

DOI: 10.26442/2075-082X_2018.2.55-59

Профилактика инсульта у пациента с фибрилляцией предсердий и сопутствующими заболеваниями

О.Д.Остроумова^{1,2}, Н.Ю.Воеводина³, Т.Ф.Гусева¹, Е.Е.Павлеева¹, Г.Ф.Пиксина³, И.В.Голобородова¹¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1;²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Е.О.Мушина» Департамента здравоохранения г. Москвы. 111399, Россия, Москва, Федеративный пр-т, д. 17

✉ostroumova.olga@mail.ru

В статье рассмотрены вопросы профилактики инсульта, в том числе повторного. Обсуждается выбор антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий и рядом сопутствующих заболеваний – ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, хронической болезнью почек, хронической сердечной недостаточностью. Приведены данные субанализов рандомизированного клинического исследования ARISTOTLE, свидетельствующие о высоком профиле эффективности и безопасности нового орального антикоагулянта апиксабана у данных категорий больных.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, антикоагулянтная терапия, апиксабан.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Воеводина Н.Ю., Гусева Т.Ф. и др. Профилактика инсульта у пациента с фибрилляцией предсердий и сопутствующими заболеваниями. Системные гипертензии. 2018; 15 (2): 55–59. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.2.55-59

Stroke prevention in patients with atrial fibrillation and comorbidities

[Review]

O.D.Ostroumova^{1,2}, N.Yu.Voevodina³, T.F.Guseva¹, E.E.Pavleeva¹, G.F.Piksina³, I.V.Goloborodova¹¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;³E.O.Muhin City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 111399, Russian Federation, Moscow, Federativnyi pr-t, d. 17

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Voevodina N.Yu., Guseva T.F. et al. Stroke prevention in patients with atrial fibrillation and comorbidities. Systemic Hypertension. 2018; 15 (2): 55–59. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.2.55-59

Abstract

In the article questions of prevention of stroke, including repeated ones, are considered. The choice of anticoagulant therapy is discussed in patients with atrial fibrillation and a number of concomitant diseases – coronary artery disease, diabetes mellitus, chronic kidney disease, chronic heart failure. The data of subanalyses of a randomized clinical trial of ARISTOTLE are presented, indicating a high profile of efficacy and safety of the new oral anticoagulant apixaban in these categories of patients.

Key words: atrial fibrillation, arterial hypertension, coronary artery disease, diabetes mellitus, chronic kidney disease, chronic heart failure, anticoagulant therapy, apixaban.

Инсульт представляет собой глобальную проблему здравоохранения как в Российской Федерации, так и в мире. Вклад разных факторов риска (ФР) в заболеваемость инсультом изучался в ряде исследований, особого внимания заслуживает исследование INTERSTROKE [1]. Его цель состояла в оценке значимости потенциально модифицируемых ФР в развитии наиболее распространенных подтипов инсульта. В статистический анализ включили данные 3 тыс. случаев впервые развившегося инсульта. Артериальная гипертензия (АГ) была самым значимым ФР инсульта, как внутримозгового кровоизлияния, так и инфаркта мозга, особенно внутримозгового кровоизлияния. Наличие АГ в анамнезе ассоциировалось с повышением риска инсульта более чем в 2,5 раза.

Десять ФР: АГ, заболевания сердца, в том числе фибрилляция (ФП) и трепетание предсердий, курение, абдоминальное ожирение, нерациональное питание, избыточное потребление алкоголя, отношение липопротеина В к липопротеину А1, низкий уровень физической активности, сахарный диабет (СД), психосоциальные факторы (стресс, депрессия), – имели особо важное значение в развитии инфаркта мозга. Они формируют 90% риска инсульта. Наиболее значимыми предикторами внутримозгового кровоизлияния оказались 5 ФР (АГ, ку-

рение, избыточное потребление алкоголя, абдоминальное ожирение, нерациональное питание).

Одним из значимых ФР развития ишемического инсульта является ФП. ФП обуславливает 5-кратное увеличение риска инсульта, и один из каждых 5 инсультов связан с этим нарушением ритма сердца. Ишемические инсульты при ФП часто заканчиваются смертельным исходом, а те пациенты, которые выживают, имеют больший процент инвалидности и чаще страдают от рецидивов, чем пациенты с другими причинами инсульта. В результате риск смерти от инсультов, связанных с ФП, выше в 2 раза, а стоимость ухода увеличивается в 1,5 раза. Помимо инсульта ее наличие ассоциируется с увеличением смертности, других тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности и госпитализаций, ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки, нарушением функции левого желудочка (ЛЖ) и развитием когнитивной дисфункции [4].

С другой стороны, ФП – наиболее распространенное нарушение ритма сердца. Ее частота в общей популяции составляет 1–2%, при этом предсказывают увеличение этого показателя в ближайшие десятилетия [5, 6]. Кроме того, хорошо известно, что распространенность ФП увеличивается с возрастом – от менее 0,5% в возрасте 40–50 лет до 5–15% в возрасте

80 лет [5–9]. Риск развития ФП в возрасте старше 40 лет на протяжении жизни составляет около 25% [10].

Помимо основного заболевания абсолютное большинство пациентов с ФП имеют коморбидные заболевания: АГ, ишемическую болезнь сердца (ИБС), СД, хроническую болезнь почек (ХБП), хроническую сердечную недостаточность (ХСН) и т.д. Среднее количество коморбидных заболеваний у пациента с ФП составляет 3–4 [13].

По данным О.А.Рубаненко [13], у пациентов терапевтического и кардиологического профиля с ФП частота сопутствующей АГ колебалась в зависимости от формы ФП (впервые возникшая, пароксизмальная, персистирующая, постоянная) от 80 до 92%, стенокардии – от 20 до 71%, инфаркта миокарда – от 25 до 40%, СД – от 18 до 60%, заболеваний органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, пневмония) – от 14 до 51%.

Портрет наиболее типичного пациента с ФП в реальной клинической практике представляет собой больного с ФП и наличием сопутствующих АГ, ИБС, ХСН, СД, ХБП и, часто, еще и заболеваний легких (прежде всего хроническая обструктивная болезнь легких). Очевидно, что коморбидность затрудняет своевременное назначение больным с ФП антикоагулянтной терапии и усиливает значимость выбора антикоагулянта с позиций соотношения эффективность/безопасность, которая изучена в рандомизированных клинических исследованиях и исследованиях реальной клинической практики.

ИБС имеет место в среднем почти у 40% больных с ФП [12], в свою очередь, у больных с острым коронарным синдромом частота развития ФП может достигать 20% и более [13]. Широкое применение чрескожных вмешательств на коронарных артериях, особенно в острую фазу, привело к снижению частоты развития ФП у этих пациентов, однако эта проблема по-прежнему остается очень актуальной. ФП чаще развивается у пациентов пожилого возраста, а также у больных с сердечной недостаточностью, более высокой частотой сердечных сокращений при поступлении в стационар и дисфункцией ЛЖ [4]. С другой стороны, исследования подтверждают, что до 15% больных с ФП в течение жизни переносят чрескожные коронарные вмешательства со стентированием [14]. Таким пациентам потенциально необходимо назначение тройной антитромботической терапии (АТТ) [4, 15].

Возможность и продолжительность многокомпонентной АТТ должны определяться индивидуально, исходя из риска атеротромбоза, ишемического инсульта и кровотечений. Общий подход заключается в следующем: у пациентов с ФП после стентирования продолжительность тройной АТТ может составлять от 1 до 6 мес, после чего рекомендуется переходить на двойную АТТ (новый оральные антикоагулянт – НОАК + ацетилсалициловая кислота/клопидогрел), которая будет продолжаться в течение последующих 6 мес (в целом до года после события). Факторами, которые будут влиять на сокращение длительности периода тройной АТТ, являются высокий риск кровотечений (немодифицируемый) или низкий риск атеротромботических событий. Наличие этих факторов может привести к тому, что период двойной АТТ может уменьшиться до 3–6 мес. У пациентов с ФП после острого коронарного синдрома целесообразно выдерживать не менее 6 мес тройной АТТ перед тем, как переходить на двойную. У лиц с высоким риском геморрагических осложнений продолжительность тройной АТТ целесообразно уменьшать до 1 мес либо сразу назначать комбинацию 1 антиагреганта с НОАК.

Если перед нами пациент с ФП и стабильной ИБС (год после острого коронарного синдрома), считается, что достаточно назначения монотерапии любым НОАК [4]. При прочих равных условиях в этой ситуации, особенно сопровождаемой высоким риском геморрагических осложнений (возраст 65 лет и старше, нарушение функции почек, наличие геморрагических событий в анамнезе и др.), целесообразно рассмотреть назначение в качестве антикоагулянтной терапии апиксабана.

В исследовании (ARISTOTLE Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation), в кото-

ром у пациентов с ФП неклапанной этиологии апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки сравнивался с варфарином, у 36,5% пациентов в качестве сопутствующего диагноза фигурировала ИБС [16]. Из числа пациентов с ИБС и ФП (n=6639) 2585 человек (38,9%) в прошлом перенесли инфаркт миокарда, 1651 (24,9%) – чрескожные коронарные вмешательства, а 1206 (18,2%) – аортокоронарное шунтирование. Пациенты, имеющие сочетание ИБС и ФП, в сравнении с лицами без коронарной патологии чаще были мужчинами (70,2% против 61,6%; $p<0,0001$), имели большую массу тела (84 кг против 81 кг; $p<0,0001$), чаще страдали заболеваниями периферических артерий (8,4% против 2,9%; $p<0,0001$) и чаще имели пароксизмальную форму ФП (18,0% против 13,7%; $p<0,0001$). 42,2% пациентов с ИБС помимо апиксабана получали сопутствующую терапию ацетилсалициловой кислотой. Как и ожидалось, общая смертность у пациентов с ИБС и ФП была выше, чем у лиц только с ФП (4,3% против 3,4% на 100 пациенто-лет; $p<0,0001$). Частота инсультов и системных эмболий в двух данных подгруппах пациентов была сопоставимой (1,51% против 1,39% на 100 пациенто-лет; $p=0,37$), в то время как частота инфарктов была значимо выше у пациентов с ФП и ИБС (0,97% против 0,34% на 100 пациенто-лет; $p<0,0001$). Частота больших кровотечений была сопоставимой у лиц с ФП и ИБС и пациентов с ФП без ИБС, однако число геморрагических инсультов было в 3 раза выше у пациентов с сочетанием ФП и ИБС (0,97% против 0,34% на 100 пациенто-лет; $p<0,0001$) [16].

На терапии апиксабаном у пациентов с ФП и ИБС число больших кровотечений в исследовании ARISTOTLE было достоверно на 22% меньше, чем на варфарине (отношение шансов 0,72; 95% ДИ 0,62–0,99). Следовательно, апиксабан у пациентов с ФП неклапанной этиологии и ИБС является аналогичным по эффективности в сравнении с варфарином, а по безопасности существенно превосходит его, реже провоцируя большие кровотечения и внутричерепные кровоизлияния. В связи с этим следует сделать заключение, что апиксабан может назначаться для длительной терапии у пациентов с ФП и ИБС, особенно у пациентов с высоким риском кровотечений.

Как уже было упомянуто выше, ФП является независимым ФР смерти и причиной ХСН [4]. С другой стороны, наличие ХСН повышает риск развития ФП [17, 18]. Так, по данным Фремингемского исследования, ХСН увеличивает риск ФП в 8,5 раза у мужчин и в 14 раз (!) у женщин. При тяжелой ХСН ФП развивается в 37% случаев. Среди наблюдаемых в течение 38 лет мужчин развившаяся ФП вызывала сердечную недостаточность в 20,6% случаев против 3,2% у лиц без ФП. Для женщин эти показатели составили соответственно 26 и 2,9% [17]. Наличие ХСН ассоциируется с увеличением риска развития ФП в 2,7 раза [18].

Частота выявления ФП увеличивается по мере возрастания функционального класса и составляет при II функциональном классе (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация) 10%, при IV – около 40% [19]. В целом ФП встречается при ХСН в 25% случаев и повышает смертность до 34% по сравнению с 23% при синусовом ритме [20]. По результатам проведенного в 2000–2001 гг. в 24 странах Европы исследования, ФП наблюдалась среди пациентов с ХСН более чем в 45% случаев, при этом у 13% госпитализированных по поводу декомпенсации ФП была диагностирована впервые [21].

Еще один субанализ исследования ARISTOTLE [22] оценивал эффективность и безопасность применения апиксабана по сравнению с варфарином у пациентов с ФП в зависимости от наличия ХСН и/или систолической дисфункции миокарда ЛЖ (фракция выброса ЛЖ <40%). Оказалось, что максимальный риск ишемического инсульта/транзиторной ишемической атаки (ТИА) был в группе больных с систолической дисфункцией (19% участников исследования ARISOTLE). При этом апиксабан был одинаково эффективнее и безопаснее варфарина у всех пациентов с ФП независимо от наличия сердечной недостаточности и/или дисфункции ЛЖ [22].

СД типа 2 (СД 2) также является независимым ФР развития инсульта и ФП [1, 4]. Частота СД у больных с ФП составляет 20%.

СД и ФП часто сочетаются друг с другом еще и потому, что ассоциируются с ИБС, АГ и дисфункцией ЛЖ, а также дисфункцией вегетативной нервной системы и нарушением функции ионных каналов. Наличие СД ухудшает прогноз этих больных: увеличивается риск смерти и сердечно-сосудистых осложнений. Важное значение СД отмечается во всех схемах стратификации риска инсульта [4].

В специально проведенном субанализе [23] изучали эффективность и безопасность НОАК аписабана в сравнении с варфарином у пациентов с ФП и наличием/отсутствием СД 2. Из 18 201 пациента – участника исследования ARISTOTLE 4547 (25%) имели СД 2. Эти пациенты по сравнению с больными без СД были моложе (средний возраст – 69 vs 70 лет), у них чаще имелась ИБС (39% vs 31%) и были более высокие средние баллы по шкалам CHADS₂ (2,9 vs 1,9) и HAS-BLED (1,9 vs 1,7), для всех сравниваемых значений $p < 0,0001$. У больных с ФП и СД 2, принимавших аписабан, по сравнению с пациентами, лечившимися варфарином, в течение всего времени наблюдения отмечена меньшая частота системных эмболий (отношение рисков – ОР 0,75; 95% доверительный интервал – ДИ 0,53–1,05) и внутричерепных гематом (ОР 0,49; 95% ДИ 0,25–0,95), общая смертность (ОР 0,83; 95% ДИ 0,67–1,02), сердечно-сосудистая смертность (ОР 0,89; 95% ДИ 0,66–1,2); для всех сравниваемых групп различия статистически значимы ($p < 0,05$). В то же время частота инфаркта миокарда не отличалась у больных СД на фоне приема варфарина и аписабана (ОР 1,02; 95% ДИ 0,62–1,67). Следовательно, у пациентов с СД 2 аписабан сохраняет свое преимущество перед варфарином как по эффективности, так и по безопасности.

ХБП является одним из самостоятельных ФР как инсульта, так и кровотечения [24]. Почти каждый третий больной с ФП имеет либо начальную, либо умеренно выраженную стадию ХБП – это сочетание увеличивает риск развития инсульта в 1,4 раза. Известно, что почечная дисфункция (скорость клубочковой фильтрации – СКФ < 80 мл/мин) ассоциируется у лиц с ФП с высоким риском как ишемических событий, так и кровотечений [25]. Терминальная стадия ХБП тоже не редкость среди больных с ФП. Примерно 20% больных, страдающих ХБП, имеют дополнительно ФП. А среди больных с ФП около 5% имеют снижение СКФ < 15 мл/мин, что соответствует терминальной стадии ХБП – у этих больных риск инсульта возрастает многократно, достигая 5–10-кратного увеличения [26]. Все перечисленное требует от практического врача корректно оценивать риск неблагоприятных исходов у этой категории пациентов, а также выбрать максимально эффективный и безопасный антикоагулянтный препарат.

Проблема лечения больных с сочетанием ФП и почечной недостаточности заключается в том, что не существует специальных клинических исследований, которые были бы посвящены использованию пероральных антикоагулянтов для профилактики инсультов и тромбоэмболических осложнений у этой категории больных. В клинических исследованиях, проводившихся ранее, участвовали только больные с легкой и умеренно выраженной степенью почечной недостаточности, а больные с тяжелой почечной недостаточностью из-за высокого риска геморрагических осложнений из исследований исключались. С точки зрения безопасности использования НОАК у больных с заболеваниями почек важны данные о том, что дабигатран преимущественно выводится через почки (до 80%). В наименьшей степени выведение почками касается аписабана (25–30%), рива-

роксабан занимает промежуточное положение (35–45%) [4].

Для принятия решения о назначении пероральных антикоагулянтов у больного с ФП и ХБП врач помимо оценки риска инсульта по рекомендуемым шкалам должен обязательно рассчитать клиренс креатинина (КК). То есть необходимо не просто посмотреть концентрацию креатинина в плазме крови, а именно рассчитать КК по формуле MDRD (получена в исследовании MDRD – Modification of Diet in Renal Disease Study) либо по формуле Кокрофта–Голта. Выбор антикоагулянтной терапии и дозировки препарата будут зависеть от КК. В случае, когда КК < 15 мл/мин, новые антитромботические препараты применять не рекомендуется. Следует также помнить, что для безопасности антикоагулянтной терапии при ФП ключевым положением является обязательная оценка КК у каждого больного перед назначением новых ан-

тикоагулянтов. На фоне длительного приема пероральных антикоагулянтов необходим повторный контроль функции почек стандартно не реже 1 раз в год. Однако, если у больного изначально уже имела место ХБП со сниженным КК, целесообразно контролировать этот показатель чаще – 1 раз в 3–6 мес. При возникновении какого-либо интеркуррентного заболевания, способного повлиять на функцию почек, это влияние должно быть сразу оценено по КК, и при необходимости должна быть изменена доза препарата [4].

Апикабан в этой клинической ситуации имеет очень хороший профиль эффективности и безопасности с учетом особенностей фармакокинетики (пути выведения прежде всего) и результатов рандомизированных клинических исследований. Так, отдельный субанализ исследования ARISTOTLE [27] посвящен сравнению эффективности и безопасности апикабана и варфарина у пациентов с ФП в зависимости от функции почек. В исследовании ARISTOTLE у 42% пациентов определялась СКФ 51–80 мл/мин, еще 15% имели СКФ ≤ 50 мл/мин, т.е. популяция с нарушенной функцией почек соответствовала таковой среди больных с ФП в реальной клинической практике [28]. Результаты субанализа показали, что апикабан был более эффективен, чем варфарин, в профилактике инсульта/системной эмболии и летального исхода независимо от наличия почечной дисфункции. Применение апикабана также ассоциировалось с меньшей частотой больших кровотечений у пациентов как с нормальной СКФ, так и со сниженной. При этом максимальное уменьшение риска больших кровотечений у пациентов с ФП было зарегистрировано в группе больных со СКФ < 50 мл/мин, принимающих апикабан (ОР 0,50; 95% ДИ 0,38–0,66; $p=0,005$ при сравнении с варфарином) [27].

Еще один субанализ исследования ARISTOTLE был посвящен изучению развития нарушения функции почек и его ассоциации с конечными точками эффективности и безопасности в течение 12 мес наблюдения [29]. Используя результаты серий анализов крови, которые были доступны для 16 869 пациентов-участников, исследователи обнаружили, что у 13,6% за этот период отмечено ухудшение функции почек, которое определялось как снижение СКФ на более чем 20%. Скорость снижения СКФ была разной, но в целом состояние почек ухудшалось более стремительно у более пожилых пациентов и лиц с низкими значениями гематокрита, ХСН, сосудистыми заболеваниями и СД.

У пациентов с ухудшением функции почек были стабильно более высокие показатели частоты инсультов и системных эмболий (ОР 1,53; 95% ДИ 1,17–2,01), больших кровотечений (ОР 1,56; 95% ДИ 1,27–1,93) и общей смертности (ОР 2,31; 95% ДИ 1,98–2,68). Это увеличение риска не зависело от исходного состояния функции почек и от формулы, которая применялась для расчета СКФ (использовались формулы Кокрофта–Голта и Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

В группе апикабана у этих пациентов относительные риски инсульта или системных эмболий были ниже, чем в группе варфарина (ОР 0,80; 95% ДИ 0,51–1,24; $p=0,86$), те же результаты получены и в отношении больших кровотечений (ОР 0,76; 95% ДИ 0,54–1,07; $p=0,73$). Благоприятные эффекты апикабана в отношении первичных конечных точек эффективности и безопасности также не различались у пациентов с нормальной или стабильно низкой (< 50 мл/мин) функцией почек.

В настоящее время имеется недостаточная информация по вариабельности функции почек на фоне терапии антикоагулянтами, и это увеличивает ценность полученной ими информации. Полученные данные позволяют рекомендовать использование апикабана для эффективной профилактики неблагоприятных событий у пациентов с ФП и нарушением функции почек без значимого увеличения риска больших кровотечений.

Еще одной важной проблемой является профилактика повторного инсульта и других неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших инсульт. Следует обратить особое внимание на тот факт, что у пациентов с инсультом в анамнезе риск повторных инсультов повышен в 9 (!) раз, а риск инфаркта миокарда и внезапной смерти –

в 2–3 раза [30]. Частота церебральных, сердечно-сосудистых осложнений и летальности зависят от ряда факторов – возраста больного, выраженности неврологических расстройств, подтипа инсульта, наличия АГ, ФП, ИБС, СД и других сопутствующих заболеваний [31, 32].

Стратегия ведения пациентов, перенесших инсульт, представлена в международных рекомендациях по вторичной профилактике ишемического инсульта, в российских и европейских рекомендациях по АГ [2, 3, 33–35]. Профилактика должна начинаться как можно раньше после развития ишемического инсульта или ТИА и в большинстве случаев проводиться в течение всей оставшейся жизни.

Антигипертензивная терапия показана пациентам с АГ, перенесшим инсульт или ТИА; примерно 1/3 повторных инсультов можно предупредить путем постепенного снижения АД [33, 34]. У пациентов, перенесших ишемический инсульт или ТИА, лечение антигипертензивными лекарственными средствами приводит к статистически значимому снижению риска повторного инсульта (на 24%), инфаркта миокарда (на 21%) и тенденции к уменьшению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [35]. Целевой уровень АД, которого следует добиться в результате антигипертензивной терапии, составляет менее 140/90 мм рт. ст. [2, 3].

Выбор конкретного антигипертензивного средства во многом определяется сочетанными заболеваниями (СД, ИБС и др.) и состояниями (возраст пациента, наличие поражений органов-мишеней и др.), при этом необходима комбинация антигипертензивных средств [2, 3].

У пациентов с ФП поддержание нормального АД на фоне антигипертензивной терапии имеет особое значение, потому что снижает риск кровотечений, связанных с приемом антикоагулянтов [2–4].

Пациентам, перенесшим ишемический инсульт или ТИА на фоне ФП, рекомендуются антагонист витамина К варфарин или НОАК, например апикабан [4]. В свете изложенного представляют особый интерес результаты субанализа исследования ARISTOTLE [36] по сравнительной оценке эффективности и безопасности апикабана и варфарина у пациентов с неклапанной ФП, у которых в анамнезе имелись ишемические инсульты/ТИА, их в исследовании было 3436 человек (18,9%) [36]. В этой группе больных с высоким риском повторных ишемических событий выявлены преимущества апикабана перед варфарином. Так, в подгруппе пациентов с предшествующими инсультами и ТИА частота повторных инсультов и системных эмболий составила 2,46 на 100 пациенто-лет последующего наблюдения у больных, принимавших апикабан, и 3,24 на фоне приема варфарина (ОР 0,76; 95% ДИ 0,56–1,03). В то же время в подгруппе пациентов с ФП без инсульта и ТИА в анамнезе частота повторных инсультов и системных эмболий составила 1,01 на 100 пациенто-лет последующего наблюдения на фоне приема апикабана и 1,23 на фоне приема варфарина (ОР 0,82, 95% ДИ 0,65–1,03; $p=0,71$). Абсолютное снижение риска инсульта и системных эмболий при приеме апикабана по сравнению с варфарином – 0,77 на 100 пациенто-лет при последующем наблюдении (95% ДИ 0,08–1,63) у больных с ФП и предшествующими церебральными событиями и 0,22 (95% ДИ 0,03–0,47) у пациентов с ФП без церебральных событий в анамнезе.

Следовательно, у лиц с ФП и ранее перенесенными ишемическими инсультами/ТИА преимущества апикабана перед варфарином в профилактике ишемических событий были даже более выражены, чем во всей популяции. Результаты приведенного субанализа примечательны еще тем, что, по данным регистровых исследований, пациенты с ранее перенесенными инсультами/ТИА встречаются достаточно часто (15–25%) [37]. Приблизительно каждый четвертый инсульт является повторным событием [35]. За последние годы в РФ достигнуты серьезные успехи в снижении смертности от инсульта, следовательно, увеличилось число выживших больных, нуждающихся уже во вторичной профилактике сосудистых событий. Это требует от практикующего врача продуманного подхода к их веде-

нию, поскольку у них также имеет место высокий риск развития кровотечений [38].

Таким образом, риск инсульта при наличии у больного с ФП коморбидных заболеваний значительно возрастает, так же как риск кровотечений. Для профилактики инсульта у больных с ФП, особенно при наличии множественной сопутствующей патологии, у пациентов с инсультом в анамнезе, правильное и своевременное применение АТТ позволяет снизить риск ише-

мического инсульта и внутримозговых кровоизлияний и, следовательно, смертность и инвалидизацию этих больных. Современные рекомендации по ведению больных с ФП подчеркивают первоочередную значимость антикоагулянтной терапии и отдают предпочтение применению НОАК, в том числе апиксабана, эффективность и безопасность которого у разных групп пациентов с ФП доказана в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях и их субанализах.

Литература/References

- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L et al; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376: 112–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Hypertens J* 2013; 31: 1281–357. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf151
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии: клинические рекомендации. Кардиологический вестн. 2015; X (1): 3–30. / Diagnostika i lechenie arterialnoy gipertonii: klinicheskie rekomendatsii. *Kardiologicheskii vestn.* 2015; X (1): 3–30. [in Russian]
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37 (38): 2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw313
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516–21. DOI: 10.1136/heart.86.5.516
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the ATRIA Study. *JAMA* 2001; 285: 2370–5.
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119–125. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140
- Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949–53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi825
- Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1534–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.07.022
- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1042–6. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42
- Рубаненко О.А. Коморбидная патология у пациентов с фибрилляцией предсердий. Известия Самарского научного центра РАН. 2015; 17 (2): 367–70. / Rubanenko O.A. Komorbidnaya patologiya u patientsov s fibrillatsiei predserdii. *Izvestia Samarskogo nauchnogo tsentra RAN.* 2015; 17 (2): 367–70. [in Russian]
- Lip GY, Laroche C, Dan GA et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace* 2014; 16 (3): 308–19. DOI: 10.1093/europace/eut373
- Dorian P, Guerra PG, Kerr CR et al. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 218–24. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.812347
- Cho JR, Angiolillo DJ. Percutaneous coronary intervention and atrial fibrillation: The triple therapy dilemma. *J Thromb Thrombolysis* 2015; 39: 203–8. DOI: 10.1007/s11239-014-1132-z
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA et al; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39 (3): 213–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419
- Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: Insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol* 2013; 170: 215–20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.10.062
- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271 (11): 840–4.
- Furberg C, Psaty B, Monolio T et al. The CHS Collaborative Research Group Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74 (3): 236–41. DOI: https://doi.org/10.1016/0002-9149(94)90363-8
- Cleland JG, Chattopadhyay S, Khand A et al. Prevalence and incidence of arrhythmias and sudden death in heart failure. *Heart Fail Rev* 2002; 7 (3): 229–42.
- Dries D, Exner D, Gersh BJ et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Am Coll Cardiol* 1998; 32 (3): 695–703. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00297-6
- Cleland JGF, Swedberg K, Follath F et al, for the Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The Euro Heart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24: 442–63.
- McMurray JJV, Ezekowitz JA, Lewis BS et al; ARISTOTLE Committees and Investigators et al. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation insights from the ARISTOTLE trial. *Circ Heart Fail* 2013; 6 (3): 451–60. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000143
- Ezekowitz JA, Lewis BS, Lopes RD et al. Clinical outcomes of patients with diabetes and atrial fibrillation treated with apixaban: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2015; 1 (2): 86–94. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvu024
- Grand'Maison A, Charest AF, Geerts WH. Anticoagulant use in patients with chronic renal impairment. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5 (5): 291–305.
- Go AS, Fang MC, Udaltsova N et al; ATRIA Study Investigators et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009; 119 (10): 1363–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816082
- Herzog CA, Asinger RW, Berger AK et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80 (6): 572–86. DOI: 10.1038/ki.2011.223
- Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33 (22): 2821–830. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs274
- Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS et al; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010; 159 (6): 1102–7. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.03.027
- Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2016; 1 (4): 451–60. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.1170
- Dharmoon MS, Tai W, Boden-Albala B et al. Risk of myocardial infarction or vascular death after first ischemic stroke: The Northern Manhattan Study. *Stroke* 2007; 38: 1752–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.480988
- Carter AM, Catto AJ, Mansfield MW et al. Predictive variables for mortality after acute ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38: 1873–80. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.474569
- Weimar Ch, Benemann J, Michalski D et al; German Stroke Study Collaboration. Prediction of recurrent stroke and vascular death in patients with transient ischemic attack or nondisabling stroke. *Stroke* 2010; 41: 487–93. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.562157
- Sacco RL, Adams R, Albers G et al; American Heart Association; American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37: 577–617. DOI: 10.1161/01.STR.0000199147.30016.74
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457–507. DOI: 10.1159/000131083
- Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 227–76. DOI: 10.1161/STR.0b013e3181f7d043
- Easton JD, Lopes RD, Bahit MC et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012; 11 (6): 503–11. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70092-3
- Lopes RD, Shah BR, Olson DM et al. Antithrombotic therapy use at discharge and 1 year in patients with atrial fibrillation and acute stroke: Results from the AVAIL registry. *Stroke* 2011; 42 (12): 3477–83. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.625392
- Go AS, Hylek EM, Borowsky LH et al. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med* 1999; 131 (12): 927–34.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», проф. каф. клинической фармакологии и преподаватель внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Воеводина Надежда Юрьевна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по медицинской части ГБУЗ «ГКБ им. Е.О.Мухина». E-mail: gkb-mukhina@zdrav.mos.ru

Гусева Татьяна Федоровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: tguseva65@mail.ru

Павлеева Елена Евгеньевна – канд. мед. наук, ассистент каф. преподаватель внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: pavleeva.elena@mail.ru

Пиксина Галина Федоровна – канд. мед. наук, врач-кардиолог, зав. первым кардиологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. Е.О.Мухина». E-mail: galina-piksina@yandex.ru

Голобородова Ирина Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: gjv5555@ramler.ru