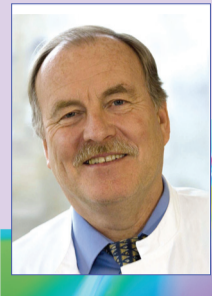


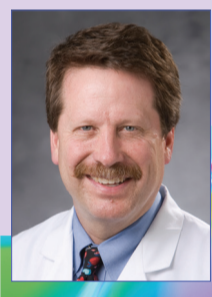
Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий: от исследований — к клинической практике

Сателлитный симпозиум, организованный Bayer Healthcare Pharma в рамках конгресса Европейского общества кардиологов (ESC-2012), 26 августа, г. Мюнхен, Германия



С приветственным словом к участникам мероприятия обратился заведующий кафедрой неврологии Университета Хайдельберга (Германия), профессор Вернер Хаке. Он отметил, что кардио- и цереброваскулярные заболевания тесно взаимосвязаны, поэтому ни один кардиологический конгресс не обходится без докладов, посвященных профилактике или лечению инсульта. Проблема

профилактики ишемического инсульта (ИИ) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) не является новой, однако недавно в распоряжение врачей поступили новые пероральные антикоагулянты, кардинальным образом изменившие подход к ведению таких больных. Как практикующий невролог, доктор В. Хаке ежедневно сталкивается с пациентами с тяжелым инсультом, которые имели установленный диагноз ФП, но по разным причинам не получали адекватной профилактики. По словам В. Хаке, в развитых странах мира примерно у 30% пациентов ИИ имеет кардиоэмболическую этиологию, в большинстве случаев связанную с ФП. В развивающихся странах ситуация еще более неутешительная: ожидается, что на протяжении следующих 20 лет количество случаев инсульта в этих государствах удвоится. Таким образом, проблема инсульта имеет огромную медицинскую, социальную и экономическую значимость. Ее решение в виде антагонистов витамина К (АВК) существует на протяжении многих лет, однако эти препараты по известным причинам используются недостаточно широко. Появление инновационных пероральных антикоагулянтов, лишенных недостатков АВК, позволит значительно увеличить количество пациентов с ФП, получающих эффективную антитромботическую терапию для профилактики инсульта.



Вице-канцлер по клиническим и трансляционным исследованиям Университета Дюка (г. Дарем, США), профессор Роберт М. Калифф рассказал о применении новых пероральных антикоагулянтов в профилактике инсульта при ФП.

По словам доктора Р.М. Калиффа, в настоящее время в США диагноз ФП установлен около 2,3 млн человек, и, согласно прогнозам, к 2050 г. эта цифра удвоится. Повышение распространенности ФП обусловлено прежде всего старением населения, так как возраст является одним из наиболее значимых факторов риска. Наличие ФП в 5 раз повышает риск ИИ. В свою очередь, ИИ у пациентов с ФП чаще вызывает тяжелые инвалидизирующие последствия и характеризуется более высоким риском рецидива и летального исхода. В 2010 г. прямые и непрямые затраты на ведение пациентов с инсультом в США достигли 74 млрд долларов.

Препараты группы АВК, несмотря на потенциальную эффективность в профилактике ФП, применяются ограниченно вследствие известных недостатков. Так, медленные начало и конец действия обуславливают наложение антикоагулянтного эффекта парентерального препарата и удлиняют подготовку к хирургическим вмешательствам. Метаболизм АВК зависит от генетических особенностей, из-за чего требуются индивидуальный подбор дозы и постоянное наблюдение. Наконец, вследствие узкого терапевтического окна и широких взаимодействий с продуктами питания и лекарственными препаратами пациенты, получающие АВК, нуждаются в постоянном лабораторном мониторинге и корректировке дозы.

Новые пероральные антикоагулянты, к которым относятся ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы фактора Ха ривароксабан и апиксабан, характеризуются быстрым началом действия и имеют предсказуемую фармакокинетику, благодаря чему могут назначаться в фиксированной дозе и не требуют рутинного контроля коагуляции. Отличительными особенностями дабигатрана являются низкая биодоступность и преобладающий почечный путь выведения; кроме того, в отличие от ривароксабана и апиксабана дабигатран представляет собой пролекарство.

Глобальной целью клинических исследований, в которых изучались новые антикоагулянты при ФП, было достичь максимального снижения риска тромбоза при минимальном риске кровотечений.

В исследовании RE-LY более высокая доза дабигатрана (150 мг) по эффективности превосходила варфарин, а более низкая доза (110 мг) — по крайней мере не уступала варфарину в профилактике инсульта. В то же время частота досрочного прекращения терапии была значительно выше в группах дабигатрана, в основном вследствие диспепсических побочных эффектов. Кроме того, дабигатран ассоциировался с повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений. Следует отметить существенный недостаток дизайна исследования RE-LY — открытый характер сравнения варфарина и дабигатрана.

В двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном исследовании ROCKET AF ривароксабан, назначаемый в фиксированной дозе, сравнивался с варфарином, доза которого титровалась для поддержания МНО в диапазоне 2,0-3,0. Участники исследования (n=14 тыс.), помимо ФП, имели инсульт, транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или системную эмболию в анамнезе либо ≥2 других факторов риска (сахарный диабет, сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, возраст ≥75 лет), т. е. относились к группе высокого риска тромбоземболии. В соответствии с полученными результатами ривароксабан по сравнению с варфарином во время лечения снижал риск первичной конечной точки (инсульт + системная эмболия) на 21%. Важно отметить, что на фоне приема ривароксабана наблюдалась достоверно более низкая частота кровотечений в жизненно важные органы и фатальных кровотечений.

Апиксабан у пациентов с ФП изучался в исследовании ARISTOTLE и продемонстрировал более высокую профилактическую эффективность по сравнению с таковой варфарина.

Следует отметить, что во всех трех исследованиях применение новых антикоагулянтов ассоциировалось со снижением общей смертности.

На основании результатов вышеуказанных исследований дабигатран, ривароксабан и апиксабан были включены в обновленное европейское руководство по ведению ФП (ESC, 2012). В США у пациентов с ФП применяются дабигатран и ривароксабан; апиксабан в настоящее время находится на рассмотрении в Управлении по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA).

В заключение профессор Р.М. Калифф напомнил, что исследования ROCKET AF, RE-LY и ARISTOTLE имели различный дизайн и в них участвовали разные популяции пациентов, поэтому сравнивать эффективность новых антикоагулянтов можно лишь косвенно. Тем не менее по способности предотвращать инсульт все эти препараты превосходили варфарин, и последний, очевидно, будет постепенно вытесняться из клинической практики.

Доклад профессора В. Хаке был посвящен применению новых антикоагулянтов во вторичной профилактике инсульта у пациентов с ФП.

Выступающий отметил, что неврологи обычно сталкиваются с совершенно иной категорией пациентов с ФП, чем кардиологи. В большинстве случаев это больные, уже перенесшие цереброваскулярную катастрофу, либо пациенты, у которых на фоне приема варфарина произошло внутричерепное кровоизлияние. Согласно эпидемиологическим данным и наблюдениям самого доктора В. Хаке, нарушение мозгового кровообращения ишемического генеза является мощнейшим фактором риска повторных ИИ, особенно в первые недели после первичного события.

В исследованиях, о которых рассказывал профессор Р.М. Калифф, предполагалось проведение ряда дополнительных анализов отдельных подгрупп пациентов, в частности больных, для которых профилактика была вторичной. При сравнительном изучении популяций этих исследований прежде всего обращает на себя внимание тот факт, что в ROCKET AF включались пациенты с более высоким тромботическим риском (средняя оценка по шкале CHADS₂ — 3,47 vs 2,1 в RE-LY и ARISTOTLE). Кроме того, в ROCKET AF пациенты, уже перенесшие ИИ/ТИА, составили 54,8% от общей популяции исследования, в то время как в RE-LY и ARISTOTLE таких больных было 20,1 и 19,4% соответственно.

Критерием включения в исследование RE-LY было наличие неклапанной ФП в сочетании как минимум с одним дополнительным фактором риска. Инсульт в анамнезе был у 12,5% пациентов, ТИА — у 9,2%; 1,7% участников перенесли оба состояния. Эта подгруппа отличалась от общей



популяции исследования более высокой оценкой по шкале CHADS₂ (1, 2 и ≥3 баллов имели 0, 10 и 90% пациентов vs 41, 41 и 18% в общей популяции соответственно).

Результаты по первичной и всем вторичным конечным точкам в подгруппе пациентов, получавших вторичную профилактику, статистически не отличались от результатов общей популяции исследования.

В исследовании ARISTOTLE были такие же критерии включения, как и в RE-LY. В анамнезе у 10% пациентов присутствовал инсульт, 5,2% — ТИА, 1,7% — оба состояния, 1,9% пациентов ранее перенесли мозговую ишемию неустойчивого типа. Распределение больных в соответствии с оценками по шкале CHADS₂ в целом соответствовало таковому в исследовании RE-LY. По влиянию на частоту инсульта / системной эмболии и конечные точки, характеризующие безопасность, апиксабан продемонстрировал сопоставимые результаты независимо от наличия инсульта/ТИА в анамнезе.

В исследовании ROCKET AF включали пациентов с неклапанной ФП, которые ранее перенесли инсульт, ТИА или экстракраниальную системную эмболию либо имели не менее 2 дополнительных факторов риска инсульта. Как уже отмечалось, инсульт/ТИА присутствовали в анамнезе почти у 55% пациентов. Средняя оценка по шкале CHADS₂ в подгруппе вторичной профилактики составила 4 балла.

В подгруппе пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе ривароксабан продемонстрировал снижение относительного риска комбинированной конечной точки (инсульт + системная тромбоземболия) на 13% по сравнению с варфарином, что соответствует результатам основного исследования ROCKET AF. Суммарный показатель частоты кровотечения был аналогичным в обеих группах, но случаи фатального кровотечения и внутричерепных кровоизлияний реже наблюдались у пациентов, принимающих ривароксабан. В целом в этой клинически сложной группе, нуждающейся в эффективной вторичной профилактике, отмечалось преимущество в соотношении польза/риск при использовании ривароксабана. Различия не достигли статистической значимости, так как анализ данной подгруппы не был нацелен на указанные конечные точки. В целом результаты анализа свидетельствуют о том, что ривароксабан может быть эффективной альтернативой варфарину в профилактике как первого инсульта, так и повторных.

Таким образом, невзирая на различия в клинических характеристиках пациентов, во всех трех исследованиях новые пероральные антикоагулянты обеспечивали снижение риска тромбоземболических событий при тенденции к более низкой частоте внутричерепных кровотечений. Несмотря на то что исследование ROCKET AF включало самую большую популяцию по вторичной профилактике и в нем участвовали пациенты с наиболее высоким тромботическим риском, в этом клиническом испытании отмечена относительно низкая частота тромбоземболических и геморагических событий.

Суммируя представленные данные, профессор В. Хаке подчеркнул, что новые пероральные антикоагулянты являются эффективной и безопасной альтернативой варфарину, в том числе в профилактике повторных инсультов у пациентов с ФП. Несомненными преимуществами этих препаратов являются отсутствие необходимости в рутинном лабораторном контроле показателей коагуляции, а также использование в стандартных фиксированных дозах.

С видеорепортажем симпозиума (на англ. языке) можно ознакомиться на <http://spo.escardio.org/SessionDetails.aspx?id=268499#UJDj2WdLDYU>

Подготовил **Алексей Терещенко**