



ТЕРАПИЯ

THERAPY

WWW.RNMOT.RU

WWW.THERAPY-JOURNAL.RU

**Т.В. АДАШЕВА, Е.И. САМОРУКОВА,
Е.Е. ГУБЕРНАТОРОВА, Е.Г. ЛОБАНОВА, Н.Б. ШАХРАЙ**

**ADASHEVA T.V., SAMORUKOVA E.I.,
GUBERNATOROVA E.E., LOBANOVA E.G., SHAHRAI N.B.**

**АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ
ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С НЕКЛАПАННОЙ
ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ
ПРЕДСЕРДИЙ С 1 БАЛЛОМ
ПО ШКАЛЕ CHA2DS2-
VASC (БЕЗ УЧЕТА ПОЛА):
ПЕРСониФИЦИРОВАННЫЙ
ПОДХОД НА ОСНОВЕ
АНАЛИЗА БАЛАНСА РИСК/
ПОЛЬЗА**

**ANTICOAGULANT THERAPY
FOR NON-VALVULAR
ATRIAL FIBRILLATION
PATIENTS WITH
CHA2DS2-VASC SCORE 1
(REGARDLESS
OF GENDER):
A PERSONALIZED
APPROACH BASED ON
RISK/BENEFIT ANALYSIS**

№ 4 (66) / том 9 / 2023 / стр. 1–188

2023

©Т.В. Адашева, Е.И. Саморукова, Е.Е. Губернаторова, Е.Г. Лобанова, Н.Б. Шахрай, 2023

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ С 1 БАЛЛОМ ПО ШКАЛЕ CHA2DS2-VASC (БЕЗ УЧЕТА ПОЛА): ПЕРСНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА БАЛАНСА РИСК/ПОЛЬЗА

Т.В. АДАШЕВА, Е.И. САМОРУКОВА, Е.Е. ГУБЕРНАТОРОВА, Е.Г. ЛОБАНОВА, Н.Б. ШАХРАЙ

ФБГОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России



Аннотация. Инициация терапии пероральными антикоагулянтами у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и показателем CHA2DS2-VASc 1 балл у мужчин и 2 балла у женщин – сложный выбор в клинической практике. Терапевтические решения в этой группе пациентов среднего риска должны обеспечивать баланс между индивидуальной выгодой от снижения риска тромбоза и потенциальным вредом из-за увеличения риска кровотечений. Статья обобщает имеющиеся в настоящее время данные об антитромботическом лечении пациентов этой клинической группы. Обсуждаются дополнительные факторы, которые необходимо учитывать при персонализированном определении индивидуального риска тромбоза у пациентов с фибрилляцией предсердий, для решения вопроса об инициации терапии антикоагулянтами.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянты, шкала CHA2DS2-VASc, средний риск тромботических осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Т.В. Адашева, Е.И. Саморукова, Е.Е. Губернаторова, Е.Г. Лобанова, Н.Б. Шахрай. Антикоагулянтная терапия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с 1 баллом по шкале CHA2DS2-VASc (без учета пола): персонализированный подход на основе анализа баланса риск/польза. Терапия. 2023; 9(4): 66–76

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.66-76>

ANTICOAGULANT THERAPY FOR NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS WITH CHA2DS2-VASC SCORE 1 (REGARDLESS OF GENDER): A PERSONALIZED APPROACH BASED ON RISK/BENEFIT ANALYSIS

ADASHEVA T.V., SAMORUKOVA E.I., GUBERNATOROVA E.E., LOBANOVA E.G., SHAHRAI N.B.

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. Initiation of oral anticoagulant therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1 in male and 2 in female patients is a point of difficult choice in clinical practice. Therapeutic decisions in this group of intermediate-risk patients should provide a balance between the individual benefit of reducing the risk of thromboembolism and potential harm due to increased risk of bleeding. Article summarizes the currently available data on antithrombotic treatment of patients in such clinical group. Additional factors which need to be necessarily considered in the personalized estimation of individual risk of thromboembolism in patients with atrial fibrillation, to

decide on the initiation of anticoagulant therapy are discussed.

Key words: atrial fibrillation, anticoagulants, CHA2DS2-VASc scale, average risk of thromboembolic complications.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Adasheva T.V., Samorukova E.I., Gubernatorova E.E., Lobanova E.G., Shahrai N.B. Anticoagulant therapy for non-valvular atrial fibrillation patients with CHA2DS2-VASc score 1 (regardless of gender): A personalized approach based on risk/benefit analysis. Therapy. 2023; 9(4): 66–76
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.66-76>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная аритмия в реальной клинической практике. ФП значительно повышает риск тромбоэмболических осложнений и является причиной более 26% ишемических инсультов. В настоящее время распространенность ФП у взрослых составляет от 2 до 4% с прогнозируемым увеличением в 2,3 раза в связи с ростом продолжительности жизни и активной диагностикой субклинической формы заболевания [1–5].

Поскольку оральные антикоагулянты (ОАК) эффективно предотвращают большинство ишемических инсультов при ФП, простые схемы стратификации индивидуального риска развития инсульта были разработаны уже в 1990-х гг., и шкала CHA2DS2-VASc стала достоверным инструментом прогнозирования тромбоэмболических осложнений.

ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Принципы назначения антикоагулянтной терапии при неклапанной ФП в соответствии с текущими рекомендациями включают следующие пункты:

- постоянный прием ОАК с целью профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендован пациентам мужского пола с суммой баллов по шкале CHA2DS2-VASc ≥ 2 и женского пола с суммой баллов ≥ 3 ;
- отказ от ОАК, если показатель CHA2DS2-VASc равен 0 у мужчин или 1 у женщин;
- ОАК следует рассматривать для профилактики инсульта у мужчин с ФП, имеющих показатель CHA2DS2-VASc, равный 1, или у женщин с 2 баллами по этой шкале.

Пациенты с показателями по CHA2DS2-VASc 1 балл (мужчины) или 2 балла (женщины) представляют собой «серую» зону. В клинических рекомендациях указано, что лечение должно быть индивидуальным, основанным на клинической пользе и учете ценностей и предпочтений пациента. При этом ни в одном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) не рассматривалась потреб-

ность в приеме ОАК у пациентов с одним фактором риска (не связанным с полом) по шкале CHA2DS2-VASc (для получения высокой частоты событий и своевременного завершения исследований в них основным включались пациенты с высоким риском), но субанализ результатов РКИ и обсервационные исследования указывают на то, что пациенты получают клиническую пользу от применения ОАК в тех ситуациях, когда снижение частоты инсульта превышает потенциальный вред от приема ОАК в виде серьезных кровотечений [7]. Истинная частота инсульта и системных эмболий у пациентов, имеющих 1 балл по шкале CHA2DS2-VASc, значительно варьирует – от 0,5 до 2,8% в год; наряду с оценкой индивидуального риска кровотечений, это необходимо учитывать при принятии решения о назначении антикоагулянтной терапии у данной категории пациентов (табл. 1).

Таблица 1. Частота событий по шкалам CHA2DS2-VASc и HAS-BLED

CHA2DS2-VASc		HAS-BLED	
Баллы	Тромбоэмболический риск (события/год)	Баллы	Риск кровотечений (события/год)
0	0	0	0,59–1,13
1	0,6–1,3	1	1,02–1,51
2	1,6–2,2	2	1,88–3,20
3	3,2–3,9	3	3,74–19,51
4	1,9–4,0	4	8,70–21,43
5	3,2–6,7		
6	3,6–9,8		
7	8,0–9,6		
8	6,7–11,1		
9	>15,2		

Текущие клинические рекомендации не содержат алгоритма точного клинического выбора при принятии решения о применении ОАК у пациентов среднего риска [6, 7].

Шкала CHA2DS2-VASc основывается исключительно на клинических факторах риска (возраст, артериальная гипертензия, диабет, сосудистые заболевания). Однако в настоящее время эксперты высказывают опасения по поводу специфичности показателя CHA2DS2-VASc в прогнозировании инсульта, учитывая следующие факты:

• недавние исследования о значении CHA₂DS₂-VASc для прогнозирования ишемического инсульта при отсутствии ФП;

• шкала не учитывает несколько ключевых факторов, специфичных для ФП, которые, как известно, влияют на риск ишемического инсульта (тяжесть ФП, размер и функция левого предсердия и ушка левого предсердия, сердечные биомаркеры и т.д.). Также не принимается в расчет наличие конкурирующих факторов риска, таких как сложная бляшка в аорте или стеноз сонной артерии, которые ассоциированы с двойным риском развития инсульта у больных ФП [8–11].

Далее мы рассмотрим дополнительные факторы тромботического риска у пациентов с ФП, которые в настоящее время активно исследуются и обсуждаются.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Традиционные патофизиологические объяснение тромбоэмболических рисков при ФП заключается в застое и образовании тромба в условиях отсутствия систолы предсердий и нормального опорожнения ушка левого предсердия (ЛП). Логично предположить, что большая тяжесть ФП приводит к увеличению продолжительности застоя и, следовательно, к повышенному риску образования тромбов и последующего инсульта [12]. При этом в клинических рекомендациях отражено традиционное представление о том, что ФП независимо от типа и тяжести служит фактором риска развития инсульта. Рекомендации рассматривают ФП как бинарный фактор риска (либо присутствует, либо отсутствует, независимо от типа) и используют исключительно клинические факторы риска инсульта (оценка CHA₂DS₂-VASc) для обоснования решения о назначении антикоагулянтов [6, 7]. Вместе с тем новые данные свидетельствуют, что традиционная бинарная парадигма оценки риска инсульта может быть чрезмерным упрощением [13, 14].

Важно отметить, что исследования, которые легли в основу настоящих рекомендаций, были проведены у пациентов с клинической ФП. Клиническая ФП выявляется либо из-за симптомов, либо в отсутствие симптомов случайно при проведении обследования по иной причине. Однако с появлением носимых устройств и увеличением объема информации о длительном мониторинге сердечного ритма, получаемой от имплантируемых девайсов, частота выявления субклинической и кратковременной ФП возрастает [15, 16].

Клиническая фибрилляция предсердий – пароксизмальная/непароксизмальная

Текущие рекомендации классифицируют ФП по следующему типу: впервые диагностированная, пароксизмальная (ПФП), персистирующая, длительно персистирующая и постоянная. К непарок-

сизмальной (НФП) относят постоянную и персистирующую ФП.

За последнее десятилетие было проведено множество крупномасштабных РКИ новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) при ФП. В них не изучалась связь подтипа ФП и риска инсульта, однако эти исследования предоставляют данные о большом количестве больных НФП и ПФП с различными баллами по CHA₂DS₂-VASc. Анализ исследования ARISTOTLE, оценивавшего эффективность апиксабана в сравнении с варфарином для профилактики инсульта при ФП у 18 201 пациента, показал, что отношение рисков (ОР) при инсульте для ПФП по сравнению с НФП составило 0,70 (95% ДИ: 0,51–0,93; p=0,015) [17]. Аналогичные результаты были получены в исследованиях ENGAGE-AF и ROCKET-AF [18, 19].

Ganesan A.N. et al. исследовали взаимосвязь типа ФП и риска инсульта с помощью систематического обзора исследований, в которых сообщалось о клинических исходах, стратифицированных по типу ФП, что позволило охватить почти 100 000 пациентов. Они установили нескорректированный годовой риск инсульта в 2,17% у пациентов с НФП против 1,50% у пациентов с ПФП (ОР 1,355; 95% ДИ: 1,169–1,571, p <0,001). После корректировки на факторы риска развития инсульта на уровне пациента взаимосвязь сохранялась (ОР 1,384; 95% ДИ: 1,19–1,608; p <0,001) [20]. Таким образом, можно резюмировать, что традиционная парадигма эквивалентности рисков между ПФП и НФП неверна.

Пароксизмальная фибрилляция предсердий: имеет ли значение степень тяжести аритмии (нагрузка ФП)?

ПФП охватывает гетерогенную группу с различной степенью частоты, продолжительности и общей тяжести (нагрузки) ФП. Viganì G. et al. оценили популяцию с известной ПФП, у которой выполнялся непрерывный мониторинг ритма в течение 12 мес с помощью имплантируемого сердечного устройства. Частота тромбоэмболических осложнений при последующем наблюдении увеличивалась с ростом продолжительности ФП: <5 мин – 1,2%, 5 мин – 24 ч – 1,7% и >24 ч – 4,0% [21]. Дальнейшая работа Go A.S. et al. подтвердила концепцию повышенного градиента риска инсульта с увеличением бремени ФП [22]. Botto G.L. et al. также оценили продолжительность ФП и риск инсульта у 568 пациентов с имплантированным кардиостимулятором и ФП в анамнезе. Они обнаружили линейное увеличение риска инсульта с ростом продолжительности ФП [23].

Таким образом, имеются достаточные данные, подтверждающие градиент риска инсульта в пределах ПФП, при этом более высокая продолжительность/нагрузка ассоциирована с увеличением риска инсульта.

Обнаруженная прибором/субклиническая фибрилляция предсердий

Клиническая ФП – это ФП, которая обнаруживается в ходе целенаправленного поиска из-за нали-

чия симптомов или случайно на электрокардиограмме (ЭКГ), выполняемой по другим причинам (скрининг, предоперационное обследование и т.д.). В свою очередь, «субклиническая ФП» определяется как бессимптомная ФП, обнаруживаемая при анализе записей девайса или при длительном мониторинге; это означает, что у пациента может быть выявлен даже низкий уровень тяжести ФП (короткие, редкие эпизоды).

В исследованиях, изучающих тяжесть ФП у пациентов с сердечными имплантируемыми электронными устройствами, преимущественно сообщается о самом длительном эпизоде ФП. Такие факторы, как количество эпизодов и общий процент времени ФП, часто не анализируются, при этом наибольшая продолжительность ФП используется в качестве суррогата нагрузки.

Что касается эпизодов учащенного предсердного ритма, то клинические рекомендации предлагают инициировать назначение ОАК при наличии обнаруженных устройством эпизодов ФП (>180 ударов в минуту в течение >5–6 мин) у пациента с показателем CHA₂DS₂-VASc, превышающим пороговое значение для приема антикоагулянтов, при условии подтверждения ФП на ЭКГ прибора, на ЭКГ в покое или на амбулаторном регистраторе ЭКГ (IA) [7].

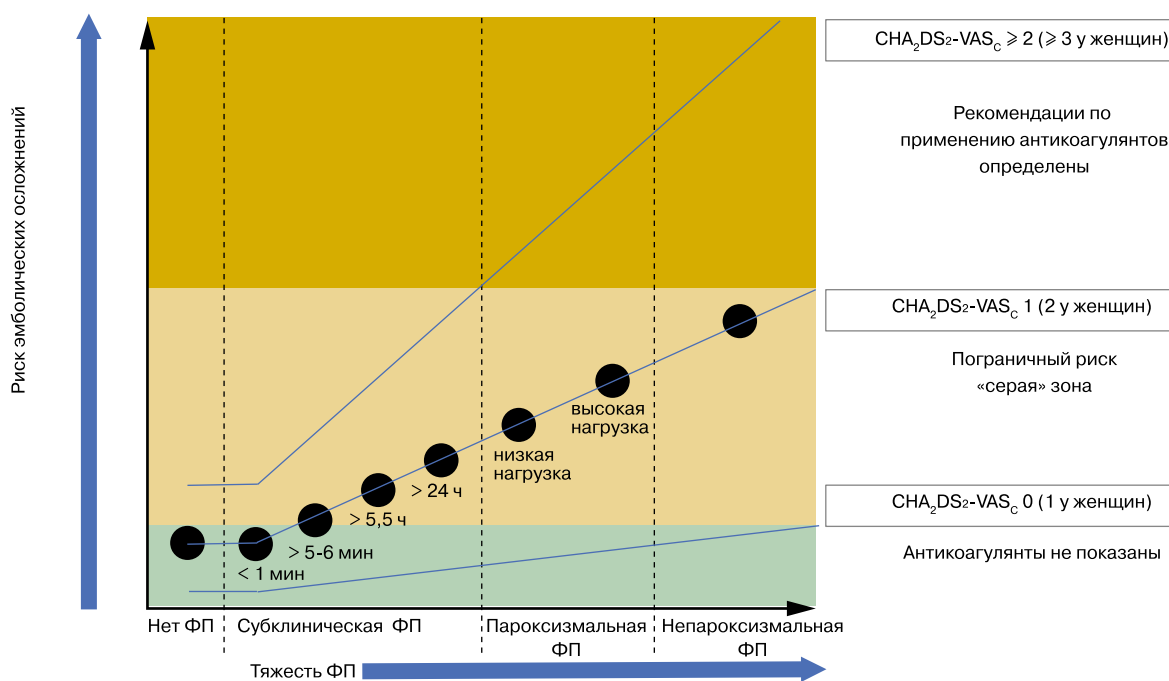
Данные исследований ФП, определяемой с помощью устройств, продемонстрировали стабильно более низкий риск инсульта по сравнению с ожидаемым на основе оценки CHA₂DS₂-VASc. Это ставит под сомнение постулат эквивалент-

ности риска инсульта при различной тяжести ФП. Исследования подтверждают, что субклиническая ФП или выявленная с помощью девайса представляет собой фенотип, обычно ассоциированный с меньшим бременем аритмий: в этом случае риск инсульта и тромбоэмболии выше, чем у пациентов без ФП, но частота событий ниже, чем ожидалось у больных клинической формой ФП с аналогичными показателями CHA₂DS₂-VASc, что подтверждает идею о градиенте нагрузки, определяющей риск инсульта [12].

Кроме того, учитывая, что шкала CHA₂DS₂-VASc была разработана для клинической ФП, возможно, нецелесообразно использовать одни и те же пороговые значения при оценке риска инсульта и потребности в ОАК. Это было продемонстрировано Kaplan R.M. et al., которые обнаружили градиент риска с увеличением нагрузки и показателей CHA₂DS₂-VASc, в результате чего пациенты с низким риском по этой шкале и с длительной ФП оставались в группе низкого риска, а пациентам с высокими показателями CHA₂DS₂-VASc требовалась только кратковременная ФП для увеличения риска инсульта [24].

Популяция, в которой бремя ФП может быть полезным для уточнения риска инсульта, относится к среднему риску; в ней рекомендуется «рассмотреть» антикоагулянтную терапию у мужчин с показателем CHA₂DS₂-VASc в 1 балл и у женщин с 2 баллами [12]. На *рисунке 1* обобщены современные представления о влиянии нагрузки ФП на риск инсульта.

Рис. 1. Связь нагрузки фибрилляции предсердий с риском инсульта*



Примечание: * – адаптировано из [12].
ФП – фибрилляция предсердий.

Таким образом, несмотря на наличие четкой взаимосвязи риска инсульта с клиническими системами оценки, такими как оценка CHA2DS2-VASc, для всех фенотипов ФП абсолютный риск различен в зависимости от степени тяжести заболевания. Несмотря на растущее количество свидетельств о связи градиента тяжести ФП и риска инсульта, необходима дальнейшая работа по уточнению взаимосвязи и определению пороговых значений, при которых ОАК имеют оптимальное соотношение риск/польза. Поэтому существует идея создания новой шкалы, сочетающей оценку бремени ФП с оценкой клинического риска, – CHA2DS2VASc-AFBURDEN.

МОРФОЛОГИЯ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ И ГЕМОДИНАМИКА

Предсердная кардиомиопатия определяется как «любой комплекс структурных, сократительных или электрофизиологических изменений, влияющих на предсердия с потенциалом возникновения клинически значимых проявлений», а левое ЛП можно рассматривать как «орган-мишень», который страдает от повреждений, вызванных системными заболеваниями (например, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и диабетом) [25]. Более 90% тромбов у пациентов с ФП образуются в ушке ЛП [26].

Исследования показали, что аномальная морфология ушка ЛП и параметры гемодинамики, на которые она влияет, тесно связаны с образованием тромбов, что может быть использовано для прогнозирования риска, особенно в клинической группе со средним риском (мужчины с показателем CHA2DS2-VASc в 1 балл и женщины с 2 баллами) [27, 28]. С другой стороны, установлено, что существует разница между оценкой CHA2DS2-VASc и фактической частотой тромбоза [29]. Его прогностическое значение для тромбоза ЛП при ФП были подвергнуты критике, особенно у пациентов с низким риском тромбоза [30–33].

Качественные морфологические показатели и их прогностическое значение при тромбозе

По своим морфологическим характеристикам ушки ЛП разделяются на четыре классических типа: «куриные крылышки», «кактус», «ветряная мельница» и «цветная капуста» [34]. Морфология ушка ЛП оказывает различное влияние на гемодинамические параметры [35].

Это действительно приводит к различиям в риске образования тромбов, но трудно определить, какой именно тип сопряжен с самым высоким риском. В настоящее время в отношении взаимосвязи между морфологией ушка ЛП и риском тромбообразования сделан только один расплывчатый вывод – более сложная форма связана с более высоким риском образования тромбов. Субъективность кри-

териев классификации существенно ограничивает их прямое клиническое использование при оценке риска [25].

Количественные морфологические и гемодинамические показатели

Увеличение ушка ЛП у пациентов с ФП может препятствовать его опорожнению и в конечном итоге увеличивать риск тромбоза. Следовательно, размер ушка считается фактором риска тромбоза [36]. Показано, что площадь отверстия и конечный диастолический объем ушка ЛП увеличивается с ростом показателей CHA2DS2-VASc [37]. Было обнаружено, что турбулентность кровотока и объем ушка левого предсердия независимо связаны с тромбозом, обеспечивая более точные прогнозы, особенно для пациентов с низкими значениями CHA2DS2-VASc [38,39]. Установлено, что каждое увеличение размера ЛП на 10 мм увеличивает риск инсульта на 40–100%, в то время как большие и/или менее подвижные ушки ЛП ассоциированы с возрастанием скорректированного риска инсульта до 6 раз [40, 41]. Увеличение размера ЛП также выступает предиктором риска повторного кардиоэмболического или криптогенного инсульта у пациентов с НФП [42].

Пиковое продольное напряжение предсердий (ЛП strain) – более чувствительный маркер для выявления раннего функционального ремоделирования, чем явное его структурное изменение. Было опубликовано несколько исследований, касающихся потенциальной роли ЛП strain в стратификации риска инсульта [43, 44].

Аномальная форма и двигательная функция ушка ЛП у пациентов с ФП, несомненно, влияют на кровотоки внутри и снаружи, вызывая образование тромбов, и показатели, связанные с кровотоком, могут быть одними из наиболее идеальных методов прогнозирования. В этом контексте обсуждаются следующие показатели – скорость кровотока в ушке ЛП, фракция выброса ЛП [25].

Все эти морфологические и гемодинамические параметры имеют особую клиническую ценность для обоснованной оценки риска тромбообразования при ФП, особенно у пациентов с низкими показателями CHA2DS2-VASc, являясь потенциальным решением дилеммы назначения препаратов с геморрагическими рисками. Недостаток такого подхода заключается в высокой стоимости и лишь относительной доступности необходимых исследований (чреспищеводная эхокардиография, компьютерная томография).

БИОМАРКЕРЫ РИСКА ИНСУЛЬТА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Система оценки риска инсульта ABC, включающая возраст пациента, биомаркеры (высокочувствительный тропонин и N-концевой натрийуретический пептид) и клинический анамнез предшествующего инсульта/транзиторной ишемической

атаки (ТИА), была разработана для прогнозирования инсульта или системной эмболии у 14 701 пациента с ФП, получавшего антикоагулянты, которые были включены в исследование ARISTOTLE; эта шкала прошла внешнюю валидацию у 1400 участников с ФП или трепетанием предсердий в исследовании STABILITY [45, 46].

В исследовании, проведенном в Испании среди 1125 пациентов с ФП, которые получали варфарин и наблюдались в течение медианы 6,5 лет, шкала инсульта ABC не показала преимуществ по сравнению с CHA2DS2-VASc [47]. Кроме того, уровни биомаркеров значительно изменяются с течением времени. Так, высокочувствительный тропонин изменялся у 46,9% (динамика ≥ 2 нг/л), а N-концевой натрийуретический пептид у 51,9% (динамика ≥ 200 пг/мл) пациентов в течение 12 мес, повторная же оценка риска инсульта ABC через 12 мес реклассифицировала значительную долю пациентов по сравнению с их исходным риском (чистое улучшение при реклассификации на 0,50) [48].

Учитывая затраты на измерение биомаркеров риска инсульта и неопределенность интервалов через которые эти биомаркеры следует перепроверять, шкала CHA2DS2-VASc по-прежнему остается предпочтительным инструментом для оценки риска инсульта [45].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РИСКА CHA2DS2-VASc: ВСЕ ЛИ ФАКТОРЫ РИСКА ОДИНАКОВЫ?

Шкала CHA2DS2-VASc присваивает 1 балл за каждый фактор риска, за исключением перенесенного инсульта/ТИА и возраста старше 75 лет (2 балла). Эта стратификация была выбрана в основном по практическим соображениям, чтобы сделать инструмент оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии клинически полезным и простым в применении у постели больного.

Однако проведенные исследования поставили под сомнение эту практическую концепцию оценки риска в подгруппе пациентов с показателем CHA2DS2-VASc 1 балл, показав различное индивидуальное увеличение риска тромбоэмболии в зависимости от конкретного фактора риска [49]. Этот эффект оставался после стратификации у лиц мужского и женского пола. Наиболее значительное увеличение риска наблюдалось для «возраста 65–74 лет», за которым следовал «сахарный диабет 2-го типа». Важно отметить, что возраст пациентов >65 лет свидетельствует о значительном и постоянно увеличивающемся риске тромбоэмболических осложнений у пациентов женского и мужского пола, что усиливает и другие факторы риска, используемые в шкале CHA2DS2-VASc. Самый низкий риск развития инсульта показан для «артериальной гипертензии» у женщин и «сосудистых заболеваний» у пациентов мужского пола [50, 51].

Кроме того, остается неясным влияние на индивидуальный тромбоэмболический риск таких факторов, как контролируемая/неконтролируемая артериальная гипертензия, компенсация/декомпенсация сахарного диабета, степень тяжести и компенсация/декомпенсация хронической сердечной недостаточности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОЭМБОЛИИ

Функция почек

Функция почек пациентов имеет первостепенное значение для принятия решений о ведении пациентов, поскольку показано ее прогностическое значение в отношении развития тромбоэмболических осложнений в общей популяции больных ФП [52]. Хроническая болезнь почек связана с повышенным риском инсульта, системной тромбоэмболии, а также кровотечений у пациентов с ФП. Альтернативные шкалы R2CHADS2 и ATRIA (адаптированы для прогнозирования риска тромбоэмболии у пациентов с НФП) включают такие переменные, как «протеинурия», «терминальная стадия почечной недостаточности» или «расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) ниже 45 мл/мин» [53, 54]. Эти показатели полезны для взвешивания индивидуального риска тромбоэмболии у пациентов среднего риска и могут учитываться при принятии решений о ведении пациентов [55].

Фибрилляция предсердий/трепетание предсердий

Согласно действующим рекомендациям, не существует различий в принципах назначения антикоагулянтной терапии пациентам с трепетанием предсердий (ТП) и ФП. В то же время анализ базы данных исследований национального медицинского страхования Тайваня ($n=219\,416$) свидетельствует о значительном отклонении между фактическим риском тромбоэмболии при ФП и ТП. Авторы отметили, что частота случаев ишемического инсульта на 100 человеко-лет (ФП – 3,1% / ТП – 1,5%) и смертность (ФП – 17,8% / ТП – 13,9%) были значительно выше при ФП. Схожие результаты были получены у пациентов с показателем CHA2DS2-VASc в 1 балл: у пациентов с ФП по сравнению с ТП наблюдалось увеличение риска ишемических осложнений (ОР 2,88; 95%ДИ: 1,73–4,80) и смертности от всех причин (ОР 1,43; 95%ДИ: 1,23–1,66).

Принимая во внимание эти результаты, тип предсердной аритмии может быть рассмотрен для уточнения риска тромбоэмболии у пациентов с промежуточным риском [55].

ПЕРЕОЦЕНКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОГО РИСКА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

При оценке риска инсульта у пациентов с ФП важно учитывать его динамику [56–58]. Среди пациентов

с впервые диагностированной ФП, первоначально получивших оценку по CHA₂DS₂-VASc 0 (мужчины) или 1 (женщины) балл, которым не было показано лечение ОАК, через год примерно у 16% показатель увеличился на 1 балл, а использование ОАК после увеличения значений CHA₂DS₂-VASc было связано с лучшим клиническим исходом [58, 59].

До настоящего времени не выполнялось высококачественных проспективных исследований, изучающих оптимальную частоту повторной оценки риска инсульта и последующих изменений стратегии его профилактики. Единственные доступные данные были получены в тайваньской когорте, демонстрирующие, что среди пациентов, которые приобретут новые факторы риска инсульта, у 80% лиц это произойдет в течение 4,2 мес после постановки диагноза ФП. Период от приобретения сопутствующих заболеваний до возникновения ишемического инсульта у 90% пациентов составил более 4,4 мес. Следовательно, 3–4 мес могут быть разумным временным интервалом, в течение которого следует провести переоценку риска инсульта для своевременного назначения терапии ОАК [58].

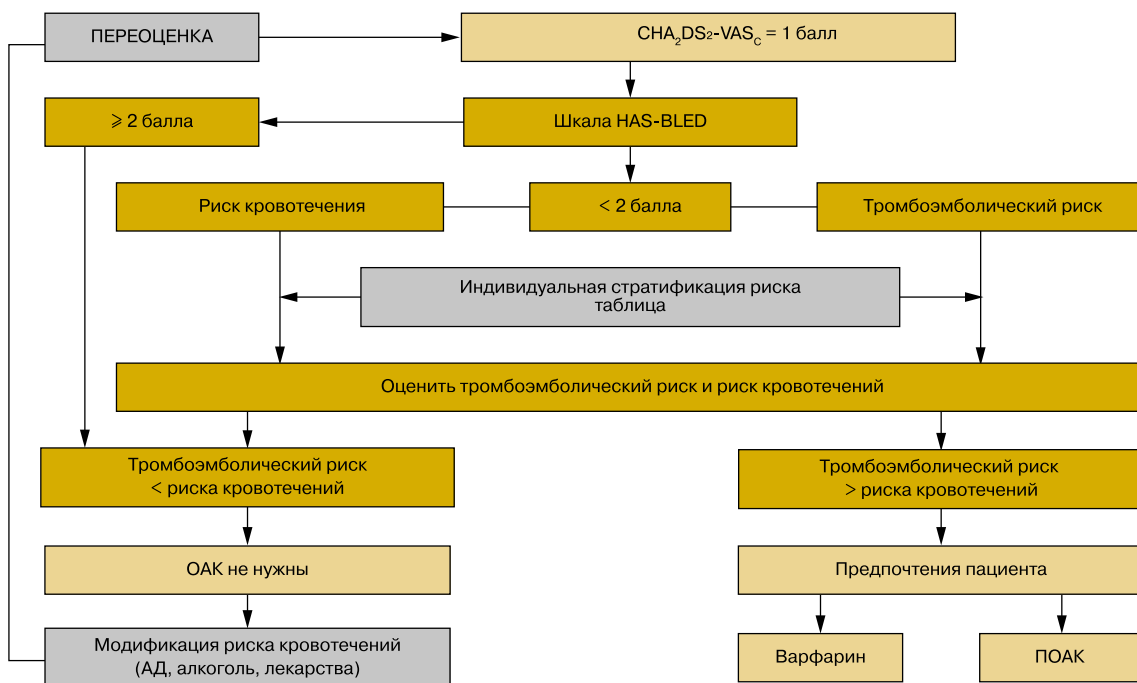
АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ ОБ ИНИЦИАЦИИ ПРИЕМА ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С 1 БАЛЛОМ ПО CHA₂DS₂-VASC (БЕЗ УЧЕТА ПОЛА)

Попытка обобщить все вышеизложенные позиции и сформулировать ясный алгоритмированный

подход к назначению ОАК в этой сложной клинической группе пациентов предпринята в документе Европейского общества кардиологов (Рабочая группа по сердечно-сосудистой фармакотерапии и Совет Европейского общества кардиологов по инсульту) от 2021 г. «Персонализированное антитромботическое лечение пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и оценкой CHA₂DS₂-VASc-1» [60]. Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC) пришла к выводу, что основное терапевтическое решение у пациентов с показателем CHA₂DS₂-VASc 1 балл должно основываться на тщательном балансе риск/польза. Следует отметить, что предпочтения пациентов имеют значение для принятия решений за или против терапии ОАК в плане обеспечения приверженности к лечению. Документ содержит легко применимый алгоритм инициации приема ОАК, который ориентирует врачей в решении вопроса о том, проводить ли антитромботическую терапию в этой «серой» зоне.

Рисунок 2 и таблица 2 иллюстрируют основанный на фактических данных подход как к оценке риска, так и к антитромботической терапии у пациентов с показателем CHA₂DS₂-VASc 1 балл. Как гласит вышеупомянутый документ ESC, «терапевтические решения должны основываться на индивидуальном балансе между риском тромбоэмболии и кровотечения: терапевтическое предпочтение должно отдаваться тому, чтобы не навредить, а не избежать инсульта. Если было принято решение о начале

Рис. 2. Алгоритм принятия решения о назначении оральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий со показателем по шкале CHA₂DS₂-VASc 1 балл



Примечание: * – адаптировано из [60].
ОАК – оральные антикоагулянты; АД – артериальное давление.

применения ОАК у пациентов с ФП, имеющих показатель CHA2DS2-VASc 1 балл, следует предпочесть НОАК с более высокой чистой клинической пользой, чем антагонисты витамина К» [60].

ВЫБОР АНТИКОАГУЛЯНТА У ПАЦИЕНТОВ С 1 БАЛЛОМ ПО CHA2DS2-VASC (БЕЗ УЧЕТА ПОЛА)

При инициации терапии в рассматриваемой клинической группе целесообразно анализировать баланс риск/польза ОАК и выбирать препарат с минимальным риском кровотечений. На основании анализа крупных РКИ только апиксабан продемонстрировал значимое уменьшение риска кровотечений в сравнении с варфарином. Прямое сравнение варфарина и апиксабана у больных НФП было сделано в крупном двойном слепом исследовании ARISTOTLE [61]. По сравнению с варфарином апиксабан обладал преимуществом как по эффективности (обеспечивал более низкую совокупную частоту инсульта и артериальных тромбозов), так и безопасности (меньшая частота крупных кровотечений). В результате было отмечено достоверное снижение общей смертности при лечении этим НОАК. При анализе структуры крупных кровотечений на фоне приема апиксабана реже возникали клинически значимые кровотечения. Сходный баланс эффективности и безопасности наблюдался у разных категорий больных вне зависимости от суммы баллов по шкалам CHA2DS2-VASc и HAS-BLED (включая высокий риск кровотечений), у больных с нарушенной функцией почек, в пожилом и старческом возрасте (старше и 75 лет). Соответственно клиническое преимущество апиксабана перед варфарином по совокупному показателю эффективности и безопасности распространялось и на наиболее «уязвимые» контингенты больных с высоким риском кардиоэмболических осложнений и/или с высоким риском возникновения серьезных кровотечений [61].

Исследование NAXOS (Evaluation of ApiXaban in stroke and Systemic embolism prevention) стало крупнейшим в европейской клинической практике анализом эффективности и безопасности ОАК у пациентов с НФП. NAXOS — ретроспективный анализ данных пациентов во Франции (n=321 501) старше 18 лет с диагнозом НФП, которым впервые были назначены ОАК в период с 2014 по 2016 г. В нем было установлено, что применение апиксабана связано с более низким уровнем частоты больших кровотечений по сравнению с антагонистами витамина К (ОР 0,49; 95% ДИ: 0,46–0,52), ривароксабаном (ОР 0,63; 95% ДИ: 0,58–0,67) и дабигатраном этексилатом (ОР 0,85; 95% ДИ: 0,76–0,95) при сопоставимой частоте развития инсульта и системной тромбоэмболии в сопоставлении с дабигатраном этексилатом и ривароксабаном. Прием апиксаба-

Таблица 2. Факторы индивидуальной стратификации риска у больных фибрилляцией предсердий с CHA2DS2-VASC 1 балл (без учета женского пола)*

Факторы в пользу применения оральных антикоагулянтов (в случае низкого риска кровотечения)	Дополнительные факторы модификации тромбозмболического риска
Возраст >65 лет	Ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²)
Сахарный диабет 2-го типа	Протеинурия (>150 мг/24 ч или эквивалентное значение)
Фибрилляция (не трепетание) предсердий	Скорость клубочковой фильтрации <45 мл/мин
Персистирующая/ постоянная форма фибрилляции предсердий (не пароксизмальная)	N-концевой натрийуретический пептид (NT-proBNP) >1400 нг/л
	Положительный тропонин Т или I
	Объем левого предсердия ≥ 73 мл или диаметр $\geq 4,7$ см
	Пиковая скорость кровотока в ушке левого предсердия <20 см/с
	Шкала инсульта ABC (возраст/ биомаркеры/ анамнез)

Примечание: * — адаптировано из [60].

на также был ассоциирован с более низким уровнем общей смертности относительно антагонистов витамина К (ОР 0,56; 95% ДИ: 0,54–0,58) и ривароксабана (ОР 0,89; 95% ДИ: 0,85–0,94) и сравним в этом плане с дабигатраном этексилатом (ОР 0,94; 95% ДИ: 0,87–1,01) [62].

В связи с этим апиксабан представляется убедительным выбором в клинической ситуации, когда риски тромбозмболических осложнений и кровотечений взвешены и имеются дополнительные факторы тромботического риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ФП, имеющие показатель по шкале CHA2DS2-VASc 1 балл (без учета пола), являются наиболее уязвимыми при рассмотрении вопроса о начале антитромботической терапии. При инициации ОАК в этой группе необходимо взвешивать тромботические и геморрагические риски, анализировать дополнительные риски инсульта и системной эмболии и принимать максимально взвешенное персонализированное решение о начале терапии. Требуется проведение дополнительных исследований по внедрению новых шкал оценки риска в клинической группе пограничного риска тромбозмболических осложнений. При выборе ОАК следует выбирать препараты с максимально благоприятным балансом риск/польза.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2019 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139(10): e528. <https://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>.
2. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014; 129(8): 837–47. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>.
3. Colilla S., Crow A., Petkun W. et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the US adult population. *Am J Cardiol*. 2013; 112(8): 1142–47. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.05.063>.
4. Krijthe B.P., Kunst A., Benjamin E.J. 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. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehd280>.
5. Staerk L., Sherer J.A., Ko D. et al. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res*. 2017; 120(9): 1501–17. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309732>.
6. Клинические рекомендации. Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество», Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электростимуляции, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2020. ID: 382. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/382_1 [дата обращения – 01.05.2023]. [Clinical guidelines. Atrial fibrillation and flutter in adults. Russian Society of Cardiology, All-Russian Scientific Society of Specialists in Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Electrical Stimulation, Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2020. ID: 382. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/382_1 [date of access – 01.05.2023] [In Russ.]].
7. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021; 42(5): 373–498. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
8. Alkhouli M., Friedman P.A. Ischemic stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(24): 3050–65. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.040>.
9. Hu W.S., Lin C.L. CHA2DS2-VASc score for ischaemic stroke risk stratification in patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Europace*. 2018; 20(4): 575–81. <https://dx.doi.org/10.1093/europace/eux065>.
10. Lehtola H., Airaksinen K.E.J., Hartikainen P. et al. Stroke recurrence in patients with atrial fibrillation: concomitant carotid artery stenosis doubles the risk. *Eur J Neurol*. 2017; 24(5): 719–25. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.13280>.
11. Siddiqi T.J., Usman M.S., Shahid I. et al. Utility of the CHA2DS2-VASc score for predicting ischaemic stroke in patients with or without atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2022; 29(4): 625–31. <https://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwab018>.
12. Tiver K.D., Quah J., Lahiri A. et al. Atrial fibrillation burden: an update – the need for a CHA2DS2-VASc-AFBurden score. *Europace*. 2021; 23(5): 665–73. <https://dx.doi.org/10.1093/europace/eaab287>.
13. Passman R., Bernstein R.A. New appraisal of atrial fibrillation burden and stroke prevention. *Stroke*. 2016; 47(2): 570–80. <https://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009930>.
14. Chen L.Y., Chung M.K., Allen L.A. et al. Atrial fibrillation burden: Moving beyond atrial fibrillation as a binary entity. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137(20): e623–44. <https://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000568>.
15. Wasserlauf J., You C., Patel R. et al. Smartwatch performance for the detection and quantification of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019; 12(6): e006835. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCEP.118.006834>.
16. Diederichsen S.Z., Haugan K.J., Kronborg C. et al. A comprehensive evaluation of rhythm monitoring strategies in screening for atrial fibrillation: Insights from patients at risk long-term monitored with implantable loop recorder. *Circulation*. 2020; 141(19): 1510–22. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044407>.
17. Al-Khatib S.M., Thomas L., Wallentin L. et al. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: Results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2013; 34(31): 2464–71. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehd135>.
18. Link M.S., Giugliano R.P., Ruff C.T. et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Stroke and mortality risk in patients with various patterns of atrial fibrillation: Results from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial [Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation – Thrombolysis in Myocardial Infarction 48]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017; 10(1): e004267. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004267>.
19. Steinberg B.A., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y. et al.; ROCKET-AF Steering Committee and Investigators. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: Results from the ROCKET-AF trial. *Eur Heart J*. 2015; 36(5): 288–96. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu359>.
20. Ganesan A.N., Chew D.P., Hartshorne T. et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016; 37(20): 1591–602. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw007>.
21. Boriani G., Botto G.L., Padeletti L. et al.; Italian AT-500 Registry Investigators. Improving stroke risk stratification using the CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke*. 2011; 42(6): 1768–70. <https://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.609297>.
22. Go A.S., Reynolds K., Yang J. et al. Association of burden of atrial fibrillation with risk of ischemic stroke in adults with paroxysmal atrial fibrillation. The KP-RHYTHM Study. *JAMA Cardiol*. 2018; 3(7): 601–8. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2018.1176>.
23. Botto G.L., Padeletti L., Santini M. et al. Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: Crucial implications for the risk of thromboembolic events. *Cardiovasc Electrophysiol*. 2009; 20(3): 241–48. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01320.x>.
24. Kaplan R.M., Koehler J., Ziegler P.D. et al. Stroke risk as a function of atrial fibrillation duration and CHA2DS2-VASc score. *Circulation*. 2019; 140(20): 1639–46. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041303>.
25. Sun Y., Ling Y., Chen Z. et al. Finding low CHA2DS2-VASc scores unreliable? Why not give morphological and hemodynamic methods a try? *Front Cardiovasc. Med*. 2023; 9: 1032736. <https://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2022.1032736>.
26. Wang Y., Qiao Y.H., Mao Y.K. et al. Numerical prediction of thrombosis risk in left atrium under atrial fibrillation. *Math Biosci Engineer*. 2020; 17(3): 2348–60. <https://dx.doi.org/10.3934/mbe.2020125>.
27. Yaghi S., Chang A.D., Akiki R. et al. The left atrial appendage morphology is associated with embolic stroke subtypes using a simple

- classification system: A proof of concept study. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2020; 14(1): 27–33. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2019.04.005>.
28. Dudzinska-Szczerba K., Michalowska I., Piotrowski R. et al. Assessment of the left atrial appendage morphology in patients after ischemic stroke – The ASSAM study. *Int J Cardiol.* 2021; 330: 65–72. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.01.001>.
 29. Fang R., Li Y., Zhang Y. et al. Impact of left atrial appendage location on risk of thrombus formation in patients with atrial fibrillation. *Biomech Model Mechanobiol.* 2021; 20(4): 1431–43. <https://dx.doi.org/10.1007/s10237-021-01454-4>.
 30. Cai Y., Xiong Q., Chen S. et al. Left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation before catheter ablation and cardioversion: Risk factors beyond the CHA2DS2-VASc score. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022; 9(2): 46. <https://dx.doi.org/10.3390/jcdd9020046>.
 31. Huang J., Liao H.T., Fei H.W. et al. Association of thromboembolic risk score with left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast in non-anticoagulated nonvalvular atrial fibrillation patients. *Cardiology.* 2018; 140(2): 87–95. <https://dx.doi.org/10.1159/000489390>
 32. Chen J., Zhou M., Wang H. et al. Risk factors for left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in non-valvular atrial fibrillation patients with low CHA2DS2-VASc score. *J Thromb Thrombolysis.* 2022; 53(2): 523–31. <https://dx.doi.org/10.1007/s11239-021-02554-9>.
 33. Lei C., Gao Q., Wei R. et al. Fractal geometry illustrated left atrial appendage morphology that predicted thrombosis and stroke in patients with atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 779528. <https://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2022.779528>.
 34. Regazzoli D., Ancona F., Trevisi N. et al. Left atrial appendage: Physiology, pathology, and role as a therapeutic target. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 205013. <https://dx.doi.org/10.1155/2015/205013>.
 35. Bosi G.M., Cook A., Rai R. et al. Computational fluid dynamic analysis of the left atrial appendage to predict thrombosis risk. *Front Cardiovasc Med.* 2018; 5: 34. <https://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2018.00034>
 36. Yosefy C., Pery M., Nevzorov R. et al. Difference in left atrial appendage remodeling between diabetic and nondiabetic patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2020; 43(1): 71–77. <https://dx.doi.org/10.1002/clc.23292>
 37. Chen Z., Bai W., Li C. et al. Left atrial appendage parameters assessed by real-time three-dimensional transesophageal echocardiography predict thromboembolic risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Ultras Med.* 2017; 36(6): 1119–28. <https://dx.doi.org/10.7863/ultra.16.05070>
 38. Vella D., Monteleone A., Musotto G. et al. Effect of the alterations in contractility and morphology produced by atrial fibrillation on the thrombosis potential of the left atrial appendage. *Front Bioengineer Biotechnol.* 2021; 9: 586041. <https://dx.doi.org/10.3389/fbioe.2021.586041>.
 39. Durmaz E., Karpuz M.H., Bilgehan K. et al. Left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation and under oral anticoagulant therapy; 3-D transesophageal echocardiographic study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020; 36(6): 1097–103. <https://dx.doi.org/10.1007/s10554-020-01811-x>.
 40. Benjamin E., D'Agostino R., Belanger A. et al. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1995; 92(4): 835–41. <https://dx.doi.org/10.1161/01.cir.92.4.835>.
 41. Lee J.M., Shim J., Uhm J.-S. et al. Impact of increased orifice size and decreased flow velocity of left atrial appendage on stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014; 113(6): 963–69. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.11.058>.
 42. Yaghi S., Moon Y.P., Mora-McLaughlin C. et al. Left atrial enlargement and stroke recurrence: The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke.* 2015; 46(6): 1488–93. <https://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008711>.
 43. Liao J.N., Chao T.F., Kuo J.Y. et al. Global left atrial longitudinal strain using 3-beat method improves risk prediction of stroke over conventional echocardiography in atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020; 13(8): e010287. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.010287>.
 44. Liao J.N., Chao T.F., Hung C.L., Chen S.A. The decrease in peak atrial longitudinal strain in patients with atrial fibrillation as a practical parameter for stroke risk stratification. *Heart Rhythm.* 2021; 18(4): 538–44. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.12.026>.
 45. Kuo L., Chan Y.H., Liao J.N. et al. Stroke and bleeding risk assessment in atrial fibrillation: Where are we now? *Korean Circ J.* 2021; 51(8): 668–80. <https://dx.doi.org/10.4070/kcj.2021.0170>.
 46. Hijazi Z., Lindback J., Alexander J.H. et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: A biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016; 37(20): 1582–90. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw054>.
 47. Rivera-Caravaca J.M., Roldan V., Esteve-Pastor M.A. et al. Long-term stroke risk prediction in patients with atrial fibrillation: comparison of the ABC-stroke and CHA2DS2-VASc scores. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(7): e006490. <https://dx.doi.org/10.1161/JAHA.117.006490>.
 48. Oyama K., Giugliano R.P., Berg D.D. et al. Serial assessment of biomarkers and the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J.* 2021; 42(17): 1698–706. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab141>.
 49. Chao T.F., Liu C.J., Wang K.L. et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(7): 635–42. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.11.046>.
 50. Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: The Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J.* 2012; 33(12): 1500–10. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr488>.
 51. Hijazi Z., Oldgren J., Lindback J. et al; ARISTOTLE and RE-LY Investigators. 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. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00741-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00741-8).
 52. Zeng W.T., Sun X.T., Tang K. et al. Risk of thromboembolic events in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *Stroke.* 2015; 46(1): 157–63. <https://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006881>.
 53. Piccini J.P., Stevens S.R., Chang Y. et al.; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R2CHADS2 index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) study cohorts. *Circulation.* 2013; 127(2): 224–32. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128>.
 54. Singer D.E., Chang Y., Borowsky L.H. et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: The ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2(3): e000250. <https://dx.doi.org/10.1161/JAHA.113.000250>.

55. Sulzgruber P., Wassmann S., Semb A.G. et al. Oral anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1: A current opinion of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Council on Stroke. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019; 5(3): 171–80. <https://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz016>.
56. Chang T.Y., Lip G.Y.H., Chen S.A., Chao T.F. Importance of risk reassessment in patients with atrial fibrillation in guidelines: assessing risk as a dynamic process. *Can J Cardiol.* 2019; 35(5): 611–18. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2019.01.018>.
57. Yoon M., Yang P.S., Jang E. et al. Dynamic changes of CHA2DS2-VASc score and the risk of ischaemic stroke in Asian patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2018; 118(7): 1296–304. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1651482>.
58. Chao T.F., Liao J.N., Tuan T.C. et al. Incident co-morbidities in patients with atrial fibrillation initially with a CHA2DS2-VASc score of 0 (males) or 1 (females): implications for reassessment of stroke risk in initially 'low-risk' patients. *Thromb Haemost.* 2019; 119(7): 1162–70. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1683933>.
59. Chao T.F., Chiang C.E., Chen T.J. et al. Reassessment of risk for stroke during follow-up of patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2019; 170(9): 663–64. <https://dx.doi.org/10.7326/M18-1177>.
60. Sulzgruber P., Doehner W., Niessner A. Personalized anti-thrombotic management of patients with non-valvular atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1 – a statement of the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and ESC Council on Stroke. *Eur Heart J.* 2021; 42(5): 541–43 <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1081>.
61. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(11): 981–92. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>.
62. Van Ganse E., Danchin N., Mahe I. et al. Comparative safety and effectiveness of oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation: The NAXOS study. *Stroke.* 2020; 51(7): 2066–75. <https://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.028825>.

Поступила/Received: 12.01.2022

Принята в печать/Accepted: 20.05.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Татьяна Владимировна Адашева, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и профилактической медицины ФБГОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва ул. Делегатская, д. 20., стр. 1. E-mail: adashtv@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>

Елена Ивановна Саморукова, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии ФБГОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: wlrad@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8912-1348>

Екатерина Евгеньевна Губернаторова, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии ФБГОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: creativone@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4149-9497>

Елена Георгиевна Лобанова, д.м.н., профессор кафедры фармакологии ФБГОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: e.g.lobanova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5815-2942>

Наталья Борисовна Шахрай, к.м.н., доцент кафедры терапии и профилактической медицины ФБГОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва ул. Делегатская, д. 20., стр. 1. E-mail: nholodkova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-1064>

ABOUT THE AUTHORS:

Tatyana V. Adasheva, MD, professor, professor of the Department of therapy and preventive medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: adashtv@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>

Elena I. Samorukova, PhD in Medical Sciences, assistant at the Department of polyclinic therapy, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: wlrad@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8912-1348>

Ekaterina E. Gubernatorova, PhD in Medical Sciences, assistant at the Department of polyclinic therapy, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: creativone@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4149-9497>

Elena G. Lobanova, MD, professor of the Department of pharmacology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: e.g.lobanova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5815-2942>

Natalya B. Shakhrai, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of therapy and preventive medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: nholodkova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-1064>

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ЭЛИКВИС®

МНН: аписабан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг аписабана.

Показания к применению

- Профилактика венозной тромбоземболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава.

- Профилактика инсульта и системной тромбоземболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца.
- Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к аписабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органы зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии аписабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Побочное действие

Частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению.

Способ применения и дозы

Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи.

Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и незамедлительно ввести полужидкую суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов.

У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л).

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу аписабана – 2,5 мг два раза в сутки.

Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение, по крайней мере, 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы аписабана 10 мг, по крайней мере, за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной аблацией.

У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней.

Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА):

По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки.

Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений.

Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА):

По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА.

Отпускается по рецепту врача.

Срок годности: 3 года.

Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475

Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис®



ООО «Пфайзер Инновации».
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб.,
д. 10, 21 этаж

БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).

Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00. www.pfizer.ru



Служба Медицинской Информации:

MedInfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru