

## **В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**

**Ю.В.Шубик, М.М.Медведев, М.А.Батурова, М.В.Гордеева**

### **ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ: НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ, БЛИЖАЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ**

*Северо-западный центр диагностики и лечения аритмий, Санкт-Петербург, Россия*

*Анализируются современные европейские, американские и российские рекомендации по ведению больных с фибрилляцией предсердий, представления о купирующей, протекторной и антитромботической терапии.*

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, антиаритмические препараты, купирующая терапия, протекторная терапия, радиочастотная катетерная абляция, антикоагулянтная терапия

*The up-to-date European, American, and Russian guidelines on management of patients with atrial fibrillation are analyzed; the concepts of cardioversion, therapy for sinus rhythm maintenance and antithrombotic therapy are given.*

**Key words:** atrial fibrillation, antiarrhythmic drugs, pharmacological cardioversion, therapy for sinus rhythm maintenance, radiofrequency catheter ablation, thromboembolic complications, anticoagulant therapy.

Фибрилляция предсердий (ФП) - наиболее часто встречающаяся из всех тахикардий. Хорошо известно, что из числа больных, обращающихся к врачу с аритмией как с ведущим синдромом, пациенты с ФП составляют не менее 1/3. Точно так же из числа поступающих с аритмиями в стационар третья часть - именно больные с мерцательной аритмией. Очевидно, что лечение разных форм ФП чаще всего вызывает затруднения в практике кардиолога даже в сравнении, например, с терапией пациентов с синкопальными состояниями или желудочковыми аритмиями. Представления о лечебной тактике при ФП вызывают споры и достаточно быстро меняются. Эти изменения касаются в первую очередь антиаритмической терапии (ААТ), контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС), антикоагулянтной терапии (АКТ), интервенционного лечения. Они находят отражение в появляющихся новых руководствах по лечению ФП. Так, в августе 2010 г. появились новые европейские (ESC) Рекомендации. В январе 2011 г. были обновлены американские Рекомендации ACC/AHA/HRS. Наконец, в октябре 2011 г. были приняты наши национальные (ВНОК и ВНОА) Рекомендации по лечению ФП. Все эти документы с одной стороны отражают изменения представлений о проблеме, произошедшие за 5 лет (предыдущие Рекомендации ACC/AHA/ESC были изданы в 2006 г.), с другой - несколько отличаются друг от друга. Очевидно, что даже эти новые Рекомендации не могут ответить на все вопросы, в том числе и спорные, возникающие при лечении больных с ФП. Кроме того, мы можем попытаться заглянуть в ближайшее будущее, особенно с учетом того, что и эти Рекомендации к настоящему времени до некоторой степени устарели.

#### **ВОССТАНОВЛЕНИЕ СИНУСОВОГО РИТМА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

В российских Рекомендациях по лечению ФП 2011 г. введены некоторые изменения в сравнении с последними европейскими Рекомендациями. Для того, чтобы их обсудить, следует, видимо, напомнить, что из последней редакции европейских Рекомендаций 2010 г. впервые были исключены такие препараты, весьма широко использовавшиеся ранее для восстановления синусового ритма (СР), как хинидин и прокаинамид (новокаиномид).

© Ю.В.Шубик, М.М.Медведев, М.А.Батурова, М.В.Гордеева

В российских Рекомендациях новокаиномид как препарат для парентерального (500-1000 мг однократно внутривенно медленно) восстановления СР больным сохранен, что связано с исторически сложившимися традициями, широкой распространенностью и невысокой стоимостью, а также отсутствием в России таких зарегистрированных в Европе антиаритмических препаратов (ААП), как вернакалант, ибутилид и флекаинид.

Еще одной особенностью российских Рекомендаций является присутствие в них не зарегистрированного в Европе отечественного препарата III класса Нибентан® (нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид). При этом в тексте Рекомендаций оговаривается возможность его применения для восстановления СР только в условиях палаты интенсивной терапии стационара с обязательным контролем электрокардиосигнала в течение 24 часов. С сожалением приходится констатировать, что препарат в настоящее время отсутствует на российском рынке. Определенный оптимизм, впрочем, связан с вероятным появлением нового продукта Российского Кардиологического научно-производственного комплекса Минздравсоцразвития: препарата III класса Ниферидил®. Вероятно, это первый отечественный ААП, клинические испытания которого соответствуют требованиям GCP. В настоящее время успешно завершена II-я и продолжается III-я фаза клинических исследований. Мы не вправе в рамках настоящей публикации обсуждать ни электрофизиологические особенности, ни эффективность и безопасность нового препарата. Отметим только, что впечатления от первого знакомства с ним - самые благоприятные. Очень хотелось бы рассчитывать на то, что по завершении III фазы исследований ниферидил будет широко доступен.

Весьма важной проблемой восстановления СР при пароксизмальной ФП является стратегия «таблетка в кармане». Хотелось бы напомнить о следующих ключевых моментах такого лечения:

- оно может быть рекомендовано только пациентам без выраженных органических изменений сердца с редкими (от 1 раза в месяц до 1 раза в год) пароксизмами;
- самостоятельное амбулаторное восстановление СР может быть рекомендовано только после оценки эффективности и безопасности такого лечения в условиях стационара;

- из числа зарегистрированных в России для самостоятельного амбулаторного восстановления СР может быть использован только пропafenон в дозе 450-600 мг;
- безопасность купирования ФП на фоне постоянного приема ААП не изучена, что не позволяет рекомендовать стратегию «таблетка в кармане» таким пациентам.

### ДЛИТЕЛЬНАЯ АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

В российских Рекомендациях по лечению ФП 2011 г. в какой-то степени устранена «несправедливость», из-за которой арсенал ААП в России был существенно беднее, чем во многих других странах. Действительно, в нашей стране не зарегистрированы такие препараты для удержания СР, имеющиеся в европейских Рекомендациях, как обычная и пролонгированная формы флекаинида, дизопирамид, пролонгированная форма пропafenона. Однако в последних российских Рекомендациях появилась, наконец, легитимная возможность использования давно известных в нашей стране аллапинина, этагизина и этмозина. Общей особенностью этих ААП является то, что их эффективность и безопасность не изучалась, как это положено в соответствии с требованиями GCP, в больших многоцентровых плацебоконтролируемых или параллельных исследованиях. Однако с учетом 20-30-летнего их применения в бывшем Советском Союзе (странах СНГ) было принято решение о том, что включение в Рекомендации этих препаратов все-таки целесообразно. Сфера их применения, как известно, предупреждение пароксизмов ФП у больных без структурных изменений или с минимальными структурными изменениями сердца.

Аллапинин (лапаконитина гидробромид), блокатор быстрых Na-каналов (IC подкласс по классификации E.M.Vaughan-Williams) - сравнительно «мягкий» ААП, весьма безопасный, вполне может быть использован в качестве первого выбора при лечении больных с идиопатической пароксизмальной ФП наряду с рекомендованными как препараты первого ряда дронедавроном, пропafenоном и соталолом. Фармакодинамика аллапинина достаточно хорошо изучена. Известно, что при приеме внутрь максимум концентрации достигается через 1-2 часа, длительность действия составляет около 8 часов, чем обусловлена необходимость трехкратного приема препарата (75-150 мг в сутки). В российских Рекомендациях отражена целесообразность назначения аллапинина перед электрической кардиоверсией для повышения ее эффективности. Весьма актуальна возможность использования его у пациентов с вагозависимой пароксизмальной ФП, в том числе - при умеренной дисфункции синусового узла. Это особенно важно с учетом того, что единственный предложенный для этого в европейских Рекомендациях дизопирамид в настоящее время не зарегистрирован в России.

Этагизин (диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин), диэтиламиновый аналог этмозина (морацизина) - ААП фенотиазинового ряда, также блокатор быстрых Na-каналов (IC подкласс по классификации E.M.Vaughan-Williams), сфера применения которого совпадает с показаниями к назначению аллапинина. При пероральном приеме он достигает максимума концент-

рации через 2,5-3 часа, длительность действия составляет около 6-9 часов, что делает необходимым трехкратный прием препарата (обычно 150 мг в сутки). Это более «жесткий» ААП. Его эффективность, возможно, даже несколько выше, чем у лапаконитина гидробромид, но терапевтическая широта, безусловно, меньше, а риск осложнений, по-видимому, несколько выше. Вероятно, именно по этой причине в российских Рекомендациях мы не найдем этагизин в числе препаратов, назначение которых целесообразно перед электрической кардиоверсией для повышения ее эффективности. Он может быть использован как один из препаратов первого ряда для контроля СР у пациентов без серьезного органического заболевания сердца, в том числе - при ФП, обусловленной повышенной активностью вагуса.

Этмозин (морацизин) так же, как и перечисленные выше антиаритмики, включен в национальные Рекомендации, однако перечисление его достоинств и недостатков вряд ли актуально, так как в настоящее время он не зарегистрирован в России.

Отдельного обсуждения, безусловно, заслуживает использование для контроля ритма дронедаврона, ААП III класса. Его эффективность и безопасность широко обсуждается в настоящее время, при этом высказываются абсолютно полярные точки зрения. С точки зрения сугубо формальной место дронедаврона строго определено европейскими и российскими Рекомендациями, которые в этой части ничем не отличаются друг от друга. Такие представления о значении препарата были сформулированы в соответствии с позитивными результатами хорошо всем известного многоцентрового исследования «ATHENA». В то же время были введены достаточно жесткие ограничения, соответствующие негативным результатам не менее известного многоцентрового исследования «ANDROMEDA». В соответствии с этими представлениями дронедавроном с целью предупреждения приступов ФП рекомендован для всех групп пациентов, за исключением лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IV ф.кл. и «нестабильной» ХСН II ф.кл.

Однако за прошедшие со времени презентации европейских Рекомендаций 1,5 года появились новые данные относительно безопасности дронедаврона. Они были получены в ходе многоцентрового исследования «PALLAS». В это исследование включались пациенты старше 65 лет с хронической ФП, имевшие по крайней мере один из следующих факторов риска: ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку в анамнезе, ишемическую болезнь сердца, симптомную ХСН, заболевания периферических артерий, возраст старше 75 лет. Конечными точками были выбраны «большое кардиоваскулярное событие» (мозговой инсульт, системная артериальная эмболия, инфаркт миокарда, «сердечно-сосудистая» смерть), а также внеплановая «кардиоваскулярная» госпитализация или смерть от любой причины.

После анализа промежуточных результатов исследование было прекращено досрочно из-за повышения риска смерти, мозгового инсульта и случаев госпитализации по поводу ХСН у пациентов, получавших дронедавроном, в сравнении с плацебо. В связи с этим Ев-

ропейское агентство по лекарствам 22 сентября 2011 ввело следующие весьма жесткие рекомендации по ограничению использования препарата.

- Применение дронедарона целесообразно ограничить пароксизмальной и персистирующей ФП, когда преобладает СР. Его использование не должно быть продолжительным, если, несмотря на лечение, ФП сохраняется.
- Лечение дронедавроном должно быть начато и впоследствии контролироваться специалистом после рассмотрения возможности использования других ААП.
- Дронедавроном не должен назначаться пациентам с хронической ФП, сердечной недостаточностью или дисфункцией левого желудочка.
- Целесообразно рассмотреть вопрос о прекращении лечения дронедавроном, если ФП рецидивирует.
- Дронедавроном не должен быть использован у пациентов с имевшейся ранее патологией печени или легких, возникшей на фоне лечения амиодароном или другими ААП.
- У пациентов, получающих дронедавроном, необходимо регулярно контролировать функцию легких и печени, так же как и сердечный ритм. Функция печени должна контролироваться особенно тщательно в течение первых нескольких недель лечения.

Резюме Европейского агентства по лекарствам выглядит весьма корректным: «...При том, что преимущества использования Мультака® превышают риск его применения, CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) считает, что необходимы ограничения и сдержанность для минимизации неблагоприятного влияния на печень, легкие и кардиоваскулярные события...». Тем не менее, несмотря на то, что дронедавроном зарегистрирован в России, не складывается впечатление о том, что он получит широкое распространение в ближайшее время. В отличие от европейских, в российских Рекомендациях нашла отражение появившаяся негативная информация о препарате. В частности, в них отражено то, что при хронической ФП дронедавроном противопоказан.

Очевидно, что и другие ААП для предупреждения пароксизмов ФП должны назначаться по строгим показаниям, сформулированным в европейских и национальных Рекомендациях. В этой связи весьма интересны результаты сравнительно недавно завершившегося многоцентрового эпидемиологического исследования «Realise AF» (Real Life international Survey Evaluating Atrial Fibrillation). В этом международном наблюдательном исследовании (26 стран-участниц, более 10000 включенных пациентов с разными формами ФП) оценивались тактика лечения и сердечно-сосудистый риск методом «поперечного среза» (то есть не в динамике). Одной из многочисленных задач трайла была оценка соответствия назначенной ААТ международным Рекомендациям (на тот момент - Рекомендациям АНА/ACC/ESC 2006 г.).

В целом по всем странам-участницам ААП IC подкласса по классификации E.M.Vaughan-Williams назначались с нарушением Рекомендаций, т.е. большим со структурными изменениями сердца, в 20% случаев. Такими же были российские результаты лечения. Несколько реже встречались ошибки при назначении соталола: в целом в 16% случаев и лишь в 9% - в России, при том, что в нашей стране этот препарат был существенно более востребованным.

Чаще всего ошибки в назначении ААТ были связаны с назначением амиодарона, особенно в качестве 1-й линии терапии. Напомним, что первым (и единственным) ААП в соответствии с Рекомендациями 2006 г. амиодарон мог быть только при клинически значимой ХСН и выраженной гипертрофии левого желудочка. Однако в целом по исследованию амиодарон ошибочно оказывался первым выбором при других показаниях у каждого второго больного, в России - у каждого третьего. Такой высокий процент ошибок при назначении амиодарона объяснить нетрудно: действительно, практикующему доктору проще назначить сразу самый эффективный ААП. В России, как можно видеть, необоснованных назначений амиодарона даже меньше, чем в других странах. Однако у нас есть другие, характерные именно для нашей страны, проблемы. Одна из наиболее важных - большое количество генерических препаратов (ГП): на российском рынке - более 10. Казалось бы, это вполне в русле общемировой тенденции. В США, например, число ГП амиодарона примерно такое же, как у нас. Однако разница есть, и она большая. В США ГП разделены на группы «А» и «В». Группа «А» - это ГП, прошедшие клинические исследования на терапевтическую эквивалентность и имеющие отличия по биоэквивалентности от оригинального лекарственного средства не более 3-4%. Группа «В» - ГП, не прошедшие таких клинических испытаний. Информация о «статусе» препарата содержится в справочнике «Orange Book» на сайте FDA и доступна всем ([www.fda.gov/cder/ob](http://www.fda.gov/cder/ob)).

В России ситуация с ГП принципиально иная. Она весьма подробно освещена в опубликованном в 2008 г. докладе Формулярного комитета РАМН (председатель академик РАН и РАМН профессор А.И.Воробьев) «О состоянии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации», подготовленном весьма компетентной группой экспертов (редактор профессор П.А.Воробьев). Вот одно из положений этого доклада: «...Анализируя систему регистрации лекарственных средств, не удается освободиться от мысли о высокой взяткоемкости в этой сфере. Большинство процедур либо не оговорены никакими документами вовсе, либо эта регламентация столь расплывчата, что создает условия для произвола и коррупции. В целом можно сказать, что система регистрации лекарственных средств архаична, не прозрачна и не нацелена на улучшение ситуации с обеспечением лекарственных средств населения страны...». По мнению авторов публикации, из имеющихся на рынке государство покупает самые дешевые ГП без учета их качества, эффективности и экономичности. При этом они не проверяются на терапевтическую эквивалентность с оригинальными лекарственными средствами. Такая практика делает весьма основательными опасения пациентов в том, что замена оригинального препарата на ГП повлечет за собой снижение эффективности лечения. В первую очередь это относится к отечественным и произведенным в юго-восточной Азии препаратам. Авторы указывают на то, что государственная программа дополнительного лекарственного обеспечения является скорее социальной, нежели медицинской помощью, и помощь эта базируется на дешевых лекарственных средствах сомнительного качества.

Еще одна проблема, связанная с применением амиодарона в России, заключается в отсутствии адекватного контроля тиреоидной функции на фоне приема препарата. При этом возможные ошибки могут приводить и к гипо-, и к гипердиагностике нарушений этой функции. Далеко не всегда перед назначением амиодарона выполняется ультразвуковое исследование щитовидной железы, определяется уровень антител к тиреопероксидазе, уровень тиреотропного гормона и (при его повышении) свободного тироксина  $T_4$ . Необходимо помнить также, что повторное определение тиреотропного гормона и свободного  $T_4$  показано через 3 месяца от начала лечения и далее каждые 6 месяцев. Такое динамическое наблюдение позволяет своевременно выявить амиодарон-ассоциированный тиреотоксикоз или гипотиреоз. С другой стороны, нельзя забывать о том, что транзиторное (обычно в начале лечения) увеличение уровня тиреотропного гормона в сыворотке крови, а также повышение уровня  $T_4$ , если они не сопровождаются клиническими проявлениями нарушения функции щитовидной железы, являются доброкачественными и не требуют ни медикаментозной терапии, ни отмены амиодарона.

### КОНТРОЛЬ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

К нерешенным вопросам в лечении ФП, во всяком случае в нашей стране, можно, видимо, отнести по-прежнему большое число аблаций атриовентрикулярного соединения с имплантацией электрокардиостимулятора по поводу хронической тахисистолической ФП. Как известно, эта операция выполняется в тех случаях, когда возникают трудности с медикаментозным контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС). При этом на интервенционное лечение нередко направляются пациенты с бессимптомной или малосимптомной ФП, а режим стимуляции выбирается, в соответствии с возможностями лечебного учреждения, VVI, т.е. нечастотноадаптивный.

Между тем, в европейских и национальных Рекомендациях в показания для медикаментозного (не говоря уже о хирургическом) контроля ЧСС введены дополнительные существенные ограничения. В их основе результаты субисследований «AFFIRM» и «RACE». В первом из них 680 пациентов с хронической ФП были разделены на 4 группы: с ЧСС, соответственно, 44-69, 70-78, 79-87 и 88-148 в 1 мин. Оказалось, что статистически существенной разницы в частоте госпитализаций по поводу сердечнососудистых заболеваний между группами не было. Во втором исследовании 256 больных с хронической ФП были разделены на 2 группы: с ЧСС в покое менее 80 в 1 минуту и с ЧСС в покое 80 в 1 минуту и более. Средняя ЧСС в первой группе составила  $72 \pm 5$  в 1 мин, во второй -  $90 \pm 8$  в 1 мин. Совокупной конечной точки (она включала в себя сердечнососудистую смертность, ХСН, тромбоэмболические осложнения (ТО), кровотечения, необходимость в имплантации электрокардиостимулятора, нежелательные лекарственные реакции) в первой группе достигли 23% пациентов, во второй группе - 17%. Различия были несущественны (по качеству жизни группы также не различались).

В соответствии с этими данными рекомендовано на начальном этапе лечения у асимптомных или мало-

симптомных больных добиваться менее жесткого контроля ЧСС: не 60-80 в 1 мин в покое, как ранее, а менее 110 в 1 мин. Эти изменившиеся ограничения, надо полагать, приведут к существенному уменьшению значения интервенционного контроля ЧСС. Можно рассчитывать также и на то, что в соответствии с последними Рекомендациями по имплантации электрокардиостимуляторов и антиаритмических устройств, если абляция атриовентрикулярного узла при хронической ФП и будет выполняться, то значительной части пациентов имплантироваться будет бивентрикулярный стимулятор для ресинхронизирующей терапии.

### ИНТЕРВЕНЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Нельзя не отметить, что интервенционное лечение ФП, основным (или единственным) компонентом которого является изоляция устьев легочных вен, занимает все более важное место среди различных методов контроля СР. Постоянно, в том числе и в России, увеличивается и количество вмешательств, и центров, которые их выполняют. Эта вполне позитивная тенденция нашла свое отражение как в европейских, так и в российских Рекомендациях по лечению ФП. В них, в частности, указано, что катетерная абляция пароксизмальной ФП в центрах, выполняющих более 100 операций в год, обоснована, если симптомы (более 2-х баллов по шкале EHRA) сохраняются, несмотря на ААТ при нормальных размерах левого предсердия и нормальной либо минимально сниженной фракции выброса левого желудочка. При этом класс показаний в российских Рекомендациях самый высокий (I), даже выше, чем в европейских (IIa) и соответствует «американским» показаниям. Катетерная абляция может быть выполнена и при симптомной персистирующей ФП, если возможности ААТ, включая амиодарон, исчерпаны (класс показаний IIa). Более того, изоляция устьев легочных вен может стать первым выбором, без предшествующей ААТ: у пациентов с пароксизмальной ФП, не страдающих серьезным заболеванием сердца, если симптомы сохраняются, несмотря на адекватный контроль ЧСС (класс показаний IIb).

С ростом эффективности интервенционного лечения гораздо более реальными стали представления об успехе этого лечения. В литературе последних двух-трех лет почти перестали встречаться публикации, в которых эффективность аблаций расценивалась как 90-100%. Гораздо более адекватные результаты катетерной аблации ФП представлены в 2010 г. в регистре R.Cappato et al. Эффективность интервенционного лечения, оцененная у 16309 пациентов, составила 70% при выполнении в среднем 1,3 процедуры на человека. Применение т.н. гибридной терапии, т.е. назначение в послеоперационном периоде ААП, увеличивала количество положительных результатов до 80%. Конечно, мы должны учитывать, что представленные данные не могут быть в полной мере объективными, т.к. получены путем распространения опросника. Заполняли его, как нетрудно догадаться, интервенционные кардиологи, которые сами оценивали свою работу. Кроме того, должно быть учтено, видимо, следующее обстоятельство. Опросник был расослан в 521 центр (24 страны, 4 континента). Но

ответ получен лишь из 182 центров (34,9%), из которых в анализ были включены 85 (16,3%). Можно предположить, что это были не худшие центры из 521.

Особую тревогу вызывает не всегда обоснованное назначение ААТ в послеоперационном периоде: пожалуй, даже не столько ее назначение, сколько отсутствие адекватного контроля за ее безопасностью. Общепринятой, по сути, практикой в последнее время стало назначение после интервенционного лечения бета-блокаторов пациентам с идиопатической ФП и ААП - всем остальным. При этом чаще всего для контроля ритма используется (и вполне обоснованно!) амиодарон, но нередко - комбинации ААП: например, 600 мг амиодарона + 75 мг аллапинина в сутки или 320 мг соталола + 450 мг пропafenона в сутки. Нетрудно заметить, что такие назначения противоречат европейским и российским Рекомендациям, в которых прямо написано, что назначение препаратов IC подкласса пациентам с ФП на фоне органического заболевания сердца противопоказано. Из числа пациентов, наблюдаемых в Северо-западном центре диагностики и лечения аритмий, внезапно умерло двое получающих в раннем послеоперационном периоде комбинацию из двух ААП: мужчина 56 лет и женщина 61 года.

Впрочем, отсутствие адекватного контроля эффективности и безопасности ААТ в послеоперационном периоде является лишь частью более общей проблемы: отсутствия динамического наблюдения за пациентами после интервенционного лечения. В рамках настоящей публикации нет смысла обсуждать проблемы оказания высокотехнологичной медицинской помощи при нарушениях ритма и проводимости сердца в целом. Отметим только, что, возвращаясь из федеральных центров домой после таких операций, как имплантация кардиовертера-дефибриллятора, ресинхронизирующая терапия и др., пациенты «на местах» не могут получить плановую кардиологическую (аритмологическую) помощь, в которой, безусловно, нуждаются. Далеко не все из них имеют возможность наблюдаться там, где были прооперированы. То же касается интервенционного лечения ФП. Обозначим основные клинические проблемы, вызывающие затруднения при динамическом наблюдении за этими пациентами: лечебная тактика при рецидиве ФП; лечебная тактика при инцизионных аритмиях; контроль эффективности и безопасности ААТ; подбор и адекватный контроль АКТ.

Справедливости ради следует отметить, что проблемы с наблюдением пациентов после интервенционного лечения аритмий не являются сугубо российскими. В Германии, например, страховые компании не оплачивают визиты больных к кардиологу (аритмологу). Динамическое наблюдение за ними осуществляется семейными врачами, квалификация которых далеко не всегда позволяет принять правильное тактическое решение.

### АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Мы уже упоминали о результатах многоцентрового исследования «Realise AF», в соответствии с которыми в России ААТ назначают даже более грамотно, чем в других странах. К сожалению, с АКТ ситуация противоположная. В целом из 750 включенных от России пациентов сведения о риске ТО имелись у 713. Из

них по шкале риска (на момент проведения исследования CHADS<sub>2</sub>) 0 баллов было у 5,9% больных, 1 балл - у 20,6%, 2 балла и более - у 73,5%. Таким образом, в основном в «русской» части исследования были представлены пациенты с высоким риском ТО, из которых для 73,5% назначение варфарина было обязательным, а еще для 20,6% - желательным в соответствии с современными представлениями о риске (1 балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc). Между тем, реально получали антагонисты витамина К лишь 315 (61%) пациентов, имеющих абсолютные показания к АКТ, и менее половины тех, для кого она была предпочтительной. Но даже среди принимавших варфарин международное нормализованное отношение (МНО) не достигало целевых значений более чем у половины (51,9%). При этом в 45,9% случаев оно было меньше, а в 6,0% - больше терапевтического диапазона. Суммарно адекватная антикоагуляция была достигнута у 28,8% из числа тех, кто должен был получать варфарин (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq$  2) и у 22,5% из числа тех, у кого прием варфарина был предпочтителен (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq$  1). Согласитесь, весьма удручающие цифры!

Большие затруднения с назначением антикоагулянтов, как выяснилось, возникают в неврологической практике, когда пациенты с ФП и ишемическими инсультами или транзиторными ишемическими атаками оказываются в сфере внимания специалистов-неврологов. В большой (если не в большей!) части случаев этим больным не назначается АКТ, считающаяся в кардиологии абсолютно обязательной. Более того, анализ «неврологических» историй болезни показывает, что даже выявленная ФП, в том числе и хроническая, не выносится в диагноз: видимо, как малозначительный компонент заболевания. В то же время наличие в анамнезе ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки у пожилого пациента в отсутствии очевидных атеросклеротических стенозирующих изменений в сонных артериях требует целенаправленного обследования для исключения ФП.

Еще одна клиническая ситуация, как ни странно, всегда вызывающая вопросы, это особенности ведения пациента с ФП, получающего пероральные антикоагулянты, при необходимости какого-либо хирургического (но не кардиохирургического!) вмешательства. Между тем, принципы периоперационной антикоагуляции четко изложены в европейских и российских Рекомендациях.

Их можно свести к следующим правилам:

- у пациентов с ФП, получающих варфарин, следует его отменить примерно за 5 дней до операции;
- хирургические и диагностические процедуры, сопровождающиеся риском кровотечения, следует проводить на фоне субтерапевтической антикоагуляции (МНО < 1,5), не назначая гепарин, учитывая низкий риск тромбозов в этот период;
- лечение варфарином следует возобновить в обычной поддерживающей дозе (без ударной дозы) вечером в день операции (или на следующее утро) при условии адекватного гемостаза;
- если операцию или вмешательство приходится проводить на фоне повышенного МНО (>1,5), возможно

назначение витамина К (1-2 мг) внутрь в низкой дозе, чтобы нормализовать МНО;

- при лечении пациентов с искусственным клапаном сердца или ФП и высоким риском тромбозов во время перерыва в лечении варфарином возможно применение низкомолекулярного или нефракционированного гепарина в терапевтических дозах.

Еще более конкретны (с минимальными отличиями) Рекомендации американской коллегии торакальных врачей по подходам к лечению антикоагулянтами у больных, которым требуются инвазивные вмешательства. В соответствии с этими Рекомендациями выделяются группы пациентов с низким, средним и высоким риском ТО.

**Низкий риск ТО:** прекратить приём варфарина примерно за 4 дня до операции и дождаться снижения МНО до почти нормальных значений. В периоперационный период возможно подкожное введение низкой дозы нефракционированного (5000 МЕ 2-3 раза в сутки) или низкомолекулярного гепарина, если операция сама по себе сопряжена с повышенным риском (венозного) тромбоза. После операции возобновить приём варфарина.

**Средний риск тромбозов:** прекратить приём варфарина примерно за 4 дня до операции и дождаться снижения МНО до почти нормальных значений. За 2 дня до операции начать подкожно вводить профилактическую дозу нефракционированного (5000 МЕ 2-3 раза в сутки) или низкомолекулярного гепарина и продолжить ведение после операции. После операции возобновить варфарин. У некоторых больных можно рекомендовать более высокие дозы нефракционированного гепарина или полную (лечебную) дозу низкомолекулярного гепарина.

**Высокий риск ТО:** прекратить приём варфарина примерно за 4 дня до операции и дождаться снижения МНО до почти нормальных значений. При снижении МНО (примерно за 2 дня до операции) начать вводить полную (лечебную) дозу нефракционированного или низкомолекулярного гепарина. При этом нефракционированный гепарин может использоваться в виде подкожных (амбулаторно) или внутривенных (после госпитализации) инъекций. Внутривенно нефракционированный гепарин следует прекратить примерно за 5 часов до операции (ожидается, что во время вмешательства антикоагулянтное действие прекратится), подкожно нефракционированный или низкомолекулярный гепарин - за 12-24 часа до операции (ожидается, что во время вмешательства антикоагулянтное действие будет очень слабым или прекратится).

При этом имеется в виду, что венозный тромбоз или лёгочная эмболия более 3 месяцев назад, а также ФП без инсульта в анамнезе или других факторов риска артериальных тромбозов и наличие двусторончатого механического протеза аортального клапана - это низкий риск ТО. Венозный тромбоз или лёгочная эмболия в ближайшие 3 месяца, механический протез митрального клапана или старые модели клапанов (шариковые и каркасные) - высокий риск.

Что касается интервенционной кардиологии, то большой помощью, без сомнения, стала имеющаяся в европейских и российских Рекомендациях таблица, регламентирующая назначение т.н. «тройной» АКТ паци-

ентам с ФП после стентирования. В соответствии с этой таблицей выбор лечебной тактики осуществляется в зависимости от риска кровотечений по шкале HAS-BLED (она тоже имеется в Рекомендациях), от того, является вмешательство плановым или ургентным (в связи с острым коронарным синдромом), а также от наличия или отсутствия лекарственного покрытия стента.

Обсуждая вызывающие трудности вопросы АКТ, нельзя не упомянуть об интервенционном лечении ФП. Всем хорошо известно, что после изоляции устьев легочных вен всем больным необходимо назначить варфарин по крайней мере на три месяца, используя при этом гепариновый «мост» до достижения МНО 2,0-3,0. Неоднократно приходилось слышать о том, что по истечении этого времени при отсутствии пароксизмов ФП непрямые антикоагулянты можно отменять. Однако это противоречит Рекомендациям, из которых следует, что целесообразность дальнейшей терапии антикоагулянтами оценивают с учетом риска инсульта. У больных с высоким риском отменять антагонисты витамина К после абляции обычно не рекомендуют, поскольку ФП - это хроническая и прогрессирующая аритмия, особенно у больных с повышенным риском ТО. Это утверждение тем более справедливо потому, что, во-первых мы сами эффективность выполненного вмешательства должны оценивать лишь через 6 месяцев после его выполнения, а во-вторых - не в состоянии адекватно оценить вероятность бессимптомной ФП. Не следует, видимо, забывать негативный опыт, полученный в исследовании «AFFIRM»: напомним, что ишемические инсульты в этом исследовании получали пациенты, у которых ААТ была эффективна и которым именно поэтому отменялись непрямые антикоагулянты.

Нельзя не признать, что варфарин, наш основной препарат для пероральной антикоагуляции, мягко говоря, «неидеален». Сложности, связанные с его использованием, к сожалению, не ограничиваются высоким риском кровотечений и большим числом противопоказаний. Следует добавить также такие недостатки препарата, как, например, медленное начало действия, генетически обусловленную вариабельность метаболизма, широкое пищевое и лекарственное взаимодействие, довольно узкий терапевтический диапазон и др. Существенно снижает качество жизни пациентов необходимость в регулярном контроле МНО.

Сравнительно недавно появившейся альтернативой варфарину стал дабигатран этексилат. Он является низкомолекулярным пролекарством, не обладающим фармакологической активностью. Однако после приема внутрь дабигатран этексилат быстро всасывается и путем гидролиза, катализируемого эстеразами, превращается в дабигатран, конкурентный обратимый прямой ингибитор тромбина. Пероральный прием дабигатрана характеризуется быстрым наступлением эффекта с достижением максимальной концентрации в плазме через 1/2-2 часа после приема и временем полувыведения 12-14 часов. Его эффективность и безопасность в дозе 150 мг дважды в сутки и 110 мг дважды в сутки оценивалась в исследовании «RE-LY» (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). Исследование выполнялось в 951 центре из 44 стран. В него были включены 18113 пациентов с ФП (примерно поровну

с пароксизмальной, персистирующей и хронической) и хотя бы одним из следующих факторов риска: инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, фракция выброса  $\leq 40\%$ , ХСН II ф.кл. и более, возраст 75 лет и старше. Для более «молодых» больных (65-74 года) обязательным для включения было наличие одного из следующих факторов риска: сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца. Первичной конечной точкой эффективности была суммарная частота развития инсультов и системных эмболий, а первичной конечной точкой безопасности - большие геморрагические осложнения. Средняя продолжительность исследования составила 2 года.

Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день оказался эффективнее варфарина в отношении снижения частоты достижения первичной конечной точки эффективности (134 пациента в группе дабигатрана против 199 пациентов в группе варфарина,  $p < 0,001$ ). При этом риск больших кровотечений был одинаковым.

Дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в день оказался сопоставимым по эффективности с варфарином (первичная конечная точка эффективности достигнута у 182 пациентов в группе дабигатрана против 199 пациентов в группе варфарина,  $p < 0,34$ ). При этом первичная конечная точка по безопасности (частота развития больших кровотечений) в группе дабигатрана достигалась достоверно реже: соответственно 2,71 и 3,6% в год ( $p = 0,003$ ).

Необходимо отметить, что частота развития геморрагического инсульта в обеих группах дабигатрана оказалась существенно ниже, чем у больных, получавших варфарин. Однако при терапии дабигатраном в дозе 150 мг отмечено больше желудочно-кишечных кровотечений. Отметим также, что на фоне лечения дабигатраном чаще, чем на фоне варфарина, регистрировался инфаркт миокарда: на 1 случай больше из каждых 500 пролеченных дабигатраном больных.

Не составляет секрета, что эффективность варфарина для предупреждения ТО непосредственно связана с тем, насколько адекватна антикоагуляция, определяемая с помощью оценки МНО. Мы уже упоминали о том, что в России по результатам исследования «Realise AF» из числа получавших варфарин в терапевтическом диапазоне находились, к сожалению, лишь 48,1% пациентов. В исследовании «RE-LY» было учтено, в каком центре и сколько времени пациенты находились внутри терапевтического интервала МНО. Все центры были разделены на 4 группы: те, в которых пациенты находились в терапевтическом диапазоне МНО менее 57,1% времени, от 57,1 до 65,5%, от 65,5 до 72,6% и свыше 72,6%. Эффективность и безопасность дабигатрана и варфарина сравнивалась отдельно в каждой из этих групп. Это сравнение показало, что даже при оптимальном контроле МНО превосходство высоких доз дабигатрана было очевидным, а при низкой дозе достоверных различий не было.

На основании результатов исследования «RE-LY» в октябре 2010 г. FDA зарегистрировала дабигатран (Прадакса®) как средство профилактики ТО при ФП (ранее он использовался как средство профилактики тромбозов после ортопедических операций), спустя год препарат был зарегистрирован в России. В националь-

ных Рекомендациях с классом показаний I дабигатран предложено использовать при низком риске кровотечений (индекс HAS-BLED 0-2) в дозе 150 мг 2 раза в день, при более высоком риске кровотечений (индекс HAS-BLED  $\geq 3$ ) - 110 мг 2 раза в день. При наличии 1 неосновного клинически значимого фактора риска инсульта рекомендована доза 110 мг 2 раза в день.

Хотелось бы напомнить, что прием дабигатрана не требует контроля степени антикоагуляции, препарат мало взаимодействует с другими лекарствами. В то же время его не следует назначать при гемодинамически значимых пороках и искусственных клапанах сердца, тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), заболеваниях печени со снижением образования факторов свертывания крови, инсультах в предшествующие две недели (при инсультах с большим очагом поражения - шесть месяцев). Перед назначением дабигатрана необходимо исследовать функцию почек (оценить клиренс креатинина). То же следует делать в ходе лечения при подозрении на снижение почечной функции. У пожилых пациентов (старше 75 лет) и у пациентов с почечными нарушениями необходимо оценивать функцию почек не менее одного раза в год.

Как уже было отмечено, взаимодействие дабигатрана с пищевыми продуктами и лекарствами по сравнению с варфарином - небольшая проблема. Тем не менее, важно не забывать о том, что при лечении ФП применение таких препаратов, как амиодарон, верапамил и хинидин, являющихся ингибиторами Р-гликопротеина, влечет за собой уменьшение дозы дабигатрана до 150 мг в сутки. По той же причине нежелательным (и уж во всяком случае требующим уменьшения дозы дабигатрана) является его сочетание с дронедароном.

Важно также и то, что в случаях, когда пароксизм ФП, требующий кардиоверсии, возникает у пациента, получающего дабигатран, восстановление СР возможно на фоне продолжающейся терапии без дополнительного введения антикоагулянтов. Это было продемонстрировано в ходе упомянутого исследования «RE-LY»: эффективность и безопасность дабигатрана и варфарина при кардиоверсии не отличались. Более того, было показано, что использование перед восстановлением СР чреспищеводной эхокардиографии не давало никаких дополнительных преимуществ в плане снижения риска ТО, и ее в таких ситуациях вполне можно не проводить.

Таким образом, в нашем арсенале появилась хорошая альтернатива антагонистам витамина К при профилактике ТО у больных с ФП. Очевидным недостатком дабигатрана в сравнении с варфарином является его весьма высокая стоимость, однако можно рассчитывать на то, что этот недостаток в ближайшее время будет устранен хотя бы отчасти. Нельзя не отметить также и то, что дабигатран - не единственный новый препарат для пероральной антикоагуляции, появившийся в последнее время. Вполне оптимистичны результаты клинических исследований по крайней мере с двумя ингибиторами Ха-фактора свертывания крови: аписабаном («ARISTOTLE») и ривароксабаном («ROCKET-AF»). Однако обсуждение их преимуществ и недостатков останется за рамками настоящей публикации, т.к. эти препараты пока не зарегистрированы в России.