ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ПОДХОДЫ К АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Татарский Б. $A.^{1}$, Попов С. $B.^{2}$, Казеннова $H. B.^{1}$

Представлены современные эпидемиологические данные о распространенности, инцидентности фибрилляцией предсердий ($\Phi\Pi$) и сопутствующей сердечной недостаточности (CH). Изложены основные доказательства увеличения риска тромбоэмболических осложнений у данной категории пациентов, представлены данные эффективности и безопасности прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с $\Phi\Pi$ и наличием CH, что может способствовать принятию решений в отношении оптимальной антикоагулянтной терапии у данной больных.

Российский кардиологический журнал 2017, 7 (147): 132-138

http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-132-138

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, прямые пероральные антикоагулянты.

¹ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск, Россия.

Татарский Б. А.* — д.м.н., профессор, руководитель НИЛ нарушений ритма сердца, Попов С. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, зам. директора Томского НИМЦ по научной и лечебной работе, Казеннова Н. В. — н.с. НИЛ клинической аритмологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): htat@mail ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, ЛЖ — левый желудочек, МНО — международное нормализованное отношение, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ФП — фибрилляция предсердий, СН — сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТЭО — тромбо-эмболические осложнения, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧЖС — частота желудочковых сокрашений.

Рукопись получена 03.02.2017 Рецензия получена 07.02.2017 Принята к публикации 14.02.2017

ATRIAL FIBRILLATION AND HEART FAILURE: APPROACHES TO ANTITHROMBOTIC THERAPY

Tatarsky B. A.¹, Popov S. V.², Kazennova N. V.¹

The recent epidemiological data presented, on the prevalence, incidence of atrial fibrillation and comorbid heart failure. The main evidence provided on the risk increase for thromboembolic complications in this category of patients, efficacy data provided, as safety, of the direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with heart failure, that might facilitate decisions on optimal anticoagulation for this category of patients.

Russ J Cardiol 2017, 7 (147): 132-138

http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-132-138

Key words: atrial fibrillation, heart failure, direct oral anticoagulants.

¹Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ²Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

В настоящее время фибрилляция предсердий (ФП) и сердечная недостаточность (СН) являются нарастающими эпидемиями, которые часто регистрируются одновременно или провоцируют возникновение друг друга. В недавней публикации, основанной на результатах проведенных регистров, показано, что примерно у 40% пациентов, госпитализированных по поводу СН, отмечалась в анамнезе $\Phi\Pi$; до 50% пациентов имели исходную $\Phi\Pi$, а примерно у 20% пациентов во время госпитализаций отмечалась впервые выявленная ФП [1]. В регистре EURObservational Research Programme: HF Long-Term Registry [2] было зарегистрировано наличие ФП у 44% пациентов, госпитализированных с острой и у 37,6% пациентов с хронической СН (ХСН). Встречаемость ФП у амбулаторных пациентов с ХСН обычно ниже и колеблется в пределах 2537%. Пациенты с комбинацией СН и ФП по сравнению с пациентами без $\Phi\Pi$ чаще старше, среди них больше женщин, реже отмечалась ишемическая болезнь сердца (ИБС), но чаще встречались клапанные пороки сердца и хронические несердечные заболевания [3].

Частота встречаемости и распространенности ФП возрастают, даже с учетом поправки на старение популяции. Следует констатировать, что распространенность СН увеличивается, поскольку оптимизация лечения улучшает выживаемость [4]. В целом, популяция лиц с одновременным наличием ФП и СН постоянно увеличивается, поскольку эти состояния имеют общие факторы риска, каждое из них обладает предрасположенностью вызывать другое [5]. Так, наличие СН может быть как причиной возникновения ФП, так и следствием течения этой аритмии (СН развивается намного чаще у пациентов с ФП, чем у пациентов без данного заболевания).

Частота СН в глобальном регистре ФП составила 33% при пароксизмальной форме, 44% — при персистирующей и 56% при постоянной форме ФП без различий между СН с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [6]. По данным Фремингемского исследования [7], у пациентов с ФП и СН в 38% случаев ФП выявлялась первой, в 41% случаев СН выявлялась первой, а у 21% пациентов оба этих состояния обнаруживались одновременно. Частота встречаемости СН составила 3,3% в год после выявления ФП в отсутствие СН, а $\Phi\Pi - 5.4\%$ в год после выявления СН в отсутствие ФП. У мужчин возникшая ФП ассоциировалась с развитием СН у 20,6% против 3,2% среди тех, у кого не было $\Phi\Pi$, а для женщин эти цифры составили 26% и 2,9%, соответственно. У пациентов с ФП последующее развитие СН было связано с повышенной смертностью (мужчины: ОР 2,7; 95% ДИ: 1,93,7; женщины: ОР 3,1; 95% ДИ: 2,24,2). Сходным образом, возникновение ФП у пациентов с СН также было связано с повышенной смертностью (мужчины: ОР 1,6; 95% ДИ: 1,22,1; женщины: 2,7; 95% ДИ: 2,03,6). Следует учитывать, что относительный вклад ФП и СН в клинический статус многих пациентов остается сложным для определения, поскольку СН часто порождает ФП, а ФП порождает СН.

В крупных исследованиях по СН было выявлено, что вероятность развития ФП нарастает с усугублением тяжести СН в пределах от 10% при симптомах СН III класса по NYHA до 50% при симптомах СН IV класса по NYHA [8, 9]. В целом, у пациентов с СН ФП развивается с частотой 68% в год, и ФП отмечается у >15% лиц с СН. Сосуществование СН и ФП может быть объяснено, по меньшей мере, наличием общих факторов риска, таких как возраст, гипертензия, курение, ожирение, диабет, почечная недостаточность, апноэ во сне и ИБС. Нельзя также исключить наличие субстрата ФП в миокарде помимо повреждения миокарда, соответствующего общим факторам риска.

Результаты ряда исследований [10-12] свидетельствуют, что у пациентов с СН, у которых развивается $\Phi\Pi$, могут отмечаться более тяжелые исходные анатомические изменения структуры сердца и худший прогноз по сравнению с пациентами с ФП, у которых впоследствии возникала СН. Так, наличие ФП оказывает негативное влияние на исход СН путем отрицательного влияния на гемодинамику, повышения риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) и подверженности пациентов побочным эффектам лечения ФП (например, антиаритмическими препаратами и антикоагулянтами). Не исключено, что развитие ФП у пациента с СН может быть маркером прогрессирования заболевания. Патофизиологические взаимодействия между СН и ФП представлены на рисунке 1.

Порочный патофизиологический цикл при ФП и СН обусловлен: а) увеличением предсердного объема и давления (механическое напряжение, нарушение проведения); б) предсердным ремоделированием, фиброзом (увеличение гетерогенности проведения, зоны рубцов, удлинение предсердной рефрактерности и времени восстановлении функции синусового узла); в) воспалительным и окислительным стрессом (фиброз, клеточная перегрузка кальцием, триггерная активность, предсердная тахикардия); г) изменением трансмембранного ионного потока (задержанная постдеполяризация, предсердная тахикардия); д) нейрогормональными изменениями (ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), симпатическая нервная система) [13].

Важную роль в патогенезе СН и ФП приобретают нейрогормональный дисбаланс и активация РААС, приводящие при СН к недостаточно адаптируемым физиологическим изменениям, которые включают нарастание давления наполнения и постнагрузки. Это может, в свою очередь, вызывать нарастание растяжения левого предсердия и фиброз, что вносит вклад в развитие нарушений проведения и облегчает возникновение и поддержание ФП [14, 15]. РААС также вносит прямой вклад в проаритмическое ремоделирование, при этом ангиотензин II вызывает фиброз предсердий и анизотропное проведение [16]. У пациентов с СН также имеет место нарушенный обмен кальция и перегрузка кальцием, которые могут привести к постдеполяризациям и аритмии [17].



Рис. 1. Патофизиологические взаимодействия между фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью [13].

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.



Рис. 2. Ведение пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий [21]. Сокращения: АВК — антагонист витамина К, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, LAA — окклюдер ушка левого предсердия.

Таким образом, при ФП регистрируются гетерогенная проводимость, потеря атриовентрикулярной синхронизации, высокая частота желудочковых сокращений (ЧЖС) и ее вариабельность, нарушение предсердной рефрактерности, тахи-индуцированная дисфункция левого желудочка (ЛЖ), что, в конечном счете, может приводить к развитию СН. С другой стороны, при СН отмечается перегрузка объемом и давлением, интерстициальный фиброз, нейрогормональная активация, что способствует развитию ФП. На основании вышеизложенного можно констатировать, что существуют: а) комплексное реципрокное соотношение между СН и ФП. ФП приводит к CH, а CH — к $\Phi\Pi$; б) различные механизмы, способствующие началу и поддержанию как ФП, так и СН; в) тесная взаимосвязь электрофизиологического, структурного и сократительного ремоделирования между ХСН и ФП.

Согласно современным отечественным и зарубежным регламентирующим руководствам и согласительным документам по ведению пациентов с ФП и СН [18-21], главные основные положения лечения у данной категории пациентов должны включать 1) оценку риска тромбоэмболий и антикоагулянтную терапию, 2) контроль ЧЖС и 3) оценка необходимости проведения кардиоверсии и поддержания синусового ритма (рис. 2).

Поскольку большинство пациентов с ФП и ХСН получают множественную медикаментозную терапию, важен тщательный анализ анамнеза пациентов в плане предыдущей терапии для того, чтобы предотвратить передозировку и негативные лекарственные взаимодействия. В дополнение, необходимо оптимизировать терапию СН в отношении лечения ФП для

достижения максимальной эффективности. Этот процесс должен включать проведение медикаментозной терапии в соответствии с существующими руководствами (например, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина II; β-блокаторами с доказанной эффективностью при СН, антагонистами минералокортикоидных рецепторов, при необходимости диуретиками), а также применение устройств (например, сердечная ресинхронизирующая терапия).

Наиболее частыми вариантами кардиальной патологии у пациентов с инсультом являются ФП и СН. объясняющие 15% и 9% всех случаев инсульта, соответственно. У половины пациентов с СН и инсультом регистрируется ФП и у таких пациентов 82% всех случаев инсульта являются кардиоэмболическими [22]. Неклапанная ФП несет в себе пятикратный риск ишемического инсульта (ИИ) и системных эмболических осложнений по сравнению с синусовым ритмом, а риск в дальнейшем нарастает примерно на 40% при наличии СН. В свою очередь, СН несет в себе 17-кратное повышение риска инсульта в течение первого месяца после установления диагноза, а возникновение $\Phi\Pi$ повышает риск в 23 раза. Кроме того, у трети пациентов с СН имеется ФП, которая может протекать без специфической симптоматики, но остается общей причиной инсульта и ухудшения симптомов СН. Накапливающиеся данные свидетельствуют, что риск инсульта у пациентов с СН и сохраненной ФВ такой же, как и у пациентов со сниженной фракцией выброса или даже более высокий [20, 21].

Резкое возрастание риска ТЭО при сочетании ФП и XCH, вероятно, обусловлено существованием

общего исходного механизма: пациенты с XCH и пациенты с ФП имеют тенденцию к наличию одних и тех же компонентов, предрасполагающих к тромбозу. У этой категории больных имеется нарушение функции сердца, отмечается тенденция к стазу крови в предсердиях и желудочках, наблюдается эндотелиальная дисфункция, тромбоцитоз и повышенное содержание факторов свертывания крови. Оба состояния являются пусковым моментом для нарастания возможности появления ТЭО и, по меньшей мере, субстрата для кардиоэмболического инсульта [23]. Таким образом, при наличии СН и ФП существует истинное протромботическое и гиперкоагуляционное состояние, что требует проведения систематической антитромботической терапии.

Для оценки риска ТЭО v пациентов с ФП была разработана простая клиническая шкала, которая претерпела несколько модификаций и сегодня известна как СНА DS - VASc. Каждому из факторов риска развития инсульта присваивается 1 или 2 балла: женский пол (1 балл), возраст 65-74 года (1 балл) или ≥75 лет (2 балла), гипертензия (1 балл), СН — (1 балл), сахарный диабет (1 балл), перенесенный инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА) или тромбоэмболия в анамнезе (2 балла), заболевания сосудов (ИБС, расслоение аорты, заболевания периферических артерий — 1 балл). Параметр "С" в шкале CHA DS VASc — это застойная XCH, систолическая дисфункция ЛЖ умеренной или высокой степени выраженности, выявленная при применении визуализирующих кардиальных методик, или недавняя декомпенсация СН, независимо от уровня ФВ. Шкала СНА DS -VASc также может использоваться для этой цели у пациентов с ХСН без ФП. Так, в недавнем датском исследовании была показана ассоциация между оценкой по CHA, DS, -VASc и риском ИИ, тромбоэмболии и смерти у пациентов с СН как при наличии ФП, так и без этого нарушения ритма. Полученные результаты также могут указывать на целесообразность антикоагулянтной терапии у пациентов с СН без ФП при наличии оценки по СНА DS -VASc 3 балла (то есть, с двумя дополнительными факторами риска). Также установлено, что у пациентов с СН и оценкой по CHA DS - VASc 4 балла и более абсолютный риск ИИ, тромбоэмболии и смерти был очень высоким. Более того, риски ТЭО у пациентов с высокими баллами по CHA₂DS₂-VASc на фоне CH без ФП оказались выше, чем при ФП. Это позволяет предположить, что у пациентов с ХСН могут существовать дополнительные механизмы развития инсульта помимо ФП [24]. Но в современных клинических рекомендациях [21] не рекомендован прием антикоагулянтной терапии у больных с ХСН без ФП, исключение составляет лишь наличие тромба в ЛЖ.

Учитывая, что в современной схеме стратификации риска развития инсульта и системных эмболий (CHA,-DS,-VASc) у больных с $\Phi\Pi$ учитываются

только клинические характеристики, было предложено комбинировать выделенные биомаркеры [25] с наиболее ценными клиническими критериями. В новой шкале (BEST) для прогнозирования инсульта или системной эмболии учитываются анамнез инсульта, уровни NT-proBNP, высокочувствительного тропонина и возраст пациента. Шкала риска BEST позволяет более точно оценивать риски ТЭО и оптимизировать выбор лечения у пациентов с ФП. В настоящее время шкала проходит валидизацию в клинических исследованиях. Позже были опубликованы данные разработки и проверки обоснованности шкалы ABC (age, biomarkers, clinical history) для оценки риска развития инсульта у больных с ФП [26]. Внутренняя обоснованность этой шкалы была проверена в крупной когорте больных с $\Phi\Pi$, а ее внешняя обоснованность была проверена в независимой когорте больных с ФП. Использование шкалы АВС для оценки риска развития инсульта было более эффективно по сравнению с применяемыми шкалами для оценки риска, а ее применение может усовершенствовать принятие решения о тактике ведения больных с ФП.

Необходимость уравновешивания риска тромбоэмболий риском кровотечения чрезвычайно важна, но достижение этого равновесия осложнено тем фактом, что факторы риска инсульта и кровотечения зачастую накладываются друг на друга, особенно, у пациентов с СН (например, старческий возраст). Конфликт между риском кровотечения и риском инсульта иллюстрируется общепринятыми и утвержденными шкалами риска, используемыми в клинической практике для оценки риска инсульта и кровотечений, например: CHA₂DS₂-VASc и HASBLED [27]. Обе шкалы включают гипертензию, инсульт и старческий возраст (другими элементами шкалы HASBLED являются нарушение функции почек/печени, кровотечение в анамнезе или анемия, неустойчивое международное нормализованное отношение (МНО) и злоупотребление лекарствами/алкоголем).

Таким образом, общие исходные характеристики и сопутствующая патология у пациентов с ФП одновременно представляют риск кровотечения и инсульта, что делает сложным принятие клинических решений в отношении антикоагулянтной терапии. Однако, как и в случае шкалы риска HASBLED, другие варианты оценки риска кровотечений не включают влияния СН на кровотечения. При этом, в последние годы была получена информация о том, что некоторые биомаркеры способны давать дополнительную информацию о риске кровотечений у пациентов с ФП, что, вероятно, улучшит способность прогнозировать геморрагические осложнения при включении в модель этих переменных. По аналогии со шкалой для оценки риска ТЭО, данная шкала также получила название АВС. Проведенное исследование продемонстрировало более высокие показатели чувствительности и целесообразности, чем у популярных клинических шкал HAS-BLED и ORBIT [28]. Не исключено, что она имеет хорошие перспективы в качестве инструмента для обоснования принимаемых клинических решений в области антикоагуляции у пациентов с ФП. В рекомендациях по СН 2016г [21] суммированы факторы риска шкал HAS-BLED; HEMORR2-HAGES; ATRIA; ORBIT; ABC оценки риска геморрагических осложнений для коррекции модифицируемых факторов риска.

По современным представлениям [21], рекомендуется: использование шкалы CHA DS -VASc и HAS-BLED у пациентов с ФП для оценки риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений, соответственно; оральные антикоагулянты рекомендуются для профилактики тромбоэмболических осложнений у всех пациентов с ФП и оценкой по CHA DS - VASc ≥2, при отсутствии противопоказаний и вне зависимости от выбранной стратегии (контроль частоты или контроль ритма), включая пациентов после успешной кардиоверсии (класс І, уровень А); комбинированную терапию пероральными антикоагулянтами+ антиагрегантами не рекомендуется использовать у пациентов с хроническими формами ИБС (>12 мес. после ОКС) и другими заболеваниями артерий в связи с высокими риском серьезных кровотечений (класс III, уровень В).

Антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К (АВК; например, варфарин) предотвращает развитие примерно двух третей ИИ у пациентов с ФП [29]. Сниженная ФВ ЛЖ независимо связана с инсультом, а при сочетании сниженной фракции выброса и ФП риск инсульта увеличивается вдвое по сравнению с ФП без СН [30]. При применении АВК обязателен качественный контроль МНО с целью достижения высокой продолжительности нахождения внутри терапевтического диапазона (ТТК >70%) с учетом наличия связи между TTR и развитием тромбоэмболических осложнений и кровотечений [31]. Застой в печени может влиять на АВК, приводя к значениям МНО вне терапевтического диапазона. Разумеется, СН является одной из сопутствующих патологий, связанных с низким временем TTR, и является одной из сопутствующих патологий, входящих в шкалу SAMeTT, R,, которая может помочь в принятии решения о пользе от приема ABK (SAMeTT, R, в пределах 02) или такая польза маловероятна (SAMeTT₂R₂ >2), когда лучшим вариантом будет прием прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) [32].

Прием варфарина имеет значительные недостатки, включающие необходимость постоянного мониторинга и многочисленные взаимодействия с другими лекарственными средствами и пищевыми продуктами. Более того, при приеме варфарина, как уже отмечалось, регистрировалось возрастание риска тяжелого кровотече-

ния. Подход к профилактике инсульта у пациентов с ФП значительно изменился после появления пероральных антикоагулянтов, не являющихся антагонистами витамина К, одно из названий которых — ПОАК. Результаты проведенных исследований ПОАК [33-36] привели к их одобрению FDA и регуляторными органами для профилактики инсульта и системных эмболий v пациентов с ФП. Проведенный ряд непрямых сравнений ПОАК [37, 38] показал, что ПОАК, по-видимому, являются: а) как минимум, такими же эффективными, как варфарин, у пациентов с неклапанной ФП; б) применение ПОАК по сравнению с варфарином сопряжено с более простым приемом; в) являются более безопасными у пациентов, получающих долгосрочное лечение; г) выбор антитромботической терапии должен основываться на факторах риска тромбоэмболических осложнений и кровотечений, переносимости, лекарственных взаимодействий, клинических характеристиках и стоимости препарата. По современным представлениям [21], для пациентов с ХСН и неклапанной ФП, которым показана антикоагулянтная терапия на основании оценки по шкале CHA₂DS₂-VASc, ПОАК следует расценивать как более предпочтительный выбор по отношению к АВК, так как терапия ПОАК ассоциирована с более низким риском инсульта, интракраниальных кровотечений и смерти от всех причин, что является более важным по сравнению с повышением риска кровотечений из желудочно-кишечного тракта (класс II A, уровень В).

Сравнение эффективности и безопасности ПОАК с варфарином при анализе подгрупп пациентов с ФП в сочетании с СН было проведено в ряде субанализов соответствующих исследований. Косвенные данные проведенных субанализов показали, что несмотря на благоприятное соотношение риск/польза в отношении ПОАК, показанное в общей группе пациентов с ФП, не было получено значимых различий в частоте инсульта и системных осложнений между ПОАК и варфарином в подгруппах пациентов с ФП в сочетании с СН. Это может отражать меньшее число пациентов и событий в каждом исследовании в подгруппах и отсутствие статистической мощности для обнаружения различий [39-41]. В двух проведенных недавно самых крупных мета-анализах рандомизированных контролируемых исследований сравнивались эффективность и безопасность ПОАК и варфарина в отношении профилактики инсульта и системных эмболических осложнений в разных важных подгруппах пациентов с ФП [36, 37]. Вместе с тем, во всех исследованиях оценки действия ПОАК относительно варфарина не проводился объединенный анализ подгруппы пациентов с ФП в сочетании с СН. Следует отметить, что сочетание ХСН и ФП как особая популяция не изучалась в рандомизированных клинических исследованиях.

Значительный интерес представляют результаты двух недавно проведенных мета-анализов для оценки

эффективности и безопасности ПОАК у пациентов с ФП в сочетании с СН, а также влияния наличия СН на эффект ПОАК у пациентов с ФП в сочетании с СН и без СН [42, 43]. В первом мета-анализе [42] при оценке результатов первичной эффективности и безопасности было проведено разделение на две подгруппы: І — режим единственной дозировки (ривароксабан 20 мг 1 раз/день или апиксабан 5 мг 2 раза/день) или высокой дозировки (дабигатран 150 мг 2 раза/день или эдоксабан 60 мг 1 раз/день) и ІІ — режим низкой дозировки (дабигатран 110 мг 2 раза/день или эдоксабан 30 мг 1 раз/день).

Для сравнения ПОАК и варфарина у пациентов с ФП и СН в данном анализе в группу ПОАК были включены 19122 пациента с ФП, а в группу варфарина -13390 пациентов. Вследствие отсутствия деталей в подгруппе пациентов в исследовании ENGAGEAF, анализ был проведен только для трех других исследований. Не было получено значимых различий в этих показателях между группами пациентов. При сравнении эффективности ПОАК и варфарина показано, что при режиме единственной/высокой дозировки ПОАК значимо снижался риск инсульта и системных эмболических осложнений на 14% (ОР 0,86, 95% ДИ: 0,760,98), даже если не было выявлено значимого положительного эффекта в отдельных исследованиях. При режиме низкой дозировки ПОАК отмечалась такая же эффективность, что и при приеме варфарина, в отношении инсульта и системных эмболий (ОР 1,02, 95% ДИ: 0,86-1,21).

Проведенный анализ безопасности назначения ПОАК у пациентов с сочетанием ФП и СН показал, что при режиме единственной/высокой дозировки ПОАК отмечался меньший на 24% риск тяжелых кровотечений, чем при приеме варфарина (ОР 0,76, 95% ДИ: 0,67-0,86). При режиме низкой дозировки ПОАК отмечалась незначимая тенденция к уменьшению числа тяжелых кровотечений на 36% (ОР 0,64, 95% ДИ: 0,381,07) по сравнению с варфарином, при высокой неоднородности данных в разных исследованиях, что отражалось в показателе I^2 , равном 90%.

При проведении оценки влияния СН на эффективность и безопасность ПОАК показано, что положительное действие ПОАК было сопоставимо у пациентов с ФП и наличием СН или без такового. Вне зависимости от режима высокой или низкой дозировки ПОАК, риски как тяжелых кровотечений, так и композитной точки инсульта, и системных эмболических осложнений у пациентов с СН были сходными с рисками у пациентов без СН. При объединении имеющихся данных из трех исследований отмечалось значительное снижение на 41% внутричерепных кровотечений у пациентов с ФП и СН (ОР 0,59, 95% ДИ: 0,400,87) по сравнению с пациентами без СН. Показатель I^2 составил 0%, что указывает на однородность исследований. Вместе с тем,

снижение числа внутричерепных кровотечений у пациентов с ФП и наличием СН может быть объяснено более молодым возрастом пациентов в этой подгруппе и меньшим числом пациентов с сопутствующей патологией, такой как гипертензия и инсульт/ТИА. Необходимо проведение дальнейших исследований с участием когорт пациентов, соответствующих по сопутствующей патологии, для сравнения эффекта ПОАК у пациентов с ФП в сочетании с СН и без таковой.

Таким образом, в данном мета-анализе было показано, что у пациентов с ФП и наличием СН, режим единственной/высокой дозировки ПОАК характеризовался значимо лучшим профилем эффективности и безопасности по сравнению с варфарином. Режим низкой дозировки характеризовался такой же эффективностью и безопасностью, что и варфарин. Кроме того, ПОАК были так же эффективны и даже безопаснее (меньшее число внутричерепных кровотечений) у пациентов с ФП и наличием СН по сравнению с пациентами без СН. Однако в этом исследовании не были доступны данные касательно большинства исходов и субанализов исследования с эдоксабаном.

Целью другого мета-анализа [43] была оценка эффективности и безопасности ПОАК у пациентов с ФП и СН, включенных во все клинические исследования ПОАК III фазы и выявление отличий эффективности и безопасности ПОАК у пациентов с ФП при наличии СН и без таковой. В настоящем метаанализе подтверждаются и развиваются данные цитированного выше исследования, проведенного Xiong, et al. [42]. Включение данных исследования ENGAGE AFTIMI 48 и оценка других результатов, не приведенных в предыдущем мета-анализе, дополняют и еще в большей степени подтверждают эффективность и безопасность ПОАК у пациентов с СН и ФП. Следует признать, что, как всякий мета-анализ, данная работа имеет некоторые недостатки. Вопервых, исследования, включенные в анализ, не были изначально разработаны для оценки эффективности и безопасности ПОАК у пациентов с СН по сравнению с пациентами без СН. Соответственно, определение СН было различным в разных исследованиях, что могло приводить к определенному разночтению полученных результатов. Вдобавок, настоящий анализ был основан на общих данных, полученных на уровне исследования, а не на уровне отдельных пациентов. Также важно признать, что полученные результаты не могут быть распространены на всю популяцию пациентов с ФП, имеющих СН, а возможно применение только к пациентам с такими же показателями, как у включенных в рандомизированные клинические исследования НОАК.

Тем не менее, полученные результаты в представленных мета-анализах могут способствовать принятию решений в отношении оптимальной антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП в сочетании с СН. Однако необходимо принять во внимание несколько моментов при назначении ПОАК в клинической практике, таких как дозировка и функция почек, которая может часто сосуществовать с ФП и СН. Несмотря на то, что эффекты ПОАК в подгруппах пациентов

с ФП с различной степенью выраженности нарушения функции почек рассмотрены в недавнем системной обзоре и мета-регрессионном анализе [44], необходимо получение большего числа данных по безопасности и эффективности ПОАК у пациентов с сопутствующими ФП, СН и дисфункцией почек.

Литература

- Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. J Am Coll Cardiol 2014; 63: 1123-33.
- Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) Fur. J Heart Fail 2013: 15: 808-17
- Rewiuk K, Wizner B, Fedyk-Lukasik M, et al. Epidemiology and management of coexisting heart failure and atrial fibrillation in an outpatient setting. Pol Arch Med Wewn 2011; 121: 392-9.
- Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. N Engl J Med 2002; 347: 1397-402.
- Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology and rationale for therapy. Am. J. Cardiol. 2003: 91: 2D-8D.
- Chiang C, Naditch-Brule L, Murin J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. Circ Arrhythm Electrophysiol 2012: 5: 632-39.
- Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. Circulation. 2003: 107: 2920-5.
- Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. N Engl J Med 1992; 327: 685-91.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. N. Engl. J. Med. 1987; 316: 1429-1435.
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Incidence and mortality risk of congestive heart failure in atrial fibrillation patients: a community-based study over two decades. Eur. Heart J. 2006; 27: 936-41.
- Pederson O, Bagger H, Kober L, Torp-Pederson C; for the TRACE Study Group. Impact of congestive heart failure and left ventricular systolic function on the prognostic significance of atrial fibrillation and atrial flutter following myocardial infarction. Int J Cardiol. 2005; 100: 65-71.
- Olsson L, Swedberg K, Ducharme A, et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2006; 47: 1997-2004.
- Liang-Han L. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. Nature Reviews Cardiology 2016;13:131-47.
- Lalani G, Schricker A, Gibson M, et al. Atrial conduction slows immediately before the onset of human atrial fibrillation: a bi-atrial contact mapping study of transitions to atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2012; 59: 595-606.
- 15. Healey J, Israel C, Connolly S, et al. Relevance of electrical remodeling in human atrial fibrillation: results of the asymptomatic atrial fibrillation and stroke evaluation in pacemaker patients and the atrial fibrillation reduction atrial pacing trial mechanisms of atrial fibrillation study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2012; 5: 626-31.
- Li D, Shinagawa K, Pang L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacinginduced congestive heart failure. Circulation 2001; 104: 2608-14.
- Narayan S, Franz M, Clopton P, et al. Repolarization alternans reveals vulnerability to human atrial fibrillation. Circulation 2011; 123: 2922-30.
- Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations RSC, RSSA AND ACS, 2012. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2012) под эгидой обществ РКО, BHOA и ACCX http://www.scardio. ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_ lecheniyu_fibrillyacii_predserdiy_2012).
- European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. Europace 2016; 18: 12-36.
- 20.6 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure European Heart Journal. 2016. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Vemmos K, Ntaios G, Savvari P, et al. Stroke aetiology and predictors of outcome in patients with heart failure and acute stroke: a 10-year follow-up study. Eur J Heart Fail 2012; 14: 211-8.
- Magnani G, Giugliano R, Ruff C, et al. Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and heart failure: Insights from Engage-AFTIMI 48. Circulation. 2014; 130: Abstract 12680.

- Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lane Deirdre, et al. Assessment of the CHA₂DS₂-VASc Score in Predicting Ischemic Stroke, Thromboembolism, and Death in Patients With Heart Failure With and Without Atrial Fibrillation JAMA. 2015; 314 (10): 1030-8.
- Hijazi Z, Oldgren J, Anderssonc U, et al. Cardiac Biomarkers Are Associated With an Increased Risk of Stroke and Death in Patients With Atrial Fibrillation A Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Substudy. Circulation. 2012; 125: 1605-16.
- Hijazi Z on behalf of the ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score forpredicting stroke in atrial fibrillation. European Heart Journal doi: 10.1093/eurheartj/ehw054.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest 2010: 138(5): 1093-100.
- Hijazi Z on behalf of the 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, 327(10035): 2302-11.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146(12): 857-67.
- Agarwal M, Apostolakis S, Lane DA, Lip GY. The impact of heart failure and left ventricular dysfunction in predicting stroke, thromboembolism, and mortality in atrial fibrillation patients: a systematic review. Clin Ther 2014; 36: 1135-44.
- De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis — Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. Thromb Haemost 2013:110:1087-107
- Fauchier L, Angoulvant D, Lip GY. The SAMe-TT2R2 score and quality of anticoagulationin atrial fibrillation: a simple aid to decision-making on who is suitable (or not) for vitamin K antagonists. Europace 2015; 17: 671-3.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators.
 Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators.
 Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. NEngl J Med 2011;365:981-92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013;369:2093-104.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014; 383: 955-62.
- Chan N, Paikin J, Hirsh J, et al. New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: impact of study design, double counting and unexpected findings on interpretation of study results and conclusions Thromb Haemost 2014; 111: 798-807.
- Ferreira J, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Investigators RE-LY. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and symptomatic heart failure: a subgroup analysis of the RE-LY trial. Eur J Heart Fail 2013;15:1053-61.
- van Diepen S, Hellkamp AS, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. Circ Heart Fail 2013; 6: 740-7.
- McMurray JJ, Ezekowitz JA, Lewis BS, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. Circ Heart Fail 2013: 6: 451-60
- Xiong Q, Lau YCh, Senoo K, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. European Journal of Heart Failure (2015) 17, 1192-200.
- Savarese G, Giugliano RP, Rosano GMC, et al. Efficacy and Safety of Novel Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure. A Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol HF 2016 http://d x.doi.org/10.1016/j.jchf.2016.07.012
- Nielsen PB, Lane DA, Rasmussen LH, et al. Renal function and non-vitamin K oral anticoagulants in comparison with warfarin on safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation patients: a systemic review and meta-regression analysis. Clin Res Cardiol 2015;104:418-29.