

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Л. А. Бокерия, А. Г. Филатов, Э. Г. Тарашвили*

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (директор – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Инсульты и периферические тромбоэмболии в значительной степени определяют высокую летальность и инвалидизацию больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Фибрилляция предсердий является причиной 15–20% ишемических инсультов, часть которых протекает асимптомно или малосимптомно [1, 2].

Исследование больших групп пациентов до начала приема какой-либо антитромботической или антикоагулянтной терапии позволило определить клинические и эхокардиографические факторы риска, которые способствуют увеличению частоты возникновения инсульта. Два последних исследования выявили, что предшествующий инсульт в анамнезе (транзиторная ишемическая атака или эпизод тромбоэмболии), возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет и органическая патология сердца являются основными факторами риска развития инсульта. Наличие умеренной или тяжелой систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) по данным трансторакальной эхокардиографии является единственным эхокардиогра-

фически доказанным независимым фактором риска возникновения инсульта у больных с ФП. Наличие, по данным чреспищеводного эхокардиографического обследования (ЧПЭхоКГ), тромбоза левого предсердия (ЛП) увеличивает относительный риск инсульта в 2,5 раза; наличие атеросклероза аорты и брахиоцефальных сосудов – в 2,1 раза; замедление скорости кровотока в ушке ЛП (менее 20 см/с) – в 1,7 раза; наличие эффекта спонтанного эхоконтрастирования – в 3,1 раза. Наличие факторов риска возникновения инсульта у пациентов с пароксизмальной формой ФП должно быть также тщательно изучено, как и у пациентов с постоянной формой ФП. Пациенты моложе 60 лет с изолированной ФП без сопутствующей кардиальной патологии имеют незначительный риск возникновения инсульта – менее 1,3% на протяжении последующих 15 лет. Вероятность возникновения инсульта у молодых пациентов с изолированной ФП увеличивается с возрастом по мере возникновения артериальной гипертензии, в связи с чем эти пациенты должны тщательно

* Адрес для переписки: e-mail: leoan@online.ru

наблюдаться на предмет возникновения факторов риска [1].

Прием оральных антикоагулянтов (ОАК) требует постоянного мониторинга системы коагуляции, в некоторых исследованиях показано снижение частоты возникновения инсульта при совместном приеме аспирина. Достаточно важным является определение значимости факторов риска – так, долгое время возраст считался незначительным фактором риска инсульта у больных с ФП, хотя было четко показано, что у пациентов старше 75 лет, даже при отсутствии других значимых факторов риска, прием варфарина существенно снижает риск инсульта по сравнению с приемом аспирина. По мере того как пациенты с ФП становятся старше, относительная эффективность приема антитромбоцитарной терапии для профилактики ишемического инсульта снижается по сравнению с сохраняющейся эффективностью приема ОАК. Таким образом, польза от приема антикоагулянтной терапии увеличивается с возрастом [3, 10].

Наличие атеросклероза также способствует развитию инсульта; в большинстве исследований отмечено увеличение риска инсульта у пациентов с предшествующим инфарктом миокарда. Поражение периферических артерий при атеросклерозе также ухудшает прогноз течения ФП; поражение нисходящей аорты, выявляемое при ЧПЭхоКГ, является независимым фактором риска возникновения инсульта и тромбоэмболии [2].

При анализе результатов обследования различных категорий пациентов, отличающихся по возрасту, расе и другим показателям, выявлено, что женщины имеют в 1,6 раза выше риск возникновения тромбоэмболических осложнений [1].

Среди сопутствующих заболеваний, увеличивающих риск инсульта, – протеинурия и снижение скорости клубочковой фильтрации (увеличивает риск на 54%). Другие состояния, такие как гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), амилоидоз, фиброэластоз, требуют изучения для определения степени риска возникновения инсульта при ФП [9].

Попытка систематизации полученных данных привела к созданию целого ряда алгоритмов определения риска инсульта. Наиболее простой алгоритм имел такие категории: высокий, средний и низкий риск. В результате проведенного исследования SPAF был выработан алгоритм,

Таблица 1

Соотношение частоты возникновения инсульта со шкалой CHADS2 у пациентов с ФП (n = 1733)

Баллы по шкале CHADS2	Число пациентов	Относительная частота инсульта, % в год
0	120	1,9 (1,2–3,0)
1	463	2,8 (2,0–3,8)
2	523	4,0 (3,1–5,1)
3	337	5,9 (4,6–7,3)
4	220	8,5 (6,3–11,1)
5	65	12,5 (8,2–17,5)
6	5	18,2 (10,5–27,4)

наиболее полно отражающий риск инсульта у пациентов с ФП, – так называемая шкала оценки риска CHADS2 (cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke). Причем инсульт или транзиторная ишемическая атака имеют двойной коэффициент, а возраст более 75 лет, гипертензия, сахарный диабет в анамнезе и недавно возникшая сердечная недостаточность оцениваются в один балл [4] (табл. 1).

Пациентам с 2 баллами и более по шкале CHADS2 необходимо назначение постоянной антикоагулянтной терапии с использованием ОАК под контролем международного нормализованного отношения (МНО) в среднем 2,5 (от 2,0 до 3,0) [4, 6].

Поддерживая этот подход в оценке риска развития инсульта, мы видим его активное использование в различных исследованиях. Даже при наличии среднего риска (1 балл по шкале CHADS2) назначение оральных антикоагулянтов имело значительный эффект по сравнению с использованием аспирина при сохранении низкой частоты опасных кровотечений. Со временем эта шкала оценки риска была модернизирована для оценки влияния на риск инсульта так называемых сопутствующих факторов [6, 8].

Новая шкала CHADS2-VASc для пациентов без патологии клапанного аппарата сердца учитывает роль больших факторов – инсульт и возраст более 75 лет – с использованием коэффициента 2 и небольших факторов – сердечная недостаточность (сопровождающаяся средней или выраженной систолической дисфункцией ЛЖ с ФВ менее 40%), артериальная гипертензия, возраст от 65 до 74 лет, атеросклероз (предшествующий инфаркт миокарда и др.), диабет и женский пол [2, 8] (табл. 2).

Такой расширенный алгоритм облегчает выбор времени и адекватности назначения антико-

Таблица 2
Соотношение частоты возникновения инсульта со шкалой CHADS2-VASc у пациентов с ФП ($n=7329$)

Баллы по шкале CHADS2-VASc	Число пациентов	Относительная частота инсульта, % в год
0	1	0
1	422	1,3
2	1230	2,2
3	1730	3,2
4	1718	4,0
5	1159	6,7
6	679	9,8
7	294	9,6
8	82	6,7
9	14	15,2

агулянтной терапии. Большое количество клинических исследований обеспечило достаточную базу для широкого использования антитромботической терапии. За последние годы проведено по крайней мере восемь важных клинических исследований по анализу профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭ) при ФП, что позволило выработать вполне определенные показания к назначению антикоагулянтов у разных групп больных. В эти исследования, как правило, не входили больные с митральным стенозом или другими традиционными показаниями к назначению антикоагулянтов, которые относятся к группе высокого риска развития ТЭ. К критическим моментам многих этих исследований часто относят определенные «возрастные особенности» (средний возраст испытуемых в большинстве из них был менее 68 лет), а также разные значения международного нормализованного отношения [8].

Исследование European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) было посвящено профилактике ФП у больных с мерцательной аритмией, которые ранее в течение предшествующих 3 мес перенесли транзиторную ишемическую атаку или ишемический инсульт. Было показано, что прием антикоагулянтов в дозах, достаточных для достижения МНО в пределах 2,5–4,0, привел к снижению частоты этих осложнений – 8 против 17% в группе больных, получавших плацебо [2].

В исследовании Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Trial II (SPAF II) сравнивали эффект аспирина и варфарина. Риск инсультов при приеме последнего в адекватной дозе был на 1/3 ниже, но кровотечения развивались чаще. Среди

больных старше 75 лет кровотечения при приеме аспирина зафиксированы с частотой 1,6% в год, а варфарина – 4,2% (в группе больных моложе 75 лет частота кровотечений составила соответственно 0,9 и 1,7%). Варфарин продемонстрировал значительные преимущества перед аспирином, особенно у больных с факторами риска развития ТЭ [6, 7].

В исследовании Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation (SPINAF) низкие дозы варфарина (МНО составило 1,2–1,5) предотвращали развитие инсультов у 79% больных без увеличения риска больших кровотечений [2].

Варфарин сравнивали с аспирином в дозе 325 мг в исследовании SPAF I и в дозе 75 мг в исследовании Atrial Fibrillation, Aspirin and Anticoagulant therapy study (AFASAK). В обоих исследованиях частота осложнений при приеме аспирина была ниже, чем в группе плацебо, но эта разница была не столь яркой и значительной, как в группе пациентов, принимающих варфарин [1].

Исследование SPAF III оценивало эффект стандартной терапии с отдельным использованием и в комбинации низких доз варфарина и аспирина. Целевым явилось значение МНО в пределах 1,2–1,5, соответствующие низкие дозы не мониторировались, но прием препарата осуществляли в комбинации с аспирином. Исследование было прекращено раньше намеченного срока из-за существенного увеличения продолжительности жизни пациентов, которые принимали варфарин в низких дозах [1, 2].

На основании результатов вышеприведенных исследований лечение ОАК показано всем пациентам с ФП, имеющим более 1 балла по шкале риска CHADS2, при тщательном анализе возможных противопоказаний [1, 3].

Оценка профилактического влияния антитромбоцитарных препаратов (наиболее часто аспирина) на риск тромбоэмболических событий у пациентов с ФП была проведена в восьми независимых исследованиях с общим числом пациентов, равным 4876. Назначение аспирина по сравнению с плацебо привело к незначительному (на 19%) снижению риска инсульта. Использование аспирина показало снижение абсолютного риска инсульта на 0,8% в год в группе первичной профилактики и на 2,5% в год в группе вторичной профилактики. В другом исследовании показано, что прием аспирина привел к снижению тяжелых инсультов на 13%. После

анализа эффективность аспирина составила 21% в изолированной группе ишемического инсульта. По данным общего метаанализа, эффективность антитромбоцитарной терапии по сравнению с группой контроля составила 22%, причем в разных исследованиях доза аспирина варьировала от 50 до 1300 мг, в итоге не влияя значительно на конечный результат эффективности. Наибольшая эффективность от приема аспирина была показана в исследовании SPAF I – прием 325 мг сопровождался снижением риска инсульта по сравнению с плацебо. Однако эти результаты являются спорными – исследование SPAF I было прекращено досрочно и, возможно, это привело к превышению показателей. Так, доказано, что полная фармакологическая блокада тромбоцитов развивается уже при приеме 75 мг аспирина, а прием больших доз (более 300 мг) опасен большими кровотечениями [2, 10].

В исследованиях, где проводилось прямое сравнение эффективности ОАК и аспирина, была четко показана более высокая (на 39%) эффективность ОАК. Так, в исследовании Birmingham Atrial Fibrillation Treatment (BAFTA) было показано, что назначение адекватной дозы ОАК (МНО 2,0–3,0) по сравнению с назначением аспирина в дозе 75 мг эффективнее на 52% в отношении первичной профилактики инсульта и не отличается значительно по количеству геморрагических осложнений. Эти данные схожи с результатами исследования Warfarin versus Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians with AF (WASPO), где было показано значительно большее количество неблагоприятных исходов в группе аспирина (33%) по сравнению с варфарином (6%) [11].

В исследовании Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events-Warfarin (ACTIVE W) прием ОАК показал большую (на 40%) эффективность по сравнению с комбинацией клопидогреля и аспирина, без каких-либо существенных отличий по числу

кровотечений. Анализ эффективности современного препарата дабигатрана (прямой ингибитор тромбина) посвящено продолжающееся исследование RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy) – по предварительным данным, дабигатран в дозировке 150 мг два раза в день приводил к снижению риска инсульта и системных эмболий по сравнению с оптимальной терапией варфарином. Снижение риска наблюдалось во всех группах пациентов: относительный риск (RR) в группе низкого риска составил 0,62 (0,38–1,02), в группе среднего риска – 0,61 (0,40–0,92) и в группе высокого риска – 0,70 (0,52–0,95). Дабигатран в дозировке 110 мг два раза в сутки приводил к снижению риска развития инсульта, сравнимому с таковым при оптимальной терапии ОАК. Относительный риск в сравнении с варфарином составил 1,0 (0,65–1,55) в группе низкого риска; 1,04 (0,73–1,49) – в группе среднего риска и 0,79 (0,59–1,06) – в группе высокого риска. Применение обеих дозировок дабигатрана ассоциировалось с более низким риском развития больших кровотечений, по сравнению с терапией варфарином, среди пациентов с низким риском инсульта. В соответствии с обобщенными результатами исследования RE-LY, использование обеих дозировок дабигатрана было связано с существенным снижением риска внутричерепного кровоизлияния у пациентов во всех группах риска. Изучение апиксабана в исследовании Apixaban VERSus acetylsalicylic acid to prevent stroke (AVERROES) было остановлено досрочно, так как применение 5 мг апиксабана показало четкое снижение частоты инсультов и тромбоэмболических эпизодов по сравнению с приемом аспирина в дозе 81–324 мг у пациентов с ФП и противопоказаниями к приему ОАК [7].

Рекомендации по назначению антикоагулянтной терапии должны основываться на наличии или отсутствии факторов риска возникновения инсульта и других тромбоэмболических

Таблица 3

Профилактика тромботических осложнений у пациентов с ФП

Категория риска	Баллы по шкале CHADS2-VASc	Рекомендации по терапии
Один «большой» или два «малых» фактора риска	≥2	ОАК (оральные антикоагулянты)
Один «малый» фактор риска	1	ОАК или аспирин 75–325 мг в день (более предпочтительно назначение ОАК)
Нет факторов риска	0	Аспирин 75–325 мг в день или без терапии (более предпочтительно назначение аспирина)

эпизодов. Для оценки этого риска необходимо использовать не условные критерии деления на минимальный, средний и высокий риск, а критерии, учитываемые в шкале CHADS2. Пациенты, имеющие более 2 баллов по этой шкале, должны получать ОАК под контролем МНО (2,0–3,0). Пациенты, имеющие 0–1 балл по шкале CHADS2, должны быть более детально обследованы для минимизации риска возникновения тромбоемболии. Возможно, полезной в такой ситуации будет шкала CHADS2-VASc (табл. 3) [12]. Во всех случаях назначения ОАК необходимо обсудить с пациентом все «за» и «против» такой терапии, оценить возможный риск кровотечения, наличие индивидуальной непереносимости хронического приема этих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benjamin, E. J. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study / E. J. Benjamin, P. A. Wolf, R. B. D'Agostino // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P. 946–952.
2. Binici, Z. T. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke / Z. T. Binici, O. W. Intzilakis, L. Nielsen // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – P. 1904–1911.
3. Douketis, J. D. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / J. D. Douketis, P. B. Berger, A. S. Dunn // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 133 (Suppl. 6). – P. 299S–339S.
4. EAFT study group. Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group // *Lancet*. – 1993. – Vol. 342, № 8882. – P. 1255–1262.
5. Fang, M. C. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation / M. C. Fang, A. S. Go, Y. Chang // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51, № 8. – P. 810–815.
6. Gorin, L. Antithrombotic treatment and the risk of death and stroke in patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score=1 / L. Gorin, L. Fauchier, E. Nonin // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 4, № 3. – P. 833–840.
7. Hart, R. G. 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 / R. G. Hart, L. A. Pearce, R. McBride // *Stroke*. – 1999. – Vol. 30, № 6. – P. 1223.
8. Hart, R. G. Meta-analysis: ESC Atrial Fibrillation Guidelines antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation / R. G. Hart, L. A. Pearce, M. I. Aguilar // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 146, № 12. – P. 857–867.
9. Lee, B. H. The effect and safety of the antithrombotic therapies in patients with atrial fibrillation and CHADS Score 1 / B. H. Lee, J. S. Park, J. H. Park et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2009. – Vol. 21. – P. 501–507.
10. Lip, G. Y. 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 / G. Y. Lip, R. Nieuwlaat, D. A. Pisters // *Chest*. – 2010. – Vol. 137, № 2. – P. 263–272.
11. Nieuwlaat, R. A. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation / R. A. Nieuwlaat, A. J. Capucci, S. B. Camm et al. // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 2422–2434.
12. Singer, D. E. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation / D. E. Singer, G. W. Albers, J. E. Dalen et al. // American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. – 2008. – Vol. 133. – P. 546S–592S.

Поступила 18.01.2012