

# Профилактика ишемического инсульта при фибрилляции предсердий с точки зрения невролога. Стандарты и реальная клиническая практика

М.Ю. Максимова, А.В. Фонякин<sup>✉</sup>, Л.А. Гераскина

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

## Аннотация

В статье представлены аспекты современного состояния проблемы приоритетного выбора перорального антикоагулянта для бессрочной профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий. Изложены преимущества прямых пероральных антикоагулянтов перед варфарином, а также продемонстрирован сопоставительный анализ индивидуальных особенностей основных прямых пероральных антикоагулянтов с точки зрения персонализации превентивной терапии в соответствии с современными стандартами лечения. Вопросы эффективности и безопасности терапии пероральными антикоагулянтами рассмотрены с учетом чистой клинической выгоды. Особое внимание уделено возрастным аспектам выбора антикоагулянта для бессрочной профилактики, представлена оценка антикоагулянтов в соответствии с концепцией FORTA, регламентирующей применение лекарственных препаратов у пожилых пациентов. В заключение сформулированы рекомендации по выбору антикоагулянта у больных с фибрилляцией предсердий при наиболее часто встречающихся клинических ситуациях. Важное правило – выбор конкретного препарата должен быть индивидуализирован на основании факторов риска, переносимости, чистой клинической выгоды, предпочтений пациента, потенциальных нежелательных взаимодействий и других клинических характеристик.

**Ключевые слова:** профилактика инсульта, фибрилляция предсердий, пероральные антикоагулянты, персонализация терапии

**Для цитирования:** Максимова М.Ю., Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Профилактика ишемического инсульта при фибрилляции предсердий с точки зрения невролога. Стандарты и реальная клиническая практика. Терапевтический архив. 2021; 93 (10): 1240–1245. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201105

REVIEW

## Prevention of ischemic stroke in atrial fibrillation from the point of view of a neurologist. Standards and real clinical practice

Marina Yu. Maksimova, Andrei V. Fonyakin<sup>✉</sup>, Liudmila A. Geraskina

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

## Abstract

The article outlines aspects of the current state of the problem of the priority choice of an oral anticoagulant for indefinite prevention of stroke and systemic thromboembolism in patients with atrial fibrillation. The advantages of direct oral anticoagulants over warfarin are presented, as well as a comparative analysis of the individual characteristics of the main direct oral anticoagulants from the point of view of personalization of preventive therapy in accordance with modern treatment standards. The efficacy and safety of oral anticoagulant therapy has been reviewed in terms of the net clinical benefit. Particular attention is paid to the age-related aspects of choosing an anticoagulant for indefinite prophylaxis; an assessment of anticoagulants is presented in accordance with the FORTA concept, which regulates the use of drugs in elderly patients. In conclusion, recommendations are formulated for the choice of an anticoagulant in patients with atrial fibrillation in the most common clinical situations. As a general rule, the choice of a particular drug should be individualized based on risk factors, tolerability, net clinical benefit, patient preference, potential adverse interactions, and other clinical characteristics.

**Keywords:** stroke prevention, atrial fibrillation, oral anticoagulants, therapy personalization

**For citation:** Maksimova MYu, Fonyakin AV, Geraskina LA. Prevention of ischemic stroke in atrial fibrillation from the point of view of a neurologist. Standards and real clinical practice. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (10): 1240–1245. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201105

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к наиболее частым видам нарушений ритма сердца, и ее инцидентность напрямую связана с возрастом человека [1]. Предполагается, что после 40 лет у каждого 4-го индивидуума в мире можно зарегистрировать ФП. В связи с тенденцией к старению населения ожидается, что в течение 30 лет число больных

с ФП удвоится [2]. ФП является единственным видом кардиальных аритмий, ассоциированным с тромбоэмболическими осложнениями, вследствие уникальности сочетания патогенетических механизмов тромбообразования [3, 4]. Так, при ФП происходят расширение полости левого предсердия, утрата его механической систолы, замедление кровотока, особенно в ушке левого предсердия. Указанное развивается

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Фонякин Андрей Викторович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., рук. лаб. кардионеврологии 2-го неврологического отд-ния. Тел.: +7(916)344-45-63; e-mail: fonyakin@mail.ru;

ORCID: 0000-0001-5452-2152

Максимова Марина Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. 2-м неврологическим отд-нием. ORCID: 0000-0002-7682-6672

Гераскина Людмила Александровна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. кардионеврологии 2-го неврологического отд-ния. ORCID: 0000-0002-1253-1082

<sup>✉</sup>Andrei V. Fonyakin. E-mail: fonyakin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5452-2152

Marina Yu. Maksimova. ORCID: 0000-0002-7682-6672

Liudmila A. Geraskina. ORCID: 0000-0002-1253-1082

на фоне активации системы свертывания крови и нарушения функции эндотелия [5, 6]. Каскад синергических реакций существенно увеличивает риск тромбообразования в полости левого предсердия, наиболее часто – в его ушке, где в наибольшей степени замедлен кровоток. Проникновение тромба или его фрагмента через левый желудочек в аорту и далее в ее ветви приводит к развитию ишемического инсульта (при попадании в артерии мозга) либо системных эмболий (артерии кишечника, селезенки, почек, конечностей). Усиление риска тромбообразования в ушке левого предсердия также происходит на фоне его часто встречающихся морфологических особенностей/аномалий в виде повышенной трабекулярности и деформаций [7]. Все перечисленное логично предполагает, что самым эффективным способом предотвращения тромбообразования в левом предсердии при ФП служит бессрочная терапия пероральными антикоагулянтами. И действительно, в многочисленных исследованиях при неклапанной ФП, выполненных еще в конце 1980-х – начале 1990-х годов, включая метаанализ полученных результатов, убедительно продемонстрирована профилактическая эффективность антагониста витамина К (АВК) варфарина в профилактике ишемического инсульта и системных тромбоэмболий по сравнению с плацебо или ацетилсалициловой кислотой (АСК) [8, 9].

### **Пероральные антикоагулянты в профилактике ишемического инсульта при ФП: эффективность и безопасность**

Более 30 лет варфарин и другие АВК благодаря своей экстраординарной эффективности успешно применялись в профилактике инсульта и других тромбоэмболических осложнений при ФП. В то же время наступило первое осознание проблем, связанных с индивидуальной чувствительностью при подборе дозировки АВК. Узкое терапевтическое окно, многочисленные нежелательные взаимодействия с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, обусловленные генетическими вариациями CYP450, непредсказуемый ответ на стартовую дозировку, необходимость в частом мониторинге для достижения терапевтического диапазона международного нормализованного отношения (МНО) и предотвращения токсического эффекта, наличие противопоказаний к лечению варфарином либо нечувствительности к нему вследствие генетического полиморфизма являются основными причинами существенного ограничения клинического применения варфарина [10]. Более того, при лечении варфарином не всегда удается стабильно удерживать МНО в терапевтическом диапазоне. По данным метаанализа клинических исследований, в США среднее время, в течение которого МНО поддерживалось в целевом диапазоне, составляло лишь 55% времени периода наблюдения [11]. В российском фармакоэпидемиологическом исследовании терапия варфарином у больных с ФП была адекватной лишь в 8% наблюдений [12]. «Неудобство» варфарина объясняет, почему врачи зачастую предпочитают ему АСК, практически не требующую контроля каких-либо лабораторных показателей. Однако следует помнить, что применение АСК, в том числе в комбинации с клопидогрелом, для профилактики эмболических осложнений при ФП сопровождалось сопоставимым с АВК риском геморрагических событий, но значительно уступало в эффективности предупреждения инсульта и системных эмболий [13].

В настоящее время обнадеживающие результаты повышения эффективности профилактики ишемического инсульта при ФП связывают с широким использованием прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК), изученных

в сравнительных с варфарином рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы. Первым из них, доказавшим свою эффективность и безопасность в предотвращении тромбоэмболических осложнений и смертельных исходов при неклапанной ФП и получившим одобрение к клиническому применению, стал прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат [14].

В исследование RE-LY включены пациенты с ФП и дополнительными факторами риска инсульта, которым вслепую назначали дабигатран в фиксированных дозах (по 110 или 150 мг 2 раза в день) или открыто подбирали дозу варфарина, поддерживая МНО в целевом диапазоне (2,0–3,0). Первичными конечными точками были инсульт и системная эмболия [14]. По результатам исследования установлено, что у больных с ФП прием дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день ассоциировался с частотой инсульта и системных эмболий, сходной с таковой на фоне варфарина, но с более низкой частотой больших кровотечений. Применение дабигатрана в дозировке 150 мг 2 раза в день по сравнению с варфарином характеризовалось более низкой частотой инсульта и системных эмболий, сопоставимой частотой больших кровотечений и увеличением желудочно-кишечных кровотечений. При этом относительный риск (ОР) геморрагического инсульта у больных, получивших обе дозировки дабигатрана, был ниже в среднем на 74% по сравнению с группой варфарина.

Следующим ПОАК, зарегистрированным к клиническому применению по показаниям «профилактика инсульта и тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП», стал прямой ингибитор фактора Ха ривароксабан [15]. В многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование ROCKET AF включались пациенты с ФП и умеренным или высоким риском инсульта [15]. Целью исследования было доказать, что ривароксабан по крайней мере не уступает варфарину по эффективности. В качестве первичного критерия эффективности использовалась комбинация, включавшая инсульт (ишемический или геморрагический) и системную эмболию. По результатам исследования ривароксабан не уступил варфарину по эффективности в профилактике инсульта и других тромбоэмболических событий при сопоставимой частоте больших кровотечений. ОР геморрагического инсульта в группе ривароксабана был ниже на 40% по сравнению с группой варфарина. В то же время частота желудочно-кишечных кровотечений при применении ривароксабана была выше [16].

Заслуживающие внимание результаты получены в сравнительном РКИ апиксабана с варфарином [17]. В двойном слепом исследовании ARISTOTLE пациенты с неклапанной ФП были рандомизированы для приема апиксабана по 5 мг 2 раза в день (2,5 мг 2 раза в день для больных 80 лет и старше, при массе тела 60 кг и менее, уровне креатинина плазмы 133 мкмоль/л и более) или варфарина с целевым диапазоном МНО 2,0–3,0 [18]. Исходно дизайн исследования предполагал тестирование гипотезы о том, что исследуемый препарат не хуже, чем контрольный. Однако апиксабан оказался не только «не хуже» варфарина, но и убедительно продемонстрировал более высокие эффективность и безопасность. Частота основного исхода (инсульт и системная тромбоэмболия) составила 1,6% в год в группе варфарина против 1,27% в год – в группе апиксабана (снижение ОР составило 21% в сравнении с варфарином;  $p=0,01$  – для преимущества). Частота больших кровотечений была 3,09% в год на фоне лечения варфарином и 2,13% при лечении апиксабаном (снижение ОР по сравнению с варфарином составило 31%;  $p<0,001$ ) со статистически

значимым снижением на 50% внутрисердечных ( $p < 0,001$ ) кровотечений в группе апиксабана. Также отмечено снижение риска больших кровотечений при применении апиксабана по сравнению с варфарином [18]. Суммарная частота инсульта, системных тромбоэмболий и больших кровотечений оказалась 4,11% в год на варфарине против 3,17% в год на апиксабана ( $p < 0,001$ ). Значительным результатом следует считать более низкие показатели общей смертности в группе апиксабана – 3,52% случаев по сравнению с группой варфарина – 3,94% ( $p = 0,047$ ). Инфаркт миокарда регистрировался с частотой 0,61% в год у получавших варфарин против 0,53% в год у получавших апиксабан.

Таким образом, в настоящий момент на российском рынке представлены три ПОАК, вариативных по фармакологическим характеристикам и имеющих свои отличительные особенности в отношении эффективности и безопасности применения при ФП в условиях разного риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений, наличия инсульта в анамнезе, возраста пациента, сопутствующей патологии и т.д. Все три указанных средства являются препаратами первого выбора и одинаково предпочтительны перед варфарином при назначении пациентам с ФП [3]. Прямых сравнительных исследований ПОАК в рамках РКИ не проводилось, однако врач в определенной ситуации стоит перед выбором оптимального препарата для конкретного пациента. Мы постараемся объективно проанализировать достоинства и недостатки всех трех ПОАК, опираясь на результаты РКИ, их субанализов, данные постмаркетинговых исследований и страховых компаний.

### Сравнительные данные эффективности и безопасности применения ПОАК при ФП в РКИ и наблюдательных исследованиях

В 2014 г. под эгидой Американской академии неврологии вышли в свет сравнительные результаты оценки ОР разных исходов у пациентов с неклапанной ФП, получавших различные антитромботические средства, по сравнению с варфарином [19]. Дабигатран проанализирован исключительно в дозировке 150 мг 2 раза в день, так как дозировка 110 мг 2 раза в день в США не зарегистрирована. С варфарином сравнивали не только три означенных ПОАК, но и комбинацию трифлузала с аценокумаролом и клопидогрела с АСК. Результаты последних заслуживают внимания, но находятся вне темы настоящей статьи. В итоге дабигатран и апиксабан обнаружили преимущества перед варфарином относительно частоты развития инсульта и системных эмболий, ривароксабан был сопоставим с варфарином. Дабигатран единственный из ПОАК оказался эффективнее варфарина в снижении риска ишемического инсульта. Риск интракраниальных кровотечений при использовании всех ПОАК был существенно ниже варфарина, что является неоспоримым преимуществом при выборе препарата для пациентов с высоким риском внутрисердечных кровотечений, включая наличие геморрагического инсульта в анамнезе. В то же время для апиксабана риск больших кровотечений оказался статистически значимо ниже варфарина, тогда как для других ПОАК подобный риск сопоставим. В отношении гастроинтестинальных кровотечений апиксабан также имел преимущество перед дабигатраном и ривароксабаном: апиксабан был сопоставим с варфарином, другие ПОАК риск повышали [19].

Таким образом, эффективность, превосходящая варфарин в снижении риска инсульта/системной эмболии, свойственна дабигатрану 150 мг и апиксабану, снижение риска инсульта – дабигатрану 150 мг, снижение риска внутрисердечных

репных кровотечений – всем ПОАК, снижение общей смертности, частоты больших кровотечений – только апиксабану, отсутствие нарастания риска желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с варфарином – апиксабану [20, 21].

В связи с меньшим риском геморрагических осложнений, выявленных у апиксабана по сравнению с варфарином, интерес представляет собой исследование AVERROES, выполненное с целью оценки эффективности апиксабана по сравнению со стандартной терапией АСК для профилактики инсульта и системной эмболии у неподходящих для терапии варфарином пациентов с ФП и повышенным риском инсульта [22]. Это исследование было запланировано и осуществлялось до внедрения в клиническую практику ПОАК. Пациенты с неклапанной ФП и по крайней мере одним дополнительным фактором риска инсульта рандомизированы в 2 группы: апиксабан по 5 мг 2 раза в сутки или АСК (81–324 мг в день). Около 7% пациентов получали апиксабан в дозе 2,5 мг дважды в день. Показания к назначению более низкой дозы аналогичны исследованию ARISTOTLE. Первичная конечная точка включала инсульт или системную эмболию.

Средний период наблюдения составил 1,1 года. Исследование прекращено досрочно по причине отчетливого преимущества апиксабана: частота инсульта или системной эмболии составила 4,0% в год в группе АСК и 1,7% в год в группе апиксабана ( $p = 0,000004$ ). Превосходство апиксабана (как и любого другого антикоагулянта) над АСК не стало неожиданностью, однако внимание привлекла поразительно низкая частота кровотечений в группе апиксабана, сопоставимая с группой АСК. Так, частота больших кровотечений была сходной в 2 группах (1,2% в год в группе АСК и 1,4% в год – в группе апиксабана;  $p = 0,57$ ). При этом частота геморрагического инсульта в обеих группах составила всего 0,2% в год. Более того, сравнивая результаты, полученные в других исследованиях антиромботической терапии при ФП, частота кровотечений, зарегистрированная в исследовании AVERROES, была ниже [22].

В дополнительном субанализе данного исследования, получившем название AVERROES-MRI [23], одной из вторичных точек являлось сравнение влияния апиксабана и АСК на возникновение новых церебральных микрокровоизлияний у пациентов с ФП. В анализ включены 1180 пациентов (601 в группе апиксабана и 579 в группе АСК), которым выполняли магнитно-резонансную томографию при 1-м визите. Повторная магнитно-резонансная томография проведена в конце периода наблюдения в обеих группах пациентов. Установлено, что прием апиксабана не увеличил число новых церебральных микрокровоизлияний по сравнению с АСК ( $p = 0,47$ ).

Факт бесспорного преимущества апиксабана перед АСК в профилактике инсульта при неклапанной ФП при сопоставимых рисках кровотечений служит мощным аргументом против использования АСК при ФП, за исключением особых ситуаций (непереносимость любых пероральных антикоагулянтов, острый коронарный синдром, сосудистые вмешательства и т.д.). Назначение АСК при ФП зачастую оправдывается простотой, экономичностью и ложной безопасностью лечения, является решением исключительно популистским и в большей степени вредным, чем полезным.

Наличие более низких рисков кровотечений при лечении апиксабаном по сравнению с ривароксабаном можно попытаться объяснить кратностью приема в сутки двух препаратов: однократный для ривароксабана, двукратный – для апиксабана. Исследование фармакокинетики и фармакоди-

намики аписабана 2 раза в день и ривароксабана 1 раз в день у здоровых добровольцев выявило терапевтические суточные колебания концентрации препарата в крови, с несколько более высокими значениями для ривароксабана в первые часы после приема и несколько более низкими по окончании 24 ч [24]. Колебания концентрации ривароксабана характеризовались однокорбной кривой, аписабана – двукорбной. Однако показатель анти-Ха-активности (МЕ/мл) в течение первых часов после приема ривароксабана был отчетливо выше, а концу первых суток ниже по сравнению с аписабаном. Характер суточных колебаний сохранялся прежний с более плавной динамикой на фоне приема аписабана. Выявленный подъем анти-Ха-активности в первые часы после приема ривароксабана может объяснить более высокий риск кровотечений, а более низкий уровень анти-Ха-активности в конце первых суток – риск тромбозов. Показано, что дозирование препарата 2 раза в день обеспечивает стабильную гипокоагуляцию в течение всех суток [25], а меньшее соотношение минимальной и максимальной пиковых концентраций при двукратном приеме может способствовать увеличению эффективности и безопасности [26].

Эффективность и безопасность аписабана в сравнении с варфарином и другими ПОАК в условиях реальной клинической практики продемонстрированы в ретроспективном наблюдательном псевдорандомизированном когортном исследовании ARISTOPHANES [27]. Использованы объединенные данные медицинских страховых компаний США. Пациенты с клапанной ФП ( $n=466\ 991$ ) сгруппированы в когорты, исходно уравненные по степени риска, включая демографические характеристики, сопутствующие заболевания, сумму баллов по шкалам CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc и HAS-BLED. Оценивалась частота инсульта/системных эмболий и больших кровотечений. Сформированы группы сравнения: каждый ПОАК против варфарина, аписабан против дабигатрана и ривароксабана, дабигатран против ривароксабана. Обнаружено превосходство аписабана и дабигатрана по эффективности и безопасности над варфарином. Ривароксабан сопоставим с варфарином по двум позициям. При этом аписабан превосходил ривароксабан и дабигатран по снижению риска инсульта и кровотечений, за исключением (для дабигатрана) сопоставимого риска системных эмболий и геморрагического инсульта. Таким образом, у больных с ФП в условиях реальной клинической практики лечение аписабаном имело преимущество перед варфарином и другими ПОАК по суммарной клинической эффективности и «чистой» клинической выгоде.

### Чистая клиническая выгода применения ПОАК при ФП

Чистая клиническая выгода представляет собой интегративный показатель, объединяющий преимущества и риск того или иного препарата или метода лечения как для конкретного пациента, так и системы здравоохранения в целом. Этот показатель позволяет одновременно учесть эффективность и безопасность вмешательства, более наглядно оценить пользу и риски определенной терапии, ранжировать нежелательные эффекты по важности для прогноза с использованием поправочных коэффициентов [28]. Так, для варфарина и ПОАК чистая клиническая выгода рассчитывается как разница частоты инсульта и эмболий с вычетом разницы кровотечений. Метаанализ ПОАК по оценке чистой клинической выгоды с учетом частоты ишемического инсульта, системной эмболии, инфаркта миокарда, геморрагического инсульта и больших кровотечений, произведенный на основании анализа РКИ

III фазы, продемонстрировал убедительное преимущество аписабана перед варфарином (ОР 0,78, 95% доверительный интервал 0,70–0,87), тогда как у других ПОАК чистая клиническая выгода статистически значимо не отличалась от результатов лечения варфарином, хотя и имела тенденцию в свою пользу (ОР 0,93, 95% доверительный интервал 0,83–1,03) [29]. Примечательно, что в исследовании ARISTOTLE наименьший риск инсульта и больших кровотечений (т.е. чистая клиническая польза) при лечении аписабаном был минимален у пациентов 65 лет и старше [17]. Данная особенность терапии пероральными антикоагулянтами выявлена и для варфарина в сравнении с плацебо [30]. В полной мере чистая клиническая выгода лечения варфарином проявила себя в группе больных в возрасте 75–84 лет, и особенно в группе пациентов 85 лет и старше, что должно уменьшить опасения назначения пероральной антикоагулянтной терапии при ФП пациентам пожилого и старческого возраста.

Несмотря на то, что необходимость лечения пожилых пациентов с ФП с помощью ПОАК не вызывает сомнений, согласно мнению экспертов, на основании имеющихся клинических данных невозможно рекомендовать какой-либо из ПОАК в качестве препарата выбора у пожилых больных с ФП [31]. Рекомендуется индивидуальный подход с учетом риска кровотечений, коморбидности и других факторов, связанных с пациентом. С этой точки зрения интерес представляет сравнительный анализ рисков кровотечений в РКИ III фазы ПОАК у пожилых пациентов. Так, для обеих дозировок дабигатрана и ривароксабана в группах пациентов 65–74 и 75 лет и старше риски больших кровотечений сопоставимы с варфарином, тогда как в исследовании с аписабаном в аналогичных возрастных категориях риски кровотечений статистически значимо были ниже [32].

Продолжая тему пожилого возраста и выбора лекарственного средства, необходимо дать характеристику системы FORTA (FIT FOR THE AGED – уместно для пожилых), активно распространяющейся в мире. В рамках системы FORTA предполагалась выработка оценки не только конкретных лекарственных препаратов и их групп, но и подходов к лечению, таких как режимы дозирования, комбинирование лекарственных препаратов, полипрагмазия, экономические и социальные аспекты. Главной целью системы FORTA было предотвратить использование неподходящих опасных видов лечения у пожилых пациентов.

Первая публикация, посвященная концепции применения лекарственных препаратов у пожилых пациентов, вышла в 2008 г. и окончательно оформлена в 2012 г. [33, 34]. В ней на основании уже существующих рекомендаций по лекарственной терапии пожилым пациентам предложена градация препаратов на 4 класса:

- А – обязательный (рекомендуемый) препарат, четкое преимущество при определении соотношения эффективности/безопасность является доказанным у пожилых пациентов при данном показании;
- В – препараты с доказанной или очевидной эффективностью у пожилых пациентов, но имеющие некоторые ограничения при оценке эффективности или безопасности;
- С – препараты с сомнительным профилем эффективности/безопасности, их следует избегать при наличии слишком большого количества лекарств из-за отсутствия преимуществ или возможных побочных эффектов;
- D – препараты, назначения которых следует избегать у пожилых пациентов из-за отсутствия позитивных эффектов.

Согласно оценке по системе FORTA апиксабан обладает преимуществами перед другими пероральными антикоагулянтами в отношении эффективности, переносимости, безопасности и имеет класс А. Варфарин, обе дозировки дабигатрана и ривароксабан отнесены к классу В, аценокумарол – к классу С [35].

В рамках одной статьи сложно перечислить все клинические ситуации, с которыми может встретиться врач, инициируя терапию ПОАК пациенту с ФП. В первую очередь больной с ФП – это не только пожилой, но и полиморбидный пациент. Наличие хронического коронарного синдрома (стабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз), инсульта в анамнезе, хронической болезни почек, высокого риска кровотечений и так далее осложняет выбор ПОАК и вызывает соответствующие вопросы [36]. В реальности всевозможные ситуации разрешимы и имеют под собой доказательную основу в виде разных рекомендаций, мнений экспертов и консенсусов, которые мы кратко суммируем в заключении [3, 37].

### Заключение

Таким образом, выбор конкретного антикоагулянта при ФП должен быть индивидуализирован на основании факторов риска, переносимости, чистой клинической выгоды, предпочтений пациента, потенциальных нежелательных взаимодействий и других клинических характеристик. Постоянно увеличивающийся приоритет ПОАК должен

мотивироваться не только отсутствием необходимости частого пожизненного лабораторного гемостазиологического контроля, но и эффективностью и безопасностью терапии. Так, при высоком риске ишемического инсульта и низком риске кровотечений препаратом выбора служит дабигатран 150 мг, при высоком риске кровотечений преимущество имеют апиксабан и дабигатран 110 мг, при желудочно-кишечных кровотечениях или их высоком риске, а также в пожилом и старческом возрасте предпочтение следует отдать апиксабану. При наличии хронического коронарного синдрома, нарушения функции почек и инсульта в анамнезе следует выбрать апиксабан и ривароксабан. Взвешенный индивидуальный подход к пациенту, комплексный анализ клинико-инструментальных данных и обоснованное использование средств, доказавших свою эффективность, безопасность и хорошую переносимость в рамках основных стратегий профилактики инсульта, закладывает основы действенной профилактики тромбоземболических осложнений при ФП.

**Конфликт интересов.** Статья подготовлена при финансовой поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция автора(ов), которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

**Conflict of interests.** This article was prepared with the financial support of Pfizer. The article expresses the position of the author(s), which may differ from the position of Pfizer.

### Список сокращений

АВК – антагонист витамина К  
АСК – ацетилсалициловая кислота  
МНО – международное нормализованное отношение  
ОР – относительный риск

ПОАК – прямой пероральный антикоагулянт  
РКИ – рандомизированное клиническое исследование  
ФП – фибрилляция предсердий

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042-6. DOI:10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-5. DOI:10.1001/jama.285.18.2370
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al; ESC Scientific Document Group. 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. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612
- Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364-e467. DOI:10.1161/STR.0000000000000375
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8. DOI:10.1161/01.str.22.8.983
- Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27(10):1760-4. DOI:10.1161/01.str.27.10.1760
- Yaghi S, Chang AD, Akiki R, et al. The left atrial appendage morphology is associated with embolic stroke subtypes using a simple classification system: A proof of concept study. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2020;14(1):27-33. DOI:10.1016/j.jcct.2019.04.005
- Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):492-501. DOI:10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00003
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Int Med*. 2007;146(12):857-67. DOI:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
- Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med*. 2000;160(7):967-73. DOI:10.1001/archinte.160.7.967
- Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(3):244-52. DOI:10.18553/jmcp.2009.15.3.244
- Гаврисюк Е.В., Игнатъев И.В., Сычев Д.А., Маринин В.Ф. Анализ применения непрямого антикоагулянта варфарина у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в поликлинических условиях. *Клиническая фармакология и терапия*. 2012;1:42-7 [Gavrisiuk EV, Ignatiev IV, Sychev DA, Marinin VF. Analysis of the use of the indirect anticoagulant warfarin in patients with permanent atrial fibrillation in an outpatient setting. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2012;1:42-7 (in Russian)].
- ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel

- Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9526):1903-12. DOI:10.1016/S0140-6736(06)68845-4
14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561
  15. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010;159(3):340-347. e1. DOI:10.1016/j.ahj.2009.11.025
  16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638
  17. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039
  18. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-17. DOI:10.1056/NEJMoa1007432
  19. Culebras A, Messé SR, Chaturvedi S, et al. Summary of evidence-based guideline update: prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82(8):716-24. DOI:10.1212/WNL.0000000000000145
  20. Lip GY, Larsen TB, Skjøth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(8):738-46. DOI:10.1016/j.jacc.2012.03.019
  21. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, et al. Novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: focus on apixaban. *Adv Ther*. 2012;29(6):491-507. DOI:10.1007/s12325-012-0026-8
  22. Cucchiara BL, Kasner SE. Apixaban in atrial fibrillation: from bleeding cows to 21st century medicinal chemistry. *Stroke*. 2011;42(8):2376-8. DOI:10.1161/STROKEAHA.111.619338
  23. O'Donnell MJ, Eikelboom JW, Yusuf S, et al. Effect of apixaban on brain infarction and microbleeds: AVERROES-MRI assessment study. *Am Heart J*. 2016;178:145-50. DOI:10.1016/j.ahj.2016.03.019
  24. Frost C, Song Y, Barrett YC, et al. A randomized direct comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban and rivaroxaban. *Clin Pharmacol*. 2014;6:179-87. DOI:10.2147/CPAA.S61131
  25. Gong IY, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol*. 2013;29(7 Suppl.):S24-33. DOI:10.1016/j.cjca.2013.04.002
  26. Frost C, Nepal S, Wang J, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(5):776-86. DOI:10.1111/bcp.12106
  27. Lip GYH, Keshishian A, Li X, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Stroke*. 2018;49(12):2933-44. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.020232
  28. Steg PG, Bhatt DL. Is There really a benefit to net clinical benefit in testing antithrombotics? *Circulation*. 2018;137(14):1429-31. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033442.
  29. Renda G, di Nicola M, De Caterina R. Net clinical benefit of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants versus warfarin in phase iii atrial fibrillation trials. *Am J Med*. 2015;128(9):1007-14.e2. DOI:10.1016/j.amjmed.2015.03.034
  30. Моисеев С.В. Антикоагулянтная терапия у пациентов в возрасте 75–80 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;4:5-14 [Moiseev SV. Anticoagulant therapy in patients aged 75–80 years and older with non-valvular atrial fibrillation. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2017;4:5-14 (in Russian)].
  31. Patti G, Cavallari I, Hanon O, De Caterina R. The safety and efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation in the elderly. *Int J Cardiol*. 2018;265:118-24. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.02.066
  32. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Heart J*. 2017;38(12):852-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehv643
  33. Wehling M. Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for aged (FORTA). *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133(44):2289-91. DOI:10.1055/s-0028-1091275
  34. Wehling M. Arzneimitteltherapie im Alter: Zu viel und zu wenig, was tun? Ein neues Bewertungssystem: fit for the aged (FORTA) [Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for the aged (FORTA)]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133(44):2289-91. DOI:10.1055/s-0028-1091275
  35. Pazan F, Collins R, Gil VM, et al. A structured literature review and international consensus validation of forta labels of oral anticoagulants for long-term treatment of atrial fibrillation in older patients (OAC-FORTA 2019). *Drugs Aging*. 2020;37(7):539-48. DOI:10.1007/s40266-020-00771-0
  36. Кочетков А.И., Остроумова О.Д., Ляхова Н.Л., Буторов В.Н. Как улучшить антикоагулянтную терапию у пациента с фибрилляцией предсердий? *Consilium Medicum*. 2020;22(5):40-8 [Kochetkov AI, Ostroumova OD, Liahova NL, Butorov VN. How to improve anticoagulant therapy in a patient with atrial fibrillation? *Consilium Medicum*. 2020;22(5):40-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.5.200151
  37. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. 2017;38(12):860-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehw069

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.08.2021



OMNIDOCTOR.RU