

ПРОГНОЗ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Представлен обзор литературы по прогнозированию и профилактике инсульта при фибрилляции предсердий (ФП). Отмечается, что простая в использовании шкала CHA₂DS₂-VASc позволяет хорошо прогнозировать риск инсульта при ФП. У пациентов, имеющих один или более факторов риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, рекомендуется использовать пероральные антикоагулянты. Представлены данные больших рандомизированных исследований, которые показали, что новые пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) не уступают варфарину или имеют преимущество в виде более существенного снижения риска инсульта и менее значительного риска больших, особенно внутричерепных, кровотечений. Отмечается положительный практический опыт использования дабигатрана (препарат Прадакса®) в дозе 150 мг или 110 мг два раза у пациентов с ФП. В нашей стране внедрение в неврологическую практику новых антикоагулянтов, прием которых не требует контроля с использованием международного нормализующего отношения, позволит более широко назначать антикоагулянтную терапию пациентам с ФП и снизить частоту развития кардиоэмболического инсульта.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, прогнозирование риска инсульта, шкала риска инсульта CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc, профилактика инсульта, варфарин, дабигатран, атаксабан, ривароксабан

Фибрилляция предсердий (ФП, мерцательная аритмия) – одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма; частота ее увеличивается с возрастом, у людей старше 70 лет ФП встречается примерно в 5% случаев [1, 2]. Постоянная и пароксизмальная форма неклапанной ФП – один из важнейших факторов риска ишемического инсульта (ИИ), увеличивающий вероятность его развития в 3–4 раза [1]. У пациентов с ФП возникает замедление тока крови, приводящее к образованию тромбов преимущественно в ушке левого предсердия, что может вызвать эмболию сосудов головного мозга и других органов.

■ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ИНСУЛЬТА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

У больных с ФП риск инсульта повышается с увеличением возраста, при наличии сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, сахарного диабета, ранее возникших эпизодов тромбоэмболии, кальцификации митрального клапана, тромба в левом предсердии [2].

В клинической практике для прогнозирования и оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с ФП, среди которых ведущее значение имеет ИИ, длительное время использовалась в качестве основной шкала CHADS₂. Аббревиатура CHADS₂ происходит от первых букв англоязычных названий индивидуальных факторов риска инсульта: Congestive heart failure – хроническая сердечная недостаточность, Hypertension – артериальная гипертензия, Age – возраст старше 75 лет, Diabetes mellitus – сахарный диабет, Stroke – ИИ или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе. В этой шкале 2 балла присвоено инсульту или

ТИА (поэтому рядом с буквой «S» приписан индекс 2) и по 1 баллу – остальным факторам (табл. 1). Чем выше балл по шкале CHADS₂, тем выше риск инсульта, и наоборот (табл. 2).

В последние годы предложена и широко внедряется в клиническую практику шкала CHA₂DS₂-VASc [3], представляющая собой расширение шкалы CHADS₂, к которой добавлены другие независимые факторы риска ИИ (табл. 3). В этой шкале (дополнительно к шкале CHADS₂) в качестве сосудистых факторов риска используются: поражение сосудов (инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты), возраст 65–74 лет, женский пол. Если максимальное число баллов по шкале

Таблица 1. Шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений CHADS₂* у больных с фибрилляцией предсердий

Фактор риска	Баллы
Застойная сердечная недостаточность	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст 75 лет и старше	1
Сахарный диабет	1
Инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе	2

* Риск рассчитывается на основании суммы баллов.

Таблица 2. Частота инсульта у больных с фибрилляцией предсердий в зависимости от баллов, набранных по шкале риска инсульта CHADS₂

Сумма баллов по шкале CHADS ₂	Ожидаемая частота инсультов за год
0	1,9%
1	2,8%
2	4,0%
3	5,9%
4	8,5%
5	12,5%
6	18,2%

Таблица 3. Шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений CHA₂DS₂-VASc* у больных с фибрилляцией предсердий

Фактор риска	Баллы
Сердечная недостаточность/систолическая дисфункция ЛЖ	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст ≥ 75	2
Сахарный диабет	1
Инсульт/транзиторная ишемическая атака/системная тромбоэмболия	2
Заболевание сосудов	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1
Максимальное значение	9

* Риск рассчитывается на основании суммы баллов.

CHADS₂ составляет 6, то по шкале CHA₂DS₂-VASc – 9. В 2010 г. шкала CHA₂DS₂-VASc была включена в рекомендации Европейского общества кардиологов [4] для оценки риска ИИ при ФП.

Шкала CHA₂DS₂-VASc включает больше факторов, определяющих риск инсульта, ее преимущества над шкалой CHADS₂ подтверждено в нескольких клинических исследованиях, среди которых особо следует отметить недавнее большое исследование, включившее данные по 73 538 пациентам с ФП, которые не получали антикоагулянтную терапию [5]. На протяжении года наблюдения у лиц с «низким риском» (балл = 0) частота системных тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS₂ составила 1,67 на сто больных в год, а по шкале CHA₂DS₂-VASc – 0,78. Полученные данные демонстрируют, что больные, которые были отнесены к категории низкого риска по шкале CHA₂DS₂-VASc, имели действительно низкий риск развития тромбоэмболических осложнений. Анализ результатов наблюдения этой большой группы пациентов на протяжении 10 лет показывает достоверно более высокую информативность шкалы CHA₂DS₂-VASc в сравнении со шкалой CHADS₂. Многие пациенты из т. н. групп низкого риска по шкале CHADS₂ имеют достаточно высокий риск тромбоэмболических осложнений. В целом шкала CHA₂DS₂-VASc позволяет лучше прогнозировать риск инсульта (табл. 4), чем шкала CHADS₂.

ПРОФИЛАКТИКА КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Для профилактики инсульта и других тромбоэмболических осложнений (системной эмболии) при ФП до последнего времени рекомендовалось применение аспирина или непрямых антикоагулянтов (варфарина) под контролем международного нормализованного отношения (МНО) [6–9]. Пациентам с ФП до 75 лет, у которых не было инсульта в анамнезе и выявляется низкий риск его развития (менее 2% в год), был рекомендован аспирин в дозе 75–325 мг в сутки. При более высоком риске инсульта у больных с ФП (4% в год и более) обоснованным считалось назначение варфарина

Таблица 4. Частота инсульта у больных с фибрилляцией предсердий в зависимости от баллов, набранных по шкале риска тромбоэмболических осложнений CHA₂DS₂-VASc

Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	Ожидаемая частота инсультов за год
0	0%
1	1,3%
2	2,2%
3	3,2%
4	4,0%
5	6,7%
6	9,8%
7	9,6%
8	6,7%
9	15,2%

(с целевым показателем МНО 2–3) при отсутствии противопоказаний к его применению [6, 7].

Метаанализ нескольких исследований показал, что использование варфарина при ФП снижает риск развития инсульта в среднем на 68% [10]. В течение года лечение варфарином 1 тыс. больных с ФП предупреждает развитие 31 ИИ. Большие кровотечения развиваются относительно редко в 1,3% случаев (в группе плацебо или аспирина в 1% случаев), если МНО поддерживается в терапевтическом диапазоне от 2 до 3. При лечении варфарином необходимо помнить о его возможном взаимодействии с другими лекарствами и пищевыми продуктами, необходимости регулярного лабораторного контроля МНО и на этой основе коррекции дозы препарата. Эффективность аспирина при ФП значительно ниже, он снижает риск развития инсульта в среднем на 21% у больных с ФП.

Широкое применение варфарина в нашей стране в определенной степени ограничено тем, что многие пациенты, перенесшие ИИ на фоне ФП, отказываются от лечения препаратом из-за необходимости регулярного посещения поликлиники для контроля МНО, ограничения приема некоторых пищевых продуктов и ЛС. При наблюдении (в среднем более 4 лет) 77 больных, перенесших ИИ на фоне ФП, только 21 пациент (27,2%) стал регулярно принимать варфарин и достиг МНО на уровне от 2 до 3 [11].

При артериальной гипертензии эффективное ее лечение с нормализацией артериального давления (АД) снижает риск как инсульта, так и кровотечений в случае приема антикоагулянтов или антитромбоцитарных средств [5]. Примерно у одной трети больных, перенесших ИИ или ТИА на фоне ФП, обнаруживается другая возможная причина ИИ, например значительный стеноз внутренней сонной артерии. В таких случаях возможна комбинированная терапия, например проведение каротидной эндартерэктомии и последующее лечение антикоагулянтами.

При лечении антитромботическими средствами необходимо учитывать риск кровотечений, особенно внутричерепных, которые часто приводят к смерти больного. Риск кровотечения должен быть оценен до назначения антикоагулянт-

ной терапии больным с ФП. В клинической практике для оценки риска развития кровотечения используется шкала HAS-BLED [12], которая включена в современные рекомендации по лечению ФП (табл. 5).

В настоящее время у пациентов, страдающих ФП, активно изучается эффективность новых пероральных антикоагулянтов, которые воздействуют на другие этапы свертывания крови (рис. 1) и не требуют постоянного контроля МНО, как при лечении варфарином.

Результаты нескольких больших рандомизированных исследований показали, что новые непрямые антикоагулянты не уступают варфарину или даже превосходят его в отношении профилактики инсульта, при этом характеризуются меньшим риском кровотечений, особенно внутримозговых. Первым из этой группы препаратов, доказавших свою эффективность, стал дабигатран этексилат (дабигатран), который в настоящее время широко используется во всем мире для профилактики инсульта при ФП.

Дабигатран в профилактике инсульта

Дабигатран – прямой ингибитор тромбина, эффективность и безопасность которого в профилактике инсульта и тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП в сравнении с варфарином была изучена в исследовании RE-LY [13]. В исследование включались пациенты с ФП, которые имели как минимум один или несколько факторов риска инсульта и системной эмболии: инсульт или ТИА в анамнезе, фракция выброса левого желудочка менее 40%, сердечная недостаточность 2-го или выше класса по NYHA (в течение 6 мес. и более), возраст 75 лет и старше или возраст 65 лет и старше

Таблица 5. Шкала оценки риска кровотечений при фибрилляции предсердий*

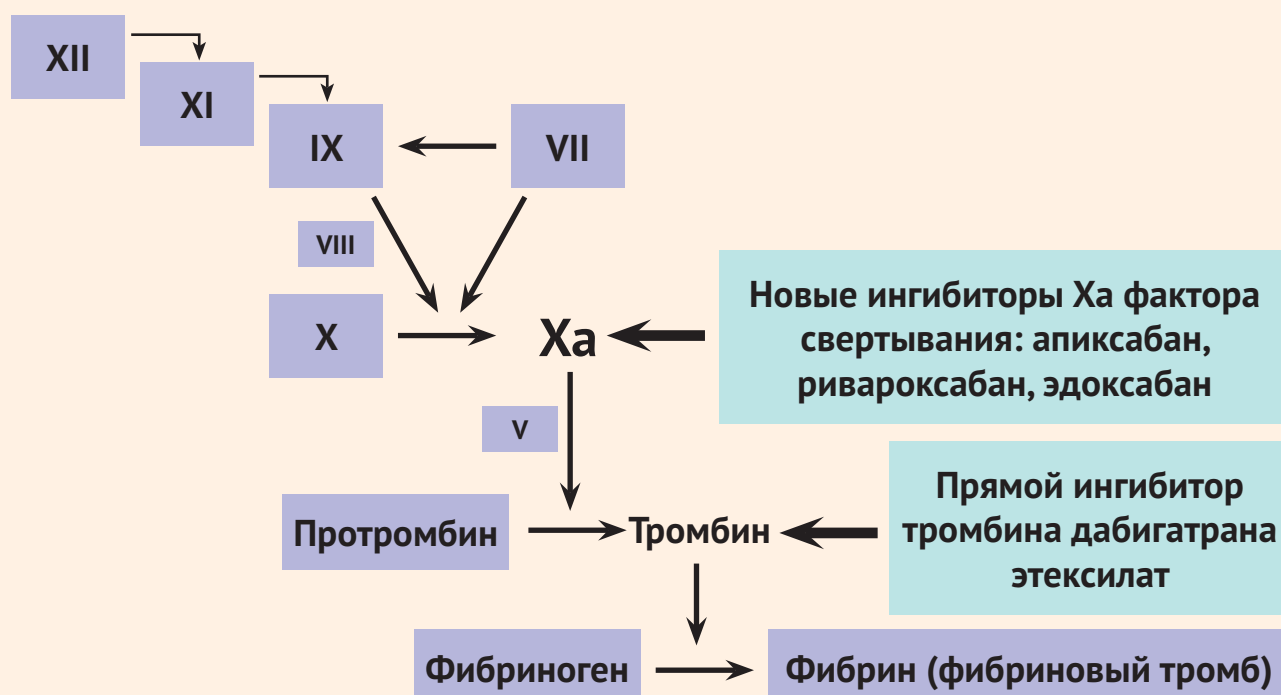
Фактор риска	Баллы
Артериальная гипертензия (систолическое АД > 160 мм рт. ст.)	1
Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу)	1 или 2
Инсульт	1
Кровотечение	1
Лабильное МНО	1
Возраст более 65 лет	1
Прием некоторых лекарств или алкоголя (по 1 баллу)	1
Максимум 9 баллов	

* Риск рассчитывается как сумма баллов, риск высокий при 3 и более баллах.

в сочетании с артериальной гипертензией, сахарным диабетом или ишемической болезнью сердца. Критериями исключения для участия в исследовании являлись: выраженная патология клапанов сердца, наличие протезированного клапана сердца, ишемический инсульт в течение 14 дней до включения в исследование, тяжелый инсульт в течение 6 мес. до включения в исследование, тяжелая инвалидность вследствие перенесенного инсульта, высокий риск кровотечений, клиренс креатинина менее 30 мл/мин, заболевание печени в активной фазе, беременность.

Основная цель исследования – сравнение частоты инсульта и системной эмболии на фоне приема дабигатрана в дозе 110 или 150 мг два раза в сутки либо варфарина в дозе, обеспечивающей поддержание МНО на уровне от 2 до 3. В качестве первичной точки безопасности оценивалась частота больших кровотечений при различных режимах

Рисунок 1. Механизм действия новых антикоагулянтов в схеме свертывания крови



лечения по частоте угрожающих жизни кровоизлияний. В исследовании приняли участие 18 113 пациентов, 967 центров в 44 странах. Дизайн исследования предполагал рандомизацию пациентов на три группы: две группы получали исследуемый препарат дабигатрана этексилат в дозе 150 мг или 110 мг два раза в день, в третьей группе пациенты получали препарат сравнения варфарин. Группы были однородны по численности и не отличались друг от друга по основным клиническим характеристикам, некоторые из которых приведены в *таблице 6*.

В течение в среднем двух лет наблюдения основные сосудистые события (инсульт, системная эмболия) развивались достоверно реже в группе пациентов, принимавших дабигатран 150 мг два раза в сутки (1,11% в год), чем в группе пациентов, получавших варфарин (1,71% в год). В группе пациентов, принимавших дабигатран 110 мг два раза в сутки, частота инсультов и эмболических событий составила 1,54% в год, что было сопоставимо с частотой событий в группе варфарина. Смертность (от всех причин) в течение года составила 4,13% в группе приема варфарина и имела тенденцию к снижению в группе дабигатрана 110 мг (3,75%) и в группе дабигатрана 150 мг (3,64%). Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в течение года составила 2,69% в группе варфарина, она имела тенденцию к снижению (2,43%) в группе дабигатрана 110 мг и была достоверно ниже (2,28%) в группе дабигатрана 150 мг. Частота больших кровотечений в течение года на фоне терапии варфарином составила 3,36%, имела тенденцию к снижению в группе дабигатрана 150 мг (3,11%) и была достоверно ниже (2,71%) в группе дабигатрана 110 мг. Частота угрожающих жизни кровотечений в течение года составила 1,24% в группе пациентов, принимавших дабигатран 110 мг два раза в день, 1,49% в группе, получавшей дабигатран 150 мг два раза в день, и была достоверно выше (1,85%) в группе варфарина. Частота геморрагического инсульта в течение года составила 0,12% в группе дабигатрана 110 мг, 0,10% в группе дабигатрана 150 мг и была достоверно выше (0,38%) на фоне терапии варфарином.

Основные нежелательные явления в период всего лечения представлены в *таблице 7*, из которой видно отсутствие существенных различий между группами по основным нежелательным явлениям, за исключением диспепсии, которая была несколько выше в группе пациентов, принимавших дабигатран.

Среди участвующих в исследовании пациентов почти каждый пятый перенес инсульт или ТИА, методом рандомизации эти пациенты наряду с остальными были распределены на три основные группы; таким образом, 1 195 пациентов принимали дабигатран по 110 мг два раза в сутки, 1 233 – дабигатран по 150 мг два раза в сутки, 1 195 пациентов – варфарин. В подгруппе пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе частота инсульта и системной эмболии в год составила 2,38%, что было достоверно чаще, чем у пациентов без инсульта или ТИА в анамнезе – 1,22%. Анализ результатов исследования в этой подгруппе пациентов показал, что сохраняются основные закономерности, отмеченные по всей группе больных; не выявлено влияния перенесенного инсульта или ТИА на основные различия, отмеченные между группами пациентов, получавших терапию дабигатраном или варфарином [15]. У пациентов, перенесших инсульт или ТИА,

Таблица 6. Клиническая характеристика групп пациентов, рандомизированных на прием дабигатрана в дозе 110 мг или 150 мг два раза в сутки либо варфарина, до начала лечения

Характеристика	Дабигатран 150 мг	Дабигатран 110 мг	Варфарин
Рандомизированное число пациентов	6,076	6,015	6,022
Средний возраст (лет)	71,5	71,4	71,6
Пациенты мужского пола (%)	63,2	64,3	63,3
Риск инсульта по CHADS ₂ (средняя)	2,2	2,1	2,1
0–1 (%)	32,2	32,6	30,9
2 (%)	35,2	34,7	37,0
3+ (%)	32,6	32,7	32,1
Инсульт/ТИА в анамнезе (%)	20,3	19,9	19,8
Инфаркт миокарда в анамнезе (%)	16,9	16,8	16,1
Хроническая сердечная недостаточность (%)	31,8	32,2	31,9
Пациенты, исходно получавшие аспирин (%)	38,7	40,0	40,6
Пациенты, ранее не получавшие варфарин (%)	50,2	50,1	48,6

Таблица 7. Основные нежелательные явления в группах пациентов, принимавших дабигатран в дозе 150 мг или 110 мг два раза в сутки либо варфарин

Основные нежелательные явления	Дабигатран 150 мг (%)	Дабигатран 110 мг (%)	Варфарин (%)
Диспепсия*	11,3	11,8	5,8
Одышка	9,5	9,3	9,7
Головокружение	8,3	8,1	9,4
Периферические отеки	7,9	7,9	7,8
Усталость	6,6	6,6	6,2
Кашель	5,7	5,7	6,0
Боль в груди	6,2	5,2	5,9
Артралгия	5,5	4,5	5,7
Боль в спине	5,2	5,3	5,6
Назофарингит	5,4	5,6	5,6
Диарея	6,5	6,3	5,7
Инфекции мочевыводящих путей	4,8	4,5	5,6

отмечалась тенденция к снижению частоты основных событий (инсульт, системная эмболия) при использовании дабигатрана в сравнении с варфарином, при этом частота событий была значительно ниже при терапии дабигатраном в дозе 150 мг два раза в сутки (табл. 8).

У пациентов, перенесших инсульт или ТИА, отмечалось существенное снижение частоты развития геморрагического инсульта при приеме дабигатрана в сравнении с лечением варфарином, при этом наибольшее преимущество в снижении частоты геморрагического инсульта наблюдалось в группе дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки (табл. 9). Частота внутричерепных кровоизлияний также была выше в подгруппе пациентов, принимающих варфарин. Частота всех инсультов имела тенденцию к более высоким значениям в подгруппе пациентов, получавших варфарин, что обусловлено более высокой частотой геморрагического инсульта.

В подгруппе пациентов, перенесших инсульт или ТИА, на фоне терапии дабигатраном в дозе 110 мг два раза в сутки отмечалось снижение частоты смерти от сердечно-сосудистых причин, а также уменьшение частоты угрожающих жизни кровотечений в сравнении с варфарином. Частота желудочно-кишечных кровотечений была сопоставимой в

подгруппах пациентов, принимавших дабигатран по 110 мг два раза в сутки или варфарин. У пациентов, получавших терапию дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза в день, желудочно-кишечные кровотечения возникали чаще, чем в группе варфарина. Частота инфарктов миокарда существенно не различалась между пациентами, перенесшими инсульт или ТИА, в зависимости от терапевтических схем.

Ривароксабан в профилактике инсульта

Ривароксабан (прямой ингибитор Ха фактора свертывания крови) в дозе 20 мг или 15 мг (у пациентов с клиренсом креатинина 30–50 мл/мин) в сутки изучался у пациентов с неклапанной ФП в сравнении с варфарином в исследовании ROCKET AF [14]. В исследование включались пациенты ФП с умеренным и высоким риском инсульта; более половины пациентов перенесли ТИА или ИИ либо эпизод системной эмболии. В исследование было включено 14 264 пациента (60% мужчин, 40% женщин, средний возраст 73 года), средняя продолжительность наблюдения составила 707 дней. Первичная конечная точка исследования – частота основных сосудистых событий (ИИ, геморрагический инсульт, системная эмболия) у пациентов, принимавших ривароксабан или варфарин. Безопасность лечения оценивалась по частоте развития клинически значимых геморрагических событий.

В результате исследования установлено, что основные сосудистые события развивались с частотой 1,7% в год у пациентов, получавших ривароксабан, и 2,2% в год у пациентов, принимавших варфарин ($p < 0,001$). Клинически значимые кровоизлияния возникали с частотой 14,9% в год у пациентов, принимавших ривароксабан, и 14,5% в год у пациентов, принимавших варфарин ($p = 0,44$). В группе пациентов, принимавших ривароксабан, реже развивались внутричерепные кровоизлияния (0,5%; в группе варфарина – 0,7%, $p = 0,02$) и кровоизлияния с летальным исходом (0,2%; в группе варфарина – 0,5%, $p = 0,003$).

В подгруппе пациентов, которые не имели в анамнезе ТИА, ИИ или эпизодов системной эмболии, частота основных событий составила 2,57% при приеме ривароксабана и 3,61% в группе варфарина, что доказывает преимущество ривароксабана над варфарином в первичной профилактике ИИ, ТИА и системной эмболии. В этой подгруппе клинически значимые кровоизлияния развивались реже (1,67%) при приеме ривароксабана, чем при использовании варфарина (2,86%).

В подгруппе пациентов, имевших в анамнезе ИИ, ТИА или эпизод системной

Таблица 8. Частота развития инсульта или системной эмболии в группах пациентов, принимавших дабигатран в дозе 150 мг или 110 мг два раза в сутки либо варфарин, в зависимости от ранее перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки

Показатель	Варфарин	Дабигатран 110 мг 2 р/сут	Дабигатран 150 мг 2 р/сут
<i>Все исследованные пациенты</i>			
Частота развития (в год) (%)	1,71	1,54	1,11
Относительный риск по сравнению с варфарином		0,91	0,66
P		0,34	<0,001
<i>Пациенты, перенесшие инсульт или транзиторную ишемическую атаку</i>			
Частота развития (в год) (%)	2,78	2,32	2,07
Относительный риск по сравнению с варфарином		0,84	0,75
P		0,37	0,14

Таблица 9. Частота развития геморрагического инсульта в группах пациентов, принимавших дабигатран в дозе 150 мг или 110 мг два раза в сутки либо варфарин, в зависимости от ранее перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки

Показатель	Варфарин	Дабигатран 110 мг 2 р/сут	Дабигатран 150 мг 2 р/сут
<i>Все исследованные пациенты</i>			
Частота развития (в год) (%)	0,38	0,12	0,10
Относительный риск по сравнению с варфарином		0,31	0,26
P		<0,001	<0,001
<i>Пациенты, перенесшие инсульт или транзиторную ишемическую атаку</i>			
Частота развития (в год) (%)	0,77	0,08	0,20
Относительный риск по сравнению с варфарином		0,11	0,27
P		0,003	0,009

эмболии, частота основных событий существенно не отличалась и достигла соответственно 4,8% и 4,9% при использовании соответственно ривароксабана и варфарина. В этой подгруппе клинически значимые кровоизлияния развивались с частотой 3,5% при использовании ривароксабана и 3,9% при приеме варфарина.

Апиксабан в профилактике инсульта

Апиксабан (прямой ингибитор Ха фактора свертывания крови) изучался в качестве средства профилактики тромбоэмболических событий у пациентов с неклапанной ФП в исследованиях AVERROES [15] и ARISTOTLE [16].

В исследовании AVERROES [15] эффективность апиксабана и аспирина изучалась у 5 599 пациентов (средний возраст 70 лет, 41% женщин и 59% мужчин) с неклапанной ФП и одним или более дополнительным фактором риска инсульта (средняя оценка по шкале CHA₂DS₂ – 2 балла), которым было невозможно назначить терапию варфарином по ряду причин. Апиксабан применялся в дозе 5 мг 2 раза в день (в 94% случаев) или 2,5 мг 2 раза в день (в 6% случаев у пациентов, удовлетворявших 2 и более из нижеперечисленных критериям: возраст 80 лет и старше, вес 60 кг и меньше, уровень креатинина 133 ммоль/л и больше). Аспирин использовался в дозе 81–324 мг в сутки.

Исследование было прекращено досрочно, потому что были получены убедительные доказательства превосходства апиксабана над аспирином. Частота инсульта или системной эмболии в группе пациентов, принимающих апиксабан, составила 1,6% в год, что было достоверно ниже, чем в группе аспирина, в которой она достигла 3,7% в год. Апиксабан был достоверно эффективнее аспирина в предотвращении тяжелого и фатального инсульта, частота которого составила 1% в группе апиксабана и 2,3% в год в группе аспирина. Частота клинически значимых кровотечений существенно не отличалась в группах лечения и составила 1,4% в год в группе апиксабана и 1,2% в год в группе аспирина.

В небольшой группе пациентов, перенесших ИИ или ТИА, частота развития повторного ИИ или системной эмболии составила 2,5% у пациентов в группе апиксабана и достоверно больше – 8,3% – в группе аспирина. При этом частота развития клинически значимых кровотечений существенно не различалась и составила 3,5% в год в группе апиксабана и 2,7% в год в группе аспирина.

В исследовании ARISTOTLE [16] сравнивалась эффективность апиксабана и варфарина в профилактике инсульта или системной эмболии у 18 201 пациента (средний возраст 70 лет, 35% женщин, 65% мужчин) с ФП, имевших как минимум один дополнительный фактор риска инсульта. Апиксабан применялся в дозировках 5 мг или 2,5 мг (у пациентов с клиренсом креатинина 30–50 мл/мин) 2 раза в сутки, варфарин – в дозах, необходимых для достижения МНО 2,0–3,0. Среднее время наблюдения за пациентами составило около 2 лет.

Таблица 10. Профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий

Категория риска	Баллы по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	Рекомендованная анти тромботическая терапия
1 «крупный» фактор риска или 2 и более клинически значимых «не крупных» факторов риска	2 и более	Пероральный антикоагулянт
1 клинически значимый «не крупный» фактор риска	1	Пероральный антикоагулянт (предпочтительно) или аспирин 75–325 мг в сутки
Нет факторов риска	0	Аспирин 75–325 мг в сутки или отсутствие анти тромботической терапии (предпочтительно)

Частота инсульта или системной эмболии составила 1,27% в группе апиксабана, что было достоверно ниже, чем в группе варфарина – 1,6%. В группе апиксабана значительно снижалась частота развития геморрагического инсульта (на 49%) и в меньшей степени (8%) частота ИИ или неуточненного инсульта. Частота летальных исходов в группе апиксабана составила 3,52% в год, в группе варфарина достоверно выше – 3,94% (p = 0,047). Частота развития серьезных кровотечений составила 2,13% в группе апиксабана и была достоверно выше – 3,09% – в группе варфарина (p < 0,001). Преимущество апиксабана над варфарином было также отмечено в группе пациентов, перенесших ТИА или ИИ.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА

На основании результатов последних исследований даны рекомендации [4] по профилактике инсульта и других тромбоэмболических осложнений у больных с ФП с использованием шкалы CHA₂DS₂-VASc (табл. 10).

Как видно из данных, представленных в таблице, в качестве лечения пациентам с одним и более баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc рекомендуются пероральные антикоагулянты.

Среди новых пероральных антикоагулянтов в настоящее время наиболее широко используется дабигатран (Прадакса). При лечении дабигатраном – в отличие от варфарина – отсутствует необходимость подбора дозы препарата, регулярного лабораторного (гематологического) контроля, ограничения приема многих пищевых продуктов и ЛС, что повышает качество жизни пациентов с ФП [16]. Дабигатран назначается в фиксированной дозе по 150 мг или 110 мг два раза в сутки. При необходимости лабораторного (гематологического) контроля дабигатрана можно использовать частично активированное тромбопластиновое время, тромбиновое время и другие показатели коагулограммы [17].

При выборе дозы дабигатрана (110 мг или 150 мг два раза в сутки) следует в каждом случае исходить из возможного риска развития ИИ, системной эмболии и кровотечений. Дабигатран в дозе 150 мг два раза в сутки обладает преимуществом в профилактике развития ИИ и системной эмболии по сравнению с варфарином, в дозе 110 мг два раза в сутки характеризуется более низкой частотой кровотечений различной локализации, включая внутричерепные.

В большинстве случаев ФП необходима более надежная профилактика инсульта и системной эмболии, поэтому предпочтительнее назначение дабигатрана в дозе 150 мг два раза в сутки. Однако у части пациентов, имеющих высокий риск кровотечений, целесообразно использовать дозу 110 мг два раза в сутки. В настоящее время для профилактики инсульта при ФП в США рекомендуется только большая доза (150 мг два раза в сутки) дабигатрана [18]. Проведенный количественный анализ всех возможных достоинств и недостатков разных доз дабигатрана демонстрирует преимущество большой дозы [19].

Один из вопросов, на который не был получен ответ в ходе исследования RE-LY, касается времени назначения дабигатрана у пациентов с ФП, перенесших ИИ или ТИА. Возможно ли назначение дабигатрана в самый ранний период после развития ИИ или ТИА, что целесообразно в большинстве случаев? В исследование RE-LY включались пациенты, перенесшие инсульт или ТИА, только через 2 нед. с момента заболевания, поэтому вопрос о назначении дабигатрана в период до 2 нед. после ИИ и ТИА остается дискуссионным и требует дальнейших исследований в этом направлении.

Преимущество лечения дабигатраном и другими новыми пероральными антикоагулянтами над варфарином имеет особое значение в тех случаях, когда пациенты проживают в регионах, где плохо налажен лабораторный контроль МНО при лечении варфарином [20, 21]. К сожалению, в нашей стране неврологи при ведении пациентов, перенесших ИИ

или ТИА на фоне ФП, часто сталкиваются с значительными проблемами из-за отсутствия налаженной лабораторной службы, необходимой для контроля МНО при назначении терапии варфарином [22]. Поэтому применение новых пероральных антикоагулянтов, лечение которыми не требует подбора дозы, регулярного лабораторного контроля, позволит неврологам более эффективно проводить вторичную профилактику кардиоэмболического инсульта у пациентов с клапанной ФП.

В настоящее время доказано, что применение простой в пользовании шкалы риска развития инсульта CHA₂DS₂-VASc позволяет прогнозировать вероятность тромбоемболических событий у больных ФП. У пациентов, имеющих один или более факторов риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, рекомендуется использовать варфарин или новые пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан). В настоящее время накоплен положительный мировой практический опыт применения дабигатрана в дозах 110 мг или 150 мг два раза в сутки с целью профилактики инсульта, системных эмболий и снижения сердечно-сосудистой смертности. В нашей стране значительная часть больных, перенесших ИИ или ТИА на фоне ФП, не принимает варфарин в связи со сложностью регулярного контроля МНО. Внедрение в неврологическую практику новых антикоагулянтов, прием которых не требует контроля МНО, позволит более широко назначать антикоагулянтную терапию пациентам с ФП и снизить частоту кардиоэмболического инсульта.



ЛИТЕРАТУРА

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1991;22:983-988.
2. Stroke in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*, 2007;69:546-554.
3. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. 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;137:263-272.
4. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2010;31:2369-2429.
5. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*, 2011;342:d124.
6. Sacco RL, Adams R, Albers G et al. 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.
7. 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.
8. Суслина ЗА, Фоякин А.В., Гераскина Л.А. и др. Практическая кардионеврология. М., ИМА-ПРЕСС, 2010. – 304 с.
9. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. 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;42:227-276.
10. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 1994;154:1449-1457.
11. Вербицкая С.В., Парфенов В.А. Вторичная профилактика инсульта в амбулаторных условиях. *Неврологический журнал*, 2011;1:17-21.
12. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, 2010;138:1093-1100.
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009;361:1139-1151.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.