

# Перспективы тромбопрофилактики у пациентов высокого риска в кардиологической практике

**Профилактика тромбоэмболических осложнений (ТЭО) является одной из приоритетных задач современной медицины. Эта проблема относится к очень сложным и имеет глобальный характер. В кардиологии наиболее частой причиной тромбоэмболий является фибрилляция предсердий (ФП). Учитывая, что среди пациентов с ФП достаточно большой процент составляют люди трудоспособного возраста, ограничение профессиональной активности и социальная дезадаптация в течение длительного времени, ассоциированные с ТЭО, обуславливают значимые экономические потери. Однако на практике вопросам тромбопрофилактики при ФП пока уделяется недостаточно внимания.**

На протяжении последних 10 лет были разработаны и исследованы препараты, способные существенно снизить частоту тромбоэмболий. Зарегистрированный в Украине инновационный препарат Ксарелто (ривароксабан) уже в течение года применяется для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у больных ФП, а также для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ), профилактики рецидивирующего ТГВ и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

В марте в г. Ялте состоялась научная конференция, в рамках которой обсуждались актуальные вопросы, в том числе принципы проведения тромбопрофилактики у кардиологических больных, в аспекте появления новых препаратов, способных кардинально изменить подходы к лечению и профилактике ТЭО.

О перспективах профилактики ишемического инсульта (ИИ) у пациентов с неклапанной ФП рассказала ассистент кафедры неврологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, кандидат медицинских наук Марина Анатольевна Трещинская.



— Цереброваскулярная патология является основной причиной в структуре смертности населения во всем мире. Как известно, данная группа заболеваний включает в себя хронические и острые состояния, исходом которых часто становятся смерть или инвалидизация. Приблизительно 90% пациентов, перенесших инсульт, остаются инвалидами, при этом больные не могут продолжать свою социальную и трудовую деятельность и теряют способность к самообслуживанию.

Инсульты являются гетерогенными заболеваниями и в отличие от инфаркта миокарда (ИМ) могут иметь как ишемическую, так и геморрагическую этиологию. Как правило, количество геморрагических инсультов (ГИ) в несколько раз меньше по сравнению с ишемическими (85% случаев), однако при неправильном или неадекватном ведении

пациента ИИ в последующем может трансформироваться в геморрагический с более серьезными последствиями.

Несмотря на большую долю ИИ, только 25% из них обусловлены атеросклеротическими изменениями сосудов. Такой тип инсульта называют атеротромботическим и к нему применяют те же методы лечения, что и при ИМ. К другим подтипам ИИ относят лакунарный инсульт (20-25% случаев), ведущим фактором возникновения которого является неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ); криптогенный инсульт (20-25% случаев), причины которого установить достаточно сложно; кардиогенный инсульт (25%), к возникновению которого приводит в первую очередь кардиальная патология. Более 20 сердечно-сосудистых заболеваний могут обусловить повышение риска развития ИИ, однако в половине случаев основной его причиной выступает мерцательная аритмия.

Аспирин в низких дозах (81-100 мг/сут) рекомендовано принимать женщинам старше 45 лет без факторов риска, но его профилактический эффект является минимальным. Аспирин в дозе 100 мг через день или 81 мг каждый день назначают для первичной профилактики инсульта у женщин из группы высокого риска. У мужчин прием аспирина продемонстрировал способность снижать риск ИМ, но не инсульта. Другие антитромбоцитарные препараты не рекомендованы для первичной профилактики инсульта. Низкие дозы аспирина для уменьшения риска инсульта рекомендуются назначать больным с асимптомным стенозом внутренней сонной артерии более 50%.

У молодых людей с ФП при отсутствии других факторов риска в качестве профилактического средства можно назначить только аспирин. Рекомендованная дозировка аспирина в данном случае составляет 81-325 мг. Пациентов в возрасте 65-70 лет при отсутствии факторов риска трудно отнести к группам как высокого, так и низкого риска; в рекомендациях для первичной профилактики инсульта у таких пациентов предлагается прием или аспирина, или перорального антикоагулянта.

В первичной профилактике из антитромбоцитарных препаратов используется только аспирин, другие лекарственные средства из этой группы не применяются. Его эффективность выше при применении специальных форм (например, с кишечнорастворимой оболочкой), так как длительный прием данного препарата может вызывать появление нарушений со стороны пищеварительной системы, что значительно снижает приверженность пациента к лечению. По данным исследования, проведенного в Германии, прием Аспирина Кардио в кишечнорастворимой оболочке более значимо по сравнению с обычной формой аспирина снижал количество побочных эффектов со стороны ЖКТ (рис. 1).

В острой фазе инсульта также назначают только аспирин (в дозировке 300-325 мг). Результаты двух масштабных рандомизированных слепых исследований продемонстрировали его эффективность и безопасность при назначении в первые 48 ч после перенесенного инсульта — в абсолютных цифрах это означало дополнительно 13 выживших и независимых пациентов на каждую 1000 пролеченных больных. Более того, данная терапия увеличивала отношение шансов благоприятного исхода: дополнительно у 10 пациентов наблюдалось полное восстановление на каждую 1000 пролеченных пациентов. Антиагрегантная терапия приводила к небольшому, но достоверному увеличению количества симптомных внутримозговых кровоизлияний (дополнительно у 2 пациентов на 1000 пролеченных), однако польза от ее проведения значительно превышала

риски. В ряде исследований было показано, что даже при ошибочной постановке диагноза и дальнейшем развитии ГИ назначение аспирина не является ошибкой, так как не влияет на исходы. Аспирин не является альтернативой для проведения тромболитической терапии, его назначают через 24 ч после проведения тромболитической. Терапию клопидогрелем не назначают в остром периоде: пациенты могут ее получать только по рекомендации кардиолога, поскольку как она значимо увеличивает риск развития внутримозговых кровоизлияний.

Вторичная профилактика предполагает более широкий спектр использования антитромбоцитарных препаратов, включая комбинации аспирина и клопидогреля по кардиологическим показаниям. Обязательно назначают прием антикоагулянтных или антитромбоцитарных средств. При кардиологическом инсульте необходимо применять пероральные антикоагулянты, и только в случае невозможности их приема — аспирин. Временных промежутков для назначения оральных антикоагулянтов в настоящее время не выделяют. В первую очередь это зависит от тяжести инсульта: чем тяжелее течение, тем больше необходимо повременить с их назначением. В случае малого инсульта или ТИА пациентам с ФП безотлагательно назначают пероральный антикоагулянт. При отказе от приема пероральных антикоагулянтов по каким-либо причинам назначают аспирин в виде монотерапии.

Таким образом, для профилактики инсульта используются 2 группы препаратов: пероральные антикоагулянты и антитромбоцитарные препараты (аспирин). Из первой группы варфарин снижает риск возникновения повторного инсульта на 62% по сравнению с плацебо. Однако прием варфарина ассоциируется с большим количеством осложнений, что ограничивает его широкое применение.

Данный факт и стал предпосылкой к созданию новых препаратов, способных стать достойной альтернативой варфарину. Препаратом, продемонстрировавшим высокую эффективность у пациентов с повышенным риском развития инсульта, является ривароксабан. Особенно хорошо зарекомендовал себя данный препарат в группах пациентов пожилого возраста и у лиц, перенесших инсульт и ТИА. При ФП назначение ривароксабана имеет значительные преимущества перед варфарином в профилактике возникновения инсульта.

Доцент кафедры госпитальной терапии № 2 Днепропетровской государственной медицинской академии, кандидат медицинских наук Алексей Александрович Ханюков в докладе

«Инновационные методы профилактики инсульта у пациентов с ФП» остановился на современных методах профилактики ТЭО у больных с ФП.



— В настоящее время обнародованы результаты многих испытаний, посвященных изучению эффективности ривароксабана. В одном из них — исследовании ROCKET AF — оценивали профилактическое влияние ривароксабана в отношении профилактики инсультов у пациентов с ФП. ROCKET AF — многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое контролируемое клиническое исследование, проводимое с целью оценки эффективности и безопасности ривароксабана по сравнению с таковой варфарина в предупреждении инсульта и артериальной эмболии у больных с неклапанной ФП и наличием двух и более факторов риска инсульта. Пациентов рандомизировали для получения одного из режимов лечения: прием ривароксабана перорально в дозе 20 мг 1 р/сут (15 мг 1 р/сут у больных с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин) + перорально плацебо варфарина 1 р/сут с симуляцией титрации до достижения целевого показателя международного нормализованного отношения (МНО) 2,5 (2,0-3,0); варфарина перорально 1 р/сут с титрацией до достижения целевого МНО 2,5 (2,0-3,0) + перорально плацебо ривароксабана 1 р/сут. Целью исследования было продемонстрировать, что ривароксабан не уступает варфарину в скорректированной дозе в профилактике тромбоэмболических событий у пациентов с неклапанной ФП. Первичная конечная точка эффективности включала инсульт и системную тромбоэмболию. Вторичные конечные точки эффективности включали инсульт, системную тромбоэмболию, смерть от любых причин, смерть от сосудистых причин и ИМ. Также оценивалась безопасность терапии.

По основной конечной точке эффективности ривароксабан продемонстрировал преимущества по сравнению с варфарином, применяемом в скорректированной дозе, обеспечив снижение относительного риска развития инсульта и системной тромбоэмболии (рис. 2). При этом нет необходимости в постоянном контроле МНО, что значительно облегчает задачу практического врача и позволяет более широко использовать антикоагулянтную терапию с профилактической целью. Что касается безопасности,

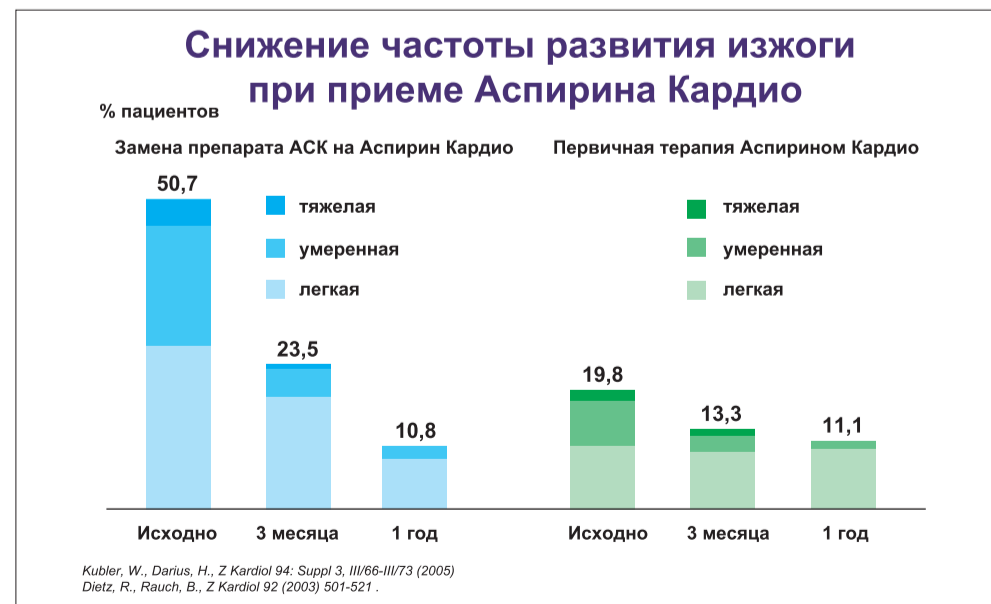


Рис. 1.

переносимость ривароксабана была значительно лучше в сравнении с таковой варфарина.

Так как применение антикоагулянтов в клинической практике связано с большой вероятностью развития фатальных кровотечений, оценивали частоту серьезных и клинически значимых небольших кровотечений. Оказалось, что при применении ривароксабана риск фатальных кровотечений на 50% меньше по сравнению с таковым при приеме варфарина (рис. 3). Профилактическое лечение ривароксабаном способствовало уменьшению количества случаев ИМ и снижению общей смертности.

Таким образом, ривароксабан (Ксарелто) у больных с ФП является рациональной альтернативой варфарину в отношении профилактики инсультов, продемонстрировавшей высокую эффективность и хорошую переносимость и не требующей постоянного мониторинга МНО.

Клиническим аспектам антикоагулянтной терапии при ФП посвятил доклад профессор кафедры семейной медицины факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, доктор медицинских наук Андрей Владимирович Ягенский (г. Луцк).



— Для Украины проблема ФП не менее актуальна, чем для всего мира. Согласно статистическим данным (И.М. Горбась), распространенность данного состояния увеличивается с возрастом независимо от принадлеж-

ности к полу (например, у мужчин возрастает от 1,5% в 30-39 лет до 6,5% в 60-64 года). В женской популяции распространенность ФП повышается от 0,8% в 40-49 лет до 12,6% в 60-64 года. Наибольшая распространенность ФП (9,4%) регистрируется в возрастной группе 60-64 года.

Наиболее грозным осложнением ФП является ишемический инсульт, поэтому применение антитромботической терапии необходимо независимо от типа ФП. Согласно данным различных исследований, эффективность вторичной профилактики инсульта у больных с использованием варфарина составляла в среднем 64%, что является неоспоримым доказательством его пользы. При применении препарата на протяжении года в качестве первичной профилактики можно предупредить развитие 1 инсульта у 37 больных с ФП, а при его приеме с целью вторичной профилактики необходимо пролечить лишь 12 больных, чтобы избежать 1 инсульта.

В ходе исследования AFFIRM стратегия, направленная на сохранение синусового ритма (СР), не продемонстрировала преимуществ по сравнению со стратегией уменьшения частоты сердечных сокращений в сочетании с постоянной антикоагуляцией варфарином в отношении профилактики как ТЭО, так и смерти от всех причин. Кроме того, стратегия сохранения СР потребовала ошутимо большего количества госпитализаций пациентов и не сопровождалась улучшением их качества жизни. Таким образом, полученный результат указывает на необходимость проведения постоянной антикоагулянтной терапии (при использовании варфарина — с целевым показателем МНО 2-3) у всех больных с ФП высокого риска независимо от выбранной стратегии. Кроме того, в ряде других исследований было показано, что стратегия сохранения СР не улучшает прогноз по сравнению с больными, у которых СР не восстанавливался. Ранее существовало ошибочное мнение, что антикоагулянтная терапия должна проводиться только у пациентов с постоянной формой ФП. Однако на сегодня накоплена обширная доказательная база, подтверждающая необходимость проведения такого лечения у большинства больных пароксизмальной и персистирующей формами ФП.

Согласно современным рекомендациям при ФП и наличии факторов риска развития инсульта обязательно назначение антикоагулянтной терапии. Многие негативные

свойства варфарина ограничивают его применение у пациентов с ФП высокого риска. Данный препарат способен увеличивать частоту фатальных кровотечений, поэтому требуется постоянный контроль показателя МНО (на его результаты способны повлиять многие факторы, поэтому необходимо четко контролировать и следить за всеми этапами проведения лабораторного анализа, включая условия хранения и транспортировки проб крови).

Учитывая высокое содержание витамина К во многих пищевых продуктах, на фоне приема варфарина необходима коррекция пищевых привычек, что значительно снижает комплаенс. К негативным свойствам препарата также следует отнести медленное начало и медленное снижение действия, что создает трудности с планированием оперативных вмешательств. Кроме того, необходимо учитывать, что варфарин взаимодействует с другими препаратами, такими как дигоксин, амиодарон, верапамилом.

Согласно статистическим данным, полученным в США, варфарин получали лишь 35% пациентов с ФП, при этом только в 15% случаев был достигнут целевой уровень МНО. Сопоставимые статистические данные получены и в странах Европейского Союза. Ранее альтернативы антагонистам витамина К не существовало. В исследовании ACTIVE-W было показано, что на фоне комбинированного лечения с использованием аспирина и клопидогреля против варфарина эффективность профилактики была выше по сравнению только с аспирином, но значительно ниже, чем на варфарине.

В настоящее время на украинском рынке появился новый эффективный антикоагулянт — Ксарелто, обладающий благоприятным профилем безопасности, применяемый в стандартной дозе 20 мг 1 р/сут (15 мг для пациентов с нарушением функции почек) и не требующий постоянного лабораторного мониторинга. Эффективность препарата была продемонстрирована в исследовании ROCKET AF.

Чтобы понять, как воспользоваться существующими рекомендациями с целью профилактики ИИ у пациентов с ФП в реальной клинической ситуации, предлагаю разобрать ряд характерных клинических случаев.

**Клинический случай 1**

Пациент М., 43 года. Небольшое превышение массы тела, ИМТ 27 кг/м<sup>2</sup>. В анамнезе: 4 кратковременных эпизода ФП на протяжении года продолжительностью до 2 ч (ритм восстанавливался самостоятельно, однако последний эпизод длился около 40 ч и был купирован приемом амиодарона); указаний на наличие сердечно-сосудистых заболеваний, СД не выявлено. Нарушений со стороны щитовидной железы не обнаружено, уровень гормонов щитовидной железы в норме. Уровень артериального давления (АД) составил 120/60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 72/мин после восстановления ритма. Показатели ЭКГ в норме. Небольшое увеличение левого предсердия (ЛП) (43 мм), минимальная регургитация через митральный клапан 0-I ст. Был установлен диагноз: «Ишемическая болезнь сердца (ИБС), атеросклеротический кардиосклероз, ФП, персистирующая форма».

Риск цереброваскулярных событий по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — 0 баллов.

Профилактическое лечение антикоагулянтами и антиагрегантами не показано, поскольку факторы риска цереброваскулярных событий у данного пациента отсутствовали. Однако такому пациенту, на усмотрение доктора, возможно назначение аспирина с целью профилактики инсульта в дозе 81-325 мг.

**Клинический случай 2**

Пациентка Р., 57 лет. В анамнезе: перенесенный ИИ, артериальная гипертензия (АГ) на протяжении 2 лет, эпизоды учащенного сердцебиения, которые послужили поводом для дополнительного обследования.

Данные физического и лабораторного обследования: отмечается периодическое повышение уровня АД до 170/110 мм рт. ст.

На ЭхоКГ: небольшое увеличение ЛП (45 мм), фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) 61%, митральная регургитация 0-I ст. Липидный состав крови: холестерин 4,6 ммоль/л, липопротеины низкой плотности — 2,3 ммоль/л. ЭКГ: синусовый ритм, без изменений. На доплерографии гемодинамических сужений не определяется, комплекс интима-медиа не утолщен. Щитовидная железа без изменений, уровень гормонов щитовидной железы в норме. При холтеровском мониторинге определялись эпизоды ФП.

Ранее причину ИИ обнаружить не удалось, но, учитывая наличие эпизодов ФП, предполагалось, что именно они послужили основной причиной его развития.

В данном случае была показана профилактическая терапия антикоагулянтами, так как в анамнезе имеются данные о цереброваскулярном событии и жалобы на частые сердцебиения.

Пациентке был назначен варфарин, который она получает уже на протяжении одного года (МНО варьирует в пределах 1,8-2,8). С учетом удобства использования ривароксабана и отсутствия необходимости постоянного контроля МНО при его приеме в этой клинической ситуации указанный препарат может использоваться в качестве альтернативы варфарину (в последующем планируется перевести пациентку на прием этого антикоагулянта).

Также больной были назначены антигипертензивная (рамиприл) и антиаритмическая (амиодарон) терапия.

На фоне лечения уровень АД снизился до 140/90 мм рт. ст., жалобы на эпизоды учащенного сердцебиения исчезли; при проведении холтеровского мониторинга эпизоды ФП не обнаруживались.

**Клинический случай 3**

Пациент С., 66 лет, житель сельской местности.

В анамнезе: постоянная форма ФП на протяжении 5 лет, АГ — 8 лет, 3 ИИ и 2 ТИА за последние три года, сердечная недостаточность, стадия IIa, II класс по NYHA.

Данные обследования: отмечается когнитивная дисфункция, на ЭхоКГ — увеличение ЛП (49 мм), конечный диастолический размер ЛЖ — 60 мм.

Профилактическое лечение: 2 попытки назначения варфарина не увенчались успехом в силу трудностей контроля МНО. За 3 мес до момента возникновения последнего ИИ были назначены аспирин и клопидогрель, однако такая тактика не продемонстрировала эффективности.

С января 2012 г. больной получает терапию ривароксабаном (Ксарелто) в дозе 20 мг/сут. Лечение переносится хорошо, симптомы цереброваскулярных событий не наблюдаются.

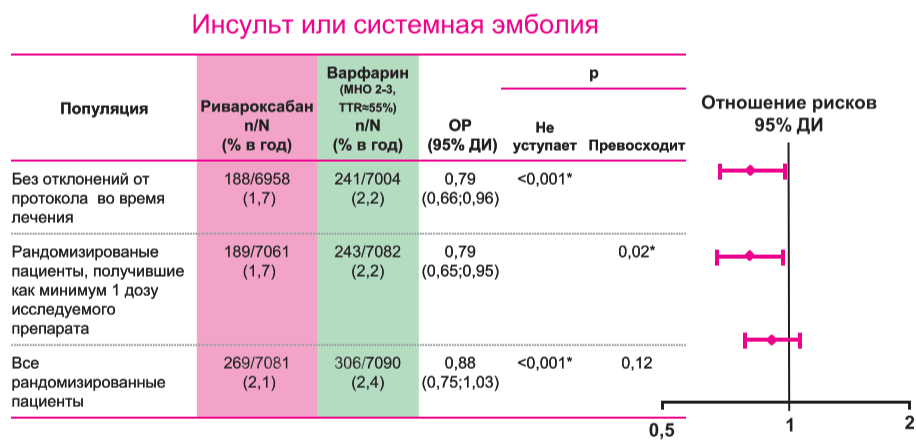
Ривароксабан следует с осторожностью назначать совместно с азоловыми антимикотиками, антитромбоцитарными и нестероидными противовоспалительными средствами; не изучено до конца его взаимодействие с сердечными гликозидами и антагонистами. При переходе с терапии варфарином на ривароксабан следует определить показатель МНО (при значении показателя менее 3 уже на следующий день можно использовать ривароксабан в стандартной дозе).

Немаловажным фактом для дальнейшего успешного использования ривароксабана в кардиологии стали результаты исследования ATLAS ACS TIMI у пациентов со «свежим» острым коронарным синдромом (ОКС). Терапия с использованием ривароксабана 2,5 мг 2 р/сут достоверно снижала сердечно-сосудистую смертность (2,7 против 4,1%; p=0,002) и общую смертность (2,9 против 4,5%; p=0,002).

Такой результат позволяет говорить о том, что ривароксабан достоверно улучшает сердечно-сосудистый прогноз у пациентов со «свежим» ОКС и является одним из наиболее перспективных инновационных пероральных антикоагулянтов в кардиологии.

Подготовил Владимир Савченко

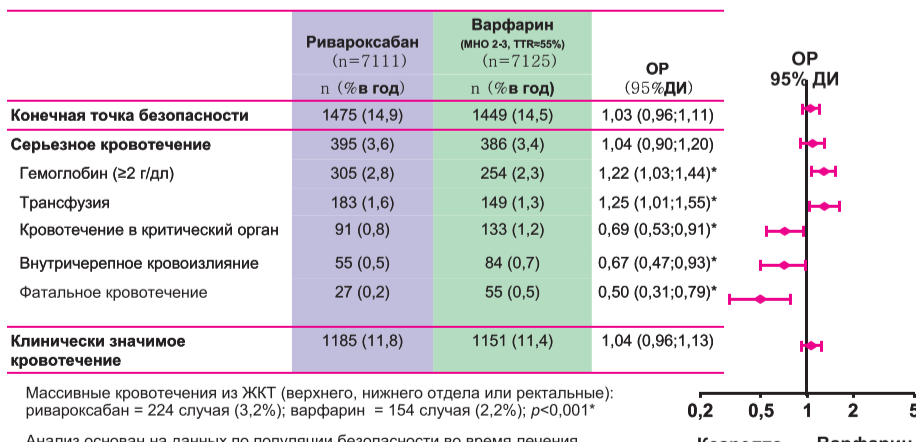
**ROCKET AF: анализ первичной точки**



\*статистически достоверно  
Patel et al. NEJM 2011, August 10th epub ahead of print

Рис. 2.

**ROCKET AF: кровотечения**



Массивные кровотечения из ЖКТ (верхнего, нижнего отдела или ректальные): ривароксабан = 224 случая (3,2%); варфарин = 154 случая (2,2%); p<0,001\*

Анализ основан на данных по популяции безопасности во время лечения

\*статистически достоверно  
Patel et al. NEJM 2011

Рис. 3.