины госпитализаций при ФП – острый коронарный синдром (ОКС), декомпенсация сердечной недостаточности, тромбоз эмболические осложнения и неотложное лечение аритмии
Ухудшение качества жизни	Ухудшение качества жизни при ФП связано с нерегулярностью частоты сердечных сокращений, в результате которой сердце и мозг получают неодинаковое количество крови, что приводит к развитию когнитивной и сердечной дисфункции
Риск сердечной недостаточности (СН)	В результате утраты систолы предсердий и увеличения конечного диастолического давления в левом желудочке (ЛЖ) нарушаются диастолическая и систолическая функции ЛЖ
Ассоциация с другими заболеваниями	ФП часто сочетается с артериальной гипертензией (АГ), ожирением, коронарной болезнью сердца (КБС), сахарным диабетом (СД), хроническим заболеванием почек, СН, нарушением функции щитовидной железы, хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ) и пороками сердца. При этом плохой контроль уровня артериального давления (АД) увеличивает на 50% риск инсульта при ФП
Увеличение стоимости лечения при ФП	Наличие ФП увеличивает стоимость стационарного лечения в >8 раз, амбулаторной помощи в >3,5 раза, расходы на лекарства в >3 раза и другие расходы, такие, как определение международного нормализованного отношения (МНО), в >3 раза



Рисунок 1 – Естественное течение ФП

Эти данные были подтверждены у больных с криптогенным инсультом в результате длительной регистрации ЭКГ с помощью имплантированных до 3 лет устройств. Данные 3-летнего наблюдения ЭКГ с помощью имплантируемых устройств показали, что в 79% случаев ФП в течение 1 года протекает бессимптомно даже в случаях продолжительности эпизода ФП ≥ 6 мин. При этом выявляемость ФП через 1 год в группе традиционной диагностики на основании ЭКГ или обычного суточного мониторирования ЭКГ составляла 2%, в то время как в группе длительного мониторирования составляла до 12,4%. К концу 3-го года наблюдения в группе обычной диагностики частота выявляемости ФП составила 3%, в группе длительного мониторирования – 30% [11]. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что основной причиной криптогенных инсультов у большинства больных является недиагностированная традиционным методом ФП. Эти данные еще раз подтверждают предположение о том, что

даже короткие бессимптомные эпизоды ФП увеличивают риск инсульта. Поэтому установление диагноза ФП до того, как разовьется первое осложнение, является общепризнанным приоритетом при профилактике ишемического инсульта [7, 8, 9, 10].

Поэтому у всех больных в возрасте 65 лет и старше для своевременной диагностики рекомендуется периодический скрининг с помощью пальпации пульса и регистрации ЭКГ при нерегулярности пульса для верификации диагноза ФП [9, 10, 11].

С учетом течения и длительности выделяют 5 типов ФП: впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительная персистирующая и постоянная (рис. 1) [9, 10, 11].

1. Любой впервые диагностированный эпизод ФП считают впервые выявленной ФП независимо от длительности и тяжести симптомов.

2. При пароксизмальной ФП длительность эпизода составляет до 7 суток с самопроизвольным прекращением, чаще в течение первых 48 часов. При пароксизмальной ФП, длящейся более 2 суток, вероятность спонтанного прекращения аритмии низкая, однако существенно возрастает риск системных тромбозов, что требует рассмотрения возможности проведения антитромботической терапии.

3. Персистирующая ФП, в отличие от пароксизмальной, самостоятельно не прекращается, продолжается более 7 дней, и для ее устранения необходима медикаментозная или электрическая кардиоверсия.

Таблица 2 – Индекс для оценки симптомов, связанных с ФП (EHRA)

Класс EHRA	Проявления
I	“Симптомов нет”
II	“Легкие симптомы”; нормальная повседневная активность не нарушена
III	“Выраженные симптомы”; нормальная повседневная активность затруднена
IV	“Инвалидизирующие симптомы”; нормальная повседневная активность невозможна

Примечание: EHRA – European Heart Rhythm Association (Европейская ассоциация сердечного ритма)

4. Длительной персистирующей ФП считается, если продолжается в течение ≥ 1 года, и выбрана стратегия контроля ритма сердца (восстановление синусового ритма и его сохранение с использованием антиаритмической терапии и/или абляции).

5. Постоянную ФП диагностируют в тех случаях, когда пациент и врач считают возможным сохранение аритмии, или предшествующие попытки кардиоверсии были безуспешными.

Традиционно ФП подразделяют на клапанную и неклапанную. Под клапанной подразумевают ФП у больных с искусственными клапанами сердца или ревматическим пороком клапанного аппарата сердца (преимущественно, митральный стеноз). Все остальные варианты ФП расцениваются как неклапанная ФП [9, 10, 11].

После установления формы и вовлеченности клапанов сердца при ФП, необходимо определить степень выраженности симптомов согласно классу EHRA. Как видно из таблицы 2, выраженность клинических симптомов колеблется от его отсутствия при I классе до развития инвалидизирующих симптомов при IV классе EHRA, когда больной теряет нормальную повседневную активность [10, 11].

Идентификация клинических факторов, способствующих развитию инсульта, привела к разработке различных шкал по оценке вероятности его развития. В настоящее время наиболее признанной считается шкала CHA₂DS₂-VASc, которая включает в себя наиболее распространенные факторы риска (ФР) инсульта в повседневной клинической практике (13, 14, 15, 16). Система CHA₂DS₂-VASc создана на базе старой простой схемы CHADS₂, в основе которой лежала балльная оценка ФР развития инсульта. Сравнительная характеристика ФР согласно указанным шкалам представлена в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, количество баллов CHA₂DS₂-VASc несколько больше по сравнению с CHADS₂ [17], так как в процессе его применения было установлено, что система CHADS₂ не учитывала важность заболевания сосудов, женского пола и недостаточно учитывала увеличение риска инсульта с увеличением возраста [18, 19, 20, 21]. Поэтому в новой шкале CHA₂D₂-VASc к оценке риска инсульта добавлен ряд новых ФР возникновения инсульта – всего 9 баллов вместо 6 баллов в системе CHADS₂.

Согласно CHA₂DS₂-VASc, все ФР условно разделены на две категории: “большие” и “клинически значимые небольшие”. К “большим” ФР относятся: наличие в анамнезе инсульта/ТИА или системной тромбоэмболии и возраст ≥ 75 лет. Каждый “большой” фактор оценивается в два балла. Все

Таблица 3 – Оценка риска развития инсульта и системных тромбоэмболий у больных с ФП без поражения клапанов сердца по шкале CHA₂DS₂-VASc

Факторы риска	CHADS ₂	CHA ₂ DS ₂ -VASc
ЗСН/дисфункция ЛЖ (ФВ \leq 40%)	1	1
Гипертония	1	1
Возраст >75 лет	1	2
Сахарный диабет	1	1
Инсульт/ТИА/Тромбоэмболии	2	2
Сосудистые заболевания (ИМ в анамнезе, заболевание периферических артерий и бляшка на аорте)		1
Возраст 65-74		1
Женский пол		1
Максимальная сумма баллов	6	9**

** – возраст может давать 0,1 или 2 балла

остальные ФР назвали “небольшими клинически значимыми”. К ним относятся наличие сердечной недостаточности (в особенности умеренная или тяжелая систолическая дисфункция ЛЖ со снижением фракции выброса ЛЖ $\leq 40\%$), АГ, СД, а также ряд факторов, доказательства роли которых появились в последнее время, а именно женский пол, возраст 65-74 года и наличие сосудистого заболевания (перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), наличие атеросклеротических бляшек в аорте и заболевание периферических артерий). Значимость каждого из указанных ФР оценивается в один балл. При этом вероятность инсульта системных тромбоэмболий прогрессивно возрастает с увеличением количества ФР, поэтому при наличии, по крайней мере, двух указанных факторов оправдана антикоагулянтная терапия. Шкала CHA₂DS₂-VASc была валидизирована в многочисленных когортах больных. Полученные данные свидетельствуют о том, что шкала CHA₂DS₂-VASc лучше выявляет пациентов с риском развития инсульта, чем шкала CHADS₂, и, в конечном счете, лучше позволяет идентифицировать пациентов, у которых может развиваться инсульт и системная тромбоэмболия [22, 23, 24].

После установления риска развития инсульта согласно CHA₂DS₂-VASc необходимо оценить риск развития серьезного кровотечения, особенно внутримозгового, которое является самым опасным осложнением антикоагулянтной терапии (АКТ) с высокой частотой инвалидизации и смертельных исходов. Современные клинические рекомендации предлагают использовать простую шкалу оценки риска кровотечений HAS-BLED (табл. 4), с помощью которой возможно оценить не только риск кровотечения, но и учесть возможность коррекции факторов для снижения риска кровотечений. Шкала HAS-BLED была достаточно

Таблица 4 – Оценки риска кровотечений HAS-BLED

	Клиническая характеристика	Число баллов
H	Систолическое АД >160 мм рт. ст.	1
A	Нарушение функции почек – диализ, трансплантация или сывороточный креатинин ≥ 200 мкмоль/л. Нарушение функции печени – хроническое заболевание печени (например, цирроз) или биохимические признаки серьезного поражения печени (например, уровень билирубина > 2 ВГН, АЛТ, АСТ, ШФ > 3)	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечению, например, геморрагический диатез, анемия и т.д.	1
L	Нестабильное МНО или недостаточный срок сохранения МНО в целевом диапазоне (например, $< 60\%$ времени)	1
E	Возраст > 65 лет	1
D	Лекарства/алкоголь – сопутствующий прием лекарств, таких как антитромбоцитарные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, или злоупотребление алкоголем (по 1 баллу)	1 или 2
	Всего	

оценена [25, 26, 27] и хорошо коррелирует с риском внутречерепных кровотечений.

Как видно из таблицы 4, шкала оценки риска кровотечения по HAS-BLED составлена на основании важности учета таких факторов, как неконтролируемая АД > 160 мм рт.ст., наличие тяжелой патологии почек и печени с уровнем креатинина выше 200 мкмоль/л, уровнем билирубина больше, чем в 2 раза, верхней границы нормы (ВГН), АЛТ, АСТ, ШФ больше, чем в 3 раза, перенесенные инсульт и кровотечение в анамнезе, сопутствующее применение ацетилсалициловой кислоты (АСК)/нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), лабильное МНО и др. Если больной после анализа риска кровотечения набирает 1 балл, то считается, что у пациента низкий риск, при уровне 2 балла – промежуточный риск, при наличии ≥ 3 баллов больной относится к категории высокого риска развития кровотечения. Пациенты с количеством баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3 требуют осторожного подхода, регулярного наблюдения и проведения мероприятий по коррекции потенциально обратимых ФР кровотечений. Шкала HAS-BLED сама по себе не должна использоваться для отказа от терапии пероральными антикоагулянтами, но она позволяет врачам обоснованно оценивать риск кровотечений и, что более важно, заставляет их задуматься о возможностях коррекции ФР кровотечений: например, добиться эффективного контроля при неконтролируемом уровне АД, отмены сопутствующего приема АСК/НПВП, нормализации уровня МНО и др.

КАКОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ ВЫБРАТЬ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА?

Антитромбоцитарный препарат или антикоагулянт (АВК)?

Эффективность антитромбоцитарных препаратов, среди которых наиболее часто использовалась АСК, по сравнению с плацебо в профилактике инсульта у больных с неклапанной ФП достаточно хорошо изучена. Данные большинства исследований показали низкую эффективность АСК в профилактике инсульта у больных с ФП, особенно у пациентов старше 75 лет. Благоприятный эффект АСК был показан лишь в одном исследовании SPAF-I, в котором лечение

АСК в суточной дозе 325 мг приводило к снижению риска инсульта на 42% только у больных высокого риска, кому показана терапия антагонистами витамина К (АВК) [28]. Кроме того, недавнее японское исследование, сравнивающее АСК (150-200 мг/сут) и плацебо у больных с изолированной ФП, показало увеличение частоты неблагоприятных исходов, включая кровотечения в группе АСК, по сравнению с популяцией без антитромботического лечения (3,1% и 2,4% в год, соответственно) [29].

Более интересными в оценке эффективности АСК для профилактики инсульта являются сравнительные исследования с АВК. Результаты исследования показали, что АВК по эффективности достоверно превосходят АСК, снижая относительный риск (ОР) инсульта на 39%. Результаты хорошо продуманного исследования ВАФТА еще раз подтвердили, что терапия АВК при уровне МНО 2-3 имеет существенное преимущество перед АСК в суточной дозе 75 мг в отношении профилактики смертельного или инвалидизирующего инсульта, клинически значимых системных тромбоэмболий и внутречерепных кровотечений (снижение ОР составило 52%). При этом достоверной разницы в частоте крупных кровотечений между группами выявлено не было [30].

АНТИКОАГУЛЯНТ ИЛИ КОМБИНАЦИЯ ДВУХ АНТИТРОМБОЦИТАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ?

Сочетание ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрела?

Результаты исследования ACTIVE-W досрочно показали, что лечение АВК (варфарином) превосходит комбинацию клопидогрела и АСК по способности уменьшения риска развития инсульта, системных тромбоэмболий, инфаркта миокарда (ИМ) или сосудистой смерти (снижение ОР составило 40%; 95% ДИ 18–56%). Частота кровотечений в обеих группах была сопоставимой [31].

Комбинация двух антиагрегантов (АСК и клопидогрела) оказалась эффективнее монотерапии АСК по данным результата исследования ACTIVE-A. Комбинация АСК и клопидогрела снизила сосудистые события на 11% по сравнению с монотерапией АСК (95% ДИ 0,81–0,98; $p=0,01$). При этом снижение ОР инсульта оказалось наиболее выраженным и составило 28%. Однако в группе

комбинированной антитромбоцитарной терапии частота крупных кровотечений оказалась существенно выше, составляла 2% и 1,3% в год и была сопоставима с частотой кровотечений при лечении АВК [32].

Таким образом, доказательства эффективности АСК в отношении профилактики инсульта у больных с ФП слабые. При этом существует возможность нанесения вреда, поскольку есть свидетельства, что риск крупных кровотечений или внутричерепного кровоизлияния на фоне приема АСК достоверно не отличается от риска кровотечений при использовании пероральных антикоагулянтов, особенно у пожилых.

ПОЧЕМУ ВОЗНИКЛА ПРОБЛЕМА С АВК?

Новые пероральные антикоагулянты

Всегда существует дилемма при лечении тромбоэмболических состояний между фатальными последствиями основного заболевания и возможными осложнениями антикоагулянтной терапии (АКТ). При этом выбор оптимального баланса между адекватной АКТ и последствиями основного заболевания в условиях реальной клинической практики является очень сложной задачей. АВК более 50 лет были единственной возможной АКТ для профилактики инсульта у больных с ФП. При этом длительные наблюдения действительно подтвердили оправданность применения АВК, однако они и стали причиной повышения тяжелых внутричерепных, желудочно-кишечных (ЖК), нередко фатальных кровотечений. Кроме того, геморрагические осложнения были основными причинами госпитализации в стационары. Более того, у большинства больных наблюдалась высокая вариабельность показателя МНО на фоне изменения пищи, приема лекарственных препаратов. В этих случаях больные нуждались в более частом контроле показателя МНО, что составляло неудобство для больного, и, в конечном счете, уменьшало приверженность к лечению со стороны больного. Попытки создать замену АВК не увенчались клиническими успехами до разработки Дабигатрана этексилата. Результаты исследования Дабигатрана оказались очень перспективными, что, в конечном счете, привело к созданию совершенно нового класса новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), которые вначале были созданы для профилактики венозной тромбоэмболии, однако после успешного результата RE-LY оказались также перспективными в профилактике инсульта при ФП [33, 34].

На сегодняшний день НОАК делятся на два класса: пероральные прямые ингибиторы тромбина (такие как Дабигатран) и пероральные прямые ингибиторы фактора Ха (такие как ривароксабан, аписабан, эдоксабан и др.) [34]. В отличие от АВК, которые блокируют образование нескольких активных витамин К-зависимых факторов свертывания

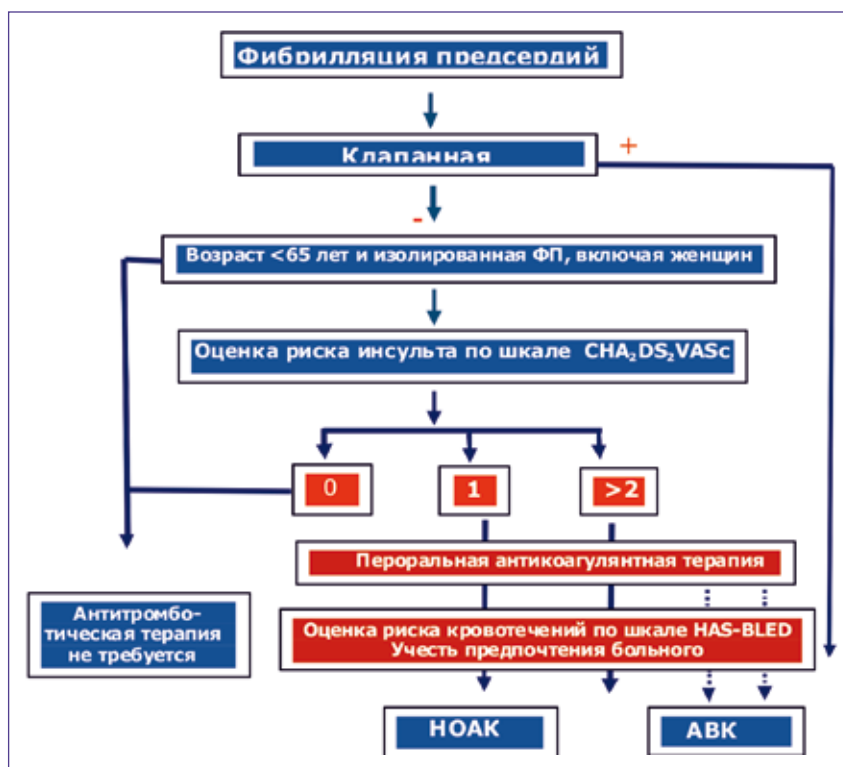


Рисунок 2 – Выбор антикоагулянта

крови (факторы II, VII, IX и X), эти препараты блокируют активность одного фактора коагуляции.

Во всех четырех исследованиях с НОАК продемонстрирована, как минимум, сопоставимая с АВК эффективность в отношении профилактики инсульта и системных тромбоэмболий. При этом доказано преимущество в безопасности в виде снижения риска геморрагического инсульта, а также в тенденции к снижению смертности. Поэтому в рекомендациях ЕОК 2012, НОАК считаются предпочтительными препаратами для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий при неклапанной ФП, что представлено на рисунке 2 [9, 10, 11, 34].

Ривароксабан. Эффективность ривароксабана в отношении профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у больных с ФП была изучена в двойном слепом исследовании ROCKET-AF с участием 14264 пациентов высокого риска. Больные были рандомизированы в группу варфарина с целевым диапазоном МНО от 2,0 до 3,0 и группу ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз/сут или 15 мг 1 раз/сут для больных с клиренсом креатинина от 30 до 49 мл/мин. Популяция больных в данном исследовании имела более высокий риск развития инсульта по сравнению с больными, которые участвовали в других исследованиях с НОАК. Однако в сравнительной группе время нахождения больных в терапевтической зоне (ВНТЗ), т.е. МНО от 2 до 3, в данном исследовании составило всего 58%, что значительно ниже, чем в группах больных других исследований с НОАК [35].

Первичной конечной точкой эффективности являлась суммарная частота ишемического, геморрагического инсультов и системных тромбоэмболий, а первичной конеч-

ной точкой безопасности – суммарная частота больших и имеющих клиническое значение кровотечений.

Результаты исследования ROCKET-AF [35] показали, что ривароксабан не хуже варфарина в отношении профилактики инсульта и системной тромбоэмболии. Однако он не доказал преимущество по снижению инсульта и системной эмболии по сравнению с варфарином. Ривароксабан не снизил частоту смертности или ишемического инсульта, но достоверно уменьшил частоту геморрагического инсульта и внутричерепных геморрагий. Кроме того, компоненты безопасности по первичной точке, состоящие из больших и клинически значимых кровотечений, в сравниваемой группе не отличались. При значительном снижении фатальных кровотечений в группе ривароксабана отмечалось больше крупных кровотечений из ЖК тракта, требующих гемотрансфузии. Преждевременное прекращение приема препарата в группе ривароксабана составляло 23,9%, в группе варфарина 22,4%.

Апиксабан. В двойном слепом с двойной имитацией исследовании AVERROES участвовало 5599 больных с неклапанной ФП, которые не подходили для приема АВК или не желали принимать АВК. Больные были рандомизированы либо на прием апиксабана в дозе 5 мг два раза с коррекцией дозы до 2,5 мг два раза в день у пациентов ≥ 80 лет, с весом ≤ 60 кг или с уровнем сывороточного креатинина $\geq 1,5$ мг/дл (133 ммоль/л), или на прием АСК в дозе 81–324 мг/сут. При этом 91% больных получали АСК в дозе ≤ 162 мг / день. После среднего периода наблюдения 1,1 года исследование было остановлено досрочно в связи с значительным снижением инсульта или системной эмболии в группе Апиксабана по сравнению с АСК на 55% без существенных различий в частоте кровотечений или внутримозговых кровоизлияний. При этом Апиксабан несколько лучше переносился, частота отказа от приема препарата составила 17,9% в год по сравнению с АСК до 20,5% в год ($p = 0,03$) [36]. Сравнительная эффективность Апиксабана с классической АКТ была изучена в рандомизированном двойном слепом с двойной имитацией исследовании ARISTOTLE [5 мг 2 раза в сутки с коррекцией дозы до 2,5 мг 2 раза в сутки у больных ≥ 80 лет, с весом ≤ 60 кг или с уровнем креатинина $\geq 1,5$ mg/dL (133 mmol/L)] с сопоставимой группой больных с подбором дозы варфарина с целевым уровнем МНО от 2 до 3 с участием 18 201 больного с неклапанной ФП. Частота компонентов первичной конечной точки, т.е. инсульта и системной эмболии за период наблюдения в группе Апиксабана оказалась достоверно ниже на 21% по сравнению с варфарином со снижением на 31% числа больших кровотечений и на 11% общей смертности (но не сердечно-сосудистой смертности). Частота геморрагического инсульта, но не ишемического инсульта, была значительно ниже у больных, леченных Апиксабаном, по сравнению с варфарином. Частота кровотечений из ЖК тракта оказалась одинаковой в группах апиксабана и варфарина. Апиксабан лучше переносился по сравнению с варфарином с небольшим количеством досрочного прекращения (25,3% против 27,5%) [37].

Дабигатран. Эффективность Дабигатрана этексилата была изучена в исследовании RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate)

[38]. Это проспективное рандомизированное построенное на гипотезе отсутствия превосходства, слепое сравнительное исследование двух фиксированных доз Дабигатрана [110 мг 2 раза (D110) или 150 мг 2 раза (D150)] с сопоставимой группой больных с открытым подбором дозы варфарина с целевым уровнем МНО от 2 до 3 с участием 18 113 больных с неклапанной ФП. Медиана длительности наблюдения составила 2,0 года. Первичными конечными точками были инсульт и системная эмболия. Результаты исследования показали, что D 150 достоверно подтвердил гипотезу превосходства над варфарином в снижении ишемического инсульта и системных эмболии (ОР=0,66; 95% ДИ, 0,53–0,82; $P < 0,001$) на 34% больше снизил риски компонентов первичной точки. D 110 оправдал гипотезу такой же эффективности (ОР 0,91; 95% ДИ 0,74–1,11; $P < 0,001$). Частота геморрагического инсульта была достоверно ниже в обеих группах. В группе D110 ОР составил 0,31; 95% ДИ, 0,17–0,56; $P < 0,001$, т.е. снижение геморрагического инсульта на 69%. В группе D 150 снижение ОР 0,26; 95% ДИ, 0,14–0,49; $P < 0,001$, т.е. снижение геморрагического инсульта на 74%.

Результаты исследования показали достоверное снижение ишемического инсульта, а также пограничное снижение общей смертности с дозой D 150 ($P = 0,051$) и значительное снижение сосудистой смертности ($p = 0,04$). Частота жизнеугрожающих кровотечений в группе D 150 была ниже на 20%, в группе D 110 на 33% ниже по сравнению с варфарином. Количество внутричерепных кровотечений в группе D 150 была на 59% ниже, в группе D 110 на 70% по сравнению с варфарином. Кроме того, число больших и малых кровотечений также были значительно выше в группе варфарина. В то же время в группе D 150 отмечалось увеличение больших ЖК кровотечений. Показатели прекращения приема препарата были выше с D 150 (20,7%) и D 110 (21,2%), по сравнению с 16,6% с варфарином в течение 2 лет. Специальный анализ данного факта показал значительное влияние возрастного фактора – старше 75 лет. Эффективность и безопасность Дабигатрана были четко доказаны независимо от уровня баллов по шкале CHADS2. При этом предыдущий прием АВК не влиял на преимущества Дабигатрана по сравнению с варфарином [38].

Известно, что частота геморрагических инсультов и церебральных кровотечений у азиатской популяции в 4 раза выше по сравнению с неазиатской популяцией, особенно, на фоне приема варфарина, что, возможно, связано с высокой чувствительностью азиатов к варфарину и пищевой соли. Поэтому в японских рекомендациях для профилактики инсульта при ФП строго определен диапазон для МНО 1,6–2,6 на фоне применения варфарина, особенно для пациентов в возрасте ≥ 70 лет. В связи с этим особый интерес привлекают результаты сравнительного анализа влияния Дабигатрана этексилата и варфарина на частоту инсульта и внутричерепных кровотечений у 2782 пациентов (15%) из 10 азиатских стран и у 15331 пациента из 34 неазиатских стран в рамках исследования RE-LY [39].

Анализ общей характеристики подгруппы больных показал, что больные с ФП из азиатских стран были на 4 года моложе, с более низким весом (66 кг против 86 кг), высокой

частотой инсульта в анамнезе (24% против 10%), а также с низким показателем клиренса креатинина ($65,3 \pm 22,1$ против $74,2 \pm 28,1$ мл/мин). Кроме того, ВНТЗ на фоне приема варфарина у больных из стран Азии составило 54,5%, тогда как в группе из неазиатских стран ВНТЗ составило 66,2%. Частота инсульта или системной эмболии в азиатской группе составила 3,06% в год на варфарине, 2,50% в год в группе Д 110 и 1,39% в год в группе Д 150. В то же время в группе неазиатской популяции частота инсульта и системной эмболии составила 1,48%, 1,37% и 1,06% в год, соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что частота инсульта и системной эмболии у пациентов азиатской популяции на варфарине были в ≈ 2 раза выше по сравнению с неазиатской группой в данном исследовании. Частота геморрагического инсульта в группе больных, леченных варфарином, составила 0,75% в год в азиатской популяции, тогда как в неазиатской группе составила 0,32% в год (ОР 2,4; ДИ 95%, 1,3–4,7; $P=0,007$), невзирая на молодой возраст, низкий показатель МНО, сопоставимый уровень АД. Количество геморрагического инсульта было значительно ниже в обеих группах Дабигатрана и колебалось от 0,09 до 0,17. Большие кровотечения у азиатов были значительно ниже на обеих дозах Дабигатрана по сравнению с варфарином. В частности в группе варфарина 3,82% в год, в группе Д 110 – 2,22% в год и в Д 150 – 2,17% в год.

Таким образом, данный анализ в особой группе азиатских больных с ФП показал высокую частоту ишемического и геморрагического инсульта в группе леченных варфарином. Детальный анализ результатов исследования RE-LY продемонстрировал значительную пользу использования Дабигатрана как в общей, так и в группе азиатской популяции с ФП. При этом в группе больных азиатской популяции применение Дабигатрана имеет явное преимущество над варфарином в плане достоверного снижения ишемического и геморрагического инсульта и кровотечений [39].

Беспокойство по поводу некоторого увеличения числа инфаркта миокарда (ИМ) на фоне назначения Дабигатрана стало поводом для проведения подробного анализа, который не выявил дополнительных случаев новых госпитализаций по поводу стенокардии или реваскуляризации у пациентов,

получавших Дабигатран. При этом показатели сосудистой смертности и «совокупное клиническое преимущество», состоящее из суммы всех случаев инсульта, системной эмболии, ИМ, тромбоэмболии легочных артерий, больших кровотечений и всех причин смертности свидетельствовали в пользу Дабигатрана [38, 41].

Результаты метаанализа риска развития ИМ при применении Дабигатрана. Результаты последней инспекции FDA от 14 мая 2014 года

Метаанализ Uchino и Hernandez у неоднородной группы больных с ФП, леченных различными препаратами, у которых не учитывались индивидуальные особенности и исходные факторы риска, поднял вопрос о возможности риска развития ИМ при применении некоторых НОАК [41]. Частота развития ИМ на фоне приема двойной антитромбоцитарной терапии и НОАК представлена в таблице 5. Как видно из таблицы 5, частота ИМ в исследованиях RE-LY [38] и ROCKET-AF [35] была несколько больше по сравнению с варфарином. При подробном анализе частота встречаемости ИМ в RE-LY в группах Дабигатрана была низкой (0,6–0,8% в год) и аналогичной частоте, которая наблюдалась в других исследованиях у пациентов с ФП (0,55–1,4%) на фоне терапии АВК, антитромбоцитарными препаратами или на фоне других НОАК. При этом установлено, что в группе варфарина с лучшим контролем МНО со временем нахождения в терапевтической зоне (ВНТЗ) (>65%) частота ИМ была на 30% ниже по сравнению с группой плохого контроля МНО с ВНТЗ <65%, что указывает на лучшую защиту от ИМ на фоне АВК при хорошем контроле МНО, что было доказано в других исследованиях, таких как Active-W и Active-A [31, 32, 42].

Кроме того, сравнительный анализ возможности риска развития ИМ на фоне приема Дабигатрана и эноксапарина или плацебо у более чем 10 000 пациентов не обнаружил, разницу в возникновении ИМ у пациентов, получавших Дабигатран или эноксапарин [43, 44]. Метаанализ возможности риска развития ИМ на фоне Дабигатрана, аспирина или плацебо также показал отсутствие увеличения риска ИМ в группе леченных Дабигатраном [43, 44].

Другая сравнительная оценка риска развития ИМ в севе-

Таблица 5 – Частота ИМ в исследованиях профилактики инсульта при ФП

Исследования	Число леченных больных	Активный препарат	Частота ИМ (% в год)	Препарат. сравнения	Частота ИМ (% в год)
acTiVe-W	6,706 (1,557)	Клопидогрел+АСК	0,86	Варфарин	0,55
acTiVe-a	7,554	АСК	0,9	Нет	
acTiVe-a	7,554	Клопидогрел+АСК	0,7	Нет	
aMaDeUs	4,576	Идрапаринокс	0,8	Варфарин	0,6
sPORTiF iii	3,407	Ксимелагатран	1,1	Варфарин	0,6
sPORTiF V	3,922	Ксимелагатран	1,0	Варфарин	1,4
BaFTa	973	АСК	1,2	Варфарин	1,1
Re-ly	18,113	Дабигатран 110 mg	0,8	Варфарин	0,64
aVeRROes	5,599	Апиксабан 5 mg 2 p	0,8	АСК	0,9
aRisTOTle	18,201	Апиксабан 5 mg 2 p	0,53	Варфарин	0,61
ROCKeT	14,236	Ривароксабан 20 mg	0,91	Варфарин	1,12
RelY-aBle	5,851	Дабигатран 110 mg	0,72	Нет	Нет
RelY-aBle	5,851	Дабигатран 150 mg	0,69	Нет	Нет

Таблица 6 – Результат подробного анализа безопасности Дабигатрана и Варфарина

События	Дабигатран	Варфарин	ОР (95% ДИ)
Ишемический инсульт	11,3	13,9	0,80 (0,67-0,96)
Внутричерепные гемorragии	3,3	9,6	0,34 (0,26-0,46)
Большие ЖК кровотечения	34,2	26,5	1,28 (1,14-1,44)
ОИМ	15,7	16,9	0,92 (0,78-1,08)
Смерть	32,6	37,8	0,86 (0,77-0,96)

роамериканской популяции при приеме ривароксабана и с группой больных на АВК с хорошо контролируемой МНО, т.е. с ВНТЗ 64%, также показало лучшую защиту от ИМ на фоне применения АВК (ОР=1,15, 95% ДИ 0,74–1,80) [44]. Подобная тенденция также наблюдалась при применении эдоксабана по результатам исследования НОКУСА1 при лечении тромбоза глубоких вен [45].

Таким образом, полученные результаты в отношении риска развития ИМ при применении АКТ отражают благоприятное воздействие хорошо контролируемой терапии АВК со средним ВНТЗ 67,3% для профилактики ишемии миокарда по сравнению с другими существующими антикоагулянтами, включая НОАК. В то же время АКТ из класса прямых ингибиторов тромбина является достаточно эффективной в лечении ишемии миокарда [46]. Установлено, что прямой ингибитор тромбина, бивалирудин, превосходит по эффективности нефракционированный гепарин (НФГ) для профилактики ИМ или смерти у пациентов с ОКС [47]. Кроме того, бивалирудин является более эффективным и безопасным по сравнению с комбинированной терапией НФГ с ингибиторами Пв/Ша у пациентов с ИМСП при чрескожном коронарном вмешательстве [48]. Более того, первый пероральный прямой ингибитор тромбина, ксимеллагатран, также продемонстрировал эффективность в снижении числа новых ишемических событий у больных с недавно перенесенным ИМ. При этом частота ИМ при применении ксимеллагатрана и варфарина для профилактики инсульта у пациентов с ФП были сопоставимой [49].

13 мая 2014 года в США на сайте FDA были опубликованы результаты инспекции по безопасности Дабигатрана [50]. Результаты нового исследования применения Дабигатрана при ФП у более чем 134 000 пациентов в возрасте ≥ 65 лет с риском инсульта представлена в таблице 6. Данное исследование проводилось у больных более пожилого возраста с подробным сбором всех побочных реакций для проведения глубинного анализа. Обычно результаты подобного анализа FDA использует для отзыва препарата с рынка.

Как видно из таблицы 7, новый детальный анализ FDA показал, что применение Дабигатрана (Прадакса) при сравнении с варфарином сопровождалось более низкой частотой ишемического инсульта, внутричерепных кровоизлияний и смерти. В то же время частота больших ЖК кровотечений была выше в группе больных, получавших Дабигатран. При этом риск развития ИМ был сопоставим в обеих группах, но несколько меньше по сравнению с результатами исследования RE-LY. Таким образом, результаты данного

исследования еще раз подтвердили благоприятный профиль пользы применения Дабигатрана. Поэтому инспекция не внесла никаких изменений в текущую инструкцию по применению препарата.

Заключение по применению НОАК для профилактики инсульта при неклапанной ФП

НОАК, включенные в последние рекомендации ЕОК для профилактики инсульта у больных с неклапанной ФП, по эффективности не уступают АВК, обладая

при этом лучшим профилем безопасности в снижении частоты внутричерепных кровотечений. На этом основании в новых рекомендациях НОАК рассматриваются как более предпочтительное лечение по сравнению с АВК для большинства больных с неклапанной ФП. В то же время связи с ограниченным опытом применения этих препаратов настоятельно рекомендуется строго придерживаться одобренных показаний и проводить тщательный контроль больных, кому рекомендовано лечение НОАК.

Обзор клинических исследований новых антикоагулянтов в сравнении с варфарином для профилактики инсульта при неклапанной ФП представлен в таблице 7.

Как видно из таблицы 7, результаты непрямого сравнения между НОАК показывают, что Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки доказал превосходство над классической терапией АВК в плане снижения частоты как ишемического, так и геморрагического инсульта при увеличении количества ЖК кровотечений. Дабигатран в дозе 110 мг 2 раза и ривароксабан оказались такими же эффективными, как терапия АВК в плане снижения инсульта и системных эмболий, однако Дабигатран 110 мг 2 раза в день меньше вызывал крупные кровотечения. При применении ривароксабана отмечалось больше крупных кровотечений из ЖК тракта и кровотечений, требующих гемотрансфузии. Аписабан доказал превосходство в плане снижения общего количества инсульта и системных эмболий, а также крупных кровотечений, но не превзошел АВК в снижении ишемического инсульта [51]. Поэтому при развитии ишемического инсульта на фоне приема ривароксабана или аписабана, которые не обеспечивали достоверного снижения частоты ишемического инсульта в сравнении с АВК, врач может рассмотреть возможность перевода пациента на Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки с учетом его возможности достоверно снижать частоту ишемических и геморрагических инсультов [34]. При этом требуется начать любую антикоагулянтную терапию минимум через 2 недели во избежание геморрагической трансформации ишемического инсульта [34].

Другим преимуществом применения НОАК является отсутствие подбора дозы по результатам специфических коагуляционных тестов (в отличие от МНО при назначении АВК). Однако возникают экстренные ситуации, когда требуется определение антикоагулянтного эффекта – возникновение ишемического инсульта или случаи возникновения кровотечения, или необходимость проведения срочной операции на фоне приема НОАК. В этих случаях по уровню АЧТВ можно оценить антикоагулянтную ак-

Таблица 7 – Обзор клинических исследований НОАК в сравнении с варфарином для профилактики инсульта при неклапанной ФП

	Исходы (% в год)						
	варфарин (n=6022)	Дабигатран 150 (n=6076) (ОР, 95% ДИ; значение p)	Дабигатран 110 (n=6015) (ОР, 95% ДИ; значение p)	варфарин (n=7133)	ривароксабан (n=7131) (ОР, 95% ДИ; значение p)	варфарин (n=9081)	апиксабан (n=9120) (ОР, 95% ДИ; значение p)
Инсульт/ системные эмболии	1,69	1,11 (0,66, 0,53-0,82; p для превос- ходства (П) <0,001)	1,53 (0,91, 0,74-1,11; p для не меньшей эффективности НМЭ <0,001)	2,4	2,1 (0,88, 0,751,03; p для НМЭ <0,001, p для П = 0,12) ИТТ)	1,6	1,27 (0,79, 0,660,95; p <0,001 для НМЭ, p = 0,01 для П)
Ишемический инсульт	1,2	0,92 (0,76, 0,60-0,98; P = 0,03)	1,34 (1,11, 0,89-1,40; P = 0,35)	1,42	1,34 (0,94; 0,75-1,17; P = 0,581)	1,05	0,97 (0,92, 0,74-1,13; P = 0,42)
Геморрагический инсульт	0,38	0,10 (0,26, 0,14-0,49; P <0,001)	0,12 (0,31, 0,17-0,56; P <0,001)	0,44	0,26 (0,59; 0,370,93; P = 0,024)	0,47	0,24 (0,51, 0,35-0,75; P <0,001)
Крупные кровотечения	3,36	3,11 (0,93, 0,81-1,07; P = 0,31)	2,71 (0,80, 0,69-0,93; P = 0,003)	3,4	3,6 (P = 0,58)	3,09	2,13 (0,69, 0,60-0,80; P <0,001)
Внутричерепные кровотечения	0,74	0,30 (0,40, 0,27-0,60; P <0,001)	0,23 (0,31, 0,20-0,47; P <0,001)	0,7	0,5 (0,67; 0,470,93; P = 0,02)	0,80	0,33 (0,42, 0,30-0,58; P <0,001)
Внечерепные кровотечения	2,67	2,84 (1,07, 0,92-1,25; P = 0,38)	2,51 (0,94, 0,80-1,10; P = 0,45)	-	-	-	-
Желудочно-кишеч- ные кровотечения	1,02	1,51 (1,50, 1,19-1,89; P <0,001)	1,12 (1,10, 0,86-1,41; P = 0,43)	2,2	3,2 (P <0,001)	0,86	0,76 (0,89, 0,70-1,15; P = 0,37)
Инфаркт миокарда	0,64	0,81 (1,27, 0,94-1,71; P = 0,12)	0,82 (1,29, 0,96-1,75; P = 0,09)	1,1	0,9 (0,81; 0,63-1,06; P = 0,12)	0,61	0,53 (0,88, 0,66-1,17; P = 0,37)
Смертность от всех причин	4,13	3,64 (0,88, 0,77-1,00; P = 0,051)	3,75 (0,91, 0,80-1,03; P = 0,13)	2,2	1,9 (0,85; 0,70-1,02; P = 0,07)	3,94	3,52 (0,89, 0,80-0,99; P = 0,047)
% отмены препара- та на момент окон- чания наблюдения	10,2	15,5	14,5	22,2	23,7	27,5	25,3
% отмены препарата в год	5,1	7,8	7,3	11,7	12,5	15,3	14,1

П – Превосходство; ОР – относительный риск; p – уровень статистической достоверности; n – количество больных.

тивность Дабигатрана, с помощью определения анти-Ха активности можно оценить активность ривароксабана и апиксабана [34], хотя определение анти-Ха активности в Казахстане в настоящее время невозможно.

Важную роль играет соблюдение режима лечения и аккуратный прием назначенных препаратов, потому что НОАК характеризуются относительно коротким периодом полувыведения и при пропуске более чем одной дозы пациент остается без антикоагулянтной защиты. Все НОАК в той или иной степени выводятся почками. Поэтому при использовании НОАК необходима оценка функции почек по клиренсу креатинина. У пациентов с нормальной

функцией почек (клиренс креатинина ≥ 80 мл/мин) или с незначительными нарушениями почечной функции (клиренс креатинина 50–79 мл/мин) следует измерять клиренс креатинина 1 раз в год, а у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) 2–3 раза в год с обязательной коррекцией дозы принимаемого НОАК. При уровне креатинина ниже 30 мл/мин лечение НОАК противопоказаны.

Определенное значение при применении НОАК имеют исходное состояние больного, коморбидность, переносимость препарата и стоимость лечения. Имеются данные об экономической эффективности Дабигатрана в различных

системах здравоохранения. При этом результаты свидетельствуют о том, что Дабигатран экономически эффективен у большинства пациентов [52, 53, 54], за исключением лиц с очень хорошо контролируемым МНО.

Выводы

Таким образом, среди факторов, способствующих развитию ишемического инсульта, ФП является общепризнанной предупреждаемой причиной. Согласно международным рекомендациям, как только устанавливается диагноз: ФП, считается оправданным назначение АКТ для профилактики инсульта еще до выбора стратегии контроля частоты или сердечного ритма. Анализ проблемы контроля частоты сердечной сокращений и ритма не входил в задачу настоящего обзора, и было бы справедливо, если проблему осветили специалисты, которые целенаправленно занимаются нарушением ритма сердца. Установлено, что НОАК (Дабигатрана этексилат, ривароксабан и апиксабан) наряду с варфарином следует использовать для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии при неклапанной ФП. Среди НОАК только у Дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза получены результаты достоверного снижения частоты как ишемического, так и геморрагического инсульта. Применение АВК в рамках оптимального терапевтического окна лучше защищает больных от ИМ. Эффективность Дабигатрана для профилактики ИМ сопоставима с эффективностью эноксапарина или двойной антитромбоцитарной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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. – P. 1042–1046
- Furberg C D, Psaty B M, Manolio T A. et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study) // *Am J Cardiol*. – 1994. – Vol. 74. – P. 236–241
- Chugh SS., Blackshear J., Cheadle W K et al. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications // *J. Am Coll Cardiol*. – 2001. – Vol. 37(2). – P. 371–378
- Feinberg W.M., Blackshear J.L., MD; Laupacis A. et al Prevalence, Age Distribution, and Gender of Patients With Atrial Fibrillation // *Arch Intern Med*. – 1995. – Vol. 155(5). – P. 469–473
- Miyasaka Y, Barnes M E, Gersh B J. et al Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on projections for future prevalence // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 119–125
- Watson T., Shantsila E., Lip G.Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373. – P. 155–166
- Kirchhof P., Lip G.Y., Van Gelder I.C., et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference // *Europace*. – 2012. – Vol. 14. – P. 8–27
- Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 3050–3056
- 9 Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, ACCX 2012
- 10 Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H et al. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology // *EHJ*. – 2010. – Vol. 15. – P. 369–429
- 11 Camm A.J., Lip G.Y.H., 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 // *Eur Heart J*. – 2012. – Vol. 31. – P. 2369–2429
- 12 Bernstein R.A., Lindbory K. Cryptogenic stroke and understanding of atrial fibrillation. Crystal AF / Presented at Stroke conference February on 12.02.2014. San Diego. Abstract LB11
- 13 Lip G.Y., 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. – P. 263–272
- 14 Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review // *Neurology*. – 2007. – Vol. 69. – P. 546–554
- 15 Hughes M., Lip G.Y. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data // *Thromb Haemost*. – 2008. – Vol. 99. – P. 295–304
- 16 Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W., et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285. – P. 2864–2870
- 17 Karthikeyan G., Eikelboom J.W.. The CHADS2 score for stroke risk stratification in atrial fibrillation – friend or foe? // *Thromb Haemost*. – 2010. – Vol. 104. – P. 45–48
- 18 Keogh C., Wallace E., Dillon C., et al. Validation of the CHADS2 clinical prediction rule to predict ischaemic stroke. A systematic review and meta-analysis // *Thromb Haemost*. – 2011. – Vol. 106. – P. 528–538
- 19 Binici Z., Intzilakis T., Nielsen O.W., et al. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – P. 1904–1911
- 20 Fitzmaurice D.A., Hobbs F.D., Jowett S., et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial // *BMJ*. – 2007. – P. 335: 383
- 21 Lip G.Y. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis // *J Thromb Haemost*. – 2011. – Vol. 9 (Suppl 1). – P. 344–351
- 22 Olesen J.B., Lip G.Y., Hansen M.L., et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study // *Br Med J*. – 2011. – P. 342
- 23 Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study // *Eur Heart J*. – 2012. – Vol. 33. – P. 1500–1510
- 24 Boriani G., Botto G.L., Padeletti L., et al. Italian AT-500

- Registry Investigators. Improving stroke risk stratification using the CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42. – P. 1768–1770
- 25 Lip G.Y., Frison L., Halperin J.L., Lane D.A. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HASBLED (Hypertension, Abnormal renal/ liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/ alcohol concomitantly) score // *JACC*. – 2011. – Vol. 57. – P. 173–180
- 26 Gallego P., Roldan V., Torregrosa J.M., et al. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2012. – Vol. 5. – P. 312–318
- 27 Lane D.A., Lip G.Y.H. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in non-valvular atrial fibrillation // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126. – P. 860–865
- 28 Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Metaanalysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // *Ann Intern Med*. – 2007. – Vol. 146. – P. 857–867
- 29 Sato H., Ishikawa K., Kitabatake A., et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 447–451
- 30 Mant J., Hobbs F.D., Fletcher K., et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 493–503
- 31 Connolly S.J., 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. – P. 1903–1912
- 32 Connolly S.J., Pogue J., Hart R.G., et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med*. – 2009. – Vol. 360. – P. 2066–2078
- 33 Ahrens I., Lip G.Y., Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease // *Thromb Haemost*. – 2010. – Vol. 104. – P. 49–60
- 34 Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // *EHJ*. – 2013. – Vol. 15. – P. 625–651
- 35 Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al., for the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *N Engl J Med*. – 2011. – Vol. 365. – P. 883–891
- 36 Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med*. – 2011. – Vol. 364(9). – P. 806–817
- 37 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med*. – 2011. – Vol. 365(11). – P. 981–992
- 38 Hohnloser S.H., Oldgren J., Yang S., et al. Myocardial Ischemic Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Dabigatran or Warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) Trial // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – P. 669–676
- 39 Hori M., Connolly S.J., Zhu J. et al. Dabigatran Versus Warfarin: Effects on Ischemic and Hemorrhagic Strokes and Bleeding in Asians and Non-Asians With Atrial Fibrillation // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44. – P. 1891–1896
- 40 Potpara T.S., Polovina M.M., Licina M.M., et al. Reliable identification of ‘truly low’ thromboembolic risk in patients initially diagnosed with ‘lone’ atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2012. – Vol. 5. – P. 319–326
- 41 Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials // *Arch Intern Med*. – 2012. – Vol. 172(5). – P. 397–402
- 42 Clemens A., Fraessdorf M., Friedman J. Cardiovascular outcomes during treatment with dabigatran: comprehensive analysis of individual subject data by treatment // *Vascular Health and Risk Management*. – 2013. – Vol. 9. – P. 599–615
- 43 Roskell NS, Lip GY, Noack H, Clemens A, Plumb JM. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: a network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate // *Thromb Haemost*. – 2010. – Vol. 104(6). – P. 1106–1115
- 44 Johnson and Johnson. Slides for the September 8, 2011 Meeting of the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee, slide No 129 and 153, 2011
- 45 Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. September 1, 2013 [Epub ahead of print.]
- 46 Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes and during percutaneous coronary intervention: design of a meta-analysis based on individual patient data. Direct Thrombin Inhibitor Trialists’ Collaborative Group // *Am Heart J*. – 2001. – Vol. 141(1). – E2
- 47 Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 358(21). – P. 2218–2230
- 48 Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377 (9784). – P. 2193–2204
- 49 Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362(9386). – P. 789–797
- 50 <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm>
- 51 Lip G.Y., 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. – P. 263–272
- 52 Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation

lation: a systematic review // *Neurology*. – 2007. – Vol. 69. – P. 546–554

53 Hughes M., Lip G.Y. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data // *Thromb Haemost.* – 2008. – Vol. 99. – P. 295–304

54 Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1500–1510

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

**А.Б. СУГРАЛИЕВ, Ш.С. АҚТАЕВА, Г.З. ТАҢБАЕВА,
Ж.М. КУСЫМЖАНОВА**

*ҚР Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының
Орталық клиникалық ауруханасы, Алматы қ.*

2012 ЖЫЛҒЫ ЕУРОПАЛЫҚ КАРДИОЛОГТАР ҚОҒАМЫ (ЕКК) ЖӘНЕ 2013 ЖЫЛҒЫ ЖҮРЕК ҰРҒАҒЫНЫҢ ЕУРОПАЛЫҚ АССОЦИАЦИЯСЫ ДЕРЕКТЕРІНЕ СӘЙКЕС ҚАҚПАҚШАСЫЗ ФИБРИЛЛЯЦИЯ КЕЗІНДЕГІ ИНСУЛЬТТЫҢ АЛДЫН АЛУДА ЖАҢА ПЕРОРАЛЬДЫ АНТИКОАГУЛЯНТТАР МҮМКІНДІГІ

Ишемиялық инсульттің дамуына ықпал ететін факторлар арасында жүрекше фибрилляциясы (ЖФ) жалпы танылған ескертулі себеп болып табылады. Халықаралық ұсынымдарға сәйкес, ЖФ диагнозы қойылған кезде-ақ жүрек ұрғағының жиілігін бақылау стратегиясын таңдағанға дейін инсульттің алдын алу үшін антикоагулянтты терапияның (АКТ) тағайындалуы дұрыс. Қақпақшасыз ЖФ бар науқастарда АКТ-ны таңдағанға дейін CHA₂DS₂-VASc бойынша инсульттің даму қаупі мен HAS-BLED сәйкес қан кету қаупін бағалау қажет.

ЖФ кезінде инсульттің алдын алуда салыстырмалы зерттеулер нәтижелері К дәрумендерінің (АВК) антагонистері ацетилсалицил қышқылы (АСК) монотерапиясының немесе АСК-ның клопидогрелмен қосындысының тиімділігі мен қауіпсіздігінен асып түсетінін көрсетті. Жүрекше фибрилляциясы кезінде инсульттің алдын алу үшін жаңа пероральді антикоагулянттар АВК сияқты тиімді, алайда бас сүйек ішіндегі қан кетудің дамуында қауіпсіз болып табылатыны анықталды. Бұл ретте клиренс креатинин бойынша бүйрек функциясына мониторинг жүргізу қажет.

Жаңа пероральді антикоагулянттар ішінде күніне 2 рет 150 мг мөлшерінде Дабигатранда жүрекше фибрилляциясы кезінде ишемиялық, сондай-ақ геморрагиялық инсульттің жиілігін азайту нәтижелері алынған. Ривароксабан немесе апиксабанды қабылдау кезінде ишемиялық инсульттің (зерттеулерде варфаринмен салыстырғанда, бұл препараттардың бірде біреуі ишемиялық инсульт жиілігінің азаюын қамтамасыз еткен жоқ,) пайда болса, дәрігер емделушіні дабигатранға көшіруі мүмкін. Метаанализ нәтижелері жүрекше фибрилляциясы кезінде терапиялық терезе шеңберінде АВК емделушіні миокард

инфарктінен жақсы қорғайтынын көрсетті. Жүрекше фибрилляциясы кезінде миокард инфарктінің алдын алу үшін дабигатранның тиімділігі эноксапарин немесе екілік антиромбоцитарлық терапиямен салыстырарлық. 2014 жылғы 14 мамырдағы FDA соңғы инспекциясының қорытындылары дабигатранды қабылдау кезінде миокард инфарктісі даму қаупінің өспегендігін көрсетті, осыған байланысты сарапшылар осы препаратты пайдалану нұсқаулығын өзгеріссіз қалдырды.

Негізгі сөздер: жүрекше фибрилляциясы, инсульттің алдын алу, жаңа пероральді антикоагулянттар.

SUMMARY

**A.B. SUGRALIYEV, Sh.S. AKTAYEVA, G.Z. TANBAYEVA,
Zh.M. KUSYMZHANOVA**

*Central Clinical Hospital of Medical Center of President's
Affairs Administration of Republic of Kazakhstan, Almaty c.*

THE NOVEL ORAL ANTICOAGULANTS FOR STROKE PREVENTION ACCORDING TO 2012 EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF ATRIAL FIBRILLATION AND 2013 EUROPEAN HEART RHYTHM ASSOCIATION

Atrial fibrillation (AF) is well recognized as preventive risk factors for ischemic stroke. According to international recommendations, as soon as a diagnosis of AF is established it is important to start anticoagulation therapy for stroke prevention before selection of rhythm or heart rate control strategy. It is important to use of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores to aid practical decision-making for thromboprophylaxis in non-valvular AF.

The evidence for effective stroke prevention with aspirin (ASA) and combination of ASA with clopidogrel in AF is weak, with a potential for harm, as data indicate that the risk of major bleeding or intracranial hemorrhage (ICH) with ASA is not significantly different to that of OAC, especially in the elderly. Monitoring of renal function is important before and during NOAC treatment. The NOACs so far tested in clinical trials have all shown non-inferiority compared with VKAs, with better safety, consistently limiting the number of ICH. Given that dabigatran 150 mg bid. did result in a significant reduction in both ischemic and hemorrhagic stroke, should the acute ischemic stroke occur whilst the patient is taking rivaroxaban or apixaban (neither of which significantly reduced ischemic stroke, compared with warfarin, in their respective trials), the clinician may consider the use of dabigatran 150 mg bid. instead.

Results of meta-analysis showed when comparing myocardial infarction (MI) rates for dabigatran-treated patients with those for patients treated with enoxaparin or placebo, no significant difference could be observed, supporting the conclusion that dabigatran is not causing MI but rather that dabigatran is less effective than well-controlled warfarin at preventing MI. Results of the latest FDA inspection published on 14 May 2014 found no increased risk of MI in patients receiving Dabigatran and experts instructed by the left on the application of the drug unchanged.

Key words: Atrial fibrillation, Stroke Prevention, Novel oral anticoagulants.