

Коморбидный больной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике

Скотников А. С.^{1,2}, Алгиян Е. А.², Сизова Ж. М.¹

Настоящая статья посвящена проблеме этиологии и патогенеза неклапанной формы фибрилляции предсердий у коморбидных, в т.ч. пожилых, больных с такими часто встречающимися заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа и хроническая болезнь почек. Авторы обсуждают механизмы взаимосвязи и взаимоотягощения фибрилляции предсердий и данных нозологий, а также указывают на необходимость комплексной защиты подобных пациентов (профилактика кардиоэмболического инсульта и прочих системных эмболических событий, снижение коронарного риска, улучшение прогноза, замедление прогрессирования почечной дисфункции, повышение приверженности к терапии и т.д.) посредством назначения адекватной антитромботической терапии, не теряющей эффективности и/или безопасности в условиях обилия болезней и вынужденной полипрагмазии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, коморбидность, пожилой возраст, не витамин К-зависимые оральные антикоагулянты, ривароксабан.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке АО "Байер". PP-XAR-RU-0621-1.

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ²АНО НИЦ коморбидной патологии "Рациональная медицина", Москва, Россия.

Скотников А. С.* — к.м.н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0003-4294-5814, Алгиян Е. А. — зав. терапевтическим отделением ГКБ № 81 (имени Вересаева)

г. Москвы, ORCID: 0000-0003-3288-5168, Сизова Ж. М. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-1242-7074.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
skotnikov.as@mail.ru

β-АБ — бета-адреноблокаторы, АГ — артериальная гипертензия, АТФ — аденозинтрифосфат, БА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГМЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОКС — острый коронарный синдром, ПОАК — не витамин К-зависимые оральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СД — сахарный диабет, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 26.10.2020

Рецензия получена 05.11.2020

Принята к публикации 11.11.2020



Для цитирования: Скотников А. С., Алгиян Е. А., Сизова Ж. М. Коморбидный больной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4178. doi:10.15829/1560-4071-2020-4178

A patient with atrial fibrillation and comorbidities in clinical practice

Skotnikov A. S.^{1,2}, Algiyan E. A.², Sizova Zh. M.¹

This article focuses on the etiology and pathogenesis of nonvalvular atrial fibrillation in patients with comorbidities such as coronary artery disease, heart failure, type 2 diabetes, and chronic kidney disease. The authors discuss the interconnection of atrial fibrillation and these diseases, and also note the need for protection of such patients (prevention of cardioembolic stroke and other systemic embolism, reduction of coronary risk, improvement of prognosis, slowing the progression of renal dysfunction, increasing medical adherence, etc.) by adequate anti-thrombotic therapy that does not lose effectiveness and/or safety in presence of multiple diseases and polypharmacy.

Key words: atrial fibrillation, comorbidity, old age, new oral anticoagulants, rivaroxaban.

Relationships and Activities. This publication was supported by Bayer (PP-XAR-RU-0621-1).

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ²Scientific-Research Center of Comorbid Pathology "Rational Medicine", Moscow, Russia.

Skotnikov A. S.* ORCID: 0000-0003-4294-5814, Algiyan E. A. ORCID: 0000-0003-3288-5168, Sizova Zh. M. ORCID: 0000-0002-1242-7074.

*Corresponding author:
skotnikov.as@mail.ru

Received: 26.10.2020 **Revision Received:** 05.11.2020 **Accepted:** 11.11.2020

For citation: Skotnikov A. S., Algiyan E. A., Sizova Zh. M. A patient with atrial fibrillation and comorbidities in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4178. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4178

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным и хорошо изученным нарушением сердечного ритма, на частоту возникновения которого способны влиять возраст, пол, хронические

интоксикации, физические нагрузки, оперативные вмешательства, а также кардиальная и экстракардиальная патология, исходно имеющаяся у больного. Благодаря совместной научно-исследовательской

и лечебной работе большого количества учёных и клиницистов на страницах ряда рекомендательных документов детально и доказательно освещены подходы к антиаритмической терапии, основанной на причинах возникновения и типе ФП, наличии структурной патологии сердца, концепциях контроля ритма и контроля частоты сердечных сокращений, а также на прочих параметрах пациента [1-3].

В отношении антитромботической терапии также выработан подход, который несколько последних лет гласит, что “вне зависимости от типа и продолжительности ФП, всем пациентам с факторами риска инсульта на неопределённо долгий срок должны быть назначены антикоагулянты” [4]. При неклапанной форме ФП или при клапанной ФП, ассоциированной с лёгкой степенью митрального стеноза, следует отдать предпочтение прямым пероральным антикоагулянтам или, как их еще называют, не-витаминок-зависимым оральным антикоагулянтам (ПОАК), а при ФП, обусловленной умеренным и тяжёлым митральным стенозом, а также при наличии имплантированных механических клапанов сердца, — антагонисту витамина К.

Ниши для назначения ПОАК с каждым годом становятся всё шире, так, с 2018г у пациентов с ФП, которым имплантирован биологический протез или выполнена реконструктивная операция на митральном клапане, использование ПОАК может быть допустимо, хотя данные о применении последних у этих категорий больных ограничены [5].

С другой стороны, ФП — это одно из заболеваний, информация о котором далеко не всегда однозначна, а механизмы развития которого у разных когорт пациентов зачастую обсуждаются в литературе с пометкой “патогенез не ясен до конца и требует дальнейшего изучения в клинических исследованиях”. Кроме того, если проанализировать реальную клиническую и амбулаторную практику, то окажется, что практически каждый, особенно, возрастной пациент, страдающий ФП, имеет сопутствующую патологию.

В дополнение к кардиологическим заболеваниям, выявленным в регистре РЕКВАЗА [6], включающем 1 тыс. кардиологических пациентов, в реальной клинической практике на этого же пациента дополнительно приходится ещё 3-4 экстракардиальных заболевания, влияющих на суммарный балл шкал CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED. Следовательно, пациенты с ФП нуждаются не только в обоснованном назначении антиаритмика и антикоагулянта, но и в аргументированном выборе ряда других медикаментов с учётом наличия у них большого количества аритмогенных факторов, электрической нестабильности сердца, а потому и высокой аритмической готовности.

Представляется интересным выявить, структурировать и обобщить имеющиеся данные об эпидемиологии и механизмах ФП на фоне отдельных комор-

бидных состояний. Таким образом, задачей настоящей статьи является рационализация фармакотерапии и конкретизация подходов к комплексному ведению коморбидных больных ФП.

В определении перечня сопутствующих состояний, тесно ассоциированных с ФП, для обзора в настоящей статье мы руководствовались собственными наблюдениями, подкрепляя их данными регистра ADVANCENTSM [7, 8]. В этом регистре в ходе многофакторного анализа 25268 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <40%, среди прочего, изучалась взаимосвязь распространённости ФП с рядом клинических параметров. Как следует из данного регистра, повышение распространённости ФП ассоциировано с кардиомиопатией вследствие поражения клапанного аппарата сердца, при этом из неклапанных причин ФП прямая связь прослеживается с классом ХСН, артериальной гипертензией (АГ) и возрастом пациента. Пол больного, а также наличие ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета (СД) 2 типа (СД 2) и гипертрофии миокарда ЛЖ (ГМЛЖ) достоверно не увеличивали частоту ФП.

Не менее отчётливо видно, что назначение гиполлипидемической терапии (ингибиторов ГМГ-КоА (редуктазы), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и бета-адреноблокаторов (β-АБ) способно уменьшать распространённость ФП. Адаптируя эти данные под реалии амбулаторной практики, можно говорить о том, что отсутствие назначения/низкая приверженность к терапии/неадекватный режим дозирования/недостаточно частое назначение возрастным “сосудистым” пациентам статинов, иАПФ, сартанов и β-АБ при АГ, дислипидемии и ХСН может повышать у них вероятность развития ФП.

Именно о влиянии АГ, ХСН, СД 2, ИБС, острого коронарного синдрома (ОКС) и постинфарктного кардиосклероза, а также зачастую сопровождающих их ожирения и хронической болезни почек (ХБП) на патогенез ФП и пойдёт речь далее.

ФП у больных ХСН

ФП может являться одновременно причиной и следствием ХСН. Так, у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, частота ФП, зарегистрированной на электрокардиограмме при поступлении, составляет 21% среди больных с сохранной и 17% пациентов с низкой ФВ [9]. У 2/3 больных с ХСН и сохранной ФВ в конечном итоге разовьётся ФП [10].

К механизмам развития ФП у больных ХСН относят 1) увеличение объёма предсердия (в силу механического растяжения или нарушения проводимости); 2) фиброз и ремоделирование предсердия (по причине наличия рубцовых изменений миокарда, дли-

тельной рефрактерности предсердий или длительного времени восстановления синусового узла); 3) воспаление и оксидативный стресс (фиброз, перегрузка клетки кальцием, усиление триггерной активности, предсердная тахикардия); 4) изменения в трансмембранных ионных токах (задержка деполяризации, предсердная тахикардия); 5) нейрогормональные изменения (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, активация симпатической нервной системы) [11].

Учитывая частое сочетание ХСН и ФП, ключевую роль ремоделирования сердца в патогенезе ФП, такие пациенты имеют более высокий риск смерти, обусловленный отсутствием фазы систолы предсердий с усугублением гемодинамических нарушений, а также усугублением диастолической дисфункции.

ФП у больных АГ

При многообразии причин для развития неклапанной формы ФП в последнее время в медицинской литературе всё чаще встречается термин “гипертоническая аритмия”, и это неспроста. Согласно эпидемиологическим данным, АГ с поражением органов-мишеней, в частности сердца, является не менее частой причиной развития ФП.

Так, при увеличении индекса массы миокарда ЛЖ на каждые 40 г/м^2 частота встречаемости ФП повышается в 1,45 раза, а наличие ГМЛЖ при некомпенсированной АГ увеличивает риск ФП в 3-4 раза. При этом прогрессирование поражения миокарда ухудшает ситуацию по нарушениям ритма, а именно: каждые дополнительные 4 мм утолщения стенки ЛЖ приводят к увеличению риска ФП на 28%. Декомпенсация АГ не менее пагубно отражается на ФП, увеличивая риск её возникновения в 2,15 раза у пациентов с дилатацией левого предсердия (ЛП). Развивающаяся при этом диастолическая дисфункция увеличивает риск ФП в 1,9 раза [12].

Механизм формирования аритмии (в т.ч. ФП) при АГ объединяет ряд патогенетических последовательностей со стороны как желудочков сердца, так и предсердий.

С одной стороны, длительное повышение артериального давления неминуемо приводит к ГМЛЖ и замедлению его релаксации, а гипертрофированные кардиомиоциты — это мощный фактор электрической гетерогенности миокарда, приводящей к желудочковым эктопиям.

С другой стороны, в связи с ГМЛЖ внутри него существенно повышается давление, что распространяется затем и на ЛП, которое увеличивается в размерах, способствуя появлению разнообразных суправентрикулярных нарушений ритма сердца. Важно отметить, что в миокарде предсердий кардиомиоциты не могут гипертрофироваться, они дистрофируются, и в результате в предсердиях возникает воспаление

(модификатор) и фиброз (доминирующий фактор), что лежит в основе гетерогенности проведения электрического импульса.

Некомпенсированные и далеко зашедшие случаи АГ с развитием концентрической (более тяжелой и неблагоприятной) ГМЛЖ включают дополнительные механизмы развития ФП, связанные с осложнениями АГ (застойная ХСН, диастолическая дисфункция ЛЖ и т.д.). Среди них: фиброз миокарда, снижение коронарного резерва, снижение систолической и диастолической функции, активация симпатической нервной системы и нейрогуморальных систем, повышение норадреналина и ангиотензина II, вазоконстрикция, активация гипертрофии и пролиферации, повышение уровня альдостерона, задержка жидкости и коллагенообразование.

В очередной раз следует обратить внимание на важность комплексного лечения коморбидного пациента. Доказано, что достижение целевых цифр артериального давления у больных АГ и ФП способствует уменьшению риска возникновения ФП: при дилатации ЛП в 1,8 раза; при ГМЛЖ в 1,2 раза; при диастолической дисфункции в 1,6 раза [13].

ФП у больных ИБС

Классической причиной ФП является ИБС. Коронарный атеросклероз (по данным коронарной ангиографии), прогрессируя с возрастом, присутствует у 18-46% больных ФП. Так, частота ФП у больных ОКС без подъёма сегмента ST составляет 6,4%, а у больных ОКС с подъёмом ST — 8%, при этом наиболее неблагоприятной в отношении развития ФП (15%) группой пациентов являются больные ОКС с подъёмом ST с невыполненной тромболитической терапией.

Механизмы, приводящие к появлению ФП при ИБС, несомненно, ассоциированы с тяжестью коронарного атеросклероза, приводящего к ишемии миокарда и последующей перегрузке миокарда кальцием. С точки зрения раннего назначения адекватной антиишемической терапии (β -АБ, органические нитраты, нитратоподобные препараты, кардиопротекторы) важно не забывать, что тканевая возбудимость миокарда присутствует уже на самых начальных стадиях его ишемии.

В результате возникающего острого голодания кардиомиоцитов активируются каналы калия, чувствительные к аденозинтрифосфату (АТФ), что приводит к ацидозу и гипоксии клеток сердца, а также к увеличению концентрации внеклеточных ионов калия. Гиперкалиемия и развивающаяся при этом деполяризация потенциала покоя мембран кардиомиоцитов приводят к снижению скорости проводимости и возбудимости тканей, а сокращение длительности потенциала действия способствует распространению возбуждения по миокарду, в т.ч. за пределы ишемических клеток.

Результат — макроциркуляция электрических импульсов, аномальный автоматизм сердечной мышцы и волны “re-entry”, которые встречаются в 95% случаев заживления тканей миокарда после инфаркта.

Дополнительным механизмом формирования ФП при ИБС является патогенетический путь развития ФП при АГ и ХСН: ишемия, некроз и фиброз, и ремоделирование миокарда ЛЖ с последующим ухудшением коронарной перфузии и ремоделированием ЛП, усугубляющимся на фоне высокого уровня С-реактивного белка, дисфункции эндотелия и оксидативного стресса.

ФП у больных ожирением и/или СД 2

Одним из наиболее значимых патогенетических паттернов при ожирении является нейрогуморальный. Пациенты, имеющие длительный стаж ожирения, характеризуются гиперсимпатикотонией и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Это приводит, с одной стороны, к увеличению общего периферического сосудистого сопротивления, с другой — к увеличению объема циркулирующей крови по общеизвестным механизмам. Следствием нейрогуморальных нарушений является формирование АГ, увеличение пред- и постнагрузки на миокард.

Дополнительное влияние оказывают анатомо-конституциональные особенности больных с выраженным ожирением, для которых характерно отложение жира в перикардиальной области, приводящее к нарушению диастолы обоих желудочков, высокое стояние диафрагмы за счет гипертрофии абдоминальной жировой ткани, а также ожирение грудной клетки, приводящее к ограничению экскурсии грудной клетки и увеличению внутригрудного давления. Кроме того, мощнейшим фактором нагрузки на миокард ЛЖ является разветвленная и увеличенная сеть периферических артерий, кровоснабжающих жировые отложения.

Существенное значение в патологии миокарда при ожирении придается альдостерону, гиперактивация которого лежит в основе двух главных патогенетических процессов. Во-первых — это один из механизмов атерогенеза — за счет развития дисфункции эндотелия, снижения биодоступности оксида азота, системного воспаления, гиперкоагуляции (стимуляция ингибитора активатора плазминогена) [14]. Во-вторых — механизм прогрессирующего фиброза миокарда (снижение плазменного уровня N-концевого пептида коллагена III типа, активации профибротического цитокина TGF-beta) и формирования ригидной стенки ЛЖ.

Таким образом, сердце у больного ожирением находится в крайне невыгодных гемодинамических условиях, т.к. перекачивает большой объем крови через увеличенную и “спазмированную” артериаль-

ную периферию, на фоне легочной гипертензии и нарушения диастолической функции ЛЖ. Следствием такой ситуации является быстрое ремоделирование сердца, причем особенностью при ожирении является почти обязательное ремоделирование его правых камер. Типичная эхокардиографическая картина при ожирении — это сочетание гипертрофированного ЛЖ с дилатацией обоих предсердий и правого желудочка, а также венозной легочной гипертензией.

Ожирение является одним из ключевых факторов развития СД, при котором ФП встречается вдвое чаще, чем у лиц без СД, и в три раза чаще, если больной в дополнение к СД страдает АГ. Таким образом, СД — это независимый фактор развития ФП, риск которой возрастает по мере увеличения декомпенсации показателей углеводного обмена. В связи с вышесказанным, ФП встречается у 4% больных СД, наблюдаемых в поликлинических условиях, и у 15% госпитализированных больных [15].

Как сказано ранее, к аритмогенным механизмам у пациентов с ожирением и СД 2 типа относятся: высокое стояние диафрагмы, повышение давления в грудной клетке, повышение давления в малом круге кровообращения и дилатация правых камер сердца, а также избыточное депонирование жира в предсердной перегородке и в ушках предсердий (в норме жировой ткани там практически нет, а увеличение объема жировой ткани сопряжено с повышением риска развития ФП на 40%).

Развитию ФП значимо способствует уменьшение синтеза и секреции в коронарный кровоток адипонектина и аденомедуллина, приводящий к недостаточной кардиопротекции, вазодилатации, а также снижению противовоспалительного и антиатерогенного эффекта на фоне повышенной экспрессии резистина, увеличения содержания эндотелина-1, уменьшения инсулиночувствительности и нарастания провоспалительного эффекта и эндотелиальной дисфункции.

Непосредственный аритмогенный эффект на ткань предсердий оказывает повышенная продукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α) и хемокинов (моноцитарный хемотаксический протеин-1), способствующих усугублению коронарного атеросклероза и нестабильности бляшки.

Развивающееся асептическое воспаление сопровождается липотоксичностью, гиперкоагуляцией, апоптозом миокардиоцитов, митохондриальной недостаточностью и изменением активности внутренней автономной нервной системы сердца, что повышает предрасположенность к нарушениям ритма.

Кроме механизмов структурного ремоделирования сердца и запуска патогенетического варианта развития ФП, однотипного с ХСН, ИБС и АГ, при ожирении и СД 2 существует и дополнительный элек-

трофизиологический механизм ремоделирования сердца, который очень плотно связан с ионами кальция (Ca^{++}).

Цепочка такова, что в результате нарушения фосфоинозитолового обмена мембраны сарколеммы последовательно возникают нарушение внутриклеточного обмена кальция Ca , изменение Ca -АТФ-азы саркоплазматического ретикулума, снижение активности Na/K -АТФ-азы сарколеммы, дисбаланс между Na/K -АТФ-азой, Na/Ca - и Na/H -обменами и снижение способности митохондрий аккумулировать ионы Ca . Колебания уровня Ca и Na на фоне гипергликемии и гиперинсулинемии провоцируют “оглушение” миокарда и снижение его сократительных возможностей.

Таким образом, на фоне СД у пациентов с предпосылками для развития ФП в выигрышном свете предстают верапамил (при этом несколько уменьшая эффективность метформина, назначенного для коррекции углеводных нарушений), а также иАПФ (лизиноприл, периндоприл) и БРА, сартанов (телмисартан, олмесартан), которые в качестве “upstream” (заградительной, препятствующей) терапии должны назначаться при СД как можно раньше — задолго до возникновения электрофизиологических нарушений.

ФП у больных ХБП

ХБП является мощнейшим триггером для развития ФП, которая встречается у 18% пациентов с патологией почек, в т.ч. у 25% пациентов в возрасте старше 70 лет. Вероятность развития пароксизма ФП значительно (на 32% и 57%, соответственно) увеличивается при III (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30–59 мл/мин/1,73 м²) и IV–V (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) стадиях ХБП, а также во время сеанса гемодиализа [16].

Учитывая, что ХБП присуще системное воздействие на организм, причинами для повышения риска пароксизмов ФП у больных ХБП, с одной стороны, служат прогрессирующее снижение СКФ, ухудшение фильтрационной функции почек, которое может наблюдаться и при нормальных показателях СКФ под воздействием ряда медикаментов (например, антагонистов витамина К), электролитные нарушения, микроальбуминурия, повышение С-реактивного белка (увеличение риска ФП в 3,8 раза), а также повышение уровня мозгового натрийуретического пептида (повышение риска ФП в 2,65 раза). С другой стороны, существуют общие механизмы фиброгенеза в почечной ткани и в миокарде ЛП, а потому ХБП всегда связана со вторичным ремоделированием сердечно-сосудистой системы с изменением геометрических и функциональных характеристик, а также АГ, метаболическими расстройствами и анемией.

Зная механизмы проаритмического действия ХБП, становится ясной профилактическая роль иАПФ (рамиприл, фозиноприл) и БРА (телмисартан, валсартан, ирбесартан), которые, являясь мощными

нефропротекторами, при длительной терапии могут снижать частоту возникновения ФП как при начальных проявлениях ХБП, так и при её терминальной стадии [17].

Антикоагулянтная терапия при ФП в условиях коморбидности

Учитывая широкую распространённость явлений-сателлитов коморбидности (старение населения, “хрупкость” пациентов, низкая приверженность к лечению, полипрагмазия, бесконтрольный приём медикаментов, медицинская неосведомлённость населения и т.д.), тактика выбора антикоагулянта для длительного приёма больным ФП с сочетанной патологией должна быть направлена в сторону современного, универсального препарата с высокими показателями эффективности и безопасности, с минимальным количеством межлекарственных взаимодействий, а также с предсказуемым и управляемым действием, который удобно назначать даже самым неопытным врачам и принимать даже самым некоммуникабельным пациентам.

Из всех современных пероральных антикоагулянтов, которые уже имеются на рынке Российской Федерации (дабигатран, ривароксабан, апиксабан), следует особенно отметить селективный ингибитор фактора свёртывания крови Ха — ривароксабан (Ксарелто®). В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ROCKET-AF ривароксабан рекомендовал себя в качестве перорального антикоагулянта при ФП с благоприятным профилем эффективности и безопасности в условиях коморбидности и полипрагмазии в различных клинических ситуациях, в т.ч. у лиц пожилого возраста и у пациентов, страдающих АГ, ИБС, ХСН, СД 2, перенесших транзиторную ишемическую атаку или острое нарушение мозгового кровообращения, а также имеющих высокие коронарные риски как при сохранной функции почек, так и на фоне снижения СКФ [18].

Снижение почечной функции у коморбидных больных зачастую обусловлено кардиоренальным синдромом ввиду атеросклероза, АГ, СД 2 и ХСН, а потому часто встречается, в т.ч. у пациентов с ФП. Следовательно, выбор ПОАК, среди прочего, должен предполагать отсутствие отрицательного влияния препарата на почечную функцию. С этой целью в ретроспективном анализе медицинской документации пожилых пациентов с ФП (n=6670, средний возраст 73 года) произведено сравнение трёх ПОАК с варфарином с точки зрения их влияния на такие почечные исходы, как снижение СКФ на 30%, удвоение уровня креатинина в сыворотке, острое повреждение почек (определялось как госпитализация или посещение отделения неотложной помощи с диагнозом острой почечной недостаточности в качестве основного или сопутствующего) и почечная недоста-

точность (определялась как СКФ <15 мл/мин/1,73 м², а также проведение трансплантации почки или долгосрочного гемодиализа). В итоге, в группе ривароксабана риски 30% снижения СКФ, а также удвоения сывороточного креатинина и острого повреждения почек были ниже в сравнении с варфарином [19]. Таким образом, риск снижения функции почек у пожилых коморбидных пациентов с ФП был достоверно ниже на фоне лечения ривароксабаном, чем на терапии варфарином, что нашло отражение в обновленной версии рекомендаций АНА/АСС/НРС [20].

Результаты РКИ ROCKET AF позднее подтвердились в наблюдательном (неинтервенционном) исследовании XANTUS [21], продемонстрировавшем высокий профиль эффективности и безопасности ривароксабана не только в РКИ, но и в условиях реальной клинической практики.

Важно подчеркнуть, что, несмотря на расхожее мнение о кардиоэмболическом инсульте и тромбозах легочной артерии (ТЭЛА) как основных фатальных и инвалидирующих осложнениях ФП, у этих больных не менее часто встречаются события атеросклеротического и гемодинамического происхождения. Так, согласно метаанализу, включавшему в себя данные о 6206 пациентах из 4 РКИ ПОАК, у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, большая часть смертей была обусловлена не инсультами или кровотечениями, а осложнениями со стороны различных заболеваний сердца и, прежде всего, со стороны ИБС и ХСН [22].

Представляется очень важным оценивать риски коронарных событий у пациентов с ФП (особенно у лиц пожилого и старческого возраста). Разработанная и валидизированная шкала 2МАСЕ, предназначенная для оценки риска развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ФП, даёт врачу эту превентивную возможность. Составляющими данной шкалы являются ХСН с ФВ ЛЖ ≤40% (1 балл), возраст ≥75 лет (2 балла), метаболический синдром (2 балла), перенесенный ранее инфаркт миокарда и/или реваскуляризация миокарда (1 балл), а также тромбоз эмболические осложнения в анамнезе (1 балл). Риск развития тяжелого осложнения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ФП считается высоким при 3 и более баллах [23].

Таким образом, у среднестатистического российского пациента старческого возраста с метаболическим синдромом или инфарктом миокарда в анамнезе, даже при отсутствии тяжёлой ХСН или перенесенных тромбоз эмболических событий, имеет место высокий риск сердечно-сосудистых событий. Большое число подобных пациентов, необходимость оценки у них коронарных рисков, а также удобство применения шкалы 2МАСЕ в реальной клинической практике сделали её широко востребованной и популярной.

Совершенно очевидно, что для снижения сердечно-сосудистого риска данным пациентам требуются комплексные лечебно-профилактические меры, включающие в себя изменение образа жизни, физической активности и питания, а также рациональная гипотензивная, гиполипидемическая, антиишемическая, гипогликемическая и антитромботическая терапия, — целесообразность назначения которой не вызывает сомнений в силу палитры прогностических, органопротекторных и иных плейотропных эффектов. В свою очередь, возникает вопрос о способности прямых оральных антикоагулянтов, назначаемых пациентам с ФП для профилактики инсульта, влиять не только на частоту тромбоз эмболических, но и на риски коронарных событий.

Ответ на этот вопрос дали результаты ряда клинических исследований с участием ПОАК, обобщенные в метаанализах Mak KH, et al. (28 РКИ, 138948 пациентов) [24], Loke YK, et al. (27 РКИ, >100 тыс. пациентов) [25] и Chatterjee S, et al. (9 РКИ, 53827 пациентов) [26], продемонстрировавших у пациентов с различными показаниями значимое (на 18-22%) снижение риска развития инфаркта миокарда и/или ОКС на терапии ривароксабаном в сравнении с препаратами контроля. Таким образом, наличие у ривароксабана данных о снижении риска инфаркта миокарда/ОКС могут стать одним из критериев выбора данного ПОАК для коморбидного больного ФП.

Неоспоримыми текущими прикладными преимуществами ривароксабана являются: а) сохранение профиля эффективности и безопасности при различных клинических состояниях, сопровождающих неклапанную форму ФП; б) однократный режим приёма вместе с едой, способствующий повышению до 100% биодоступности препарата и повышению приверженности лечению среди забывчивых, возрастных или не желающих “принимать лекарства горстями” пациентов; в) небольшой размер таблетки и способность к ее измельчению и растворению в воде, позволяющие принимать медикамент без трудностей при глотании; г) удобство назначения и дозирования препарата в зависимости от СКФ (клиренса креатинина), т.е. без учета возраста, пола, массы тела; д) отсутствие необходимости в лабораторном контроле гемостазиограммы; е) минимум межлекарственных взаимодействий; ж) удобная отмена за короткий период перед хирургическими операциями и инвазивными методиками, требующими прерывания предшествующей антикоагулянтной терапии.

В настоящее время ривароксабан в различных дозах зарегистрирован с целью профилактики инсульта и системной тромбоз эмболии у пациентов с неклапанной ФП, лечения тромбоза глубоких вен и ТЭЛА и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен и ТЭЛА, для применения у пациентов с ИБС и у пациентов после ОКС, в соответствии с формулировкой показаний в инструкции. Однако научные исследова-

ния ривароксабана, в которых открываются и доказываются его новые свойства и преимущества, продолжают в области онкокардиологии, когнитивных нарушений и т.д., официальные показания для его применения постепенно расширяются и пополняются новыми нозологиями. Всё это трудоёмкий, затратный и длительный процесс, но уже сейчас ривароксабан входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств для медицинского применения на территории Российской Федерации, доступен для выписки по льготе, широко представлен в аптеках и всё более востребован среди принимающих его пациентов. Данные наблюдательного исследова-

ния показали, что приверженность пациентов к терапии ривароксабаном в реальной клинической практике составляет 96% [27], что может являться отражением не только субъективного доверия к препарату, но и, прежде всего, высокого профиля его безопасности в отношении развития клинически значимых геморрагических событий и досаждающих кровотечений, которые зачастую служат поводом для внепланового обращения коморбидного больного к врачу с просьбой изменить проводимую терапию.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке АО “Байер”. PP-XAR-RU-0621-1.

Литература/References

- Clinical recommendations for electrophysiological studies, catheter ablation, and implantable antiarrhythmic devices. All-Russian scientific society of specialists in clinical electrophysiology, arrhythmology and pacing (VNOA). Developed by A. Sh. Revishvili et al. 3rd ed., add. and revised, Moscow: MAKS Press. New edition. 2013. 595 p. (In Russ.) Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА). Разраб.: А.Ш. Ревишвили (рук.) и др. 3-е изд., доп. и перераб. М.: МАКС Пресс. Новая ред. 2013. 595 с. ISBN: 978-5-317-04477-0.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al., ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(28):2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Shubik SE, Medvedev MM, Revishvili ASH, et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation (recommendations of the RKO, INEA, ACC). All-Russian scientific society of specialists in clinical electrophysiology, Arrhythmology and pacing, 2017. (In Russ.) Шубик Ю.В., Медведев М.М., Ревишвили А.Ш. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий (Рекомендации РКО, ВНОА, ACCX). Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, 2017. ISBN 978-5-9500922-0-6. https://vnoa.ru/upload/Recommendation_2017_30_10_2017_HR.pdf.
- January CL, Wann S, Alpert J, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(21):e1-76. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.022.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara T, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39(16):1330-1393. doi:10.1093/eurheartj/ehy136.
- Boyrtsov SA, Yakushin SS, Martsevich SYu, et al. Outpatient register of cardiovascular diseases in the Ryazan Region (RECVASA): principal tasks, experience of development and first results. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(1):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр сердечно-сосудистых заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(1):4-14. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-1-4-14.
- Hanna IR, Heeke B, Bush H, et al. The relationship between stature and the prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8):1683-8. doi:10.1016/j.jacc.2005.11.068.
- Hanna IR, Heeke B, Bush H. Lipid-lowering drug use is associated with reduced prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Heart Rhythm*. 2006;3(8):881-6. doi:10.1016/j.hrthm.2006.05.010.
- Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):76-84. doi:10.1016/j.jacc.2005.09.022.
- Zakeri R, Chamberlain AM, Roger VL, Redfield MM. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation*. 2013;128(10):1085-93. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001475.
- Cheng M, Lu X, Huang J, et al. The prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure with a preserved and reduced left ventricular function: insights from a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(12):1317-22. doi:10.1002/ehf.1187.
- Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. *J Hypertens Suppl*. 1991;9(2):S3-8; discussion S8-9. doi:10.1097/00004872-199112002-00002.
- Kohara K, Zhao B, Jiang Y, et al. Relation of left ventricular hypertrophy and geometry to asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertension. *Am J Cardiol*. 1999;83(3):367-70. doi:10.1016/s0002-9149(98)00870-4.
- Ruano M, Silvestre V, Castro R, et al. Morbid obesity, hypertensive disease and the renin-angiotensin-aldosterone axis. *Obes Surg*. 2005;15(5):670-6. doi:10.1381/0960892053923734.
- Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2005;105(3):315-8. doi:10.1016/j.ijcard.2005.02.050.
- Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J*. 2009;158(4):629-36. doi:10.1016/j.ahj.2009.06.031.
- Lin TT, Yang YH, Liao MT, et al. Primary prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *Kidney Int*. 2015;88(2):378-85. doi:10.1038/ki.2015.96.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J. ROCKET AF Investigators. Xarelto versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
- Yao X, Tangri N, Gersh B, et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(21):2621-2632. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1087.
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125-e151. doi:10.1161/CIR.0000000000000665.
- Kirchhof P, Radaideh DM, Young-Hoon Kim MD. Global Safety Analysis of Rivaroxaban: A Pooled Analysis of the Global Prospective, Observational XANTUS Program. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(2):141-153. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.058.
- Gómez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernández A-I, et al. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(23):2508-2521. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.944.
- Pastori D, Farcomeni A, Poli D, et al. Cardiovascular risk stratification in patients with non-valvular atrial fibrillation: the 2MACE score. *Intern Emerg Med*. 2016;11(2):199-204. doi:10.1007/s11739-015-1326-1.
- Mak KH. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. doi:10.1136/bmjopen-2012-001592.
- Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(4):707-17. doi:10.1111/bcp.12376.
- Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, et al. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coron Artery Dis*. 2013;24(8):628-35. doi:10.1097/MCA.0000000000000031.
- Camm AJ, Amarenco P, Haas S, et al. XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1145-53. doi:10.1093/eurheartj/ehv466.