



# «Сердце России»: общая практика, уникальные случаи



8 февраля 2025 г. в Москве в гибридном формате состоялся образовательный семинар «Сердце России: общая практика, уникальные клинические случаи», организованный компанией «ЭГИС» под эгидой Российского кардиологического общества (РКО). На семинаре, прошедшем в формате круглого стола, ведущие российские эксперты в области кардиологии, аритмологии, терапии, неврологии и клинической фармакологии обсудили современные подходы к лечению фибрилляции предсердий (ФП) и роли прямых оральных антикоагулянтов. Особое место в дискуссии было отведено актуальным возможностям ривароксабана в терапии коморбидных пациентов с ФП и фармацевтической эквивалентности оригинальному препарату нового дженерика ривароксабана (Ксилтесс). Эксперты подробно рассмотрели клинический случай и разобрали концепцию ведения пациентов в соответствии с новым подходом AF-CARE, который отражен в обновленных Европейских клинических рекомендациях по ФП.

В семинаре приняли участие: руководитель отдела ангиологии НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова Минздрава России, д.м.н., профессор Юрий Александрович КАРПОВ (г. Москва); профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ Новосибирского государственного медицинского университета, д.м.н. Ольга Николаевна МИЛЛЕР (г. Новосибирск); главный внештатный специалист – клинический фармаколог Департамента здравоохранения г. Москвы, заместитель директора Научного центра экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, д.м.н., профессор Марина Владимировна ЖУРАВЛЕВА (г. Москва); профессор кафедры неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов высшего образования КГМУ, главный внештатный специалист – невролог Минздрава Приволжского федерального округа, д.м.н. Дина Рустемовна ХАСАНОВА (г. Казань); заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, председатель секции кардионеврологов РКО, д.м.н., профессор Ольга Дмитриевна ОСТРОУМОВА (г. Москва).

## Обновленные Европейские рекомендации по лечению ФП: в фокусе – принципы AF-CARE

Актуальность эффективной профилактики и лечения фибрилляции предсердий (ФП) не вызывает сомнений в силу роста распространенности заболевания и редко достижимого контроля над сердечным ритмом на фоне стандартных методов лечения. Профессор Ю.А. Карпов охарактеризовал ФП как «хаос в сердце», отметив, что мерцательная аритмия в нашей стране достигла масштабов эпидемии. По данным экспертов НИУ ВШЭ, если в 2019 г. в России насчитывалось 2,5 млн пациентов с мерцательной аритмией, то к 2036 г. их число может увеличиться до 3 млн человек и более. Предполагаемый ущерб экономики составит 961–1566 млрд руб. В мире около 43,6 млн человек, согласно статистике, страдают ФП. В России этот показатель достигает 600–699 случаев на 100 тыс. человек (стандартизировано по возрасту), причем ФП чаще встречается у мужчин. Факторами риска развития ФП выступают демографические характеристики и сопутствующие заболевания.

В 2024 г. вышли в свет обновленные клинические рекомендации по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные Европейским обществом кардиологов (ESC) в связи с накоплением фактических данных в области ФП<sup>1</sup>. В обновленных рекомендациях ESC особое внимание уделяется принципам AF-CARE<sup>2</sup>. AF-CARE охватывает многие устоявшиеся принципы ведения пациентов с ФП, но систематический и ориентированный на пациента формат

опирается на четыре принципа лечения:

- 1) С – тщательный поиск и оценка сопутствующих заболеваний и факторов риска;
- 2) А – профилактика инсульта и тромбоэмболических осложнений;
- 3) R – уменьшение выраженности симптомов и рецидивов ФП за счет эффективной терапии и контроля ритма или частоты сердечных сокращений;
- 4) E – оценка и повторная переоценка факторов риска используемой терапии, риска тромбоэмболических и геморрагических событий.

В новых рекомендациях терапия пероральными антикоагулянтами предусмотрена для всех пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений и клинической ФП. Оценку риска следует проводить по шкале CHA2DS2-VA, отличительной особенностью которой является отсутствие дополнительного балла за параметр пола. По мнению европейских экспертов, включение пола осложняет клиническую практику для врачей и пациентов. По шкале CHA2DS2-VA два балла и более рекомендовано рассматривать в качестве индикатора повышенного тромбоэмболического риска и назначения пероральных антикоагулянтов (IC); один балл – как индикатор повышенного риска тромбоэмболических осложнений для принятия решения о начале приема пероральных антикоагулянтов (IIAC).

Терапия пероральными антикоагулянтами может рассматриваться у пациентов с обнаруженной бессимптомной ФП и повы-



Д.м.н., профессор  
Ю.А. Карпов

шенным тромбоэмболическим риском для предотвращения ишемического инсульта и тромбоэмболии за исключением пациентов с высоким риском кровотечения (ШВ).

В нашей стране разработаны и в 2025 г. будут утверждены «Критерии оценки качества медицинской помощи, в том числе пациентам с ФП», в которые вошли многие пункты из клинических рекомендаций РКО «Фибрилляция и трепетание предсердий» 2020 г. Например, пункт о выборе антикоагулянта, который определяется наличием у пациента клапанной или неклапанной ФП. Пациентам с неклапанной ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений назначают антикоагулянтную терапию прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) или агонистами витамина К (1А).

Сегодня в арсенале российских практикующих врачей имеется новый препарат – дженерик ривароксабана – Ксилтесс, произведенный компанией «ЭГИС». Препарат Ксилтесс может быть назначен как взрослым, так и детям. Показаниями к применению препарата Ксилтесс у взрослых являются<sup>3</sup>:

<sup>1</sup> 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur. Heart J. 2024; 00: 1–101.

<sup>2</sup> AF-CARE (англ.: Atrial Fibrillation-CARE – «уход за пациентами с фибрилляцией предсердий»).

<sup>3</sup> Общая характеристика лекарственного препарата Ксилтесс (ривароксабан), таблетки, покрытые пленочной оболочкой. РУ – ЛП № (004676)-(РГ-РУ) от 20.02.2024.



- профилактика инсульта и системной эмболии с неклапанной ФП с одним или несколькими факторами риска;
- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и легочной эмболии (ЛЭ), а также профилактика рецидивов ТГВ и тромбоза легочной артерии;
- профилактика венозных тромбоза эмболических осложнений у пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного суставов;
- профилактика атеротромботических событий у пациентов, перенесших острый коронарный синдром;
- ишемическая болезнь сердца (ИБС) или симптоматические

заболевания периферических артерий.

Препарат Ксилтесс показан к применению детям и подросткам для лечения венозной тромбоза эмболии (ВТЭ) и рецидивов ВТЭ.

Сегодня препарат Ксилтесс зарегистрирован во всех странах Восточной Европы, его получают около 1 млн пациентов.



Д.м.н., профессор  
О.Д. Остроумова

### Мультидисциплинарный подход к ведению пациента с ФП в соответствии с принципами AF-CARE на клиническом примере

которые самостоятельно не купировались на протяжении часа и сопровождалась выраженной слабостью, «предобморочным состоянием», в связи с чем пациентка вызвала бригаду СМП. На догоспитальном этапе была выполнена электрокардиограмма (ЭКГ), диагностирована тахисистолическая форма ФП с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 110–170 в минуту и признаками нестабильной гемодинамики. Артериальное давление (АД) – 80/40 мм рт. ст. Бригада СМП провела пульсурежающую (бисопролол – 5 мг) и антикоагулянтную терапию с последующей госпитализацией в блок кардиореанимации.

В отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) была выполнена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ). Данные ЭхоКГ: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – 47% на фоне тахисистолии; масса миокарда левого желудочка – 50,8 г/м<sup>2</sup>, толщина межжелудочковой перегородки – 1,3 см; толщина задней стенки левого желудочка в диастолу – 1,1 см. Полости сердца не расширены. Митральная регургитация 1–2-й степени, трикуспидальная регургитация 2-й степени. Зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Систолическое давление в легочной артерии – 38 мм рт. ст. Согласно анамнезу, в 2019 г. пациентке поставлен диагноз ИБС: стабильная стенокардия

напряжения с исходом в I функциональный класс.

Назначена терапия: ацетилсалициловая кислота (АСК) – 100 мг в кишечнорастворимой форме; розувастатин – 10 мг (пациентка препарат не принимала, опасаясь нежелательных реакций); бисопролол – 5 мг, нитроглицерин – сублингвально при приступах стенокардии. На фоне терапии за грудные боли не беспокоили. Пациентка страдает АГ на протяжении длительного времени, максимальный уровень АД достигал 160/110 мм рт. ст. Получает в качестве терапии фиксированную комбинацию: амлодипин – 5 мг и лозартан – 100 мг. По результатам эпизодических самостоятельных измерений, АД составляет 135–140/85–90 мм рт. ст.

У пациентки в течение трех лет наблюдается пароксизмальная форма ФП, пароксизмы редкие (один-два раза в год). Антиаритмическую терапию не получала. С целью профилактики тромбоза эмболических осложнений был назначен дабигатран, но пациентка принимает его нерегулярно (в основном на фоне пароксизма аритмии), нередко забывая принять вторую капсулу. В 2001 г. у пациентки была диагностирована гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, омепразол (20 мг) она также принимает нерегулярно. В течение длительного времени болен хроническим пиелонефритом с редкими обострениями

По словам профессора О.Д. Остроумовой, широкий спектр сопутствующих заболеваний связан с рецидивом и прогрессированием ФП. Комплексный подход AF-CARE европейских клинических рекомендаций позволяет оптимизировать лечение пациентов с ФП и улучшить их прогноз. Имеются доказательства положительного влияния на прогноз и течение ФП при эффективном управлении артериальной гипертензией (АГ), сердечной недостаточностью, ожирением и др.

*Эксперт представила клинический случай, имеющий профессиональный интерес для собравшихся на семинаре коллег.*

Пациентка Н., 68 лет. Доставлена в блок кардиореанимации бригадой скорой медицинской помощи (СМП) с жалобами на ощущение сердцебиения, одышку и общую слабость.

**Анамнез.** В день госпитализации, около 15 часов, у пациентки возникли ощущения выраженного сердцебиения,

## Образовательный семинар компании «ЭГИС»

(1 раз в 1–1,5 года). Инфаркты миокарда, по словам пациентки, не переносила.

*Объективные данные при поступлении.* Рост – 175 см, вес – 89 кг, индекс массы тела – 29,8 кг/м<sup>2</sup>. Частота дыхательных движений – 21 в минуту, дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧСС – 110–120–135 в минуту, АД – 106/61 мм рт. ст. Живот правильной формы, мягкий, безболезненный. Отеков нет. Мочевыделительная система без патологии. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

*Данные лабораторных методов исследования.* Клинический анализ крови и мочи – без отклонений от нормы. Биохимический анализ крови: тропонин – 0,012 нг/л (норма); общий холестерин – 6,9 ммоль/л; холестерин липопротеидов низкой плотности – 5,1 ммоль/л; холестерин липопротеидов высокой плотности – 0,75 ммоль/л; триглицериды – 2,1 ммоль/л (норма < 1,7 ммоль/л); калий – 4,4 ммоль/л (норма 3,5–5,1 ммоль/л); натрий – 140 ммоль/л (норма 136–145 ммоль/л); хлор – 109 ммоль/л (норма 101–110 ммоль/л); глюкоза – 5,6 ммоль/л (норма 4,1–6,0 ммоль/л); гликированный гемоглобин – 5,4% (норма < 7,0%); креатинин – 99 мкмоль/л (норма 49–90 мкмоль/л); СКФ по СКД-ЕРІ – 51 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; клиренс креатинина (по формуле Кокрофта – Голта) – 65 мл/мин.

«Какова должна быть тактика врача в отношении восстановления синусового ритма у данной пациентки?» – спросила профессор О.Д. Остроумова у присутствующих на семинаре экспертов.

### Комментарий аритмолога

По мнению профессора О.Н. Миллер, ограничение высокой частоты сердечных сокращений является неотъемлемой частью лечения ФП. Согласно обновленным рекомендациям ESC

(2024 г.), показаниями к восстановлению синусового ритма на догоспитальном этапе считаются: длительность ФП менее 24 часов либо длительность ФП более 24 часов в сочетании с выраженной одышкой и влажными хрипами в легких, артериальной гипотензией (< 90/60 мм рт. ст.), вызванной тахиаритмией, ангинозными болями, признаками ишемии миокарда на ЭКГ, ЧСС более 150 в минуту.

Решение вопроса о необходимости восстановления синусового ритма на догоспитальном этапе в первую очередь зависит от сочетания трех факторов – типа ФП, наличия и тяжести расстройств гемодинамики и ишемии миокарда. При всех других случаях восстанавливать синусовый ритм на догоспитальном этапе не следует. Цель оказания неотложной помощи – контроль ЧСС.

У пациентки Н. имелись все необходимые факторы для проведения электроимпульсной терапии на догоспитальном этапе с целью восстановления синусового ритма: низкое АД, пароксизмальная форма ФП с ЧСС 110–170 в минуту и признаками нестабильной гемодинамики, ИБС.

В обновленных рекомендациях указано, что пациентам с ФП и гемодинамической нестабильностью следует проводить экстренную электрическую кардиоверсию (ЭКВ) (I)<sup>4</sup>. У пациентов без острой и ухудшающейся гемодинамики следует рассмотреть стратегию ожидания восстановления синусового ритма. Пациентам, проходящим кардиоверсию, требуется не менее трех недель терапевтической антикоагуляции перед электрической или фармакологической кардиоверсией. Если продолжительность ФП составляет менее 24 часов, осуществляется электрическая

или фармакологическая кардиоверсия. Если продолжительность ФП превышает 24 часа, перед кардиоверсией следует провести чреспищеводную ЭхоКГ для исключения сердечного тромба. Всем пациентам необходимо продолжать прием антикоагулянтов в течение не менее чем четырех недель после кардиоверсии. В случае безотлагательного проведения ЭКВ следует немедленно начать антикоагулянтную терапию.

В рекомендациях ESC по ФП 2024 г. подчеркнуты преимущества стратегии раннего контроля синусового ритма у пациентов с длительностью ФП менее одного года. Независимо от успеха или неудачи контроля ритма, достижения стабилизации синусового ритма, антикоагулянтную терапию следует продолжать в зависимости от индивидуального риска тромбоэмболических осложнений у пациента. Определена тактика врача в стационаре в отношении пациента с некупированным эпизодом ФП продолжительностью более 24 часов. Если ритм не удалось восстановить на догоспитальном этапе, то пациента госпитализируют в блок интенсивной терапии для проведения электротокковой импульсной терапии (ЭКВ). Перед ЭКВ пациент получает инъекцию нефракционированным гепарином 5–10 тыс. ед. с последующим его введением в дозе, достаточной для увеличения активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5–2 раза по сравнению с контролем сердечного ритма. После завершения процедуры ЭКВ назначают терапию прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК).

Необходимо учитывать, что любая процедура контроля ритма имеет риск тромбоэмболии. Восстановление синусового ритма приводит к преходящей механической дисфункции левого предсердия (ЛП)

<sup>4</sup> Van Gelder I.C., Rienstra M., Bunting K.V., et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Eur. Heart J. 2024; 176.



и его ушка («оглушение»), которая наблюдается после спонтанной, фармакологической и электрической кардиоверсии, радиочастотной катетерной абляции.

Предположительно тромб образуется в период «оглушения» и отрывается после восстановления механической функции, поэтому тромбоэмболия наблюдается чаще всего в первые десять дней после восстановления ритма сердца.

Является ли эффект спонтанного контрастирования 2-й степени, выявленный с помощью чреспищеводной ЭхоКГ, противопоказанием к проведению ЭКВ? У пациентов со спонтанным контрастированием ЛП следует измерять скорость кровотока в ушке при помощи спектрального доплера. Необходимо обратить внимание на максимальную скорость опорожнения ушка ЛП  $< 20\text{--}25$  см/с, ЭСК 3–4-й степени, а также наличие тромбов, включая локализацию в ушке ЛП. В этом случае ЭКВ проводить не стоит<sup>5,6</sup>.

Профессор О.Н. Миллер кратко перечислила алгоритм ведения больного в ОРИТ после восстановления синусового ритма. По словам эксперта, необходимо удерживать сердечный ритм, чтобы механическая функция ЛП восстановилась. С этой целью проводится терапия амиодароном из расчета 5–7 мг/кг массы тела в/в капельно в течение одного-двух часов. Параллельно назначается амиодарон в таблетках. В стационаре возможно использование амиодарона в дозе 1200–1800 мг в день, но только с контролем интервала QT. При удлинении интервала на 10–15% можно переводить на поддерживающую профилактическую дозу препарата 100 мг/сут. Кроме

того, осуществляется терапия ПОАК<sup>7</sup>.

### Комментарий кардиолога

Возвращаясь к клиническому случаю, профессор О.Д. Остроумова констатировала, что в связи с клиническими и инструментальными признаками нестабильности гемодинамики пациентке Н. проведена ЭКВ. Синусовый ритм восстановлен, и больная оставлена под наблюдением в отделении интенсивной терапии. Однако через час после выполнения крайне высокочастотной терапии КВЧ от пациентки Н. поступил вызов дежурному врачу. Пациентка пожаловалась на резко возникшую слабость в левых конечностях, диффузную двустороннюю головную боль жгучего характера. При измерении уровень АД составлял 150/98 мм рт. ст., пульс – 83 уд/мин, ритмичный. С помощью ЭКГ, снятой *in cito*, выявлена тахикардия – 84 уд/мин. Данных, свидетельствующих об очаговой патологии получено не было. К пациентке срочно вызвали невролога.

### Комментарий невролога

По мнению профессора Д.Р. Хасановой, своевременный вызов невролога для консультации был необходим и обусловлен состоянием больной, поскольку наличие у нее ФП и гипертонической болезни сопряжено с риском развития когнитивных нарушений. Невролог провел компетентную оценку состояния пациентки. Неврологический статус: сознание ясное, контактна, ориентирована правильно, эмоционально лабильна, менингеальных признаков нет.

Обследование черепно-мозговых нервов: нарушения обоняния не выявлено, зрачки D = S,

фотореакция сохранена, движения глазных яблок в полном объеме. Чувствительность лица сохранена. Сглажена носогубная складка слева. Бульбарных нарушений нет. Глоточный рефлекс живой с двух сторон. Язык по средней линии. Положительный ладонно-подбородочный рефлекс Маринеску – Радовичи с двух сторон, положительный хоботковый рефлекс (рефлексы орального автоматизма – элемент псевдобульбарного синдрома). Мышечный тонус S > D. Центральные левосторонний гемипарез: в руке до трех-четырех баллов, опускает левую ногу в пробе Барре. Сухожильные рефлексы D < S. Симптом Тремнера (Бабинского) – слева. Пальценосовую и пяточколенную пробы выполняет с мимопопаданием слева из-за пареза. Нарушения поверхностной и глубокой чувствительности не выявлены. Тазовые функции контролирует.

Оценка по Шкале инсульта национального института здоровья (NIHSS) – 4 балла. Предположительный диагноз: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). В данном случае, согласно клиническим рекомендациям, в течение 15 минут необходимо провести КТ/КТА (МРТ/МРА) головного мозга (*in cito!*) и дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий в течение 24 часов.

Пациентке в этот же день (15.08.2024) провели мультиспиральную компьютерную томографию головного мозга. Заключение: КТ-картина дисциркуляторной энцефалопатии, асимметрии желудочковой системы, наружной гидроцефалии на фоне частичной атрофии вещества головного мозга. ASPECTS – 10 баллов (КТ-очаг не визуализируется),

<sup>5</sup> Van Gelder I.C., et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Eur. Heart J. 2024; 176.

<sup>6</sup> Икоркин М.Р., Жаринов О.И., Левчук Н.П. и др. Диагностические возможности чреспищеводной эхокардиографии у больных с фибрилляцией предсердий, 2019.

<sup>7</sup> Флаксампф Ф., Сандриков В.А. Практическая эхокардиография. Руководство по эхокардиографической диагностике. М., 2013.

Образовательный семинар компании «ЭГИС»

КТ-ангиография выявила окклюзию M2 сегмента правой средней мозговой артерии (СМА).

**Клинический диагноз** – ишемический инсульт (ИИ) (тромбоз дистального сегмента правой СМА, кардиоэмболический по критериям TOAST; имеется фактор ФП высокого кардиоэмболического риска в форме легкого левостороннего гемипареза).

В тот же день (15.08.2024) больной провели и дуплексное сканирование внечерепных отделов брахиоцефальных артерий. Заключение: гемодинамически значимых препятствий кровотоку и вариантов строения внечерепных отделов брахиоцефальных артерий не выявлено. Кальцинированные атеросклеротические бляшки в области каротидных бифуркаций билатерально (стенозирование слева – до 45%, справа – до 40%). Глюкоза 15.08.2024 (*cito!*) в 20 часов 40 минут – 5,4 ммоль/л.

По словам профессора Д.Р. Хасановой, важен адекватный подход к ведению пациента с ФП и ишемическим инсультом. Тромболизис при легком неинвалидизирующем ишемическом инсульте проводить не стоит. Несмотря на то что пациентка

находится в рамках «терапевтического окна» (4,5 часа), легкий неинвалидизирующий ишемический инсульт определил преимущество двойной анти тромботической терапии: согласно клиническим рекомендациям, отменяются оральные антикоагулянты (ОАК), назначается в первые сутки нагрузочная доза АСК – 325 мг, затем АСК – 75 мг и клопидогрел – 75 мг. Врачам амбулаторий следует помнить, что прием ОАК не является противопоказанием к реперфузионной терапии, поэтому пациенты этой категории требуют максимально быстрой транспортировки в специализированное отделение для лечения ОНМК.

Врач-невролог при повторном осмотре пациентки Н. в динамике через 3 часа после развития клиники ОНМК отметил улучшение состояния: уменьшение головной боли, регресс неврологического дефицита с сохранением легкой асимметрии носогубной складки (NIHSS 0–1 балл). Объективно: АД – 150/90 мм рт. ст., ЧСС – 81 уд/мин, пульс ритмичный. Пациентка до утра следующего дня (16.08.2024) находилась под наблюдением в ОРИТ, затем была

переведена в кардиологическое отделение.

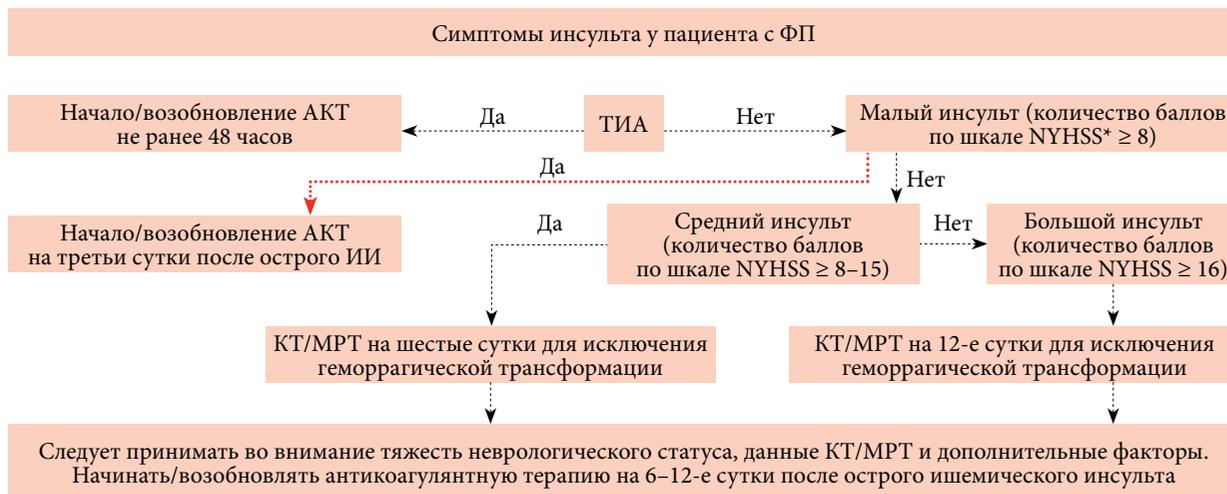
16.08.2024 пациентке была проведена МРТ. Заключение: болезнь мелких сосудов. Фазекас 2. Атрофия с преобладанием подкоркового компонента. Наружная гидроцефалия. По данным МРТ, очаг инфаркта не сформирован, неврологический дефицит регрессировал в течение 24 часов. Заключение: транзиторная ишемическая атака (ТИА) в системе СМА с преходящим правосторонним легким гемипарезом\*. Пациентам с ТИА и ФП рекомендовано возобновление/начало терапии ОАК на вторые сутки после события. Поэтому в отделении пациентке Н. назначили ривароксабан 20 мг, а не продолжили двойную анти тромботическую терапию (ДАТ), назначенную ранее в ОРИТ.

**Комментарий кардиолога**

Профессор О.Д. Остроумова уточнила, что 16.08.2024 пациентке провели еще несколько инструментальных обследований. По данным трансторакальной ЭКГ было сделано следующее заключение: кальциноз створок аортального, митрального клапанов.

\* Комментарий компании «ЭГИС».

**Алгоритм принятия решения о начале или возобновлении антикоагулянтной терапии у пациента с ишемическим инсультом**



\* Шкала инсульта национального института здоровья.



Полости сердца не расширены. Глобальная систолическая функция ЛЖ сохранена (ФВ ЛЖ 64%). Зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Аортальная регургитация 0–1-й степени. Митральная регургитация 1-й степени. Трикуспидальная регургитация 1–2-й степени. Диастолическая дисфункция I стадии. Признаков легочной гипертензии не выявлено. Патологические структуры в полостях сердца и ушке ЛП, согласно результатам чреспищеводной ЭхоКГ, отсутствуют. УЗИ почек показало наличие эхокардиографической картины диффузных изменений почек.

**Диагноз.** Пароксизм фибрилляции предсердий от 15.08.2024. Электрическая кардиоверсия с восстановлением синусового ритма. ТИА от 15.08.2024 в системе СМА справа с преходящим правосторонним легким гемипарезом. Гипертоническая болезнь III стадии, неконтролируемая артериальная гипертензия, риск сердечно-сосудистых осложнений 4-й степени (очень высокий). Избыточная масса тела. Нарушение гликемии натощак. Дислипидемия. Гипертрофия миокарда левого желудочка. ИБС: стабильная стенокардия напряжения (анамнестически). Хроническая болезнь почек 3А стадии. Хронический пиелонефрит, ремиссия. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

**Лечение.** 16.08.2024 пациентка Н. была переведена в кардиологическое отделение, где получала следующую терапию: ривароксабан – 20 мг в день, бисопролол – 2,5 мг в день утром, лозартан – 50 мг в день на ночь, амлодипин – 5 мг в день на ночь, пропафенон – 150 мг три раза в день,

аторвастатин – 80 мг в день, омега-3 – 20 мг в день.

На фоне терапии у пациентки отмечалась тенденция к стабилизации АД, АД находилось на уровне 130–135/80 мм рт. ст., пульс – в пределах 65–70 уд/мин.

По словам профессора О.Д. Остроумовой, в соответствии с действующими российскими клиническими рекомендациями (2020 г.) оценку риска инсульта следует проводить по шкале CHA2DS2-VASc. Такие присущие пациентке факторы риска, как женский пол, возраст 68 лет, наличие сосудистого заболевания и артериальной гипертензии, позволяют оценить риск инсульта по шкале CHA2DS2-VASc в 4 балла. Следовательно, риск неблагоприятного события в течение года составляет 9,27%<sup>8</sup>.

Для оценки риска кровотечения рекомендовано использовать показатель шкалы HAS-BLED<sup>9, 10</sup>. Наличие у пациентки нарушения функции почек (1 балл), инсульта (1 балл), пожилой возраст старше 65 лет (1 балл) и прием лекарственных препаратов (1 балл) позволяют оценить у нее риск кровотечения как высокий.

Докладчик высказала точку зрения аритмолога на оценку показателей риска кровотечения у пациентки по шкале HAS-BLED, отметив отсутствие у нее серьезных нарушений функции почек, а также отмену приема аспирина, что снижает оценку HAS-BLED до двух баллов.

Профессор О.Д. Остроумова констатировала, что шкала HAS-BLED предназначена для определения риска сильных кровотечений в течение одного года (таких как внутримозговые кровотечения), потребовавших

госпитализации, а также снижения уровня гемоглобина > 2 г/л и/или переливания крови. Безусловно, шкала HAS-BLED имеет определенные недостатки и является одним из возможных инструментов оценки риска кровотечения.

Профессор О.Д. Остроумова уточнила, что ФП считается возраст-ассоциированным заболеванием и часто развивается у пожилых полиморбидных пациентов. Наличие высокого риска инсульта у таких больных не является препятствием к назначению терапии ПОАК, у пожилых пациентов с высоким риском кровотечения необходимо постараться нивелировать модифицируемые факторы риска и назначать ПОАК с учетом баланса риска и пользы.

Ривароксабан является наиболее изученным ПОАК, назначаемым пожилым пациентам с ФП и высоким риском кровотечений<sup>11</sup>. В исследовании ROCKET-AF у 62% участников медиана возраста составила 73 года, средняя оценка HAS-BLED – 3 балла. Поэтому ривароксабан (Ксилтекс), согласно результатам ROCKET-AF, обладает лучшим профилем безопасности по сравнению с варфарином, демонстрируя на 31% меньше случаев кровотечений из жизненно важных органов, на 33% меньше случаев внутричерепного кровоизлияния и на 50% меньше случаев развития смертельного кровотечения по сравнению с варфарином<sup>12</sup>. Хорошая изученность ривароксабана позволяет ожидать преимущества результатов исследований у пациентов в условиях повседневной практики.

<sup>8</sup> Olesen J.B., et al. Validation of Risk Stratification Schemes for Predicting Stroke and Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation: Nationwide Cohort Study. *B. M. J.* 2011; 342: d124.

<sup>9</sup> Pisters 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 (5): 1093–1100.

<sup>10</sup> ESC guidelines: Camm A.J., et al. The role of continuous monitoring in atrial fibrillation management. *Arrhythm. Electroph. Rev.* 2014; 3 (1): 48.

<sup>11</sup> Patel M.R., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New Engl. J. Med.* 2011. 365 (10): 883–891.

<sup>12</sup> Sherwood M.W., et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin. *JACC.* 2015; 66 (21): 2271–2281.

**Ведение пациентов с кардиоэмболическим инсультом.  
Раннее назначение антикоагулянтной терапии для вторичной профилактики инсульта**

Профессор Д.Р. Хасанова подчеркнула в начале своего доклада, что в первые 90 дней после инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) наблюдается высокий риск повторного тромбоемболического события. Кардиоэмболический инсульт, ассоциированный с ФП, нередко осложняется геморрагической трансформацией<sup>13</sup>. В связи с этим необходимо учитывать не только высокий риск развития повторных сосудистых событий, но и геморрагических осложнений, в первую очередь внутричерепных кровоизлияний.

Вторичная профилактика инсульта, согласно современным клиническим рекомендациям по лечению ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки (ТИА), должна быть начата как можно раньше: не позднее 48 часов после развития ТИА. Терапия оральными антикоагулянтами рекомендована больным после перенесенных ТИА и ишемического инсульта, связанного с мерцательной аритмией (ФП, неклапанная форма) (Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака. 2024 г.).

На протяжении многих лет варфарин считался золотым стандартом вторичной профилактики инсульта. На сегодняшний день в клинической практике также широко применяют прямые оральные антикоагулянты, которые имеют существенные преимущества перед варфарином. Терапия ПОАК, в отличие от варфарина, не требует контроля

международного нормализованного отношения МНО. Кроме того, препараты из группы ПОАК по сравнению с варфарином более безопасны – они не приводят к развитию внутричерепных кровоизлияний. В соответствии с клиническими рекомендациями пациентам с ишемическим инсультом или ТИА с ФП, при отсутствии механического протеза клапана сердца или митрального стеноза средней/тяжелой степени, предпочтительно назначать ПОАК (вместо варфарина) для снижения риска повторного инсульта. Также для снижения риска повторного инсульта ПОАК назначают пациентам, у которых при лечении варфарином время нахождения МНО в целевом терапевтическом диапазоне (2,0–3,0) составляет менее 70%.

По мнению профессора Д.Р. Хасановой, следует учитывать, что необоснованное снижение дозы ПОАК у пациентов с ФП приводит к снижению его эффективности, а также ассоциировано с геморрагическими осложнениями и увеличением риска смерти<sup>14</sup>.

По данным метаанализа, у пациентов в возрасте 75 лет и старше использование ПОАК при ФП ассоциировалось с меньшим количеством инсультов и системных эмболических событий по сравнению с применением антагониста витамина К. При этом у пожилых пациентов высокие дозы ПОАК показали превосходную эффективность в предотвращении эмболических событий без увеличения риска кровотечений по сравнению со схемами низких доз<sup>15</sup>.



Д.м.н., профессор  
Д.Р. Хасанова

Сроки для начала антикоагулянтной терапии после перенесенного инсульта при ФП зависят от тяжести нарушения мозгового кровообращения. Степень инсульта определяют на основе шкалы NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). При ОНМК на фоне ФП, согласно закону Динера, назначение антикоагулянтов рекомендуется:

- при ТИА – через день после события при исключении геморрагической трансформации по данным КТ;
- при легком инсульте (NIHSS < 8) – с третьего дня;
- при среднем инсульте (NIHSS 8–15) – с шестого дня;
- при тяжелом инсульте (NIHSS > 16) – с 12-го дня<sup>16</sup>.

Важно, что у пациентов с инсультом средней или тяжелой степени необходимо повторить КТ перед назначением антикоагулянтов. Пациентам с ишемическим инсультом с высоким риском геморрагической трансформации и ФП рекомендуется отложить начало приема ПОАК на 14 дней, чтобы снизить риск внутричерепных геморрагических осложнений. В свою очередь, у пациентов с низким риском геморрагической трансформации при ФП,

<sup>13</sup> Paciaroni M., Agnelli G., Falocci N., et al. Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients with Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Effect of Anticoagulation and its Timing. The RAF Study. Stroke. 2015; 46 (8): 2175–2182.

<sup>14</sup> Steinberg B.A., Shrader P., Pieper K., et al. Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). J. Am. Heart Assoc. 2018; 7 (4): e007633.

<sup>15</sup> Lin D.S., Lo H.Y., Huang K.C., et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Older Patients with Atrial Fibrillation: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J. Am. Heart Assoc. 2023; 12 (23): e030380.

<sup>16</sup> Diener H.C., Aisenberg, J., Ansell, J., et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with nonvalvular atrial fibrillation: part 1. European Heart Journal. 2017; 38 (12): 852–859.



не связанной с поражением клапанов сердца, для снижения риска повторного инсульта следует начинать антикоагулянтную терапию на 3–14-е сутки после развития острой неврологической симптоматики.

Докладчик предложила рассмотреть клинический случай пациентки, у которой диагностирована ТИА, поэтому ей рекомендованы ПОАК через сутки после острого события (был назначен ривароксабан в дозе 20 мг один раз в сутки). Результаты исследований свидетельствуют о необходимости раннего назначения ПОАК после ОНМК, поскольку удлинение времени для старта или рестарта антикоагулянтной терапии может приводить к увеличению риска рецидива. Так, исследования показали, что в первые две – четыре недели после ишемического инсульта, связанного с ФП, ежедневный риск рецидива составляет около 0,5% при отсутствии лечения<sup>17</sup>. В исследованиях последних лет установлено, что раннее назначение оральных антикоагулянтов – в течение четырех дней после ишемического инсульта, связанного с ФП, характеризуется меньшим количеством инфарктов, по данным нейровизуализации через месяц, без увеличения геморрагий<sup>18</sup>.

В реальной практике врачам приходится сталкиваться со сложными сценариями ведения антитромботической терапии. В частности, иногда возникают трудности при выборе подхода к лечению пациентов с показаниями к антитромботическому лечению, у которых наблюдаются клинические или рентгенологические признаки внутричерепного кровотечения.

С осторожностью следует назначать антитромботические препараты

больным с бессимптомными цереброваскулярными заболеваниями. На сегодняшний день опубликованы данные, согласно которым у пациентов с бессимптомной цереброваскулярной болезнью, или болезнью малых сосудов (БМС), и ФП наличие микрокровоизлияний не должно исключать применения антитромботических средств (антитромбоцитарные препараты или оральные антикоагулянты) для вторичной профилактики ишемического инсульта или ТИА<sup>19</sup>.

Однако в таких случаях необходимо исключить тройную терапию. Прежде всего тройная терапия противопоказана после операции стентирования у пациентов с ФП при ОНМК. Кроме того, больным с ФП и цереброваскулярными заболеваниями после ишемического инсульта на фоне антикоагулянтной терапии требуется интенсивный контроль уровня АД, отказ от алкоголя и тщательный контроль сопутствующего лечения.

Профессор Д.Р. Хасанова подчеркнула, что в данном клиническом случае у пациентки имеются МРТ-признаки БМС (лейкоареоз, множественные дисциркуляторные очаги), поэтому ей необходим жесткий контроль уровня АД на фоне приема ПОАК.

У пациентов с ишемическим инсультом после реперфузионного лечения часто происходит геморрагическая трансформация. В одном из исследований оценивали влияние геморрагической трансформации и ее тяжести на начало антитромботической вторичной профилактики и увеличение риска рецидива инсульта. Наличие геморрагической трансформации при контрольном обследовании влияет на время проведения

вторичной антитромботической профилактики после тромболиза и тромбэктомии. По данным исследования, при геморрагической трансформации после реперфузионной терапии у пациентов только с петехиальными геморрагиями или незначительным кровотечением при субарахноидальном кровоизлиянии можно начинать антитромботическую терапию так же рано, как и при отсутствии кровотечения, с такой же безопасностью<sup>20</sup>.

Последние данные свидетельствуют, что ФП при внутричерепном кровоизлиянии более чем в восемь раз увеличивает риск ишемического инсульта и удваивает риск любого серьезного сосудистого события. Установлено, что риск серьезного сосудистого события оставался выше у пациентов с сопутствующей ФП, чем у пациентов с синусовым ритмом после как долевого, так и недолевого внутричерепного кровоизлияния. Полученные данные определяют необходимость назначения оральных антикоагулянтов во вторичной профилактике инсульта у пациентов с внутричерепным кровоизлиянием на фоне ФП<sup>21</sup>.

У пациентов с неклапанной ФП и спонтанным внутричерепным кровоизлиянием, согласно рекомендациям АНА/ААА (American Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA)) 2022 г., возобновление антикоагулянтной терапии для предотвращения тромбоэмболических осложнений и снижения смертности от всех причин рассматривается в зависимости от соотношения пользы и риска. Начинают антикоагуляцию в сроки семь-восемь недель после внутримозгового кровоизлияния после рассмотрения

<sup>17</sup> Åsberg S., Hijazi Z., Norrving B., et al. Timing of oral anticoagulant therapy in acute ischemic stroke with atrial fibrillation: study protocol for a registry-based randomised controlled trial. *Trials*. 2017; 18 (1): 581. Fischer U., Koga M., Strbian D., et al. Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388 (26): 2411–2421.

<sup>18</sup> Werring D.J., Dehbi H.M., Ahmed N., et al. Optimal timing of anticoagulation after acute ischaemic stroke with atrial fibrillation (OPTIMAS): a multicentre, blinded-endpoint, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet*. 2024; 404 (10464): 1731–1741.

<sup>19</sup> Best J.G., Cardus B., Klijn C.J.M., et al. Antithrombotic Dilemmas in Stroke Medicine: New Data, Unsolved Challenges. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2022; 93 (9): 939–951.

<sup>20</sup> Reale G., Caliandro P., Moreira T.T.P., et al. Timing of Antithrombotic Secondary Prevention in Patients with Intracranial Hemorrhage after Stroke Thrombolysis and Thrombectomy. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (8): 2771.

<sup>21</sup> Li L., Poon M.T.C., Samarasekera N.E., et al. Risks of Recurrent Stroke and All Serious Vascular Events after Spontaneous Intracerebral Haemorrhage: Pooled Analyses of Two Population-Based Studies. *Lancet Neurol.* 2021; 20 (6): 437–447.

## Образовательный семинар компании «ЭГИС»

конкретных характеристик пациента для оптимизации баланса рисков и преимуществ (Руководство по спонтанному внутримозговому кровоизлиянию АНА/ААА, 2022 г.). Сегодня один из широко обсуждаемых вопросов, по мнению докладчика, это стратегия ведения пациентов с ФП, у которых на фоне антикоагулянтной терапии развился повторный острый ишемический инсульт. Благодаря исследованиям выявлено, что риск повторного ишемического инсульта может быть выше у пациентов с инсультом, связанным с ФП, которые ранее принимали

антикоагулянты, чем у тех, кто ранее не принимал антикоагулянтную терапию. Однако необходимо продолжать антикоагулянтную терапию без смены препарата при условии правильного индивидуализированного подбора с учетом коморбидности пациента и особенностей препарата. Установлено, что прекращение приема оральных антикоагулянтов удваивало риск рецидивирующего инсульта по сравнению с пациентами, которые продолжали их прием<sup>22,23</sup>. Таким образом, приведенные данные указывают на необходимость продолжения антикоагулянтной

терапии с использованием ПОАК у пациентов с ФП, у которых развился инсульт на фоне лечения. У пациентов с ФП и ишемическим инсультом, развившимся несмотря на антикоагулянтную терапию, отсутствуют показания к смене препарата. Как отметила в заключение профессор Д.Р. Хасанова, важными условиями при ведении пациентов с ФП и повторным инсультом, получающих антикоагулянтную терапию, является индивидуальный подход, приверженность лечению и следование клиническим рекомендациям и протоколам лечения.

### Необходимость раннего назначения антикоагулянтной терапии больным с ФП, перенесшим ОНМК, на госпитальном и постгоспитальном этапах

Профессор О.Д. Остроумова продолжила дискуссию, подчеркнув, что среди пациентов, перенесших ОНМК, отмечается высокая смертность. По данным российского регистра, среди больных, перенесших ОНМК, через восемь лет наблюдения в живых осталось менее 30% человек<sup>24</sup>. Данные госпитального проспективного регистра РЕГИОН свидетельствуют о крайне низком уровне частоты назначения антикоагулянтной терапии больным с ФП, перенесшим ОНМК. Менее 40% пациентов с ФП, перенесших инсульт, получали терапию оральными антикоагулянтами на постгоспитальном этапе<sup>25</sup>. В последние годы проведен целый ряд крупных клинических исследований применения ПОАК у больных с ФП и инсультом/ТИА или системной эмболией. Наибольшее

количество пациентов с ФП и ОНМК в анамнезе было изучено в исследовании ROCKET-AF. Пациенты с ФП, которые были подвержены повышенному риску инсульта, получали ривароксабан в дозе 20 мг в день или варфарин. В рамках исследования оценивали взаимодействие эффектов лечения ривароксабаном и варфарином у пациентов с перенесенным инсультом или ТИА в анамнезе и без них. По данным исследования, благоприятный профиль эффективности и безопасности ривароксабана (Ксилтесс) у пациентов с ФП сохранялся при наличии ОНМК в анамнезе. Результаты исследования подтвердили целесообразность применения ривароксабана в качестве альтернативы варфарину для профилактики как повторного, так и начального инсульта у пациентов с ФП<sup>26</sup>.

В исследовании REAFFIRM проведен ретроспективный анализ базы данных US Truven MarketScan в период с января 2012 г. по июнь 2015 г. с целью сравнения эффективности и безопасности ривароксабана, аписабана и дабигатрана с варфарином во вторичной профилактике инсульта или системных эмболий у пациентов с ФП в реальной клинической практике. Первичной конечной точкой исследования была суммарная частота ишемического инсульта и внутричерепного кровотечения. Только ривароксабан (Ксилтесс), согласно полученным данным, подтвердил снижение риска повторного инсульта и внутричерепных кровотечений у пациентов с ФП в сравнении с варфарином<sup>27</sup>. Как отметила профессор О.Д. Остроумова, приверженность больных к терапии – ключевое условие обеспечения эффективности ПОАК. Несоблюдение правил приема ПОАК, отказ пациентов от лечения связаны с повышенным риском развития инсульта. Так, при прерывании терапии

<sup>22</sup> Hindsholm M.F., García Rodríguez L.A., Brandes A., et al. Recurrent Ischemic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation While Receiving Oral Anticoagulants. *JAMA Neurol.* 2024; 81 (8): 805–813.

<sup>23</sup> Lin S.Y., Liao Y.T., Tang S.C., et al. Changing or Retaining Direct Oral Anticoagulant after Ischemic Stroke Despite Direct Oral Anticoagulant Treatment. *J. Am. Heart. Assoc.* 2024; 13 (3): e032454.

<sup>24</sup> Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В. и др. Регистр острого нарушения мозгового кровообращения ЛИС-2: новые данные по отдаленному наблюдению. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2018; 14 (2): 260–265.

<sup>25</sup> Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукьянов М.М. и др. Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018; 17 (6): 32–38.

<sup>26</sup> Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S.R., et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol.* 2012; 11 (4): 315–322.

<sup>27</sup> Coleman C.I., et al. Effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, and rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack. *Stroke.* 2017; 48 (8): 2142–2149.



## Образовательный семинар компании «ЭГИС»

ПОАК у пациента с ФП в 4,5 раза возрастает риск развития неблагоприятных сосудистых событий<sup>28</sup>. В проспективном наблюдательном исследовании было показано, что применение ривароксабана с однократным режимом дозирования приводит к улучшению приверженности терапии у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше<sup>29</sup>.



Д.м.н., профессор  
О.Н. Миллер

**П**рофессор О.Н. Миллер рассказала о тактике ведения пациента с ФП с точки зрения кардиолога-аритмолога. На современном этапе к основным целям лечения пациентов с ФП относят купирование пароксизма ФП и плановую антиаритмическую терапию.

Докладчик отметила, что выбор стратегии контроля ритма у пациентов с пароксизмальной ФП прежде всего направлен на восстановление синусового ритма и зависит от особенностей пациента, симптоматики и уровня ФВ ЛЖ. После достижения контроля ЧСС следует определить поддерживающую дозу того или иного антиаритмического препарата.

В руководстве ESC по лечению фибрилляции предсердий от 2024 г., разработанном в сотрудничестве

Докладчик отметила, что на российском рынке появился ривароксабан компании «ЭГИС» – препарат Ксилтесс. Она подчеркнула, что все стадии производства препарата Ксилтесс, в том числе и субстанции, осуществляются в Будапеште (Венгрия) в соответствии с европейскими стандартами GMP (Good Manufacturing Practice). Каждая

### Тактика ведения пациента с ФП с точки зрения кардиолога-аритмолога. Выявление и контроль факторов риска и сопутствующих заболеваний. Проблема смены антиаритмического препарата

с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS), отмечено, что при ФВ ЛЖ < 40% назначают бета-адреноблокаторы (БАБ) в сочетании с амиодароном – препаратом для контроля ритма<sup>30</sup>.

Пациентам с ФП и ФВ ЛЖ 41–49%, ИБС, клапанной патологией, гипертрофией ЛЖ добавляют соталол. Больным с ФП без сердечной недостаточности, с ФВ ЛЖ более 50% в качестве антиаритмической терапии назначают пропафенон или флекаинид.

По мнению докладчика, на этапе выбора стратегии контроля ритма при ФП важно учитывать наличие коморбидных заболеваний у пациента, таких как АГ, ИБС, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет и др. Кроме того, необходимо информировать пациента об особенностях методов лечения, повышать его приверженность назначенной терапии. Профессор О.Н. Миллер подчеркнула, что выявление и контроль факторов риска и сопутствующих заболеваний – первоочередная задача профилактики рецидивов ФП.

В настоящее время БАБ рассматриваются в качестве эффектив-

ных средств при лечении пациентов с ФП и АГ, ИБС, ХСН. При этом в случае недостаточного ответа на лечение нужно титровать дозу бета-адреноблокатора. При избыточном снижении уровня АД на фоне БАБ в схему лечения рекомендуется добавлять сердечные гликозиды, например дигоксин. Выбор антиаритмического препарата для длительной терапии зависит от фоновой сердечно-сосудистой патологии. В рекомендациях ESC (2024 г.) по длительной антиаритмической терапии амиодарон показан пациентам с ФП и сердечной недостаточностью со сниженной ФВ (СНнФВ), нуждающимся в длительной антиаритмической терапии, с целью предотвращения рецидивов и прогрессирования ФП с мониторингом экстракардиальной токсичности (IA). Флекаинид или пропафенон рекомендованы пациентам с ФП и СНнФВ, нуждающимся в длительной антиаритмической терапии, исключая пациентов со сниженной ФВ, выраженной гипертрофией ЛЖ, СНнФВ и ИБС (IA).

Что касается применения соталола, то его позиции были значительно ослаблены в рекомендациях

Выбор антиаритмического препарата для длительной терапии зависит от фоновой сердечно-сосудистой патологии. В рекомендациях ESC (2024 г.) по длительной антиаритмической терапии амиодарон показан пациентам с ФП и сердечной недостаточностью со сниженной ФВ (СНнФВ), нуждающимся в длительной антиаритмической терапии, с целью предотвращения рецидивов и прогрессирования ФП с мониторингом экстракардиальной токсичности (IA). Флекаинид или пропафенон рекомендованы пациентам с ФП и СНнФВ, нуждающимся в длительной антиаритмической терапии, исключая пациентов со сниженной ФВ, выраженной гипертрофией ЛЖ, СНнФВ и ИБС (IA).

Что касается применения соталола, то его позиции были значительно ослаблены в рекомендациях

Что касается применения соталола, то его позиции были значительно ослаблены в рекомендациях

<sup>28</sup> Ozaki A.F., Choi A.S., Le Q.T., et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2020; 13 (3): e005969.

<sup>29</sup> Туров А.Н., Панфилов С.В., Чиглинцева О.В. Эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020; 16 (1): 10–18.

<sup>30</sup> Van Gelder I.C., Rienstra M., Bunting K.V., et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J*. 2024; 45 (36): 3314–3414.

## Образовательный семинар компании «ЭГИС»

международных сообществ еще в 2021 г.<sup>31</sup>.

В соответствии с современными европейскими рекомендациями соталол может быть рассмотрен в отношении пациентов с ФП и нормальной ФВ ЛЖ или ИБС, но необходим мониторинг интервала QT, уровня калия сыворотки, симптомов хронической болезни почек и других проаритмогенных факторов (ПВ).

Далее докладчик уточнила особенности применения флекаинида. При его назначении следует учитывать, что может наблюдаться снижение ФВ ЛЖ вследствие отрицательного инотропного действия, незначительное повышение уровней систолического и диастолического артериального давления. Выведение флекаинида снижается при хронической болезни почек. Рекомендуются начинать лечение флекаинидом под наблюдением врача в условиях стационара с возможностью мониторировать сердечный ритм. В начале терапии и при увеличении дозы препарата контроль ЭКГ следует проводить каждые два – четыре дня. После госпитализации пациентов необходимо предупредить о риске развития головокружений и нарушений зрения во время приема флекаинида, что может негативно

повлиять на их способность управлять транспортными средствами, работать с механизмами.

У пациентов с ФП и сердечной недостаточностью, согласно рекомендациям, катетерная абляция может быть использована в качестве метода лечения первой линии. Ожидаемая большая эффективность катетерной абляции наблюдается у пациентов следующих групп:

- с подозрением на ритмогенную кардиомиопатию;
- с более ранней стадией ХСН;
- с отсутствием выраженных рубцовых поражений (по данным МРТ);
- с умеренным фиброзом предсердий или его отсутствием;
- с пароксизмальной или ранней персистирующей ФП;
- у сравнительно молодых людей;
- с отсутствием значимой коморбидности.

Соответственно к факторам с ожидаемой меньшей эффективностью катетерной абляции относят:

- тяжелую стадию ХСН;
- выраженные рубцовые изменения (по данным МРТ);
- тяжелую предсердную миопатию (дилатация/фиброз);
- длительно персистирующую ФП;
- неэффективные попытки проведения катетерной абляции;
- пожилой возраст (старше 65 лет);

- множественные сопутствующие заболевания<sup>32</sup>.

Завершая свое выступление, профессор О.Н. Миллер акцентировала внимание на проблеме смены антиаритмического препарата. Она подчеркнула, что перед заменой одного антиаритмического препарата на другой необходимо узнать его период полувыведения. Так, период между отменой ранее назначенного неэффективного антиаритмического препарата и назначением другого должен составлять не менее пяти периодов полувыведения. Важно помнить, что при выборе антиаритмического препарата для долгосрочной терапии безопасность должна стоять на первом месте. Пациентам с ФП требуется регулярно проводить переоценку рисков и терапии для улучшения качества оказываемой медицинской помощи.

В качестве примера был приведен клинический случай пациентки Н., 68 лет, которой на основании решения междисциплинарного консилиума скорректирована терапия. Назначены препараты: Ксилтесс – 20 мг один раз в день утром, валсартан – 80 мг утром, бисопролол – 2,5 мг утром, пропafenон – 150 мг три раза в сутки, Торвазин Плюс 40 + 10 мг на ночь, рабепразол – 10 мг.

### Выбор лекарственного препарата для лечения пациентов с ФП. Эффективность и безопасность воспроизведенных препаратов (дженериков). Последствия совместного назначения лекарственных средств

В докладе профессора М.В. Журавлевой, которым завершилась конференция, были подробно рассмотрены вопросы выбора лекарственного препарата для лечения пациента с ФП с позиции фармаколога.

Профессор М.В. Журавлева подчеркнула, что перед назначением терапии лечащие врачи обязаны

ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата, которая содержит официальную информацию о лекарственном препарате для эффективного и безопасного медицинского применения.

Функциональные возможности лекарственного препарата рассматриваются в следующих аспектах:



Д.м.н., профессор  
М.В. Журавлева

<sup>31</sup> Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur. Heart J. 2021; 42 (5): 373–498.

<sup>32</sup> Joglar J.A., Chung M.K., Armbruster A.L., et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2024; 149 (1): e1–e156.



## Образовательный семинар компании «ЭГИС»

- фармацевтический;
- фармакокинетический;
- фармакодинамический;
- терапевтический.

Перед практическим применением лекарственного средства важно изучить клинические эффекты, которые определяют основные терапевтические свойства препарата<sup>33</sup>.

На сегодняшний день в широкой клинической практике активно используются воспроизведенные препараты (дженерики). Применение качественных дженериков позволяет обеспечить лекарственной помощью большое число нуждающихся пациентов благодаря более низкой стоимости, но при условии соответствия их эффективности и безопасности оригинальному препарату. Вопросы взаимозаменяемости лекарственных препаратов – оригиналов и дженериков – по-прежнему остаются актуальными.

Прежде всего важно обращать внимание на эффективность и безопасность воспроизведенных препаратов, их терапевтическую эквивалентность оригинальным препаратам. Качественно воспроизвести оригинальные лекарственные препараты – очень сложная задача. Лекарственные препараты должны воспроизводиться с позиций персонализированной медицины и индивидуального подхода. К факторам, которые затрудняют качественное повторение оригинальной таблетки, относят сложную фармакокинетику (пролекарство, наличие нескольких активных метаболитов, нелинейная кинетика, большой период полувыведения), наличие генетического полиморфизма, узкий терапевтический диапазон (например, дигоксин, варфарин и др.), особенности лекарственной формы.

Недавно на российском фармацевтическом рынке появился

ПОАК под торговым названием Ксилтесс, который, по мнению специалистов, относится к одним из лучших дженериков ривароксабана. Как известно, ривароксабан – это антикоагулянт прямого действия, ингибитор фактора Ха. Сегодня ривароксабан считается оптимальным препаратом выбора при лечении пациентов с ФП для снижения риска инсульта и системной тромбоземболии.

Ривароксабан был создан с учетом хорошо прогнозируемого антикоагулянтного эффекта. Речь, в частности, идет об отсутствии генетических различий ответа на антикоагулянт и возможности переключения с другого антикоагулянта, например варфарина. Прогнозируемая фармакокинетика – признак препарата нового поколения, такого как ривароксабан. Таким образом, ривароксабан обладает рядом преимуществ для клинического применения с точки зрения его фармакокинетики. Ривароксабан имеет предсказуемый дозозависимый фармакокинетический профиль в диапазоне 2,5–20 мг, достаточно хороший объем распределения. В организме человека большая часть (92–95%) ривароксабана связывается с белками плазмы, основным связывающим компонентом является сывороточный альбумин. Кроме того, процессы биотрансформации и элиминации ривароксабана имеют свои особенности. У пациентов при приеме ривароксабана 2/3 дозы подвергаются метаболизму вне зависимости от генетических полиморфизмов. Оставшаяся 1/3 принятой дозы выводится в виде неизмененного действующего вещества посредством прямой почечной экскреции. Конечный период полувыведения не превышает 11 часов. К преимуществам ривароксабана можно отнести отсутствие клинически значимых различий фармакокинетики

и фармакодинамики у мужчин и женщин, а также отсутствие необходимости корректировать дозу в зависимости от массы тела и лабораторного контроля показателей коагулограммы.

Активная фармацевтическая субстанция препарата Ксилтесс (ривароксабан) полностью соответствует его международному непатентованному наименованию. Препарат Ксилтесс проходит полный производственный цикл, от активной субстанции вещества до готовой лекарственной формы, на производственных площадках ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в Венгрии. Препарат Ксилтесс производится по международным регламентам с учетом принципов и правил организации производства и контроля лекарственных средств GMP. Непрерывный многоступенчатый контроль на всех этапах производства обеспечивает высокий уровень качества препарата Ксилтесс.

Высокая концентрация левовращающего изомера в лекарственном препарате может обеспечивать высокую терапевтическую эффективность. В свою очередь, содержание R-изомера (правовращающего) не должно превышать 0,5%. В исследованиях установлено, что у ривароксабана высокая концентрация левовращающего изомера. Только левовращающий S-изомер ривароксабана обладает фармакологической активностью, что обеспечивает его максимальную клиническую эффективность<sup>34</sup>.

Докладчик отметила, что оценка биоэквивалентности – одно из наиболее важных исследований, которое проводится для подтверждения эффективности и безопасности дженерика. Биоэквивалентность препарата Ксилтесс подтверждена исследованиями, проведенными в России и Канаде. В перекрестном

<sup>33</sup> Грэхам-Смит Д.Г., Аронсон Д.К. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. М.: Медицина, 2000.

<sup>34</sup> Prabhune S.S., Dighe V., Pradhan N.S. Enantiomeric Separation of Rivaroxaban by a Chiral Liquid Chromatographic Method. Int. J. of Pharmacy and Pharmaceut. Sci. 2015; 7 (2): 399–402.

## Образовательный семинар компании «ЭГИС»

сравнительном исследовании изучали биодоступность ривароксабана в одной и той же дозировке (20 мг в таблетках) – препарата Ксилтесс и оригинального препарата Ксарелто – у здоровых взрослых пациентов при приеме после еды. В ходе исследования не было зарегистрировано нежелательных явлений, в том числе серьезных, и ни одного случая смерти среди испытуемых при применении тестируемого и референтного препаратов. Во время исследования не было отмечено клинически значимых отклонений в лабораторных параметрах и жизненно важных показателях у пациентов, получающих ривароксабан 20 мг в таблетках – Ксилтесс либо Ксарелто.

На основании полученных данных можно констатировать, что исследуемые препараты характеризуются высокой степенью сходства показателей фармакокинетики. Индивидуальные и усредненные профили фармакокинетических кривых ривароксабана тестируемого и референтного препаратов имеют совпадающие формы. Препараты характеризуются близкими значениями относительной биодоступности и максимальной концентрации ривароксабана. Таким образом, препараты ривароксабана, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, Ксилтесс 20 мг (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) и Ксарелто 20 мг, являются биоэквивалентными.

Докладчик представила данные об особенностях фармакокинетического взаимодействия ривароксабана на уровне всасывания. По данным исследований, в отличие от других ПОАК, ривароксабан характеризуется высоким (100%) уровнем биодоступности.

Период достижения максимальной концентрации ривароксабана – два – четыре часа, период полувыведения – 7–11 часов<sup>35</sup>.

Получены данные, что липофильность и ограниченная растворимость в воде повышают биодоступность ривароксабана на 39% при приеме во время еды. Абсорбция ривароксабана требует прохождения через желудок и зависит от места его высвобождения в желудочно-кишечном тракте. Установлено, что абсорбция снижается, когда гранулы ривароксабана высвобождаются в проксимальном отделе тонкой кишки, минуя желудок<sup>36</sup>.

Кроме того, интерес представляют результаты исследований взаимодействия ривароксабана (Ксилтесс) с различными препаратами и соединениями. В частности, опубликованы данные, что на фоне применения ингибиторов протонной помпы, H<sub>2</sub>-блокаторов гистаминовых рецепторов, биодоступность ривароксабана не изменяется<sup>37</sup>.

Установлено, что совместное назначение ривароксабана и фенобарбитала, который является сильным индуктором СУРЗА4, может привести к снижению концентрации ривароксабана в плазме крови и снижению антикоагулянтной эффективности.

По данным исследований, при совместном назначении ривароксабана с калийсберегающим диуретиком спиронолактоном, умеренным ингибитором СУРЗА4, происходит повышение концентрации ривароксабана в плазме, что может привести к увеличению риска кровотечения.

Также необходима осторожность при назначении ривароксабана пациентам с сопутствующими заболеваниями, получающим

нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При назначении ривароксабана коморбидным пациентам следует заменить НПВП на парацетамол, а также при необходимости рекомендовать использовать наружные НПВП (мази, кремы). Кроме того, в качестве терапии «прикрытия» необходимо использовать ингибиторы протонной помпы (лансопрозол, декслансопрозол, пантопрозол).

Далее М.В. Журавлева затронула тему фармакокинетического взаимодействия ПОАК с пищей на уровне метаболизма. Она напомнила, что сок красного грейпфрута, имбирь и чеснок являются ингибиторами основной изоформы СУРЗА4, поэтому повышают концентрацию ПОАК, в том числе ривароксабана. И при назначении ПОАК следует информировать пациента об особенностях фармакокинетического взаимодействия лекарственных препаратов с пищей.

Подводя итог, профессор М.В. Журавлева подчеркнула, что Ксилтесс является высококачественным воспроизведенным препаратом, сопоставимым с оригинальным ривароксабаном по эффективности и безопасности. По фармакокинетическим параметрам препарат Ксилтесс полностью биоэквивалентен оригинальному препарату ривароксабана, обладает доказанной хорошей переносимостью. Применение в отечественной клинической практике препарата Ксилтесс позволит повысить доступность и эффективность антикоагулянтной терапии, в частности для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с ФП, а также обеспечить приверженность больных лечению. ☺

<sup>35</sup> Eriksson B.I., Quinlan D.J., Weitz J.I. Comparative Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Oral Direct Thrombin and Factor Xa Inhibitors in Development. Clin. Pharmacokinet. 2009; 48 (1): 1–22.

<sup>36</sup> Hakeam H.A., Al-Sanea N. Effect of major gastrointestinal tract surgery on the absorption and efficacy of direct acting oral anticoagulants (DOACs). J. Thromb. Thrombolysis. 2017; 43 (3): 343–351.

<sup>37</sup> Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation. Eur. Heart J. 2018; 39 (16): 1330–1393.