10.21518/2079-701X-2018-5-86-92

О.Д. ОСТРОУМОВА[1,2], д.м.н., профессор, **А.А. ЗЫКОВА[1],** к.м.н., **И.В. ГОЛОБОРОДОВА[1],** к.м.н., **А.И. КОЧЕТКОВ[1], Г.Ф. ПИКСИНА[3],** к.м.н.
[1] Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России
[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)
[3] Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина Департамента здравоохранения г. Москвы

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ

В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНОГО С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ С ПОЗИЦИЙ КОМОРБИДНОСТИ: ФОКУС НА ВЫБОР

В статье рассмотрены вопросы выбора антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий и рядом сопутствующих заболеваний – ишемической болезнью сердца, в том числе после чрескожных коронарных вмешательств, сахарным диабетом, хронической болезнью почек, хронической обструктивной болезнью легких, а также у лиц пожилого возраста. Приведены данные субанализов рандомизированного клинического исследования ARISTOTLE, свидетельствующие о высоком профиле эффективности и безопасности нового орального антикоагулянта апиксабана у данной категории больных.

Ключевые слова: *фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, мультиморбидность, пожилой возраст, антикоагулянтная терапия, апиксабан.*

O.D. OSTROUMOVA,[1,2] MD, Prof., A.A. ZYKOVA[1], PhD in medicine, I.V. GOLOBORODOVA[1], PhD in medicine, A.I. KOCHETKOV[1], G.F. PIKSINA [3] , PhD in medicine
[1] Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia
[2] Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)
[3] Mukhina City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health

ANTICOAGULANT THERAPY IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION FROM THE VIEWPOINT OF COMORBIDITIES: FOCUS ON CHOICE

The article discusses the choice of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and a number of concomitant diseases – coronary heart disease, including after percutaneous coronary interventions, diabetes mellitus, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, and in the elderly. 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 this category of patients.

Keywords: *Atrial fibrillation, ischemic heart disease, diabetes mellitus, chronic kidney disease, multimorbidity, advanced age, anticoagulant therapy, apixaban.*

Термин «коморбидность» произошел от лат. «со» – вместе + «*morbus*» – «болезнь». Исторически H.C. Kraemer (1995) [1] и M. van den Akker (1996) [2] определили коморбидность как сочетание у одного больного двух и/или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них. Принципиальным в этом определении является наличие единого патогенетического механизма, объединяющего наличие нескольких хронических заболеваний у одного больного. В настоящее время некоторые авторы по-прежнему трактуют коморбидность именно так и противопоставляют этому определению термин «мультиморбидность», когда у одного и того же пациента имеет место наличие множественных заболеваний, не связанных между собой доказанными на настоящий момент патогенетическими механизмами [3]. Существует и другая точка зрения: мультиморбидность есть сочетание множества хронических или острых болезней и медицинских состояний у одного человека, при этом не делается акцент на единство или разность их патогенеза [4].

Фибрилляция предсердий (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 <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]. ФП ассоциируется с увеличением смертности, частоты инсульта и других тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности и госпитализаций, ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки, нарушением функции левого желудочка и развитием когнитивной дисфункции [11, 12].

Помимо основного заболевания, абсолютное большинство пациентов с ФП имеют коморбидные заболевания: артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД), хроническую болезнь почек (ХБП), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) 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%, сахарного диа-

бета – от 18 до 60%, заболеваний органов дыхания (ХОБЛ, бронхиальная астма, пневмония) – от 14 до 51%. Портрет наиболее «типичного» пациента с ФП в реальной клинической практике представляет собой больного с ФП с наличием сопутствующих АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточностью, СД, ХБП и часто еще и заболеванием легких (прежде всего, ХОБЛ). 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.

Представим себе пациента пожилого возраста с сочетанием ФП, ИБС, СД, ХБП и ХОБЛ и попробуем подобрать ему оптимальную антикоагулянтную терапию. ИБС встречается у 36,4% больных с ФА [14], в свою очередь, ФП развивается у 2–21% больных с острым коронарным синдромом (ОКС) [15]. Широкое применение чрескожных вмешательств на коронарных артериях (ЧКВ), 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 ЧСС при поступлении в стационар и дисфункцией левого желудочка [12]. С другой стороны, исследования подтверждают, что до 15% больных с ФП в течение жизни переносят ЧКВ со стентированием [16]. Таким пациентам потенциально необходимо назначение тройной антитромботической терапии [11, 17]. Возможность и продолжительность многокомпонентной антитромботической терапии должна определяться индивидуально, исходя из риска атеротромбоза, ишемического инсульта и кровотечений. Для принятия решения по данному вопросу рекомендуется проводить оценку пациентов по шкалам CHA2DS2-VASc, HAS-BLED [17]. Общий подход заключается в следующем: у пациентов с ФП после стентирования продолжительность тройной антитромботической терапии может составлять от 1 до 6 месяцев, после чего рекомендуется переходить на двойную антитромботическую терапию (новый оральный антикоагулянт (НОАК) + ацетилсалициловая кислота (АСК)/клопидогрел), которая будет продолжаться до года. Факторы, которые будут влиять на сокращение периода тройной антитромботической терапии, включают в себя высокий риск кровотечений (немодифицируемый) или низкий риск атеротромботических событий. Наличие этих факторов может привести к тому, что период двойной антитромботической терапии может уменьшиться до 3–6 месяцев. У пациентов с ФП после ОКС целесообразно выдерживать не менее 6 месяцев тройную антитромботическую терапию, перед тем как переходить на двойную. У лиц с высоким риском геморрагических осложнений продолжительность тройной антитромботической терапии целесообразно уменьшать до 1 месяца либо сразу назначать комбинацию одного антиагреганта с НОАК. Высокий риск ишемического события, связанного со ЧКВ, имеет место, если стентирование коронарных артерий произведено в связи с ОКС или с анатомическими или связанными с процедурой факторами, которые могут повышать риск развития инфаркта миокарда [17]:

- предшествующий тромбоз стента на фоне адекватной дезагрегантной терапии,
- стентирование последней оставшейся коронарной артерии,
- диффузное мультисосудистое поражение, особенно у больных с СД,
- ХБП (клиренс креатинина <60 мл/мин),
- установка минимум трех стентов,
- вылечено минимум три поражения,
- бифуркация с установкой двух стентов,
- общая длина стентов более 60 мм,
- лечение хронической тотальной окклюзии.

Для минимизации риска кровотечений рекомендуется [17]:

- использование НОАК вместо антагонистов витамина К (варфарин),
- сниженные дозировки НОАК, изученные в регистрационных исследованиях (например, для апиксабана по 2,5 мг 2 раза в сутки),
- клопидогрел – препарат выбора из ингибиторов P2Y12,
- низкие дозы АСК (≤100 мг),
- использование препаратов из группы ингибиторов протонной помпы.

Фибрилляция предсердий – наиболее распространенное нарушение ритма сердца. Ее частота в общей популяции составляет 1–2%, при этом предсказывают увеличение этого показателя в ближайшие десятилетия

Если перед нами пациент с ФП и стабильной ИБС (год после ОКС), считается, что достаточно назначения монотерапии любым НОАК [11]. 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, в котором у пациентов с ФП неклапанной этиологии апиксабан в дозе 5 мг 2 р/сут сравнивался с варфарином, у 36,5% пациентов в качестве сопутствующего диагноза фигурировала ИБС [18]. Из числа пациентов с ИБС и ФП (n = 6639) 2585 человек (38,9%) в прошлом перенесли инфаркт миокарда, 1651 (24,9%) – ЧКВ, 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 больший вес (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 АСК. 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) [18].

На терапии апиксабаном у пациентов с ФП и ИБС число больших кровотечений в исследовании ARISTOTLE было достоверно на 22% меньше, чем на варфарине (ОШ 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.

СД 2-го типа – это независимый фактор риска развития ФП [11]. Частота СД у больных с ФП составляет 20% [11]. Об этом свидетельствуют, в частности, данные эпидемиологических исследований. Так, во Фрамингемском исследовании было показано, что СД способствует появлению новых случаев ФП в большой когорте мужчин и женщин в возрасте старше 38 лет (относительный риск составил для мужчин 1,4; для женщин – 1,6) [12]. При этом взаимосвязь СД с ФП была достоверной при учете сердечно-сосудистых факторов риска и теряла свою значимость при учете индекса HOMA (Homeostasis Model Assessment) – показателя инсулинорезистентности. Имеется гипотеза, что не гипергликемия сама по себе, а именно инсулинорезистентность увеличивает риск возникновения новых случаев ФП у пациентов с СД.

Абсолютное большинство пациентов с ФП имеют коморбидные заболевания: артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет, хроническую болезнь почек, хроническую обструктивную болезнь легких и т. д.

СД и ФП часто сочетаются друг с другом еще и потому, что ассоциируются с ИБС, АГ и дисфункцией левого желудочка, а также дисфункцией вегетативной нервной системы и нарушением функции ионных каналов [12]. Наличие СД ухудшает прогноз этих больных: увеличивается риск смерти и сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому в рекомендациях подчеркивается, что целесообразно устранить имеющиеся факторы риска, включая контроль артериального давления, использование статинов и т. д. [11, 12]. Важное значение СД отмечается во всех схемах стратификации риска инсульта, поэтому у больных СД рекомендуется антитромботическая терапия.

Коморбидность затрудняет своевременное назначение больным с ФП антикоагулятной терапии и усиливает значимость выбора антикоагулянта с позиций соотношения «эффективность/безопасность»

В специально проведенном субанализе [19] оценивали эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с варфарином у пациентов с ФП и наличием/отсутствием СД 2-го типа. Из 18 201 пациента – участника исследования ARISTOTLE у 4 547 (25%) стоял диагноз «СД 2-го типа». Эти пациенты были моложе (средний возраст – 69 vs 70 лет), характеризовались наиболее частым наличием ИБС (39% vs 31%) и более высокими средними баллами по шкалам CHADS2 (2,9 vs 1,9) и HAS-BLED (1,9 vs 1,7), чем пациенты без СД 2-го типа (для всех сравниваемых значений p < 0,0001). У больных с ФП и СД 2-го типа, принимавших апиксабан, по сравнению с пациентами, лечившимися варфарином, в течение всего времени наблюдения была меньше частота системных эмболий (отношение рисков (ОР) = 0,75; 95%-ный доверительный интервал (ДИ): 0,53–1,05) и внутричерепных гематом (ОР = 0,49; 95%-ный ДИ: 0,25–0,95), общая смертность (ОР = 0,83; 95%-ный ДИ: 0,67–1,02), сердечно-сосудистая смертность (ОР = 0,89; 95%-ный 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 с СД на фоне приема варфарина и апиксабана (ОР = 1,02; 95%-ный ДИ: 0,62–1,67). Следовательно, у пациентов с СД 2-го типа апиксабан сохраняет свое преимущество перед варфарином как по эффективности, так и по безопасности.

ХБП является одним из самостоятельных факторов риска инсульта и кровотечения [20]. 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) менее 80 мл/мин) ассоциируется у лиц с ФП с высоким риском как ишемических событий, так и кровотечений [21]. 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 скорости клубочковой фильтрации ниже 15 мл/мин, что соответствует терминальной стадии ХБП: у этих больных риск инсульта возрастает многократно, достигая 5–10-кратного увеличения [22]. Все вышеперечисленное 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 апиксабана (25–30%), ривароксабан занимает промежуточное положение (35–45%) [11]. 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. То есть не просто посмотреть концентрацию креатинина в плазме крови, а именно рассчитать клиренс креатинина 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 будет зависеть от клиренса креатинина. В случае когда клиренс креатинина ниже 15 мл/мин, новые антитромботические препараты применять не рекомендуется. Следует также помнить, что для безопасности антикоагулянтной терапии при ФП ключевым положением является обязательная оценка клиренса креатинина у каждого больного перед назначением новых антикоагулянтов. На фоне длительного приема пероральных антикоагулянтов необходим повторный контроль функции почек стандартно не реже 1 раза в год. Однако, если у больного изначально уже имела место ХБП со сниженным клиренсом креатинина, целесообразно контролировать этот показатель чаще – один раз в 3–6 месяцев. При возникновении какого-либо интеркуррентного заболевания, способного повлиять на функцию почек, это влияние должно быть сразу оценено по клиренсу креатинина, и при необходимости должна быть изменена доза препарата.

Какой антикоагулянт лучше выбрать в этой клинической ситуации? С учетом пути выведения и данных доказательных исследований апиксабан в этой ситуации имеет очень хороший профиль эффективности и безопасности. Так, отдельный субанализ исследования ARISTOTLE [23] посвящен сравнению эффективности и безопасности апиксабана 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 и менее, то есть популяция с нарушенной функцией почек соответствовала таковой среди больных с ФП в реальной клинической практике [24]. Результаты субанализа показали, что апиксабан был более эффективен, чем варфарин, в профилактике инсульта/системной эмболии и летального исхода независимо от наличия почечной дисфункции. Применение апиксабана также ассоциировалось с меньшей частотой больших кровотечений у пациентов как с нормальной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), так и со сниженной. При этом максимальное уменьшение риска больших кровотечений у пациентов с ФП было зарегистрировано в группе больных с СКФ менее 50 мл/мин, принимающих апиксабан (ОР = 0,50; 95%-ный ДИ: 0,38–0,66; p = 0,005 при сравнении с варфарином) [23].

Еще один субанализ исследования ARISTOTLE был посвящен изучению развития нарушения функции почек и его ассоциации с конечными точками эффективности и безопасности в течение 12 месяцев наблюдения [25]. 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 более чем на 20%. Скорость снижения СКФ была различной, но в целом состояние почек ухудшалось стремительнее у более пожилых пациентов и лиц с низкими значениями гематокрита, хронической сердечной недостаточностью, сосудистыми заболеваниями и СД.

Возможность и продолжительность многокомпонентной антитромботической терапии должна определяться индивидуально, исходя из риска атеротромбоза, ишемического инсульта и кровотечений

У пациентов с ухудшающейся функцией 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 «Сотрудничества в области эпидемиологии хронической болезни почек» [Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI]).

Тем не менее в группе апиксабана 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), и то же касалось больших кровотечений (ОР 0,76; 95% ДИ 0,54–1,07; p = 0,73). Эти преимущества апиксабана по сравнению с варфарином не имели статистически значимых взаимодействий с фактом ухудшения функции почек при использовании для определения СКФ формулы Кокрофта – Голта (но не CKD-EPI): для инсультов и системных эмболий ОР составило 0,83; 95% ДИ 0,52–1,32; p для взаимодействия = 0,70, а для боль-

ших кровотечений ОР 0,78; 95% ДИ 0,54–1,11; p для взаимодействия = 0,62. Благоприятные эффекты апиксабана в отношении этих первичных конечных точек эффективности и безопасности также не различались у пациентов с нормальной или стабильно низкой (<50 мл/мин) функцией почек.

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

Согласно комментариям авторов этого субанализа, в настоящее время имеется очень мало информации по вариабельности функции почек на фоне терапии антикоагулянтами, и это увеличивает ценность полученной ими информации. Ранее риски, связанные с ухудшением функции почек у пациентов с ФП, исследовались только на более мелких когортах в условиях регистровых исследований, при этом главным образом регистрировались только более высокие показатели смертности и комбинированных сердечно-сосудистых конечных точек. Кроме того, эти результаты, несомненно, должны обнадеживать получающих апиксабан пациентов, которые относятся к этой уязвимой категории, и их лечащих врачей.

Все вышеперечисленные факты позволяют практикующему врачу с уверенностью использовать апиксабан для долговременной профилактики неблагоприятных событий у пациентов с ФП и почечной дисфункцией без значимого увеличения риска больших кровотечений.

Очень мало обсуждается проблема взаимосвязи ФП и ХОБЛ. А ведь ХОБЛ встречается у 10–15% больных с ФП [12]. С другой стороны, ФП часто встречается у больных с хроническими заболеваниями легких и имеет неблагоприятное прогностическое значение (развитие гипоксии на фоне обострений). Ключевое значение имеют лечение заболевания легких и коррекция метаболических нарушений, поскольку антиаритмические средства и электрическая кардиоверсия чаще всего бывают неэффективными при сохранении нарушенной функции легких. При тяжелой ХОБЛ часто развивается мультифокальная предсердная тахикардия, которую можно спутать с ФП. Бронходилататоры, особенно теофиллины и агонисты бета-адренорецепторов, могут спровоцировать развитие ФП; контролировать частоту желудочкового ритма в таких случаях бывает трудно. Неселективные бета-адреноблокаторы, соталол, пропафенон и аденозин обычно противопоказаны больным с бронхоспазмом, поэтому предпочтительно назначение недигидропиридиновых антагонистов кальция. Селективные бета-адреноблокаторы (например, бисопролол) в небольших дозах часто хорошо переносятся и эффективны. Для восстановления синусового ритма возможно внутривенное введение флекаинида. При наличии нарушений гемодинамики показана электрическая кардиоверсия [17].

Что касается выбора антикоагулянтной терапии, хотелось бы обратить внимание, что имеется специальный субанализ исследования ARISTOTLE, который касается эффективности и безопасности апиксабана у пациентов с ФП и ХОБЛ [26]. Результаты выполненного анализа показывают, что наличие ХОБЛ никак не влияет на бóльшую, чем у варфарина, эффективность и безопасность апиксабана при ФП (ОР = 0,92; 95%-ный ДИ: 0,52–1,63) и при сочетании ФП и ХОБЛ (ОР = 0,78; 95%-ный ДИ: 0,65–0,95), для обоих показателей p = 0,617. При этом наличие ХОБЛ (10,8% пациентов с ФП в исследовании ARISTOTLE) никак не влияло на риск развития инсульта или системной эмболии (ОР = 0,85; 95%-ный ДИ: 0,6–1,21), для обоих показателей p = 0,356. Однако наличие ХОБЛ у пациентов с ФП ассоциировалось с повышением частоты общей и сердечно-сосудистой смерти по сравнению с пациентами без нее (ОР = 1,6; 95%-ный ДИ: 1,36–1,88; p = 0,001), что необходимо учитывать практикующему врачу при ведении таких пациентов [26].

В приведенном нами клиническом варианте мы имеем дело с пациентом с ФП пожилого возраста. Пожилые больные с ФП значительно отличаются от пациентов более молодого возраста [12]. Эти различия включают [12]:

- уязвимость, многочисленные сопутствующие заболевания, как сердечно-сосудистые, так и несердечные;
- высокую заболеваемость и распространенность ФП;
- более высокий риск тромбоэмболических осложнений и кровотечений;
- более частое наличие постоянной, а не рецидивирующей (пароксизмальной и/или персистирующей) ФП;
- частое наличие атипичных симптомов и жалоб;
- меньшую чувствительность частоты желудочкового ритма к действию симпатического отдела вегетативной нервной системы («старая» проводящая система);
- более высокую вероятность аритмогенного действия лекарств (сниженная функция почек и печени);
- большую частоту недиагностированной ФП.

Как уже было сказано выше, частота ФП повышается с увеличением возраста: с 0,5% в возрастной группе 40–50 лет до 10% у лиц старше 80 лет [8]. Известно также, что с возрастом увеличивается риск развития тромбоишемических осложнений [27].

В исследовании ARISTOTLE возраст больных был следующим: 30% – до 65 лет, 39% – от 65 до 74 лет включительно и 31% – 75 лет и старше. В течение 1,8 года наблюдения, согласно протоколу, частота развития ишемического инсульта/транзиторной ишемической атаки закономерно повышалась с увеличением возраста пациентов. По результатам специально проведенного субанализа исследования ARISTOTLE показано, что апиксабан в дозировке 5 мг два раза в день был более эффективен в профилактике ишемических событий в возрастной группе старше 75 лет. При этом риск развития больших кровотечений значимо не повышался в случае отсутствия у пожилых пациентов других дополнительных факторов, ассоциированных с геморрагическими осложнениями: низкой массы тела, известной почечной дисфункции.

Кроме того, апиксабан в полной дозе 5 мг два раза в день показал прекрасный эффект и в снижении числа больших и жизнеугрожающих кровотечений у больных с высоким риском их развития, имевших один из нескольких известных факторов высокого риска геморрагических осложнений: пожилой и старческий возраст, пониженные значения массы тела (60 кг и менее), высокий уровень креатинина (более 133 мкмоль/л) [29].

Поскольку были предположения, исходящие из исследований фармакокинетики у различных клинических групп, что при сочетании нескольких из вышеперечисленных факторов апиксабан в стандартной дозировке 5 мг два раза в день может провоцировать развитие больших кровотечений, то для практического применения апиксабана его уменьшенная дозировка (2,5 мг два раза в день) рекомендуется при наличии двух и более клинико-анамнестических признаков: возраста 80 лет и старше, массы тела 60 кг и менее, концентрации креатинина в плазме 133 мкмоль/л и более для профилактики геморрагических осложнений. Следовательно, у пациентов пожилого и старческого возраста при выборе НОАК по профилю эффективности/безопасности несомненные преимущества в сравнении с варфарином имеет апиксабан в дозировке 5 мг два раза в день (при отсутствии других факторов риска, ассоциированных с развитием кровотечений), который, наряду со снижением риска инсульта и системных тромбоэмболий, имеет доказанно меньший риск больших кровотечений [30].

Следовательно, с учетом данных всех вышеперечисленных анализов апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки может считаться оптимальным выбором для рассматриваемого нами пациента пожилого возраста с ФП и рядом коморбидных заболеваний (ИБС, СД, ХБП, ХОБЛ).

Таким образом, у больных с ФП, особенно в условиях мультиморбидности, в пожилом и старческом возрасте, правильное и своевременное применение антитромботической терапии позволяет снизить риск инсультов и внемозговых кардиогенных эмболий и, следовательно, смертность и инвалидизацию этих больных. Современные рекомендации по ведению больных 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.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ООО «Пфайзер Инновации»
123112, Москва, Пресненская наб., д. 10
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), 22-й этаж
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.
Статья подготовлена при поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

ЛИТЕРАТУРА

1. Kraemer HC. Statistical issues in assessing comorbidity. *Stat. Med.*, 1995, 14: 721-723.
2. Van den Akker M. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature. Eur. J. Gen. Pract. 1996, 2(2): 65-70.
3. Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность. *Consilium Medicum*, 2005, 12: 993-996./ Lazebnik LB. Aging and polymorbidity. *Consilium Medicum*, 2005, 12: 993-996.
4. Greenfield S, Apolone G, McNeil BJ, Cleary PD. The importance of co-existent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement. Comorbidity and outcomes after hip replacement. *Med Care,* 1993, 31(2): 141-154.
5. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*, 2001, 86: 516–521.
6. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA,* 2001, 285: 2370–2375.
7. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. 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.
8. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*, 2006, 27: 949–953.
9. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*, 2009, 104: 1534–1539.
10. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation,* 2004, 110: 1042–1046.
11. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-Ch, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W1, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K.J. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016, 37(38): 2893-2962.
12. Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции. Клинические рекомендации: «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» 2017 года. webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf. /All-Russian scientific society of specialists in clinical electrophysiology, arrhythmology and pacemaking. Clinical guidelines: diagnosis and treatment of atrial fibrillation in 2017. webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf.
13. Рубаненко О.А. Коморбидная патология у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*, 2015, 17(2): 367-370./ Rubanenko OA. Comorbid pathology in patients with atrial fibrillation. *Izvestiya Samarskogo Nauchnogo Tsentra Rossiyskoy Akademii Nauk*, 2015, 17 (2): 367-370.
14. Lip GY, Laroche C, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, Oliveira MM, Mairesse G, Crijns HJ, Simantirakis E, Atar D, Kirchhof P, Vardas P, Tavazzi L, Maggioni AP. 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 Mar, 16(3): 308-19. doi: 10.1093/europace/eut373. Epub 2013 Dec 17.
15. Dorian P, Guerra PG, Kerr CR, O'Donnell SS, Crystal E, Gillis AM, Mitchell LB, Roy D, Skanes AC, Rose MS, Wyse DG. 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: 218–224.
16. 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.
17. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Jüni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN, 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): 213-260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.

18. Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, Hohnloser SH, Alexander JH, Lewis BS, Aylward PE, Verheugt FW, Keltai M, Diaz R, Hanna M, Granger CB, Wallentin L. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: Insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol*, 2013, 170: 215-220.
19. Ezekowitz JA, Lewis BS, Lopes RD, Wojdyla DM, McMurray JJ, Hanna M, Atar D, Cecilia Bahit M, Keltai M, Lopez-Sendon JL, Pais P, Ruzyllo W, Wallentin L, Granger CB, Alexander JH. 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.
20. Grand'Maison A, Charest AF, Geerts WH. Anticoagulant use in patients with chronic renal impairment. *Am. J. Cardiovasc. Drugs,* 2005, 5(5): 291–305.
21. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L, Singer DE, 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): 1363–1369.
22. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Hart RG, Eckardt KU, Kasiske BL, McCullough PA, Passman RS, DeLoach SS, Pun PH, Ritz E. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 2011, 80(6): 572–586.
23. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander J H, Amerena J, Hanna M, Keltai M, Lanas F, Lopes RD, Lopez-Sendon J, Granger CB, Wallentin L. 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): 2821–2830.
24. Soliman EZ, Prineas RJ, Go A S, Xie D, Lash JP, Rahman M, Ojo A, Teal VL, Jensvold NG, Robinson NL, Dries DL, Bazzano L, Mohler ER, Wright JT, Feldman HI, 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): 1102–1107.
25. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M, Parkhomenko A, López-Sendón JL, Lopes RD, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. 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 Jul 1, 1(4): 451-60. doi: 10.1001/jamacardio.2016.1170.
26. Durheim MT, Cyr DD, Lopes RD, Thomas LE, Tsuang WM, Gersh BJ, Held C, Wallentin L, Granger CB, Palmer SM, Al-Khatib SM. Chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Int. J. Cardiol.*, 2016, 202: 589–594.
27. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, 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(2): 263–272.
28. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, Granger CB, Hanna M, Held C, Husted S, Hylek EM, Jansky P, Lopes RD, Ruzyllo W, Thomas L, Wallentin L. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur. Heart J*, 2014, 35(28): 1864–1872.
29. Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, Hijazi Z, Hohnloser SH, Ezekowitz JA, Halvorsen S, Hanna M, Commerford P, Ruzyllo W, Huber K, Al-Khatib SM, Granger CB, Wallentin L, Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Complications in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators et al. Apixaban 5 mg Twice Daily and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Age, Low Body Weight, or High Creatinine. A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(6): 673–681.
30. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, Huber K, Jansky P, Steg PG, Hanna M, Thomas L, Wallentin L, Granger CB. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014, 63(20): 2141–2147.