

Остроумова О. Д.<sup>1,2</sup>, Остроумова Т. М.<sup>2</sup>, Араблинский А. В.<sup>1,3</sup>, Буторов В. Н.<sup>1</sup>, Кочетков А. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ УЛУЧШЕНИЯ ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

В настоящее время доказавшим свою эффективность и постулируемым в международных клинических рекомендациях подходом к профилактике повторных инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) является назначение антикоагулянтной терапии, причем все приоритеты отданы прямым пероральным антикоагулянтам. Обширная доказательная база свидетельствует о преимуществах ривароксабана перед прочими представителями класса в вопросе вторичной профилактики инсульта при ФП, причем это сочетается с оптимальным профилем безопасности. Терапия ривароксабаном может обеспечить наиболее благоприятный прогноз за счет профилактики повторного инсульта при ФП, снижения темпов прогрессирования поражения почек и замедления скорости атеросклеротического поражения сосудистого русла. Важным преимуществом ривароксабана является однократный прием препарата в сутки, что важно в контексте частого наличия когнитивных нарушений у больных этой категории, и может позволить улучшить приверженность, а значит и достичь ожидаемого профиля эффективности терапии. Таким образом, ривароксабан может рассматриваться как препарат выбора для вторичной профилактики инсульта при ФП.

**Ключевые слова** Фибрилляция предсердий; ишемический инсульт; вторичная профилактика; прямые пероральные антикоагулянты; ривароксабан

**Для цитирования** Ostroumova O.D., Ostroumova T.M., Arablinsky A.V., Butorov V.N., Kochetkov A.I. Modern issues of improving the prognosis in patients with atrial fibrillation after ischemic stroke. *Kardiologiya*. 2022;62(3):65–72. [Russian: Остроумова О.Д., Остроумова Т.М., Араблинский А.В., Буторов В.Н., Кочетков А.И. Актуальные вопросы улучшения прогноза у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших ишемический инсульт. *Кардиология*. 2022;62(3):65–72]

**Автор для переписки** Остроумова Ольга Дмитриевна. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

### Актуальность

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из самых частых нарушений ритма сердца: по данным анализа базы данных Global Health Data [1], в мире 37,6 млн человек страдают ФП. Распространенность ФП за последние 20 лет увеличилась на 33%: расчетный уровень заболеваемости в 2017 г. (403 случая на 1 млн жителей) был на 31% выше, чем соответствующий показатель в 1997 г. Согласно прогнозам, абсолютное бремя ФП может увеличиться более чем на 60% к 2050 г. [1]. Наличие ФП ассоциировано с увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), нарушения когнитивных функций, а также развития инсульта [1, 2]. Более 90% всех тромбоэмболических осложнений при ФП приходится на ишемический инсульт (ИИ) [2]. Инсульт при ФП связан с высоким риском смерти и развития инвалидности [3, 4]. Так, в популяционном исследовании С. Marini и соавт. [3] (3 530 пациентов с ИИ, из них ФП у 24,6%) наличие ФП было ассоциировано с высокой летальностью в течение 30 дней (32,5%; 95% доверительный интервал [ДИ]

29,3–35,6) и 1 года (49,5%; 95% ДИ 46,2–52,8) после ИИ. По данным анализа Европейского многоцентрового регистра [4] (4 462 пациента, в том числе 803 пациента с ФП), каждый третий пациент с ФП умирал в течение 3 мес после инсульта, а риск развития инвалидности после инсульта у пациентов с ФП увеличивался на 43% по сравнению с таковым у пациентов без ФП (отношение шансов – ОШ 1,43; 95% ДИ 1,13–1,80). Кроме того, ФП была независимым предиктором нарушений речи (ОШ 1,51; 95% ДИ 1,27–1,80), тяжелых двигательных нарушений, вплоть до тетраплегии (ОШ 1,66; 95% ДИ 1,39–1,98) и комы (ОШ 1,74; 95% ДИ 1,32–2,30).

Распространенность повторных инсультов у пациентов с ФП также выше, чем у пациентов без ФП. Так, в исследовании С. Marini и соавт. [3] повторные ИИ у пациентов с ФП встречались статистически значимо чаще, чем у участников без ФП (6,6 и 4,4% соответственно;  $p < 0,05$ ). Согласно данным анализа Российского регистра [5], доля больных с ФП, перенесших повторный инсульт, составляет 27,5%. При этом

по сравнению с первым ИИ, повторный инсульт у больных с ФП характеризовался увеличением доли кардиогенной эмболии как причины инсульта до 70,7%, что, по мнению авторов, обусловлено недостаточным назначением пероральных антикоагулянтов (ПОАК) [5]. Сходные результаты были получены при анализе госпитальных и амбулаторных регистров РЕКВАЗА (3 169 пациентов с ФП, средний возраст  $70,9 \pm 10,7$  года, 43,1% мужчин, период наблюдения 2–6 лет): ПОАК на амбулаторном этапе получали лишь 13,3% пациентов, а на госпитальном – 58,0% [6]. Наконец, по данным международного регистра GARFIELD-AF [7], наличие ИИ или транзиторной ишемической атаки (ТИА) в анамнезе у пациентов с ФП ассоциировано с увеличением риска смерти от всех причин (отношение рисков – ОР 1,22; 95% ДИ 1,01–1,48), сердечно-сосудистой (СС) смертности (ОР 2,17; 95% ДИ 1,80–2,63), а также повторных инсультов и системных эмболий (ОР 2,17; 95% ДИ 1,80–2,63).

Согласно действующим Российским клиническим рекомендациям по лечению ФП 2020 г. [2], пациентам с ФП, перенесшим ИИ или ТИА на фоне приема ПОАК, рекомендовано оценить и оптимизировать приверженность к лечению, что может предотвратить повторные инсульты. По данным клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов 2020 г. [8], для улучшения прогноза у пациентов с ФП, в том числе перенесших ИИ/ТИА, применяется так называемый алгоритм ABC. Под «А» подразумевается антикоагулянтная терапия и профилактика инсульта (Anticoagulation/Avoid stroke), под «В» – контроль симптомов (Better symptom management), а под «С» – контроль сочетанных заболеваний и факторов риска развития ССЗ (Cardiovascular and Comorbidity optimization). Следует подчеркнуть, что по данным как отечественных [2], так и зарубежных клинических рекомендаций [8–10], для профилактики повторного инсульта у пациентов с неклапанной формой ФП рекомендуется отдать предпочтение прямым ПОАК (ППОАК), а не антагонистам витамина К (АВК) или ацетилсалициловой кислоте.

В соответствии с алгоритмом ABC пациенты с ФП и инсультом в анамнезе нуждаются в комплексном подходе к лечению, поскольку многие из них могут иметь сопутствующие ССЗ и другие заболевания. Так, по данным регистра РЕКВАЗА, у 73,9% пациентов с ФП было сочетание 3 ССЗ и более, а у 68,8% имелись хронические некардиальные заболевания [6]. Соответственно, ППОАК у пациента с ФП, перенесшего инсульт, должен не только снижать риск повторного инсульта, но и уменьшать риск коронарных осложнений, ухудшения функции почек, а также обладать дока-

занным профилем безопасности и удобным режимом дозирования.

Исходя из изложенного, целью настоящего обзора был анализ имеющихся данных о возможности улучшения прогноза на фоне антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, перенесших инсульт.

## **Снижение риска развития повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий**

По данным анализа международного регистра GARFIELD-AF [11], риск развития повторного инсульта у пациентов с ФП увеличен в 2,14 раза (95% ДИ 1,79–2,56). Для пациентов с ФП характерен высокий риск развития повторного тромбэмболического осложнения в течение первых 90 дней после перенесенного инсульта [12]. Так, в проспективном многоцентровом когортном исследовании RAF, в которое были включены 1029 пациентов с ФП и острым ИИ, оценивали риск рецидива ишемических осложнений и тяжелых геморрагических осложнений в ранний период после инсульта (90 дней) и их связь с режимом антикоагулянтной терапии и временем ее начала после инсульта, а также изучали факторы риска развития повторных инсультов и геморрагических осложнений. После ИИ 14,7% больных получали низкомолекулярные гепарины (НМГ), 37,1% – АВК, 12,1% – ППОАК, а 36,0% – НМГ с переходом на терапию АВК. В конце периода наблюдения у 7,6% участников развились ИИ/ТИА/системные эмболии (СЭ), у 3,6% – клинически проявляющиеся внутричерепные кровоизлияния, а у 1,4% – тяжелые внечерепные кровоизлияния. Пациенты, получавшие ПОАК, имели меньше ишемических событий (6,4 и 10,6% соответственно;  $p=0,023$ ) в отсутствие статистически значимых различий по частоте развития геморрагических осложнений (5,4 и 3,8% соответственно;  $p=0,31$ ) по сравнению с пациентами, не получавшими ПОАК. При анализе сроков назначения ПОАК авторы пришли к выводу, что назначение ПОАК в сроки 4–14 дней от начала инсульта было ассоциировано со статистически значимым снижением риска рецидива ишемических и тяжелых геморрагических осложнений в течение первых 90 дней после ИИ по сравнению с началом лечения ранее 4-го или после 14-го дня от момента начала ИИ (ОР 0,53; 95% ДИ 0,30–0,93). Однако у пациентов с более крупными инфарктами мозга (оценка по шкале инсульта Национального института здоровья – National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS  $>15$  и/или с наличием поражения, охватывающего всю территорию артериального бассейна или  $>1$  сосудистого бассейна) целесообразно отложить начало терапии ПОАК на бо-

лее поздние сроки (после 14 дней) от начала инсульта, поскольку у них выше риск геморрагической трансформации ИИ [10].

Оценка профилей эффективности и безопасности ППОАК по сравнению с АВК в профилактике повторного инсульта проведена в 4 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ): RE-LY (исследование по оценке применения дабигатрана при ФП) [13], ARISTOTLE (исследование по оценке применения апиксабана при ФП) [13], ENGAGE AF-TIMI 48 (исследование по оценке применения эдоксабана при ФП, на январь 2022 г. не зарегистрирован в РФ по данным Государственного реестра лекарственных средств) [14] и ROCKET AF (исследование по оценке применения ривароксабана при ФП) [15].

По данным анализа Европейского общества по борьбе с инсультом [9], в который были включены все 4 РКИ, применение ППОАК у пациентов с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе было ассоциировано со статистически значимым уменьшением риска развития геморрагического инсульта (ОШ 0,43; 95% ДИ 0,29–0,64) и смерти от любой причины (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,80–0,95) по сравнению с использованием АВК, в то время как их профиль эффективности в профилактике ИИ статистически значимо не различался. Среди препаратов из группы ППОАК определенным преимуществом в профилактике повторного инсульта у пациентов с ФП может обладать ривароксабан (Ксарелто®). Так, наибольшая доля пациентов с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе была включена именно в исследование ROCKET AF (52%) [15], в то время как в РКИ RE-LY [16] доля таких участников составляла 20%, а в исследование ARISTOTLE – 19% [13]. Кроме того, в исследовании ROCKET AF [15] принимали участие пациенты с ФП, имеющие сопутствующие факторы риска развития ИИ (артериальная гипертензия – АГ, сахарный диабет 2-го типа, заболевание периферических артерий – ЗПА, хроническая сердечная недостаточность – ХСН, инфаркт миокарда – ИМ в анамнезе), что соответствует типичному профилю российского пациента с ФП, согласно данным регистра РЕКВАЗА [6]. Профиль безопасности ривароксабана у пациентов с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе был сопоставим с таковым варфарина: у пациентов, получавших ривароксабан, отмечена сопоставимая частота больших кровотечений (ОР 0,97; 95% ДИ 0,79–1,19), а также внутричерепных (ОР 0,74; 95% ДИ 0,47–1,15) и смертельных (ОР 0,54; 95% ДИ 0,29–1,00) [15].

Поскольку РКИ, в которых бы напрямую сравнивались профили эффективности и безопасности имеющихся ППОАК, не проводились, интересными представляются результаты исследования REAF-

FIRM (Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran and Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischemic Attack) [17]. Работа представляла собой ретроспективный анализ базы данных US Truven MarketScan с целью сравнения показателей эффективности и безопасности ривароксабана (n=5208), апиксабана (n=2514) и дабигатрана (n=1962) с показателями эффективности и безопасности варфарина во вторичной профилактике инсульта или СЭ у пациентов с ФП в клинической практике. Первичной конечной точкой оценки эффективности было уменьшение риска повторного ИИ и внутричерепного кровоизлияния. Авторы не выявили статистически значимого влияния апиксабана (ОР 0,70; 95% ДИ 0,33–1,48) и дабигатрана (ОР 0,53; 95% ДИ 0,26–1,07) на риск комбинированной первичной конечной точки по сравнению с варфарином, в то время как на фоне применения ривароксабана риск развития ИИ/внутричерепного кровоизлияния был на 55% (ОР 0,45; 95% ДИ 0,29–0,72; p=0,001) ниже, чем при приеме варфарина. Риск развития ИИ изолированно по сравнению с АВК статистически значимо не различался при приеме апиксабана или дабигатрана (ОР 0,79; 95% ДИ 0,37–1,72 и ОР 0,60; 95% ДИ 0,28–1,27 соответственно; p≥0,18), а на фоне приема ривароксабана он был ниже на 52% (ОР 0,48; 95% ДИ 0,29–0,79; p<0,004). Таким образом, применение ривароксабана по сравнению с варфарином было связано со статистически значимо меньшим риском развития ИИ и внутричерепных кровотечений, в то время как на фоне других ППОАК подобных взаимосвязей выявлено не было.

### Снижение риска развития осложнений, ассоциированных с атеросклерозом

Использование ППОАК снижает смертность от всех причин у пациентов с ФП, но для улучшения прогноза необходимо более глубокое понимание причин смерти пациентов с ФП, получающих ПОАК. Так, A. Gómez-Outes и соавт. [18] провели мета-анализ 4 РКИ, в которых ППОАК сравнивались с АВК, для анализа наиболее частых причин смерти пациентов с ФП. Авторы выявили, что 46% летальных исходов было обусловлено ССЗ (внезапная смерть, угрожающие жизни нарушения ритма, ИМ, ХСН), в то время как доля смертей вследствие ИИ или СЭ составляла около 6%. У пациентов с ФП, перенесших инсульт, отмечалась схожая картина. В частности, в ретроспективном анализе базы данных US IMB MarketScan [19] (77 752 пациента с ФП и ишемической болезнью сердца – ИБС, ЗПА, инсультом/ТИА или ≥3 другими факторами риска, такими как сахарный диабет, диабе-



тическая нефропатия, АГ, пожилой возраст ( $\geq 65$  лет для мужчин и  $\geq 70$  лет для женщин), стеноз сонных артерий, гиперхолестеринемия, курение) изучалась частота развития сердечно-сосудистых осложнений – ССО (смерть, ИМ или ИИ) за 4 года наблюдения. Авторы выявили, что частота развития ССО, в том числе у пациентов с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе, возрастала по мере увеличения суммарной балльной оценки по шкале CHA2DS2VASc ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, ИБС – одно из наиболее частых сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП: по данным регистров РЕКВАЗА, у 78,8% российских пациентов с ФП имеется сопутствующая ИБС [6], которая может увеличивать риск развития ИМ у таких пациентов до 5 раз [20]. Соответственно, при выборе ППОАК у пациента с ФП, перенесшего инсульт, наряду с профилем эффективности в отношении профилактики повторного инсульта необходимо также ориентироваться на возможности препарата снижать риск развития коронарных осложнений. Согласно результатам нескольких мета-анализов РКИ [21, 22], среди ППОАК только прием ривароксабана по сравнению с варфарином, эноксапаринном или плацебо был ассоциирован с уменьшением риска развития ИМ/острого коронарного синдрома (ОКС) на 22% [21], ИМ на 18% [22] и ОКС на 19% у широкой группы больных, получавших антикоагулянты по разным показаниям [23]. В то же время терапия дабигатраном сопровождалась увлечением риска развития ИМ/ОКС, а терапия апиксабаном не оказывала влияния на этот риск и была сопоставима с группой контроля. В ретроспективном анализе US Market Scan [24] сравнивали показатели эффективности ривароксабана и варфарина в отношении целого ряда ССО у 8 303 пациентов с ФП и сопутствующими ИБС/ЗПА. На фоне применения ривароксабана по сравнению с варфарином отмечено статистически значимо большее снижение относительного риска первичной конечной точки (ИИ/ИМ/ампутация или операция реваскуляризации артерий нижних конечностей) на 32%, а также риска ампутации или операций реваскуляризации артерий нижних конечностей на 56%. Наконец, в РКИ, включавшем 97 пациентов с ФП (период наблюдения 52 нед), на фоне терапии ривароксабаном в дозе 20 мг 1 раз в сутки по сравнению с варфарином наблюдалось статистически значимо менее выраженное увеличение размеров атеросклеротических бляшек (0,2 и 14,6 мм<sup>3</sup> соответственно;  $p = 0,035$ ) [25]. Представленные данные свидетельствуют о возможности дополнительного (помимо снижения риска развития инсульта) влияния терапии ривароксабаном на другие возможно фатальные ССО как в коронарном (снижение риска развития ИМ/ОКС), так и в перифериче-

ском (снижение риска ампутации/реваскуляризации конечности) сосудистом русле. В свете повышенного риска развития ССО и смерти у пациентов с ФП благоприятное влияние ривароксабана на сердечно-сосудистые исходы позволяет рассматривать его как антикоагулянт выбора при ФП.

### **Взаимосвязь нарушения функции почек и риска возникновения инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий**

Имеются данные, что наличие хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с ФП повышает риск развития инсульта почти на 50%. Так, авторы Датского когортного исследования [26] оценивали риск развития осложнений у пациентов с ФП с нетерминальной стадией ХБП ( $n = 3\,587$ ) или ХБП, требующей заместительной терапии ( $n = 901$ ), по сравнению с пациентами с ФП без заболеваний почек ( $n = 127\,884$ ). По сравнению с пациентами с ФП без ХБП у пациентов с ФП и нетерминальной стадией ХБП, а также ХБП, требующей заместительной терапии, имелся повышенный риск развития инсульта и СЭ (ОР 1,49; 95% ДИ 1,38–1,59;  $p < 0,001$  и ОР 1,83; 95% ДИ 1,57–2,14;  $p < 0,001$  соответственно). Кроме того, у многих пациентов с ФП может развиваться прогрессирующее ухудшение функции почек. Согласно данным программы исследований CHARM [27] (7 599 пациентов с ХСН, в том числе 2 527 пациентов с ФП, период наблюдения 26 мес), у 44,0% пациентов с ФП имелись умеренные (скорость клубочковой фильтрации – СКФ 30–50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или тяжелые (СКФ 15–30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) нарушения функции почек в конце периода наблюдения, в то время как на начальном визите они были отмечены лишь у 25% участников.

Улучшить прогноз у пациента с ФП, уменьшив риск снижения функции почек, в том числе достижения терминальной стадии ХБП, требующей проведения хронического гемодиализа или трансплантации почек, возможно при применении терапии ривароксабаном. Так, в ретроспективном анализе базы данных US Market Scan (72 599 пациентов с ФП, которым впервые были назначены ривароксабан или варфарин) [28] применение ривароксабана по сравнению с варфарином ассоциировалось со снижением риска развития острого повреждения почек – ОПП на 19% (95% ДИ 13–25) и прогрессирования до ХБП V стадии/необходимости в гемодиализе на 18% (95% ДИ 9–26). Кроме того, темпы снижения функции почек у пациентов с ФП при применении ривароксабана могут быть ниже, чем при приеме варфарина. Так, в другом анализе базы данных OptumLabs Data Warehouse [29] изучалось влияние апиксабана, дабигатрана, ривароксабана

по сравнению с варфарином на почечные исходы: снижение расчетной СКФ (рСКФ)  $\geq 30\%$ , удвоение концентрации креатинина в сыворотке крови, ОПП (госпитализация или посещение отделения неотложной помощи с кодом диагноза, соответствующим ОПП, в качестве основного или сопутствующего) и почечную недостаточность (рСКФ  $< 15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, проведение трансплантации почки или долгосрочно-го гемодиализа). На фоне применения ривароксабана по сравнению с варфарином отмечались статистически значимо меньшие риски трех из четырех оцениваемых исходов: снижения рСКФ на  $\geq 30\%$  (ОР 0,73; 95% ДИ 0,62–0,87;  $p < 0,001$ ), удвоения концентрации креатинина в сыворотке крови (ОР 0,46; 95% ДИ 0,28–0,75;  $p < 0,01$ ) и ОПП (ОР 0,69; 95% ДИ 0,57–0,84;  $p < 0,001$ ). При этом на фоне терапии дабигатраном по сравнению с варфарином были меньше риски двух показателей из четырех: снижения рСКФ на  $\geq 30\%$  (ОР 0,72; 95% ДИ 0,56–0,93;  $p = 0,01$ ) и ОПП (ОР 0,55; 95% ДИ 0,40–0,77;  $p < 0,001$ ), а терапия апиксабаном не была связана с влиянием на почечные исходы у пациентов с ФП. На основе результатов данного исследования, в обновлении Американских рекомендаций по ведению пациентов с ФП 2019 г. среди Ха фактора упоминание о возможности снижения риска неблагоприятных почечных исходов приведено только для ривароксабана [30].

### Когнитивные нарушения и приверженность к лечению у пациентов с ФП, перенесших инсульт

Когнитивные нарушения могут выявляться у более чем 50% пациентов, перенесших инсульт [31]. По данным пятилетнего наблюдения С. В. Вербицкой и соавт. [32] (350 пациентов, перенесших инсульт, 49% мужчин, средний возраст  $65 \pm 17,7$  года), у 62% пациентов на начальном визите выявлялись умеренные, а у 21% – выраженные когнитивные нарушения (легкая или умеренная деменция). Через 1 год наблюдения доля пациентов с выраженными когнитивными нарушениями увеличилась до 23,2%, через 3 года – до 29,5%, а через 5 лет – уже до 34,5%. Собственно ФП является независимым фактором риска когнитивных нарушений, причем как до развития инсульта, так и после него [33, 34]. В перекрестном когортном исследовании ARIC-NCS [34] когорты пожилых пациентов с ФП ( $n = 6\,432$ ; 661 пациент с ФП) наличие ФП на начальном визите ассоциировалось с увеличением частоты когнитивных нарушений на 28% (ОШ 1,28; 95% ДИ 1,04–1,56) и деменции на 11% (ОШ 2,25; 95% ДИ 1,64–3,10). К факторам, способствующим развитию когнитивных нарушений у пациентов с ФП, относятся ишемия

и гипоперфузия коры головного мозга, развитие субклинических микроэмболий и церебральных микрокровоизлияний, провоспалительные процессы и генетические особенности [33].

Взаимосвязь терапии ППОАК и риска когнитивных нарушений у пациентов с ФП изучена недостаточно. В анализе 2 баз данных US Market Scan и Optum Clinformatics [35] прием ППОАК по сравнению с приемом варфарина ассоциировался со статистически значимо меньшим риском развития деменции.

Клиническая значимость когнитивных нарушений у пациентов с ФП заключается в их негативном влиянии на приверженность длительной терапии ППОАК и дальнейшей реабилитации. В результате несостоятельности вторичной профилактики может приводить к повторным инсультам с более тяжелой клинической картиной [31].

Одним из важных факторов, которые потенциально могут повысить приверженность к лечению, особенно при наличии когнитивных нарушений, является более простой режим приема препарата. По данным отечественного исследования [36] (118 больных с ФП в возрасте от 45 до 88 лет и 66 человек без ФП – контрольная группа), большинство пациентов с ФП нерегулярно принимают лекарственные средства. Среди причин нерегулярного приема лекарственных препаратов большее число пациентов с ФП, чем в контрольной группе, отмечали слишком большое количество таблеток (94,9 и 84,8% соответственно;  $p = 0,02$ ), неудобный (частый) прием таблеток; кроме того, пациент с постинсультными когнитивными нарушениями часто забывает принимать таблетки [31], что также является одной из основных причин низкой приверженности к лечению. Поэтому для увеличения приверженности к лечению у пациента с ФП, перенесшего инсульт, важно подобрать препарат с однократным режимом дозирования. Так, в канадском исследовании [37] изучались предпочтения пациентов с ФП ( $n = 266$ ) и врачей ( $n = 178$ ), связанных с однократным и двукратным приемом ПОАК для профилактики инсульта. У пациентов, которым был назначен однократный прием ПОАК (ривароксабан или варфарин), отмечалась лучшая приверженность к терапии; такие пациенты с меньшей вероятностью рассматривали возможность прекращения терапии ПОАК. Данное исследование показало также, что однократный прием лекарственного средства является гораздо более важным фактором для пациента, чем для лечащего врача ( $p < 0,001$ ). Пациенты с ФП, получающие ППОАК, также предпочитают однократный режим приема препарата [38].

В проспективном наблюдательном исследовании среди пациентов с ФП/трепетанием предсердий в воз-

расте  $\geq 75$  лет [39] нарушения режима, дозы и схемы приема препаратов чаще наблюдались при двукратном приеме ППОАК (дабигатрана и апиксабана), чем при однократном режиме дозирования (ривароксабан). Кроме того, для ППОАК с двукратным приемом (дабигатран и апиксабан) кратность приема нарушалась в 27,7 и 28,7% случаев соответственно, а при однократном приеме (ривароксабан) – в 1,1%.

Особенности применения и дозирования ривароксабана в наибольшей степени отвечают потребностям пациентов с ФП, перенесшим инсульт. Среди зарегистрированных в РФ ППОАК Ксарелто® является единственным препаратом, выпускаемым в календарной упаковке, которая может помочь не пропустить прием препарата или не принять его по ошибке дважды, что может позволить сохранить высокие показатели эффективности и безопасности назначенной терапии [40]. Кроме того, только Ксарелто® имеет однократный режим дозирования (согласно инструкциям по медицинскому применению лекарственных препаратов Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457, Эликвис® 5 мг ЛП-002007, 2,5 мг ЛП-001475, Прадакса® 150 мг ЛП-000872, 110 мг ЛСР-007065/09), который может способствовать формированию высокой приверженности к терапии [41].

Ксарелто® также может быть рациональным выбором у пациентов с ФП, имеющих нарушения глотания, которые встречались более чем у 50% пациентов, перенесших инсульт, причем у 11–13% они сохранялись даже спустя 6 мес после инсульта [42]. Таблетка Ксарелто® может быть измельчена и смешана с водой и жидкой пищей (согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Кса-

релто® 15/20 мг ЛП-001457), что имеет практическое значение для пациентов, испытывающих затруднение при глотании.

## Заключение

Таким образом, высокий риск развития повторного инсульта у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий диктует необходимость своевременной вторичной профилактики с использованием прямых пероральных антикоагулянтов. Согласно имеющимся данным литературы, применение прямых пероральных антикоагулянтов, в частности ривароксабана, может улучшить прогноз у пациента с фибрилляцией предсердий и инсультом в анамнезе. Ввиду широкой распространенности сопутствующих атеросклеротических заболеваний и поражения почек у пациентов с фибрилляцией предсердий, целесообразным представляется выбор препарата, который оказывает положительное влияние и на эти риски. Кроме того, крайне важно оценить наличие у пациента когнитивных нарушений, поскольку они могут влиять на приверженность к лечению. С позиции повышения приверженности пациента к лечению, особенно с учетом высокой распространенности когнитивных нарушений у пациентов, перенесших инсульт, представляется целесообразным использовать максимально простые режимы дозирования препаратов, предпочтительнее один раз в сутки.

*Публикация подготовлена при поддержке  
АО «БАЙЕР» 02.2022 (PP-XAR-RU-0900-1).*

**Статья поступила 18.01.20 22**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *International Journal of Stroke*. 2021;16(2):217–21. DOI: 10.1177/1747493019897870
2. Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., Golitsyn S.P., Golukhova E.Z., Gorev M.V. et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):190–260. [Russian: Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):190–260]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594
3. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R et al. Contribution of Atrial Fibrillation to Incidence and Outcome of Ischemic Stroke: Results From a Population-Based Study. *Stroke*. 2005;36(6):1115–9. DOI: 10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a
4. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P et al. Characteristics, Outcome, and Care of Stroke Associated With Atrial Fibrillation in Europe: Data From a Multicenter Multinational Hospital-Based Registry (The European Community Stroke Project). *Stroke*. 2001;32(2):392–8. DOI: 10.1161/01.STR.32.2.392
5. Geraskina L.A., Alieva M.M., Fonyakin A.V., Maximova M.Yu., Garabova N.I., Burzhunova M.G. Recurrent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: frequency, heterogeneity, prevention. *Atherothrombosis*. 2020;2:7–16. [Russian: Гераскина Л.А., Алиева М.М., Фоныкин А.В., Максимова М.Ю., Гарабова Н.И., Буржунова М.Г. Повторный ишемический инсульт при фибрилляции предсердий: частота, гетерогенность, профилактика. Атеротромбоз. 2020;2:7–16]. DOI: 10.21518/2307-1109-2020-2-7-16
6. Loukianov M.M., Andreenko E.Yu., Martsevich S.Yu., Yakushin S.S., Vorobyev A.N., Pereverzeva K.G. et al. Patients with Atrial Fibrillation in Clinical Practice: Comorbidity, Drug Treatment and Outcomes (Data from RECVASA Registries). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(6):888–98. [Russian: Лукьянов М.М., Андреев Е.Ю., Марцевич С.Ю., Якушин С.С., Воробьев А.Н., Переверзева К.Г. и др. Больные с фибрилляцией предсердий в клинической практике: коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020;16(6):888–98]. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-12-01
7. Hacke W, Bassand J-P, Virdone S, Camm AJ, Fitzmaurice DA, Fox KA et al. Prior stroke and transient ischemic attack as risk factors for subsequent stroke in atrial fibrillation patients: A report



- from the GARFIELD-AF registry. *International Journal of Stroke*. 2020;15(3):308–17. DOI: 10.1177/1747493019891516
8. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2020;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
9. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, Korompoki E, Körv J, Lal A et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *European Stroke Journal*. 2019;4(3):198–223. DOI: 10.1177/2396987319841187
10. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364–467. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375
11. Bassand J-P, Accetta G, Al Mahmeed W, Corbalan R, Eikelboom J, Fitzmaurice DA et al. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: Rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. *PLOS ONE*. 2018;13(1):e0191592. DOI: 10.1371/journal.pone.0191592
12. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Caso V, Becattini C, Marcheselli S et al. Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Effect of Anticoagulation and Its Timing: The RAF Study. *Stroke*. 2015;46(8):2175–82. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.008891
13. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *The Lancet Neurology*. 2012;11(6):503–11. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70092-3
14. Rost NS, Giugliano RP, Ruff CT, Murphy SA, Crompton AE, Norden AD et al. Outcomes With Edoxaban Versus Warfarin in Patients With Previous Cerebrovascular Events: Findings From EN-GAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Stroke*. 2016;47(8):2075–82. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013540
15. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *The Lancet Neurology*. 2012;11(4):315–22. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70042-X
16. Diener H-C, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *The Lancet Neurology*. 2010;9(12):1157–63. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70274-X
17. Coleman CI, Peacock WF, Bunz TJ, Alberts MJ. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2017;48(8):2142–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017474
18. Gómez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernández A-I, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(23):2508–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.944
19. Miao B, Hernandez AV, Roman YM, Alberts MJ, Coleman CI, Baker WL. Four-year incidence of major adverse cardiovascular events in patients with atherosclerosis and atrial fibrillation. *Clinical Cardiology*. 2020;43(5):524–31. DOI: 10.1002/clc.23344
20. Violi F, Soliman EZ, Pignatelli P, Pastori D. Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: A Systematic Review and Appraisal of Pathophysiological Mechanisms. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(5):e003347. DOI: 10.1161/JAHA.116.003347
21. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001592
22. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, Biondi-Zoccai G, Lichstein E, Mukherjee D. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coronary Artery Disease*. 2013;24(8):628–35. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000031
23. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;78(4):707–17. DOI: 10.1111/bcp.12376
24. Coleman CI, Baker WL, Meinecke A-K, Eriksson D, Martinez BK, Bunz TJ et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and coronary or peripheral artery disease. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2020;6(3):159–66. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvz047
25. Lee J, Nakanishi R, Li D, Shaikh K, Shekar C, Osawa K et al. Randomized trial of rivaroxaban versus warfarin in the evaluation of progression of coronary atherosclerosis. *Am Heart J*. 2018 Dec;206:127–130. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.08.00726.
26. Olesen JB, Lip GYH, Kamper A-L, Hommel K, Køber L, Lane DA et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(7):625–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1105594
27. Hawkins NM, Jhund PS, Pozzi A, O'Meara E, Solomon SD, Granger CB et al. Severity of renal impairment in patients with heart failure and atrial fibrillation: implications for non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dose adjustment. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(9):1162–71. DOI: 10.1002/ehfj.614
28. Coleman CI, Kreutz R, Sood N, Bunz TJ, Meinecke A-K, Eriksson D et al. Rivaroxaban's Impact on Renal Decline in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A US MarketScan Claims Database Analysis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2019;25:107602961986853. DOI: 10.1177/1076029619868535
29. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(21):2621–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087
30. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(1):104–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.011
31. Bogolepova A.N. Post-stroke cognitive impairment and treatment options. *Medical Council*. 2015;5:24–7. [Russian: Боголепова А.Н. Постинсультные когнитивные нарушения и возможности их коррекции. *Медицинский Совет*. 2015;5:24-7]
32. Verbitskaya S.V., Parfenov V.A., Reshetnikov V.A., Kozlov V.V., Kabaeva A.R. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):37–42. [Russian: Вербицкая С.В., Парфенов В.А., Решетников В.А., Козлов В.В., Кабаева А.Р. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):37-42]. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42
33. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M. Atrial fibrillation and cognitive impairment: prevalence and pathophysiological mechanisms for the relationship (Part 1). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(3):105–10. [Russian: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Остроумова Т.М. Фибрилляция предсердий и когнитивные нарушения: распространенность и патогенетические механизмы взаимосвязи (часть 1). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(3):105-10]. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-105-110

34. Alonso A, Knopman DS, Gottesman RF, Soliman EZ, Shah AJ, O'Neal WT et al. Correlates of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(7):e006014. DOI: 10.1161/JAHA.117.006014
35. Chen N, Lutsey PL, MacLehose RF, Claxton JS, Norby FL, Chamberlain AM et al. Association of Oral Anticoagulant Type With Risk of Dementia Among Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(21):e009561. DOI: 10.1161/JAHA.118.009561
36. Kachkovskiy M.A., Krasnoslobodskaya O.V. Adherence to drug therapy in patients with atrial fibrillation. *RUDN journal of Medicine*. 2010;4:229–33. [Russian: Качковский М.А., Краснослободская О.В. Приверженность медикаментозной терапии больных с фибрилляцией предсердий. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2010;4:229-33]
37. Andrade JG, Krahn AD, Skanes AC, Purdham D, Ciaccia A, Connors S. Values and Preferences of Physicians and Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Receive Oral Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(6):747–53. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.09.023
38. Wilke T, Meinecke A-K, Schaefer B, Buchwald S, Eriksson D, Müller S. Patient Preferences for Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Stroke Prevention: A Multicountry Discrete Choice Experiment. *Cardiology Research and Practice*. 2019;2019:5719624. DOI: 10.1155/2019/5719624
39. Turov A.N., Panfilov S.V., Tschiglinzeva O.V. The Efficacy, Safety and Adherence to Treatment when New Anticoagulants Taking in Over 75 Years Old Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):10–8. [Russian: Туров А.Н., Панфилов С.В., Чиглинцева О.В. Эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(1):10-8]. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-20-07
40. Zedler BK, Kakad P, Colilla S, Murrelle L, Shah NR. Does Packaging with a Calendar Feature Improve Adherence to Self-Administered Medication for Long-Term Use? A Systematic Review. *Clinical Therapeutics*. 2011;33(1):62–73. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.02.00341.
41. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612–1676. DOI: 10.1093/europace/euab065.
42. González-Fernández M, Ottenstein L, Atanelov L, Christian AB. Dysphagia after stroke: an overview. *Current Physical Medicine and Rehabilitation Reports*. 2013;1(3):187–96. DOI: 10.1007/s40141-013-0017-y