

Антикоагулянтная терапия у пациентов высокого риска

Проведение длительной антикоагулянтной терапии у пациентов с высоким риском тромбозомболических осложнений включает большое количество аспектов и нюансов, обсуждение которых происходит сегодня в рамках всех международных и национальных кардиологических научных форумов. Не стал исключением и XIV Национальный конгресс кардиологов Украины, в ходе которого состоялось выступление ведущих украинских и зарубежных специалистов в области кардиологии, посвященные вопросам применения современных пероральных антикоагулянтов в кардиологии.

Доклад на тему антикоагулянтной терапии у некоторых категорий больных с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) представил доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Геннадий Ефимович Гендлин.



— Нарушения сердечного ритма, особенно ФП, часто становятся причинами развития ишемических инсультов. Наиболее распространенный тип инсульта — кардиоэмболический — составляет 20-30% в структуре всех нарушений мозгового кровообращения ишемической природы (А.В. Фонакин, З.А. Суслина, 2011). Кардиоэмболический инсульт имеет, как правило, тяжелое течение и характеризуется высокими показателями инвалидизации и смертности. В связи с наблюдающейся тенденцией к увеличению частоты ишемических инсультов остро стоит вопрос об их эффективной профилактике, особенно у пациентов с высоким риском, к которым, безусловно, относятся больные с ФП.

Доказано, что эффективным методом профилактики ишемических инсультов является антикоагулянтная терапия с использованием пероральных препаратов. В исследовании ACTIVEW (2005) было показано преимущество антагониста витамина К — варфарина — в снижении кумулятивного риска инсульта у больных с ФП по сравнению с двойной антитромбоцитарной терапией (аспирин + клопидогрель).

Однако использование варфарина на протяжении всего периода, когда он оставался единственным препаратом для проведения длительной профилактики тромбозомболических осложнений у пациентов высокого риска, было крайне недостаточным. Например, по данным российских авторов, этот препарат принимали только 10% больных, нуждающихся в антикоагулянтной защите. Далеко не все из них достигали требуемого уровня международного нормализованного отношения (МНО) — 2,0-3,0, при котором реализуется профилактический эффект варфарина. Таким образом, в амбулаторной практике большинство пациентов с высоким риском инсульта оставались незащищенными от этого грозного осложнения.

На фоне неудовлетворенной потребности в адекватной антикоагулянтной защите больных с ФП появление новых пероральных антикоагулянтов стало новой ступенью на пути к усовершенствованию антитромботической терапии при высоком риске инсульта.

Новые пероральные антикоагулянты, которые в отличие от варфарина, влияющего одновременно на несколько факторов свертывания крови, избирательно ингибируют только один фактор, характеризуются целым рядом преимуществ. Предсказуемая фармакодинамика, низкий риск взаимодействий с другими препаратами и пищевыми продуктами, отсутствие необходимости в регулярном лабораторном контроле коагуляции, возможность использования в фиксированных дозах — все эти факторы, безусловно, делают современные пероральные антикоагулянты намного более привлекательными по сравнению с варфарином в глазах врачей и пациентов. Главным же преимуществом новых препаратов является улучшенное соотношение пользы и риска, связанных с лечением. Это было показано в нескольких крупных рандомизированных клинических исследованиях с использованием различных современных пероральных антикоагулянтов. Одним из них является исследование ROCKET-AF, в котором сравнивали эффективность и безопасность варфарина и ингибитора Ха фактора свертывания крови ривароксабана (Ксарелто®) при лечении больных с ФП.

Обсуждая эффекты ривароксабана при терапии ФП, следует в первую очередь отметить те преимущества, которые обеспечивает селективное ингибирование Ха

фактора. Образование Ха фактора является основной «отправной точкой» коагуляционного каскада, поскольку именно под его воздействием происходит превращение протромбина в тромбин, что приводит к активации тромбоцитов и образованию фибринового тромба. Известно, что одна молекула Ха фактора способствует образованию более чем 1000 молекул тромбина, а высокая скорость реакций, опосредованных Ха фактором, настолько высока, что происходящий при этом выброс тромбина характеризуется как «взрывоподобный». Предотвращение «тромбинового взрыва» путем использования ингибиторов Ха фактора и снижение выработки тромбина прерывают коагуляционный каскад. Важным моментом в концепции целевого блокирования Ха фактора является то, что при этом не происходит полной блокады тромбина и часть его свободных молекул продолжает участвовать в запуске антикоагуляционного каскада и регуляции гемостаза (тромбин является центральным регулятором не только свертывающей, но и противосвертывающей систем крови).

Ингибирование Ха фактора у пациентов с высоким риском тромбозомболических осложнений (с ФП, острым коронарным синдромом — ОКС, тромбозом глубоких вен и т.д.) клинически реализуется в снижении этого риска.

! В исследовании ROCKET-AF ривароксабан (Ксарелто®) оказался на 21% эффективнее варфарина в снижении риска инсульта и системной эмболии (по данным анализа рег протокол). При этом относительный риск летальных кровотечений в группе ривароксабана был ниже на 50%.

За несколько лет, прошедших с момента выхода официальных рекомендаций по применению новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с ФП, использование ривароксабана в реальной клинической практике постоянно расширяется. Приверженность к лечению этим антикоагулянтом превышает приверженность к приему не только варфарина, но и другого перорального антикоагулянта — прямого ингибитора тромбина дабигатрана, что во многом обусловлено благоприятным профилем безопасности ривароксабана и однократным приемом в сутки.

! Важно, что ривароксабан доказал свою эффективность и безопасность у больных с ФП и сопутствующими состояниями, часто встречающимися в повседневной практике. Речь идет, прежде всего, о почечной дисфункции, хронической сердечной недостаточности, перенесенном инсульте и инфаркте миокарда (ИМ).

Нарушения почечной функции, как правило, вызывают опасения у лечащих врачей при решении вопроса о назначении пероральных антикоагулянтов для профилактики тромбозомболических событий у пациентов с ФП. Это обусловлено тем, что почечная дисфункция является одним из факторов риска развития кровотечений, что отражено в современной оценочной шкале HAS-BLED.

Однако врачи в ряде случаев преувеличивают риск, связанный с нарушением функции почек. Так, еще в исследованиях с использованием варфарина показано, что проведение антикоагулянтной терапии у больных умеренной почечной дисфункцией (СКФ <30-59 мл/мин/м²) не вызывает резкого увеличения риска кровотечений по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

Данный вопрос изучали и в исследовании ROCKET-AF: у 21% больных, участвовавших в нем, отмечалась умеренная почечная недостаточность (30-49 мл/мин/м²). ROCKET-AF стало первым исследованием, в котором эффекты антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и почечной дисфункцией изучали с применением специально подобранной дозы препарата. Ривароксабан

(Ксарелто®) применяли с этой целью в дозе 15 мг/сут. Сравнительная оценка результатов лечения ривароксабаном в дозе 15 мг/сут и варфарином у больных с умеренной почечной недостаточностью в ходе вторичного анализа исследования ROCKET-AF показала, что в обеих группах снижение риска развития первичной конечной точки эффективности (частота инсультов и системных эмболий) было одинаковым. Сопоставимой оказалась и частота первичной конечной точки безопасности (большие и клинически значимые малые кровотечения). Однако важно отметить, что имела тенденция к большему снижению частоты фатальных кровотечений и тяжелых кровотечений из жизненно важных органов в группе пациентов, принимавших ривароксабан, по сравнению с группой варфарина.

! Таким образом, у участников с ФП и умеренной почечной недостаточностью применение ривароксабана является таким же безопасным и эффективным в профилактике тромбозомболических осложнений, как и в общей популяции больных с ФП.

Особое место в практике кардиолога всегда занимают пациенты с нарушениями мозгового кровообращения (инсульт или транзиторная ишемическая атака — ТИА) в анамнезе. Подход к лечению таких больных должен быть осторожным и одновременно достаточно активным, поскольку для них характерен очень высокий сердечно-сосудистый (СС) риск. Пациентам с ФП и инсультом в анамнезе врачи чрезвычайно редко назначают варфарин в связи с неудобством его применения и трудностями осуществления постоянного контроля коагуляции у этих больных. Простота применения новых пероральных антикоагулянтов — один из решающих аргументов в пользу их назначения пациентам, перенесшим инсульт.

В исследовании ROCKET-AF была продемонстрирована эффективность антикоагулянтной терапии у больных с инсультом или ТИА в анамнезе в профилактике повторного инсульта. Основные показатели эффективности и безопасности в данной подгруппе пациентов соответствовали таковым в общей популяции больных, участвовавших в исследовании. Отмечено, что частота летальных кровотечений и крупных внутримозговых кровотечений в группе ривароксабана была ниже по сравнению с группой варфарина (летальные кровотечения 0,26 vs 0,49 на 100 пациенто-лет (отношение рисков 0,54 95% доверительный интервал 0,29-1,00) и внутримозговые кровотечения 0,59 vs 0,80 (ОР 0,74 95% ДИ 0,47-1,15) соответственно).

Еще одна подгруппа пациентов с ФП, в которой оценивали эффекты антикоагулянтной терапии в исследовании ROCKET-AF, это больные с систолической сердечной недостаточностью (СН), которая является фактором риска инсульта с присвоением 1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc.

В исследовании ROCKET-AF СН встречалась более чем в 63% случаев, при этом МНО у таких пациентов достигалось несколько реже по сравнению с больными без СН.

! Субанализ в подгруппе пациентов с ФП и СН показал, что ривароксабан обеспечивает сопоставимую эффективность в профилактике инсультов и системных эмболий у больных с СН и без нее, что особенно важно, учитывая крайне высокую степень риска тромботических осложнений при сочетании этих заболеваний.

Кроме того, в подгруппе пациентов с СН было достигнуто сопоставимое с общей популяцией снижение частоты всех событий, оценивавшихся отдельно: смерть от любой причины, ИМ, геморрагический инсульт и т.д. Эффект ривароксабана не зависел от фракции выброса и класса тяжести СН по NYHA. Более высокий уровень СС-смерти у больных с СН, в обеих группах лечения объясняется исходно более высоким риском (связанным с различными СС-заболеваниями — не только с ИМ и инсультом) у таких пациентов.

Первичная конечная точка безопасности в подгруппе участников с СН также оказалась сопоставимой с таковой в общей группе.

ого риска: место ривароксабана

Эффективность ривароксабана в профилактике тромбоэмболических осложнений доказана и у пациентов с перенесенным ИМ. Доля таких больных в исследовании ROCKET-AF составляла 17 и 18% в группах ривароксабана и варфарина соответственно.

В этом исследовании частота развития повторных ИМ в группе ривароксабана оказалась численно ниже по сравнению с группой варфарина: 0,91 vs 1,12 на 100 пациенто-лет (ОР 0,81 95% ДИ 0,63-1,06). Более того, в метаанализе и последовательном анализе семи рандомизированных клинических исследований (более 45 тыс. пациентов) с применением ривароксабана для профилактики инсульта при ФП, повторного острого коронарного синдрома (ОКС) и венозных тромбоэмболий (S. Chatterjee, 2012) было показано, что терапия этим антикоагулянтом ассоциируется со статистически значимым снижением риска ИМ по сравнению с препаратами, применяемыми в группах контроля (сравнение в этих исследованиях проводили с варфарином, эноксапаринном и плацебо).

Авторы новых рекомендаций Европейской ассоциации ритма сердца (EHRA 2013) сделали вывод, что с учетом настороженного отношения к дабигатрану (в больших рандомизированных клинических исследованиях которого, кроме RE-SONATE, показано численно большее количество ИМ в сравнении с контролем – R. Artang, 2012; K. Uchino, 2012; I. Sipahi, 2013) и необходимости дополнительной оценки его влияния на риск развития ИМ назначение ингибитора Ха фактора (например, ривароксабана) можно рассматривать как оптимальный метод профилактики инсульта у пациентов с ФП, у которых отмечается ишемическая болезнь сердца, поскольку именно для этого препарата показано статистически значимое снижение риска ИМ у широкого круга больных.

! Таким образом, ривароксабан является эффективной и безопасной альтернативой варфарину у пациентов с неклапанной ФП и различными сопутствующими состояниями и заболеваниями, которые нуждаются в надежной антикоагулянтной защите на длительное время.

Новые аспекты антикоагулянтной терапии в лечении и профилактике ОКС осветил в своем докладе профессор **Freek Verheugt** (клиника Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, г. Амстердам, Нидерланды).



— В формировании любых тромбов, в том числе артериальных, принимают участие два механизма: активация тромбоцитов и коагуляционный каскад. Оба этих механизма тесно связаны: тромбин является одним из мощнейших стимуляторов активации тромбоцитов, тромбоциты в свою очередь содержат многие факторы свертываемости. С целью блокирования обоих механизмов образования тромба применение антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов является обязательным и общепринятым в первые дни после ОКС. В нескольких исследованиях показано, что уровень тромбина остается повышенным долгое время после острой фазы ОКС (P. Merlini, 1994; M. Skeppholm, 2011), поэтому вторичная профилактика ОКС также может быть направлена на оба механизма образования тромба.

Польза длительной антикоагулянтной терапии была показана в метаанализе 14 рандомизированных клинических исследований (F. Andreotti, 2006), общая численность пациентов с ОКС в которых превышала 25 тыс. Согласно результатам метаанализа сочетанное применение аспирина и непрямого антикоагулянта — антагониста витамина К варфарина способствовало снижению частоты кардиоваскулярной смерти/ИМ/инсульта по сравнению с монотерапией аспирином. Однако важным условием достижения преимуществ комбинации было удержание уровня МНО в пределах 2,0-3,0 на фоне приема варфарина. Кроме того, сочетанное применение варфарина и аспирина способствовало значительному увеличению риска крупных кровотечений. Дальнейшие

надежды исследователей были связаны с новыми пероральными антикоагулянтами — ингибиторами Ха фактора свертывания крови и прямыми ингибиторами тромбина, которые продемонстрировали эффективность в снижении риска инсультов и системных эмболий у пациентов с ФП.

Для изучения эффектов новых пероральных антикоагулянтов при ОКС были проведены несколько испытаний. Исследование ESTEEM (2003) с ксимелагатраном продемонстрировало эффективность последнего в снижении кумулятивного риска смерти/ИМ/инсульта, однако высокий риск неблагоприятных реакций со стороны печени стал причиной для отказа в регистрации этого антикоагулянта для применения в клинической практике.

Включение в схему терапии больных с ОКС ингибитора Ха фактора апиксабана в исследовании APPRAISE II привело к значимому увеличению крупных кровотечений, в связи с чем испытание было остановлено досрочно. При этом высокая доза апиксабана — 20 мг/сут (20 мг 1 раз в сутки или 10 мг 2 раза в сутки) была отменена уже на первых этапах исследования, и в дальнейшем изучали эффекты препарата в дозировках 5 и 10 мг/сут. Прямой ингибитор тромбина дабигатран при добавлении к двойной антитромбоцитарной терапии в исследовании RE-DEEM не показал достоверного снижения риска ишемических событий по сравнению с группой пациентов, принимавших только антиагреганты — аспирин и клопидогрель. Таким образом, апиксабан и дабигатран, несмотря на доказанную пользу при применении в лечении больных с ФП, не были рекомендованы для лечения пациентов, перенесших ОКС.

! Единственным пероральным антикоагулянтом, использование которого во вторичной профилактике у больных с ОКС обеспечило достоверное снижение риска СС-осложнений (СС-смерть/ИМ/инсульт) без увеличения риска неблагоприятных событий, оказался ингибитор Ха фактора ривароксабан.

В исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51 было не только доказано, что ривароксабан снижает смертность пациентов после ОКС при добавлении к стандартной антитромбоцитарной терапии (аспирин либо аспирин и клопидогрель), но и определена оптимальная доза препарата — 2,5 мг 2 раза в сутки. Использование ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки способствовало значительному снижению риска развития комбинации первичной конечной точки (СС-смерть/ИМ/инсульт), а также риска общей и СС-смерти как отдельных конечных точек. Кроме того, на фоне применения ривароксабана наблюдалось существенное снижение частоты тромбозов стентов у больных ОКС. И хотя риск кровотечений при добавлении антикоагулянта был ожидаемо выше по сравнению с плацебо, важно, что при этом риск развития фатальных кровотечений или фатальных внутречерепных кровотечений по сравнению с плацебо не увеличивался.

Интересные сведения получены при анализе результатов лечения пациентов с ОКС ривароксабаном в различных подгруппах больных в исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51. Так, в подгруппе участников, из которой были исключены больные, имевшие в анамнезе инсульт или ТИА, польза от добавления ривароксабана к антитромбоцитарной терапии превышала таковую в общей популяции пациентов, получавших ривароксабан. Наибольшая польза (максимальное количество предотвращенных случаев развития СС-событий в сочетании с минимальной частотой развития кровотечений) получена в целевых подгруппах больных с повышенным уровнем кардиальных био-

маркеров, из которых были исключены пациенты с инсультом и ТИА.

Таким образом, исследования в области применения новых пероральных антикоагулянтов во вторичной профилактике ОКС преподнесли нам несколько важных уроков, которые следует учитывать в повседневной клинической практике.



Во-первых, прием перорального антикоагулянта следует осуществлять на фоне низкодозовой терапии аспирином (не более 100 мг), поскольку использование его высоких доз (более 160 мг) обуславливает увеличение риска кровотечений.

Во-вторых, пероральный антикоагулянт, а именно ривароксабан (поскольку именно для этого препарата получены доказательства эффективности во вторичной профилактике ОКС), необходимо использовать в очень низкой дозе; для ривароксабана оптимальная дозировка для вторичной профилактики ОКС составляет 2,5 мг 2 раза в сутки.

В-третьих, важным условием для реализации преимуществ подхода, предполагающего сочетанное применение при ОКС стандартной антитромбоцитарной терапии и перорального антикоагулянта, является тщательный отбор пациентов, для которых соотношение пользы и риска такого лечения является приемлемым. Ривароксабан в сочетании с аспирином или аспирином и клопидогрелем необходим больным, перенесшим ОКС, у которых повышен уровень кардиальных биомаркеров и в анамнезе нет инсульта или ТИА.

Результаты исследования ATLAS ACS 2 TIMI 51 позволяют составить «портрет» пациента с ОКС, который нуждается в добавлении ривароксабана к антитромбоцитарной терапии. Прежде всего, это должен быть стабильный больной с ОКС, не имеющий клинических признаков кровотечения или высокого риска развития крупных кровотечений; без инсульта или ТИА в анамнезе. Ривароксабан следует назначать в низкой дозе — 2,5 мг 2 раза в сутки после окончания периода лечения парентеральными антикоагулянтами.

Общие выводы, которые хотелось бы донести сегодня до аудитории практических врачей, сталкивающихся с проблемами применения современных антикоагулянтов во вторичной профилактике ОКС, следующие.

- Применение ривароксабана в целевых группах пациентов с ОКС обеспечивает значимую клиническую пользу (до 159 предотвращенных случаев развития необратимых ишемических событий ценой всего трех случаев развития необратимых событий кровотечения) согласно результатам анализа ATLAS ACS 2 TIMI 51).

- Критическим моментом в удержании баланса между пользой и риском при применении перорального антикоагулянта при ОКС является доза препарата.

- Ривароксабан снижает риск смерти у больных, перенесших ОКС, и рекомендован для применения в низкой дозе 2,5 мг 2 раза в сутки.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

