



Антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП: современные возможности повышения эффективности и безопасности

Фибрилляция предсердий (ФП) и ее частое осложнение – инсульт – ежегодно приводят к инвалидизации большого количества пациентов во всем мире. В связи с этим вопросы усовершенствования антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений приобретают особое значение. Более полувек стандартом оказания помощи таким больным являлась терапия непрямими антикоагулянтами, сопряженная со многими ограничениями. О современных стандартах антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и новых возможностях, связанных с появлением нового антикоагулянта ривароксабана, рассказывают ведущие специалисты Украины в области кардиологии.

Заведующий отделом аритмий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев:



— Согласно данным популяционных исследований, проведенных сотрудниками нашего центра, распространенность ФП среди городского населения трудоспособного возраста (от 20 до 64 лет) в Украине составляет 2,4%, при этом наиболее высокие показатели характерны для самых старших возрастных подгрупп. Известно, что ФП является серьезным фактором риска развития инсульта, степень которого, а также целесообразность проведения длительной профилактической антиромботической терапии зависят от наличия дополнительных факторов риска. На протяжении последних четырех лет (после выхода европейских рекомендаций по ведению пациентов с ФП, 2006) степень этого риска оценивалась по шкале CHADS₂, основанной на балльной системе, согласно которой наличие инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе соответствовало 2 баллам, тогда как наличие артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), недавно развившейся сердечной недостаточности (СН), а также возраст 75 лет и старше – 1 баллу. Величина риска 2 балла и более являлась основанием для назначения пероральных антикоагулянтов.

Вопросы, касающиеся оценки риска у пациентов с ФП и проведения антиромботической терапии, были рассмотрены в новых европейских рекомендациях по ведению пациентов с ФП, принятых в 2010 г. Балльная шкала была расширена путем включения таких дополнительных факторов риска, как заболевания сосудов и женский пол, оценивающихся в 1 балл. Кроме того, изменены возрастные границы, определяющие наличие риска. Согласно новой шкале CHADS₂-VASc возраст 65-74 года сегодня оценивается в 1 балл, тогда как 75 лет и старше – в 2 балла. Еще одним изменением, на которое следует обратить внимание, является уточнение тяжести дисфункции левого желудочка сердца (фракция выброса <40%), которая также соответствует 1 баллу (табл. 1).

Как и в предыдущих рекомендациях, наличие 2 баллов по шкале риска (один большой фактор риска или два малых) означает необходимость начала терапии пероральными антикоагулянтами.

Выбор между пероральными антикоагулянтами или ацетилсалициловой

кислотой (АСК) в дозе 75-325 мг/сут осуществляется врачом в случае, если пациенту с ФП имеет 1 балл по шкале CHADS₂-VASc; отсутствие дополнительных факторов риска может служить основанием для того, чтобы ограничиться ежедневным приемом АСК (табл. 2).

Выбор среди различных препаратов АСК, с целью проведения длительной антиромботической терапии следует делать в пользу кишечнорастворимых форм. Так, Аспирин Кардио оригинальный препарат в кишечнорастворимой оболочке, специально создан для длительного применения и защиты слизистой оболочки желудка от раздражающего действия АСК. Это повышает приверженность пациентов терапии, а наличие календарной упаковки позволяет улучшить контроль за выполнением назначения врача.

! Перед назначением антикоагулянтной терапии следует оценить риск кровотечений.

Для этого в новом документе предложена балльная шкала HAS-BLED, в которой к критериям риска относятся АГ (повышение систолического АД >160 мм рт. ст.), нарушение почечной или печеночной функции (наличие хронического диализа, необходимость в трансплантации или уровень креатинина >200 мкмоль/л), инсульт или кровотечение в анамнезе, лабильное международное нормализованное отношение (МНО) (непостоянные/высокие значения МНО или МНО, которое находится в терапевтическом диапазоне незначительное время (>60%

времени), преклонный возраст, алкогольная зависимость, а также сопутствующий прием антиромботических или нестероидных противовоспалительных препаратов. Следует понимать, что шкала HAS-BLED предназначена не для оценки целесообразности назначения антиромботической терапии, а для определения риска геморрагических осложнений у пациентов с ФП и решения вопроса о необходимости более частого контроля показателей свертывающей системы крови после начала приема антагонистов витамина К или АСК.

! Согласно современным рекомендациям антикоагулянтная терапия назначается пациентам с ФП независимо от метода восстановления синусового ритма (электрический или фармакологический).

При пароксизмах, продолжающихся более 48 ч (или неизвестной продолжительности), прием антикоагулянтов рекомендован в течение 3-4 нед до и после кардиоверсии. Острая ФП с симптомами нестабильной гемодинамики в результате стенокардии, инфаркта миокарда, шока, отека легких является показанием для проведения безотлагательной кардиоверсии без длительной антикоагулянтной терапии. В этих случаях и при отсутствии противопоказаний необходимо болюсное введение антикоагулянтов (в этом случае более предпочтительно применение низкомолекулярных гепаринов).

В Украине для проведения длительной антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП долгое время применяли пероральный непрямой антикоагулянт

варфарин. Проблемы использования этого препарата хорошо известны. Прежде всего они касаются трудностей, связанных с достижением его терапевтической дозировки в процессе лечения. Это объясняется многими факторами, в том числе разной чувствительностью к этому антикоагулянту, обусловленной генным полиморфизмом. Не менее распространенными являются и проблемы поддержания мониторинга МНО в условиях ограниченных возможностей наших лабораторий. Определенную проблему представляет взаимодействие варфарина с некоторыми препаратами и пищевыми продуктами, которые метаболизируются системой цитохромов CYP. Так, амиодарон, триметоприм/сульфаметоксазол и метронидазол способны потенцировать антикоагулянтное действие варфарина. Такой же эффект могут оказывать и некоторые пищевые продукты, например клюквенный и грейпфрутовый соки, тогда как употребление пищи, богатой витамином К (капуста, шпинат, зеленый чай), иногда способствует определенной резистентности к терапии варфарином. Это обуславливает неустойчивый антикоагулянтный ответ на терапию варфарином и необходимость постоянного контроля и коррекции его дозы, что крайне трудно осуществлять в реальной клинической практике. Побочные реакции, наиболее частой из которых является повышенная кровоточивость, также осложняют лечение этим антикоагулянтом, особенно у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Заведующая кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Вера Иосифовна Целуйко:



— Следует отметить, что в предыдущих рекомендациях по ведению пациентов с ФП была сделана попытка ограничить целевое значение МНО до 1,8-2,5 у пациентов с высоким риском кровотечений с целью проведения первичной профилактики инсульта и системной тромбоэмболии. Однако после получения данных о двукратном увеличении риска развития инсульта при МНО 1,5-2,0 в последнем руководстве достижение значения этого показателя <2,0 не рекомендуются.

! Целевым уровнем МНО остается на сегодня 2,5-3,0, поскольку в популяционных исследованиях доказана его безопасность в отношении риска развития внутричерепных кровотечений и тромбоэмболических осложнений.

Прием варфарина без надлежащего лабораторного мониторинга всегда

Таблица 1. Риск тромбоэмболий при ФП неклапанной этиологии по шкале CHA₂DS₂-VASc (2010)

Фактор риска	Баллы
Застойная сердечная недостаточность/дисфункция ЛЖ (ФВ <40%)	1
Гипертензия	1
Возраст ≥75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт/ТИА/тромбоэмболии	2
Заболевания сосудов	1
Возраст 65-74 лет	1
Пол (женский пол)	1

Таблица 2. Подходы к профилактике тромбоза у пациентов с ФП в зависимости от оценки риска по шкале CHA₂DS₂-VASc (2010)

Один «большой» или ≥2 «клинически небольших» фактора риска	≥2	Пероральная антикоагулянтная терапия
Один «клинически небольшой» фактор риска	1	Пероральная антикоагулянтная терапия или аспирин 75-325 мг ежедневно
Нет факторов риска	0	АСК 75-325 мг ежедневно

сопряжен с высоким риском развития вышеуказанных событий, поэтому контроль МНО является обязательным.

Однако в рутинной врачебной практике, по данным зарубежных авторов, рекомендованный уровень МНО при приеме варфарина в терапевтической дозе обеспечивается только в 37% случаев. В клинических исследованиях эти показатели несколько лучше: поддержание МНО в диапазоне от 2 до 3 составляет 60-66%. Это достигается благодаря тщательному подбору дозы варфарина в начале терапии, ежемесячному контролю МНО и повторному титрованию препарата в случае отклонений лабораторных показателей. Высокая вариабельность доз варфарина и колебаний МНО даже у одного пациента обусловлена наличием многочисленных факторов, влияющих на эффективность препарата в сторону как повышения, так и снижения. В связи с этим терапия варфарином и приверженность к ней действительно представляют серьезную клиническую проблему. Ее изучению посвящалось исследование, проведенное сотрудниками нашей кафедры, в ходе которого были проанализированы 324 истории болезни пациентов с разными формами ФП с целью оценки распространенности факторов риска развития тромбоэмболических осложнений и адекватности антикоагулянтной терапии у данной категории больных.

Согласно результатам анализа у 47% пациентов, принимавших варфарин, не было строгих показаний к приему препарата (риск по шкале CHADS₂ <2 баллов), в то же время пациенты высокого риска не получали адекватную терапию антикоагулянтами. Кроме того, определение МНО проводилось менее чем у половины больных, получавших этот препарат по показаниям. Но даже в этом случае контроль МНО носил разовый характер и не являлся основой для подбора оптимальной дозы варфарина.

В связи с этим определить такой фактор риска кровотечений, как лабильность МНО, по историям болезни не представлялось возможным.

Результаты проведенного анализа показали, что длительное применение варфарина в клинической практике не сопровождается адекватным лабораторным контролем. Ограниченные возможности в отношении определения МНО при приеме варфарина часто являются причиной отказа врачей от использования препарата. Таким образом, даже наличие четких рекомендаций, базирующихся на положительных результатах клинических исследований, не гарантирует их широкого внедрения в практическое здравоохранение и большое количество больных, которые могли бы избежать инсульта или смерти, не получают адекватную длительную антикоагулянтную терапию. Решить эту проблему можно только при условии доступности методов лабораторного контроля или путем применения новых пероральных антикоагулянтов, не требующих лабораторного контроля.

! Появление ривароксабана – нового таблетированного антикоагулянта, прямого ингибитора фактора Ха, лишенного недостатков варфарина и доказавшего более высокую эффективность при более низком риске внутричерепного кровоизлияния и в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП в клинических исследованиях, – стало важным шагом на пути к оптимизации антикоагулянтной терапии у больных данной категории.

Руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко:



– Сравнение эффективности и безопасности ривароксабана и варфарина было проведено в ходе исследования ROCKET AF – самого крупного рандомизированного двойного слепого исследования по профилактике инсульта у пациентов с неклапанной ФП, охватившего 14 264 пациента. Одной из предпосылок проведения этого и других исследований, посвященных изучению эффектов новых антикоагулянтов, явилось предупреждение FDA, сделанное в 2006 г., о недостаточном охвате антитромботическим лечением пациентов с неклапанной ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений. Низкая частота назначения антикоагулянтов была связана с опасением врачей и пациентов по поводу побочных эффектов данного вида терапии, а также с необходимостью осуществления постоянного лабораторного мониторинга при использовании непрямых антикоагулянтов.

За прошедший период был проведен ряд клинических исследований с применением новых пероральных антикоагулянтов, среди которых особый интерес вызывает исследование ROCKET AF. Особенностью этого исследования является то, что в него были включены пациенты высокого риска (согласно оценке по шкале CHADS₂ степень риска развития тромбоэмболических событий составляла в среднем 3,48 балла). Это очень значимый момент с точки зрения важности применения ривароксабана у пациентов с ФП, у которых, как правило, высокий ишемический риск тесно связан с высоким геморрагическим риском. Отмечу, что в исследовании RE-LY, где изучалась эффективность и безопасность другого современного перорального антикоагулянта – прямого блокатора тромбина дабигатрана этексилата у пациентов с ФП, средняя величина риска у пациентов по шкале CHADS₂ была немногим выше 2 баллов.

Согласно результатам исследования ROCKET AF, представленным в ноябре текущего года на конгрессе Американской ассоциации сердца, по основной конечной точке эффективности ривароксабана в дозе 20 мг (или 15 мг/сут для пациентов с нарушением функции почек средней тяжести) продемонстрировал преимущества по сравнению с варфарином, применяемом в скорректированной дозе, обеспечив снижение относительного риска развития инсульта и системной тромбоэмболии без вовлечения ЦНС на 21%. Положительный терапевтический эффект ривароксабана не требовал лабораторного мониторинга, что является важным аргументом в пользу использования нового антикоагулянта в нашей стране в условиях ограниченных возможностей контроля МНО.

Еще одним значимым результатом является существенно меньшая частота случаев развития одного из наиболее тяжелых видов инсульта – геморрагического – в группе ривароксабана. При лечении ривароксабаном также наблюдалось меньшее количество случаев инфаркта миокарда и снижение общей смертности.

Что касается безопасности ривароксабана, то лучшая антикоагулянтная защита пациентов, обеспечиваемая этим препаратом, не ассоциировалась с повышением частоты возникновения кровотечений. По главному показателю безопасности – частоте больших и клинически значимых малых кровотечений – ривароксабан показал схожие с варфарином результаты. Частота больших кровотечений также была сопоставима в группах ривароксабана и варфарина. Важно отметить, что у пациентов, принимавших ривароксабан, реже наблюдались внутричерепное кровоизлияние, кровотечение в жизненно важный орган и смерть в связи с кровотечением, чем у больных, которые получали варфарин.

! Появление на рынке нового эффективного и безопасного антикоагулянта, удобного в использовании, имеет большое значение для врачей отделений реанимации и интенсивной терапии, которые сегодня должны придерживаться тактики ведения пациентов, направленной не только на улучшение ближайших исходов, но и на оптимизацию отдаленных результатов лечения.

Известно, что большое значение в этом отношении имеет правильный выбор препарата уже на первом этапе терапии.

Украинские клинические центры внесли в исследование ROCKET достаточно весомый вклад, включив в него более 1000 пациентов с ФП. Благодаря этому врачи, участвовавшие в исследовании, расширили свой опыт применения антикоагулянтов у пациентов с ФП, а пациенты убедились в наличии возможностей безопасной профилактики серьезных тромбоэмболических осложнений.

Доктор медицинских наук, профессор Днепропетровской государственной медицинской академии Елена Акиндиновна Коваль:



– В исследовании ROCKET AF приняли участие пациенты нашего центра. При этом очень тщательно взвешивались индивидуальные противопоказания к антикоагулянтной терапии, в связи с чем два пациента не были включены из-за наличия клинически значимой анемии. Исследование предполагало участие пациентов, ежедневно встречающихся в нашей кардиологической практике, – это больные старше 18 лет с неклапанной ФП, которая наблюдалась в более 80% случаев. Нарушение ритма должно было быть задокументировано ЭКГ в течение месяца до включения, обязательным являлось наличие медицинских данных о существовании ФП в течение предшествующего года; также включались пациенты с ФП, диагностированной впервые, у которых не планировалась кардиоверсия. Такие критерии не случайны, так как позволяют подтвердить наличие постоянного высокого риска осложнений ФП вследствие ее сохранения длительное время. Это были пациенты с высоким риском повторных сердечно-сосудистых событий как осложнений гиперкоагуляционного статуса, перенесшие ишемический инсульт, транзиторную ишемическую атаку, разнообразные периферические тромбоэмболические осложнения, либо с двумя и

более факторами риска неблагоприятных сосудистых событий.

Обращает внимание тот факт, что из предварительно отобранных участников, которые согласно стандартной кардиологической практике должны были постоянно ежедневно принимать антикоагулянты, до включения в исследование варфарин принимали только пять пациентов, из них четверо – после предшествующих тромботических осложнений.

Таким образом, жизненно необходимое антикоагулянтное лечение не получали более 80% пациентов. При этом у всех больных, принимавших варфарин, исходное МНО было меньше 2 вместо рекомендованного 2-3 для осуществления эффективной антикоагуляции.

Отмечу, что низкая приверженность пациентов к терапии варфарином подтверждается и нашим практическим опытом. Часто больные даже после перенесенных серьезных тромбоэмболических событий самостоятельно прерывают лечение антикоагулянтами из-за незначительных побочных эффектов, например кровоточивости десен, что свидетельствует о недостаточно активной работе врачей в направлении повышения приверженности пациентов высокого риска к антитромботической терапии.

Тщательный отбор пациентов для назначения антикоагулянтной терапии и строгое соблюдение всех рекомендаций по обеспечению ее безопасности в ходе исследования ROCKET AF способствовали низкой частоте осложнений при проведении исследования в нашем центре. Это дает нам основание утверждать, что активная антикоагулянтная терапия у таких больных является приемлемой и достаточно безопасной.

! Даже эти незначительные по объему, но точно отражающие ситуацию в целом примеры демонстрируют, что сегодня существует жизненно важная потребность в активизации антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, а также у всех кардиологических и сосудистых больных с высоким риском тромбоэмболических осложнений. Эту проблему невозможно преодолеть только с помощью непрямых антикоагулянтов, несмотря на их большую доступность.

Представитель нового поколения препаратов для постоянного перорального применения ривароксабан уже успешно зарекомендовал себя не только в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с ФП в исследовании ROCKET, но и при использовании у больных с осложненным и неосложненным тромбозом глубоких вен (исследования EINSTEIN PE, EINSTEIN DVT), а также в качестве компонента длительной антикоагулянтной терапии у больных с острым коронарным синдромом и высоким риском последующих кардиоваскулярных событий (ATLAS TIMI 48).

Надеемся, что с появлением ривароксабана возможности длительной, эффективной и безопасной терапии антикоагулянтами для многих тяжелых кардиологических больных существенно расширятся – для этого есть все объективные основания.

Ривароксабан зарегистрирован в Украине под брендовым названием Ксарелто. Показанием к применению Ксарелто (в дозе 10 мг 1 раз в сутки) является профилактика ВТЭ после обширных ортопедических операций на нижних конечностях.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

39