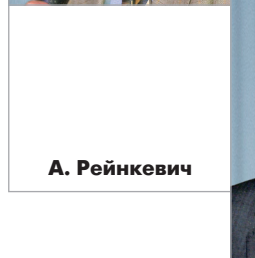




О.С. Сычев



А. Рейнкевич

Руководитель отдела аритмий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев представил вниманию участников конференции доклад о месте дабигатрана в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП и поделился собственными результатами применения препарата.

— Прямой ингибитор тромбина дабигатран обладает всеми преимуществами НОАК: быстрым, предсказуемым и стабильным эффектом, низкой вероятностью лекарственных и пищевых взаимодействий, отсутствием необходимости рутинного лабораторного контроля системы гемостаза. Но главное — дабигатран оказался не только более безопасным, но и более эффективным в профилактике инсультов при неклапанной ФП по сравнению с варфарином. Это было доказано в исследовании RELY — наиболее крупном исследовании в области изучения ФП, включившем более 18 тыс. пациентов. Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки оказался на 34% эффективнее варфарина в снижении риска инсульта (в том числе геморрагического) и системной эмболии. При использовании в дозе 110 мг 2 раза в сутки дабигатран продемонстрировал сопоставимую с варфарином эффективность в снижении риска развития главной конечной точки, сократив при этом частоту крупных кровотечений на 20%. Кроме того, на фоне применения дабигатрана в обеих дозах наблюдалось достоверное снижение риска геморрагического инсульта, а в группе дабигатрана в дозе 150 мг дважды в день — сердечно-сосудистой смертности.

Применение дабигатрана в исследовании RE-LY способствовало также снижению риска кровотечений, в том числе жизнеугрожающих и внутричерепных. Особенно выраженные преимущества перед варфарином в уменьшении частоты геморрагических осложнений дабигатран продемонстрировал при использовании в дозе 110 мг 2 раза в сутки.

Важное практическое значение имеют результаты субанализа исследования RE-LY, которые показали, что в подгруппе пациентов, подвергавшихся кардиоверсии, частота тромбоэмболических осложнений была ниже у больных, получавших дабигатран по 150 мг дважды в день.

Основные результаты исследования RELY-ABLE, в котором на протяжении 2,3 лет изучали отдаленные эффекты дабигатрана у части больных, принимавших участие в исследовании RE-LY, продемонстрировали его долгосрочный профиль эффективности и безопасности в профилактике инсульта у пациентов с неклапанной ФП. При этом сохранялись преимущества дабигатрана перед варфарином в отношении снижения частоты внутричерепных кровотечений.

Таблица. Абсолютная разница в частоте случаев на 1000 пролеченных пациентов (сокращенный вариант)

Конечные точки	Дабигатран в сравнении с ривароксабаном (абсолютная разница в среднем)
Ишемический инсульт или системная эмболия	- 6
Ишемический инсульт	- 9
Геморрагический инсульт	- 3
Смерть	- 3
Крупные кровотечения	- 6

Новые возможности в профилактике инсульта при фибрилляции предсердий

Главным направлением в профилактике ишемических инсультов при фибрилляции предсердий (ФП) является антикоагулянтная терапия, и сегодня в клинической практике все шире используются новые оральные антикоагулянты (НОАК), которые стали достойной альтернативой варфарину. Новым возможностям эффективной и безопасной профилактики инсультов при неклапанной ФП, связанным с применением современного перорального антикоагулянта — прямого ингибитора тромбина дабигатрана — был посвящен симпозиум, прошедший в рамках IV Научно-практической конференции Ассоциации аритмологов Украины с международным участием (19-20 мая, г. Киев).

Результаты исследования RE-LY внесли большой вклад в изменение международных рекомендаций по профилактике тромбоэмболических осложнений при ФП. В частности, у большого количества (32%) пациентов было 0-1 балла по шкале CHADS₂, у 36% — 2 балла и у 32% — 3-6 баллов, что позволило сделать вывод об эффективности антикоагулянтной терапии дабигатраном при низком риске, что и отражено в современной версии рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC, 2010, 2012) по профилактике тромбоэмболических осложнений при ФП. В этом руководстве рекомендовано проводить антикоагулянтную терапию у пациентов с ФП при наличии 1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc в отличие от версии 2006 года, в соответствии с которой таким больным следовало назначать только антитромбоцитарную терапию. Результаты, полученные в подгруппе пациентов, которым была проведена кардиоверсия (в исследовании RE-LY было выполнено 1983 кардиоверсии), позволили рекомендовать назначение дабигатрана на срок не менее 3 недель до и не менее 4 недель — после процедуры.

На основе результатов исследования RE-LY и исследований с использованием других НОАК были разработаны практические рекомендации по применению НОАК, опубликованные в 2013 году. Эти рекомендации ориентируют практических врачей на правильный выбор препарата в зависимости от клинической ситуации. Так, у пациентов с высоким риском кровотечений (например, риск по шкале HAS-BLED ≥ 3) предпочтительным является применение дабигатрана по 110 мг дважды в сутки, обеспечивающей наименьшую частоту кровотечений. При высоком риске ишемического инсульта и низком риске кровотечений дабигатран следует назначить по 150 мг дважды в сутки. В такой же дозе дабигатран показан пациентам с инсультом в анамнезе (Savelieva I., Camm A., 2013). Основываясь на результатах исследования RE-LY, можно добавить, что дабигатран в обычной дозе будет предпочтителен для пациентов с низким риском тромбоэмболических осложнений и в сниженной дозе — у пациентов старше 80 лет.

В настоящее время украинские врачи расширяют собственный опыт применения дабигатрана у пациентов с ФП. В исследовании, проведенном в нашем отделении, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки сравнивали с варфарином при восстановлении синусового ритма у пациентов с неклапанной ФП (средняя длительность пароксизма — 1,8 мес), сохраненной функцией почек, получавших стандартную терапию основного заболевания и амиодарон в качестве подготовки к кардиоверсии. В результате проведенного лечения дабигатраном удалось добиться эффективного и безопасного восстановления синусового ритма у всех пациентов, получавших этот препарат вне зависимости от длительности пароксизма ФП. В то же время в группе варфарина, несмотря на его использование в терапевтическом окне, отмечено два случая возникновения транзиторной ишемической атаки. В ходе исследования был сделан вывод, что при использовании варфарина время до восстановления синусового ритма увеличивается в связи со сложностями достижения терапевтического окна. Использование дабигатрана, напротив, предоставляет возможность сократить этот период и, следовательно, сроки госпитализации.

Руководитель кафедры кардиологии и кардиохирургии медицинского факультета Варминско-Мазурского университета (г. Олштин, Польша) Анджей Рейнкевич рассмотрел вопросы безопасности применения дабигатрана в свете результатов последних исследований, отметив следующее.

— Безопасность терапии дабигатраном была не только доказана в клинических рандомизиро-

ванных исследованиях, но и подтверждена в ходе постмаркетинговых исследований, организованных по инициативе FDA. В мае 2014 года эксперты FDA завершили работу по сравнительной оценке безопасности дабигатрана и варфарина в реальной клинической практике. С этой целью были обработаны данные 134 тыс. пожилых пациентов с неклапанной ФП, у которых оценивали безопасность антикоагулянтов по частоте развития ишемического инсульта, внутричерепного и желудочно-кишечного кровотечения, инфаркта миокарда и смерти. Полученные результаты подтвердили преимущества дабигатрана перед варфарином в снижении риска развития ишемического инсульта, внутричерепных кровотечений и смерти. Риск развития инфаркта миокарда при лечении дабигатраном не превышал таковой у пациентов, принимавших варфарин. Эти результаты позволяют по-другому оценить те данные, на основе которых был сделан вывод о возможном увеличении риска инфаркта миокарда на фоне лечения дабигатраном. Применение дабигатрана обеспечивает достижение основной цели антикоагулянтной терапии при ФП — снижение риска развития инсульта и минимизации риска геморрагических осложнений, что подтверждено в клинической практике. Именно это должно быть определяющим моментом при решении вопроса о назначении дабигатрана пациентам с ФП с любой степенью риска. Если все же ставить вопрос о прямом сравнении эффективности, безопасности и предпочтении разных НОАК, то следует отметить, что исследований с этой целью не проводили. Но мы можем ориентироваться на результаты не прямых сравнений и метаанализов, на основании которых можно судить о том, что эффективность дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки в профилактике инсультов при ФП превосходит таковую не только варфарина, но и ривароксабана (Mantha, 2012; Conolly S., 2009; Grandier et al., 2011).

В метаанализе, проведенном в 2012 г. (W.L. Baker, O.J. Phung), показано, что лечение дабигатраном имеет преимущества перед ривароксабаном в отношении снижения частоты осложнений на 1000 пролеченных пациентов (табл.).

А. Рейнкевич высказал мнение о том, что результаты исследований с дабигатраном свидетельствуют о том, что его применение в дозе 150 мг 2 раза в сутки обеспечивает наиболее выраженное по сравнению с другими НОАК снижение риска ишемического инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с ФП.

В настоящее время дабигатран включен в украинские, европейские, американские и канадские рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений пациентов с ФП, руководство CHEST по антитромботической терапии и профилактике тромбозов. В современной версии рекомендаций ESC (2012) есть указание на то, что пациентам, у которых на фоне лечения варфарином или НОАК развился инсульт, следует назначить дабигатран как препарат наиболее эффективный в предотвращении этих осложнений.

А. Рейнкевич уделит также внимание некоторым аспектам рекомендаций Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence — NICE) по профилактике инсультов при ФП, которые во многом перекликаются с европейскими. Эксперты NICE сделали особый акцент на том, что пациентам с ФП не следует назначать монотерапию ацетилсалициловой кислотой (АСК) с целью профилактики инсульта. Данная тактика абсолютно неэффективна у пациентов с ФП с любой степенью риска инсульта при отсутствии прямых показаний к назначению АСК (например, недавний инфаркт миокарда в анамнезе). Назначение АСК в качестве профилактики инсультов при ФП — часть

проблемы, связанной с существованием мифа о том, что применение этого препарата эффективно в улучшении исходов большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Это обуславливает не всегда оправданное и даже чрезмерное применение этого антиагреганта при стабильных сосудистых заболеваниях. У пациентов с абсолютными противопоказаниями к назначению пероральных антикоагулянтов, в качестве альтернативы можно рассмотреть назначение двойной антитромбоцитарной терапии (АСК + клопидогрель) или выполнить окклюзию ушка ЛП.

Обобщенно позиции европейских ученых и врачей в отношении антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП можно представить следующим образом.

— Основная цель применения антикоагулянтов при ФП — снижение риска развития инсульта и минимизация вероятности геморрагических осложнений.

— Пациенты с одним баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc должны в качестве профилактики инсульта получать варфарин или НОАК.

— Пожилые возраст является одним из значимых факторов риска инсульта, в то же время антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов требует индивидуального и осторожного подхода.

— Применение варфарина связано с большим количеством ограничений, что делает предпочтительным в большинстве случаев применение НОАК, которые призваны оптимизировать антикоагулянтную защиту от инсультов при ФП и повлиять на уровень инвалидности и смертности при этих осложнениях.

— Дабигатран — единственный препарат из группы НОАК, который продемонстрировал превосходство в снижении риска инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП по сравнению с варфарином при меньшей частоте кровотечений и геморрагических осложнений.

— Использование АСК в монотерапии или с пероральным антикоагулянтом не рекомендовано.

— Риск развития инсульта существует при любой форме ФП, в том числе пароксизмальной, которой в реальной практике уделяется недостаточно много внимания. В связи с этим лечение всех форм ФП должно сопровождаться адекватной антикоагулянтной терапией.

— Недостаточное назначение НОАК при ФП остается сегодня актуальной проблемой даже в экономически развитых странах, хотя за последние два года наблюдается более широкое внедрение в клиническую практику этих препаратов, в том числе у пациентов старческого возраста, что свидетельствует о возрастающем доверии врачей и позволяет надеяться на изменение ситуации в ближайшие годы.

— В странах, в которых нет развитой и эффективно работающей системы страховой медицины, особенно остро стоит проблема обеспечения доступа к лечению НОАК всех пациентов, имеющих показания к их назначению.

В заключение А. Рейнкевич отметил, что во всех руководствах подчеркивается особая роль НОАК в лечении пациентов с плохой приверженностью к терапии пероральными антикоагулянтами, при невозможности контроля МНО или наличии трудностей с подбором дозы варфарина.

Важным аспектом ведения пациентов с ФП является установление с ними доверительных отношений. Обсуждение всех нюансов антикоагулянтной терапии, заострение внимания на рисках, связанных с отказом от приема препаратов, поможет повысить приверженность больных к их длительному приему и реализовать все возможности в профилактике инсультов.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

