



Антитромботическая терапия в кардиологии:

По материалам научной итоговой сессии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (5-6 марта, г. Киев) и IV научно-практической конференции Ассоциации аритмологов Украины (19-20 мая, г. Киев)

Проведение антикоагулянтной терапии у больных с высоким риском тромбоземболических осложнений требует сегодня от врачей не только умения правильно назначить и выбрать препарат, но и оценить, а также минимизировать все имеющиеся риски. Особенно актуально это требование в отношении пациентов, нуждающихся в длительной терапии пероральными антикоагулянтами. Как правильно отобрать больных для такого лечения, сделать его максимально эффективным и одновременно уменьшить вероятность не только осложнений, связанных с основным заболеванием, но и с активной терапией – этим вопросам были посвящены доклады ведущих украинских специалистов в области кардиологии.



Руководитель отдела аритмий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев в своем докладе сделал акцент на дополнениях, которые были внесены в последние годы в рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП).

ФП – заболевание, которое связано с высоким риском тромбоземболических событий, поэтому значительное внимание в рекомендациях ESC 2010 г. и в дополнениях, которые вносились в 2012-2013 гг., уделено антикоагулянтной терапии. О том что назначение пероральных антикоагулянтов при неклапанной ФП рассматривается сегодня как один из обязательных аспектов ведения таких больных, свидетельствует обновленная шкала риска развития инсульта CHA₂DS₂-VASc и измененный подход к оценке риска. Шкала CHADS₂ в 2010 г. была дополнена такими факторами риска, как возраст 65-74 года (1 балл), заболевания сосудов (1 балл), женский пол (1 балл). При этом возраст >75 лет оценивается как фактор высокого риска (2 балла). Факторы риска, которые были определены ранее (версия рекомендаций ESC 2006 г.), – застойная сердечная недостаточность/левожелудочковая дисфункция (фракция выброса ≤40%), артериальная гипертензия, возраст >75 лет, сахарный диабет, инсульт/транзиторная ишемическая атака/тромбоземболия в анамнезе – также остались в обновленной шкале. Поскольку все эти факторы весьма широко распространены в популяции пациентов с ФП, и, как показывает практика, большинство пациентов с ФП имеют 2 и более факторов риска, очевидно, что антикоагулянтная терапия показана практически всем, у кого диагностировано данное заболевание.



Шкала CHA₂DS₂-VASc (в отличие от предыдущей шкалы CHADS₂, с помощью которой выявляли пациентов «низкого», «среднего» и «высокого» риска) должна быть использована в первую очередь для отбора пациентов действительно низкого риска (т.е. не имеющих факторов риска, 0 баллов CHA₂DS₂-VASc), которым антитромботическая терапия не требуется.

Это подтвердили и результаты датского регистра (более 73 тыс. участников с ФП), согласно которым риск развития инсульта имеют даже пациенты без факторов риска, а у больных с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc частота этих осложнений составляет более 2% в год.

В рекомендациях также подчеркивается, что пероральные антикоагулянты показаны пациентам с ФП вне зависимости от выбора метода восстановления синусового ритма (фармакологический или электрический). Пероральные антикоагулянты должны быть назначены при обнаружении тромба в ушке левого предсердия (ЛП) (методом чреспищеводной (ЧП) ЭхоКГ) и при пароксизмах ФП, продолжающихся более 48 ч (или неизвестной продолжительности) в течение 3-4 нед до планируемой кардиоверсии и после нее. При необходимости проведения ранней кардиоверсии и отсутствия тромбов в ушке ЛП процедура осуществляется под контролем ЧП ЭхоКГ с предварительным назначением нефракционированного или низкомолекулярного гепарина (НФГ или НМГ).

После процедуры кардиоверсии пациенты должны быть переведены на прием перорального антикоагулянта. Так, например, первую дозу ривароксабана следует принять вместо следующей плановой инъекции препарата гепарина или в момент прекращения непрерывной внутривенной инфузии гепарина. Затем продолжать прием ривароксабана по одной таблетке 1 раз в сутки.



Сделать длительную антикоагулянтную терапию более удобной и безопасной можно путем применения новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), эффективность которых не зависит от уровня МНО. НОАК характеризуются быстрым наступлением антикоагулянтного эффекта, удобством применения (в особенности с режимом приема 1 раз в сутки), отсутствием необходимости титрования доз. Эти препараты обладают благоприятным профилем безопасности и не взаимодействуют с пищевыми продуктами.

Результаты исследований с применением НОАК у пациентов с ФП – ингибиторами Ха фактора ривароксабаном и апиксабаном и прямым ингибитором тромбина дабигатраном – стали основанием для внесения изменений в современные европейские и украинские рекомендации по лечению больных с ФП. Эти препараты продемонстрировали преимущества перед варфарином, снижая частоту развития ишемического инсульта и системных тромбоземболий, значительно уменьшая риск внутримозговых кровоизлияний, без увеличения общего риска кровотечений.

Ривароксабан в период лечения в исследовании ROCKET-AF оказался эффективнее варфарина, снижая относительный риск инсульта и системной эмболии на 21%. Эффективность ривароксабана во всей рандомизированной популяции была сопоставима с таковой варфарина. Кроме того, в группе ривароксабана отмечена более низкая по сравнению с группой варфарина частота достижения вторичных конечных точек: сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистой смерти, инфаркта, инсульта и системной эмболии) на 15%, геморрагического инсульта, нецеребральной эмболии. В целом в группе ривароксабана реже развивались кровотечения в жизненно важные органы (на 33%), фатальные кровотечения (на 50%) и внутримозговые кровоизлияния.

В подгруппе пациентов с ФП и инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе (которая составила 55% от общего количества участников) частота случаев развития повторного инсульта или эмболии и внутримозговых кровоизлияний на фоне лечения ривароксабаном оказалась несколько меньшей по сравнению с терапией варфарином. Таким образом, ривароксабан эффективен для первичной и вторичной профилактики инсульта у больных с неклапанной ФП. Анализ, проведенный в подгруппах пациентов с ФП и сердечной недостаточностью (более 60% популяции исследования) и без нее, показал, что ривароксабан одинаково эффективен как при наличии, так и при отсутствии этого заболевания.

В исследовании ROCKET-AF были также проанализированы результаты лечения у больных с нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-49 мл/мин). Оказалось, что у таких пациентов ривароксабан был эффективнее варфарина в профилактике инсультов и эмболий (относительное снижение риска составило 16%, хотя и не достигло статистической

значимости – доверительный интервал 0,57-1,23) и безопаснее в отношении развития геморрагических осложнений (риск смертельных кровотечений достоверно снижался на 61% по сравнению с варфарином).

Следует отметить, что почечная дисфункция – дополнительный фактор риска развития тромбоземболических осложнений, поэтому такие больные требуют особого внимания. Сегодня для этих пациентов предложена специальная шкала риска инсульта – R₂CHADS₂, в которой больным с клиренсом креатинина <60 мл/мин присваиваются дополнительные 2 балла к количеству баллов, определенному по шкале CHADS₂ (Piccini J.P. et al., 2013). Это уточнение врачам следует учитывать в клинической практике уже сегодня.

Исследования, проведенные с использованием НОАК, отличались по дизайну, что следует учитывать при выборе препарата для профилактики тромбоземболических осложнений при ФП. Так, в исследование ROCKET-AF с ривароксабаном были включены преимущественно пациенты с высоким риском развития инсульта: 3 и более баллов по шкале CHADS₂ имели 86% участников. В исследовании RE-LYс дабигатраном пациентов высокого риска было значительно меньше: 30% больных набрали всего 1 балл по шкале CHADS₂.

Анализ результатов этих исследований позволил сделать выводы о том, какой из препаратов более предпочтителен в различных клинических ситуациях у пациентов с ФП.



Ривароксабан может быть препаратом выбора у больных с гастроинтестинальными кровотечениями в анамнезе, перенесших инсульт, с нарушенной почечной функцией, с диспептическими расстройствами, а также с ишемической болезнью сердца, перенесенным инфарктом миокарда или высоким риском развития инфаркта миокарда (Савельева И., 2013).

Ривароксабан в настоящее время успешно применяется в Украине, его эффекты продолжают изучать в ходе научных исследований. В наблюдениях, проведенных сотрудниками нашего отделения, показано, что у пациентов с ФП с тромбом в ушке ЛП или верхушке левого желудочка, а также со сладжем в ушке ЛП после 4-недельной терапии ривароксабаном в дозе 20 мг/сут происходил лизис тромба в 60% случаев и исчезновение сладжа в 100% случаев. При этом не было отмечено развития побочных эффектов лечения, что подтверждает результаты рандомизированных клинических международных исследований, в которых была продемонстрирована не только высокая антикоагулянтная эффективность ривароксабана, но и его благоприятный профиль безопасности.



О современных подходах к лечению пациентов с постоянной формой ФП и мультифокальным атеросклерозом шла речь в докладе доцента кафедры госпитальной терапии № 2 ГУ «Днепропетровская государственная медицинская академия МЗ Украины» Алексея Александровича Ханиюкова:

– По данным регистра REAICH, мультифокальный атеросклероз, т.е. поражение нескольких сосудистых бассейнов, встречается приблизительно у 25% больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), у 40% пациентов с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) и в 60% случаев при заболевании периферических артерий. Поражение нескольких сосудистых бассейнов ассоциируется с увеличением риска развития СС-осложнений, в том числе фатальных. В исследованиях последних

популяционные и индивидуальные подходы к лечению

лет было установлено, что наибольший риск СС-осложнений характерен для больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (АПАНК), которому в клинической практике уделяется незаслуженно мало внимания. АПАНК выявляется у 2-3% населения европейских стран, и частота встречаемости этого состояния увеличивается с возрастом, значительно (в 3-6 раз) повышая СС-риск. Учитывая широкую распространенность АПАНК в популяциях пациентов с ИБС и ЦВЗ, на фоне которых нередко наблюдается ФП, можно с уверенностью говорить о том, что ФП и АПАНК — достаточно частое сочетание в клинической практике. В современной шкале риска инсульта CHA₂DS₂-VASc сосудистая патология, включающая в том числе АПАНК, ранжируется 1 баллом. Таким образом, высокий риск тромбозомболических и атеротромботических осложнений у пациентов с ФП и проявлениями мультифокального атеросклероза требует проведения активной антитромботической терапии с обязательным использованием пероральных антикоагулянтов.



Хорошо изученным НОАК при ФП и различных сопутствующих состояниях является ривароксабан — именно исследование ROCKET-AF включало наибольшее количество таких пациентов, и его дизайн оказался максимально приближенным к реальной клинической практике. Кроме того, для больных с ФП и сопутствующим атеросклеротическим поражением сосудов любой локализации крайне важно, что применение ривароксабана, по данным метаанализа и последовательного анализа результатов рандомизированных исследований, ассоциировалось со снижением риска развития ИМ на 19%, СС-смерти — на 16% по сравнению с плацебо и другими препаратами сравнения (Chatterjee S.).

В то же время недавний метаанализ исследований с применением дабигатрана показал, что лечение этим препаратом может быть сопряжено с увеличением риска развития ИМ (на 48%, $p=0,005$) по сравнению с контролем (L. Sipahi et al., 2013).

Таким образом, ривароксабан может быть препаратом выбора у пациентов с высоким риском коронарных событий. Эта установка отражена в практических рекомендациях по применению НОАК у больных с неклапанной ФП, в которых указывается, что при сочетании ФП с коронарной болезнью сердца в случае назначения НОАК предпочтение следует отдавать ингибитору Ха фактора. В Украине из группы этих препаратов зарегистрирован ривароксабан (Ксарелто®).

Важным преимуществом ривароксабана является его однократный прием в течение суток для профилактики тромбозомболических осложнений у пациентов с ФП, что вносит немалый вклад в повышение приверженности больных к лечению. В исследовании T. Everts, A. Diamantopoulos (2013), в котором анализировали данные из реальной практики в США и Германии, показано, что наибольшая приверженность к приему НОАК через 6 мес от начала терапии наблюдается при применении ривароксабана: терапию этим препаратом продолжали 82% участников против 45 и 67%, принимавших варфарин и дабигатран соответственно.

Антитромботическая терапия у пациентов с ФП и проявлениями мультифокального атеросклероза, кроме антикоагулянтов, обязательно должна включать антиагреганты. В исследовании ROCKET-AF часть больных до и после рандомизации продолжали лечение Аспирином в дозе ≤ 100 мг, что, с одной стороны, несомненно, внесло определенный вклад в снижение риска ишемических событий, с другой стороны — существенно повлияло на частоту геморрагических осложнений, наблюдавшихся в исследовании.

При рассмотрении вопросов антитромбоцитарной терапии следует помнить, что важным условием для обеспечения наибольшей эффективности Аспирина — полного ингибирования продукции тромбоксана и снижения частоты СС-событий — является его использование в адекватных дозах (наиболее весомые доказательства получены для дозы 100 мг в кишечнорастворимой оболочке), применение которых в клинических исследованиях было сопряжено с уменьшением риска СС-осложнений, в том числе ИМ и инсультов.

В крупных рандомизированных исследованиях, в которых доказана эффективность Аспирина в снижении риска развития СС-осложнений у кардиологических пациентов, использовали оригинальный препарат Аспирин Кардио, который характеризуется благоприятным профилем безопасности благодаря наличию кислотоустойчивой оболочки, ослабляющей раздражающее действие препарата на слизистую оболочку желудка.

Безопасность Аспирина Кардио при длительном (до 2 лет) применении была продемонстрирована в том числе в сравнительных исследованиях с использованием незащищенных форм ацетилсалициловой кислоты. Показано, что такие побочные эффекты антитромбоцитарной терапии, как изжога и чувство дискомфорта в желудке, достоверно реже возникают при лечении Аспирином Кардио. Минимизация побочных эффектов антитромбоцитарной терапии у кардиологических пациентов — важный момент, учитывая необходимость приема нескольких препаратов для одновременного влияния на все факторы риска. Поэтому защищенная форма ацетилсалициловой кислоты — Аспирин Кардио — является препаратом выбора для длительной антитромбоцитарной терапии у пациентов высокого риска.



Член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела интенсивной терапии и реанимации ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко посвятил свое выступление роли антикоагулянтной терапии в лечении острого коронарного синдрома (ОКС).

Разрушение атеросклеротической бляшки при ОКС влечет за собой активацию не только процесса агрегации тромбоцитов, но и системы свертывания крови — именно такое понимание механизмов образования тромба при ОКС способствовало в свое время изучению возможностей, связанных с применением антикоагулянтов. Введение парентеральных антикоагулянтов при ОКС уже стало стандартом лечения таких больных. Однако стремление к дальнейшему снижению рисков, связанных с активацией каскада тромбообразования, и получение данных о том, что длительность этого процесса не ограничивается первыми несколькими сутками, привели к тому, что сегодня ставится вопрос о необходимости обеспечения более длительной антикоагулянтной защиты у некоторых категорий пациентов с ОКС. В исследованиях, посвященных данной проблеме, показано, что активация коагуляционно-го каскада крови продолжается на 30-е сутки после развития ОКС, о чем свидетельствует высокий уровень растворимого фибрина (Платонова Т.Н., Пархоменко А.Н., 2001) — нового лабораторного показателя, разработанного в Институте биохимии НАН Украины и позволяющего в условиях экспресс-диагностики оценивать активацию системы свертывания крови. Активация системы свертывания крови обуславливает высокую частоту рецидивов ИМ в течение первого месяца после развития события, несмотря на получение в стационаре стандартной терапии, включающей антитромбоцитарные препараты и гепарины (Benjamin M. et al., 2007). Сегодня

известно также, что у больных с острым ИМ образование тромбина через 6 и 12 мес остается на таком же высоком уровне, как и в первый месяц после перенесенного события.

Еще в 50-е годы прошлого столетия было предложено применение антагонистов витамина К (преимущественно варфарина) после ИМ для подавления тромбогенного потенциала крови. И только в 1980-е годы были проведены первые рандомизированные исследования, показавшие перспективность длительного использования этих препаратов после коронарной катастрофы.

Данная тактика действительно была эффективной в профилактике ишемических событий — ИМ и инсульта, что и продемонстрировали данные метаанализа десяти клинических исследований с использованием варфарина у пациентов после ОКС. Однако такое лечение было сопряжено с резким увеличением частоты кровотечений, в том числе крупных, в связи с чем дополнительных преимуществ в снижении риска смерти в целом у больных с ОКС не было получено.

Новые надежды исследователей были связаны с появлением НОАК — блокаторов Ха фактора (апиксабан, ривароксабан) и прямых ингибиторов тромбина (дабигатран). Отсутствие у этих препаратов недостатков варфарина и их более высокая безопасность, продемонстрированная в исследованиях у пациентов с ФП, давали основания рассчитывать на получение необходимого эффекта при ОКС.

Однако ни апиксабан в исследовании APPRAISE-2, ни дабигатран в исследовании RE-DEEM не повлияли на риск смерти у пациентов с ОКС, что было обусловлено увеличением частоты кровотечений. Желаемые результаты были достигнуты только в исследовании ATLAS-TIMI-51.

В этом исследовании применение ривароксабана в дозе 2,5 и 5 мг 2 раза в сутки в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или ацетилсалициловой кислотой и тенопиридином обеспечивало дополнительное снижение риска СС-смерти, инфаркта миокарда, инсульта, а также смерти от любых причин у больных с ОКС (более чем на 30%), которые получали современное лечение, включавшее в большом количестве случаев реваскуляризацию миокарда. В этом же исследовании была определена оптимальная доза ривароксабана — 2,5 мг 2 раза в сутки. Увеличение дозы препарата до 5 мг 2 раза в сутки не приводило к дальнейшему снижению риска основных событий, но увеличивало частоту кровотечений.

Применение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки оказалось не только эффективным в снижении ишемических событий, общей и кардиоваскулярной смерти, но и не приводило к увеличению частоты смертельных кровотечений и смертельных внутривенных кровоизлияний. Позже было установлено, что лечение ривароксабаном у пациентов с ОКС и инвазивная тактика лечения приводят к снижению частоты тромбозов стентов (Mega J.L. et al., 2012).

Первый вопрос, который возникает у практических врачей: кому из пациентов с ОКС должен быть назначен ривароксабан?

Очевидно, при его решении следует в первую очередь ориентироваться на больных с наиболее неблагоприятным отдаленным прогнозом, к которым относятся пациенты с предшествующим ИМ, с ОКС без подъема сегмента ST, которым в реальной практике уделяют мало внимания, с сахарным диабетом, с поражением нескольких коронарных сосудов, с острой сердечной недостаточностью. Последнее слово, безусловно, остается за лечащим врачом, который должен взвесить все аргументы «за» и «против», используя в том числе современные подходы к оценке тромботического риска и риска кровотечений.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

3