DOI: 10.18087/cardio.2453

Кобалава Ж. Д., Шаваров А. А.
ФГАОУ ВО «РУДН», 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Практические аспекты антикоагулянтной терапии дабигатраном у пациентов с фибрилляцией предсердий и АГ

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, АГ, антикоагулянты, дабигатран

Ссылка для цитирования: Практические аспекты антикоагулянтной терапии дабигатраном у пациентов с фибрилляцией предсердий и АГ. Кардиология. 2018;58(S1):42–55

Резюме

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым частым нарушением ритма сердца, ее распространенность в общей популяции составляет 1–2%, а среди лиц старше 80 лет – 15%. Артериальная гипертония (АГ) – самое частое фоновое заболевание у пациентов с ФП. В сравнении с общей популяцией риск ишемического инсульта в 3–6 раз выше у пациентов с ФП, а наличие у них АГ дополнительно увеличивает этот риск еще в 2–3 раза. Текущие клинические рекомендации требуют проведения постоянной антикоагулянтной терапии (АКТ) с целью профилактики инсульта и тромбоэмболических осложнений у большинства пациентов с подтвержденным диагнозом ФП. Неудовлетворительный контроль АД способствует не только возникновению новых случаев аритмии и ее прогрессированию, но увеличивает у пациентов риск кровотечений на фоне АКТ. В отношении пациентов с ФП при сопутствующей АГ, влекущей за собой изменения со стороны органов-мишеней, должны предъявляться повышенные требования к профилю безопасности антикоагулянта. Возможность выбора в соответствии с инструкцией и рекомендациями по использованию 2 дозировок дабигатрана позволяет индивидуализировать у пациентов с ФП подход к выбору АКТ, уменьшая вероятность больших кровотечений.

Kobalava Zh. D., Shavarov A. A.
Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow, Russia 117198

Practical aspects of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and arterial hypertension

Keywords: Key words: atrial fibrillation, arterial hypertension, anticoagulants, dabigatran

For citation: Kobalava Zh. D., Shavarov A. A. Practical aspects of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and arterial hypertension. Kardiologia. 2018;58(S1):42–55

Summary

Atrial fibrillation (AF) represents the most frequent sustained cardiac arrhythmia, the prevalence of AF is 1–2% in the general population and up to 6% for population over 80 years. Arterial hypertension (AH) is the commonest background comorbidity in patients with AF. Patients with AF have 3–6-fold increased risk of ischemic stroke in comparison to that in general population, additionally the presence of AH leads an 2–3-fold increase in risk of subsequent stroke. Current clinical guidelines recommend long-time anticoagulant treatment for prevention of stroke and thromboembolic complications in majority of patients with confirmed AF. Not only does uncontrolled high blood pressure contribute to developing new-onset AF or AF progression but also can increase a bleeding risk related to oral anticoagulants. Patients with AF and concomitant AH resulting in target organ damage need for more favorable safety profile of oral anticoagulants. Instruction label dabigatran treatment in two doses can individualize approach to choice of long-term anticoagulation with lower risk of major bleeding in AF patients.

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым частым нарушением ритма сердца, ее распространенность в общей популяции составляет 1–2%, а среди лиц старше 80 лет – 15% [1–3]. Однако эта оценка является значительно заниженной, т. к. почти у 40% пациентов ФП протекает бессимптомно [4, 5]. Фибрилляция предсердий вдвое увеличивает риск смерти независимо от наличия других ее предикторов и представляется основной причиной кардиоэмболических мозговых инсультов и длительной нетрудоспособности пациентов [6, 7]. Фибрилляция предсердий негативно отражается на качестве жизни пациентов и может приводить к развитию когнитивных расстройств вследствие «немых» и повторных инсультов [8]. Артериальная гипертония (АГ) – самое частое фоновое заболевание у пациентов с ФП. АГ повышает в 1,8 раза риск возникновения ФП и в 1,5 раза риск прогрессии аритмии в постоянную форму [9, 10]. В связи с тем, что повышенное АД запускает многоуровневые биохимические и гормональные реакции, а относительный вклад различных механизмов, связывающих повышенное АД и ФП в единый патологический процесс, остается недооцененным, доминирующая

роль АГ среди многообразия других факторов инициации ФП зачастую преуменьшается [11].

Подтвержденный диагноз ФП требует, согласно текущим рекомендациям, помимо контроля ритма сердца или ЧСС, проведения постоянной антикоагулянтной терапии (АКТ) у большинства пациентов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [12]. Вместе с тем, по данным наблюдений, у больных с ФП умеренного и высокого риска ТЭО отмечается низкая частота использования оральных антикоагулянтов (ОАК) [13, 14]. Неудовлетворительный контроль АД способствует не только возникновению новых случаев аритмии и ее прогрессированию – он увеличивает у пациентов риск кровотечений на фоне АКТ [15]. Напротив, наличие ФП связано с более трудным подбором антигипертензивной терапии и плохим контролем АД [16].

В данном обзоре мы попытались представить обновленную информацию об эпидемиологии ФП и АГ и более детально остановиться на практических аспектах АКТ у пациентов с АГ и ФП, принимая во внимание накопленный опыт применения дабигатрана.

Распространенность АГ и фибрилляции предсердий

Ретроспективный анализ, включавший 80 млн. человек в США, установил, что в период 2009–2012 гг. частота встречаемости АГ составила 32,6%, при этом в возрастной группе <45 лет частота АГ превалировала среди мужчин в сравнении с женщинами, в то время как в группе ≥65 лет наблюдалась обратная гендерная зависимость [17]. Национальная программа оценки состояния здоровья и питания в 2011–2012 гг. продемонстрировала, что 17,2% взрослого населения США не знали о своем повышенном АД, а более 10% пациентов с АГ не достигли целевого уровня АД, несмотря на прием более 4 препаратов из разных антигипертензивных классов, т.е. имели резистентную АГ [17]. Среди пожилых лиц распространенность АГ еще выше (65%), наряду с этим 86,1% пациентов получают антигипертензивную терапию, но доля не достигших целевого АД значительно выше – 49,5% [17].

Высокая распространенность АГ взаимосвязана с повышением общей смертности. Продолжительность жизни лиц с нормальным АД приблизительно на 5 лет больше, чем у людей с повышенным АД. Более 70 тыс. смертей были связаны с АГ, что обусловило в 2013 г. коэффициент смертности, равный 19,9. Среди ФР сердечно-сосудистых исходов АГ являлась ведущей причиной смерти у женщин, а у мужчин – второй после курения [17].

К сожалению, в развивающихся странах и странах с низким и средним уровнями доходов статистика обстоит хуже, а вариабельность в дизайне и селекции пациентов в клинических исследованиях делают затруднительным прямое сопоставление и интерпретацию результатов в сравнении с представителями из высокоразвитых регионов [18]. Более быстрый рост населения в развивающихся странах оказывает бóльшее влияние на глобальную заболеваемость АГ [18]. В целом одной из причин широкой распространенности АГ являются крупные достижения в профилактике и лечении ССЗ, приведшие к увеличению выживаемости, продолжительности жизни и, как следствие, к старению населения [14].

Сходные тенденции наблюдаются и в эпидемиологии ФП. Во Фрамингемском исследовании скорректированная по возрасту распространенность ФП возросла в 4 раза с 20,4 до 96,2 случаев для мужчин и с 13,7 до 49,4 случаев на 1000 человеко-лет для женщин [19]. Распространенность ФП имеет четкую возрастную зависимость. Так, например, в Роттердамском исследовании распространенность ФП составляла 1,3% у мужчин и 1,7% у женщин в возрастной группе 55–59 лет и достигала соответственно 24,2 и 16,1% среди пациентов старше 85 лет [19]. Пожизненный риск возникновения ФП в обоих исследованиях приближался к 25%.

Согласно исследованию Global Burden of Disease, во всем мире более 20 млн. пациентов мужского и 12 млн. пациентов женского пола страдают ФП, а также около 5 млн. новых случаев ФП регистрируется ежегодно [20]. Скорректированная по возрасту распространенность ФП увеличилась до 26,7 случаев для мужчин и до 13,2 случаев на 100000 человеко-лет для женщин. Страны Западной Европы и США, главным образом, сопричаствуют генерализации ФП в глобальном регистре, и на их долю приходится соответственно около 9 и 8 млн. случаев аритмии [20, 21]. Распространенность ФП в развивающихся странах, вероятно, ниже и варьирует регионально [2, 22].

Ориентируясь на современные тенденции, ожидаемое количество случаев ФП к 2050 г. увеличится в 2–3 раза, из них 35% случаев будут приходиться на увеличение частоты развития ФП, а 65% – на рост населения, объясняющийся увеличением выживаемости, сопровождающейся сдвигом возрастного распределения [23]. В Европейских странах число пациентов с ФП удвоится к 2060 г. [20].

Точная эпидемиологическая оценка встречаемости ФП затруднена из-за отсутствия во многих странах данных популяционного масштаба и особенностей клинического течения ФП, обусловленных, например, бессимптомным вариантом аритмии или очень короткими интермиттирующими эпизодами манифестации. В исследуемой популяции без ранее известной ФП однократный скрининг по пальпации пульса или непродолжительной записи ЭКГ способен выявить аритмию примерно в 1% случаев. Этот процент возрастает, если выборка представлена лицами пожилого возраста ≥65 лет [24, 25]. Вероятность зарегистрировать пароксизм ФП коррелирует с продолжительностью мониторирования ЭКГ, что было продемонстрировано у паци-

ентов с криптогенными инфарктами головного мозга, которым были имплантированы петлевые регистраторы ЭКГ. Суммарная частота регистрации ФП была пропорциональна длительности мониторирования, увеличиваясь с 3,7% в течение 1 мес. до 12,4% в течение 1 года и достигая 30% в течение 3 лет [26].

По данным рандомизированных исследований RE-LY, CHARM, PIAF, HOT CAFÉ, от 49 до 90% пациентов с ФП имеют сопутствующую АГ [27–30]. Из 17 162 пациентов с ФП, входящих в регистр GARFIELD-AF, 78% имели в анамнезе АГ [31].

По данным амбулаторно-поликлинического РЕгистра КардиоВАскулярных ЗАболеваний (РЕКВАЗА), из 3 690 включенных больных у 530 (14,4%) была зафиксирована ФП. Средний возраст больных мужского пола (33%) с ФП составил 68±11 лет, женского пола – 75±10 лет. Сочетание ФП с АГ было выявлено в 521 случае (98%) [32].

Таким образом, распространение ФП до масштаба эпидемии в нашем веке все больше становится реальностью. В условиях старения населения, отчасти связанном с улучшением выживаемости вследствие внедрения достижений доказательной медицины в рутинную клиническую практику, коморбидные заболевания, такие как АГ, ИБС, ХСН, СД, хроническая болезнь почек (ХБП), частота которых также увеличивается наряду с возрастом, становятся преобладающими и повышают распространенность ФП.

АГ: риски инсульта и кровотечения

Взаимосвязь АГ и мозгового инсульта у пациентов как с ФП, так и без аритмии хорошо известна [33]. В крупном когортном исследовании Swedish AF, включавшем 182 678 пациентов с неклапанной ФП, была установлена независимая ассоциация между АГ и инсультом (ОР=1,19; 95% ДИ: 1,12–1,25) [34]. В рандомизированном исследовании PROGRESS снижение АД периндоприлом на 7,3/3,4 мм рт. ст. у пациентов с ФП с предшествующим анамнезом цереброваскулярных событий ассоциировалось со снижением риска инсульта на 34% [35]. АГ, несомненно, определяет риск инсульта и ТЭО у пациентов с ФП, поэтому шкала CHA_2DS_2VASc при наличии у пациента АГ увеличивает индекс этого риска на 1 балл.

Формирование гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) имеет мощную корреляцию с систолической АГ. Во Фрамингемском исследовании даже пограничная изолированная систолическая АГ у лиц пожилого возраста ассоциировалась с утолщением стенок и нарушением диастолической функции ЛЖ [36]. ГЛЖ у пациентов с АГ одновременно является и следствием неадекватного ответа на хроническую перегрузку давлением, и ФР, в том числе развития ФП [9].

Lip G. и соавт. одними из первых продемонстрировали наличие повышенного уровня фибриногена у пациентов с АГ и взаимосвязь между фибриногеном и массой ЛЖ [37]. Другие авторы также прослеживали связь между ГЛЖ и гиперкоагуляцией. Так, в одном из исследований, включавшем 230 пациентов, которые получали АКТ перед кардиоверсией или катетерной абляцией по поводу ФП, ГЛЖ и персистирующий вариант ФП были независимыми предикторами формирования тромба в левом предсердии (ЛП) [38]. В работе Kimura M. и соавт. из 123 пациентов с ФП, находящихся на АКТ, при ЭхоКГ тромб в ЛП был выявлен у 33% пациентов с ГЛЖ и лишь у 13% больных без ГЛЖ (p<0,001) [39]. Boyd A. C. и соавт. в многофакторном регрессионном анализе установили, что индекс массы миокарда ЛЖ (p<0,001) являлся независимым предиктором формирования тромба в ЛП у пациентов с персистирующей ФП, получавших АКТ, при этом площадь под ROC-кривой для этого параметра составила 0,98 [40].

Таким образом, непреложным направлением в лечении пациентов с ФП является профилактика инсульта с использованием ОАК в комбинации с антигипертензивной терапией.

С другой стороны, при развертывании АКТ следует помнить, что пациенты с ФП и АГ имеют повышенный риск больших кровотечений, включая внтуримозговые, что обусловлено не только побочными эффектами ОАК, но и более высоким потенциальным риском кровотечения. В исследовании Swedish AF у пациентов с ФП наличие АГ было независимым предиктором риска развития внутримозговых кровотечений (ОР=1,32; 95% ДИ: 1,15–1,52) и больших кровотечений (ОР=1,25; 95% ДИ: 1,16–1,33). Бесспорно, неконтролируемая АГ – значимый ФР кровотечений у пациентов с ФП вне зависимости от того, получают ли они АКТ [41].

Вероятность кровотечения всегда должна оцениваться перед началом АКТ при ФП с целью выявления пациентов категории высокого риска для более тщательного и регулярного наблюдения и воздействия на модифицируемые ФР кровотечений [42]. Для этого в распоряжении кардиолога есть целый ряд шкал стратификации риска кровотечений ($HEMORR_2HAGES$, HAS-BLED, ATRIA, ORBIT, ABC-Bleeding) с различной степенью сложности: от простых, включающих демографические и клинические показатели, до комплексных, учитывающих генетические факторы и биомаркеры [43–45]. Шкала $HEMORR_2HAGES$ повышает индекс риска на 1 балл при неконтролируемой АГ, шкала HAS-BLED – на 1 балл у пациента с ФП при САД >160 мм рт. ст. Шкала ATRIA также начисляет 1 балл при диагностированной АГ, однако не берет в расчет неконтролируемое АД, которое более тесно взаимосвязано с риском кровотечения. Последняя нововведенная шкала ABC-Bleeding не рассматривает АГ в качестве ФР кровотечения. Исследование INTERSTROKE продемонстрировало, что АГ является самым значимым ФР спонтанного внтуримозгового кровотечения [46].

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(S1).

Шкалы HAS-BLED, ATRIA и ORBIT обладают умеренной предсказательной способностью в отношении клинически значимых кровотечений, однако Senoo K. и соавт., сравнивая их, выявили, что шкалу HAS-BLED отличает большая точность и что это единственный инструмент, обладающий прогностической ценностью в отношении внтуримозговых кровотечений. Таким образом, контроль АД у пациентов с ФП является обязательным.

Часто на дискуссию выносится предметная дилемма: анамнез АГ или повышение САД, как таковое, в большей степени определяет риск инсульта и кровотечения? Результаты предшествующих исследований показали – у пациентов с ФП повышение риска инсульта и кровотечения не зависит от степени контроля АД, однако другие исследователи обнаружили более высокий риск этих серьезных нежелательных явлений у пациентов с ФП без предшествующего анамнеза АГ при наличии неконтролируемого САД [46]. В исследовании SPAFF было показано, что и АГ в анамнезе (ОР=2,0; p<0,001), и САД >160 мм рт. ст. (ОР=2,3; p<0,001) независимо ассоциировались с риском инсульта, но их взаимосвязь с кровотечениями не анализировалась [47]. По данным исследования SPORTIF, частота развития инсульта и ТЭО у пациентов с ФП, получающих АКТ, существенно увеличивалась при среднем уровне САД ≥140 мм рт. ст. в течение периода наблюдения [48]. Пребывание в верхнем квартиле САД (140,8–191,7 мм рт. ст.) в сравнении с нижним квартилем (84,0–122,6 мм рт. ст.) повышало относительный риск инсульта или ТЭО на 83% (p=0,0037). Тем не менее взаимосвязи между квартилями САД и риском кровотечений не было установлено. В исследовании ACTIVE-W анамнез АГ не оказывал влияния на ТЭО и кровотечения, зато более низкое САД во время периода наблюдения ассоциировалось с меньшим риском инсульта [49].

Субанализ Японского регистра J-RHYTHM AF проиллюстрировал, что наличие АГ является независимым ФР больших кровотечений, но не ТЭО [50]. Вместе с тем пациенты с наивысшим квартилем САД (≥136 мм рт. ст.), рассчитанным к ближайшей точке развившегося события, отличались более высокими рисками ТЭО (ОР=2,88; 95% ДИ: 1,75–4,74) и больших кровотечений (ОР=1,61; 95% ДИ: 1,02–2,53).

В субанализе исследования RE-LY, сравнивавшем у пациентов с ФП эффективность и безопасность АКТ дабигатраном и варфарином, отмечено, что повышение на каждые 10 мм рт. ст. среднего АД (p=0,046) и САД (p=0,016) сопровождалось увеличением риска развития инсульта на 6–7% [51]. Наличие АГ повышало риск больших кровотечений (ОР=1,25; 95% ДИ: 1,06–1,46), тогда как риск внтуримозговых кровотечений у пациентов с и без АГ был сопоставим [51]. Сходным образом в подисследовании ARISTOTLE, сопоставлявшем у больных с ФП терапию апиксабаном и варфарином, было установлено, что в любой точке периода наблюдения повышенное АД ассоциировалось с более высоким риском инсульта или ТЭО [52].

Артериальная гипертония рассматривается в качестве одного из главных факторов развития ХБП и в 27% случаев ответственна за развитие терминальной почечной недостаточности [53]. Нарушение функции почек, с одной стороны, ассоциировано с бóльшей распространенностью ФП и повышенным риском ТЭО у пациентов с неклапанной ФП, а с другой – увеличивает риск больших кровотечений [54, 55].

Таким образом, у пациентов с ФП адекватный контроль и поддержание стабильного АД представляются более важными детерминантами и инсульта, и кровотечений, чем анамнез АГ или исходный уровень АД. Следует учитывать изменения со стороны органов-мишеней, которые могут модифицировать риск ТЭО и кровотечений.

Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий

Клинически значимые кровотечения на фоне АКТ относятся к нежелательным явлениям, однако их исходы могут быть разными. Внечерепные кровотечения (например, носовые, гастроинтестинальные, гематурия) приводят к смерти или нетрудоспособности только в 3% случаев, тогда как внутримозговые – в 76% [56]. Даже без АКТ геморрагическая форма инсульта остается самой высоко летальной, а если пациент получает варфарин, риск смерти или инвалидизации вследствие кровотечения значительно повышается [57–61]. Варфарин оказывает взрывной эффект на частоту неблагоприятных исходов и внутримозговых кровотечений. Если суммарная частота внутримозговых кровотечений в общей популяции составляет приблизительно 25 случаев на 100000 человеко-лет, то у пациентов, принимающих варфарин, она возрастает экспоненциально, составляя 2–3 случая на 100 человек ежегодно, и продолжает неуклонно расти [62, 63]. Кроме того, в случае состоявшегося внутримозгового кровотечения риск летального исхода вдвое выше у лиц, получающих варфарин [57], и это обусловлено большей вероятностью того, что кровотечение продолжится после события [61, 64–66].

Несмотря на то, что варфарин является одним из самых важных ФР внутримозговых кровотечений, у пациентов с ФП суммарный риск развития ишемического инсульта в 9 раз выше, чем геморрагического, и многие исследователи подчеркивают, что преимущества варфарина превосходят риски, связанные с терапией антагонистом витамина К [67–69]. Применение варфарина у пациентов с ФП уменьшает риски инсульта/ТЭО на 64% и общей смертности на 26% в сравнении с группами контроля или плацебо [70]. Однако использование варфарина имеет ограничения, связанные с необходимостью регулярного мониторирования международного нормализованного отношения (МНО)

с целью оценки адекватности гипокоагуляции, взаимодействием антагонистов витамина К (АВК) с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами [71]. Как следствие, по данным мета-анализа, выполненного Ogilvie I.M. и соавт., 30–50% больных с ФП были недолеченными [72].

В соответствии с текущими рекомендациями по лечению ФП у пациентов с индексом по шкале CHA_2DS_2VASc ≥2 у мужчин и ≥3 у женщин при выборе препарата для профилактики инсульта и ТЭО предпочтение должно отдаваться новым ОАК (НОАК) – дабигатрану, ривароксабану, апиксабану или эдоксабану [12, 13]. В клинических исследованиях III фазы все четыре НОАК продемонстрировали, как минимум, сопоставимую с варфарином эффективность в отношении первичной конечной точки, включавшей инсульт или системные ТЭО, при этом риск внутримозговых кровотечений был достоверно ниже [27, 73–75].

Дабигатран – первый одобренный антикоагулянт для профилактики инсультов

Дабигатран был первым НОАК, который одобрило Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) в октябре 2010 г. для профилактики ТЭО у пациентов с ФП. Механизм действия дабигатрана заключается в конкурентном прямом ингибировании свободного и связанного с тромбом тромбина. Фармакологический профиль препарата предполагает фиксированный режим приема 2 раза в день без рутинного контроля показателей свертываемости крови. Дабигатран элиминируется преимущество почками, система цитохрома P450 в печени не участвует в метаболизме препарата.

Результаты исследования RE-LY

В рандомизированном проспективном открытом клиническом исследовании RE-LY 18113 пациентов с неклапанной ФП были рандомизированы к приему варфарина или дабигатрана в дозах 110 и 150 мг 2 р./сут. [76]. RE-LY является единственным исследованием среди НОАК, в котором двойным слепым методом было выполнено прямое сравнение дабигатрана в двух дозовых режимах. Средний возраст пациентов с ФП составил 72 года, индекс по шкале CHADS2 был 2,1, 20% имели в анамнезе предшествующий инсульт, 17% – ИМ, 32% – ХСН; 10,4% больных имели индекс по шкале HAS-BLED ≥3 [77]. Половина пациентов ранее никогда не получала варфарин.

Результаты исследования RE-LY продемонстрировали, что частота наступления первичной конечной точки, включавшей ишемический инсульт и ТЭО, для варфарина составила 1,69% в год, для дабигатрана в дозе 110 мг 2 р./сут. – 1,53% в год (ОР=0,91; 95% ДИ: 0,74–1,11; p<0,001 для гипотезы «не хуже»), а для дабигатрана в дозе 150 мг 2 р./сут. – 1,1% в год (ОР=0,66; 95% ДИ: 0,53–0,82; p<0,001 для гипотезы «превосходства»). Частота развития больших кровотечений была 3,36% на терапии варфарином, 2,71% в год на терапии дабигатраном в дозе 110 мг 2 р./сут. (p=0,003) и 3,31% в год на терапии дабигатраном в дозе 150 мг 2 р./сут. (p=0,31). Частота геморрагических инсультов была 0,38% в год в группе пациентов, принимавших варфарин, 0,12% в год на дабигатране в дозе 110 мг 2 р./сут. (p<0,001) и 0,1% в год на дабигатране в дозе 150 мг 2 р./сут. (p<0,001) [77].

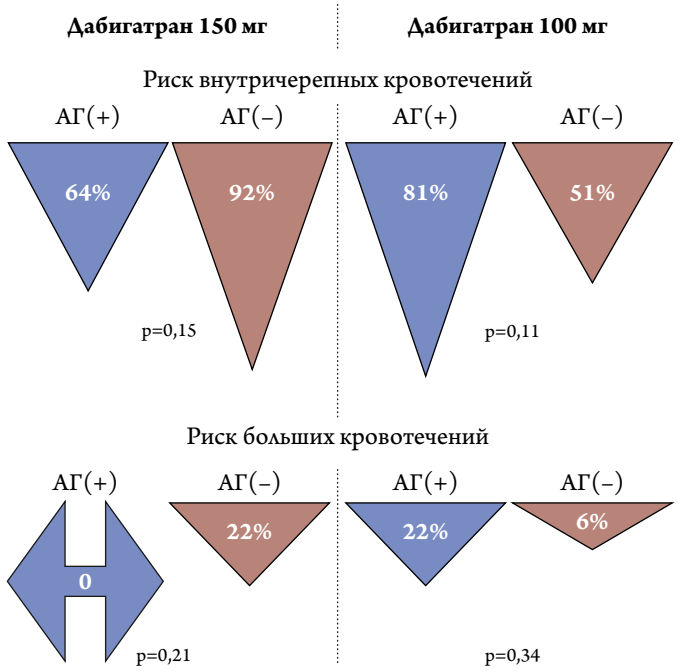

Рис. 1. Снижение риска кровотечений на терапии дабигатараном в дозе 150 и 110 мг в сравнении с варфарином у пациентов с и без артериальной гипертонии

Nagarakanti R. и соавт. в суб-анализе, в котором пристальное внимание было уделено 14283 (79%) пациентам исследования RE-LY, имевшим АГ, показали сопоставимую эффективность и безопасность дабигатрана в обеих дозах как у больных с АГ, так и без нее (рис. 1) [51]. Средние значения АД были достоверно выше в группе пациентов с АГ, чем у лиц без АГ (133±18/78±11 мм рт. ст. против 125±17/75±10 мм рт. ст. соответственно; p<0,001). Пациенты с ФП и АГ имели бóльшую частоту больших кровотечений, чем лица с ФП, но без АГ (3,39% против 2,76% в год, p=0,007), при этом по риску внутримозговых кровотечений сравниваемые группы были сопоставимы (0,47% против 0,31% в год, p=0,12).

В другом подисследовании RE-LY изучалось влияние ГЛЖ по данным ЭКГ на клинические исходы у пациентов с ФП (n=10372), получавших терапию дабигатраном и варфарином [78]. У больных с ФП и ГЛЖ частота инсультов и ТЭО составила 3,21% в год на терапии варфарином, что было достоверно выше, чем у лиц, принимавших дабигатран: 1,60% в год при дозовом режиме 110 мг 2 р./сут. (p=0,008) и 1,08% в год на дозе 150 мг 2 р./сут. (p=0,003).

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(S1).

У пациентов с ФП без ГЛЖ эффективность терапии сравниваемыми ОАК была сопоставима, как и частота больших кровотечений, которая не зависела от ГЛЖ.

В подисследовании Böhm M. и соавт. было продемонстрировано, что снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в течение 30-месячного периода наблюдения было более значимым на терапии варфарином (–3,7±0,2 мл/мин), чем дабигатраном в дозе 110 мг (–2,6±0,2 мл/мин, p=0,0009) и в дозе 150 мг (–2,5±0,2 мл/мин, p=0,0002) [79]. Субанализ Hijazi Z. и соавт. показал, что эффективность терапии дабигатраном в обеих дозах не зависела от уровня СКФ [80].

Lip G. и соавт. в ретроспективном анализе исследования RE-LY сравнивали эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП при назначении дозы дабигатрана (n=6004) в соответствии с инструкцией по применению в сравнении с варфарином (n=6022). При индивидуальном выборе дозы 110 мг (29% случаев) или 150 мг (71% случаев) 2 р./сут. лечение дабигатраном сопровождалось достоверным снижением риска ишемического инсульта и ТЭО (ОР=0,74; 95% ДИ: 0,60–0,91), геморрагического инсульта (ОР=0,22; 95% ДИ: 0,11–0,44), смерти от всех причин (ОР=0,86; 95% ДИ: 0,75–0,98) и смерти от сосудистых причин (ОР=0,80; 95% ДИ: 0,68–0,95), больших кровотечений (ОР=0,85; 95% ДИ: 0,73–0,98), жизнеугрожающих больших кровотечений (ОР=0,72; 95% ДИ: 0,58–0,91), внутримозговых кровотечений (ОР=0,28; 95% ДИ: 0,17–0,45), любых кровотечений (ОР=0,86; 95% ДИ: 0,81–0,92); при этом риск больших желудочно-кишечных кровотечений был сопоставим (ОР=1,23; 95% ДИ: 0,96–1,59) [81].

Eikelboom J. W. и соавт. в субанализе исследования RE-LY использовали метод, объединяющий тромбоэмболические события и кровотечения в показатель «эквиваленты ишемического инсульта» [77]. Выявлено достоверное снижение эквивалентов ишемического инсульта при назначении обеих доз дабигатрана в сравнении с варфарином: –0,92 события на 100 человеко-лет (95% ДИ: от –1,74 до –0,21; p=0,02) для дозы дабигатрана 110 мг 2 р./сут. и –1,08 события на 100 человеко-лет (95% ДИ: от –1,86 до –0,34; p=0,01) для дозы 150 мг 2 р./сут. Значимых различий при сравнении двух дозировок дабигатрана между собой не было получено. Была установлена значимая (p=0,01) зависимость между индексом по шкале CHA_2DS_2VASc и дозой дабигатрана: в сравнении с дозой 150 мг доза 110 мг ассоциировалась с более высокой эффективностью у пациентов с индексом по шкале CHA_2DS_2VASc ≥5, тогда как доза 150 мг была более эффективна у больных с ФП и индексами 0–1 и 2–4.

Таким образом, дабигатран в дозе 110 мг 2 р./сут. продемонстрировал сопоставимое с варфарином снижение рисков ишемического инсульта и ТЭО при меньшем риске больших кровотечений, а доза 150 мг 2 р./сут. ассоциировалась с уменьшением риска инсульта и ТЭО в сравнении с варфарином при сопоставимой частоте больших кровотечений. Обе дозировки препарата почти на $^2/_3$ снижали риск внутримозговых кровотечений в сравнении с варфарином. В исследовании RE-LY было выполнено рандомизированное сравнение со всесторонней оценкой двух дозировок дабигатрана, что предоставляет возможность индивидуализировать подход к выбору дозы препарата, исходя из соотношения эффективность/безопасность. Наличие АГ у больных с ФП не влияет на эффективность терапии дабигатраном, но увеличивает частоту больших кровотечений. В отличие от варфарина наличие ГЛЖ у больных с ФП и АГ не уменьшает антитромботический эффект дабигатрана.

Эффективность и безопасность дабигатрана в реальной клинической практике

В Датском регистре, включавшем данные медицинских баз трех страховых компаний, по показателю предрасположенности 1:2 были сформированы 2 когорты пациентов с ФП (средний возраст – 71 год, 56% мужчин), в которых сравнивались дабигатран (n=4978) и варфарин (n=8936) [82]. После 14 месяцев наблюдения частота инсультов и ТЭО в группах пациентов, получавших дабигатран и варфарин, достоверно не отличалась. В сравнении с варфарином скорректированный риск смерти от любых причин был меньше на 21 и 43% у пациентов, получавших дабигатран в дозе 110 и 150 мг 2 р./сут., соответственно (p=0,0003). Также дабигатран достоверно снижал скорректированный риск развития внутримозговых кровотечений (на 76% в дозе 110 мг и на 92% в дозе 150 мг), тромбоэмболии легочной артерии (на 67% в дозе 110 мг и на 76% в дозе 150 мг) и ИМ (на 70% в дозе 110 мг и на 60% в дозе 150 мг). В сравнении с варфарином риск больших кровотечений были ниже на терапии дабигатраном в обеих дозах, однако эти различия не имели статистической значимости (p=0,21). В целом риск желудочно-кишечных кровотечений был сопоставим на терапии варфарином и дабигатраном, но в сравнении с варфарином был достоверно ниже при назначении дабигатрана в дозе 110 мг 2 р./сут. (ОР=0,60; 95% ДИ: 0,37–0,93).

Graham D. и соавт. выполнили ретроспективное когортное исследование с использованием медицинской базы данных FDA Medicare, в которое с октября 2010 г. по декабрь 2012 г. для сравнительной оценки безопасности дабигатрана и варфарина было включено 134414 пожилых (≥65 лет) пациентов с ФП, из них 87% страдали АГ [83]. В сравнении с варфарином у пациентов, принимавших дабигатран, отмечалось достоверное снижение частоты развития ишемических инсультов на 20% (p=0,02), внутримозговых кровотечений на 37% (p<0,001), смерти от любых причин на 14% (p=0,006). Хотя на терапии дабигатраном частота желудочно-кишечных кровотечений была выше на 23% (p<0,001), различий в частоте больших кровотечений при сопостав-

лении с варфарином не было отмечено (p=0,50). Следует отметить, что 56 576 (84%) пациентов получали дабигатран в дозе 150 мг/сут. 2 р./сут., в 16% случаев доза препарата составила 75 мг/сут. 2 р./сут.

В другом ретроспективном когортном исследовании Graham D. и соавт. с использованием медицинской базы данных Medicare у пациентов с ФП (86% с АГ), включенных с ноября 2011 г. по июнь 2014 г., сопоставлялись эффективность и безопасность терапии дабигатраном (n=52 240) и ривароксабаном (n=66 651) в стандартных дозах [84]. В сравнении с ривароксабаном в группе больных, получавших дабигатран, был ниже риск внутримозговых кровотечений на 65% (p=0,002), больших внечерепных кровотечений на 48% (p<0,001), больших желудочно-кишечных кровотечений на 40% (p<0,001). Достоверных различий в частоте ТЭО между группами сравнения не было получено. У пациентов с ФП ≥75 лет или индексом по шкале $CHADS_2$ >2 терапия дабигатраном ассоциировалась с достоверным снижением смертности.

Один из последних мета-анализов Ntaios G. и соавт. констатировал, что в 12 клинических исследованиях (n=60 6855) в сравнении с АВК терапия дабигатраном у пациентов с ФП при сопоставимом риске ишемического инсульта и ТЭО была взаимосвязана с уменьшением риска внутримозговых кровотечений (ОР=0,42; 95% ДИ: 0,37–0,49; индекс гетерогенности (I^2) =28%), в 6 исследованиях (n=319486) – со снижением риска смерти (ОР=0,63; 95% ДИ: 0,52–0,76; I^2 =83%) [85].

Таким образом, результаты реальной клинической практики подтверждают выводы рандомизированного клинического исследования RE-LY о преимуществах дабигатрана перед варфарином, а также демонстрируют более благоприятный профиль безопасности дабигатрана в сравнении с ривароксабаном.

Обсуждение

Артериальная гипертония повышает у пациентов ОР развития ФП в 1,4–2,1 раза, для сравнения: ХСН увеличивает риск ФП в 6,1–17,5 раз, а пороки сердца – в 2,2–8,3 раза. Такое увеличение риска является умеренным, но учитывая, что повышенное АД регистрируется почти у трети населения, можно заключить, что АГ является первичным ФР ФП [86].

В структуре причин инсультов на ФП приходится 15% случаев, а среди лиц >80 лет эта доля возрастает до 25% [87]. У больных с ФП 70% мозговых инсультов носят кардиоэмболический характер [87]. В сравнении с общей популяцией риск инсульта в 3–6 раз выше у пациентов с ФП, а наличие у них АГ дополнительно увеличивает этот риск еще в 2–3 раза [87, 88]. При этом у пациентов с ФП относительный риск инсульта, ассоциированный с АГ, обратно пропорционален возрасту, уменьшаясь с 3,5 у лиц в возрасте 50–59 лет до 1,7 раз у лиц возрастной группы 80–89 лет [88].

Пациенты с АГ, вследствие которой возникла ФП, имеют более высокие значения среднего САД по данным суточного мониторирования АД [89]. Артериальная гипертония ведет к развитию гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ, ремоделированию и увеличению ЛП, которые в свою очередь, увеличивают риск инсульта у пациентов с ФП [90].

Таким образом, инсульт является серьезным осложнением у пациентов как с ФП, так и с АГ. У пациентов с ФП назначение АКТ позволяет снизить риск инсульта на 68% [91]. В этой связи адекватный контроль САД в соответствии с рекомендациями по лечению АГ приобретает особое значение у пациентов с ФП, получающих ОАК, по ряду причин [92]. Во-первых, достижение целевого уровня АД даже у пациентов без ФП значимо снижает риск смерти и инсульта. Так, например, в рамках первичной и вторичной профилактики применение антигипертензивной терапии у больных АГ сопровождается уменьшением риска инсульта на 30–40% [93]. Во-вторых, антигипертензивная терапия приводит к обратному структурному ремоделированию, обусловленному АГ, что сопровождается уменьшением выраженности ГЛЖ, уменьшением размера ЛП и, как следствие, также снижается риск развития инсульта [94, 95]. В-третьих, назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов к ангиотензину-II снижает частоту пароксизмов ФП. Наконец, перевод АГ из неконтролируемой в контролируемую у пациентов с ФП, получающих ОАК, уменьшает риск кровотечений [96].

Кровотечения, как большие, так и малые, нередко переводят пациента с ФП, получающего АКТ, в категорию «высокого риска кровотечений», что требует более пристального контроля МНО, а при необходимости коррекции дозы варфарина, и может стать причиной временного прекращения и даже отказа от ОАК [97, 98]. Однако вероятность инсульта у пациентов с ФП без ОАК в подавляющем большинстве случаев превосходит вероятность кровотечений на фоне приема ОАК, причем такая раскладка шансов распространяется и на пожилых лиц, будь то пациенты с когнитивными расстройствами или синдромом старческой астении [99, 100]. Риск кровотечений при назначении аспирина не отличается от такового на фоне приема варфарина [101] или НОАК [70, 102], однако только антикоагулянты, но не аспирин, эффективно предотвращают инсульты у пациентов с ФП [102]. В рандомизированном исследовании RE-LY дабигатран в дозе 110 мг 2 р./сут. не уступал, а в дозе 150 мг 2 р./сут. превосходил варфарин в снижении риска ишемического инсульта и ТЭО, и в обеих дозировках значимо уменьшалась частота внутримозговых кровотечений в сравнении с варфарином [76, 77].

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(S1).

САМЫЙ ПРИМЕНЯЕМЫЙ в мире препарат АСК для профилактики инфаркта и инсульта[1,*]

в удобной календарной упаковке[**]

ЗАЩИТА ЖЕЛУДКА

Минимальное количество ЖК-осложнений по сравнению с другими препаратами АСК благодаря кишечнорастворимой оболочке[2-5]

135 руб/мес

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ

Аспирин® Кардио — оригинальный антиагрегантный препарат за 135 рублей на месяц профилактики[6-7,***]

РЕКЛАМА

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АСПИРИН®КАРДИО

Лекарственная форма: таблетки покрытые кишечно-растворимой оболочкой, 1 таблетка содержит 100 мг или 300 мг ацетилсалициловой кислоты. **Показания к применению:** первичная профилактика острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст) и повторного инфаркта миокарда; нестабильная стенокардия (включая подозрение на развитие острого инфаркта миокарда) и стабильная стенокардия; профилактика инсульта (в том числе у пациентов с преходящим нарушением мозгового кровообращения); профилактика преходящего нарушения мозгового кровообращения; профилактика тромбоэмболии после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (например, аортокоронарное шунтирование, эндартерэктомия сонных артерий, артериовенозное шунтирование, ангиопластика и стентирование коронарных артерий, ангиопластика сонных артерий); профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей (в том числе, при длительной иммобилизации в результате обширного хирургического вмешательства). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к ацетилсалициловой кислоте, вспомогательным веществам в составе препарата или нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП); бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и других НПВП; сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК; эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (в стадии обострения); желудочно-кишечное кровотечение; геморрагический диатез; сочетанное применение с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более; беременность (I и III триместр) и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности); тяжелое нарушение функции почек; тяжелое нарушение функции печени; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по классификации NYHA. **С осторожностью:** повышенная чувствительность к анальгетикам, противовоспалительным препаратам, противоревматическим препаратам, а также аллергические реакции на другие вещества; наличие в анамнезе язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, в том числе хронические и рецидивирующие поражения желудочно-кишечного тракта или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе; одновременное применение с антикоагулянтами; при подагре, гиперуурикемии; при нарушении функции печени; при нарушении функции почек; при нарушениях кровообращения, возникающих вследствие атеросклероза почечных артерий, застойной сердечной недостаточности, гиповолемии, обширного хирургического вмешательства, сепсиса, случаев массивного кровотечения; при бронхиальной астме, хронических заболеваниях органов дыхания, сенной лихорадке, полипозе носа, хронических заболеваниях дыхательной системы, а также аллергических реакциях на другие препараты (например, кожные реакции, зуд, крапивница); при тяжелых формах дефицита глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы; во II триместре беременности; при предполагаемом хирургическом вмешательстве (включая незначительные, например, экстракция зуба); при сочетанном применении со следующими лекарственными средствами: метотрексатом в дозе менее 15 мг в неделю; антикоагулянтными, тромболитическими или другими антиагрегантными средствами; НПВП (в том числе ибупрофеном, напроксеном); дигоксином; гипогликемическими средствами для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулином; вальпроевой кислотой; алкоголем (алкогольные напитки в частности); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. **Побочные действия:** геморрагическая анемия[a], железодефицитная анемия[a] с соответствующими клинико-лабораторными признаками и симптомами, гемолиз[б], гемолитическая анемия[б]; гиперчувствительность, лекарственная непереносимость, аллергический отек и ангионевротический отек (отек Квинке), анафилактические реакции, анафилактический шок с соответствующими лабораторными и клиническими проявлениями; геморрагический инсульт или внутричерепное кровотечение, головокружение; шум в ушах; кардио-респираторный дистресс-синдром[в]; геморрагия, операционные кровотечения, гематомы, мышечные кровоизлияния; носовое кровотечение, анальгетический астматический синдром (бронхоспазм), ринит, заложенность носа; диспепсия, боль со стороны желудочно-кишечного тракта, боль в животе, кровоточивость десен, воспаление желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечные кровотечения, язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, перфоративные язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (с соответствующими клиническими симптомами и лабораторными изменениями); нарушение функции печени, повышение активности печеночных трансаминаз; кожная сыпь, кожный зуд, крапивница; кровотечения из мочеполовых путей, нарушение функции почек[г], острая почечная недостаточность[г].

[a] связано с кровотечением;
[б] связано с тяжелыми формами дефицита глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы;
[в] связано с тяжелыми аллергическими реакциями;
[г] у пациентов с нарушением функции почек или сердечно-сосудистыми нарушениями, имеющимися до начала лечения препаратом Аспирин® Кардио.

Регистрационный номер: П N015400/01. Актуальная версия инструкции от 23.08.2017 г. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер Консьюмер Кэр АГ, Швейцария. **Производство готовой лекарственной формы:** Байер АГ, Германия. **Производитель (выпускающий контроль качества):** Байер Биттерфельд ГмбХ, Германия. Отпускается без рецепта врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

*За исключением пациентов, которым требуется назначение антикоагулянтов, включая пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза.
**Для форм выпуска Аспирин® Кардио 100 мг № 28 таб. и № 56 таб.
***В расчете на месяц профилактики: № 28 таблеток.
ЖК-осложнения — осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта; АСК — ацетилсалициловая кислота.

1. Отчет международной исследовательской Компании IMS Health Мидас за период декабрь 2016 г.
2. Dammann H. et al. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1109–1114.
3. Адаптировано из источника: Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю., Козырева В.А., Курочкина С.Д. Сравнительная оценка переносимости и безопасности препаратов АСК у пациентов с ИБС. Артериальная гипертензия. 2009; 15(4).
4. Darius H. Aspirin protect. Anwendungsbeobachtung dokumentiert gute Vertraglichkeit. Pharm Ztg August 2006.
5. Рафальский В.В. Сравнительная оценка кишечнорастворимых таблеток ацетилсалициловой кислоты разных производителей по тесту "Растворение. Российский кардиологический журнал. 2010; 86 (6): 51–55.
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Аспирин® Кардио от 23.08.2017 г.
7. Отчет международной исследовательской Компании IMS Health в средних розничных ценах за период MAT 08'2017.

L.RU.MKT.11.2017.0559

АО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202. www.pharma.bayer.ru

АСПИРИН® КАРДИО
СПЕЦИАЛЬНЫЙ СЕРДЕЧНЫЙ АСПИРИН

Шкала CHA_2DS_2VASc рекомендована для оценки риска кардиоэмболического инсульта у пациентов с неклапанной ФП в клинической практике, а шкала HAS-BLED – для оценки риска кровотечений на фоне антикоагулянтов, оказывая влияние на выбор кардиолога при решении вопроса о назначении или отказе от АКТ. Как параметр, АГ учитывается в обеих шкалах риска, однако пороговое значение АД, при котором эффективность в предотвращении инсультов начинает превосходить риск внутримозговых кровотечений, не установлено.

В ретроспективном анализе исследования RE-LY было показано, что повышение на каждые 10 мм рт. ст. САД (p=0,016) и среднего АД (p=0,046) сопровождалось увеличением риска инсульта и ТЭО на 6–7%, а эффективность и безопасность дабигатрана в дозе 150 и 110 мг 2 р./сут. не зависела от наличия АГ [51]. У пациентов с ФП в группе с АГ в сравнении с группой без АГ риск больших кровотечений был выше на 25% (p=0,007) [51]. В связи с этим оптимальный контроль АД должен осуществляться на всем протяжении курации пациентов с ФП и АГ. Вместе с этим в отношении пациентов с ФП при сопутствующей АГ, влекущей за собой изменения со стороны органов-мишеней, должны предъявляться повышенные требования к профилю безопасности ОАК.

Результаты подисследования RE-LY показали, что у пациентов с ФП и АГ при развитии ГЛЖ частота инсультов и ТЭО на терапии дабигатраном в 2 раза ниже, чем при АКТ варфарином [78]. Причем снижение риска этих неблагприятных исходов, связанных с ГЛЖ, отмечалось при назначении дабигатрана как в дозе 150, так и 110 мг 2 р./сут. В группе пациентов, получаваших варфарин, ГЛЖ также ассоциировалась с неадекватным контролем МНО. Как следствие, в сравнении с варфарином эффективность более низких доз дабигатрана была выше у пациентов с ФП, АГ и при наличии ГЛЖ, тогда как полные дозы дабигатрана были эффективнее вне зависимости от ГЛЖ [78].

Функциональное состояние почек имеет отрицательную взаимосвязь с распространенностью ФП, а у пациентов со сниженной функцией почек выше риск инсульта, кровотечения и смерти, чем у больных без ХБП [103]. В последние годы появилось описание нового осложнения варфарина – так называемой варфарин-ассоциированной нефропатии (ВАН), которая заключается в повышении уровня креатинина >26,5 ммоль/л при повышении в пределах недели после повышения МНО >3 без очевидных признаков кровотечения [104]. Научные данные свидетельствуют о том, что ВАН может развиться у любого пациента, получающего варфарин, вне зависимости от исходной функции почек, при этом ВАН взаимосвязана с более высокой смертностью [104]. Böhm M. и соавт. показали снижение СКФ у пациентов с ФП на фоне АКТ во всех сравниваемых группах приблизительно на 1 мл/мин в год, однако средняя величина снижения ΔСКФ через 30 мес. наблюдения была достоверно менее выраженной у пациентов, получавших дабигатран в дозе и 150, и 110 мг 2 р./сут., чем у пациентов, принимавших варфарин [79]. Таким образом, дабигатаран в отличие от варфарина не оказывает негативного влияния на прогрессию почечной дисфункции. Кроме того, по данным Hijazi Z. и соавт., эффект дабигатрана реализуется у пациентов с ФП вне зависимости от уровня СКФ [80].

В сравнении с варфарином дабигатран характеризуется более высокой частотой желудочно-кишечных кровотечений, однако только женщины ≥75 лет и мужчины ≥85 лет, получающие дабигатран в дозе 150 мг 2 р./сут., составляют данную группу повышенного риска. В возрастных группах 75–84 лет у мужчин и 65–74 лет у мужчин и женщин риск желудочно-кишечных кровотечений на терапии дабигатраном в дозе 150 мг 2 р./сут. и варфарином полностью сопоставим. Также благоприятный эффект дабигатрана в отношении снижения смертности не был отмечен в группе пациентов женского пола ≥85 лет [83]. Следует обратить внимание на то, что наибольшая абсолютная частота серьезных желудочно-кишечных кровотечений, как и ишемических инсультов и внутримозговых кровотечений, наблюдается в первые 3 месяца АКТ дабигатраном и варфарином, а в последующие периоды наблюдения эта вероятность снижается [83]. С другой стороны, по данным Европейской ассоциации сердечного ритма (European Heart Rhythm Association [EHRA]), развившееся кровотечение является поводом для прекращения АКТ лишь у 4% пациентов с ФП [105].

Анализ исследования RE-LY продемонстрировал, что терапия дабигатраном с выбором дозы, соответствующей инструкции по применению, у пациентов с ФП имела более высокую эффективность и безопасность, чем АКТ варфарином [81]. Бóльшая часть больных (71%) получала дабигатран в дозе 150 мг 2 р./сут., что еще раз подтверждает принципиальное знание этой дозировки для профилактики инсультов и ТЭО у пациентов с ФП. Дозировка 110 мг 2 р./сут. рекомендована лишь определенным категориям больных: лицам ≥80 лет; лицам в возрасте 75–80 лет, имеющим высокий риск кровотечений (HAS-BLED ≥3 баллов); лицам, исходно получающим верапамил [13].

В детализированном анализе исследования RE-LY была отмечена более высокая частота новых случаев ИМ на терапии дабигатраном в обеих дозах, чем варфарином (0,82 против 0,64% в год), но эти различия не имели статистической значимости. Следует отметить, что около трети всех зарегистрированных ИМ развилось в период наблюдения после отмены препаратов. Частота других клинических исходов, связанных с ишемией миокарда, была сопоставима в группах сравнения [106]. В последующем в нескольких крупных исследованиях, выполненных в условиях реальной клинической практики, количественно было выявлено меньше ИМ у лиц, получавших дабигатран, а не варфарин [82, 83].

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(S1).

Выбор в пользу более низкой дозы дабигатрана уравновешивает соотношение риск/польза у пациентов с ФП и высоким риском кровотечений. Однако только в исследовании RE-LY представлена убедительная доказательная база эффективности и безопасности более низкой дозировки дабигатарана 110 мг, которую получали 6015 (49,7%) пациентов с ФП, при сравнении конечных точек у больных, принимавших варфарин при качественном контроле уровня МНО [77]. Эффект более низких доз ингибиторов Ха фактора был показан на меньшей выборке пациентов [1 474 (20,7%) пациента в исследовании с ривароксабаном и 428 (4,7%) больных в исследовании с апиксабаном] [107], поэтому обоснованность выбора рекомендованных низких доз ривароксабана 15 мг 1 р./сут. и апиксабана 2,5 мг 2 р./сут. требует подтверждения в исследованиях с более представительной выборкой пациентов с ФП и повышенным риском кровотечений.

Дополнительные анализы результатов исследовании RE-LY продемонстрировали, что эффективность и безопасность дабигатрана не зависят от наличия АГ, ГЛЖ и сохраняются при умеренном снижении функции почек. Возможность выбора в соответствии с инструкцией и рекомендациями по использованию двух дозировок дабигатрана позволяет индивидуализировать у пациентов с ФП подход к выбору АКТ, уменьшая вероятность больших кровотечений. Безопасность дабигатрана показана и в анализе данных реальной клинической практики, в которой в отличие от хорошо спланированных рандомизированных клинических исследованиях осуществляется менее жесткий контроль, в том числе и за адекватностью АД. Подтвержденная безопасность дабигатрана в условиях рутинной клинической практики еще раз подчеркивает его преимущества в сравнении с варфарином и делает выбор дабигатрана более предпочтительным у пациентов с ФП и сопутствующей АГ.

Заключение

При ФП частота инсультов, ТЭО и кровотечений выше у пациентов с АГ, имеющих более высокие значения САД, что требует применения антикоагулянтов с более высокими характеристиками безопасности. Данное положение отражено в текущих рекомендациях по АКТ у пациентов с ФП, подчеркивающих предпочтение НОАК в сравнении с варфирином вследствие значимого снижения риска развития внутримозговых кровотечений. Результаты исследований рутинной клинической практики воспроизводят положительные эффекты дабигатрана в отношении эффективности и безопасности, что доказывает обоснованность его преимущественного выбора у пациентов с ФП и АГ. Рекомендованные дозовые режимы позволяют оптимизировать профиль безопасности дабигатрана с учетом широкого спектра ФР у пациентов с ФП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barrios V, Escobar C. Risk alteration for atrial fibrillation with different antihypertensive drugs. J Atr Fibrillation. 2011;4 (4):423. DOI:10.4022/jafib. 423
2. Miyasaka Y. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. Circulation. 2006;114 (2):119–25. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 105.595140
3. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. Am J Cardiol. 2009;104 (11):1534–9. DOI:10.1016/j. amjcard. 2009.07.022
4. Ganapathy AV, Monjazeb S, Ganapathy KS, Shanoon F, Razavi M. "Asymptomatic" persistent or permanent atrial fibrillation: A misnomer in selected patients. Int J Cardiol. 2015;185:112–3. DOI:10.1016/j. ijcard. 2015.03.122
5. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH et al. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. Am J Med. 2015;128 (5):509–518. e². DOI:10.1016/j. amjmed. 2014.11.026
6. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991;22 (8):983–8. PMID:1866765
7. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation. 1998;98 (10):946–52. PMID:9737513
8. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. Heart Rhythm. 2010;7 (4):433–7. DOI:10.1016/j. hrthm. 2009.12.004
9. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA. 1994;271 (11):840–4. PMID:8114238
10. De Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen R-JS et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. J Am Coll Cardiol. 2010;55 (8):725–31. DOI:10.1016/j. jacc. 2009.11.040
11. Post WS, Larson MG, Levy D. Hemodynamic predictors of incident hypertension. The Framingham Heart Study. Hypertension. 1994;24 (5):585–90. PMID:7960017
12. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., Попов С.В., Ревишвили А.Ш., Шубик Ю.В. и др. Диагностика и лечение фибрилляций предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА И АССХ. Российский кардиологический журнал. 2013;4 S3:1–100. [Sulimov V.A., Golitsin S.P., Panchenko E.P., Popov S.V., Revishvili A.Sh., Shubik Yu.V. et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations of RSC, RSSA and ACVS. Russ J Cardiol. 2013;4 (S3):1–100.]
13. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Europace. 2016;18 (11):1609–78. DOI:10.1093/europace/euw295
14. Blacher J, Levy BI, Mourad J-J, Safar ME, Bakris G. From epidemiological transition to modern cardiovascular epidemiology: hypertension in the 21st century. Lancet. 2016;388 (10043):530–2. DOI:10.1016/S0140–6736 (16) 00002–7
15. Watanabe T, Kawasaki M, Tanaka R, Ono K, Nishigaki K, Takemura G et al. Association among blood pressure control in elderly patients with hypertension, left atrial structure and function and new-onset atrial fibrillation: a prospective 2-year study in 234 patients. Hypertens Res. 2013;36 (9):799–806. DOI:10.1038/hr. 2013.25

16. Barrios V, Escobar C, Echarri R. Atrial Fibrillation And Coronary Heart Disease: Fatal Attraction. J Atr Fibrillation. 2009;1 (5):137. DOI:10.4022/jafib. 137
17. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2016;133 (4):e38–360. DOI:10.1161/CIR. 0000000000000350
18. Cifkova R, Fodor G, Wohlfahrt P. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in High-, Middle-, and Low-income countries: an update. Curr Hypertens Rep. 2016;18 (8):62. DOI:10.1007/s11906-016-0669-y
19. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. Lancet. 2015;386 (9989):154–62. DOI:10.1016/S0140–6736 (14) 61774–8
20. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation. 2014;129 (8):837–47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 113.005119
21. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. Eur Heart J. 2013;34 (35):2746–51. DOI:10.1093/eurheartj/eht280
22. Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, Degan D, Ornello R, Carolei A. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke. Cardiol Clin. 2016;34 (2):255–68. DOI:10.1016/j. ccl. 2015.12.002
23. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV 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. PMID:11343485
24. Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. Thromb Haemost. 2013;110 (2):213–22. DOI:10.1160/TH13-02-0165
25. Lowres N, Neubeck L, Salkeld G, Krass I, McLachlan AJ, Redfern J et al. Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study. Thromb Haemost. 2014;111 (6):1167–76. DOI:10.1160/TH14-03-0231
26. Brachmann J, Morillo CA, Sanna T, Di Lazzaro V, Diener H-C, Bernstein RA et al. Uncovering atrial fibrillation beyond short-term monitoring in cryptogenic stroke patients: three-year results from the cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation trial. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2016;9 (1):e003333. DOI:10.1161/CIRCEP. 115.003333
27. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L, Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med. 2010;363 (19):1875–6. DOI:10.1056/NEJMc1007378
28. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. Am Heart J. 2006;152 (1):86–92. PMID:16838426
29. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation–Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. Lancet. 2000;356 (9244):1789–94. PMID:11117910
30. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. Chest. 2004;126 (2):476–86. DOI:10.1378/chest. 126.2.476
31. Bassand J-P, Accetta G, Camm AJ, Cools F, Fitzmaurice DA, Fox KAA et al. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. European Heart Journal. 2016;37 (38):2882–9. DOI:10.1093/eurheartj/ehw233
32. Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия В Кардиологии. 2014;10 (4):366–77. [Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S. et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). Ration Pharmacother Cardiol 2014;10 (4):366–377.]
33. Guo Y, Wang H, Tian Y, Wang Y, Lip GYH. Multiple risk factors and ischaemic stroke in the elderly Asian population with and without atrial fibrillation. An analysis of 425,600 Chinese individuals without prior stroke. Thromb Haemost. 2016;115 (1):184–92. DOI:10.1160/TH15-07-0577
34. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. Eur Heart J. 2012;33 (12):1500–10. DOI:10.1093/eurheartj/ehr488
35. Arima H, Hart RG, Colman S, Chalmers J, Anderson C, Rodgers A et al. Perindopril-based blood pressure-lowering reduces major vascular events in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. Stroke. 2005;36 (10):2164–9. DOI:10.1161/01. STR. 0000181115.59173.42
36. Sagie A, Benjamin EJ, Galderisi M, Larson MG, Evans JC, Fuller DL et al. Echocardiographic assessment of left ventricular structure and diastolic filling in elderly subjects with borderline isolated systolic hypertension (the Framingham Heart Study). Am J Cardiol. 1993;72 (9):662–5. PMID:8249841
37. Lip GY, Blann AD, Jones AF, Lip PL, Beevers DG. Relation of endothelium, thrombogenesis, and hemorheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. Am J Cardiol. 1997;80 (12):1566–71. PMID:9416937
38. Kishima H, Mine T, Kodani T, Masuyama T. Prediction of left atrial thrombi in patients with atrial tachyarrhythmias during warfarin administration: retrospective study in Hyogo College of Medicine. Heart Vessels. 2015;30 (3):331–7. DOI:10.1007/s00380-014-0496-5
39. Kimura M, Wasaki Y, Ogawa H, Nakatsuka M, Wakeyama T, Iwami T et al. Effect of low-intensity warfarin therapy on left atrial thrombus resolution in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a transesophageal echocardiographic study. Jpn Circ J. 2001;65 (4):271–4. PMID:11316121
40. Boyd AC, McKay T, Nasibi S, Richards DAB, Thomas L. Left ventricular mass predicts left atrial appendage thrombus in persistent atrial fibrillation. European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. 2013;14 (3):269–75. DOI:10.1093/ehjci/jes153
41. Paciaroni M, Agnelli G, Ageno W, Caso V. Timing of anticoagulation therapy in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation. Thromb Haemost. 2016;116 (3):410–6. DOI:10.1160/TH16-03-0217
42. Lip GYH, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. J Thromb Haemost. 2016;14 (9):1711–4. DOI:10.1111/jth. 13386
43. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA. 2001;285 (22):2864–70. PMID:11401607
44. Senoo K, Proietti M, Lane DA, Lip GYH. Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Risk Scores in Patients with Atrial Fibrillation Taking Warfarin. Am J Med. 2016;129 (6):600–7. DOI:10.1016/j. amjmed. 2015.10.001
45. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history) – bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. Lancet. 2016;387 (10035):2302–11. DOI:10.1016/S0140–6736 (16) 00741–8

Abbott

Результат, способный вдохновлять

Гепатопротектор с видимым эффектом через 7 дней терапии[1–2]

- **Снижение биохимических показателей крови*[1]**
- **Улучшение самочувствия[1–2]**

На правах рекламы

Гептрал, МНН: Адеметионин. **Регистрационный номер:** ЛП–004269. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 500 мг. **Показания к применению:** Внутрипеченочный холестаз при прецирротических и цирротических состояниях, который может наблюдаться при следующих заболеваниях: жировая дистрофия печени, хронический гепатит, токсические поражения печени различной этиологии, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики; противоопухолевые, противотуберкулезные и противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы), хронический бескаменный холецистит, холангит, цирроз печени, энцефалопатия, в т. ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.); внутрипеченочный холестаз у беременных; симптомы депрессии. **Противопоказания:** Генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (например, дефицит цистатионин бета–синтазы, нарушение метаболизма цианокобаламина); гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; возраст до 18 лет (опыт медицинского применения у детей ограничен). **С осторожностью*:** Биполярные расстройства; беременность (I триместр) и период грудного вскармливания; одновременный прием с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также препаратами растительного происхождения и препаратами, содержащими триптофан; пожилой возраст; почечная недостаточность. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** В клинических исследованиях было показано, что применение адеметионина в III триместре беременности не вызывало никаких нежелательных эффектов. Применение препарата Гептрал® у беременных в I и II триместрах, а также в период грудного вскармливания возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка. **Способ применения и дозы*:** Внутрь. Таблетки следует принимать целиком, не разжевывая, между приемами пищи. Таблетки препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом внутрь. В случае если таблетки имеют цвет, отличный от белого до светло–желтого цвета (вследствие негерметичности алюминиевой фольги), препарат Гептрал® использовать не рекомендуется. *Начальная терапия:* рекомендуемая доза составляет 10–25 мг/кг/сут внутрь. *Депрессия:* обычная начальная доза составляет 500–800 мг/сут, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. *Внутрипеченочный холестаз:* обычная начальная доза составляет 500–800 мг/сут, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. *Поддерживающая терапия:* 500 или 800–1600 мг/сут. Длительность терапии определяется врачом. Терапия препаратом Гептрал® может быть начата с внутривенного или внутримышечного введения с последующим применением препарата Гептрал® в виде таблеток или сразу с применения препарата Гептрал® в виде таблеток. **Побочное действие*:** Бессонница; тревога; головная боль; боль в животе; тошнота; диарея; кожный зуд. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка*:** В случае передозировки рекомендуется наблюдение за пациентом и проведение симптоматической терапии. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами*:** Есть сообщение о синдроме избытка серотонина у пациента, принимавшего адеметионин и кломипрамин. **Особые указания*:** Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется принимать препарат перед сном. При применении препарата Гептрал® пациентами с циррозом печени на фоне гиперазотемии необходим систематический контроль содержания азота в крови. Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови. Не рекомендуется применять адеметионин пациентам с биполярными расстройствами. Есть сообщения о переходе депрессии в гипоманию или манию у пациентов, принимавших адеметионин. **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами:** У некоторых пациентов при приеме препарата Гептрал® может возникнуть головокружение. Не рекомендуется управлять транспортом и работать с механизмами во время приема препарата Гептрал® до тех пор, пока пациенты не будут уверены, что терапия не влияет на способность заниматься подобного вида деятельностью. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** По рецепту.

* Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 26.05.2017 на основании ИМП от 28.04.2017.

ООО «Эбботт Лабораториз». 125171, г. Москва, Ленинградское ш., д. 16А, стр. 1, бизнес–центр «Метрополис». Тел. (495) 258–42–80, www.abbott–russia.ru RUHEP180324 ОТ 31.01.2018

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

46. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet. 2010;376 (9735):112–23. DOI:10.1016/S0140–6736 (10) 60834–3
47. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I–III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. Stroke. 1999;30 (6):1223–9. PMID:10356104
48. Lip GYH, Frison L, Grind M, SPORTIF Invetigators. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2007;28 (6):752–9. DOI:10.1093/eurheartj/ehl504
49. Healey JS, Hart RG, Pogue J, Pfeffer MA, Hohnloser SH, De Caterina R et al. Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk: the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE-W). Stroke. 2008;39 (5):1482–6. DOI:10.1161/STROKEAHA. 107.500199
50. Kodani E, Atarashi H, Inoue H, Okumura K, Yamashita T, Otsuka T et al. Impact of blood pressure control on thromboembolism and major hemorrhage in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a subanalysis of the J-RHYTHM Registry. J Am Heart Assoc. 2016;5 (9). DOI:10.1161/JAHA. 116.004075
51. Nagarakanti R, Wallentin L, Noack H, Brueckmann M, Reilly P, Clemens A et al. Comparison of characteristics and outcomes of dabigatran versus warfarin in hypertensive patients with atrial fibrillation (from the RE-LY Trial). Am J Cardiol. 2015;116 (8):1204–9. DOI:10.1016/j. amjcard. 2015.07.032
52. Rao MP, Halvorsen S, Wojdyla D, Thomas L, Alexander JH, Hylek EM et al. Blood pressure control and risk of stroke or systemic embolism in patients with atrial fibrillation: rfsults From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. J Am Heart Assoc. 2015;4 (12). DOI:10.1161/JAHA. 115.002015
53. Lea JP, Nicholas SB. Diabetes mellitus and hypertension: key risk factors for kidney disease. J Natl Med Assoc. 2002;94 (8 Suppl): 7S – 15S. PMID:12152917
54. Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, Harindhanavudhi T, Ayash H, Guglielmi KE et al. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5 (2):173–81. DOI:10.2215/CJN. 03170509
55. Baber U, Howard VJ, Halperin JL, Soliman EZ, Zhang X, McClellan W et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2011;4 (1):26–32. DOI:10.1161/CIRCEP. 110.957100
56. Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. Am J Med. 2007;120 (8):700–5. DOI:10.1016/j. amjmed. 2006.07.034
57. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. Arch Intern Med. 2004;164 (8):880–4. DOI:10.1001/archinte. 164.8.880
58. Dixon AA, Holness RO, Howes WJ, Garner JB. Spontaneous intracerebral haemorrhage: an analysis of factors affecting prognosis. Can J Neurol Sci. 1985;12 (3):267–71. PMID:4052889
59. Broderick JP, Adams HP, Barsan W, Feinberg W, Feldmann E, Grotta J et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke. 1999;30 (4):905–15. PMID:10187901
60. Qureshi AI, Tuhrim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. N Engl J Med. 2001;344 (19):1450–60. DOI:10.1056/NEJM200105103441907
61. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. Neurology. 2004;63 (6):1059–64. PMID:15452298
62. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133 (6 Suppl): 257S – 298S. DOI:10.1378/chest. 08–0674
63. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. Neurology. 2007;68 (2):116–21. DOI:10.1212/01. wnl. 0000250340.05202.8b
64. Lee SB, Manno EM, Layton KF, Wijdicks EFM. Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalization with FFP. Neurology. 2006;67 (7):1272–4. DOI:10.1212/01. wnl. 0000238104.75563.2f
65. Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, Köhrmann M, Juettler E, Wikner J et al. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. Stroke. 2006;37 (6):1465–70. DOI:10.1161/01. STR. 0000221786.81354. d6
66. Sjöblom L, Hårdemark HG, Lindgren A, Norrving B, Fahlén M, Samuelsson M et al. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. Stroke. 2001;32 (11):2567–74. PMID:11692018
67. Lip GYH, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2006;118 (3):321–33. DOI:10.1016/j. thromres. 2005.08.007
68. Odén A, Fahlén M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. Thromb Res. 2006;117 (5):493–9. DOI:10.1016/j. thromres. 2004.11.025
69. Björck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. Stroke. 2013;44 (11):3103–8. DOI:10.1161/STROKEAHA. 113.002329
70. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007;147 (8):590–2. PMID:17938402
71. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis–Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. Thromb Haemost. 2013;110 (6):1087–107. DOI:10.1160/TH13-06-0443
72. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GYH. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. Am J Med. 2010;123 (7):638–645. e4. DOI:10.1016/j. amjmed. 2009.11.025
73. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. New England Journal of Medicine. 2011;365 (10):883–91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638
74. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. New England Journal of Medicine. 2011;365 (11):981–92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039
75. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013;369 (22):2093–104. DOI:10.1056/ NEJMoa1310907
76. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. New England Journal of Medicine. 2009;361 (12):1139–51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561
77. Eikelboom JW, Connolly SJ, Hart RG, Wallentin L, Reilly P, Oldgren J et al. Balancing the benefits and risks of 2 doses of dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2013;62 (10):900–8. DOI:10.1016/j. jacc. 2013.05.042
78. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Mazzotta G, Lip GYH, Brueckmann M et al. Dabigatran vs. warfarin in relation to the presence

of left ventricular hypertrophy in patients with atrial fibrillation-the Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapY (RE-LY) study. Europace. 2017; DOI:10.1093/europace/eux022
79. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2015;65 (23):2481–93. DOI:10.1016/j. jacc. 2015.03.577
80. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy) trial analysis. Circulation. 2014;129 (9):961–70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 113.003628
81. Lip GYH, Clemens A, Noack H, Ferreira J, Connolly SJ, Yusuf S. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. Thromb Haemost. 2014;111 (5):933–42. DOI:10.1160/TH13-09-0734
82. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Callréus T, Rosenzweig M et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. J Am Coll Cardiol. 2013;61 (22):2264–73. DOI:10.1016/j. jacc. 2013.03.020
83. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. Circulation. 2015;131 (2):157–64. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 114.012061
84. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Hsueh Y-H, Izem R, Southworth MR et al. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. JAMA Intern Med. 2016;176 (11):1662–71. DOI:10.1001/jamainternmed. 2016.5954
85. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World setting comparison of nonvitamin-K antagonist oral anticoagulants versus vitamin-K antagonists for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2017;48 (9):2494–503. DOI:10.1161/STROKEAHA. 117.017549
86. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. European Heart Journal. 2011;32 (19):2387–94. DOI:10.1093/eurheartj/ehr342
87. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. Neurology. 1978;28 (10):973–7. PMID:570666
88. Tohgi H, Tajima T, Konno T, Towada S, Kamata A, Yamazaki M. The risk of cerebral infarction in non-valvular atrial fibrillation: effects of age, hypertension and antihypertensive treatment. Eur Neurol. 1991;31 (3):126–30. PMID:2044624
89. Ciaroni S, Cuenoud L, Bloch A. Clinical study to investigate the predictive parameters for the onset of atrial fibrillation in patients with essential hypertension. Am Heart J. 2000;139 (5):814–9. PMID:10783214
90. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Ann Intern Med. 1992;116 (1):6–12. PMID:1727097
91. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med. 1994;154 (13):1449–57. PMID:8018000
92. Authors/Task Force Members, Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2013;34 (28):2159–219. DOI:10.1093/eurheartj/eht151
93. Neal B, MacMahon S, Chapman N, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet. 2000;356 (9246):1955–64. PMID:11130523
94. Schmieder RE, Schlaich MP, Klingbeil AU, Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996). Nephrol Dial Transplant. 1998;13 (3):564–9. PMID:9550628
95. Gottdiener JS, Reda DJ, Williams DW, Materson BJ, Cushman W, Anderson RJ. Effect of single-drug therapy on reduction of left atrial size in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents. Circulation. 1998;98 (2):140–8. PMID:9679720
96. Hughes M, Lip GYH, Guideline Development Group for the NICE national clinical guideline for management of atrial fibrillation in primary and secondary care. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. QJM. 2007;100 (10):599–607. DOI:10.1093/qjmed/hcm076
97. Frankel DS, Parker SE, Rosenfeld LE, Gorelick PB. HRS/NSA 2014 survey of atrial fibrillation and stroke: Gaps in knowledge and perspective, opportunities for improvement. Heart Rhythm. 2015;12 (8):e105–113. DOI:10.1016/j. hrthm. 2015.04.039
98. O'Brien EC, Holmes DN, Ansell JE, Allen LA, Hylek E, Kowey PR et al. Physician practices regarding contraindications to oral anticoagulation in atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. Am Heart J. 2014;167 (4):601–609. e1. DOI:10.1016/j. ahj. 2013.12.014
99. Donzé J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. Am J Med. 2012;125 (8):773–8. DOI:10.1016/j. amjmed. 2012.01.033
100. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. Arch Intern Med. 1999;159 (7):677–85. PMID:10218746
101. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GYH et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. Lancet. 2007;370 (9586):493–503. DOI:10.1016/S0140–6736 (07) 61233–1
102. Diener H-C, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, Hart RG, Lip GYH et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. Lancet Neurol. 2012;11 (3):225–31. DOI:10.1016/S1474–4422 (12) 70017–0
103. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. Circulation. 2009;119 (10):1363–9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 108.816082
104. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. Kidney International. 2011;80 (2):181–9. DOI:10.1038/ki. 2011.44
105. Amara W, Larsen TB, Sciaraffia E, Hernández Madrid A, Chen J, Estner H et al. Patients' attitude and knowledge about oral anticoagulation therapy: results of a self-assessment survey in patients with atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. Europace. 2016;18 (1):151–5. DOI:10.1093/europace/euv317
106. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. Circulation. 2012;125 (5):669–76. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 111.055970
107. Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, Parekh A, Chernick MR, Pogue J et al. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naive and -experienced cohorts with atrial fibrillation. Circulation. 2010;122 (22):2246–53. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 110.973735

Материал поступил в редакцию 26/12/2017