

ОСОБЕННОСТИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. МОЖНО ЛИ СДЕЛАТЬ ЛЕЧЕНИЕ БЕЗОПАСНЫМ?

И.В. Зотова*, Д.А. Затеищиков

Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации.
121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, дом 21

Особенности анти тромботической терапии у больных с артериальной гипертензией. Можно ли сделать лечение безопасным?

И.В. Зотова*, Д.А. Затеищиков

Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации. 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, дом 21

Наличие артериальной гипертензии (АГ) является веским основанием для постановки вопроса о необходимости применения анти тромботических препаратов. Вместе с этим, повышение артериального давления ассоциировано с увеличением риска развития геморрагических осложнений. Обсуждают возможные способы минимизации геморрагического риска у различных групп больных АГ, которые нуждаются в приеме анти тромботических препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, ацетилсалициловая кислота, варфарин, атеротромбоз.

РФК 2011;7(2):219-226

Peculiar properties of antithrombotic therapy in patients with arterial hypertension. Is it possible to do the treatment safe?

I.V. Zotova*, D.A. Zateyshchikov

Teaching and Research Medical Center, Department of Affairs of the President of Russian Federation. Timoshenko ul. 21, Moscow, 121359 Russia

Arterial hypertension (HT) is a reason for raising a question about need for antithrombotic therapy. At the same time, increased blood pressure associated with an increased risk of hemorrhagic complications. Possible ways to minimize the hemorrhagic risk in different groups of hypertensive patients who need in antithrombotic therapy are discussed.

Key words: arterial hypertension, atrial fibrillation, acetylsalicylic acid, warfarin, atherothrombosis.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(2):219-226

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): irinazotova@bk.ru

Введение

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в современном мире крайне высока. По данным ВОЗ, повышение артериального давления (АД) является наиболее важной обратимой причиной преждевременной смерти во всем мире [1]. В патогенезе развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с АГ часто лежат тромбозы и тромбоемболии. В настоящее время доказано, что применение анти тромботических препаратов у больных АГ эффективно предотвращает развитие ССО. К сожалению, анти тромботическая терапия сопровождается некоторым увеличением риска развития кровотечений. Более того, сам факт наличия у больного АГ может повышать геморрагический риск. Таким образом, АГ, с одной стороны, повышает риск развития тромботических и тромбоемболических осложнений, а с другой — увеличивает риски анти тромботического лечения. В статье обсуждаются возможные пути решения данной проблемы.

Тактика анти тромботической терапии у больных с АГ без фибрилляции предсердий

Больные без клинических признаков атеросклероза.

Целесообразность назначения анти тромботических препаратов пациентам с АГ, не имеющим клинических признаков атеросклероза, вызывает оживленную дискуссию. С одной стороны, повышение АД является одним из основных факторов риска геморрагического инсульта и этот риск еще больше повышается на фоне приема анти тромботических препаратов. С другой стороны, в ряде крупных рандомизированных исследований по первичной профилактике установлено, что прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) сопровождается снижением риска развития ССО.

В крупном проспективном международном исследовании HOT, в которое были включены более 19 000 больных, специально анализировали эффективность и безопасность назначения ацетилсалициловой кислоты у больных АГ. Было убедительно показано, что эффективность АСК (75 мг в день) зависит от степени исходного повышения АД. Наибольшее снижение сердечно-сосудистого риска зарегистрировано у больных с тяжелой АГ [2]. Результаты этого фундаментального исследования легли в основу современных рекомендаций по лечению больных АГ.

Сведения об авторах:

Зотова Ирина Вячеславовна — к.м.н., ассистент кафедры кардиологии и общей терапии УНМЦ УД П РФ

Затеищиков Дмитрий Александрович — д.м.н., профессор той же кафедры

Согласно национальным рекомендациям по ведению больных с АГ, низкие дозы АСК (75-150 мг в день) для первичной профилактики показаны пациентам старше 50 лет с умеренным повышением уровня креатинина или с очень высоким риском развития ССО. Критериями очень высокого риска являются сочетание АГ 3 степени (АД $\geq 180/110$ мм рт.ст.) с одним и более факторами риска, сочетание АГ 3 степени с сахарным диабетом или поражением органов-мишеней, а также сочетание АГ (любая степень повышения АД) с ассоциированными клиническими состояниями. Согласно этому документу, для минимизации риска развития геморрагического инсульта начинать терапию АСК можно только при адекватном контроле АД (<140/90 мм рт.ст.) [3].

Удобная схема оценки баланса пользы и риска от терапии АСК у больных АГ, не имеющих клинических признаков атеросклероза, предложена коллегами из Американской рабочей группы по профилактическим мероприятиям [4]. В основу этих рекомендаций положены результаты нескольких мета-анализов. Один из них включал данные о 51 342 женщинах и 44 114 мужчинах, принимавших АСК в дозах от 75 до 500 мг в день [5]. Установлено, что эффективность АСК различается в зависимости от пола. Прием АСК у женщин сопровождался статистически достоверным снижением риска развития инсульта (отношение шансов [ОШ] 0,76; доверительный интервал [ДИ] 0,63-0,93), при этом не выявлено влияния терапии АСК на риск развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистую смертность. Прием АСК у мужчин сопровождался статистически достоверным снижением риска развития инфаркта миокарда (ОШ 0,68; ДИ 0,54-0,86) и не выявлено влияния на риск развития инсульта и сердечно-сосудистую смертность. Прием АСК не оказывал влияния на общую смертность ни у женщин, ни у мужчин. Согласно данным этого мета-анализа, прием АСК сопровождался увеличением риска развития желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) и у мужчин (ОШ 1,72; ДИ 1,35-2,20)

и у женщин (ОШ 1,68; ДИ 1,13-2,52). А риск развития геморрагического инсульта достоверно повышался только у мужчин (ОШ 1,69; ДИ 1,04-2,73). Причины половых различий в эффективности и безопасности терапии АСК до сих пор неясны. Возможным объяснением могут служить различия по частоте инфарктов и инсультов у мужчин и женщин, особенности метаболизма АСК, а также большая встречаемость резистентности к АСК среди женщин.

Исходя из этих данных, согласно рекомендациям Американской рабочей группы по профилактическим мероприятиям [4], перед принятием решения о целесообразности терапии АСК у женщин необходимо оценить риск развития инсульта и серьезных кровотечений (в основном из желудочно-кишечного тракта), а у мужчин – риск развития инфаркта миокарда и суммарный риск ЖКК и геморрагического инсульта. Для оценки риска развития инфаркта миокарда и инсульта предложено использовать принятые стратификационные схемы [6,7], разработанные на основании данных Фремингемского исследования.

Установлено, что с увеличением возраста больного существенно возрастает геморрагический риск. В табл. 1 представлены данные о количестве геморрагических осложнений у мужчин разного возраста, принимающих АСК, и ожидаемое число предотвращенных инфарктов миокарда. Геморрагический риск рассчитан на основании анализа данных о больных, не принимающих постоянно другие нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), не имеющих симптомов поражения желудка и язвенной болезни в анамнезе.

Из этой таблицы видно, что у мужчин 45-59 лет целесообразно назначать АСК, если 10-летний риск ИБС $\geq 4\%$, так как в этом случае мы ожидаем предотвращения 12,8 инфарктов на 1000 пролеченных больных, а суммарный риск развития ЖКК и геморрагического инсульта в этой возрастной группе составляет 9 случаев на 1000 пролеченных больных. Аналогично для мужчин 60-69 лет и 70-79 лет польза терапии АСК пре-

Таблица 1. Эффективность терапии АСК и риск развития геморрагических осложнений у мужчин [по 8]

Ожидаемое число кровотечений на 1000 пролеченных больных, n			
	Возраст 45-59 лет	Возраст 60-69 лет	Возраст 70-79 лет
ЖКК	8	24	36
Геморрагический инсульт	1	1	1
Ожидаемое число предотвращенных инфарктов миокарда на 1000 больных, n			
10-летний риск ИБС	Возраст 45-59 лет	Возраст 60-69 лет	Возраст 70-79 лет
1-3%	3,2-9,6	3,2-9,6	3,2-9,6
4-8%	12,8-25,6	12,8-25,6	12,8-25,6
9-11%	28,8-35,2	28,8-35,2	28,8-35,2
12-20%	38,4-64	38,4-64	38,4-64

ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение

Таблица 2. Эффективность терапии АСК и риск развития геморрагических осложнений у женщин [по 8]

Ожидаемое число кровотечений на 1000 пролеченных больных, n			
	Возраст 45-59 лет	Возраст 60-69 лет	Возраст 70-79 лет
ЖКК	4	12	18
Ожидаемое число предотвращенных инсультов на 1000 больных, n			
10-летний риск инсульта	Возраст 55-59 лет	Возраст 60-69 лет	Возраст 70-79 лет
1-2%	1,7-3,4	1,7-3,4	1,7-3,4
3-7%	5,1-11,9	5,1-11,9	5,1-11,9
8-10%	13,6-17	13,6-17	13,6-17
11-20%	18,7-34	18,7-34	18,7-34

ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение

вышает риск осложнений, если 10-летний риск ИБС составляет $\geq 9\%$ и $\geq 12\%$, соответственно. В настоящее время нет достаточного количества данных для принятия обоснованного решения о назначении АСК мужчинам в возрасте 80 лет и старше. Мужчинам моложе 45 лет не рекомендовано назначать АСК с целью первичной профилактики.

В табл. 2 представлены данные по эффективности и безопасности приема АСК у женщин. Геморрагический риск также рассчитан на основании анализа данных о больных, не принимающих постоянно другие НПВС, не имеющих симптомов поражения желудка и язвенной болезни в анамнезе. Польза от такой терапии превышает риск осложнений при 10-летнем риске инсульта $\geq 3\%$ у женщин в возрасте 55-59 лет, $\geq 8\%$ в возрасте 60-69 лет, и $\geq 11\%$ в возрасте 70-79 лет. Женщинам моложе 55 лет не рекомендовано назначать АСК с целью первичной профилактики. Для решения вопроса о целесообразности такой терапии у женщин ≥ 80 лет нет достаточного числа данных.

Больные с клиническими проявлениями атеросклероза.

У больных АГ, имеющих клинические признаки атеросклероза, показания к антитромботической терапии определяются типом атеросклеротического поражения (ИБС, периферический атеросклероз, перенесенный инсульт и т.д.) и течением заболевания (наличие обострения, например острый коронарный синдром (ОКС), инсульт и прочие или стабильные проявления атеросклероза). В данной статье мы не будем подробно описывать режимы антитромботического лечения у таких больных. Данная информация представлена в Национальных рекомендациях по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза и Национальных рекомендациях по лечению больных с ОКС [4,9]. Следует отметить только одно основное положение: у всех больных АГ, независимо от типа атеросклеротического поражения, а соответственно, независимо от типа и режима антитромботического лечения, для снижения риска развития ге-

моррагического инсульта антитромботическую терапию следует начинать после стабилизации уровня АД.

Способы минимизации риска развития геморрагических осложнений.

Основным антитромботическим препаратом, назначаемым больным АГ без фибрилляции предсердий (ФП) с целью первичной или вторичной профилактики, является АСК. Среди серьезных кровотечений, ассоциированных с терапией АСК, ведущее место занимают ЖКК и геморрагический инсульт. Очевидна нецелесообразность использования АСК для предотвращения ишемического инсульта, если цена этого лечения – развитие геморрагического инсульта. Также в целом ряде мета-анализов, включающих более 30 000 больных, доказана роль кровотечений как фактора риска смерти у пациентов с ОКС [10]. В настоящее время нет универсальной шкалы комплексной оценки геморрагического риска у больных АГ. Однако не вызывает сомнений утверждение, что адекватный контроль АД позволяет снизить этот риск. Подтверждение этому факту получено в результате анализа данных крупного американского регистра по острому коронарному синдрому CRUSADE [11]. Разработанная авторами шкала оценки риска развития кровотечений включает уровень систолического артериального давления (табл. 3).

По сумме баллов риск оценивается как очень низкий (≤ 20 баллов по шкале, что соответствовало частоте крупных кровотечений во время госпитализации, равной 3,1%), низкий (21-30 баллов, частота крупных кровотечений во время госпитализации 5,5%), умеренный (31-40 баллов, частота кровотечений 8,6%), высокий (41-50 баллов, частота кровотечений 11,9%) и очень высокий (>50 баллов, частота кровотечений 19,5%). Таким образом, адекватный контроль АД у больных позволяет снизить геморрагический риск. Шкала GRUSADE дает возможность сделать и еще один важный вывод. С точки зрения риска кровотечения, слишком интенсивное снижение АД даже более опасно (!), чем повышение давления >180 мм рт.ст. Иначе говоря, воз-

Таблица 3. Шкала оценки геморрагического риска у больных с острым коронарным синдромом (данные регистра CRUSADE [11])

Показатель	Интервал значений	Баллы
Исходный гематокрит, %	<31	9
	31-33,9	7
	34-36,9	3
	37-39,9	2
	≤40	0
Клиренс креатинина	≤15	39
	>15-30	35
	>30-60	28
	>60-90	17
	>90-120	7
	>120	0
Частота сердечных сокращений (уд/ мин)	≤70	0
	71-80	1
	81-90	3
	91-100	6
	101-110	8
	111-120	10
Пол	Мужской	0
	Женский	8
Признаки застойной сердечной недостаточности	Нет	0
	Да	7
Сосудистые заболевания в анамнезе (периферический атеросклероз, НМК)	Нет	0
	Да	6
Сахарный диабет	Нет	0
	Да	6
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	≤90	10
	91-100	8
	101-120	5
	121-180	1
	181-200	3
>201	5	

НМК – нарушение мозгового кровообращения

действуя на АД при ОКС, надо постараться не переусердствовать.

Вторым важнейшим способом снижения риска кровотечений у больных АГ является использование минимальных доз АСК. Хорошо доказанным является тот факт, что использование так называемых низких доз АСК (75-162 мг в день) не уступает в эффективности и значительно превышает по безопасности режим приема высоких доз АСК [12]. Однако прием АСК даже в низких дозах увеличивает риск поражения желудочно-кишечного тракта и развития кровотечений в 2-4 раза по сравнению с плацебо. При этом применение кишечнорастворимых форм АСК не способно уменьшить число таких осложнений. Единственным эф-

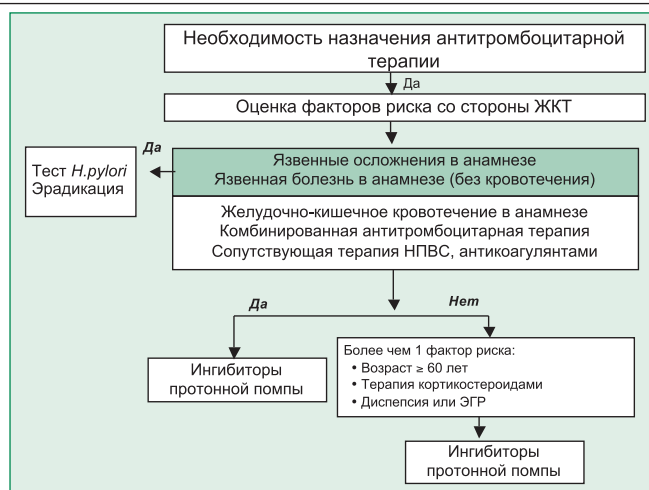


Рисунок 1. Показания для назначения ингибиторов протонной помпы [по 15]

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, НПВС — нестероидные противовоспалительные препараты, ЭГР — эзофаго-гастральный рефлюкс

фективным средством снижения риска является использование минимальных из этих низких доз. Например, у пожилых больных прием АСК в дозах 75, 150 и 300 мг сопровождался увеличением риска ЖКК в 2,3, 3,2 и 3,9 раз, соответственно, при этом доза 75 мг не уступала по эффективности большим дозам АСК [13]. Полученные к настоящему моменту данные говорят о том, что для длительного лечения больных с АГ с целью первичной или вторичной профилактики (но вне периода обострения) целесообразно выбирать дозу АСК от 75 до 81 мг в день. Такой режим дозирования позволяет минимизировать геморрагический риск без потери эффективности [14]. В настоящий момент на российском фармацевтическом рынке только один препарат АСК, кардиомагнил (75 мг), содержит дозу, рекомендованную для лечения стабильных пациентов.

В целом ряде клинических ситуаций, помимо использования минимальной из эффективных доз АСК (75 мг в день), требуется дополнительный прием гастропротекторов (ингибиторов протонного насоса) [14]. Показания для назначения препаратов этой группы отражены на рис. 1. Если показанием для назначения ингибиторов протонной помпы является двойная антитромбоцитарная терапия (АСК+клопидогрел), предпочтение следует отдавать пантопразолу. Это связано с тем, что наиболее широко применяемый в нашей стране омепразол уменьшает эффективность клопидогрела за счет фармакодинамических взаимодействий.

Тактика антитромботической терапии у пациентов с АГ и ФП

Сочетание АГ с ФП значительно увеличивает риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Риск смерти при ФП в 2 раза выше, чем при сохраняющемся синус-

Таблица 4. Шкала CHA₂DS₂-VASc (модифицированная бирмингемская схема)

Фактор риска	Баллы
Застойная сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст ≥75 лет	2
Сахарный диабет	1
Предшествующие инсульт, транзиторная ишемическая атака или тромбоэмболии	2
Инфаркт миокарда в анамнезе, облитерирующий атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1

совом ритме. Около 20% всех ишемических инсультов является осложнением ФП [16]. Назначение анти-тромботических препаратов позволяет значительно снизить риск развития ТЭО. Наиболее эффективными препаратами являются непрямые антикоагулянты, в нашей стране в основном используется варфарин. По данным многочисленных исследований, назначение варфарина позволяет уменьшить относительный риск развития ТЭО у больных с ФП в среднем на 62%, в то время как прием антиагрегантных препаратов снижает риск развития ТЭО только на 22% [17]. Однако, как уже говорилось ранее, наличие у больного АГ приводит к некоторому повышению риска кровотечений и, в первую очередь, риска развития геморрагического инсульта. Поэтому принципиальным вопросом, требующим решения у больного с АГ и ФП, является индивидуальная сравнительная оценка рисков развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Форма ФП (постоянная, персистирующая или пароксизмальная) не оказывает влияния на выбор тактики антитромботической терапии.

Оценка риска развития ТЭО

Шкала CHADS₂. Для оценки риска развития ТЭО в настоящее время особенно популярна шкала CHADS₂, которая объединяет результаты крупных когортных исследований AFI и SPAF и оценивает риск в баллах. Преимущества данной шкалы заключаются в простоте и удобстве ее использования. Аббревиатура шкалы складывается из первых букв английских слов, обозначающих факторы риска (Congestive heart failure – застойная сердечная недостаточность; Hypertension – артериальная гипертензия; Age>75 – старческий возраст; Diabetes – сахарный диабет; prior Stroke/transient ischemic attack – инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе). При этом 2 балла приходятся на перенесенный инсульт или транзиторную ишемическую

атаку и по 1 баллу на каждый из остальных признаков [18,19]. Если сумма баллов ≥2, пациенту должен быть назначен варфарин в дозе, достаточной для поддержания МНО от 2,0 до 3,0 (группа высокого риска), если 1 балл (группа промежуточного риска) – возможен выбор между антиагрегантами и антикоагулянтами. В группу промежуточного риска попадает значительное число больных, при этом однозначных рекомендаций по антитромботической терапии для данной группы не существует. Многие кардиологи выступают за рутинное использование варфарина в группе промежуточного риска, в то время как другие поддерживают избирательное применение антикоагулянтов в этой группе, придавая значение индивидуальному риску кровотечений и желанию больного. Интересный анализ провели Gorin и соавт. [20]. Среди 1012 больных с ФП и суммой баллов по шкале CHADS₂, равной 1 (промежуточный риск), варфарин был назначен 59,9% больных. Срок наблюдения составил 2 года. За это время у 1,9% больных развился инсульт, 10,4% умерли от различных причин. Постоянный прием варфарина оказался независимым фактором благоприятного прогноза (ОШ=0,42; ДИ 0,29-0,6; p<0,0001), при этом назначение антиагрегантов у аналогичных больных не оказывало влияния на прогноз.

Шкала CHA₂DS₂-VASc (модифицированная бирмингемская схема 2009 г.) [21]. Аббревиатура шкалы сформирована из первых букв английских слов, обозначающих факторы риска (табл. 4): Congestive heart failure/LV dysfunction – застойная сердечная недостаточность/систолическая дисфункция ЛЖ, Hypertension – артериальная гипертензия, Age≥75 – старческий возраст, Diabetes mellitus – сахарный диабет, Stroke/TIA/TE – инсульт/транзиторная ишемическая атака/периферические эмболии в анамнезе, Vascular disease – инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз аорты, периферический атеросклероз сосудов ног, Age 65-74 – возраст от 65 до 74 лет, Sex – пол (женский).

Факторы риска разделены на два типа. Определенные факторы риска (по 2 балла) – инсульт, транзиторная ишемическая атака или периферические тромбоэмболии в анамнезе и возраст ≥75 лет. Второй тип – комбинируемые факторы риска (по 1 баллу) – АГ, сахарный диабет, сердечная недостаточность, возраст 65-74 года, женский пол, поражение сосудов (инфаркт миокарда в анамнезе, облитерирующий атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты). Риск развития инсульта повышается при увеличении суммы баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc. Так, если сумма баллов равна 1, то риск инсульта составляет 1,3% в год, при 2 баллах – 2,2% в год, а при 9 баллах – 15,2%.

Если сумма баллов составляет 2 и более, необходимо назначение варфарина (целевое МНО 2,0-3,0).

Таблица 5. Шкала расчета риска кровотечения HEMORR₂HAGES

Количество баллов	Факторы риска	Определение
1	Заболевания печени	Цирроз печени, уровни АЛТ или АСТ ≥ 2 ВГН, уровень альбумина < 3,6 г/л
1	Заболевания почек	Скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин
1	Употребление алкоголя	Алкогольная зависимость, алкогольное поражение печени, госпитализации по поводу заболеваний, связанных с алкоголем
1	Новообразования	Наличие опухолей с признаками метастазирования
1	Старческий возраст	> 75 лет
1	Снижение числа тромбоцитов	Количество тромбоцитов < 75 000
1	Нарушения функции тромбоцитов	Регулярный прием антитромботических препаратов или НПВС (за исключением ингибиторов циклооксигеназы-2), заболевания крови в анамнезе
1	Нервные и психические заболевания	Болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, шизофрения, заболевания, приводящие к частым падениям
1	Инсульт	Ишемический инсульт или инфаркт мозга в анамнезе, подтвержденный инструментально
1	Артериальная гипертензия, не поддающаяся лечению	Уровень систолического АД > 160 мм рт.ст.
1	Анемия	Гематокрит < 30% или гемоглобин < 100 г/л
1	Генетические факторы	Носительство аллелей CYP2C9*2 и/или CYP2C9*3
2	Повторные кровотечения	Госпитализации по поводу кровотечений в анамнезе

ВГН – верхняя граница нормы

Если риск промежуточный (1 балл), врач может выбирать между назначением варфарина и АСК, однако предпочтение следует отдавать варфарину. При низком риске (0 баллов) возможен выбор между назначением АСК или отказом от антитромботической терапии, причем предпочтение следует отдавать отказу от терапии.

Использование шкалы CHA₂DS₂-VASc позволяет с большей долей определенности оценить риск тромбоэмболических осложнений у больных из группы промежуточного риска. Так, при анализе подгруппы из 1084 больных с применением шкалы CHADS₂ в группе промежуточного риска попадали 61,9% больных, а при использовании шкалы CHA₂DS₂-VASc только 15,1%. Модифицированная бирмингемская шкала вошла в официальные рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению больных с ФП в качестве основной шкалы для оценки риска развития тромбоэмболических осложнений [22].

Как видно из приведенных схем, АГ является одним из ключевых оснований для назначения варфарина.

Оценка риска геморрагических осложнений

Коллективом из Вашингтонского университета предложена шкала риска геморрагического инсульта – HEMORR₂HAGES [23]. Шкала HEMORR₂HAGES составлена на основании анализа результатов Национального регистра по ФП (NRAF). По данным этого же регистра

составлена и шкала риска ишемического инсульта CHADS₂, обсужденная выше. Количество баллов для каждого фактора риска представлено в табл. 5.

Риск геморрагических осложнений существенно возрастал при увеличении количества баллов всего на одну единицу: 1 балл – 2,2% в год, 2 балла – 4,4% в год, 5 баллов и более – 12,3% в год.

Позднее, на основании анализа данных того же регистра больных (NRAF), разработана еще одна шкала оценки риска геморрагических осложнений у больных, получающих антитромботическую терапию по поводу ФП, – HAS-BLED [24]. Данная шкала выгодно отличается от HEMORR₂HAGES своей простотой. Каждый фактор дает 1 балл, за исключением некоторых (табл. 6). Максимальная сумма баллов – 9.

Согласно шкале HAS-BLED, как и HEMORR₂HAGES, риск геморрагических осложнений существенно возрастает при увеличении количества баллов: 1 балл – 1,02% в год, 2 балла – 1,88% в год, 3 балла – 3,74% в год, 4 балла – 8,7% в год, 5 баллов и более – 12,5% в год. Предсказательная ценность этих двух шкал у больных, принимающих непрямые антикоагулянты, оказалась сходной. Шкала HAS-BLED вошла в официальные рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению больных с ФП (2010) в качестве основной шкалы для оценки риска развития геморрагических осложнений на фоне терапии антикоагулянтами [22].

Таблица 6. Шкала расчета риска кровотечения HAS-BLED

Количество баллов	Факторы риска	Определение
1	Артериальная гипертензия, не поддающаяся лечению	Систолическое АД > 160 мм рт.ст.
1 или 2 (по 1 баллу за нарушение функции печени и почек)	Заболевания печени и почек	Цирроз печени, повышение уровня общего билирубина > 2 ВГН в сочетании с повышением активности АсАТ, АлАТ или ЩФ > 3 ВГН, потребность в гемодиализе, трансплантация почки в анамнезе, уровень креатинина ≥ 200 мкмоль/л
1	Инсульт	Ишемический инсульт или инфаркт мозга в анамнезе, подтвержденный инструментально
1	Кровотечения	Наличие в анамнезе кровотечений, геморрагических диатезов или анемии
1	Нецелевое МНО	Поддержание целевого МНО в течение менее чем 60% времени лечения антикоагулянтами
1	Пожилой возраст	> 65 лет
1 или 2 (по 1 баллу за алкоголь и лекарственные средства)	Прием алкоголя или лекарственных средств	Злоупотребление алкоголем (≥ 8 стандартных порций алкоголя в неделю) или прием антиагрегантов, НПВС

ВГН – верхняя граница нормы, МНО – международное нормализованное отношение

Баланс рисков тромбозмболический и геморрагических осложнений

На первый взгляд кажется, что для принятия решения о целесообразности применения варфарина или АСК больному с АГ и ФП, можно рассчитать риск тромбозмболических осложнений и сравнить его с риском кровотечений. К сожалению, несмотря на логичность данного утверждения, все не так просто. Нет убедительных доказательств, что прямое сравнение (больше – меньше) рассчитанных по таблицам рисков может быть обоснованием для назначения или не назначения варфарина. Можно только утверждать, что при высоком риске развития кровотечений следует соблюдать повышенные меры безопасности при назначении варфарина больным с АГ (более частый контроль МНО, использование низких начальных доз и обязательный строгий контроль адекватности гипотензивной терапии!). Но нет достаточного числа данных о том, что в такой ситуации целесообразно воздерживаться от назначения варфарина.

Таким образом, показанием к терапии варфарином (с поддержанием целевого МНО от 2,0 до 3,0) у больного с АГ и ФП является наличие любого из факторов риска, входящих в шкалу CHA₂DS₂-VASc. Высокий риск кровотечений, рассчитанный по шкале HAS-BLED (3 и более балла), не является достаточным основанием для отказа от назначения варфарина. Для минимизации геморрагического риска следует убрать все модифицируемые факторы риска – прежде всего, добиться адекватного контроля АД.

Если у больного с АГ и ФП нет ни одного дополни-

тельного фактора риска, можно назначить варфарин или АСК (75-325 мг). Среди врачей бытует ошибочное мнение о том, что, если у больного повышен геморрагический риск, однозначно лучше назначить антиагрегантные препараты вместо варфарина. При прямом сопоставлении комбинации из двух антиагрегантов (АСК и клопидогрел) с варфарином последний, будучи существенно более эффективным профилактическим средством в отношении инсультов, не проиграл и по частоте геморрагий. Кроме того, показано, что, например, у больных старческого возраста назначение АСК сопровождается даже большим(!) числом осложнений, чем назначение непрямых антикоагулянтов. Таким образом, при выборе антитромботического препарата у больного с АГ и ФП, не имеющего других факторов риска, следует предпочесть варфарин во всех случаях, за исключением ситуаций, связанных с невозможностью контроля и поддержания целевого МНО. Если все же выбор сделан в пользу назначения АСК, требуется использовать минимальные из эффективных доз АСК (75 мг в день).

Наличие или отсутствие у больного с АГ и ФП клинических признаков атеросклероза при стабильном течении последнего не должно оказывать влияния на выбор антитромботического препарата. В настоящее время не находят достаточных оснований распространенная практика совместного назначения варфарина и АСК больным с ФП и стабильной ИБС [25]. Более того, согласно данным исследования Amadeus, прием двойной антитромботической терапии (сочетание антикоагулянтного и антиагрегантного препаратов) сопровождался

более чем двукратным увеличением риска развития тяжелых кровотечений по сравнению с пациентами, принимавшими только антикоагулянты [26]. Принципиальным является тот факт, что двойная антитромботическая терапия у стабильных больных с АГ и ФП не имеет преимуществ перед приемом только антикоагулянтов по эффективности предотвращения развития ТЭО.

Заключение

Итак, АГ сопровождается повышенным риском как тромбозов и тромбоэмболий, так и кровотечений. Ре-

шение о проведении антитромботической терапии у больного АГ должно основываться на индивидуальной оценке баланса указанных рисков. Учитывая исходно повышенный геморрагический риск у таких больных, определяемый наличием самой АГ, необходимо использовать весь комплекс мер по минимизации риска кровотечения. Прежде всего — тщательный контроль АД, использование самых низких из доказанно эффективных доз антитромботических препаратов, отказ (по возможности) или уменьшение продолжительности двойной антитромботической терапии, использование со-временных гастропротекторов.

Литература

- Mackay J., Mensah G. The Atlas of Heart Disease and Stroke. Geneva: WHO; 2004.
- Zanchetti A., Hansson L., Dahlo F.B. et al. HOT Study Group. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20:2301-7
- Oganov R.G., editor. National clinical guidelines. 2nd ed. M.: Silitseya-Poligraf; 2009. Russian (Оранов Р.Г., редактор. Национальные клинические рекомендации. 2-е изд. М.: Силицея-Полиграф; 2009).
- Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2009; 150:396-404
- Berger J.S., Roncaglioni M.C., Avanzini F. et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295:306-13.
- Coronary Heart Disease Risk Calculator. Available on: <http://www.mcw.edu/calculators/Coronary-HeartDiseaseRisk.htm>.
- Framingham Stroke Risk. Available on: <http://www.westernstroke.org/PersonalStrokeRisk1.xls>.
- Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 150(6):396-404.
- National guidelines for antithrombotic therapy in patients with stable manifestations of atherothrombosis. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2009; 8(6) suppl 6:1-20. Russian (Национальные рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8(6) Приложение 6:1-20).
- Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S. et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114:774-782.
- Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y. et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009; 119:1873-1882.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
- Weil J., Colin-Jones D., Langman M. et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310:827-30.
- Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Col Cardiol* 2008; 52(18): 1502-1517.
- Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(11):2890-907.
- Bogousslavsky J., Cachin C., Regli F. et al. Cardiac sources of embolism and cerebral infarction-clinical consequences and vascular concomitants: the lausanne stroke registry. *Neurology* 1991; 41: 855-9.
- Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146:857-67.
- Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285:2864-2870.
- van Walraven W.C., Hart R.G., Wells G.A. et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 2003; 163:936-943.
- Gorin L., Fauchier L., Nonin E. et al. Antithrombotic treatment and the risk of death and stroke in patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score=1. *Thromb Haemost* 2010; 103(3):833-840.
- Lip G., Nieuwlaat R., Pisters R. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010; 137(2):263-272.
- Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31(19): 2369-2429.
- Gage B.F. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151:713-719.
- Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138:1093-1100.
- Lip G.Y. Don't add aspirin for associated stable vascular disease in a patient with atrial fibrillation receiving anticoagulation. *BMJ* 2008; 336:614-615.
- Lane D.A., Kamphuisen P.W., Minini P. et al. Bleeding risk in atrial fibrillation patients: The Amadeus study. *Chest* 2011; 10:1378-1383.

Поступила 01.04.2011
Принята в печать 11.04.2011