

Батушкин В. В., д-р мед. наук, профессор, заведующий инфарктным отделением
Киевский медицинский университет УАНМ, г. Киев, Украина
Киевская городская клиническая больница № 5, г. Киев, Украина

Основные принципы лечения и профилактики инсультов как тромбоэмболических осложнений фибрилляции предсердий. Анализ рекомендаций Европейского общества кардиологов по лечению фибрилляции предсердий 2016 года

Резюме. В 2016 году в Киевской городской клинической больнице № 5 проведено лечение 591 больному, госпитализированному с острым инсультом, из них – 482 (81,6 %) с ишемическим, 109 (18,4 %) с геморрагическим. В процессе лечения 114 (19,3 %) больных умерло в стационаре. Характерно, что госпитальная смертность от геморрагического инсульта была более чем в 2 раза выше, чем при ишемической природе последнего (36,7 % и 15,4 % соответственно).

Самыми частыми предикторами летального инсульта являлись фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия.

Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов (2016), скрининг фибрилляции предсердий основан на клинических проявлениях, продолжительности и возможности спонтанного прекращения серии эпизодов аритмии. Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий заключается совсем не в рациональной антиаритмической терапии. Назначение пероральных антикоагулянтов может предотвратить большинство ишемических инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий и продлить жизнь. Это доказано в исследованиях, в которых участвовало большое количество больных – антикоагулянты превосходят по выживаемости плацебо или аспирин у пациентов с различными профилями риска инсульта. Явные положительные клинические результаты носят почти всеобщий характер, за исключением пациентов очень низкого риска инсульта, и поэтому современные пероральные антикоагулянты следует использовать у большинства пациентов с фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, инсульты, профилактика, пероральные антикоагулянты.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией сердца и причиной трети госпитализаций, связанных с нарушениями сердечного ритма. ФП развивается примерно у одного из четырех человек в возрасте 55 лет с немного большей частотой возникновения у мужчин, чем у женщин (24 % по сравнению с 22 % соответственно) [1, 2]. У 20–30 % пациентов, перенесших ишемический инсульт, диагностируется ФП (до, после либо во время инсульта).

Ишемический инсульт не только чаще всего случается у пациентов с ФП, но и обычно является более тяжелым, чем инсульты, вызванные другими причинами [1]. У 80 % пациентов с ФП с высоким риском первый ишемический инсульт, скорее всего, смертельный или вызывает временную инвалидность [3].

В 2016 году в Киевской городской клинической больнице (КГКБ) № 5 проведено лечение 591 больному, госпитализированному с острым инсультом, из них – 482 (81,6 %) с ишемическим, 109 (18,4 %) с геморрагическим. В процессе лечения 114 (19,3 %) больных умерло в стационаре. Характерно, что госпитальная смертность от геморрагического инсульта была более чем в 2 раза выше, чем при ишемической природе последнего (36,7 % и 15,4 % соответственно).

Распространенность факторов риска среди выживших и умерших представлена в таблице 1.

Таблица 1. Факторы риска смерти у больных с острым инсультом на госпитальном этапе (по материалам КГКБ № 5)

Факторы риска	Ишемический инсульт (n = 482)		Геморрагический инсульт (n = 109)	
	Выжившие	Умершие	Выжившие	Умершие
	(n = 408)	(n = 74)	(n = 69)	(n = 40)
Неконтролируемая гипертензия	360 (75,0 %)	68 (91,9 %)	47 (68,1 %)	31 (77,5 %)
Фибрилляция предсердий	144 (35,3 %)	70 (94,6 %)	21 (30,4 %)	30 (75,0 %)
Гиперкоагуляция	194 (47,5 %)	56 (75,7 %)	20 (29,0 %)	28 (70,0 %)
Дислипидемия	200 (49,0 %)	69 (93,2 %)	41 (59,4 %)	12 (30,0 %)
Отягощенный анамнез	132 (32,3 %)	63 (85,1 %)	39 (56,5 %)	18 (45,0 %)

Согласно показателям таблицы, самыми частыми предикторами летального инсульта являлись фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия (АГ).

Диагностика ФП относительно проста и заключается в регистрации ритма сердца с помощью электрокардиограммы (ЭКГ). Типичная картина ФП характеризуется абсолютно нерегулярными интервалами R-R и отчетливо неразличимыми P-волнами. По общепринятому мнению, эпизод аритмии, продолжающийся 30 секунд и более, является диагностически значимым. Вместе с тем ФП может быть симптомной и бессимптомной. У большинства пациентов наблюдается оба клинических варианта аритмии.

«Молчаливая» («silent»), бессимптомная ФП, как правило, характеризуется тяжелыми последствиями, такими как инсульт и смерть. Обычная запись ЭКГ является эффективным и экономичным методом для диагностики, в основном хронических форм ФП. Технология для обнаружения пароксизмальной, самостоятельно прерывающейся ФП продолжает стремительно развиваться.

Существуют убедительные доказательства того, что длительный (более 24 часов) ЭКГ-анализ значительно улучшает обнаружение скрытой ФП. Рекомендуется, например, мониторинг в течение 72 часов или даже дольше. Обычные краткосрочные записи ЭКГ, проводящиеся ежедневно, увеличивают шансы обнаружения пароксизмальной ФП среди лиц старше 75 лет. Текущее наблюдение дает шанс раннего обнаружения, что изменяет терапию (например, начало антикоагуляции), и улучшает исходы, особенно после инсульта [4].

После ЭКГ-диагностики ФП дальнейший ЭКГ-мониторинг позволяет отслеживать:

- 1) динамику симптомов или появление новых симптомов;
- 2) предполагаемое прогрессирование ФП;
- 3) оценку воздействия препарата на желудочковый ритм;
- 4) эффект антиаритмических препаратов или катетерной абляции на сердечный ритм.

Скрининг «молчаливой» ФП предполагает несколько мероприятий. В клинической практике – это, прежде всего, регистрация фибрилляции предсердий по ЭКГ. Невыявленная ФП – распространенное явление, особенно среди пожилого населения и больных с сердечной недостаточностью (СН). Традиционный скрининг бессимптомной ФП является экономически выгодным среди пожилого населения (старше 65 лет), и подобные результаты были оценены с помощью многоканальной ЭКГ при скрининге в группах риска. Систематическое обследование пожилого населения (средний возраст 64 года) выявило распространенность хронических форм ФП у 2,3 % среди 122 571 обследуемых, для которого использовалась одномоментная ЭКГ или пальпация пульса (а затем ЭКГ у лиц с неритмичным пульсом) [1, 3, 4]. Ранее недиагностированная ФП была выявлена у 1,4 % лиц старше 65 лет.

Длительное наблюдение за пароксизмальной формой ФП крайне важно. О ней и врачи, и пациенты часто забывают. Повторные ежедневные записи ЭКГ увеличивают шанс обнаружения бессимптомной пароксизмальной ФП в широких слоях населения, особенно среди пациентов старше 75 лет. Существует несколько автоматических устройств для непрерывного мониторинга ЭКГ. Чаще всего используются различные навесные записывающие аппараты. Преимущества в обнаружении бессимптомной ФП с помощью новых технологий, таких как смартфоны с ЭКГ-электродами, «умные» часы и аппараты для измерения артериального давления с алгоритмами обнаружения ФП, еще недостаточно глубоко оценены по сравнению с традиционными методами обнаружения аритмий.

Из 591 пациента с инсультом, проходивших лечение в ГКБ № 5 в 2016 году, у 232 (39,3 %) больных отмечались различные формы ФП. Причем только у половины из них (56,0 %) наблюдалась перманентная форма, среди остальных: у 60 (25,8 %) больных – персистентная, а у 42 (18,2 %) – пароксизмальная.

Обнаружение ФП у перенесших инсульт особенно важно. Sposato L. A., Cipriano L. E., Saposnik G. (2015) провели целевой мониторинг ЭКГ и обнаружили ФП у 24 % пациентов, выживших после инсульта. В другом исследовании Kishore A., Vail A., Majid A. (2014) выявили ФП у 11,5 % пациентов. Это свидетельствует о том, что существуют большие вариации распространенности ФП в зависимости от сроков, продолжительности и методов мониторинга [3, 4].

Встречаемость ФП не является редкостью и в общей популяции больных – 6,2 % с большим удельным весом среди больных с криптогенным инсультом при условии использования имплантированных записывающих устройств ЭКГ при мониторинге в течение нескольких недель.

Криптогенный инсульт определяется как инсульт, при котором причины не могут быть определены даже после тщательного стационарного обследования. Более широкое определение имеет эмболический инсульт без неопределенного источника.

Несколько исследований выявили ФП у пациентов, у которых была другая конкурирующая причина инсульта (например, АГ или стеноз сонной артерии). Таким образом, длительный мониторинг ЭКГ представляется необходимым для всех выживших после ишемического инсульта без установленного диагноза ФП.

Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов (The European Society of Cardiology, ESC) 2016 [4], скрининг ФП основан на клинических проявлениях, продолжительности и возможности спонтанного прекращения серии эпизодов ФП:

- внеплановый скрининг с целью выявления ФП показан пациентам старше 65 лет (путем контроля пульса или регистрации ЭКГ покоя) (класс рекомендаций I, уровень доказательности B);
- систематический скрининг с контролем ЭКГ для выявления ФП показан всем пациентам старше 75 лет либо лицам с высоким риском инсульта (класс IIa B);
- пациентам, перенесшим инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), для выявления ФП показана регистрация ЭКГ покоя с последующим мониторингом ЭКГ как минимум в течение 72 часов (класс I B);
- пациентам, перенесшим инсульт, показан дополнительный длительный мониторинг ЭКГ (в том числе с имплантацией петлевых регистраторов ЭКГ) для выявления возможной бессимптомной ФП (класс IIa B).

Традиционно выделяют пять видов ФП: впервые установленная форма аритмии, пароксизмальная, персистирующая, давняя стойкая персистирующая или постоянная ФП.

Если пациенты одновременно имеют эпизоды и пароксизмальной, и персистирующей ФП, следует использовать для классификации более общий тип. Очень часто клинические критерии ФП не соответствуют данным, полученным путем долгосрочного мониторинга ЭКГ. Еще меньше известно о реакции на терапию больных с давней стойкой персистирующей ФП или давней пароксизмальной ФП. Несмотря на эти неточности, различия между пароксизмальной и персистирующей ФП используются в проведении многих клинических исследований и поэтому по-прежнему составляют основу современных рекомендаций.

Риск развития ФП увеличивается при различных физиологических состояниях и болезнях, и исторический термин «изолированная ФП», вероятно, вводит в заблуждение, поэтому его следует избегать. Хотя модель ФП может быть похожей, механизмы, лежащие в основе аритмии, у пациентов существенно отличаются. Это говорит о том, что нужно стратифицировать пациентов с ФП, указывая движущие причины (драйверы) аритмии с разграничением болезней сердца и системных сопутствующих заболеваний (например, сахарный диабет и ожирение), факторов образа жизни (например, уровень физической активности, курение, употребление алкоголя), маркеров сердечного ремоделирования (например, фиброз или составляющие электрокардиографические параметры ФП) и генетического фона.

В последние годы внимание кардиологов привлекает способность детекции «молчаливой» ФП у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами (ЭКС) или дефибрилляторами. Наличие предсердного электрода позволяет контролировать ритм предсердий путем длительных записей. С помощью этой технологии можно идентифицировать пациентов с эпизодами предсердной тахикардии либо эпизодами сокращений предсер-

дий высокой частоты («atrial high rate episodes», ЭСПВЧ). В зависимости от группы риска такие ЭСПВЧ обнаружены у 10–15 % больных с кардиостимуляторами. Они связаны с 5,56-кратным повышенным риском явной ФП. Безусловно, наличие таких эпизодов ассоциируется со значительно большей частотой ишемического инсульта или системной эмболии (в 2,56 раза). При этом частота инсульта у пациентов с ЭСПВЧ несколько ниже, чем у больных с подтвержденной ФП, поскольку последняя выявляется не у всех таких пациентов. Показана ли антитромботическая терапия пациентам с ЭСПВЧ – вопрос, исследующийся в настоящий момент в рамках двух клинических испытаний (ARTESiA и NOAH – AFNET 6). В настоящий момент рекомендовано контролировать частоту работы предсердий у пациентов с имплантированными кардиостимуляторами или дефибрилляторами, а в случае выявления эпизодов сокращений предсердий высокой частоты дополнительно обследовать их с целью выявления ФП, а также оценивать риск ишемических осложнений (рисунок 1).

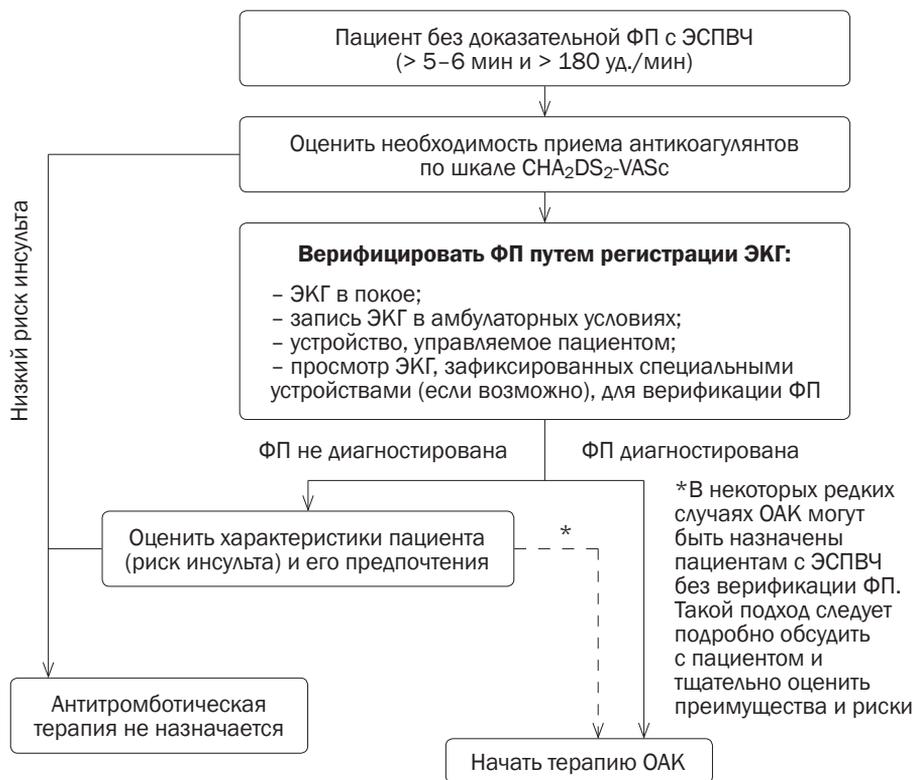


Рисунок 1. Порядок назначения антикоагулянтной терапии пациентам с эпизодами высокой частоты работы предсердий в зависимости от обнаружения ФП

У пациентов с имплантированными ЭКС или кардиовертерами следует регулярно оценивать частоту работы предсердий. В случае выявления эпизодов высокой частоты работы предсердий необходимо дополнительное

обследование (мониторинг ЭКГ) для верификации ФП и назначения соответствующего лечения (класс I B).

В рекомендациях ESC 2016 года разработаны элементы комплексного наблюдения за лечением ФП на амбулаторном этапе (таблица 2). В ряде опубликованных научных работ показано, что комплексный подход по сравнению с обычным уменьшает примерно на треть количество госпитализации и сердечно-сосудистой смерти при наблюдении в течение 22 месяцев (14,3 % против 20,8 %; относительный риск 0,65; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,45–0,93; $p = 0,017$). Комплексный подход к ФП представляется и экономически более выгодным [1].

Таблица 2. Компоненты комплексного наблюдения и лечения ФП на современном этапе

Рекомендация	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендации по применению комплексного подхода в терапии		
Следует рассмотреть целесообразность применения комплексного подхода со структурной организацией помощи и диспансерного наблюдения за всеми больными с ФП, направленного на улучшение приверженности к выполнению положений руководства, уменьшению госпитализации и смертности	IIa	B
Главную роль в принятии решения следует отводить мнению пациента с целью адаптации терапии к предпочтениям больного и улучшения приверженности к долгосрочной терапии	IIa	C
Рекомендации по обследованию пациентов с ФП		
Регистрация ЭКГ необходима для верификации диагноза ФП	I	B
Рекомендуется полное обследование сердечно-сосудистой системы, включая скрупулезный анализ анамнеза, тщательный объективный осмотр, выявление сопутствующей патологии у всех пациентов с ФП	I	C
Всем пациентам с ФП показано проведение трансторакальной эхокардиографии для коррекции терапии	I	C
Следует рассмотреть целесообразность проведения длительного мониторинга ЭКГ у отдельных пациентов для оценки эффективности контроля ЧСС у симптомных пациентов и определения связи клинической симптоматики с эпизодами ФП	IIa	C
Рекомендации по оценке риска инсульта и кровотечения		
Рекомендуется использовать шкалу CHA ₂ DS ₂ -VASc для оценки риска инсульта у пациентов с ФП	I	A
Следует оценить риск кровотечения у пациентов с ФП, принимающих ОАК, для выявления модифицируемых факторов риска клинически значимого кровотечения	IIa	B
Биомаркеры (высокочувствительный тропонин и натрийуретический пептид) можно использовать для улучшения оценки риска инсульта и кровотечения у пациентов с ФП	IIb	B

Большинству пациентов с ФП необходимо регулярное наблюдение для обеспечения дальнейшего оптимального лечения. Последующие наблюдение и лечение осуществляют в порядке медицинской помощи специально обученные медсестры, кардиологи либо аритмологи. Специалист должен координировать помощь и последующие мероприятия. Комплексное на-

блюдение обеспечивает контроль плана лечения, комплаенс пациента и адаптацию терапии к течению болезни.

Оценка клинического риска инсульта и системной эмболии занимает очень важное место в рекомендациях 2016 года.

Простые клинически применимые схемы стратификации риска инсульта у пациентов с ФП были разработаны еще в конце 1990-х в небольших когортных исследованиях и позднее были уточнены и проверены на больших популяциях пациентов.

Таблица 3. Шкала расчета риска развития инсульта, транзиторной ишемической атаки, системной эмболии

Фактор риска CHA₂DS₂-VASc	Баллы
Хроническая сердечная недостаточность (СН) Клинические признаки СН или объективные доказательства снижения фракции выброса (ФВ) ЛЖ	+1
Гипертензия Артериальное давление (АД) в состоянии покоя > 140/90 мм рт. ст. как минимум при двух измерениях или прием гипотензивных препаратов в настоящее время	+1
Возраст > 75 лет	+2
Сахарный диабет Гликемия натощак > 125 мг/дл (7 ммоль/л) либо прием пероральных сахароснижающих препаратов и/или инсулина	+1
Ранее перенесенный инсульт, ТИА или эпизод тромбоэмболии	+2
Сосудистые заболевания Ранее перенесенный инфаркт миокарда, заболевания периферических артерий или бляшки в аорте	+1
Возраст 65–74 лет	+1
Пол (женский)	+1

Введение шкалы CHA₂DS₂-VASc (таблица 3) упростило первоначальное решение по применению оральных антикоагулянтов (ОАК) у пациентов с аритмиями. С момента первого включения в руководящие принципы ESC в 2010 году, эта шкала широко используется в редакции последних рекомендаций. Как правило, пациентам без клинических факторов риска инсульта не нужна антитромботическая терапия, в то время как пациенты с факторами риска инсульта (то есть CHA₂DS₂-VASc = 1 балл или больше для мужчин и 2 балла или больше для женщин) могут извлечь выгоду из применения ОАК (таблица 4).

Показатели развития инсульта и тромбоэмболий значительно отличаются у больных с CHA₂DS₂-VASc = 1 или 2 балла. Однако терапия ОАК у мужчин с CHA₂DS₂-VASc с 1 баллом и женщин с 2 баллами предотвращает развитие инсультов, риск кровотечения и должна учитывать предпочтения пациента.

Важно отметить, что возраст (65 лет и старше) связан со сравнительно высоким и постоянно растущим риском инсульта, что также потенцирует и другие факторы риска (например, сердечная недостаточность и пол). Таким образом, индивидуальное взвешивание риска, а также предпочтения пациента должны помочь в решении антикоагуляции пациентам с только одним фактором риска по CHA₂DS₂-VASc, помимо женского пола. Женский пол, сам по себе, не повышает риск инсульта при отсутствии других факторов риска.

Таблиця 4. Современные рекомендации по назначению антикоагулянтной терапии в профилактике инсультов у пациентов с ФП

Рекомендация	Класс рекомендации	Уровень доказательности	
Терапия ОАК с целью профилактики тромбоэмболии рекомендуется всем пациентам мужского пола, страдающим ФП, если оценка по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 балла	I	A	
Терапия ОАК с целью профилактики тромбоэмболии рекомендуется всем пациентам, страдающим ФП, если оценка по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 3 балла	I	A	
Следует рассмотреть целесообразность проведения пероральной антикоагулянтной терапии (АКТ) у всех пациентов мужского пола, страдающих ФП, с оценкой по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc 1 балл с учетом индивидуальных характеристик и предпочтений пациента	IIa	B	
Оценить целесообразность проведения пероральной АКТ у всех пациенток, страдающих ФП, с оценкой по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc 2 балла с учетом индивидуальных характеристик и предпочтений пациентки	IIa	B	
Терапия АВК (МНО $\geq 2,0-3,0$) рекомендуется для профилактики инсульта у пациентов, страдающих ФП и стенозом митрального клапана средней/тяжелой степени тяжести, механическими клапанами сердца	I	B	
При инициации терапии ОАК у пациента с ФП, которому могут быть назначены НОАК (апиксабан, дабигатран, эдоксабан, ривароксабан), НОАК рекомендуется как более предпочтительные препараты по сравнению с АВК	I	A	
Период в терапевтическом диапазоне (ПТД) у пациентов, получающих АВК, должен быть максимально высоким; его значения следует тщательно контролировать	I	A	
Следует рассмотреть целесообразность назначения НОАК пациентам, получающим АВК, если ПТД контролируется недостаточно эффективно, несмотря на высокую приверженность к лечению, или если пациент не имеет противопоказаний к назначению НОАК и предпочитает назначение этих препаратов (особенно при искусственном клапане)	IIb	A	
Комбинация ОАК с ингибиторами тромбоцитов увеличивает риск кровотечения; ее следует избегать у пациентов с ФП, не имеющих других показаний для ингибирования тромбоцитов	III (вред)	B	
Не рекомендуется назначать АКТ или антитромбоцитарную терапию (АТТ) с целью профилактики инсульта пациентам с ФП обоего пола, не имеющим дополнительных факторов риска	III (вред)	B	
Монотерапия антитромбоцитарными средствами не рекомендуется для профилактики инсульта у пациентов с ФП независимо от риска инсульта	III (вред)	A	
НОАК (апиксабан, дабигатран, эдоксабан, ривароксабан) не рекомендуется назначать пациентам с механическими клапанами (B) или среднетяжелым/тяжелым митральным стенозом (C)	III (вред)	B	C

Примечание. АВК – антагонисты витамина К, МНО – международное нормализованное отношение.

Принципиальными являются следующие моменты:

- аспирин не следует использовать для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП;
- пациентам со значением индекса CHA₂DS₂-VASc 1 балл для мужчин и 2 балла для женщин следует рассмотреть назначение антикоагулянтов (не аспирина);
- у пациентов с неклапанной ФП препаратами первого ряда являются «новые» пероральные антикоагулянты.

Согласно современным принципам антикоагулянтной терапии (таблица 4):

1. Прием антикоагулянтов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений показан пациентам с ФП и индексом CHA₂DS₂-VASc 2 балла и более для мужчин, 3 балла и более для женщин (класс I A).

2. У мужчин со значением индекса CHA₂DS₂-VASc 1 и у женщин со значением индекса CHA₂DS₂-VASc 2 возможно назначение антикоагулянтов после оценки индивидуальных характеристик пациента и его предпочтений (класс IIa B).

3. Прием ОАК (оральные антикоагулянты – неантагонисты витамина К) (апиксабан, дабигатран, ривароксабан, эдоксабан) предпочтительнее, чем АВК, когда антикоагулянтная терапия впервые назначается пациентам с ФП (класс I A).

4. У принимающих АВК время пребывания МНО в целевом диапазоне должно тщательно контролироваться, следует стремиться к его максимальным значениям (класс I A).

5. Если пациент уже принимает АВК, перейти на прием ОАК можно в том случае, если время пребывания МНО в целевом диапазоне неудовлетворительное, несмотря на хорошую приверженность к терапии, либо ориентируясь на предпочтения самого пациента (если нет противопоказаний, например, искусственных протезов клапанов сердца) (класс IIb A).

Процедуре окклюзии или изоляции ушка левого предсердия в новых рекомендациях уделяется особое место:

- хирургическая изоляция или окклюзия ушка левого предсердия (ЛП) может быть выполнена во время вмешательства на открытом сердце у пациента с ФП (класс IIb B);

- хирургическая изоляция или окклюзия ушка ЛП может быть выполнена во время торакоскопического вмешательства по поводу ФП (класс IIb B).

В случае неполной изоляции ушка ЛП и наличия остаточного кровотока риск инсульта может увеличиваться, поэтому:

- после выполнения хирургической изоляции или окклюзии ушка ЛП пациенту с ФП и высоким риском инсульта следует продолжать прием антикоагулянтов (класс I B);

- окклюзия ушка ЛП с целью профилактики инсульта может быть выполнена у пациента с противопоказаниями к длительной антикоагулянтной терапии (например, в анамнезе – жизнеугрожающее кровотечение с неустраняемой причиной) (класс IIb B).

Выбор антитромботических препаратов является важным этапом лечения ФП (рисунок 2).

Лечение инсульта заключается во введении рекомбинантного активатора тканевого плазминогена (rtPA) в течение первых 4,5 часов после появления симптомов. Оно считается единственным эффективным и одобренным к применению методом лечения ишемического инсульта. Системный тромбо-

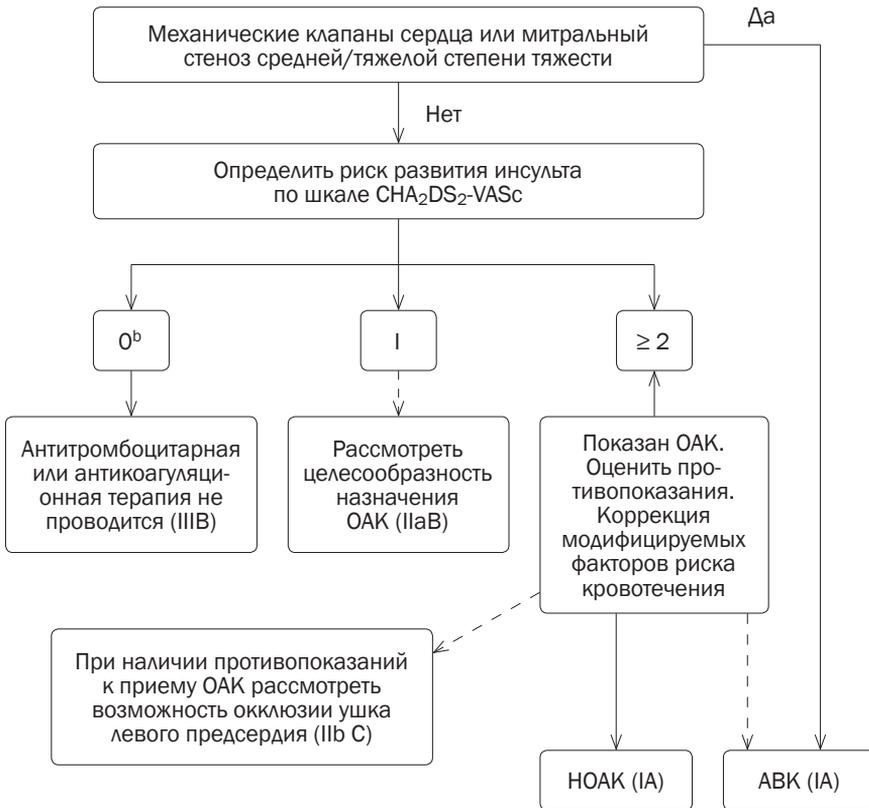


Рисунок 2. Профилактика риска инсульта у пациентов с ФП

Примечание. НОАК – неантагонисты витамина К оральные антикоагулянты.

лизис противопоказан лицам, принимающим пероральные антикоагулянты, однако может быть выполнен, если у принимающих АВК пациентов МНО менее 1,7 или у получающих дабигатран показатель активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) находится в пределах нормальных значений и прием последней дозы препарата был более 48 часов назад.

Целесообразность введения антидотов к ОАК с последующим проведением тромболитика требует исследования в рамках клинических испытаний. У пациентов с окклюзией дистального отдела внутренней сонной артерии или средней мозговой артерии, получающих антикоагулянты, возможно проведение тромбэктомии в течение первых 6 часов после манифестации симптомов.

Вторичная профилактика инсульта заключается в активном использовании антикоагулянтов. Начало либо возобновление антикоагулянтной терапии после ишемического инсульта или ТИА представляет определенные трудности у практикующих врачей. Чем больше инсульт, тем выше риск геморрагических осложнений в случае раннего назначения антикоагулянтов. Поэтому эксперты рекомендуют начинать антикоагулянты с 1-х по 12-е сутки в зависимости от размера инсульта (рисунок 3).

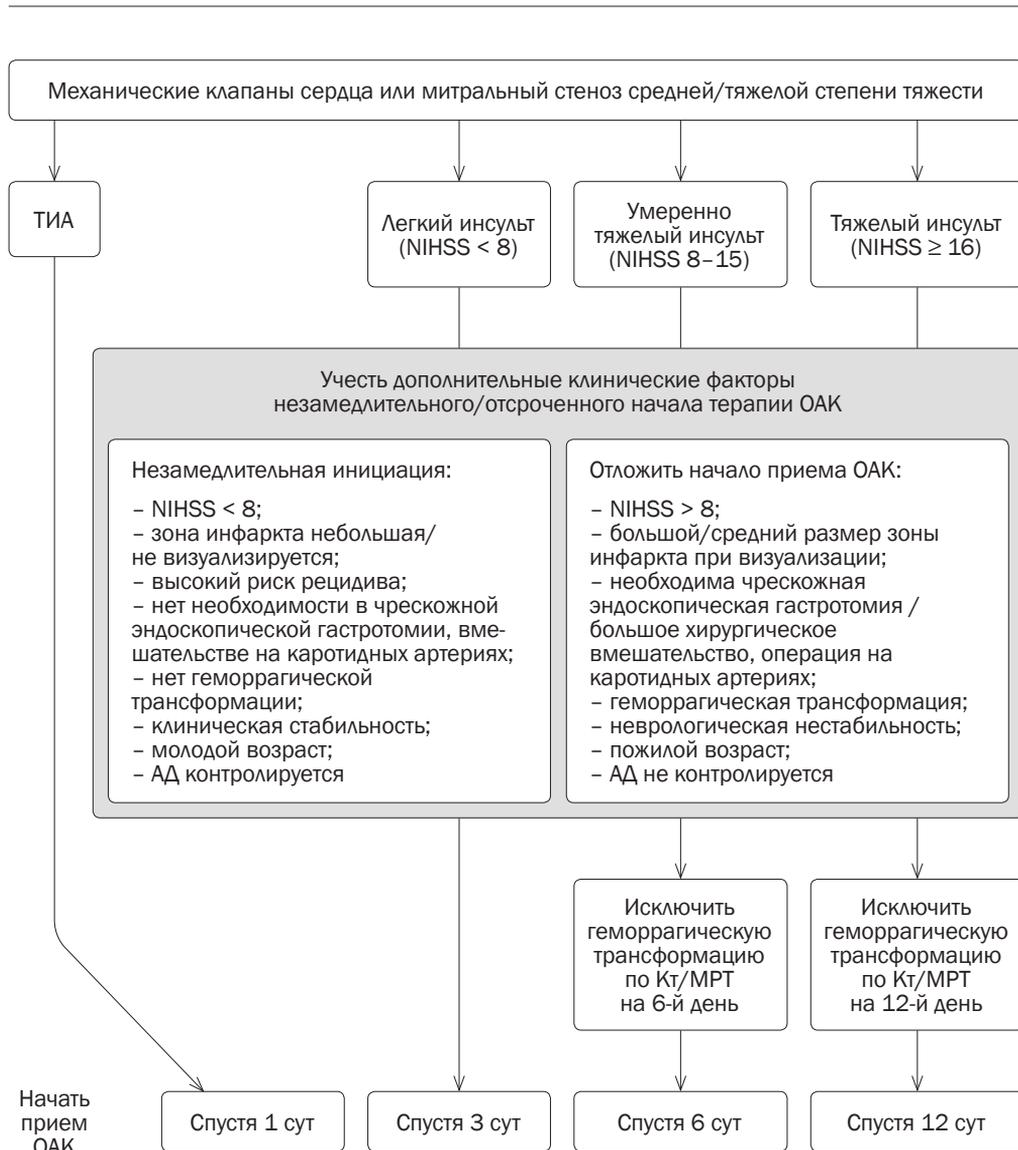


Рисунок 3. Алгоритм антикоагулянтной терапии после ишемического инсульта или ТИА (данные рекомендации по большей части основаны на мнении экспертов, а не на результатах проспективных исследований)

Оценка риска кровотечений в рекомендациях 2016 года претерпела ряд изменений. В данной редакции руководства не отдается предпочтений какой-либо конкретной шкале для стратификации риска геморрагических осложнений. Указано, что разработан ряд таких шкал (преимущественно на пациентах, принимавших антагонисты витамина К (АВК)), как: HAS-BLED, ORBIT, HEMORR2HAGES, ATRIA, ABC. Их использование должно помочь выявить и, по возможности, скорректировать модифицируемые факторы риска кровотечений (таблица 5).

Таблица 5. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска геморрагических осложнений у пациентов, получающих антикоагулянты в соответствии со шкалами определения риска кровотечения

Модифицируемые факторы риска
Гипертензия (особенно при систолическом АД > 160 мм рт. ст.)
Лабильное международное нормализованное отношение или время пребывания в терапевтическом диапазоне < 60 % у пациентов, принимающих АВК
Прием медикаментов, предрасполагающих к возникновению кровотечения (антиагреганты, нестероидные противовоспалительные препараты)
Злоупотребление алкоголем (≥ 8 доз/нед)
Потенциально модифицируемые факторы риска
Анемия
Ухудшение функции почек
Ухудшение функции печени
Снижение количества тромбоцитов или нарушение их функции
Немодифицируемые факторы риска
Возраст (> 65 лет, ≥ 75 лет)
Значимое кровотечение в анамнезе
Ранее перенесенный инсульт
Диализ-зависимая патология почек или трансплантация почек
Цирроз печени
Рак
Генетические факторы
Факторы риска кровотечения, основанные на определении биомаркеров
Высококочувствительный тропонин
Ростовой фактор дифференциации 15
Уровень креатинина в сыворотке / предположительный клиренс креатинина

У пациентов с ФП, принимающих пероральные антикоагулянты, для выявления потенциально модифицируемых факторов риска кровотечений следует использовать специальные шкалы стратификации риска (класс IIa B).

Практический врач должен понимать, что факторы риска инсульта и кровотечения перекрываются (сравнить таблицы 3 и 5). Например, возраст является одним из наиболее важных предикторов как ишемического инсульта, так и кровотечения у пациентов с ФП.

По большому счету, высокая оценка риска кровотечения вообще не должна препятствовать проведению терапии ОАК. Скорее, следует выявить факторы риска кровотечения и, по возможности, медикаментозно их скорректировать. В таблице 5 представляется подробная информация о модифицируемых факторах риска кровотечения.

У пациентов с большими инсультами перед началом антикоагулянтной терапии следует проводить повторное томографическое исследование для исключения геморрагической трансформации. Перенесенный инсульт или ТИА – наиболее значительный фактор риска повторного инсульта, поэтому такие пациенты имеют максимальную пользу от применения антикоагулянтов. Могут быть использованы как антагонисты витамина К, так и ОАК. Доказано, что прием ОАК сопровождается несколько лучшими исходами. Это связано, в первую очередь, с меньшим числом внутричерепных кровоиз-

лияний. Если пациент перенес ТИА или инсульт на фоне антикоагулянтной терапии, препарат целесообразно поменять.

Время начала антикоагулянтной терапии после внутримозгового кровоизлияния всегда составляло большую проблему для практикующих врачей [5].

Согласно существующим рекомендациям, в определенных случаях антикоагулянты могут быть назначены через 4–8 недель после внутримозгового кровоизлияния (рисунок 3). Особенно, если причина инсульта была устранена либо сопутствующие факторы риска кровотечений (например, неконтролируемая гипертония) были скорректированы. Антикоагулянтная терапия в данной ситуации снижает риск повторных ишемических инсультов и смертность.

На рисунке 4 представлен алгоритм назначения антикоагулянтов после внутримозгового кровоизлияния, основанный на мнении экспертов и данных ретроспективных исследований.



Рисунок 4. Начало или возобновление терапии антикоагулянтами после внутримозгового кровоизлияния

Если принимается позитивное решение об антикоагулянтной терапии, предпочтительнее выбирать препарат с наилучшим профилем безопасности. Важно, что решение о возобновлении антикоагулянтов должно приниматься коллегиально кардиологом, неврологом и нейрохирургом в составе мультидисциплинарного консилиума.

Суммарные рекомендации по вторичной профилактике инсульта у пациентов с ФП выглядят следующим образом:

- у пациентов с ФП сразу после ишемического инсульта терапия низкомолекулярным гепарином (НМГ) или нефракционированным гепарином (НФГ) не рекомендуется (класс рекомендаций III, уровень доказательности A);
- у тех пациентов, которые перенесли ТИА или инсульт на фоне антикоагулянтной терапии, следует оценить и оптимизировать приверженность к терапии (класс IIa C);
- у получающих антикоагулянты пациентов, перенесших умеренно тяжелый или тяжелый инсульт, следует прервать лечение антикоагулянтами на 3–12 дней в зависимости от результатов оценки риска кровотечений и повторного инсульта мультидисциплинарной командой специалистов (класс IIa C);
- до начала или возобновления антикоагулянтной терапии с целью вторичной профилактики инсульта следует назначить аспирин (класс IIa B);
- системный тромболитис не следует проводить пациентам с МНО более 1,7, а также пациентам на дабигатране, если АЧТВ выше нормы (класс III C);
- ОАК являются более предпочтительными препаратами, чем АВК или аспирин, у пациентов, перенесших ранее инсульт (класс I B);
- после инсульта или ТИА не рекомендована следующая комбинированная терапия: пероральный антикоагулянт и антиагрегант (класс III B);
- после внутричерепного кровоизлияния у пациентов с ФП пероральные антикоагулянты могут быть возобновлены через 4–8 недель в случае устранения причины кровотечения или коррекции факторов риска (класс IIb B).

Важной задачей в лечении ФП является минимизация количества кровотечений у больных, которые принимают антикоагулянты. В данном случае необходима коррекция модифицируемых факторов риска (таблица 5). Так, например, нормализация систолического артериального давления (САД) снижает риск кровотечений.

Значимыми факторами риска являются также ранее перенесенные кровотечения и анемия. Самым частым источником кровотечения считается желудочно-кишечный тракт. По сравнению с варфарином, дабигатран 150 мг 2 раза в день, ривароксабан 20 мг и эдоксабан 60 мг повышают риск желудочно-кишечных кровотечений. У получавших дабигатран 110 мг 2 раза в сутки и аликсабан 5 мг 2 раза в сутки риск желудочно-кишечных кровотечений был сопоставим с таковым у получавших варфарин. Однако опубликованные недавно результаты наблюдательных исследований не подтвердили эти данные, что указывает, по-видимому, на незначительный отрицательный эффект ОАК. В общем случае, если источник кровотечения выявлен и скорректирован, антикоагулянты должны быть назначены (это относится и к внутричерепному кровоизлиянию).

Колебания МНО также являются фактором риска кровотечений. Терапию варфарином следует сменить на ОАК, если TTR (время пребывания МНО в целевом диапазоне 2,0–3,0) менее 70 %. Также следует, при необходимости, корректировать дозу ОАК, ориентируясь на возраст пациента, почечную функцию и массу тела.

Хронический алкоголизм и запойное пьянство – расстройства, которые должны быть скорректированы у получающих ОАК (риск кровотечения повышен в связи с поражением печени, варикозным расширением вен пищевода, высоким риском травм, плохой приверженностью к лечению).

Частые падения и деменция ассоциированы с плохим прогнозом у пациентов с ФП без очевидных доказательств, что этот прогноз связан с повышением риска кровотечений.

Антикоагулянты не следует назначать только пациентам с очень высоким риском падений (например, с эпилепсией и выраженной мультисистемной атрофией коры, сопровождающейся падениями навзничь), а также некоторым пациентам с тяжелой деменцией, за которыми никто не ухаживает.

Как оказалось, генетические тесты мало влияют на TTR и безопасность терапии варфарином и не рекомендованы для рутинного использования.

Что касается «мост»-терапии на момент проведения инвазивных вмешательств, на сегодняшний день считается, что большинство кардиологических процедур (чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), имплантация ЭКС) могут быть проведены без отмены антикоагулянтов, а если вмешательство связано с высоким риском кровотечений и оральные антикоагулянты все же необходимо отменить, «мост»-терапию следует назначать только пациентам с механическими протезами клапанов сердца. В данных случаях время отмены ОАК должно быть минимальным для профилактики инсульта.

Подходы к лечению пациентов с кровотечениями на фоне пероральных антикоагулянтов представлены на рисунке 5.

Необходимо отметить: стандартные коагуляционные тесты не дают дополнительной информации у пациентов, принимающих ОАК (за исключением АЧТВ у принимающих дабигатран). Специфическими тестами является разбавленное тромбиновое время (HEMOCLLOT) для дабигатрана и калиброванное количественное определение анти-Ха активности для ингибиторов Ха-фактора. Однако перечисленные тесты зачастую оказываются недоступными для рутинного использования и чаще всего не имеют значения в лечении острого кровотечения.

Если последняя доза ОАК была принята недавно (за 2–4 часа до кровотечения), целесообразным может быть прием активированного угля и/или промывание желудка. Для удаления из кровотока дабигатрана может быть использован диализ.

В настоящее время для клинического использования доступен специфический антидот дабигатрана – идаруцизумаб (в Украине зарегистрирован в конце 2016 года). Идаруцизумаб является специфическим препаратом обратного действия для дабигатрана, который обеспечивает немедленную, полную и длительную нейтрализацию антикоагулянтного действия препарата [5]. В рамках исследования REVERSE AD™ рассматривалось действие идаруцизумаба, а именно нейтрализация дабигатран-опосредствованной антикоагуляции у пациентов, получающих дабигатран, с неконтролируемым/угрожающим жизни кровотечением или с необходимостью в проведении срочной операции/неотложных процедур. Результаты подтверждают, что идаруцизумаб нейтрализует антикоагулянтное действие дабигатрана в течение нескольких минут после применения в клинической практике [7, 8]. Идаруцизумаб позволяет врачам более эффективно контролировать антикоагуляцию, обеспечивая при необходимости немедленную нейтрализацию действия дабигатрана.

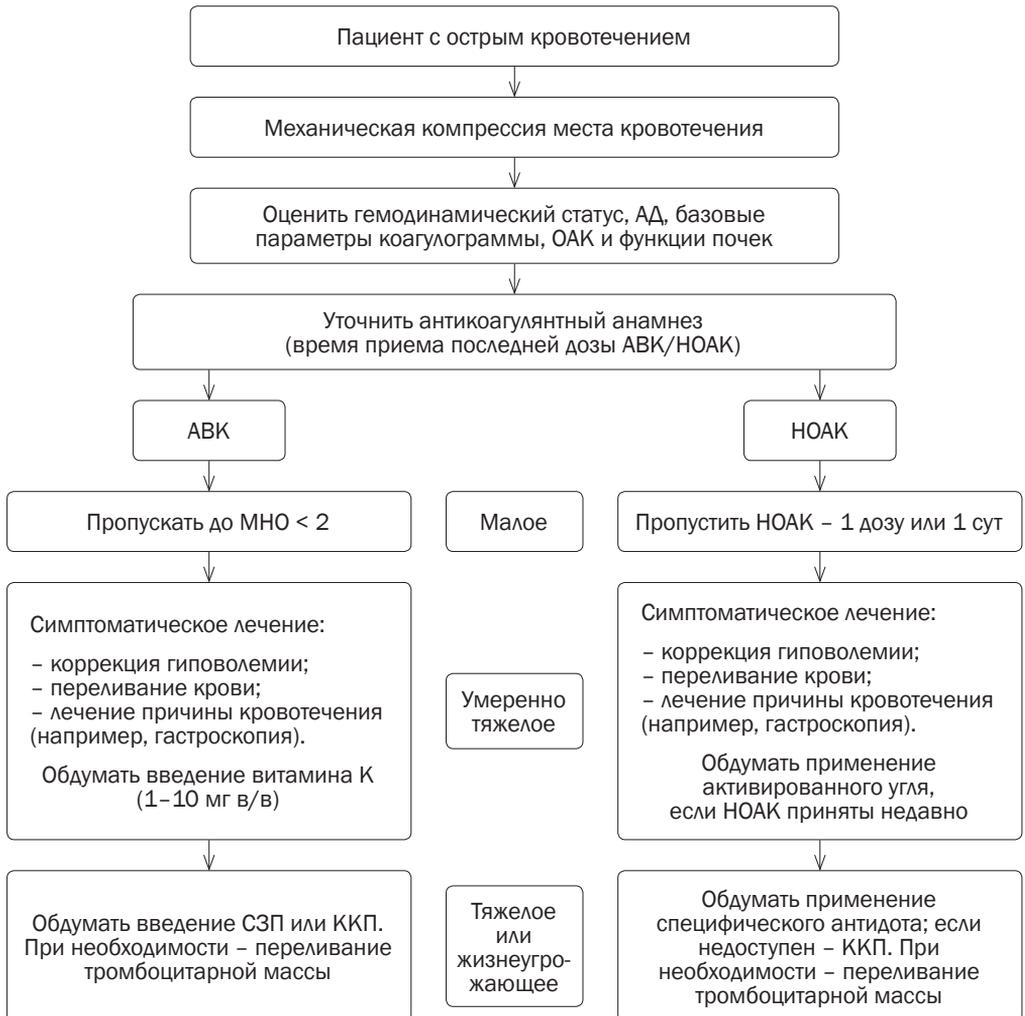


Рисунок 5. Ведение пациентов с острым кровотечением на фоне антикоагулянтной терапии
Примечание. СЗП – свежезамороженная плазма, ККП – концентрат комплекса протромбина.

Назначение пероральных антикоагулянтов пациентам, перенесшим кровотечение или характеризующимся высоким риском кровотечения, является непростой задачей. Хотя антикоагулянты должны быть прерваны на момент активного кровотечения, отменять их после восстановления гемостаза нужно в редких ситуациях.

Если пациент перенес какое-либо кровотечение на фоне определенного антикоагулянта, следует сменить препарат. Основные причины больших кровотечений, такие как неконтролируемая гипертония, язвенная болезнь или внутричерепная микроаневризма, могут быть устранены.

Рекомендации по тактике ведения пациентов с кровотечениями на фоне пероральных антикоагулянтов и профилактике геморрагических осложнений оформлены в следующей редакции:

- получающим антикоагулянты пациентам следует добиваться контроля артериальной гипертензии с целью снижения риска кровотечений (класс рекомендаций IIA, уровень доказательности B);
- пациентам старше 75 лет дабигатран следует назначать в сниженной дозе 110 мг 2 раза в день с целью снижения риска кровотечений (класс IIb B);
- у пациентов с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений дабигатрану 150 мг 2 раза в день, ривароксабану 20 мг 1 раз в день и энноксабану 60 мг в день следует предпочесть АВК или другие НОАК (класс IIA B);
- соответствующие рекомендации и лечение для предотвращения алкогольных эксцессов следует обеспечить пациентам, которым будут назначены пероральные антикоагулянты (класс IIa B);
- перед началом лечения АВК не рекомендуется проводить генетические тесты (класс III B);
- повторное назначение антикоагулянтов после эпизода кровотечения возможно у большинства пациентов после оценки ситуации мультидисциплинарной командой, с учетом всех возможностей антикоагулянтного лечения и прочих вмешательств для профилактики инсульта, а также после улучшения коррекции факторов риска кровотечений и инсульта (класс IIa B);
- в случае острого активного кровотечения рекомендовано прервать лечение пероральными антикоагулянтами до устранения причины кровотечения (класс I C).

Комбинированная терапия пероральными антикоагулянтами и антиагрегантами в рекомендациях 2016 года считается актуальной.

По данным ряда авторов, 15 % пациентов с ФП когда-либо переносили инфаркт миокарда [1]. Кроме этого, ежегодно 5–15 % пациентам с ФП может потребоваться ЧКВ. Однако совместное назначение антитромботических препаратов значительно увеличивает риск больших кровотечений [9]. Добавление ОАК к моно- или двойной антитромбоцитарной терапии повышает риск больших кровотечений на 79–134 %, соответственно, лишь немного снижая риск ишемических осложнений. Поэтому в общем случае следует стремиться минимизировать время тройной антитромботической терапии, насколько это возможно (рисунки 6 и 7).

Не следует использовать ОАК в рамках комбинированной терапии в дозах ниже тех, которые доказали свою эффективность в отношении профилактики инсульта [10].

В рамках комбинированной терапии нужно избегать приема прасугрела и тикагрелора, отдавая предпочтение клопидогрелю (кроме тех ситуаций, когда препараты необходимо назначить, например, в случае тромбоза стента на фоне приема аспирина и клопидогреля).

У отдельных категорий пациентов может быть назначена двойная терапия ОАК + клопидогрель вместо тройной терапии (класс IIb C).

Антикоагулянты во время и после катетерной абляции по поводу ФП – новая тема рекомендаций по лечению ФП.

Абляция может быть выполнена без отмены АВК (МНО 2–3).

Накопилось достаточное количество данных из высококвалифицированных центров о безопасном проведении абляции на фоне ОАК. Во время абляции необходимо вводить НФГ с поддержанием активного времени свертывания более 300 секунд. После абляции пероральные антикоагулянты должны быть назначены минимум на 8 недель всем пациентам. В дальнейшем антикоагулянтная терапия назначается в зависимости от

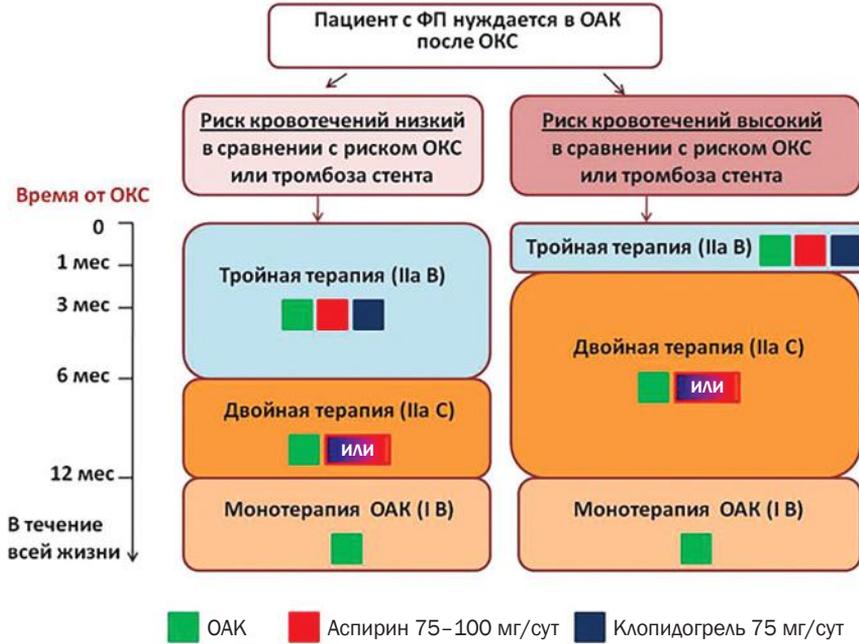


Рисунок 6. Антитромботическая терапия после острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов с ФП, которым требуются антикоагулянты

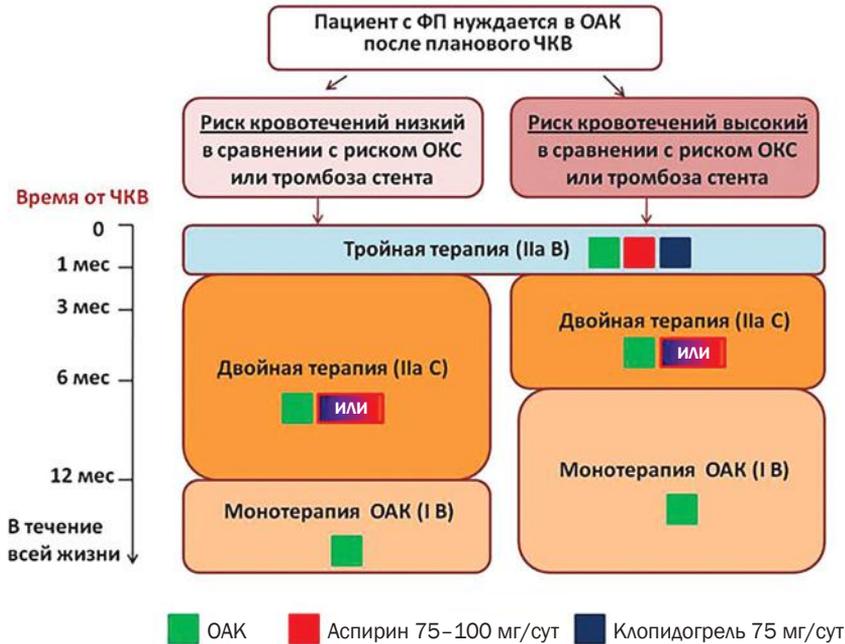


Рисунок 7. Антитромботическая терапия после планового ЧКВ у пациентов с ФП, которым требуются антикоагулянты

риска инсульта (поскольку сохраняется риск рецидива ФП, в том числе бессимптомного).

Комплексное наблюдение пациентов с ФП включает определенную ответственность врачей за своевременное обнаружение ФП и обеспечение согласованных оздоровительных мероприятий.

Первоначальное обследование должно выполняться в месте первого контакта с пациентом, когда доступна ЭКГ. Мы предлагаем рассмотреть пять положений в первоначальной оценке пациентов с недавно диагностированной ФП (рисунок 8).

Таковыми положениями являются:

1. Гемодинамическая нестабильность или ограничение качества жизни за счет тяжести симптомов.
2. Наличие отягчающих факторов (например, тиреотоксикоз, сепсис или послеоперационная ФП) и лежащих в основе сердечно-сосудистых заболеваний.
3. Риск инсульта и потребность в антикоагуляции.
4. Частота сердечных сокращений (ЧСС) и необходимость их контроля.
5. Оценка симптомов и подбор терапии для контроля ритма.



Рисунок 8. Современные принципы менеджмента (управления) ФП с точки зрения отдаленных кардиоваскулярных результатов и стабилизации состояния здоровья пациентов с аритмией

Примечание. ОП – острый период, ПФ – предрасполагающие факторы, ААП – антиаритмические препараты.

Антикоагуляцию следует начать как можно раньше у всех нуждающихся в ней пациентов, и это мероприятие даже для семейных врачей обычно не требует привлечения узкого специалиста. Интегрированный подход для всех пациентов с недавно диагностированной ФП должен помочь преодолеть нынешние недостатки при оказании помощи больным, такие как не-

достаточная антикоагуляция, возможность контролировать ЧСС и ритм сердца и снижение сердечно-сосудистых рисков. Комплексное наблюдение ФП требует сотрудничества врачей первичной медицинской помощи, кардиологов, кардиохирургов, аритмологов, специалистов по инсультам, помощников практикующих врачей и сообщества пациентов, включая изменения образа жизни, лечения основных сердечно-сосудистых заболеваний и ФП-специфической терапии.

Профилактика инсульта у пациентов с ФП заключается совсем не в рациональной антиаритмической терапии. Назначение ОАК может предотвратить большинство ишемических инсультов у пациентов с ФП и продлить жизнь. Это доказано в исследованиях, в которых участвовало большое количество больных, – антикоагулянты превосходят по выживаемости плацебо или аспирин у пациентов с различными профилями риска инсульта. Явные положительные клинические результаты носят почти всеобщий характер, за исключением пациентов очень низкого риска инсульта, и поэтому ОАК следует использовать у большинства пациентов с ФП. Несмотря на эти доказательства, в нашей стране все еще широко распространено недостаточное по продолжительности или преждевременное прекращение терапии ОАК. Эпизоды кровотечений, тяжелые и досадные, доставляющие неудобства и пациенту, и врачу, воспринимаются как «высокий риск кровотечения» и исключают всякое проведение антикоагулянтной терапии, а усилия, необходимые для мониторинга и подбора дозы АВК, относятся к числу наиболее распространенных причин для воздержания от ОАК либо прекращения ОАК. Однако значительный риск инсульта без ОАК часто превышает риск кровотечения на фоне антикоагулянтов даже в пожилом возрасте, у больных с когнитивной дисфункцией или с частыми падениями из-за немощи.

Таким образом, более широкое внедрение в клиническую практику новых антикоагулянтов, прием которых не требует контроля МНО и которые обладают благоприятным профилем безопасности (согласно данным реальных клинических регистров) по сравнению с АВК и более эффективно снижают риски развития ишемического инсульта, может увеличить число больных, находящихся на антикоагулянтной терапии. И вследствие этого – снизить частоту кардиоэмболического инсульта.

Batushkin V. V., Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Infarction
Kyiv Medical University of UAFM, Kyiv, Ukraine
Kyiv City Clinical Hospital no. 5, Kyiv, Ukraine

The main principles of treatment and prevention of strokes as thromboembolic complications of atrial fibrillation. An analysis of the 2016 ESC Guidelines on the treatment of atrial fibrillation

SUMMARY. During 2016 year 591 patients were hospitalized with acute stroke in Kyiv City Clinical Hospital no. 5. They included 482 (81.6 %) patients with ischemic stroke, 109 (18.4 %) with hemorrhagic stroke. During the treatment 114 (19.3 %) patients died. Typically, hospital mortality from hemorrhagic stroke was more than 2 times higher than the ischemic one (36.7 % and 15.4 %, respectively).

The most important predictors of the fatal stroke were atrial fibrillation and hypertension. According to the latest recommendations of the European Society of Cardiology (2016), screening for atrial fibrillation is based on clinical manifestations, duration and the possibility of spontaneous cessation of a series of episodes of arrhythmia. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation is not the same as rational antiarrhythmic therapy. The administration of oral anticoagulants can prevent the majority of ischemic strokes in patients with atrial fibrillation and prolong life. Anticoagulation should be started as early as possible in all suitable patients, and this exercise even for the general practitioners usually does not require the involvement of a specialist. This is proven on a large number of patients – anticoagulants are superior in the survival of placebo or aspirin in patients with different risk profiles of stroke. The apparent positive clinical results of the treatment by the oral anticoagulants are almost universal, except for patients with very low stroke risk. Therefore modern oral anticoagulants should be used in most patients with atrial fibrillation.

KEYWORDS: atrial fibrillation, thromboembolic complications, strokes, prevention, oral anticoagulants.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha, [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37. – P. 2893–2962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
2. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study / J. Heeringa, D. A. van der Kuip, A. Hofman, [et al.] // *Eur Heart J*. – 2006. – Vol. 27. – P. 949–953. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi825.
3. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis / L. A. Sposato, L. E. Cipriano, G. Saposnik, [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2015. – Vol. 14. – P. 377–387. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)70027-X.
4. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis / A. Kishore, A. Vail, A. Majid, [et al.] // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45. – P. 520–526. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003433.
5. Savelieva I. Stroke in atrial fibrillation: update on pathophysiology, new antithrombotic therapies, and evolution of procedures and devices / I. Savelieva, A. Bajpai, A. J. Camm // *Ann Med*. – 2007. – Vol. 39. – P. 371–391. DOI: 10.1080/07853890701320662.
6. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated / D. J. Gladstone, E. Bui, J. Fang, [et al.] // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – P. 235–240. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.516344.
7. Effect of age and renal function on idarucizumab pharmacokinetics and idarucizumab-mediated reversal of dabigatran anticoagulant activity in a randomized, double-blind, crossover phase Ib study / S. Glund, J. Stangier, J. van Ryn, [et al.] // *Clin Pharmacokinet*. – 2017. – Vol. 56. – P. 41–54. DOI: 10.1007/s40262-016-0417-0.
8. Idarucizumab for Dabigatran Reversal / C. V. Jr Pollack, P. A. Reilly, J. Eikelboom, [et al.] // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 373. – P. 511–520. DOI: 10.1056/NEJMoa1502000.
9. Батушкин В. В. Случай шестимесячного применения тройной анти тромботической терапии, включающей тикагрелор, ривароксабан и аспирин, при остром инфаркте миокарда с рецидивирующим тромбозом стента / В. В. Батушкин, Б. М. Юрочко // *Кардиология: от науки к практике*. – 2015. – № 1 (14). – С. 110–121.
10. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated With Factor Xa Inhibitors / S. J. Connolly, T. J. Jr. Milling, J. W. Eikelboom, [et al.] // *N Engl J Med*. – 2016. – Vol. 375. – P. 1131–1141. DOI: 10.1056/NEJMoa1607887.

REFERENCES

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H. C., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A. S., Oldgren J., Popescu B. A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P., Agewall S., Camm J., Baron Esquivias G., Budts W., Carerj S., Casselman F., Coca A., De Caterina R., Deftereos S., Dobrev D., Ferro J. M., Filippatos G., Fitzsimons D., Gorenek B., Guenoun M., Hohnloser S. H., Kolh P., Lip G. Y., Manolis A., McMurray J., Ponikowski P., Rosenhek R., Ruschitzka F., Savelieva I., Sharma S., Suwalski P., Tamargo J. L., Taylor C. J.,

- Van Gelder I. C., Voors A. A., Windecker S., Zamorano J. L., Zeppenfeld K. (2016) 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, vol. 37, pp. 2893–2962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210
2. Heeringa J., van der Kuip D. A., Hofman A., Kors J. A., van Herpen G., Stricker B. H., Stijnen T., Lip G. Y., Witteman J. C. (2006) Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*, vol. 27, pp. 949–953. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi825
3. Sposato L. A., Cipriano L. E., Saposnik G., Ruiz Vargas E., Riccio P. M., Hachinski V. (2015) Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.*, vol. 14, pp. 377–387. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)70027-X
4. Kishore A., Vail A., Majid A., Dawson J., Lees K. R., Tyrrell P. J., Smith C. J. (2014) Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*, vol. 45, pp. 520–526. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003433
5. Savelieva I., Bajpai A., Camm A. J. (2007) Stroke in atrial fibrillation: update on pathophysiology, new anti-thrombotic therapies, and evolution of procedures and devices. *Ann Med*, vol. 39, pp. 371–391. DOI: 10.1080/07853890701320662
6. Gladstone D. J., Bui E., Fang J., Laupacis A., Lindsay M. P., Tu J. V., Silver F. L., Kapral M. K. (2009) Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke*, vol. 40, pp. 235–240. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.516344
7. Glund S., Stangier J., van Ryn J., Schmohl M., Moschetti V., Haazen W., De Smet M., Gansser D., Norris S., Lang B., Reilly P., Kreuzer J. (2017) Effect of age and renal function on idarucizumab pharmacokinetics and idarucizumab-mediated reversal of dabigatran anticoagulant activity in a randomized, double-blind, crossover phase Ib study. *Clin Pharmacokinet*, vol. 56, pp. 41–54. DOI: 10.1007/s40262-016-0417-0
8. Pollack C. V. Jr, Reilly P. A., Eikelboom J., Glund S., Verhamme P., Bernstein R. A., Dubiel R., Huisman M. V., Hylek E. M., Kamphuisen P. W., Kreuzer J., Levy J. H., Sellke F. W., Stangier J., Steiner T., Wang B., Kam C. W., Weitz J. I. (2015) Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*, vol. 373, pp. 511–520. DOI: 10.1056/NEJMoa1502000
9. Batushkin V. V., Yurochko B. M. (2015) Sluchay shestimesyachnogo primeneniya troynoy antitromboticheskoy terapii, vglyuchayushchey tikagrelor, rivaroksaban i aspirin, pri ostrom infarkte miokarda s retsidiviruyushchim trombozom stenta [Case of 6-month administration of the threefold antithrombotic therapy including ticagrelor, rivaroxaban and aspirin at an acute myocardial infarction with recurrent thrombosis of a stent]. *Kardiologiya: ot nauki k praktike*, vol. 14, pp. 110–121. (in Russ.)
10. Connolly S. J., Milling T. J. Jr, Eikelboom J. W., Gibson C. M., Curnutte J. T., Gold A., Bronson M. D., Lu G., Conley P. B., Verhamme P., Schmidt J., Middeldorp S., Cohen A. T., Beyer-Westendorf J., Albaladejo P., Lopez-Sendon J., Goodman Sh., Leeds J., Wiens B. L., Siegal D. M., Zotova E., Meeks B., Nakamya J., Lim W. T., Crowther M., for the ANNEXA-4 Investigators (2016) Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated With Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.*, vol. 375, pp. 1131–1141. DOI: 10.1056/NEJMoa1607887

Стаття надійшла в редакцію 07.06.2017 р.

Нереализованные возможности вторичной профилактики
у пациентов, перенесших инфаркт миокарда
53

Angina pectoris: non-invasive methods in the diagnosis
and follow-up
70

Навантажувальне тестування в дорослих пацієнтів
із вродженими вадами серця
82

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ