



Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

# Профилактика тромбоэмболических осложнений на фоне фибрилляции предсердий и перенесенного инфаркта миокарда\*

Д.А. Напалков, А.В. Жиленко, А.А. Соколова, В.А. Осадчая

Адрес для переписки: Дмитрий Александрович Напалков, dminap@mail.ru

*Выбор антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в настоящее время представляет определенные трудности. Успешно разработанные и внедряемые в практику шкалы оценки риска тромбоэмболических (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC) и геморрагических (HAS-BLED) осложнений вместе с высоким доказательным уровнем клинических рекомендаций (европейских и национальных), безусловно, помогают в решении вопроса о целесообразности назначения антитромботической терапии. Но вопрос, волнующий каждого терапевта и кардиолога, участвующего в лечении пациента с фибрилляцией предсердий, о том, что лучше назначить, часто остается без ответа. В отсутствие прямых сравнений препаратов из группы новых пероральных антикоагулянтов возникающие клинические задачи приходится решать путем оценки различных данных.*

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, инфаркт миокарда, Ксарелто

## Клинический случай

Пациентка К., 68 лет, наблюдается в клинике факультетской терапии им. В.Н. Виноградова в течение двух лет. Впервые обратилась с жалобами на приступы учащенного неритмичного сердцебиения, головокружения, головные

боли, неприятные ощущения в левой половине грудной клетки без четкой связи с физической нагрузкой, проходящие при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. Из анамнеза известно, что пациентка считает себя больной на протяжении

восьми лет – с тех пор, как стала отмечать подъемы артериального давления (АД) до 160/100 мм рт. ст. (по этому поводу нерегулярно принимала Нолипрел, Энап). Тогда же произошел кратковременный эпизод потери сознания, причины которого не установлены (суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру без значимых изменений, на МРТ головного мозга очаговых изменений не выявлено). Год назад впервые отметила появление приступов неритмичного учащенного сердцебиения: на ЭКГ зарегистрирована фибрилляция предсердий (ФП). Амбулаторно пациентке был назначен Аллапинин по 1/2 таблетки три раза в сутки (в течение 2012 г. на фоне данного лечения было зафиксировано два пароксизма). За полтора года до настоящей госпитализации после эмоционального перенапряжения пациентка с приступом загрудинных болей была госпитализирована с диагнозом «инфаркт миокарда перенесенного характера». После выписки получала терапию Нолипрелом и Беталоксом ЗОК,

\* Публикация подготовлена в рамках реализации гранта Президента РФ МД-417.2013.7 для поддержки молодых ученых – докторов наук.



Аллапинин был отменен. Боли в сердце не беспокоили, эпизоды ФП участились до одного-двух раз в месяц. Объективно: состояние относительно удовлетворительное. Индекс массы тела 31,29 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы обычной окраски. Периферических отеков нет. В легких хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений (ЧДД) 16 в минуту. Тоны сердца ритмичны. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 60 уд/мин. АД 130/85 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка, щитовидная железа при пальпации не увеличены. В общеклиническом и биохимическом анализе крови (включая анализ крови на липидный спектр) показатели в пределах нормы. Креатинин 0,84 (N 0,5–1,2) мг/дл, скорость клубочковой фильтрации по MDRD 67 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Международное нормализованное отношение (МНО) 1,0. Анализ мочи, кала без патологии. На ЭКГ: ритм синусовый, правильный, ЧСС 60 уд/мин. Положение электрической оси сердца нормальное. Двухфазные зубцы Т в отведении V<sub>2</sub>–V<sub>4</sub>. Эхокардиография: умеренное расширение полостей обоих предсердий. Стенки левого желудочка негипертрофированы. Фракция выброса левого желудочка 45%. Гипокинез передне-перегородочной области. Дегенеративные изменения стенок аорты, аортального клапана, фиброзных и сухожильных нитей. Снижение диастолической функции левого желудочка. Суточное мониторирование ЭКГ

по Холтеру: ритм синусовый, ЧСС днем 56–121 уд/мин (в среднем 69 уд/мин), ночью 51–105 уд/мин (в среднем 61 уд/мин), 15 наджелудочковых экстрасистол, три эпизода ФП с ЧСС 115 уд/мин. Желудочковые экстрасистолы не выявлены. ST-T без диагностически значимой динамики.

Учитывая наличие у пациентки пароксизмальной формы ФП, перенесенный в анамнезе острый инфаркт миокарда, в качестве антиаритмической терапии ей назначен амиодарон в дозе 200 мг/сут, доза Беталока уменьшена до 25 мг/сут. Прием варфарина на протяжении двух недель на фоне увеличения дозы до 10 мг в сутки сопровождался колебаниями МНО в пределах 1,01–1,26.

При выборе антикоагулянтной терапии для нашей пациентки поставимся пройти все этапы принятия клинического решения.

### Этапы клинического решения

**1-й этап.** Нужно ли назначать антитромботическую терапию пациентам с пароксизмальной формой ФП?

Исходя из современных представлений, наличие факторов риска тромбоемболических осложнений в равной степени повышает риск инсульта и системных эмболий независимо от формы ФП [1, 2].

**2-й этап.** Определение риска инсульта у пациентов с ФП

Для этой цели используется шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (табл. 1). Пациентам с ФП неклапанной этиологии

при 1 балле и выше целесообразно назначение антикоагулянтов, при 0 баллов антитромботическая терапия не требуется. У нашей пациентки 5 баллов (1 – дисфункция левого желудочка, 1 – артериальная гипертония, 1 – инфаркт миокарда, 1 – возраст 65–74 лет и 1 – женский пол). Таким образом, риск инсульта у пациентки велик – 15,3% в год [1, 2].

**3-й этап.** Определение риска геморрагических осложнений

Предыдущая шкала была необходима, чтобы решить вопрос о целесообразности назначения антикоагулянтов. Из-за высокого риска геморрагических осложнений (3 балла и более по шкале HAS-BLED) (табл. 2) мы должны выбирать препараты с наименьшей вероятностью развития кровотечений, особенно крупных и внутричерепных. У нашей пациентки можно насчитать 2 балла (1 – нецелевое МНО и 1 – возраст старше 65 лет). Обратите внимание: несмотря на наличие артериальной гипертонии, 1 дополнительный балл по шкале HAS-BLED пациент получает только в случае плохо контролируемой ситуации с АД. Поскольку в последнее время у пациентки К. на фоне антигипертензивной терапии отмечается тенденция к нормальному уровню АД, этот балл в общий зачет не входит. Таким образом, у пациентки умеренный риск геморрагических осложнений и нет оснований отказываться от терапии антикоагулянтами.

Таблица 1. Шкала оценки риска инсульта и тромбоемболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Факторы риска	Балл
C. Хроническая сердечная недостаточность, систолическая дисфункция левого желудочка (Congestive heart failure or left ventricular systolic dysfunction)	1
H. Артериальная гипертония (Hypertension)	1
A <sub>2</sub> . Возраст старше 75 лет (Age ≥ 75 years)	2
D. Сахарный диабет (Diabetes mellitus)	1
S <sub>2</sub> . Острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака в анамнезе (Stroke or transient ischemic attack)	2
VASc. Сосудистые поражения – перенесенный инфаркт миокарда, или системный атеросклероз, или атеросклероз аорты; женский пол; возраст 65–74 года (Vascular: previous myocardial infarction, peripheral arterial disease or aortic plaque. Age. Sex category)	по 1



Таблица 2. Шкала оценки риска развития кровотечений HAS-BLED

Факторы риска	Балл
Артериальная гипертензия (систолическое АД > 160 мм рт. ст.)	1
Нарушенная функция печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение билирубина > 2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышенными АСТ/АЛТ > 3 раз от верхней границы нормы)	1
Нарушенная функция почек (диализ, трансплантация или креатинин $\geq$ 200 мкмоль/л)	1
Перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака	1
Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям (в том числе анемия)	1
Лабильное МНО (нестабильное/высокое или в терапевтическом диапазоне < 60% времени)	1
Возраст > 65 лет	1
Злоупотребление алкоголем или прием лекарств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, нестероидные противовоспалительные препараты)	1

4-й этап. Выбор между антагонистами витамина К и новыми пероральными антикоагулянтами  
 Данный вопрос подлежит обсуждению, поскольку речь идет о ФП неклапанной этиологии. Если бы у пациентки ФП развилась вследствие ревматического порока сердца либо ей был имплантирован искусственный механический клапан сердца, антикоагулянтная терапия ограничилась бы варфарином. В данном случае мы вправе выбирать между старыми и новыми антикоагулянтами. Главное, что заставляет нас сделать выбор в пользу новых пероральных антикоагулянтов (НПОАК), – отсутствие достижения целевого диапазона МНО на довольно высокой (10 мг) суточной дозе варфарина.

5-й этап. Выбор между новыми пероральными антикоагулянтами  
 С позиций современных рекомендаций пациентке К. может быть назначен любой из трех зарегистрированных в России по данному показанию НПОАК – дабигатран, ривароксабан или апиксабан. В любом случае при выборе препарата необходимо учитывать его преимущества, равно как и особые характеристики пациентов. Особенностью данной клинической ситуации является повышенный коронарный риск в связи с наличием инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе. Как известно, у пациентов, перенесших ИМ, даже через несколько месяцев сохраняется повышенная продукция тромбина, что в свою очередь может приводить к серьезным

ишемическим осложнениям [3]. Несмотря на то что на стандартной двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин + клопидогрел), назначаемой после острого коронарного синдрома (ОКС) или стентирования, достоверно снижается число ишемических событий, ежегодная частота ишемических осложнений у пациентов с ОКС в анамнезе остается достаточно высокой – 10% [4]. Недавно в России было зарегистрировано новое показание к применению ривароксабана – снижение риска сердечно-сосудистой смертности и повторных инфарктов при назначении в комбинации с аспирином и клопидогрелом после перенесенного ОКС с учетом результатов исследования ATLAS-ACS-TIMI 51 [5].

Что касается пациентов с ФП и давно перенесенным ИМ, как у нашей пациентки, в настоящее время помимо варфарина именно у ривароксабана имеется доказательная база лучшего профиля в отношении профилактики ишемических событий. К.-Н. Мак опубликовал в 2012 г. метаанализ, включавший результаты 28 рандомизированных клинических исследований по ксимелагатрану (в настоящее время препарат выведен с фармацевтического рынка), дабигатрану, ривароксабану и апиксабану с участием в общей сложности 138 948 пациентов [6]. Риск развития ИМ оказался достоверно выше в группах пациентов, получавших дабигатран (отношение рисков (ОР) 1,30; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,04–1,63;

$p = 0,021$ ) и достоверно ниже у пациентов, получавших ривароксабан (ОР 0,78; 95% ДИ 0,69–0,89;  $p < 0,001$ ). Для апиксабана риск развития ИМ оказался ниже, но для этого препарата не было достигнуто статистической достоверности. Несмотря на то что в анализируемых исследованиях пациенты получали различную сопутствующую терапию антиагрегантами и в разном проценте случаев, ингибиторы Ха-фактора (ривароксабан и в меньшей степени апиксабан), по-видимому, наиболее предпочтительны в сравнении с прямыми ингибиторами тромбина (частота ИМ на фоне приема ксимелагатрана также была выше, хотя и не достигала статистической значимости).

Ривароксабан выпускается в таблетках по 15 и 20 мг для приема внутрь, назначается один раз в сутки, не требует лабораторного мониторинга показателей гемостаза, что обеспечивает высокую приверженность пациентов лечению, в том числе на амбулаторном этапе. В немецком регистре пациентов с ФП [7, 8] после назначения больным с ФП ривароксабана, дабигатрана и варфарина через шесть месяцев продолжали прием 82, 67 и 42% пациентов соответственно, что продемонстрировало большую приверженность больных ривароксабану. Таким образом, однократный прием ривароксабана послужил дополнительным основанием для его назначения в данном клиническом случае. Итак, нашей пациентке при выписке был назначен ингибитор



ангиотензинпревращающего фермента в комбинации с индапамидом, статин, бета-блокатор и амиодарон. С учетом нормальной скорости клубочковой фильтрации в качестве антикоагулянта назначили ривароксабан в дозе 20 мг один раз в сутки, который она принимает до сих пор. Крупных и малых кровотечений не зарегистрировано.

6-й этап. Назначать ли аспирин в сочетании с антикоагулянтами при стабильном течении ишемической болезни сердца? Это еще один непростой вопрос, на который сегодня нет четкого ответа. В рекомендациях сказа-

но, что при стабильном течении ишемической болезни сердца и отсутствии обострений заболеваний, развивающихся на фоне атеросклероза, пациентам с ФП можно проводить монотерапию пероральными антикоагулянтами [1, 2]. Тем не менее согласно рекомендациям EHRA [9] при выборе в качестве НПОАК дабигатрана у пациентов с высоким коронарным риском (предпочтительно в меньшей дозе) его целесообразно комбинировать с аспирином. В то же время при назначении ривароксабана такой рекомендации нет, что, по-видимому, связано со свойствами ривароксабана уменьшать коронар-

ные риски. Именно поэтому мы не назначили нашей пациентке аспирин.

Итак, результаты исследований, которые позволили бы ответить на вопрос, какой из новых пероральных антикоагулянтов лучше и безопаснее, предпочтительнее в особых клинических ситуациях, отсутствуют. Поэтому каждый врач вправе использовать имеющиеся данные метаанализов и непосредственных сравнений, позволяющих принять взвешенное решение в каждой конкретной ситуации, когда необходима профилактика тромбоэмболий на фоне фибрилляции предсердий неклапанной этиологии. ☺

### Литература

1. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33. № 21. P. 2719–2747.
2. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий 2012 г. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Выпуск 2. М., 2012.
3. Merlini P.A., Bauer K.A., Oltrona L. et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction // Circulation. 1994. Vol. 90. № 1. P. 61–68.
4. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345. № 7. P. 494–502.
5. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 1. P. 9–19.
6. Mak K.H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials // BMJ. Open. 2012. Vol. 2. № 5.
7. Gelbricht V., Werth S., Koehler C. et al. Real Life Efficacy and Safety of Dabigatran for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation – First Results of the Prospective Noac Registry (NCT01588119) // Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012. Vol. 120. Abstr. 502.
8. Werth S., Koehler C., Gelbricht V. et al. Real Life Efficacy and Safety of Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation – First Results of the Prospective Noac Registry (NCT01588119) // Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012. Vol. 120. Abstr. 1156.
9. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // Europace. 2013. Vol. 15. № 5. P. 625–651.

### Prophylaxis of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillations and previous myocardial infarction

D.A. Napalkov, A.V. Zhilenko, A.A. Sokolova, V.A. Osadchaya

Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Dmitry Aleksandrovich Napalkov, dminap@mail.ru

Currently, selection of proper anticoagulant therapy for patients with non-valvular atrial fibrillation faces some problems. Score scales that were designed and successfully introduced into clinical practice to assess development of thromboembolic (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) and hemorrhagic (HAS-BLED) complications as well as high evidence-based level of clinical recommendations (European and Russian) help in substantiating administration of antithrombotic therapy. However, a question that bothers each physician and cardiologist dealing with atrial fibrillation about application of proper medications that best fit to a patient frequently remains unanswered. Thus, in the absence of head-to-head comparisons for oral anticoagulant drugs one should try to find solutions for newly appearing clinical situations by comparing different kinds of available data.

**Key words:** atrial fibrillation, thromboembolic complications, myocardial infarction, Xarelto