

Революция в профилактике тромбозмболических осложнений у пациентов с ОКС и ФП: от исследований — к реальной клинической практике

Вопросы, связанные с усовершенствованием антитромботической терапии, актуальны для многих сфер кардиологии, поэтому инновации в области создания антитромботических препаратов привлекают внимание клинических кардиологов, аритмологов, интервенционистов и кардиохирургов. Именно эти специалисты ежедневно сталкиваются с наиболее сложными кардиологическими пациентами, имеющими высокий риск тромботических осложнений не только в острый период заболевания, но и в отдаленные сроки после его развития.

Какие задачи являются сегодня главными в лечении острых состояний в кардиологии, какие разработки стали последним словом в области антитромботической терапии, всегда ли появление новых молекул означает уход из рекомендаций и клинической практики давно известных препаратов — эти и многие другие вопросы обсуждались в ходе международного симпозиума «Инновация в кардиологии. Научный прорыв в антикоагулянтной терапии». Просторный конференц-зал, в котором проходили выступления известных кардиологов Украины, а также зарубежных экспертов, собрал в этот день большое количество практических врачей. Насыщенная программа симпозиума включила не только научные лекции, но и интерактивные опросы слушателей, а также совместное обсуждение наиболее актуальных проблем, возникающих в ходе ведения больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и фибрилляцией предсердий (ФП).



Открыл симпозиум академик НАМН Украины, директор ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Николаевич Коваленко.

— Методологии лечения и профилактики тромботических осложнений у кардиологических пациентов в последнее время получили новое развитие в нашей стране благодаря усилиям Ассоциации кардиологов Украины и профильных научных институтов по внедрению передовых методов лечения острых состояний в кардиологии. Эта работа принесла ощутимые результаты. В частности, за последние несколько лет Украина приняла участие в нескольких крупных международных исследованиях в области ОКС и ФП, что значительно повлияло на клиническую практику; увеличивается частота использования тромболитической терапии (ТЛТ) в лечении ОКС; в ряде городов путем разработки четких алгоритмов действий бригад скорой помощи с учетом местных условий удалось сократить время доставки больных с ОКС в стационар и увеличить количество пациентов со своевременной реперфузией миокарда. Кроме того, улучшилась оснащенность профильных клинических центров диагностическим оборудованием, а также обеспечение кардиохирургических и интервенционных отделений расходными материалами для проведения вмешательств при ОКС. В настоящее время большое внимание уделяется вопросам антитромботического и антикоагулянтного лечения в кардиологии — уровень знаний врачей в этой области ощутимо повысился, в крупных клинических и научных центрах страны уже получен практический опыт применения инновационных антиагрегантов и антикоагулянтов. Важной задачей сегодня является распространение этого опыта с целью максимального приближения профилактики и терапии тромботических осложнений в кардиологии к международным стандартам.

Вышеперечисленные меры направлены на достижение главной цели — снижение сердечно-сосудистой смертности, в структуре которой смертность от атеротромботических осложнений занимает ведущие позиции.



Важнейшим достижением в области антитромботической терапии, ее преимуществам и недостаткам был посвящен доклад доктора медицинских наук, профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней Российского университета дружбы народов (РУДН), профессора кафедры кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН Олега Валерьевича Аверкова.

— Главной целью лечения ОКС является снижение риска смерти, и в качестве ключевых направлений в достижении этой цели рассматриваются агрессивная антитромботическая терапия в острой фазе развития заболевания и начало в этот же период мероприятий по вторичной профилактике.

Современные принципы антитромботической терапии ОКС основаны на понимании взаимосвязи двух звеньев гемостаза: сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного. Одновременное влияние на каждое из этих звеньев — важное условие эффективного лечения и профилактики атеротромботических осложнений.

В настоящее время в нашем арсенале — несколько путей воздействия на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз: вмешательство в метаболизм арахидоновой кислоты и, как следствие, блокада основных медиаторов воспаления — простагландинов (аспирин); блокада связывания аденозиндифосфата с поверхностными рецепторами на мембране тромбоцитов (клопидогрель, прасутрель, тикагрелор); блокада гликопротеиновых P₂/Y₁₂₃ рецепторов тромбоцитов (абциксимаб, тирофибан, эптифибатид).

Первым антитромботическим препаратом, доказавшим эффективность в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, является Аспирин. Еще в 1988 г. в исследовании ISIS-2 с участием более 17 тыс. пациентов применение Аспирин в дозе 162,5 мг в кишечнорастворимой оболочке в первые 24 часа от развития инфаркта миокарда (ИМ) обеспечило снижение риска смерти на 23%, рецидивов ИМ — на 45%, инсультов — на 42%. Минимальной дозой Аспирин, для которой получены доказательства эффективности в снижении смертности больных, является доза 100 мг/сут.

Поиск новых антитромботических препаратов после получения убедительных доказательств влияния Аспирин на выживаемость и прогноз пациентов с ИМ был обусловлен остаточным риском, который отмечался на фоне такого лечения. Однако появление более современных антиагрегантов и добавление их к терапии Аспирином хотя и обеспечивало дополнительное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений при ОКС, поставило медицинскую общественность перед лицом другой проблемы — увеличением риска возникновения кровотечений, которое неизменно сопровождало усиление антитромботического эффекта. Кроме того, остаточный риск ишемических осложнений оставался достаточно высоким.

Следует отметить, что в исследованиях добавление к Аспирину каждого нового антитромботического препарата — клопидогреля, прасутреля, тикагрелора — приводило к снижению риска основных ишемических событий на несколько процентов, в то время как риск кровотечений увеличивался более значительно. Тем не менее польза двойного антитромботического лечения превосходила риск кровотечений при его исходно низком уровне, и такой подход сегодня является стандартом ведения больных с ОКС.

Таким образом, в истории развития антитромботической терапии не произошло очевидной смены поколений препаратов, и появившийся первым Аспирин остается основным препаратом при осуществлении вторичной профилактики при ОКС и единственный претендует на роль средства, эффективного в первичной профилактике. Новые антитромботические средства не призваны заменить Аспирин, а внедряются сегодня как препараты, дополняющие его эффекты у пациентов высокого риска.



Важной задачей при назначении антитромботического лечения является соблюдение баланса между риском ишемических событий и осложнений в виде кровотечений с учетом пользы и рисков терапии.

Что касается антикоагулянтного лечения в острый период ОКС, то в соответствии с современными международными рекомендациями используются ингибитор Ха-фактора фондапаринукс и низкомолекулярный гепарин эноксапарин как наиболее изученные и эффективные препараты этой группы. В 2012 году в Европейские рекомендации по ведению пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST был внесен новый таблетированный пероральный антикоагулянт, ингибитор Ха-фактора ривароксабан, который назначается сразу после отмены инъекционных антикоагулянтов на длительный срок.



Член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко отметил, что необходимость использования антикоагулянтов в острый период ОКС сегодня является бесспорной. В исследованиях показана высокая частота ретромбозов инфарктзависимой коронарной артерии (ИЗКА) даже после эффективной фибринолитической терапии, что связано с неполным лизисом тромба вследствие воздействия активатора плазминогена только на его фибриновую часть без влияния на другой — тромбоцитарный компонент. Кроме того, фибринолитические препараты обладают прямым активирующим действием на тромбоциты, что приводит к повышенному выделению последними ингибитора активатора плазминогена (блокада активности фибринолитика) и тромбосана А2 (вазоконстрикция и ограничение кровотока в ИЗКА).

Результаты исследования OASIS-6 с фондапаринуксом и EXTRACT TIMI 25 с эноксапаринумом позволили пересмотреть подход к использованию антикоагулянтной терапии у больных ОКС с подъемом сегмента ST, подвергнутых ТЛТ, и признать целесообразным увеличить минимальную продолжительность антикоагулянтного лечения после тромболитика при использовании этих препаратов до 8 суток с целью предотвращения развития ретромбоза ИЗКА.

Однако высокий риск атеротромботических осложнений после ОКС сохраняется гораздо дольше: процесс активации тромбина не прекращается даже после эффективной реваскуляризации миокарда и использования в острый период стандартной антитромботической и антикоагулянтной терапии. В исследованиях показано, что тромбообразование продолжается и через месяц после ИМ, когда антикоагулянты уже отменяют и большой продолжает принимать только антитромботические препараты. Этот процесс может сохранять активность гораздо дольше — до года. В результате происходят изменения коагуляционного потенциала крови в сторону гиперкоагуляции за счет повышения агрегационной и адгезивной активности тромбоцитов, активации плазменных коагуляционных факторов, что ведет к истощению активности антикоагулянтных компонентов крови и угнетению фибринолиза. Таким образом, после решения первоочередной задачи — открытия коронарной артерии, следующей является предупреждение последующих тромбозов, которые могут произойти не только в скомпрометированном, но и в любом другом участке сосудистого русла.

На современном понимании механизмов тромбообразования при ОКС основана концепция длительного антитромботического лечения, подразумевающего не только прием двойной антитромбоцитарной терапии на протяжении как минимум 12 мес после события, но и лечение пероральными антикоагулянтами для воздействия на коагуляционное звено гемостаза. Получение доказательств эффективности и большей безопасности по сравнению с антагонистом витамина К варфарином в предупреждении тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП для новых пероральных антикоагулянтов стало поводом для предположения о возможной эффективности этих препаратов в снижении риска у больных, перенесших ОКС.

С целью проверки этой гипотезы были организованы исследования, в которых изучались эффективность и безопасность современных антикоагулянтов – ривароксабана, апиксабана, дабигатрана – в лечении ОКС.

Однако исследования у пациентов с ОКС с дабигатраном и апиксабаном были досрочно остановлены. При использовании дабигатрана в лечении таких больных получены неопределенные результаты, а применение апиксабана привело к резкому повышению частоты геморрагических осложнений.

Положительные результаты при применении у пациентов с ОКС в настоящее время получены только для ривароксабана (Ксарелто®). Прием ривароксабана в низкой дозе (2,5 мг 2 раза в сутки) в дополнение к стандартной антитромбоцитарной терапии и ОКС (аспирином либо аспирином и клопидогрелем) в рамках исследования ATLAS ACS2 TIMI 51 привел к достоверному и значимому снижению сердечно-сосудистой смертности (на 34%) и общей смертности (на 32%). В нашей стране уже зарегистрировано новое показание к назначению ривароксабана: предупреждение смертности от сердечно-сосудистых событий, ИМ и тромбоза стента у больных с ОКС.



Профессор Дирк Вестерман (отделение кардиологии клиники Шарите, г. Берлин) представил доклад «Новые пероральные антикоагулянты в лечении пациентов с ОКС», в котором более подробно остановился на результатах исследований с этими препаратами.

– Несмотря на успешные результаты лечения больных с ФП в исследовании RE-LY, дабигатран не оправдал ожиданий в исследовании RE-DEEM у пациентов с ОКС, более того, после этого был поставлен вопрос о возможном влиянии этого препарата на увеличение риска развития ИМ по сравнению с контролем в других исследованиях. Вывод о том, что клиницистам следует учитывать потенциальный вред дабигатрана от увеличения риска ИМ, эксперты сделали на основании метаанализа, проведенного K. Uchino (2011). На мой взгляд, эти результаты следует интерпретировать скорее как менее выраженную эффективность дабигатрана или отсутствие таковой в предупреждении ИМ по сравнению с варфарином.

Не увенчалось успехом и исследование APPRAISE-2 с апиксабаном, в котором увеличение риска кровотечений на фоне применения этого препарата не было компенсировано снижением риска ишемических событий.

В отличие от дабигатрана и апиксабана, ривароксабан (Ксарелто®) в низкой дозе (2,5 мг 2 раза в сутки) в исследовании ATLAS-TIMI 51 при добавлении к стандартной антитромбоцитарной терапии у больных с ОКС продемонстрировал снижение риска основной конечной точки – совокупный показатель сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсультов без повышения частоты фатальных кровотечений и внутрисердечных кровоизлияний. При этом частота сердечно-сосудистой смерти была снижена на 34%. Кроме того, ривароксабан при использовании дозировки 2,5 мг 2 раза в сутки существенно и достоверно уменьшал риск общей смерти у пациентов с ОКС. В этом исследовании ривароксабан оказался эффективным в снижении основной конечной точки во всех подгруппах пациентов, независимо от возраста, пола, массы тела, клиренса креатинина и т.д. Следует отметить, что ривароксабан назначали стабилизированным больным не ранее, чем через 24 часа после госпитализации больного по поводу ОКС, после отмены инъекционных антикоагулянтов. В последних европейских рекомендациях по лечению ОКС с подъемом сегмента ST (2012) ривароксабан рекомендован пациентам с низким риском кровотечений для длительного применения в дополнение к стандартному антитромбоцитарному лечению. Тщательный отбор больных для такой терапии будет способствовать соблюдению оптимального баланса между риском ишемических событий и риском возникновения кровотечений. В первую очередь возможность добавления ривароксабана следует рассматривать у пациентов с высоким риском повторных ишемических осложнений: перенесших ранее ОКС, со стентами коронарных артерий, с сочетанной патологией, обуславливающей высокий кардиоваскулярный риск (сахарный диабет 2 типа, гиперхолестеринемия, особенно неконтролируемая, артериальная гипертензия в анамнезе и т.д.).



Ведущий научный сотрудник отдела интервенционной кардиологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско», доктор медицинских наук Максим Юрьевич Соколов посвятил выступление вопросам антитромботической терапии у больных после стентирования коронарных сосудов.

– Стентирование в настоящее время рассматривается как предпочтительная стратегия ведения пациентов с ОКС при наличии возможностей выполнения этой процедуры в рамках терапевтического окна. Ведущие позиции стентирование сохраняет и в структуре вмешательств у больных ИБС. В развитых странах мира частота выполнения этого вмешательства с каждым годом увеличивается, что обуславливает необходимость постоянного усовершенствования ведения таких больных. Одной из актуальных проблем в инвазивной кардиологии являются рестенозы и тромбозы стентов, поскольку даже успешно проведенная операция не останавливает прогрессирование атеросклероза – системного процесса, требующего активного воздействия одновременно на несколько патогенетических звеньев. С этой целью в настоящее время разработана стратегия ведения таких пациентов, предполагающая в первую очередь активное использование гиполипидемического, антигипертензивного и антитромботического лечения с целью максимального снижения риска повторных ишемических событий.

Антитромботической терапии как одному из главных направлений лечения больных, перенесших стентирование коронарных сосудов, уделяется большое внимание – именно ей были посвящены самые первые исследования, изучавшие возможности снижения риска осложнений у таких больных как в ближайшие, так и в отдаленные сроки. Включение в схему терапии пациентов после стентирования ацетилсалициловой кислоты (аспирина), затем – двойного антитромбоцитарного лечения и, наконец, антикоагулянтов шаг за шагом приближало исследователей к заданной цели.

Использование перорального антикоагулянта ривароксабана в долгосрочной терапии ОКС стало началом нового этапа в развитии и усовершенствовании стратегии ведения таких больных. Возможности дополнительного снижения риска ишемических осложнений у пациентов с ОКС при добавлении ривароксабана к антитромбоцитарной терапии связаны со способностью ривароксабана оказывать непосредственно ингибирующее влияние на фактор Ха и, как следствие, – на протромбиназный комплекс, под влиянием которого протромбин переходит в тромбин-ключевой фактор тромбообразования. В экспериментальных исследованиях сочетанное применение антитромбоцитарной терапии и ривароксабана обеспечивало наиболее выраженное влияние на макроскопические признаки тромбоза (Becker et al., 2010).

В современных рекомендациях по ведению больных с плановым чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) и пациентов с ЧКВ при ОКС ведущая роль принадлежит двойной антитромбоцитарной терапии, как при плановом вмешательстве, так и при ургентном ЧКВ. **В современном европейском руководстве по ведению больных с ОКС с сегментом ST и ЧКВ (2012) ривароксабан рекомендован для длительного антикоагулянтного лечения в дозе 2,5 мг/сут сразу после отмены инъекций антикоагулянтов.**

Следует отметить, что в структуре каждой подгруппы пациентов, участвовавших в исследовании ATLAS-TIMI 51, – с подъемом и без подъема сегмента ST, с нестабильной стенокардией, – значительная доля принадлежала больным, которые перенесли стентирование. В группе с ОКС и подъемом сегмента ST таких пациентов было более 80%. **Добавление ривароксабана к стандартной антитромбоцитарной терапии в этом исследовании обеспечило снижение относительного риска тромбозов стентов на 35%, а также снижение смертности от всех причин на 32%.**

Таким образом, использование длительного антикоагулянтного лечения ривароксабаном наряду со стандартной антитромбоцитарной терапией позволяет снизить риск наиболее распространенных осложнений у больных с ОКС, в том числе перенесших стентирование. Наличие ривароксабана на украинском рынке, а также зарегистрированное показание для применения у пациентов с ОКС позволяют надеяться на то, что более широкое внедрение ЧКВ в клиниках нашей страны будет сопровождаться использованием современной терапии, улучшающей прогноз таких больных.

Руководитель отдела аритмий сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев рассказал о другом важном аспекте использования пероральных антикоагулянтов – профилактике инсультов у пациентов с ФП и сделал акцент на реалиях применения этих препаратов в Украине.

– Ишемический инсульт – наиболее частое осложнение самого распространенного нарушения ритма сердца – ФП. По данным исследования, проводившегося сотрудниками нашего института, не менее 13% больных с ФП, поступающих в стационар на лечение, имеют инсульт в анамнезе. Инсульты,



развивающиеся на фоне ФП, отличаются тяжелым течением и неблагоприятными исходами, что обуславливает необходимость постоянного осуществления профилактических мероприятий, включая активную антитромботическую терапию. Это подчеркивается и в новой версии европейских рекомендаций по лечению пациентов с ФП (2012), в которой предложено отказаться от градации риска развития инсульта на низкий, умеренный и высокий и рассматривать большинство больных с ФП как пациентов высокого риска тромбоэмболических осложнений. Последние изменения в европейских рекомендациях по ведению больных с ФП акцентируют внимание на наличие прямой зависимости между количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc и вероятностью развития инсульта, на дополнительных факторах риска развития инсульта, а также ориентируют врачей на назначение длительной (пожизненной) терапии пероральными антикоагулянтами пациентам высокого риска.

Сегодня в нашем распоряжении имеются пероральные антикоагулянты нового поколения, которые являются реальной альтернативой антагонисту витамина К варфарину, обеспечивая более эффективную и безопасную защиту от тромбоэмболических осложнений у больных с ФП. Эффективность и безопасность этих препаратов были доказаны в исследованиях ROCKET-AF (ривароксабан), RE-LY (дабигатран), ARISTOTEL (апиксабан).

В двойном слепом исследовании III фазы ROCKET-AF была показана более высокая эффективность ривароксабана (во время лечения в дозировке 1 таблетка 20 мг 1 раз в сутки или 15 мг 1 раз в сутки при умеренной почечной недостаточности) по сравнению с варфарином в отношении профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с ФП (снижение относительного риска на 21%). Кроме того, ривароксабан продемонстрировал сопоставимую частоту больших и клинически значимых малых кровотечений и более низкую частоту внутрисердечных кровоизлияний и фатальных кровотечений по сравнению с варфарином.

Интересными являются результаты применения ривароксабана в исследовании ROCKET-AF у больных с ФП различных подгрупп: с сердечной недостаточностью, утяжеляющей состояние этих пациентов; нарушением функции почек (клиренс креатинина <30-49 мл/мин), являющимся одним из предикторов развития инсульта при ФП; с инсультами и транзиторными ишемическими атаками в анамнезе. В частности, преимущество ривароксабана перед варфарином в снижении риска инсультов и системных тромбоэмболий сохранялось у больных всех перечисленных подгрупп. **Более того, в подгруппе пациентов с клиренсом креатинина <30-49 мл/мин на фоне лечения ривароксабаном наблюдалось снижение относительного риска геморрагического инсульта на 44%, смертельных кровотечений – на 61% по сравнению с варфарином.**

Следует отметить, что испытуемые в исследовании ROCKET-AF по своим характеристикам были наиболее приближены к реальным, встречающимся в реальной клинической практике, по сравнению с пациентами, участвовавшими в исследованиях RE-LY и ARISTOTEL. В исследовании ROCKET-AF большинство больных (86%) имели три и более фактора риска, тогда как в двух других исследованиях доля таких испытуемых в общей когорте составляла около 30%. Таким образом, результаты исследования ROCKET-AF позволяют надеяться на достижение сопоставимых результатов в клинической практике при применении ривароксабана у пациентов с различными сопутствующими состояниями. Важным условием при этом является правильный отбор больных для длительной антикоагулянтной терапии. В настоящее время ривароксабан внесен в европейские и украинские рекомендации по ведению пациентов с ФП. В частности, в украинском руководстве указывается на то, что ингибиторы Ха-фактора (ривароксабан и др.) целесообразно использовать для профилактики инсульта у всех пациентов с ФП. Их назначение особенно целесообразно у больных, отказывающихся от показанного им лечения антагонистом витамина К или в случаях невозможности подбора дозы и постоянного лабораторного контроля.

Начиная с 2009 г. частота использования ривароксабана (Ксарелто®) в профилактике тромбоэмболических осложнений при ФП, ортопедических вмешательствах и в сосудистой хирургии постепенно увеличивается, однако остается крайне недостаточной, учитывая распространенность заболеваний, требующих такой профилактики.

Подводя итоги симпозиума, его участники отметили, что появление новых пероральных антикоагулянтов означает прорыв в области профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов высокого риска. **Дальнейший успех во многом зависит от помощи государства, региональных органов самоуправления, а также от практических врачей – их умения совмещать теоретические знания и практический опыт, а также убеждать больных в необходимости длительного приема антикоагулянтов.**

Подготовила **Наталья Очеретяная**

