

ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФОРМЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Т.Н. Новикова

*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия*

Новикова Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии им. М.С. Кушаковского Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

Контактная информация: Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, СПб ГУЗ «Покровская больница», Большой пр. В. О., д. 85, Санкт-Петербург, Россия, 199106. Тел.: +7(812)322-12-04 (Новикова Татьяна Николаевна).

Резюме

В статье представлен анализ современных подходов к стратификации риска развития ишемического инсульта и системных тромбоэмболий у больных неклапанной формой фибрилляции предсердий, а также риска развития больших кровотечений на фоне антитромботической терапии. Дана сравнительная характеристика новых пероральных антикоагулянтов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, инсульт, новые пероральные антикоагулянты.

STROKE PREVENTION IN NON-VALVULAR FORM OF ATRIAL FIBRILLATION

T.N. Novikova

*North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov,
Saint-Petersburg, Russia*

Corresponding author: North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Pokrovskaya Hospital, 85 Bolshoy av. V.O., St. Petersburg, Russia, 199106. Tel.: +7(812)322-12-04 (Tatiana N. Novikova — PhD, Assistant Professor of Cardiology Department n.a. M.S. Kushakovsky, North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov).

Abstract

The article presents the analysis of modern approaches to risk stratification of development of stroke and systemic thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation and also risk stratification of major bleeding on a background of antithrombotic therapy. The comparative characteristic of new oral anticoagulants is given.

Keywords: atrial fibrillation, stroke, new oral anticoagulants.

Статья поступила в редакцию 15.03.14 и принята к печати 28.03.14.

Обязательным элементом в комплексном лечении фибрилляции предсердий (ФП) является профилактика инсульта и других системных эмболий. Речь прежде всего идет о профилактике ишемического инсульта, т.к. среди всех инсультов, наблюдающихся у больных с ФП, на долю ишемических приходится 92 %, а на долю геморрагических — только 8 % [1]. Дезорганизация электрических процессов и отсутствие механической систолы предсердий приводят к замедлению кровотока

в предсердиях, особенно в их ушках, а прежде всего в левом в силу анатомических особенностей его строения, и способствуют формированию тромбов. В связи с этим ФП ассоциируется с пятикратным увеличением риска ишемического инсульта [2] и считается ведущей причиной эмболических инсультов [3]. ФП виновна в появлении каждого третьего ишемического инсульта [4]. Следует отметить, что ишемические инсульты, возникающие на фоне ФП, отличаются крайне тяжелым течением: они уносят жизни 20 % больных, а еще у 60 % заканчиваются стойкой инвалидизацией [5]. Риск ишемического инсульта практически одинаков при любой форме ФП; частота его сопоставима у больных с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами, у больных с симптомным и бессимптомным течением ФП [6, 7]. Для того,

чтобы уменьшить вероятность развития ишемического инсульта и других системных эмболий, у каждого больного, страдающего ФП, врач обязан стратифицировать риск этих грозных осложнений и решить вопрос о целесообразности назначения антикоагулянтной терапии. Больные со стенозом митрального клапана ревматической этиологии и клапанными протезами, как механическими, так и биологическими, относятся к категории крайне высокого риска ишемического инсульта и других системных эмболий на фоне ФП и нуждаются в постоянном приеме варфарина; новые пероральные антикоагулянты у этих категорий больных или не опробованы (ривароксабан, апиксабан), или не рекомендованы (дабигатрана этексилат) [8]. Степень риска ишемического инсульта и других системных эмболий у больных с неклапанной формой ФП

Таблица 1

**ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ИНСУЛЬТА И СИСТЕМНЫХ ЭМБОЛИЙ
У БОЛЬНЫХ НЕКЛАПАННОЙ ФП ПО ШКАЛЕ CHA₂DS₂-VASc**

Факторы риска	
<i>«Большие» факторы риска</i>	<i>«Клинически значимые небольшие» факторы риска</i>
Инсульт, транзиторные ишемические атаки (ТИА) или системные тромбоэмболии в анамнезе	Сердечная недостаточность (СН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) / умеренная и тяжелая систолическая дисфункция ЛЖ / недавняя декомпенсация СН (независимо от величины ФВ), потребовавшая госпитализации
Возраст ≥ 75 лет	Артериальная гипертензия
	Возраст 65–74 года
	Сахарный диабет
	Сосудистые заболевания (инфаркт миокарда в анамнезе, заболевания периферических артерий, бляшки в аорте)
	Женский пол
Расчет индекса риска в баллах по шкале CHA₂DS₂-VASc	
Фактор риска	Баллы
C (Congestive heart failure) — СН со сниженной ФВ / умеренная и тяжелая систолическая дисфункция ЛЖ / недавняя декомпенсация СН (независимо от величины ФВ), потребовавшая госпитализации	1
H (Hypertension) — артериальная гипертензия	1
A (Age) — возраст ≥ 75 лет	2
D (Diabetes mellitus) — сахарный диабет	1
S (Stroke) — инсульт, ТИА или системные тромбоэмболии в анамнезе	2
V (Vascular diseases) — сосудистые заболевания	1
A (Age) — возраст 65–74 года	1
Sc (Sex category) — женский пол в возрасте 65 лет и старше	1
Максимальная оценка	9

усугубляется рядом факторов, таких как возраст, пол, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет. Существует несколько шкал для стратификации риска инсульта и системных эмболий у больных неклапанной формой ФП. Рекомендуемой в национальных и европейских рекомендациях по лечению ФП является шкала CHA₂DS₂-VASc, в основе которой лежит оценка факторов риска в баллах [9–11]. Название шкалы представляет собой англоязычную аббревиатуру факторов риска. Расшифровка буквенных обозначений и оценка каждого составляющего шкалу фактора риска в баллах представлены в Таблице 1.

За наличие каждого фактора риска больному присваиваются баллы. Сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, артериальная гипертензия, сахарный диабет, наличие сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда в анамнезе, заболевания периферических артерий, бляшки в аорте), возраст 65–74 года, женский пол в возрасте 65 лет и старше оцениваются в 1 балл дополнительного риска каждый. Инсульт и ТИА в анамнезе, возраст 75 лет и старше являются более сильными предикторами риска инсульта на фоне ФП и оцениваются в 2 балла. Алгоритм выбора антикоагулянтной терапии представлен на Рисунке 1.

При оценке риска в 0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc (такую оценку получают больные моложе 65 лет, включая женщин, страдающие изолированной формой фибрилляции предсердий) риск инсульта равен 0 % [12]. Европейские и российские эксперты полагают, что при такой оценке риска по шкале CHA₂DS₂-VASc правильнее не назначать антитромботическую терапию, т.к. риск инсульта

в этом случае намного ниже, чем потенциальный риск кровотечений на фоне антитромботической терапии, включая прием аспирина.

В случае, если по шкале CHA₂DS₂-VASc больной получил ≥ 1 балл, профилактика инсульта и системных эмболий обязательна. Правильнее остановить выбор на пероральных антикоагулянтах, так как их преимущества перед аспирином доказаны многоцентровыми контролируруемыми исследованиями и мета-анализом. Пероральные антикоагулянты эффективнее аспирина при сопоставимом риске кровотечений. Исследование AVERROES, в котором сравнивалась эффективность и безопасность нового антикоагулянта, блокатора Ха фактора аписабана, в дозе 5 мг 2 раза в день и аспирина в дозе 81–325 мг в день у больных неклапанной формой ФП, было прекращено досрочно в связи с достоверно большей эффективностью аписабана. Относительный риск тромбоэмболических осложнений на фоне приема аписабана был на 55 % ниже, чем на фоне приема аспирина (95 % ДИ 0,32–0,62, $p < 0,001$) при недостоверном различии в частоте больших кровотечений [13].

При оценке риска в 2 балла и выше по шкале CHA₂DS₂-VASc больному назначается пероральный антикоагулянт, причиной неназначения которого в этом случае может быть только наличие серьезных противопоказаний.

Назначая антикоагулянт, врач всегда обязан взвешивать не только риск инсульта, но и риск кровотечений, особенно внутримозговых геморрагий, являющихся самым грозным осложнением антикоагулянтной терапии, ассоциирующимся с высоким риском смерти [14]. В европейских и национальных рекомендациях по диагностике и лечению ФП для

Рисунок 1. Алгоритм выбора антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий

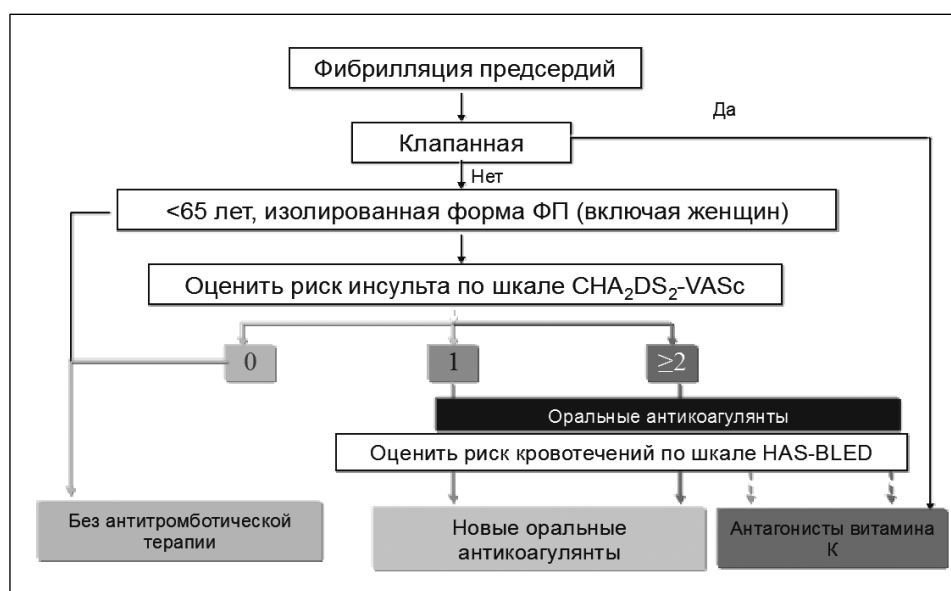


Таблица 2

ШКАЛА ОЦЕНКИ РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЙ HAS-BLED

Категории риска	Оценка в баллах
H (Hypertension — неконтролируемая артериальная гипертензия, систолическое артериальное давление > 160 мм рт. ст.)	1
A (Abnormal renal or liver function — нарушение функции почек и/или печени, по одному баллу на каждое нарушение*)	1 или 2, если оба фактора в наличии
S (Stroke — инсульт в анамнезе)	1
B (Bleeding — кровотечения в анамнезе**)	1
L (Labile INRs — лабильное МНО***)	1
E (Elderly — пожилые > 65 лет)	1
D (Drugs or alcohol — лекарства и/или спиртные напитки, по одному баллу на каждое нарушение****)	1 или 2, если оба фактора в наличии
Максимальная оценка	9

Примечание: * Нарушение функции почек — диализ, трансплантация почки или сывороточный креатинин ≥ 200 мкмоль/л; нарушение функции печени — хроническое заболевание печени (например, цирроз) или наличие биохимических признаков серьезного поражения печени (например, уровень билирубина в 2 и большее количество раз выше верхней границы нормы в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы более, чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы и т.д.); ** Кровотечения — кровотечения в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечению, например, геморрагический диатез, анемия и т.д.; *** Лабильное МНО — нестабильное/высокое МНО или недостаточный срок сохранения МНО в целевом диапазоне (например, < 60 % времени); **** Лекарства/алкоголь — сопутствующий прием лекарств, таких как антитромбоцитарные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, или злоупотребление алкоголем.

оценки риска кровотечений рекомендовано использовать шкалу HAS-BLED, которая представлена в Таблице 2.

Шкалу HAS-BLED следует использовать не для отказа от антикоагулянтной терапии в случае выявления высокого риска, а для выявления модифицируемых факторов риска и их устранения, а также для выбора эффективного и максимально безопасного антикоагулянта при высоком риске тромбоэмболических осложнений и кровотечений. С появлением новых пероральных антикоагулянтов это стало действительно возможным.

Оценка по шкале HAS-BLED ≥ 3 балла указывает на высокий риск кровотечения и требует особой осторожности и внимания при назначении антиромботической терапии, наблюдения за больными, индивидуального подбора доз, выявления модифицируемых факторов риска и их коррекции.

Наиболее изученным антикоагулянтом, относящимся к группе антагонистов витамина К, применяемым для профилактики инсультов и системных эмболий у больных ФП, является варфарин. Зарегистрированный в 1948 году в США как яд для грызунов, он был разрешен для медицинского применения у людей лишь в 1954 году [15]. До 2009 года он оставался самым эффективным антиромботическим препаратом у больных ФП. Опубликованный в 2007 году мета-анализ 29 рандомизированных исследований (18 исследований

с участием варфарина), включивших 28 044 больных, показал, что варфарин в терапевтических дозах (МНО от 2,0 до 3,0) ассоциируется в сравнении с плацебо с уменьшением относительного риска всех инсультов у больных неклапанной формой ФП на 64 % (ишемического инсульта — на 67 %), в то время как аспирин уменьшает риск инсульта лишь на 19 % [16]. Следует отметить, что мета-анализ не обнаружил дозозависимого усиления протективного эффекта аспирина, в отличие от риска кровотечений, который увеличивался по мере увеличения его дозы. Двойная антиромботическая терапия аспирином в сочетании с клопидогрелом, продемонстрировавшая в исследовании ACTIVE A снижение относительного риска развития инсульта, системных эмболий, инфаркта миокарда, сосудистой смерти на 11 % по сравнению с аспирином + плацебо, также уступает по эффективности варфарину [17]. Нецелесообразно добавлять к варфарину антиагреганты, включая аспирин, т.к. комбинированная терапия антагонистами витамина К в сочетании с антиагрегантами не продемонстрировала преимуществ перед монотерапией антагонистами витамина К в целевых дозах (МНО 2,0–3,0), при этом добавление к варфарину антиагреганта существенно увеличивало риск кровотечений. Применение антагонистов витамина К, в первую очередь варфарина, сопряжено с определенными проблемами. Прежде всего это необходимость постоянного частого контроля

МНО и корректировки дозы препарата в зависимости от полученных результатов МНО. Дело в том, что метаболизм варфарина осуществляется ферментами системы цитохрома; в связи с этим многие пищевые продукты и лекарства, метаболизирующиеся этими же ферментами, ускоряют или замедляют его метаболизм и, соответственно, снижают или увеличивают концентрацию препарата в крови. Чувствительность больных к варфарину зависит от фармакогенетических особенностей конкретного человека, определяемых носительством полиморфизмов гена цитохрома P 450 2C9 и гена комплекса 1-витамин-К-эпоксид-редуктазы (VKORC1). Еще одна проблема, ассоциирующаяся с приемом варфарина — необходимость жесткого контроля МНО. Клинические исследования показали, что варфарин способен предупредить инсульты и другие системные эмболии лишь в случае, если МНО находится в терапевтическом диапазоне не меньше 70 % времени приема препарата; это условие в реальной клинической практике соблюдается крайне редко. Даже в хорошо организованных клинических исследованиях, например, в таком, как RE-LY, средний процент времени пребывания больных в терапевтическом окне МНО на фоне приема варфарина составил лишь 64 % [18]. В связи с этим следует полностью отдавать себе отчет в том, что в реальной жизни большинство больных, получающих варфарин, недостаточно застраховано от инсульта и других системных эмболий.

Появление новых таблетированных антикоагулянтов открыло новую эру в профилактике инсультов и других системных эмболий у больных неклапанной формой ФП. Среди упомянутых препаратов следует выделить две группы препаратов: прямые ингибиторы тромбина, представленные в настоящий момент одним препаратом — дабигатрана этексилатом, и ингибиторы Ха фактора — ривароксабан, аписабан, эдоксабан, бетриксабан, YM150 и другие.

Началом новой эры в лечении больных неклапанной формой фибрилляции предсердий можно считать 17 сентября 2009 года, когда J. Connolly и соавторы опубликовали в «The New England Journal of Medicine» результаты крупного (18 113 больных) исследования RE-LY, в котором сравнивались эффективность и безопасность двух доз дабигатрана этексилата и варфарина у больных неклапанной формой ФП [18]. Впервые за 55 лет, прошедшие с момента регистрации варфарина как лекарственного препарата, появилась альтернатива антагонистам витамина К в профилактике инсульта и системных эмболий у больных неклапанной ФП. В дозе 150 мг 2 раза в день дабигатрана этексилат оказался эффективнее

варфарина при сопоставимом риске кровотечений. В дозе 110 мг 2 раза в день дабигатрана этексилат был так же эффективен, как варфарин, при достоверно меньшем риске кровотечений. Средний процент времени пребывания в терапевтическом окне МНО на фоне приема варфарина в исследовании составил 64 %. Частота достижения комбинированной конечной точки (любой инсульт или системные эмболии) на фоне приема варфарина равнялась 1,69 % в год, в то время как в группе больных, принимавших дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза в день, частота достижения первичной конечной точки была равна 1,11 % в год (уменьшение относительного риска по сравнению с варфарином на 34 %, $p < 0,001$), в группе больных, принимавших дабигатрана этексилат в дозе 110 мг 2 раза в день, частота достижения первичной конечной точки составила 1,53 % в год (различие недостоверно при сравнении с варфарином, $p = 0,34$). При анализе отдельных составляющих первичной конечной точки установлено, что в группе дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза в день по сравнению с группой варфарина было меньше ишемических, и геморрагических инсультов. В настоящее время дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза в день является единственным антикоагулянтом, который в клиническом исследовании превзошел варфарин по способности уменьшить количество ишемических инсультов. Частота ишемических или неспецифических инсультов в группе варфарина достигала 1,2 % в год и была достоверно выше, чем в группе дабигатрана этексилата (0,92 % в год, уменьшение относительного риска на 25 % в сравнении с варфарином, $p = 0,03$), частота геморрагических инсультов составила 0,38 % в год в группе варфарина и 0,10 % в год в группе дабигатрана этексилата (уменьшение относительного риска на 74 %, $p < 0,001$). Что касается дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 раза в день, то он оказался так же эффективен, как варфарин, в плане профилактики ишемических инсультов (частота ишемических или неспецифических инсультов — 1,34 % в год, $p = 0,35$). Количество геморрагических инсультов было достоверно меньше не только в группе дабигатрана этексилата по 150 мг 2 раза в день, но и в группе дабигатрана этексилата по 110 мг 2 раза в день (0,12 % в год, уменьшение относительного риска на 69 % в сравнении с варфарином, $p < 0,001$). Частота больших кровотечений была равна 3,36 % в год в группе варфарина, 3,11 % в год в группе дабигатрана этексилата по 150 мг 2 раза в день (различие недостоверно в сравнении с варфарином, $p = 0,31$) и 2,71 % в год — в группе дабигатрана этексилата по 110 мг 2 раза в день (уменьшение относительного риска на 20 %, $p = 0,003$). При этом частота внутрисереп-

ных геморрагий была достоверно ниже у больных, получавших обе дозы дабигатрана этексилата, по сравнению с варфарином: 0,74 % в год в группе варфарина, 0,23 % в год в группе дабигатрана этексилата 110 мг 2 раза в день (относительный риск меньше на 70 % по сравнению с варфарином, $p < 0,001$), 0,30 % в год в группе дабигатрана этексилата 150 мг 2 раза в день (уменьшение относительного риска на 59 %, $p < 0,001$). В группе дабигатрана этексилата 150 мг 2 раза в день получено достоверное различие по сравнению с варфарином и по количеству сердечно-сосудистых смертей (2,69 % смертей в год в группе варфарина и 2,28 % смертей в год в группе дабигатрана этексилата, $p = 0,04$). Имелась тенденция к уменьшению процента умерших по любой причине на фоне приема обеих доз дабигатрана этексилата, но это различие оказалось недостоверным (4,13 % смертей в год в группе варфарина, 3,75 % смертей в год в группе дабигатрана этексилата по 110 мг 2 раза в день, $p = 0,13$, 3,64 % смертей в год в группе дабигатрана этексилата по 150 мг 2 раза в день, $p = 0,051$).

Эффективность другого таблетированного антикоагулянта — прямого ингибитора Ха фактора ривароксабана в дозе 20 мг один раз в день — по сравнению с варфарином изучалась в исследовании ROCKET AF [19, 20]. В исследовании участвовало 14 264 больных неклапанной формой ФП. Дизайн исследования во многом напоминал исследование RE-LY, но, в отличие от последнего, в исследовании ROCKET AF участвовали больные с более высоким риском инсульта: среднее значение риска по шкале CHADS2 составило 3,5. Средний процент времени пребывания в терапевтическом окне МНО на фоне приема варфарина в исследовании равнялся 55 %. Частота достижения комбинированной первичной конечной точки эффективности (любой инсульт или системные эмболии) на фоне приема варфарина в исследовании была равна 2,4 % в год, в то время как в группе больных, принимавших ривароксабан, частота достижения первичной конечной точки эффективности составила 2,1 % в год ($p < 0,001$ для не меньшей эффективности ривароксабана в сравнении с варфарином в популяции «по намерению лечить», $p = 0,12$ для большей эффективности). В исследовании оценивалась не только популяция «по намерению лечить». При анализе популяции «по намерению лечить в период лечения» и популяции «безопасности в период лечения» ривароксабан не только не оказался менее эффективным, чем варфарин, но и превзошел его ($p = 0,02$ для обеих популяций). При анализе вторичных конечных точек эффективности обнаружено достоверно меньшее количество геморрагических инсультов

в группе ривароксабана. Достоверности различия по количеству больших и небольших, но клинически значимых кровотечений между группами варфарина и ривароксабана не получено. В группе ривароксабана кровотечения встречались с частотой 14,9 % в год, в группе варфарина — 14,5 % в год ($p = 0,44$). При этом группа ривароксабана выгодно отличалась от группы варфарина достоверно меньшим количеством внутричерепных (0,5 % в год в группе ривароксабана против 0,7 % в год в группе варфарина, $p = 0,02$) и фатальных (0,2 % в год в группе ривароксабана против 0,5 % в год в группе варфарина, $p = 0,003$) кровотечений. Таким образом, результаты исследования ROCKET AF показали, что ривароксабан не хуже варфарина предупреждает инсульты и системные эмболии у больных высокого риска с неклапанной формой ФП при сопоставимом риске кровотечений. Ежегодная частота смертей по любой причине в группе ривароксабана равнялась 1,9 % и достоверно не отличалась от частоты смертей в группе варфарина, которая составила 2,2 % ($p = 0,073$). Не получено достоверного различия между двумя группами терапии и по частоте сердечно-сосудистых смертей (1,5 % в год в группе ривароксабана и 1,7 % в год в группе варфарина, $p = 0,289$).

Сравнению эффективности еще одного прямого ингибитора Ха фактора — апиксабана — с варфарином у больных неклапанной формой ФП было посвящено исследование ARISTOTLE [21]. В исследовании участвовал 18 201 больной. Больные в группе апиксабана получали препарат в дозе 5 мг 2 раза в день. Меньшую дозу, 2,5 мг 2 раза в день, больные получали в случае наличия у них как минимум 2 из следующих 3 критериев: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). Средний процент времени пребывания в терапевтическом окне МНО в группе варфарина был равен 62,2 %. Первичная конечная точка эффективности, как и в исследованиях RE-LY и ROCKET AF, была комбинированной — ишемический или геморрагический инсульты или системные эмболии. Апиксабан в этом исследовании оказался эффективнее и безопаснее варфарина. Частота достижения первичной конечной точки в группе апиксабана составила 1,27 % в год, в группе варфарина — 1,60 % в год ($p = 0,01$), уменьшение относительного риска достижения первичной конечной точки в группе апиксабана — 21 % в сравнении с варфарином. На фоне терапии апиксабаном было достоверно меньше геморрагических инсультов — 0,24 % в год по сравнению с 0,47 % в год в группе варфарина ($p < 0,001$). Достоверного различия по количеству ишемических инсультов в группах не получено

Таблица 3

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Показатель	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
Биодоступность	3–7 %	50 %	66 % без пищи и около 100 % с пищей
Клиренс непочечный/почечный	20/80 %	73/27 %	65/35 %
Печеночный метаболизм с участием CYP3A4	Нет	Да (минимально)	Да
Абсорбция с пищей	Не меняется	Не меняется	Увеличивается на 39 %
Прием с пищей рекомендован?	Нет	Нет	Обязателен
Период полувыведения	12–17 часов	12 часов	5–9 часов (молодые пациенты), 11–13 часов (пожилые пациенты)
Пик концентрации	через 2 часа	через 1–4 часа	через 2–4 часа
Минимальная концентрация	через 12–24 часа	через 12–24 часа	через 12–24 часа
Протромбиновое время	Неприменимо	Неприменимо	Удлиняется, может указывать на риск кровотечений
МНО	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо
aПТВ	Увеличение > 2 верхних пределов нормы ассоциируется с повышением риска кровотечений	Неприменимо	Неприменимо
Тромбиновое время с разведением	Увеличение > 200 нг/мл или > 65 с ассоциируется с повышением риска кровотечений	Неприменимо	Неприменимо
Хромогенный анализ активности анти Ха фактора	Неприменимо	Нет данных	Количественная оценка, нет данных о референтных границах риска кровотечений и тромботических осложнений
Экариновое время	> 3 верхних пределов нормы ассоциируется с повышением риска кровотечений	Неприменимо	Неприменимо

(0,97 % в год в группе апиксабана и 1,05 % в год в группе варфарина, $p = 0,42$). Апиксабан уменьшал относительный риск больших кровотечений на 31 % по сравнению с варфарином. Частота больших кровотечений на фоне приема апиксабана составила 2,13 % в год, в то время как в группе варфарина она была равна 3,09 % в год ($p < 0,001$). Смерть по любой причине также регистрировалась достоверно реже на фоне приема апиксабана (3,52 % в год в группе апиксабана и 3,94 % в год в группе варфарина, $p = 0,047$).

Сравнительная характеристика трех новых пероральных антикоагулянтов представлена в таблице 3 [22].

Новые пероральные антикоагулянты продемонстрировали как минимум не меньшую эффективность и безопасность в сравнении с варфарином. Все три антикоагулянта превзошли варфарин по эффективности в плане профилактики геморрагических инсультов и по безопасности в отношении любых внутричерепных кровотечений. Применение новых пероральных антикоагулянтов оптимизирует профилактику инсульта у больных неклапанной формой ФП, позволяя выбрать препарат, не уступающий варфарину или даже превосходящий его по эффективности при сопоставимом или даже меньшем риске кровотечений. Новые пероральные антикоагулянты назначаются в фиксированных до-

зах и не требуют рутинного контроля параметров гемостаза, имеют предсказуемый фармакодинамический эффект, не взаимодействуют с пищевыми продуктами и имеют минимальное взаимодействие с другими препаратами. Также, в отличие от варфарина, они быстро начинают и прекращают свое действие, что особенно важно при развитии на фоне терапии антикоагулянтами кровотечений.

Литература

1. *Anderson K.K., Olsen T.S., Dehlendorff C. et al.* Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40. — P. 2068–2072.
2. *Savelieva I., Bajpai A., Camm A.J.* Stroke in atrial fibrillation: update on pathophysiology, new antithrombotic therapies, and evolution of procedures and devices // *Ann. Med.* — 2007. — Vol. 39. — P. 71–91.
3. *Emmerich J., Heuzey J.-Y.L., Bath P.M.W., Connolly S.J.* Indication for antithrombotic therapy for atrial fibrillation: reconciling the guidelines with clinical practice. // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 7, Supp. C. — P. C28–C33.
4. *Hannon N., Sheehan O., Kelly L. et al.* Stroke associated with atrial fibrillation incidence and early outcomes in the north Dublin population stroke study // *Cerebrovasc. Dis.* — 2010. — Vol. 29. — P. 43–49.
5. *Gladstone D.J., Bui E., Fang J. et al.* Potentially Preventable Strokes in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation Who Are Not Adequately Anticoagulated // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40. — P. 235–240.
6. *Hart R.G., Pearce L.A., Rothbart R.M. et al.* Stroke With Intermittent Atrial Fibrillation: Incidence and Predictors During Aspirin Therapy // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 35. — P. 183–187.
7. *Flaker G.C., Belew K., Beckman K. and the AFFIRM Investigators.* Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study // *Am. Heart J.* — 2005. — Vol. 149. — P. 657–663.
8. *Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и соавт.* Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК и ВНОА, 2011 // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2011. — Т. 7, № 4, приложение. — С. 3–79.
9. *Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и соавт.* Диагностика и лечение фибрилляции предсердий // *Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ*. — М., 2012. — 100 с.
10. *Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation // *Europ. Heart J.* — 2010. — Vol. 31. — P. 2369–2429.
11. *Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al.* 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation // *Europ. Heart J.* — 2012. — [Электронный ресурс] doi:10.1093/eurheartj/ehs253
12. *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.
13. *Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al.* Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 806–817.
14. *Connolly S.J., Eikelboom J., Hirsh J. et al.* ACTIVE (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) Steering Committee and Investigators. Net clinical benefit of adding clopidogrel to aspirin therapy in patients with atrial fibrillation for whom vitamin K antagonists are unsuitable // *Ann. Intern. Med.* — 2011. — Vol. 155. — P. 579–586.
15. *Link K.P.* The discovery of dicumarol and its sequel // *Circulation*. — 1959. — Vol. 19. — P. 97–107.
16. *Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I.* Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation // *Ann. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 146. — P. 857–867.
17. *Connolly S.J., Pogue J., Hart A. 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.
18. *Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al.* Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361. — P. 1139–1151.
19. *ROCKET AF Study Investigators.* Rivaroxaban — once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study // *Am. Heart J.* — 2010. — Vol. 159. — P. 340–347.
20. *Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al.* ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 365. — P. 883–891.
21. *Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al.* ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 365, № 11. — P. 981.
22. *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 // *Europace*. — 2013. — Vol. 15. — P. 625–651. — [Электронный ресурс] doi:10.1093/europace/eut083