

© Герасименко Н.Д., Расин М.С.

УДК:616.1-005.6-085:615:616.12-084-06:616.12-008.46

## АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ (СМЕРТЬ, ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА, ИНСУЛЬТ) У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ\*

Герасименко Н.Д., Расин М.С.

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

У статті висвітлено особливості антитромботичної терапії в профілактиці серцево-судинних подій (смерть, гострий інфаркт міокарда, інсульт) у хворих на хронічну серцеву недостатність. Показано, які антикоагулянти або антиромбоцитарні препарати мають переваги з урахуванням особливостей функціонування органів і систем у осіб з серцевою недостатністю. Антиромботична терапія показана всім хворим з фібриляцією передсердь і серцевою недостатністю. Доцільність антикоагулянтної або антиромботичної терапії не була доведена у пацієнтів з синусовим ритмом, ризик кровотеч перевищує антиромботичний ефект у пацієнтів даної групи. Результати контрольованих досліджень рекомендують антикоагулянтну терапію пацієнтам із серцевою недостатністю, які знаходяться в групі високого ризику, зокрема, при фібриляції передсердь, з раніше перенесеними тромбоемболічними епізодами, значним зниженням фракції викиду лівого шлуночка, при внутрішньосерцевих тромбозах і у хворих з аневризмою. Також немає доказів, що дозволяють призначати антиромботичну терапію для зниження ризику інсульту і тромбоемболій у пацієнтів з серцевою недостатністю і синусовим ритмом. У виборі антиромботичної терапії слід орієнтуватися на індекси  $CHA_2DS_2-VASc$  і  $HAS-BLAD$ .

**Ключові слова:** антиромботична терапія, профілактика судинних подій, хронічна серцева недостатність

### Введение

Хроническая сердечная недостаточность (СН) - одна из главных клинических проблем современной медицины, поражает 1-2% взрослой популяции и 6-10% лиц старше 65 лет [13]. В Украине распространенность СН среди взрослого населения составляет 1,7% [1]. СН ответственна за 5% всех госпитализаций, включая гериатрические. Смертность среди госпитализированных больных СН составляет 4% в месяц, 18% за 6 месяцев, 30% в год и 40% в течение 3х лет.

Можно предположить, исходя из мировых статистических данных, что в Украине должно быть приблизительно 480-560 тысяч больных с СН [2].

После фибрилляции предсердий (ФП, мерцательной аритмии (МА)), которая ответственна за 15% инсультов, СН является следующей наиболее частой причиной (9%) всех инсультов.

Кардиоэмболические инсульты, инфаркты миокарда (ИМ), внезапная смерть и венозный тромбоемболизм, занимают до 30% в структуре фатальных и не фатальных осложнений у больных СН и обуславливают высокую смертность и госпитализацию [21]. Антиромботическая терапия (АТТ) в этом плане весьма перспективна [10].

Особое значение имеет АТТ при ФП, которая является наиболее частой аритмией и встречается с частотой 1%-2% в общей популяции: 0,5% у лиц в 40-50 лет и 5%-15% у людей старше 80 лет [7]. Инсульт является наиболее частым осложнением МА. Во Фремингемском исследовании риск инсульта при МА был в 5 раз выше, чем у лиц с синусовым ритмом и возрастал до 1,5% в 50-59 лет и до 23,5% в 80-89 лет. 70-80% лиц с МА имеют показания к лечению оральными антикоагулянтами (ОАК), 20-30% из них страдают ИБС. У пациентов с ФП варфарин и антиромботические средства снижают риск инсульта, примерно, на 65% и 20%, соответственно.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что 29% пациентов с СН не получают АТТ, 31% получают только малозэффективную АТТ и 39% получают варфарин, из которых только 10% поддерживают МНО в терапевтическом интервале [8].

Переоценка риска кровотечений является барьером для назначения терапевтами АТТ. Риск кровотечений увеличивается с возрастом, но протективный эффект АТТ превышает его во всех возрастных группах [20].

В последние годы появилось много новых антиромботических препаратов, которые успешно прошли рандомизированные клинические исследования (КИ) и показали высокую эффективность и достаточную безопасность. Эти препараты, а также тактика применения АТТ претерпели серьезные изменения, отраженные в новых рекомендациях Европейской и Американской ассоциаций кардиологов и кардиохирургов [3, 6, 11], которые еще недостаточно знакомы широкому кругу терапевтов Украины. Однако еще недостаточно данных касательно ДАТТ у лиц с СН [19].

### Точки приложения и классификация антиромботических препаратов.

Антиромботические средства включают:

- ингибиторы циклооксигеназы 1, в первую очередь, аспирин (ацетилсалициловую кислоту (АСК)) и другие нестероидные противовоспалительные средства, что предотвращает образование  $Tx_{A2}$  и индуцируемую им агрегацию ТЦ;
- блокаторы рецепторов ТЦ  $P2Y_{12}$ : тиклопидин, клопидогрель, прасугрель, кангрелор; тикагрелор;
- ингибиторы активации гликопротеиновых рецепторов ТЦ IIb/IIIa: абсиксимаб, эптифибатида тирофибан и ворапаксар, ингибирующий активирующий протеазы рецептор -1.

Антикоагулянтные стратегии включают:

\* Цитування при атестації кадрів: Герасименко Н.Д., Расин М.С. Антиромботическая терапия в профилактике сердечно-сосудистых событий (смерть, острый инфаркт миокарда, инсульт) у больных хронической сердечной недостаточностью // Проблемы екології і медицини. – 2017. – Т. 21, № 5-6. – С. 23-28.

- варфарин и другие производные кумарина, которые действуют путем блокады синтеза витамина К в печени.
- непрямые ингибиторы тромбина: гепарин, его низкомолекулярные фрагменты, требующие кофактора - антитромбина III;
- прямые ингибиторы тромбина: гирудин, бивалирудин и дабигатран,
- ингибиторы Ха фактора аписобан, эдоксабан, ривароксабан;

Дабигатран (ДБГ), аписобан, эдоксабан и ривароксабан (РРБ) относятся к «новым антикоагулянтам» (НОАК), часто рассматриваемых в метаанализах вместе.

**Антитромботическая терапия (АТТ).** Несмотря на частую назначаемость больным СН, АСК не эффективно предупреждает тромбообразование при СН.

В КИ WASH показано, что в дозе 300 мг АСК не снижала смертность больных с СН по сравнению с плацебо, увеличивая частоту кровотечений с 5% до 13%. В КИ V-HeFT I и V-HeFT II АСК не снижала частоту тромбэмболических событий (ТЭС) у больных с СН. Напротив, в ретроспективном КИ SAVE наблюдался значительный эффект АСК в предупреждении ТЭС – снижение на 56%, а в КИ SOLVD на 23% у мужчин и на 53% у женщин, а также снижение внезапной смерти на 24%. АСК может способствовать развитию декомпенсации СН. Об этом свидетельствуют КИ, показавшие большую частоту госпитализации больных на терапии аспирином, чем варфарином. Это объясняется тем, что АСК ингибирует синтез сосудорасширяющих простагландинов и увеличивает эндотелинзависимую вазоконстрикцию. Этим объясняется большая смертность больных на комбинированной терапии большими дозами АСК и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, зафиксированная в КИ WASH, WATCH, SOLVD и CONSENSUS II.

**Ингибиторы рецепторов тромбоцитов P2Y<sub>12</sub> тиенопиридиновой природы (тиклопидин, клопидогрель, прасугрель, тикагрелол).** Наиболее изученным среди блокаторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> является клопидогрель, относящийся к группе тиенопиридинов, метаболиты которого, образуемые в печени при участии цитохрома P450, необратимо блокируют рецепторы P2Y<sub>12</sub>. Тиклопидин и прасугрель – обратимо блокируют P2Y<sub>12</sub>. Они действуют быстрее и более мощно, чем клопидогрель, но вызывают больше кровотечений. Тикагрелол является производным циклопентилтриазолопиримидинов.

**Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ).** Показано, что двойная блокада циклооксигеназы-1 с помощью АСК и рецепторов АДФ P2Y<sub>12</sub> клопидогрелем ассоциирована с значительным снижением риска ИМ. В отношении риска инсульта данные менее определенные. В исследовании PLATO были продемонстрированы на фоне терапии АСК преимущества тикагрелола перед клопидогрелем в предупреждении тромбэмболий и смерти у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), однако, за счет увеличения частоты больших кровотечений, особенно при применении больших доз АСК [14].

В исследовании MATCH не было найдено ассоциации ДАТТ со снижением риска инсульта, но был увеличен риск опасных для жизни кровотечений. В исследованиях ESPRIT (АСК + дипиридамол) и PRoFESS было найдено 20% снижение общей смертности от всех сердечно-сосудистых событий.

Пациенты с ОКС и требующие стентирования, нуждаются в ДАТТ АСК и антагонистом P2Y<sub>12</sub> рецепторов ТЦ к АДФ [19].

Метаанализ доступных исследований показал, что терапия АСК снижала на 1,5% сосудистые события и на 20% количество инсультов и коронарных событий при незначимом статистически увеличении геморрагических инсультов. Более мощные ингибиторы P2Y<sub>12</sub>, прасугрель и тикагрелол приводят к 20% снижению риска ОКС, но остается нерешенной проблемой существенное увеличение кровотечений по сравнению с клопидогрелем. Данные в отношении влияния прасугреля и тикагрелола при СН отсутствуют.

В популяциях высокого риска (сахарный диабет, старческий возраст, почечная недостаточность, перенесенный ранее ИМ, инсульт и тромбоз стента) количество ишемических осложнений остается очень высоким. Эти же группы характеризуются высоким риском кровотечений. Эти данные свидетельствуют, что ишемические осложнения опосредованы не только ТЦ и ДАТТ не блокирует эти пути. Для лечения таких больных применяется антикоагулянтная терапия.

**Антагонисты рецепторов гликопротеида IIb/IIIa (абциксимаб, тирофибан, эптифибатид).** Гликопротеид IIb/IIIa – белок, появляющийся в мембране ТЦ при их активации, служит рецептором коллагена и фактора фон Виллебранда. Он обеспечивает адгезию и агрегацию. Блокада гликопротеида IIb/IIIa препятствует адгезии и агрегации ТЦ механизмом, отличающимся от действия АСК и тиенопиридинов. В настоящее время в клинической практике применяются три препарата: абциксимаб, тирофибан, эптифибатид.

Все три препарата обладают мощным антиагрегантным действием и применяются только парентерально, в основном, при ИМ, ОКС и коронарной ангиопластике в сочетании с гепарином и АСК.

**Антикоагулянтные препараты. Нефракционированный гепарин.** Гепарин активен против факторов внутреннего и общего механизмов свертывания (в частности, IXa, Ха и тромбина), является активатором антитромбина III, ускоряет взаимодействие антитромбина III с тромбином более чем в 1000 раз. Антитромбин III быстро (T<sub>1/2</sub> <0,1 с) ингибирует факторы IXa, Ха и тромбин при концентрации гепарина в плазме 0,1 — 10 Ед/мл. При этом удлиняются активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ) и тромбиновое время (время свертывания плазмы при добавлении тромбина). Фактор Ха на поверхности ТЦ и тромбин, связанный с фибрином, не ингибируются гепарином и антитромбином III.

Гепарин начинает действовать быстро, что позволяет использовать его при венозных тромбозах и ТЭЛА. Длительность лечения обычно составляет 4—5 сут. Сразу назначают и непрямые антикоагулянты внутрь, которые к моменту отмены гепарина реализуют полноценный эффект. При тромбозах и эмболиях, рецидивирующих на фоне обычного лечения непрямыми антикоагулянтами (например, при синдроме

Труссо), проводят длительную гепаринотерапию. Гепарин применяют также: при нестабильной стенокардии и ИМ; при баллонной коронарной ангиопластике и установке стента; при операциях, требующих искусственного кровообращения; у некоторых больных с ДВС-синдромом.

**Низкомолекулярные гепарины (НМГ):** эноксапарин, далтепарин, ардепарин, надропарин, ревипарин, тинзапарин. НМГ вводят подкожно 1—2 раза в сутки, они почти не влияют на показатели свертываемости крови и лабораторный контроль обычно не нужен. Показанием к применению НМГ стала профилактика венозных тромбозов и ТЭЛА. Была показана их эффективность при венозных тромбозах, ТЭЛА и нестабильной стенокардии. Лечение НМГ реже осложняется гепариновой тромбоцитопенией, остеопорозом и кровоточивостью.

**Гирудин и бивалирудин.** Полипептид гирудин содержится в слюне пиявок (*Hirudo medicinalis*) и понижает свертывание крови посредством блокады активного центра тромбина. Действие не зависит от антитромбина III, и поэтому препарат может применяться у больных с его дефицитом. Лепирудин и дезирудин — аналоги гирудина, произведенные методами генной инженерии.

**Бивалирудин (БВР).** БВР — мощный, специфический, обратимый, прямой ингибитор тромбина, синтетическое производное гирудина, ингибирует свободный и связанный с фибрином тромбин и индуцируемую тромбином активацию, и агрегацию ТЦ. В отличие от гепарина БВР не требует кофактора — антитромбина, не вызывает синдрома «тромботическая тромбоцитопения» и не активирует ТЦ, что делает его идеальной альтернативой гепарину. В КИ продемонстрированы позитивные результаты применения БВР при стабильной и нестабильной стенокардии, ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST. БВР имеет меньше побочных эффектов по сравнению с гепарином. В метаанализе КИ БВР, включающих 14258 пациентов с ОКС на ДАТТ БВР, по сравнению с гепарином и ингибитором гликопротеина IIb/IIIa, в регистре PREMIER (Prospective Registry Evaluating Outcomes After Myocardial Infarctions: Events and Recovery) продемонстрировал более низкий риск смерти у пациентов со снижением функции левого желудочка <35%, отмечено снижение госпитальной смертности на 37% у пациентов с СН.

**Производные кумарина (варфарин, фенпрокуман, айценокуман и другие антагонисты витамина К).** Антикоагулянты непрямого действия блокируют в печени синтез витамин К-зависимых факторам свертывания крови (II, V, VII, IX, X). В отличие от антикоагулянтов прямого действия, их эффект развивается медленно. В метаанализе проведенных КИ терапия варфарином на 64% снижала риск инсульта и на 26% общую смертность по сравнению с плацебо.

У пациентов с СН и ФП варфарин в дозе, обеспечивающий МНО на уровне 2,0-3,0, снижал риск инсульта на 65% [5]. ДАТТ не может конкурировать с варфарином в этом плане. КИ ACTIVE-W, включавшее пациентов с ФП и ≥1 фактора риска инсульта, было преждевременно остановлено в связи с явным преимуществом терапии варфарином перед комби-

нацией АСК и клопидогреля без увеличения риска кровотечений [12].

В метаанализе 6 КИ терапии варфарином, проведенных с 2002 по 2012 годы, было установлено, что риск инсульта выше у пациентов женского пола пожилого и старческого возраста, которые ранее не принимали варфарин, с уже перенесенным инсультом или транзиторными ишемическими атаками, почечной недостаточностью, предшествующим приемом АСК, но даже в группе самого высокого риска (перенесенный ранее инсульт) годичный риск повторного инсульта был относительно низким (2,5% в год), что подтверждает роль ОАК (варфарина) как основного средства предупреждения кардиоэмболических осложнений у больных с ФП.

Однако прием варфарина имеет много ограничений: кровотечения, необходимость мониторингования МНО и дозы варфарина, взаимодействие с другими лекарствами, метаболизируемыми цитохромом P450, и зависимость от генетического полиморфизма CYP2C9 и VKORC148,49, диетические взаимодействия. Из этого следует, что только половина пациентов, нуждающихся в варфаринотерапии, получают его. ДАТТ АСК и клопидогрелем показана пациентам с ФП, которые не могут использовать варфарин.

**Новые оральные антикоагулянты (НОАК).** НОАК созданы для преодоления недостатков терапии варфарином. Прямые ингибиторы тромбина (гатраны), в частности, дабигатран, соединяются с тромбином и блокируют превращение фибриногена в фибрин и активацию V, VII, IX факторов и ТЦ.

НОАК, которые селективно блокируют тромбин (ДБГ) или фактор Ха (РРБ или аписабан) имеют ряд выгодных характеристик: хорошую переносимость, быстрое начало действия, минимальное взаимодействие с пищей и медикаментами, отсутствие необходимости мониторингования и титрования дозы, доказанную эффективность и низкую опасность кровотечений.

В метаанализе контролируемых КИ НОАК снижали смертность на 11% и 12%, системный эмболизм на 18% и 23%, интрацеребральные гемorragии на 21% и 54%. Годичный абсолютный риск смертности 2,4% и 2,8% для НОАК и 3,1% и 3,5% для варфарина.

Четыре новых КИ (РРБ, аписабана и эдоксабана) не включали пациентов, принимающих клопидогрель. Сочетание ДБГ с АСК и ДАТТ (АСК и клопидогрель) мало влияло на эффективность ДБГ, тогда как большие дозы ДБГ превосходили, а малые — не уступали варфарины в эффективности без увеличения риска кровотечений. Эти данные подтверждают сведения о том, что АТТ с НОАК не способствует большей эффективности, но повышают риск кровотечений. У пациентов с высоким риском кровотечений не следует применять АТТ в сочетании с НОАК. Применение аписобана в дозе 5 мг 2 раза в день, в КИ ARISTOTLE, проведенном у 18201 пациента с МА и ≥1 фактора риска инсульта, показало через 1,8 лет преимущество перед варфарином в снижении конечных точек, ишемии, кровотечений и смертности от всех причин. Прием АСК не влиял на эффект аписобана, хотя относительный риск инсульта снижался с 42% до 16% без увеличения кровотечений. Применение

апиксобана в виде монотерапии, либо в сочетании с АСК было безопаснее варфарина.

**Прямые антагонисты тромбина (гатраны). Дабигатран (ДБГ)** – прямой ингибитор тромбина для пероральной терапии является альтернативой варфарину, так как имеет сходные показатели эффективности, но не требует мониторинга МНО. В США апробированный и разрешенный к применению его антидот – идаруцизумаб. В исследовании RE-LY ДБГ показал более высокую эффективность по сравнению с варфарином в предупреждении инсульта и системных эмболов и равный уровень риска больших кровотечений, не влияя на течение СН.

**Блокаторы Ха фактора (апиксобан, РРБ, эдоксабан).** Наиболее изучены ингибиторы Ха фактора апиксобан и РРБ. Созданы и находятся на разных стадиях клинического применения другие ингибиторы Ха фактора: эдоксабан, отамиксобан, дарексобан, бетриксабан и ТАК-442. Среди НОАК, ДБГ и апиксобан более эффективно предотвращает инсульты, чем варфарин, у пациентов с клапанной патологией. Дополнительным достоинством НОАК является отсутствие влияния пищи, других медикаментов и необходимости контролировать уровень коагуляции лабораторными исследованиями.

АПБ рекомендован Национальным Институтом Здоровья США для предотвращения инсультов и системных эмболов у людей с клапанной ФП и хотя бы одним из факторов риска (перенесенный инсульт, транзиторная ишемическая атака, возраст 75 лет и старше, сахарный диабет и СН).

В исследовании ARISTOTLE APB лучше предупреждал развитие инсульта и системные эмболии у пациентов с ФП. При его приеме наблюдалось меньшее число больших кровотечений с меньшей смертностью, чем при приеме варфарина. В этом исследовании одна треть пациентов страдала СН или снижением фракции выброса левого желудочка. В исследовании APPRAISE-2 5 мг APB 2 раза в день, в дополнение к стандартной АТТ, не наблюдалось снижения ишемических эпизодов, но существенно повышался риск больших кровотечений у пациентов с ОКС и двумя дополнительными факторами риска повторного инсульта. Исследование было досрочно прекращено в связи с большим количеством кровотечений. В этом исследовании 28% пациентов страдали СН. Смертность в группе больных с СН, принимавших APB снижалась на 23% по сравнению с плацебо - 76%.

В исследовании ROCKET AF, в котором 60% пациентов имели СН, РРБ не был лучше варфарина в предупреждении инсультов, системных эмболов и в частоте кровотечений. Отмечалось меньшее количество внутричерепных и фатальных кровотечений.

В исследовании ATLAS ACS-TIMI 51 10% пациентов имели СН и в этой подгруппе было меньше осложнений, чем в группе плацебо.

Метаанализ 11 КИ эффективности и безопасности прямых антикоагулянтов (ДБГ, апиксобана, эдоксабана и РРБ) в предупреждении инсультов и венозного тромбоемболизма по сравнению с варфарином у лиц старше 75 лет, страдающих ФП, показал, что они имеют, по крайней мере, одинаковую с варфарином эффективность, но различную степень безопасности. ДБГ в дозе 150 мг вызывал статистически не значи-

мое увеличение желудочно-кишечных кровотечений, но значительно снижал число геморрагических инсультов. Апиксобан и эдоксабан снижали риск больших кровотечений, а РРБ не отличался по безопасности от варфарина [18].

Опубликованы данные исследования 44563 пациентов с ФП, которое показало отсутствие превосходства НОАК в снижении частоты инсультов и системных эмболов по сравнению с варфарином среди 21095 больных СН, но наличие такого превосходства у больных без СН [17].

В другом метаанализе «Direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: meta-analysis by geographic region with a focus on european patients» [9], включавшем данные о 72963 больных также не обнаружено преимуществ НОАК, по сравнению с варфарином, в эффективности, но показано некоторое уменьшение тенденции к кровотечениям.

**Методика применения АТТ при СН. Показания к применению АТТ у больных с СН:**

- Фибрилляция предсердий (ФП)
- Тяжелая СН
- Тромбы левого желудочка после перенесенного ИМ
- Аневризма левого желудочка
- Острый коронарный синдром
- Перенесенные ранее тромбоемболические эпизоды

**Оценка риска АТТ и опасности кровотечений.**

**Шкалы риска CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED.** Ежегодно от 2,3% до 6,8% пациентов, получающих антикоагулянты, испытывают кровотечения. Интенсивность антикоагулянтной терапии, в частности, комбинированная АТТ и антикоагулянтная терапия, артериальная гипертензия, предшествующая церебральная ишемия, пожилой возраст являются факторами, предрасполагающими к кровотечениям. Эти данные служат для профилактики кровотечений.

При выборе терапии следует оценить риск ишемических событий и кровотечений. Для оценки возможных ишемических событий Европейский консенсус рекомендует CHADS<sub>2</sub> индекс (cardiac failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke [doubled]) score). При его величине более 2 необходимы оральные антикоагулянты. При индексе от 0 до 1 преимущество за назначением двойной АТТ.

Новая схема CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (табл. 1) учитывает больше факторов риска и лучше учитывает риск инсульта в популяции [4]. По этой схеме оральные антикоагулянты назначаются при CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2. При CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – 1 назначается АСК, а при CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – 0 антикоагулянты не назначаются вовсе.

HAS-BLED шкала включает в себя оценку риска кровотечений [16], (табл. 1).

При числе факторов риска ≥3, что свидетельствует о высоком риске кровотечений, следует особо тщательно взвешивать соотношение польза/вред при назначении АТТ. Этот индекс хорошо прогнозирует вероятность кровотечений у пациентов на тройной терапии.

Вероятность инсульта (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc)<sup>14</sup> и риск кровотечений (HAS-BLED)<sup>15</sup> у пациентов с МА и СН

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Баллы	HAS-BLED	Баллы
Сердечная недостаточность	1	Гипертония (систолическое артериальное давление >160 мм рт ст)	1
Гипертония	1	Нарушение функций печени или почек (1 балл каждое)	1-2
Возраст ≥75	2	Инсульт	1
Диабет	1	Предрасположение/предшествующие кровотечения	1
Инсульт/ТИА/ТЭ	2	Лабильное МНО (при терапии варфарином)	1
Болезни сосудов (перенесенный ИМ, инсульт, болезни периферических сосудов или бляшки в артериях)	1	Пожилые люди (например, возраст >65 лет)	1
Возраст 65 - 74 лет	1	Алкоголизм или наркомания (1 балл каждое)	1-2
Женский пол	1		
Максимальный балл	9	Максимальный балл	9

CHADS<sub>2</sub> и HAS-BLED шкалы риска могут быть полезны для индивидуализации и выбора АТТ у больных СН и ФП [15].

#### Основные принципы АТТ у больных с СН и ФП, основанные на доказательной медицине

1) Тройная терапия не должна применяться у пациентов с низким риском инсульта CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, равном 0 или 1.

2) Терапия варфарином превосходит по эффективности ДАТТ, несмотря на больший риск кровотечений, но важно согласие пациента на соблюдение правил применения варфарина. Пациенты, менее 65% времени находящиеся в оптимальной зоне МНО, не имеют преимуществ по отношению к получающим ДАТТ.

**АТТ у больных СН с синусовым ритмом.** Выполнено большое количество рандомизированных КИ АТТ и АКТ у больных с синусовым ритмом. Установлено, что варфарин больше снижает количество инсультов, чем АСК, но при этом повышает количество геморрагий. Авторы метаанализов сделали вывод о целесообразности применения АСК у пациентов с высоким риском кровотечений и варфарина с большим числом факторов риска инсультов. Применение АТТ для профилактики инсультов у пациентов с неишемической этиологией требует дальнейших исследований.

**Заключение.** СН у больных с ФП повышает риск тромбоэмболий, что менее очевидно у больных с СН и синусовым ритмом. АТТ показана всем больным с ФП и СН. В выборе АТТ следует ориентироваться на принципы, описанные выше, и индексы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED. Лечение больных с СН АТТ связано с наличием у них атеросклеротического поражения сосудов. АТТ эффективна при многих формах болезни сердца, включая пациентов с СН и ФП, но целесообразность антикоагулянтной или АТТ не была доказана у пациентов с синусовым ритмом, хотя показано, что СН сопровождается активацией ТЦ и гиперкоагуляцией и есть доказательства, что терапия варфарином снижает частоту инсультов у пациентов с СН. Риск кровотечений превышает антитромботический эффект у пациентов с синусовым ритмом. Результаты контролируемых исследований не позволяют рекомендовать антикоагулянтную терапию всем пациентам с СН, но рекомендуют ее лицам в группе высокого риска, в частности, при ФП, с ранее перенесенными тромбоэмболическими эпизодами, значительным снижением фракции выброса левого желудочка, при внутрисердечных тромбозах и аневризмой.

Также нет доказательств, позволяющих назначать АТТ для снижения риска инсульта и тромбоэмболий у пациентов с синусовым ритмом. Более того АСК ассоциирована с более частой госпитализацией больных с СН. Имеются слабые доказательства снижения смертности при применении варфарина по сравнению с АСК.

#### Литература

1. Горбась І.М., Воронков Л.Г. Епідеміологічні аспекти хронічної серцевої недостатності у дорослого населення України // Український кардіологічний журнал. – 2008. – № 4. – С. 8–12.
2. Передерий В.Г., Безюк Н.Н. Сердечная недостаточность: как улучшить качество лечения? // Здоровья України. – 2015. – № 74. – URL: <http://health-ua.com/article/19069-serdechnaya-nedostatochnost-kak-uluchshit-kachestvo-lecheniya>
3. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 / Европейское Общество Кардиологов (ESC) // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 1 (141). – С. 7–81.
4. Barnes G.D., Gu X., Haymart B., Kline-Rogers E., Almany S., Kozlowski J., et al. The predictive ability of the CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores for bleeding risk in atrial fibrillation: the MAQI (2) experience // Thromb Res. – 2014. – Vol. 134. – P. 294–299.
5. Cleland J.G., Findlay I., Jafri S., et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure // Am. Heart. J. – 2004. – Vol. 148 (1). – P. 157–164.
6. Costa F., van Klaveren D., James S., Heg D., Raber L., Feres F., et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRE-CISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials // Lancet. – 2017. – Vol. 389. – P. 1025–1034.
7. Furberg C.D., Psaty B.M., Manolio T.A., Gardin J.M., Smith V.E., Rautaharju P.M. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study) // Am. J. Cardiol. – 1994. – Vol. 74 (3). – P. 236–241.
8. Gladstone D.J., Bui E., Fang J., Laupacis A., Lindsay M.P., Tu J.V. et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated // Stroke. – 2009. – Vol. 40. – P. 235–240.
9. Gómez-Outes A.A., Terleira-Fernández A.I., Calvo-Rojas G., Suárez-Gea M.L., Vargas-Castrillón E. Direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: meta-analysis by geographic region with a focus on European patients // Br J Clin Pharmacol. – 2016. – Vol. 82, Is. 3. – P. 633–644.
10. Gurbel P.A., Tantry U.S. Antiplatelet and Anticoagulant Agents in Heart Failure Current Status and Future Perspectives // JCHF. – 2014. – 2 (1). – С. 1–14.

11. Halvorsen S., Storey R.F., Rocca B., Sibbing D., Ten Berg J., Grove E.L., et al. European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Management of anti-thrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. – *Eur Heart J.* – 2017. – Vol. 38 (19). – P. 1455–1462.
12. Hansen M.L., Sorensen R., Clausen M.T., Fog-Petersen M.L., Raunso J., Gadsboll N., et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation // *Arch Intern Med.* – 2010. – Vol. 170. – P. 1433–1441.
13. Ho K.K., Pinsky J.L., Kannel W.B., Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study // *J Am Coll Cardiol.* – 1993. – Vol. 22. – P. 6A-13A.
14. James S.K., Roe M.T., Cannon C.P., Cornel J.H., Horrow J., Husted S., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised Platelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. – *BMJ.* – 2011. – Vol. 342. – P. d3527.
15. Lane D.A., Lip G.Y.H. Use of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and HAS-BLED Scores to Aid Decision Making for Thromboprophylaxis in Nonvalvular Atrial Fibrillation // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126. – P. 860–865.
16. Roldan V., Marin F., Manzano-Fernandez S., Gallego P., Vilchez J.A., Valdes M., et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. – P. 2199–2204.
17. Savarese G., Giugliano R.P., Rosano G.M., McMurray J., Magnani G., Filippatos G., et al. Efficacy and Safety of Novel Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure: A Meta-Analysis // *JACC Heart Fail.* – 2016. – Vol. 4 (11). – P. 870–880.
18. Sharma M., Cornelius V.R., Patel J.P., Davies J.G., Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis // *Circulation.* – 2015. – Vol. 132 (3). – P. 194–204.
19. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.-P., Costa F., Jeppsson A. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *European Heart Journal.* – 2018. – Vol. 39, Iss. 3. – P. 213–260.
20. Van Walraven C., Hart R.G., Connolly S., Austin P.C., Mant J., Hobbs F.D., et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Investigators // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40. – P. 1410–1416.
21. Zannad F., Stough W.G., Regnault V., Gheorghiade M., Deliargyris E., Gibson C.M. et al. Is thrombosis a contributor to heart failure pathophysiology? Possible mechanisms, therapeutic opportunities, and clinical investigation challenges // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 67. – P. 1772–1782.