

Дослідження INDIE-HFrEF: неорганічні нітрити не виправдали сподівань щодо покращення якості життя пацієнтів із СН зі збереженою ФВ**B.A. Borlaug****від імені мережі клінічних досліджень СН Національного інституту серця, легенів і крові США**

Непереносимість фізичних навантажень, яка маніфестує у вигляді задишки та втомлюваності, є однією з характерних рис СН зі збереженою ФВ. Є докази того, що в патофізіології цього типу СН ключову роль відіграє порушення сигнального шляху оксиду азоту (NO). Попередні спроби підвищити доступність NO за допомогою органічних нітратів провалилися: ізосорбід динітрат і мононітрат погано переносяться чи обмежують активність хворих. Неорганічні нітрити розглядалися як нове альтернативне джерело NO для таких пацієнтів. У невеликих одноцентрових дослідженнях вони покращували гемодинаміку й толерантність до навантажень.

У дослідженні INDIE-HFrEF перевірялася гіпотеза, чи зможе неорганічний нітрит при інгаляційному введенні за допомогою небулайзера протягом 4 тиж підвищити пікове споживання кисню під час навантажень у пацієнтів із СН зі збереженою ФВ. Окрім цього, були заплановані такі вторинні кінцеві точки, як денна активність пацієнтів за показами акселерометрів; якість життя, пов'язана із СН (за Канзаським опитувальником – KCCQ); рівні натрійуретичного пептиду NT-proBNP; зміни функціонального класу (ФК) СН за NYHA, ЕхоКГ-ознак застою.

Популяція дослідження складалася з пацієнтів середнього віку (68 років) із II-IV ФК СН, середньою ФВ ЛШ (61%), переважно гіпертензивною й ішемічною етіологією СН. Дослідження проводилося за подвійним сліпим рандомізованим плацебо-контрольованим перехресним дизайном. Після первинного скринінгу та рандомізації на групи пацієнти отримували впродовж 4 тиж терапію нітритом або плацебо, потім навпаки. Нітрит дозували починаючи із 46 мг і до 80 мг за умови задовільної переносимості. Статистичний аналіз проводили для популяції ІТТ.

Початкове пікове споживання кисню становило в середньому 13,8 мл/кг/хв у групі першого призначення

плацебо та 13,9 мл/кг/хв у групі першого призначення нітриту. За 4 тиж цей показник дещо покращувався в обох групах (до 18 мл/кг/хв), але між групами не було достовірних відмінностей ($p=0,27$). Їх також не було щодо жодної зі вторинних кінцевих точок. За переносимості нітрит майже не відрізнявся від плацебо: для всіх небажаних ефектів $p>0,05$.

Дослідники зробили висновок, що порівняно з плацебо інгаляційний небулізований неорганічний нітрит не покращує толерантність до фізичних навантажень, не впливає на якість життя, рівні натрійуретичного пептиду та інші показники клінічного статусу хворих на СН зі збереженою ФВ. Ці дані не підтримують доцільність застосування неорганічних нітритів для симптоматичної терапії пацієнтів із СН зі збереженою ФВ, але актуалізують нагальну потребу пошуку альтернативних втручань для відновлення дефіциту NO в цій категорії хворих.

Раптова смерть серед пацієнтів із СН зі збереженою ФВ: аналіз дослідження TOPCAT
M. Vaduganathan, B.L. Claggett, N.A. Chatterjee і співавт.

У цьому дослідженні вивчалися частота та предиктори раптової смерті (РС) або зупинки серця з успішною реанімацією в пацієнтів із СН зі збереженою ФВ. Когорту становили 1767 пацієнтів із СН зі збереженою ФВ (ФВ $\geq 45\%$), які брали участь у дослідженні TOPCAT на території Американського континенту. РС визначали як несподівану смерть стабільного пацієнта. Медіана терміну спостереження становила 3 роки (від 1,9 до 4,4 року). За цей час померли 385 пацієнтів: 72 пацієнти – від РС (19%), 313 осіб – від інших причин окрім РС (81%). Зареєстровано 6 підтверджених випадків зупинки серця з успішною реанімацією, після яких 4 пацієнти вижили, 1 хворий помер від РС і 1 – унаслідок інфекції. Розрахована частота комбінованої кінцевої точки «РС / реанімована зупинка серця» становила 1,4 (1,1-1,8) на 100 пацієнто-років, частота смертельних випадків з інших причин окрім РС – 5,8 (5,1-6,4) на 100 пацієнто-років. Частота випадків РС / реанімована зупинка серця була чисельно меншою, але статистично недостовірною в пацієнтів, рандомізованих у групу спіронолактону: 1,2 (0,9-1,7)

проти 1,6 (1,2-2,2) подій / 100 пацієнто-років; ВР 0,74; 95% ДІ 0,47-1,16; $p=0,19$. Пацієнти, які померли від РС або перенесли зупинку серця, були молодшими за тих, що померли від інших причин (70 $\pm$ 9 проти 75 $\pm$ 9 років). Серед них було більше чоловіків (68 проти 54% відповідно), вони мали вищий індекс маси тіла (35 $\pm$ 9 проти 32 $\pm$ 9 кг/м² відповідно), а також частіше мали ЦД (58 проти 45% відповідно); $p\leq 0,05$ для всіх порівнянь. ФВ ЛШ була зіставною в пацієнтів, які померли від РС або перенесли зупинку серця, та в тих, що померли від інших причин: 56 $\pm$ 8 та 57 $\pm$ 8% відповідно; $p=0,20$. За частотою перенесених ІМ (29 проти 24% відповідно) та наявністю ішемічної хвороби серця (ІХС) (57 проти 49% відповідно) ці підгрупи також не мали статистично значущих відмінностей ($p>0,05$ для обох порівнянь).

Чоловіча стать і діабет, лікований інсуліном, були визначені як незалежні предиктори комбінованої кінцевої точки «РС / реанімована зупинка серця» з помірною дискримінацією (C-statistic 0,65). Інші коваріати, включно з віком, ФВ ЛШ, ІХС, блокадою лівої ніжки пучка Гіса та вихідною терапією, не асоціювалися з РС / зупинкою серця. Стаття і ЦД залишилися незалежними предикторами РС / реанімованої зупинки серця після проведення аналізу чутливості результату з виключенням пацієнтів з ІКД, а також залишилися предикторами в окремому аналізі лише для РС. Хоча в дослідженні TOPCAT спіронолактон зменшував частоту клінічних подій, включно з серцево-судинною смертю, за даними цього аналізу, спіронолактон не зменшував ризик РС / зупинки серця порівняно з плацебо.

Автори дійшли висновку, що на РС припадає близько 20% у структурі смертності пацієнтів із СН зі збереженою ФВ. Пацієнти чоловічої статі та з ЦД, який лікують інсуліном, мають підвищений ризик РС або зупинки серця. Хоча загальна кількість подій була невеликою, цей аналіз вказує на значний тягар РС для популяції. Пошук інших предикторів РС допоможе краще зрозуміти природний перебіг СН зі збереженою ФВ, тому при плануванні нових клінічних досліджень треба розглядати РС як важливу кінцеву точку.

Стаття надрукована в журналі
«Серцева недостатність та коморбідні стани», № 1, 2018.

Підготував **Дмитро Молчанов**



Защита пациентов с фибрилляцией предсердий от инсульта: самое важное из рекомендаций

Ишемический инсульт (ИИ) кардиоэмболического подтипа является частым осложнением у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП): наличие данной аритмии увеличивает риск мозговой катастрофы в 5 раз. При этом у 80% пациентов с ФП исходом первого ИИ становится смерть или стойкая инвалидизация (D.J. Gladstone et al., 2009).



Президент Ассоциации аритмологов Украины, руководитель отдела аритмий сердца ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев подвел итоги двухлетней работы по адаптации в Украине обновленных рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению ФП (2016) в аспекте тромбопрофилактики.

Согласно рекомендациям ЕОК (2016) всем пациентам с ФП и оценкой риска возникновения инсульта ≥ 2 балла по шкале CHA₂DS₂VASC показано назначение перорального антикоагулянта для длительного (пожизненного) приема с целью профилактики инсульта.

Назначая лечение пациентам с впервые выявленной ФП, следует отдавать предпочтение витамин-К-независимым пероральным антикоагулянтам (НОАК: ривароксабан, дабигатран, апиксабан) перед антагонистами витамина К (АВК: варфарин, синкумар и др.).

АВК также имеют класс рекомендации I с уровнем доказательности A (высший), но по сравнению с НОАК характеризуются рядом недостатков, главным из которых является необходимость регулярного контроля международного нормализованного отношения (МНО) как индикатора антикоагуляции.

В соответствии с современными рекомендациями процент времени, в течение которого пациент находится в терапевтическом диапазоне значений МНО 2,0-3,0 (ТТР), должен быть >70 . Пациент, у которого МНО находится в пределах терапевтического диапазона $<60\%$ времени, имеет такой же или даже более высокий риск инсульта в сравнении с пациентом, который не получает терапию варфарином (Gallagher et al. Thromb. Haemost. 2011; 106: 968-77). Кроме того, плохой контроль МНО на фоне приема АВК ассоциируется с повышенным риском кровотечений. Поэтому, если условия контроля или поддержания стабильного МНО не могут быть выполнены, следует рассмотреть возможность перевода пациента на НОАК.

По данным обследования пациентов при поступлении в отдел аритмий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско», варфарин остается самым назначаемым антикоагулянтом при ФП: его принимали 29% пациентов, а НОАК – лишь 10,5%,

при этом каждый четвертый пациент с ФП вообще не получал тромбопрофилактики. МНО в пределах 2,0-3,0 поддерживалось только у 10% пациентов, принимавших варфарин (А.А. Бородай, 2017). В связи с этим на совместном заседании Ассоциации кардиологов Украины и президиума Ассоциации аритмологов Украины (26-27 октября 2017 г.) были сформулированы следующие рекомендации по улучшению результативности антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП.

- Активно выявлять пациентов, которые не находятся в целевом диапазоне МНО при приеме АВК (IA).
- Оценку МНО в начале терапии АВК проводить на третьи сутки 1 раз в 3 дня амбулаторно и ежедневно в стационаре. После достижения целевого МНО, то есть получения двух последовательных результатов в пределах 2,0-3,0, – ежемесячно (IA).
- На каждом визите подсчитывать время в терапевтическом диапазоне МНО (ТТР): использовать валидированные методы измерения (например, метод Rosendaal) для компьютеризированного подсчета ТТР; процент измерений в терапевтическом диапазоне при ручном подсчете; исключать показатели за первые 6 нед применения АВК; учитывать данные как минимум за 6 мес. Рекомендовать контроль МНО в лабораториях, обеспечивающих автоматизированный подсчет ТТР (IIaB).
- Пересмотреть назначение АВК у пациентов с плохим контролем, подтверждающимся одним из следующего: ≥ 2 результата МНО >5 за последние 6 мес; 1 результат МНО >8 за последние 6 мес; 2 результата МНО $<1,5$ за последние 6 мес; ТТР $<70\%$ (IIIB).
- При выявлении признаков плохого контроля МНО или если его невозможно регулярно оценивать, необходимо перевести пациента на один из НОАК (ривароксабан, дабигатран или апиксабан) (IB).
- У пациентов с ФП антиагрегантная монотерапия как альтернатива НОАК не рекомендуется (IIIB) в связи с неэффективностью).
- Если пациент не может или отказывается принимать антикоагулянты, возможно рассмотреть назначение комбинации ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля (IIbC).

Три НОАК зарегистрированы в Украине с показанием «профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП». Ривароксабан (Ксарелто®) выгодно отличается в этом классе богатством данных рандомизированных клинических исследований и реальной практики с качественной методологией выполнения.

В популяции исследования ROCKET AF в период терапии ривароксабан снижал риск инсульта или системной эмболии на 21% по сравнению с варфарином, риск кровотечений из жизненно важных органов – на 31%, внутричерепных кровотечений – на 33%, фатальных кровотечений – на 50%. Эффективность Ксарелто® была подтверждена в специально запланированных анализах важнейших подгрупп пациентов с сопутствующей патологией, которые часто встречаются в реальной практике: с нарушением функции почек, сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, перенесенными инсультами (M.R. Patel et al., 2011).

Нарушение функции почек – существенный фактор риска тромбозомических осложнений у пациентов с ФП. Снижение клиренса креатинина на каждые 10 мл/мин повышает риск инсульта на 12%. Ксарелто® – НОАК с исследованной специальной дозировкой у пациентов с нарушенной функцией почек. В исследовании ROCKET AF в подгруппе пациентов с умеренной почечной недостаточностью ривароксабан численно снижал частоту инсульта и тромбозомболии на 16%. Специальная доза ривароксабана 15 мг для пациентов с почечной недостаточностью ассоциируется со снижением риска опасных кровотечений (в том числе достоверным снижением относительного риска смертельных кровотечений на 61%) по сравнению с варфарином (K.A. Fox et al., 2011). Кроме того, в ROCKET AF наблюдалось замедление темпа снижения функции почек по клиренсу креатинина на 19% у пациентов, которые принимали для профилактики инсульта ривароксабан по сравнению с группой варфарина.

Результаты первого большого наблюдательного исследования XANTUS подтвердили эффективность и безопасность ривароксабана у пациентов с ФП в реальной клинической практике.

Выводы

- НОАК – препараты первого выбора для всех новых пациентов с неклапанной ФП согласно рекомендациям ЕОК, Ассоциации аритмологов Украины, Унифицированного клинического протокола медицинской помощи пациентам с ФП.
- Процент времени нахождения пациента на АВК в терапевтическом диапазоне МНО 2,0-3,0 должен быть >70 .
- Пациентам с плохим контролем МНО следует настоятельно рекомендовать переход на НОАК.
- Как назначение Ксарелто® с первого дня, так и перевод пациентов с плохим контролем МНО с АВК на Ксарелто® потенциально позволит снизить риск инсультов и кровотечений, в том числе у пациентов высокого риска с многочисленными сопутствующими заболеваниями.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**





Довіра, заснована на доказах та досвіді*, у реальній клінічній практиці в профілактиці ішемічного інсульту у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь¹⁻³



Доведений профіль ефективності у профілактиці
інсульту та системної емболії при вдвічі меншому ризику
фатальних кровотеч порівняно із варфаріном¹



Єдиний НОАК з проспективно дослідженою,
спеціальною дозою для пацієнтів із порушенням функції нирок^{a,4}



Просте та зручне дозування 1 раз на добу
з високим рівнем прихильності пацієнтів^{1,3}



КСАРЕЛТО® – Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 15 мг або 20 мг.
1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 15 мг ривароксану;
1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 20 мг ривароксану.

Будь ласка, зверніть увагу! Повна інформація викладена в інструкції для медичного
застосування лікарського засобу, також її можна отримати в ТОВ «Байєр». **Показання:**
Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібри-
ляцією передсердь та одним чи кількома факторами ризику, таким як застійна серцева
недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзі-
торний ішемічний атака в анамнезі. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії ле-
генової артерії (ПЕЛ) у профілактиці рецидивів ТГВ та ПЕЛ у дорослих. **Протипоказання:**
Підвищена чутливість до ривароксану або до будь-яких допоміжних речовин препарату.
Клінічно значуща активна кровотеча. Укорочення або стани, що супроводжуються знач-
ним ризиком розвитку кровотеч, до яких належать наявні на даній час або нещодавно
діагностовані виразки шлунково-кишкового тракту, зльовісні пухлини з високим ризиком
кровотеч, нещодавно перенесена травма головного або спинного мозку, нещодавно
перенесене оперативне втручання на головному, спинному мозку або очях, нещодавно
внутрішньочерепний кроволив, варикозне розширення вен стравоходу (виливне чи
пассароване), артеріовенозні мальформації, знебарана однієї або двох ніг з розміром
внутрішньовенного або внутрішньочерепного судинної аномалії. Одностороннє засто-
сування з будь-якими іншими антикоагулянтами, зокрема з нефракціонованим гепарином,
низькомолекулярним гепарином (еноксатрином, далтепаріном і т.д.), позидими гепари-
нами (фундапаріном і т.д.), пероральними антикоагулянтами (варфарин, аліскабан, дабегатран і
т.д.), окрім специфічних обставин переходу на альтернативну антикоагулянтну терапію або
коли нефракціований гепарин призначається у дозах, необхідних для функціонування
відділків категорії центральної вені або артерій. Застосування печінки, які асоціюються
з коагулопатією та клінічно значущим ризиком розвитку кровотеч, у тому числі широкі цир-
розні класу B та C (за класифікацією Child-Pugh). Для віком до 18 років. Період вагітності
до підняття грудного. **Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому:** Клініч. частота від
 $\geq 1/100$ до $1/10$ – анемія (включаючи відвідоку лабораторії параметри), запаморочення,
головний біль, зміни крововиливів (включаючи крововилив у кон'юнктиву), артеріальна гі-
пертензія, гематома, носова кровотеча, кровохаркання, кровотеча з яєць, шлунково-кишкові
кровотечі (включаючи ректальну кровотечу), біль у шлунково-кишковому тракті та жовті,
диспепсія, нудота, запор, діарея, блювотні режими, біль (включаючи несприятливі генералі-
зованого сугерія), висипання, екзема, шкіряні та підшкірні кроволивливі, біль у кінців-
ках, ургентальні кровотечі (включаючи гематурію і меноррагію), порушення функції нирок
(включаючи підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові),
гемія, периферичний набряк, загальне погіршення самопочуття та зниження активності
(включаючи втомированість та астено), підвищення рівня трансаміназ, постгостродна
кровотеча (включаючи постгостродну анемію та кровотечу з рани), скорочення з рани.
Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного
застосування лікарського засобу. **Особливості застосування/Застереження:** Упродовж
періоду лікування рекомендується здійснювати клінічний нагляд, що відображає практик
застосування антикоагулянтів. Ризик розвитку кровотеч. Як і при застосуванні інших анти-
коагулянтів, пацієнт, який приймає Ксарелто®, слід перебувати під ретельним наглядом
для виявлення ознак кровотечі. Рекомендується з обережністю застосовувати препарат
при захворюваннях, що супроводжуються підвищеним ризиком розвитку кровотеч. У
випадку серйозної кровотечі застосування Ксарелто® слід припинити. **Дозування. Профі-**
лактика інсульту та системної емболії. Рекомендується призначати по 1 таблетці Ксарел-
то® 20 мг 1 раз на добу, у разі доз такої ж максимальної рекомендованої дози. Лікування
препаратом Ксарелто® слід проводити протягом тривалого часу за умови, що користь від
профілактики інсульту та системної емболії переважає ризик розвитку кровотеч. У випадку
пропуску прийому таблетки пацієнту слід прийняти Ксарелто® негайно і наступного дня
продовжити лікування із прийомом 1 раз на добу згідно рекомендованого дозування.
Не слід приймати подвійну дозу у той самий день, щоб компенсувати пропущену таб-
летку.

ку. Лікування ТГВ, ПЕЛ та профілактика рецидивів ТГВ і ПЕЛ. Протягом перших 3 тижнів
для лікування гострого ТГВ і ПЕЛ рекомендується призначати по 1 таблетці Ксарелто®
15 мг двічі на добу після чого – по 20 мг Ксарелто® 1 раз на добу для тривалого лікування.
І профілактику рецидивів ТГВ та ПЕЛ згідно наведеного режиму застосування препарату.

	Режим дозування	Максимальна добова доза
1-21 день	15 мг двічі на добу	30 мг
22 день і далі	20 мг один раз на добу	20 мг

Тривалість лікування визначається індивідуально після ретельної оцінки користі від за-
стосування та потенційного ризику розвитку кровотеч. Рішення про короткотривалу
терапію (примайний протягом 3 місяців) приймається, виходячи з наявності тимчасових
факторів ризику (наприклад, нещодавно перенесена операція, травма, іммобілізація), а
стосовно довготривалої – на підставі стійких факторів ризику або ідеального ТГВ чи
ПЕЛ. У разі пропуску таблетки Ксарелто® по 15 мг під час лікування по 15 мг препарату
двічі на добу (1-21 день) пацієнт повинен негайно прийняти дозу Ксарелто®, щоб забез-
печити прийом 30 мг Ксарелто® на добу. У цьому випадку можна прийняти одночасно 2
таблетки по 15 мг. Наступного дня слід продовжити звичайний режим по 15 мг двічі на
добу, як рекомендовано. У випадку пропуску прийому таблетки під час режиму лікування
однієї раз на добу (22 день і далі) пацієнту слід прийняти Ксарелто® негайно і наступного
дня продовжити лікування із прийомом 1 раз на добу згідно рекомендованого дозу-
вання. Не слід приймати подвійну дозу у той самий день, щоб компенсувати пропущену
таблетку. **Спосіб застосування.** Для перорального застосування. Таблетки слід вживати
під час їди. Для пацієнтів, які не можуть приймати проковтнути шлунок, препарат Ксарел-
то® може бути подрібнений та змішаний з водою або іншою їмко їмко консистенції, такою
як йогурт, мед, безалкогольний перед прийомом перорально. Після призначення
пацієнту таблеток Ксарелто® 15 мг чи 20 мг у подвійному стані препарат у вказано-
му вигляді необхідно приймати у безалкогольному зв'язку з вживанням їжі. Таблетки
Ксарелто® у подрібненому вигляді можуть бути введені через шлунковий зонд.
Правила розпакування. Зонду у шлунку має бути переварено перед введенням Ксарел-
то®. Подрібнені таблетки слід вводити з невеликою кількістю води через
шлунковий зонд, після чого зонд слід промити водою. Після призначення пацієн-
ту таблеток Ксарелто® 15 мг або 20 мг у подвійному стані, препарат у вказано-
му вигляді необхідно ввести через зонд, одразу після інтального харчування.
Категорія лікування: Зарегістровано. Залишок фарми АГМ, Мінск, Білорусія, 170-178, 13342,
Берлін, Німеччина. **Дата останнього перегляду інструкції:** 24.02.2016.

* Під варком «докази та досвід» маються на увазі результати досліджень ROCKET AF та
XANTUS.

У дослідженні ROCKET AF для пацієнтів із помірно нирковою недостатністю середнього
ступеня (Кірк 30-49 мл/хв) доза Ксарелто® становила 15 мг.

Література:
1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial
fibrillation. N Engl J Med 2011; 2: Tamayo et al: Bleeding in rivaroxaban users with AF. Clin
Cardiol. 38, 63-68 (2015); 3. A. John Cannm et al. XANTUS: a real-world, prospective,
observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial
fibrillation. European Heart Journal 2015; doi:10.1093/eurh; 4. Keith A.A. Fox. Prevention of stroke
and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular
atrial fibrillation and moderate renal impairment. European Heart Journal (2011) 32, 2387-2394

ТОВ «Байєр»: 04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б. Тел.: (044) 220-33-00; факс: 220-33-01. www.bayer.ua