

**ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ**

*Риск развития ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) составляет 15% в год, причем риск повышается даже при асимптомной ФП. Процент инсультов, связанных с аритмией, в общей когорте причин инсультов от 7 до 37%, и он заметно повышается в пожилом возрасте.*

**Ключевые слова:** инсульт, ишемический инсульт, фибрилляция предсердий, антикоагулянты, транзиторная ишемическая атака, тромбоэмболические осложнения.

**Актуальность:** Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией в клинической практике, составляя примерно треть госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца [1,2]. Частота встречаемости её в общей популяции составляет 1-2%; и этот показатель, вероятно, увеличится в ближайшие 50 лет [3,4].

ФП ассоциируется с увеличением риска смерти, инсульта и других тромбоэмболических осложнений (ТЭО), ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Смертность у больных с ФП увеличивается вдвое независимо от других известных предикторов смерти [1,5,6,7].

Риск развития ишемического инсульта у пациентов с ФП составляет 15% в год, причем риск повышается даже при асимптомной ФП. [1,5,8,9]. Процент инсультов, связанных с аритмией, в общей когорте причин инсультов от 7 до 37%, и он заметно повышается в пожилом возрасте. Известно, что у каждого четвертого пациента с мерцательной аритмией выявляются признаки перенесенного ОНМК при МРТ. Соответственно существует и «обратная» связь между данными заболеваниями. Так, встречаемость фибрилляции предсердий у больных с криптогенным инсультом от 8 до 12%. В связи с этим всем пациентам с ОНМК рекомендуется суточное мониторирование ЭКГ.

Причиной тромбоэмболических осложнений при ФП без поражения клапанного аппарата сердца в большинстве случаев является тромбоз левого предсердия, а чаще его ушка [10-12].

Стратификация риска ТЭО, безусловно, может помочь облегчить бремя ФП, связанное с тромбоэмболиями [13]. Идентификация клинических факторов, ассоциированных с риском инсульта, привела к разработке различных шкал по оценке вероятности его развития. Наиболее простой и адаптированной к реальной жизни представляется шкала CHADS2 [13], в основе которой лежит балльная оценка факторов риска у больных с неклапанной ФП. Эту шкалу рекомендуется использовать для первоначальной оценки риска инсульта у больного с неклапанной ФП [5]. В 2010 году шкала CHADS2 подверглась модификации, в неё добавился ряд новых факторов риска возникновения инсульта. Новая шкала оценки риска возникновения инсульта получила название CHA2DS2VASc [1]. CHA2DS2VASc представляет собой англоязычную аббревиатуру факторов риска развития инсульта: инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА) /системные тромбоэмболии в анамнезе, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст  $\geq 75$  лет, сахарный диабет, инсульт, сосудистое заболевание, возраст 65-74 лет и женский пол. Согласно этой шкале, в 2 балла оцениваются: перенесенный инсульт/ТИА и возраст  $\geq 75$  лет. Остальные факторы риска – возраст 65-74 года, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечная недостаточность, наличие сосудистого заболевания (перенесенный инфаркт миокарда, наличие атеросклеротических бляшек в аорте, заболевание периферических артерий, включая реваскуляризацию, ампутацию или ангиографические признаки стенозирования артерий), женский пол – оцениваются в один балл каждый.

Шкалу CHA2DS2VASc рекомендуется использовать с целью углублённого поиска факторов риска у пациентов с величиной индекса CHADS2, составляющей от 0 до 1 балла [1,5].

**Цель исследования:** изучить возможности современной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемическим инсультом.

**Задачи исследования:** провести литературный обзор по материалу и установить ранние диагностические критерии и внести алгоритмы диагностики по значимости диагностических предвестников.

**Материалы и методы:** Многочисленные клинические исследования (AFASAK; SPAF I; CAFA; EAFT; BAATAF и другие) убедительно подтвердили эффективность антитромботической терапии у больных с ФП [4-5]. Среди антитромботических препаратов для профилактики ТЭО за годы наблюдений применялись антиагреганты и антикоагулянты. Среди антиагрегантов наиболее изучено применение ацетилсалициловой кислоты в различных дозировках от 50 до 1300 мг/сутки в виде монотерапии [2]. В 8 рандомизированных исследованиях с общим количеством пациентов 4876 оценивали профилактический эффект антитромбоцитарной терапии, главным образом АСК по сравнению с плацебо, по предупреждению тромбоэмболий у больных с ФП [10]. Наиболее благоприятный результат зарегистрирован в исследовании SPAF-I, согласно которому риск инсульта на фоне лечения АСК в дозе 325 мг/сут снижался по сравнению с плацебо на 42% [9]. Степень снижения риска в разных клинических группах существенно отличалась (94% среди пациентов, подходящих для терапии варфарином, и всего лишь 9% среди больных, для которых лечение варфарином было неприемлемо). Кроме того, АСК оказалась менее эффективной у лиц старше 75 лет и не предупреждала тяжелые или рецидивирующие инсульты [5].

Среди антикоагулянтов непрямого действия для профилактики ТЭО использовались: монокумарины (варфарин, синкумар), дикумарины (дикумарин, неодикумарин), индандионы (фенилин). В клинической практике до настоящего времени применяются варфарин и фенилин. Препараты из группы дикумаринов и циклокумаринов практически не используются.

**Результаты и их обсуждение:** В течение последних 10-15 лет зарегистрировано довольно много новых антитромботических средств: антиагреганты (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, блокаторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa), ингибиторы Ха-фактора (фондапаринукс, идрапаринукс, ривароксабан, аписксабан), прямые (селективные) ингибиторы тромбина (бивалирудин, дабигатран, аргатробан). Ряд молекул находится на стадиях клинических исследований (отамиксабан, дротрекодин альфа, тифакодин, эндоксабан, ТТР889, LY517717, YM150, DU-176b, PRT-054021).

Активное применение антикоагулянтов непрямого действия для профилактики ТЭО у пациентов с ФП закономерно создаёт ещё одну проблему – геморрагические осложнения! При их назначении должен быть очень четко соблюден принцип безопасности лечения для пациента: необходим жесткий клинический и в ряде случаев лабораторный контроль.

Перед началом антикоагулянтной терапии также необходимо оценить риск кровотечений. Европейские эксперты предлагают использовать индекс HAS-BLED [5], который включает оценку следующих показателей – артериальная гипертензия, нарушение структуры печени и почек, инсульт, кровотечение в анамнезе, лабильное МНО, возраст старше 65 лет, прием некоторых лекарственных препаратов и алкоголя. Значение индекса  $\geq 3$  указывает на высокий риск кровотечения и требует особой осторожности и внимания при назначении любого антитромботического препарата.

Немаловажным остается вопрос о сроках начала проведения антикоагулянтной терапии при ОНМК для предотвращения рецидивирования ишемического инсульта. Индивидуальные характеристики пациента, такие как, показания к антикоагуляции,

объем ишемического инсульта, возраст, проведение реперфузионного лечения, характеристики антикоагулянта, могут влиять на решение о том, когда начинать антикоагулянтную терапию [11]. Исходя из этого, подразумевается, что начинать этот вид лечения можно даже в первые дни после ОНМК.

Интерес к новым препаратам, влияющим на систему гемостаза, возрастает, а динамика регистрации новых показаний диктует регулярный пересмотр рекомендаций, касающихся различных аспектов антитромботической терапии.

Анализ эффективности и безопасности основных лекарственных средств, применявшихся ранее и появившихся относительно недавно с целью профилактики инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий.

Варфарин – пероральный антикоагулянт непрямого действия, подавляет витамин К-зависимый синтез биологически активных форм кальций-зависимых факторов свертывания крови II, VII, IX и X, а также белки C, S и Z в печени. В терапевтических дозах варфарин уменьшает скорость синтеза факторов свертывания на 30-50% и снижает их биологическую активность. Препарат принимают однократно после еды, желательно в одно и то же время (17-19 час). Доза варфарина подбирается под контролем МНО. Оптимальные пределы МНО, которые должны быть достигнуты в ходе лечения непрямыми антикоагулянтами при неклапанной ФП составляет 2,0-3,0. Среди антитромботической терапии для профилактики ТЭО варфарин является наиболее часто назначаемым препаратом. Количество его назначений за последние 6 лет увеличилось на 45%. Такое несомненное лидерство варфарина связано с доказанной высокой эффективностью его у пациентов с ФП при высоком риске инсультов [23].

Преимуществом варфарина по сравнению с АСК несомненно, заключается в большем снижении под его влиянием риска возникновения инсульта и общей смертности у пациентов с ФП – соответственно на 62 и 26 % [12].

Успешные результаты исследований по применению варфарина стали поводом к изучению эффективности комбинированной терапии варфарином и АСК в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с ФП с высоким и низким риском (SPAF III, AFASAK II). Результаты этих исследований свидетельствуют, что комбинация варфарина и АСК позволяет снизить риск возникновения инсульта на 36 %, но при этом значительно возрастает риск внемозговых кровотечений [13].

Попытка назначения в качестве альтернативы варфарину комбинации АСК и клопидогрела успехом не увенчалась, и исследование ACTIVE-W было остановлено досрочно из-за явного преимущества варфарина. Эти преимущества были достигнуты в отношении инсульта, эмболий и сердечно-сосудистой смерти. Интересно, что не наблюдалось значительной разницы в частоте геморрагических осложнений. Однако при невозможности назначения антагонистов витамина К у пациентом с низким риском кровотечений Европейским обществом кардиологов в ноябре 2010 года рекомендовано применение двойной антитромбоцитарной терапии (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) в качестве альтернативы варфарину при ФП. Необходимость поддержания оптимальной гипокоагуляции в течение всего периода применения варфарина определяет крайнюю важность лабораторного контроля. Случай невозможности обеспечения лабораторного контроля становится непреодолимой преградой для использования антикоагулянта. Все сделанные попытки облегчить, улучшить качество и эффективность контроля за антикоагулянтной терапией в настоящее время сведены к кратному определению уровня МНО, что в свою очередь привязывает пациента, как правило, к конкретной лаборатории, не смотря на имеющиеся стандарты в определении МНО и применение международного индекса чувствительности. Критике экспертов было подвергнуто низкое время нахождения в терапевтическом диапазоне (ВТД) пациентов, принимавших варфарин в исследовании ROCKET AF, которое составило 57,8% (то есть терапия варфарином оказалась плохо контролируемой). Очевидно, это стало следствием двойного слепого плацебо контролируемого дизайна. В связи с этим возникает вопрос: каковы были бы результаты при хорошем наблюдении за стандартной терапией в исследовании ROCKET AF? Есть и еще один вопрос: достигим ли хороший контроль за стандартной терапией у значительного большинства больных?

Выводы: Таким образом, необходимо отметить, что ривароксабан не превосходил варфарин по способности предупреждать тромботические осложнения, а был лишь сопоставим с ним в этом отношении. Новые пероральные антикоагулянты, к которым относятся дабигатран, ривароксабан и апиксабан характеризуются быстрым началом действия и имеют вполне предсказуемую фармакокинетику, благодаря чему могут назначаться в фиксированной дозе и не требуют рутинного контроля коагуляции.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Lip G.Y, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane D.A., Crijns H.J. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation // *Chest*. – 2010. - №137. – P. 263–272.
- 2 Stewart S., Murphy N., Walker A. et al. Cost of an emerging epidemic. an economic analysis of atrial fibrillation in the UK // *Heart*. - 2004. - №90. – P. 286-292.
- 3 Patel MR for ROCKET AF Executive Steering Committee. Stroke prevention using the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation (ROCKET AF) // *Circulation*. – 2010. - №122, Suppl.21. – P. 2217-2224.
- 4 Wadelius M., Chen L.X., Downes K. et al. Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose // *Pharmacogenomics J*. – 2005. -№5(4). – P. 262–270.
- 5 ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation // *Eur Heart J*. - 2010. - №31. – P. 2369–2429.
- 6 Feinberg W.M., Cornell E.S., Nightingale S.D. et al. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Relationship between prothrombin activation fragment F1.2 and international normalized ratio in patients with atrial fibrillation // *Stroke*. – 1997. - №28. – P. 1101-1106.
- 7 Kirchhof P., Auricchio A., Bax J. et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) // *Eur Heart J*. - 2007. - №28. – P. 2803–2817.
- 8 Friberg J., Buch P., Scharling H., Gadsbøll N. et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation // *Epidemiology*. – 2003. - №14. – P. 666–672.
- 9 Levy S., Maarek M., Coumel P. et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study // *The College of French Cardiologists Circulation*. – 1999. - №99. – P. 3028-3035.
- 10 Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulations and Risk factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study // *JAMA*. – 2001. - №285(18). – P. 2370-2375.
- 11 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. - №110. – P. 1042-1046.
- 12 Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited // *Lancet*. - 2009. - №373. – P.155–166.
- 13 Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation // *JAMA*. – 2001. - №285. – P. 2864–2870.

Э.Е. Нурашева, А.О. Мырзагулова, Л.А.Текебаева, Е.С. Утеулиев  
*«ҚДСЖМ» Қазақстандық медицина университеті*

**ЖҮРЕКШЕЛЕР ФИБРИЛЛЯЦИЯСЫ МЕН ИШЕМИЯЛЫҚ ИНСУЛЬТ АЛҒАН НАУҚАСТАРҒА ЗАМАНАУИ  
АНТИКОАГУЛЯНТТІ ТЕРАПИЯНЫҢ МҮМКІНДІКТЕРІ**

**Түйін:** Жүрекшелер фибрилляциясы дигнозы бар науқастарда ишемиялық инсульттің даму қауіп-қатері жылына 15% құрайды. Сондай-ақ, қауіп-қатер асимптомды жүрекшелер фибрилляциясы кезінде де одан әрі жоғарылайды. Ырғатсыздыққа байнанысты болған инсульттардың пайызы 7-ден 37% дейін құрайды және ол егде жаста едәуір ұлғаяды.

**Түйінді сөздер:** инсульт, ишемиялық, жүрекшелер фибрилляциясы, антикоагулянттар, транзиторлы ишемиялық шабуылдар, тромбоэмболиялық асқынулар.

E.E. Nurasheva, A.O. Myrzagulova, L.A. Tekebayeva, E.S. Uteuliyev

**POSSIBILITIES OF MODERN ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WITH FIBRILLATION  
PRECURITY AND ISCHEMIC STROKE**

**Resume:** The risk of developing ischemic stroke in patients with atrial fibrillation (AF) is 15% per year, with the risk increasing even with asymptomatic AF. The percentage of strokes associated with arrhythmia in the general cohort of causes of strokes is from 7 to 37%, and it rises noticeably in the elderly.

**Keywords:** stroke, ischemic stroke, atrial fibrillation, anticoagulants, transient ischemic attack, thromboembolic complications.