

Антикоагулянтна терапія в аритмологічній практиці

15-17 мая в Киеве состоялась III научно-практическая конференция Ассоциации аритмологов Украины и Ассоциации кардиологов Украины «Интервенционные и медикаментозные подходы к ведению пациентов с нарушениями ритма сердца». В рамках конференции в Киеве впервые прошли мероприятия, посвященные Дню предупреждения внезапной остановки сердца (мастер-классы для врачей и обучение населения навыкам оказания первой неотложной помощи при потере сознания и внезапной остановке сердца), состоялось совместное заседание Европейской ассоциации ритма сердца (EHRA) и Ассоциации аритмологов Украины.

В ходе научно-практической части мероприятия, организованной на базе ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, перед кардиологами выступили ведущие украинские и известные зарубежные специалисты в области клинической аритмологии и электрофизиологии с докладами, посвященными вопросам диагностики, лечения и предупреждения осложнений нарушений сердечного ритма.

Большой интерес практических врачей вызвали выступления, в ходе которых обсуждались вопросы проведения антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) и серьезными сопутствующими состояниями – нарушением функции почек, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), заболеванием периферических артерий.

Руководитель отдела аритмий сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев посвятил выступление современным рекомендациям по ведению пациентов с ФП, сделав акцент на особенностях антикоагулянтной терапии у больных с нарушениями функции почек.



— Последние изменения в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с ФП (2012 г.) коснулись шкалы оценки риска инсульта – CHA₂DS₂-VASc и шкалы оценки риска геморрагических осложнений – HAS-BLED. Европейские эксперты акцентируют внимание на наличии прямой зависимости между количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc и вероятностью развития инсульта у больных с ФП, на дополнительных факторах риска развития этого осложнения, а также ориентируют врачей на назначение длительной (пожизненной) терапии пероральными антикоагулянтами пациентам высокого риска.

Для выбора антикоагулянта при проведении профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП предложен следующий алгоритм, в соответствии с которым пациентам с ФП и наличием клапанной патологии сердца следует назначать антагонисты витамина К. Больным без клапанной патологии даже при наличии I балла по шкале оценки степени риска инсульта CHA₂DS₂-VASc рекомендована антикоагулянтная терапия с использованием в первую очередь новых пероральных препаратов.

В версии рекомендаций 2012 г. несколько изменена интерпретация шкалы HAS-BLED. Ряд факторов риска, входящих в шкалу, в настоящее время рассматриваются как модифицируемые. Среди них – артериальная гипертензия, лабильное международное нормализованное отношение – МНО (лабильность МНО констатируют, если показатель находится в диапазоне 2-3 менее чем 60% времени), нарушения почечной или печеночной функции, прием препаратов, которые могут провоцировать кровотечение, и употребление спиртных напитков. Новое восприятие этой шкалы позволяет расширить спектр

мер, направленных на уменьшение риска возникновения кровотечений в ходе лечения ФП.

В руководстве по лечению пациентов с ФП 2012 г. подчеркивается необходимость постоянного осуществления профилактических мероприятий, включая активную антитромботическую терапию, в связи с чем предложено отказаться от градации риска развития инсульта на низкий, умеренный и высокий и рассматривать всех больных с ФП как пациентов высокого риска тромбоэмболических осложнений. Как показывает повседневная практика, эта установка вполне оправдана, поскольку помимо факторов риска инсульта, внесенных в шкалу CHA₂DS₂-VASc, у больных с ФП отмечается большое количество серьезных сопутствующих заболеваний и дополнительных факторов, наличие которых еще более увеличивает риск тромбоэмболических осложнений. По данным срезового исследования, проведенного сотрудниками нашего института, у 13% пациентов с ФП в анамнезе присутствовали ОНМК. Достаточно часто у больных с ФП обнаруживаются нарушения почечной функции, ХСН. Анализ результатов чреспищеводной ЭхоКГ у пациентов с ФП, поступавших в стационар отдела аритмий нашего института на протяжении последних трех лет, показал, что нередко у этих больных выявляют тромбы в ушке левого предсердия (5,7% случаев), феномен спонтанного контрастирования 4+ (7,4% случаев), снижение скорости изгнания из ушка левого предсердия (23,2% случаев).

В связи с этим особенно важно, что в нашем распоряжении сегодня находится новый пероральный антикоагулянт ривароксабан, эффективность которого была изучена в условиях, наиболее приближенных к реальной клинической практике. Пациенты исследования ROCKET-AF, в котором использовали ривароксабан, по своим характеристикам были максимально приближены к больным, с которыми врачи сталкиваются в своей повседневной деятельности. В исследовании ROCKET-AF у большинства пациентов (86%) отмечалось три и более факторов риска, тогда как в двух других исследованиях – RE-LY (дабигатран) и ARISTOTEL (апиксабан) – доля таких испытуемых в общей когорте составляла около 30%.

По результатам исследования ROCKET-AF ривароксабан в группе пациентов, принимавших препарат оказался на 21% эффективнее варфарина в снижении риска инсульта и системного эмболия (рис.1), продемонстрировав при этом 50% снижение риска фатальных кровотечений. Эффективность ривароксабана в отношении профилактики инсульта сохранялась у больных с ФП различных подгрупп: с СН, нарушением функции почек, с ОНМК в анамнезе, у возрастных пациентов.

У больных с нарушением почечной функции подбор дозы ривароксабана проводили, учитывая величину клиренса креатинина (CrCl): 20 мг/сут назначали при исходном CrCl \geq 50 мл/мин; 15 мг/сут – при исходном CrCl 30-49 мл/мин.

В подгруппе пациентов с CrCl < 30-49 мл/мин на фоне лечения ривароксабаном наблюдалось снижение суммарной частоты событий (инсульта или системных эмболий) (рис.2) и, что наиболее важно, относительного риска смертельных кровотечений – на 61% по сравнению

с варфарином, а также геморрагий в критический орган – на 44% (рис.3).

Полученные результаты имеют большое значение для клинической практики, учитывая, что нарушение функции почек является существенным фактором риска у пациентов с ФП (рис.4).

Изучение эффектов ривароксабана у больных с нарушенной функцией почек позволило внести дополнение к европейскому руководству по ведению пациентов с ФП 2012 г., в котором даны четкие рекомендации по применению ривароксабана у таких больных в зависимости от CrCl и риска кровотечений:

- при риске кровотечений по шкале HAS-BLED \geq 3 баллов и CrCl 30-49 мл/мин доза ривароксабана должна составлять 15 мг/сут;
- при CrCl < 30 мл/мин назначение ривароксабана не рекомендуется;
- при применении ривароксабана на фоне величины CrCl \geq 50 мл/мин пациент должен наблюдаться у врача каждые 6 мес, при CrCl 30-49 мл/мин – каждые 3 мес.

Руководитель Волынского областного центра кардиоваскулярной патологии, доктор медицинских наук, профессор Андрей Владимирович Ягенский отметил, что результаты



исследования ROCKET-AF, полученные в подгруппе пациентов с нарушенной почечной функцией и разработанные на их основе рекомендации по применению ривароксабана у таких больных особенно важны, учитывая, что снижение CrCl на каждые 10 мл/мин повышает риск инсульта при ФП на 12%. Работа, направленная на повышение точности определения риска инсульта у пациентов с ФП, продолжается, и на сегодня уже разработана шкала R2CHADS₂ (J. Circulation, 2013), в которой нарушенной почечной функции как фактору риска развития инсульта при ФП присвоено 2 балла. По оценкам экспертов, использование этой шкалы позволит увеличить точность прогноза больных с ФП на 6,2% по сравнению со шкалой CHA₂DS₂-VASc, в которой почечная дисфункция как фактор риска в настоящее время отсутствует.

Положительные результаты, полученные в исследовании ROCKET-AF в подгруппе пациентов с нарушением функции почек, в том числе с тяжелой почечной недостаточностью, являются весомым аргументом для назначения этого препарата для профилактики инсульта у таких больных. Дополнительное преимущество ривароксабана – тот факт, что посредством прямой почечной экскреции выводится только 30% от назначенной дозы препарата, тогда как дабигатран преимущественно выводится через почки (порядка 80%). В недавно опубликованной последней версии рекомендаций Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA, 2013) по использованию новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной ФП, которая носит очень практический характер, указывается, что не следует отдавать предпочтение дабигатрану у больных с почечной недостаточностью. Это объясняется тем,

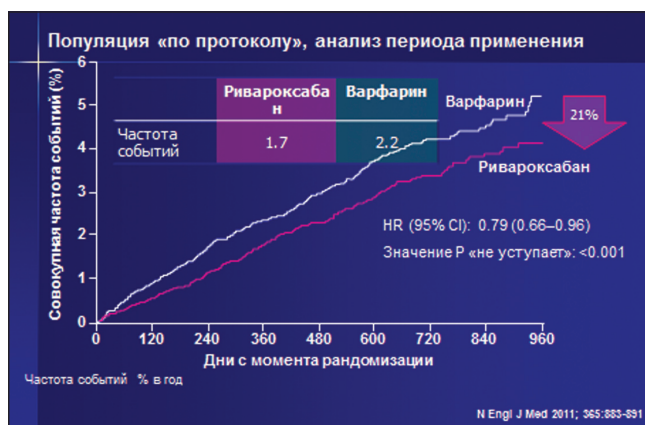


Рис. 1. Первичная точка эффективности: инсульт или эмболия вне пределов ЦНС

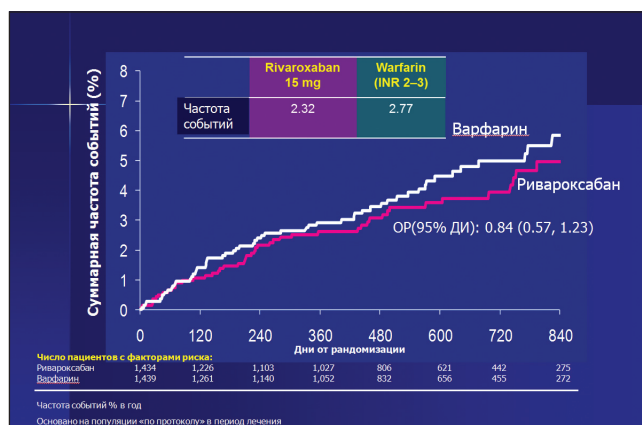


Рис. 2. ROCKET AF: инсульт или эмболия вне ЦНС у пациентов с КлКр 30-49 мл/мин

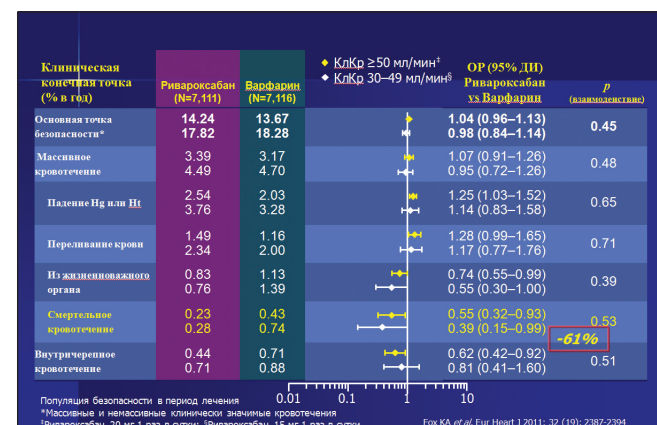


Рис. 3. ROCKET AF: исходы безопасности у пациентов с клиренсом креатинина (КлКр) 30-49 мл/мин

кой практике: приближаясь к стандартам

что его фармакокинетика в значительной мере зависит от изменяющейся почечной функции у пациентов с ХПН. В этом же руководстве сделан акцент на еще один важный момент, который следует учитывать при выборе перорального антикоагулянта для пациента с ФП и сопутствующими заболеваниями – способность пероральных антикоагулянтов к лекарственным взаимодействиям. Больные с ФП и сочетанной патологией вынуждены принимать достаточно большое количество препаратов, в первую очередь – антиаритмики. На сегодня имеются данные о том, что верапамил оказывает выраженное влияние на уровни дабигатрана в крови (повышение на 12-180%) и эдоксабана (повышение на 53%) и минимальное влияние – на уровень ривароксабана. Аналогичный эффект наблюдается при сочетанном применении амиодарона с дабигатраном (повышение на 12-60%) и ривароксабаном (минимальное влияние). Дилтиазем повышает уровень в крови апиксабана на 45%, не влияя на уровни дабигатрана и ривароксабана.

Таким образом, использование современных пероральных антикоагулянтов у пациентов с ФП и нарушенной почечной функцией, облегчающее задачи врача и повышающее приверженность больных к лечению, требует взвешенного подхода, продуманного выбора препарата с учетом индивидуальных особенностей пациента и последующего врачебного контроля.

Руководитель отдела сердечной недостаточности ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Леонид Георгиевич Воронков рассказал о некоторых аспектах терапии современными пероральными антикоагулянтами у пациентов с ФП и ХСН.



– Между ФП и ХСН существует патогенетическая взаимосвязь, и распространенность в популяции случаев сочетания этих заболеваний непрерывно увеличивается. ФП может являться как закономерным следствием, так и ведущей причиной ХСН. В срезном регистре 2010 г. с участием 12 стран Европейского союза (ESH-HF-Pilot), включившим более 3 тыс. амбулаторных пациентов с ХСН, было показано, что частота ФП у этих больных составляет 39%. В Украинском регистре UNIVERS 2012 г. ФП была диагностирована у 26% пациентов с ХСН, общая численность которых составила 2820. Более высокая выявляемость ФП наблюдается среди стационарных больных с ХСН – около 43%, что было установлено в европейском исследовании и подтверждено – в украинском, проведенном специалистами ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины.

Кроме того, в различных мультицентровых исследованиях показано, что частота ФП четко коррелирует с тяжестью СН (класс NYHA).

Сочетание ФП и ХСН ухудшает прогноз пациентов по сравнению с теми, у кого диагностировано только одно из этих заболеваний. В исследовании VALIANT фибрилляция предсердий, развившаяся через 3 года после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), достоверно ассоциировалась с увеличением частоты достижения комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, повторный ИМ, СН, инсульт, реанимация в связи с внезапной смертью). В метаанализе 16 обсервационных исследований, общая



Рис. 4. Нарушение функции почек – существенный фактор риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП

численность пациентов в которых составила примерно 30 тыс., показано, что наличие постоянной/персистирующей формы ФП увеличивает на 40% риск сердечно-сосудистой смерти у больных с ХСН, при этом большой вклад вносит увеличение риска смерти от инсультов. Неблагоприятное влияние ФП на прогноз наблюдается как при систолической СН, так и при сохраненной фракции левого желудочка.

В связи с вышеперечисленными данными, вопросы профилактики ФП у больных с ХСН и наоборот – ХСН у пациентов с ФП являются крайне актуальными, и на сегодня выработаны основные подходы к лечению этих больных, направленные на снижение риска развития этих заболеваний.

В частности, один из наиболее эффективных методов уменьшения риска возникновения нарушений ритма сердца – использование бета-адреноблокаторов. Превентивный эффект препаратов этой группы продемонстрирован во многих клинических исследованиях, а также в метаанализе, включившем такие известные исследования, как CIBIS-II, MERIT-HF, COPERNICUS, CAPRICORN, SENIORS в которых общая численность пациентов составила почти 12 тыс.

Однако, несмотря на существование действенных мер профилактики ФП и ХСН, в реальной клинической практике врачи достаточно часто сталкиваются с необходимостью лечения больных с сочетанием этих заболеваний.

Профилактика тромбоэмболических осложнений – неотъемлемый аспект ведения пациентов с ФП и ХСН. ХСН является независимым клинически значимым фактором риска развития тромбоэмболий при неклапанной форме ФП и, кроме того, существенно увеличивает риск сокращения времени нахождения в терапевтическом интервале МНО (Rose, 2012). Это обуславливает важную роль антикоагулянтной терапии с использованием пероральных антикоагулянтов в снижении риска инсульта у таких больных. В шкале CHA₂DS₂-VASc, представленной в обновленной версии европейских рекомендаций, систолической СН с фракцией выброса <40% присвоен 1 балл. Таким образом, пациенты с ФП и СН получают не менее 1 балла по этой шкале и, согласно рекомендациям, нуждаются в назначении пероральных антикоагулянтов независимо от выбранной стратегии (контроль ритма или контроль ЧСС).

Назначая длительный прием пероральных антикоагулянтов таким больным, следует помнить о том, что использование варфарина у них сопряжено не только с необходимостью постоянного лабораторного мониторинга, высоким риском лекарственных и пищевых взаимодействий, и соответственно, увеличением риска кровотечений, в том числе серьезных. При ХСН одним из механизмов повышения риска варфарин-индуцированных геморрагий является снижение печеночного биосинтеза витамин К-зависимых факторов свертывания крови на фоне выраженных циркуляторных нарушений, венозного застоя в печени, и нередко ее кардиального цирроза. Кроме того, следует помнить о том, что сложный процесс лечения больных с ХСН нередко сопряжен с вынужденной полипрагмазией, что при наличии у варфарина широкого спектра лекарственных взаимодействий приводит к ослаблению его антикоагулянтного эффекта. Непредказуемость действия варфарина при проведении терапии пациентов с ФП и ХСН, дополняющая длинный перечень недостатков этого препарата, заставляет задуматься о необходимости применения более приемлемой и удобной альтернативы. Такой альтернативой являются современные пероральные антикоагулянты, в частности ривароксабан, эффекты которого у больных с ФП и СН были изучены в ходе исследовании ROCKET-AF.

В данном исследовании у 63% пациентов (более 9 тыс.) отмечалась ХСН – это наибольшее количество таких больных по сравнению с другими исследованиями, в которых использовали современные пероральные антикоагулянты. Субанализ в подгруппе пациентов с ФП и СН, участвовавших в исследовании ROCKET-AF, показал, что ривароксабан имеет сопоставимую эффективность в профилактике инсультов и системных эмболий у больных с СН и без нее. Кроме того, на фоне лечения ривароксабаном не были выявлены отличия между подгруппами пациентов с СН и без СН в отношении

снижения частоты всех событий, оценивавшихся отдельно: смерть от любой причины, ИМ, геморрагический инсульт и т.д.

Таким образом, наличие СН у больных с ФП не снижает профилактическую эффективность ривароксабана в отношении тромбоэмболических осложнений и на его безопасность.

Особенностям ведения пациентов с ФП и мультифокальным атеросклерозом посвятил доклад кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 Днепропетровской государственной медицинской академии Алексей Александрович Ханюков.



– Атеросклеротическое поражение нескольких сосудистых бассейнов – достаточно частая находка при проведении инструментальных исследований у больных с ишемической болезнью сердца (25% случаев), цереброваскулярными заболеваниями (в 40% случаев) и периферическим атеросклерозом (60%) (D. Bhatt et al., 2006). Установлено, что величина

риска сердечно-сосудистых событий напрямую связана с количеством пораженных атеросклерозом артерий. Если заболеваниями, ассоциированными с атеросклеротическим поражением коронарных и церебральных сосудов, сегодня уделяется большое внимание, то проблемы заболеваний периферических артерий атеросклеротической природы обсуждаются недостаточно активно. Между тем атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей (АПА НК), сопряженное с многократным (в 3-6 раз) возрастанием риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, выявляется у 2-3% населения европейских стран. Схема ведения пациентов с АПА НК мало отличается от таковой при других локализациях атеросклероза и включает отказ от курения, гиполипидемическую терапию, контроль уровня артериального давления и антитромбоцитарную терапию. Золотым стандартом антитромбоцитарной терапии у пациентов высокого риска, к которым относятся больные с АПА НК, на сегодня остается аспирин, который применяется длительно в дозах 75-150 мг/сут. При этом аспирин с кислотоустойчивой оболочкой (Аспирин Кардио) обладает преимуществом перед препаратами незащищенной ацетилсалициловой кислоты в отношении снижения риска гастроинтестинальных осложнений. Снижение частоты побочных эффектов терапии аспирином (изжога, боли в эпигастрии, образование эрозий слизистой желудка и т.д.) было показано во многих исследованиях, посвященных изучению безопасности Аспирина Кардио® и сравнению его с другими препаратами ацетилсалициловой кислоты. В исследовании ACTIVE были показаны преимущества двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин + клопидогрель) в снижении риска инсульта у пациентов с ФП, и данная комбинация стала выгодной альтернативой монотерапии аспирином в лечении этой категории больных. В связи с тем, что АПА НК сегодня включено в шкалу CHA₂DS₂-VASc как фактор риска инсульта (присвоен 1 балл), пациенты с ФП и АПА НК являются кандидатами для назначения пероральных антикоагулянтов. Появление этих препаратов кардинально изменило нашу клиническую практику и позволило лечить таких больных в соответствии с современными стандартами. Ривароксабан (Ксарелто®) – хорошо изученный новый пероральный антикоагулянт, сочетающий высокую эффективность и безопасность, является прекрасной альтернативой варфарину при лечении пациентов с ФП и мультифокальным атеросклерозом.

Благодаря тому, что в исследовании ROCKET-AF эффекты ривароксабана (Ксарелто®) были изучены у пациентов с часто встречающимися при ФП сопутствующими состояниями, существенно ухудшающими прогноз, мы наблюдаем сопоставимые результаты в реальной клинической практике при применении этого антикоагулянта.

Подготовила Наталья Очеретяная

