



Современная антитромботическая терапия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

По материалам XV Национального конгресса кардиологов Украины (23-25 сентября, г. Киев)

Антитромботическая терапия – важный аспект ведения пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Данное направление стремительно развивается в последние годы, и появление новых антитромботических средств обуславливает необходимость в четком определении роли каждого из них, а также классических препаратов в лечении разных категорий кардиологических пациентов. Этой теме были посвящены многочисленные выступления известных украинских и зарубежных ученых-кардиологов.

Профессор Жан-Клод Деаро (Университетская клиника Hospital La Timone, г. Марсель, Франция) рассказал о роли новых пероральных антикоагулянтов в лечении неклапанной фибрилляции предсердий (ФП).



Результаты последних исследований в области ФП и появление новых антикоагулянтных препаратов способствовали обновлению рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC, 2012) по лечению ФП с усилением акцента на важности правильной оценки риска тромбоэмболических осложнений и проведении адекватной длительной антикоагулянтной терапии. В обновленных версиях европейских руководств (ESC, 2012; ERHA, 2013) по ведению пациентов с ФП для оценки риска развития инсульта предложена шкала CHA₂DS₂-VASc, включающая расширенный перечень факторов риска по сравнению со шкалой CHADS₂ (ESC, 2010). В связи с этим был расширен и круг пациентов с ФП, которым показано назначение антикоагулянтов. Современный алгоритм выбора тактики ведения больных с ФП предполагает отсутствие антитромботической терапии у пациентов без факторов риска, а также у пациентов с ФП женского пола без иных факторов риска. При наличии хотя бы одного фактора риска показано проведение антитромботического лечения с помощью пероральных антикоагулянтов; при этом инновационные пероральные антикоагулянты являются более предпочтительными. Тем более показано назначение пероральных антикоагулянтов больным, имеющим 2 и более факторов риска (рис.).

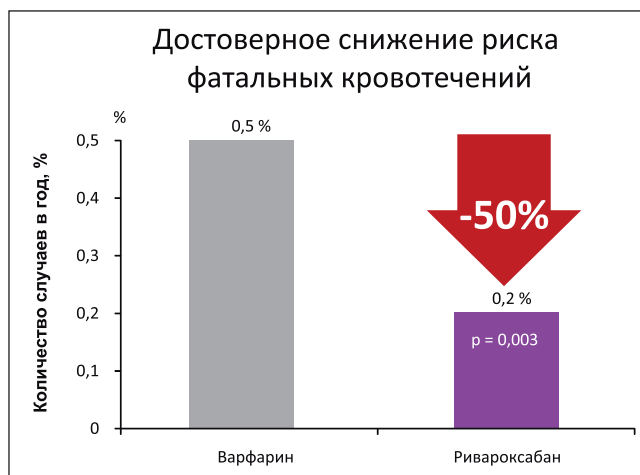
Еще несколько лет назад длительная антикоагулянтная терапия с использованием антагониста витамина К (АВК) варфарина была сопряжена с большим количеством трудностей; и врачи, и пациенты в ряде случаев предпочитали отказываться от жизненно важного лечения. Ситуация изменилась с появлением новых пероральных антикоагулянтов, обладающих более селективным действием (на фактор Ха и тромбин), высокой биодоступностью, менее продолжительным периодом полувыведения по сравнению с таковыми свойствами варфарина. Прогнозируемый ответ, удобство дозирования, отсутствие необходимости в постоянном лабораторном контроле, низкий риск пищевых и лекарственных взаимодействий при использовании новых антикоагулянтов – также немаловажные аргументы, которые не оставляют сомнений при выборе препарата для длительной антикоагулянтной терапии. Доказательная база новых пероральных антикоагулянтов в области лечения неклапанной ФП обширна: в исследованиях с использованием ингибиторов Ха фактора (ривароксабана и др.) и прямого ингибитора тромбина приняли участие более 71 тыс. пациентов. Эти исследования продемонстрировали эффективность новых препаратов в профилактике инсультов и системных тромбоэмболий у пациентов с ФП, а также более высокую безопасность по сравнению с варфарином. Недавно проведенный метаанализ результатов исследований, в которых сравнивали эффективность современных пероральных антикоагулянтов с варфарином в профилактике тромбоэмболических осложнений ФП, показал преимущество первых в снижении риска таких конечных точек, как инсульт/системная эмболия, геморрагический инсульт, внутричерепные кровоизлияния и смерть от всех причин (Ruff, Lancet, 2014).

Рассмотрим подробнее результаты исследования ROCKET-AF с ривароксабаном, которое интересно прежде всего тем, что в нем участвовали наиболее тяжелые пациенты с точки зрения степени риска тромбоэмболических осложнений, оцениваемого по шкале CHADS₂. Только около 10% больных в исследовании ROCKET-AF имели по 2 фактора риска развития инсульта, остальные –



по 3 и более факторов. Участники этого исследования имели в среднем 3,5 балла по шкале CHADS₂, тогда как пациенты в исследованиях RE-LY и ARISTOTEL – 2,1 балла.

Ривароксабан в исследовании ROCKET-AF продемонстрировал более высокую эффективность в предотвращении риска инсульта и нецеребральной системной эмболии по сравнению с таковой варфарина в период лечения препаратами (относительное снижение риска – 21%) и как минимум не уступающую – во всей популяции исследования. Кроме того, в группе ривароксабана отмечена более низкая по сравнению с группой варфарина частота достижения вторичных конечных точек: сердечно-сосудистых (СС) событий (СС-смерти, инфаркта, инсульта и системной эмболии), геморрагического инсульта, нецеребральной эмболии. Лечение ривароксабаном реже приводило к возникновению кровотечений в жизненно важные органы, фатальных кровотечений и внутричерепных кровоизлияний.



Профессор Жан-Клод Деаро уделил большое внимание вопросам, связанным с обеспечением непрерывности длительной антитромботической терапии, сделав акцент на том, что режим приема препарата – один из важных факторов, способствующих значительному повышению приверженности пациентов к лечению. Данные международной доказательной базы свидетельствуют о том, что одноразовый прием препарата обеспечивает более высокую приверженность больных к длительной терапии (Bae et al., 2007; Laliberte et al., 2012; Davis et al., 2006), и это особенно важно в ситуациях, когда больные вынуждены принимать несколько лекарственных средств, что относится и к пациентам с ФП. По данным исследования Zamorano et al. (2012), большинство пациентов с ФП (81%) предпочитают однократный прием препаратов в течение суток другим режимам лечения.

Если рассмотреть с этой точки зрения новые пероральные антикоагулянты, то ривароксабан, который принимают один раз в сутки при ФП, более удобен в использовании по сравнению с дабигатраном и апиксабаном (эти препараты назначают 2 раза в сутки).

В проспективном регистре Beyer-Westendorf и соавт. (2013) показано, что ривароксабан в реальной клинической

практике обеспечивает высокую приверженность к терапии (через 9 мес 90,7% пациентов продолжили прием ривароксабана), в свою очередь это должно приводить к дополнительному снижению риска СС-событий и смерти.

Таким образом, ривароксабан не только эффективен в профилактике инсульта и нецеребральной системной эмболии, но и удобен в применении. Учитывая данные метаанализа S. Chatterjee (2012), в соответствии с которыми применение ривароксабана ассоциировалось со снижением риска развития инфаркта миокарда (ИМ) на 18% по сравнению с плацебо и другими препаратами сравнения в больших клинических исследованиях, этому препарату, вероятно, следует отдавать предпочтение при ведении пациентов с ФП и высоким кардиоваскулярным риском.

Появление новых пероральных антикоагулянтов и связанных с этим возможностей более безопасной длительной антикоагулянтной терапии способствовало некоторому пересмотру роли антитромбоцитарной терапии в лечении пациентов с ФП. Профессор Жан-Клод Деаро отметил, что ацетилсалициловая кислота (АСК) на сегодняшний день может рассматриваться, как возможная альтернатива антикоагулянтам у пациентов с ФП и факторами риска инсульта только в случаях, когда они не могут принимать новые пероральные антикоагулянты или когда отсутствуют условия для лабораторного мониторинга АВК.

В рамках конгресса состоялся мастер-класс, посвященный антитромботической терапии при кардиоваскулярной патологии, в ходе которого была подробно представлена доказательная база ривароксабана при различных ССЗ и рассмотрены некоторые нюансы его применения.

Руководитель отдела аритмий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев во время выступления подчеркнул, что ФП часто протекает на фоне других ССЗ – артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности.



Кроме того, нельзя упускать из виду и другие факторы риска развития тромбоэмболических осложнений, перечень которых для данной категории больных постоянно пополняется. Например, установлена обратная корреляционная связь между скоростью клубочковой фильтрации и риском развития инсульта, который увеличивается на 13% при снижении клиренса креатинина (КК) на 10 мл/мин.

Сегодня при оценке риска развития инсульта при ФП рассматривается целесообразность присвоения дополнительных 2 балла к общему количеству баллов, определенному по шкале CHA₂DS₂-VASc, больным с КК <60 мл/мин.

Наличие сопутствующих заболеваний и факторов риска в значительной мере усложняет ведение пациентов и увеличивает СС-риск. В связи с этим авторы современных европейских рекомендаций по ведению пациентов с ФП предлагают рассматривать СС-риск у таких больных как постоянный, не применяя градации «низкий», «средний» и «высокий».

Данная установка еще раз подчеркивает, что бездействие врачей, не назначающих антикоагулянтную терапию пациентам с ФП, ничем нельзя оправдать, тем более что соотношение риска развития тяжелых кровотечений и инсульта у некоторых больных со множественными сопутствующими заболеваниями может составить 1:20. В исследовании ROCKET-AF было показано, что у пациентов с нарушением функции почек (КК 30-49 мл/мин), для которых характерен более высокий риск не только тромбоэмболий, но и кровотечений, как и в общей популяции, ривароксабан оказался эффективнее варфарина в профилактике инсультов и системных эмболий (относительный риск снижался на 16%, хотя и не достигал статистической значимости) и безопаснее в отношении развития геморрагических осложнений (относительный риск смертельных кровотечений достоверно снижался на 61%).

В исследовании ROCKET-AF ривароксабан продемонстрировал преимущества перед варфарином во всех подгруппах пациентов: с инсультом в анамнезе, сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца. Для снижения риска кровотечений у отдельных категорий пациентов (количество баллов по шкале риска кровотечений HAS-BLED ≥ 3 , КК 30-49 мл/мин) в современной версии европейских рекомендаций предложено использовать дозу ривароксабана 15 мг 1 р/сут, что позволит снизить риск осложнений, не лишая больных надежной антикоагулянтной защиты. Таким образом, назначение антикоагулянтов и периодический контроль состояния пациента с ФП — более оправданная тактика ведения по сравнению с бездействием, которое неизбежно приведет к возникновению осложнений и, очень вероятно, инвалидности больного.

Профессор кафедры терапии и семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук Андрей Эдуардович Багрий сообщил о результатах исследований с применением ривароксабана в лечении пациентов с тромбозом глубоких вен (ТГВ) и тромбозом легочной артерии (ТЭЛА).



— Эффекты ривароксабана в лечении пациентов с ТГВ и ТЭЛА были изучены в рамках глобальной клинической программы EINSTEIN VTE (EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE) с участием более 8 тыс. пациентов. Ривароксабан в этих исследованиях назначали в дозе 15 мг 2 р/сут перорально первые 3 нед с последующим переходом на дозу 20 мг 1 р/сут; больным контрольной группы назначали эноксапарин и АВК с переходом на АВК.

Как показали результаты исследования EINSTEIN DVT, ривароксабан не уступал стандартной терапии в снижении риска развития первичной конечной точки (суммарной частоты симптомных повторных ТГВ, фатальной и нефатальной ТЭЛА). Кроме того, ривароксабан продемонстрировал сопоставимые результаты по главной конечной точке безопасности (общей частоте больших и клинически значимых небольших кровотечений). По общей клинической пользе (дополнительная конечная точка эффективности, состоящая из главной конечной точки эффективности плюс большие кровотечения) ривароксабан значительно превосходил стандартную терапию.

В исследовании EINSTEIN PE пациенты (n=4833) с острой ТЭЛА с клиническими проявлениями получали лечение по указанной выше схеме в течение 3; 6 и 12 мес. В данном исследовании эффективность ривароксабана в снижении первичной конечной точки (совокупного показателя симптомного ТГВ, фатальной и нефатальной ТЭЛА) была сопоставимой с таковой стандартной терапии. Безопасность обоих режимов терапии (большое кровотечение и клинически значимое небольшое кровотечение) также оказалась сопоставимой. При этом лечение ривароксабаном способствовало существенному абсолютному снижению частоты больших кровотечений (1,1 по сравнению с 2,2% при комбинированной стандартной терапии).

После окончания этих исследований стал актуальным вопрос о том, насколько необходима предварительная стандартная терапия парентеральными гепаринами на протяжении 1-2 сут у пациентов с острыми тромбозами перед включением в схему лечения ривароксабана. Для решения этого вопроса был проведен ретроспективный анализ результатов лечения больных острыми тромбозами, не получавших парентеральный гепарин до рандомизации. Установлено, что результаты терапии у пациентов, получавших и не получавших гепарин перед началом лечения ривароксабаном, практически не отличались. Таким образом, при использовании ривароксабана в лечении пациентов с острыми тромбозами необходимость в предварительной терапии парентеральным гепарином отсутствует. По данным другого исследования, проведение антикоагулянтной терапии с применением ривароксабана является также эффективным и безопасным подходом в лечении пациентов с ТЭЛА, которым был введен тромболитик — альтеплаза — параллельно с инфузией нефракционированного гепарина (НФГ), завершавшейся через 24 часа. В этом исследовании пациенты с ТЭЛА начинали принимать ривароксабан в дозе 15-20 мг/сут через 2 ч прекращения введения НФГ; длительность наблюдения составила 12 мес (M. Sharifi, C. Bay et al., 2013).

Результаты программы EINSTEIN VTE стали основой для включения ривароксабана в официальные рекомендации ESC (2014) по диагностике и лечению ТЭЛА в качестве альтернативы комбинации парентеральных гепаринов и варфарина с поддержанием международного нормализованного отношения (МНО) на уровне 2-3.

Профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук Елена Акиндиновна Коваль посвятила доклад особенностям антитромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).



— Не уменьшая роли двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) в лечении ОКС, следует отметить, что эффекты даже двух антитромбоцитарных препаратов не могут обеспечить всестороннее воздействие на коагуляционный каскад, а увеличение дозы компонентов ДАТ ведет к значимому повышению риска осложнений в виде кровотечений. ДАТ практически не затрагивает важнейший фактор коагуляции — тромбин, являющийся активатором каскада свертывания крови и одновременно агрессивным фактором активации тромбоцитов, приобретающих при взаимодействии с тромбином прокоагуляционные свойства. Именно на прямую или опосредованную (через Ха фактор) блокаду тромбина направлено действие современных антикоагулянтов, с которыми исследователи связывали большие надежды на повышение эффективности лечения пациентов с ОКС.

Ривароксабан — единственный новый пероральный антикоагулянт, обладающий доказанной эффективностью в предотвращении тромбозов и тромбоэмболий у пациентов с ОКС (исследования ATLAS ACS TIMI 46 и ATLAS ACS TIMI 51). Ни прямой ингибитор тромбина дабигатран, ни другие представители группы блокаторов Ха фактора не продемонстрировали эффективности в специально спланированных клинических исследованиях в области лечения ОКС.

Ингибитор Ха фактора ривароксабан одинаково угнетает активность как свободного, так и связанного с фибрином Ха фактора, а также протромбиназного комплекса, предотвращая «взрывоподобное» образование огромного количества молекул тромбина.

В исследовании ATLAS ASC-TIMI 51 определена оптимальная доза ривароксабана — 2,5 мг 2 р/сут, которая позволила сохранить преимущества ривароксабана в снижении риска развития комбинированной первичной конечной точки (СС-смерти, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта), а также показателей, оцениваемых отдельно, — общей и СС-смерти. В этом исследовании на фоне применения ривароксабана наблюдалось также значительное снижение частоты тромбозов стентов у больных ОКС. Кроме того, ривароксабан продемонстрировал приемлемую безопасность в лечении пациентов с ОКС, о чем свидетельствовало отсутствие повышения риска развития фатальных кровотечений и фатальных интракраниальных геморагий.

Таким образом, результаты исследований с ривароксабаном продемонстрировали, что мы можем кардинально улучшить результаты лечения пациентов с ОКС, в том числе после стентирования, с сопутствующими заболеваниями, повторным ОКС и возможной резистентностью к одному из тромбоцитарных препаратов. Сегодня помочь таким больным можно, не рискуя обратит благо во зло. И все же об увеличении риска кровотечений на фоне интенсификации антитромботической терапии следует помнить, но это напоминание нацеливает специалистов не на отказ от назначения антикоагулянтов, а на использование индивидуализированного подхода к каждому больному, взвешенную оценку рисков, тщательный отбор пациентов для проведения интенсивного антитромботического лечения.

Важная роль ривароксабана в улучшении прогноза больных ОКС заключается в обеспечении эффективной длительной антитромботической защиты, что немаловажно, учитывая сохранение высокого тромбогенного потенциала как минимум на протяжении года после развития события.

В настоящее время ривароксабан является оптимальным препаратом для обеспечения и поддержания антикоагулянтной защиты пациентов с ФП, ОКС, ТГВ и ТЭЛА, который обладает высокой биодоступностью, быстрым началом действия, управляемый, относительно безопасный, удобный в использовании, не требующий лабораторного мониторинга и соблюдения диеты. Двойной путь выведения ривароксабана — важный момент при лечении пациентов с коморбидной патологией.

Преимущества ривароксабана перед варфарином, обуславливающие высокую лояльность врачей к назначению препарата и приверженность пациентов к его приему, позволяют добиться той цели, достижение которой казалось нереальным в эру варфарина.



Профессор Джузеппе Бьонди-Зокай (Римский университет La Sapienza, Италия) представил современный взгляд на аспиринотерапию у пациентов с ССЗ.

— В настоящее время назначение аспирина рассматривается как стандартный подход при проведении вторичной СС-профилактики, который должен использоваться практически у всех пациентов с ССЗ в анамнезе, в том числе у тех, кто перенес ОКС, стентирование, аортокоронарное шунтирование, инсульт.

Доказана также эффективность аспирина в снижении риска развития первого СС-события — ИМ и инсульта — при первичной профилактике почти на 20%; при этом эффекты проявляются в разной мере, но сопоставимы как у мужчин, так и у женщин (метаанализ АТТ, 2009). При дальнейшем изучении показана эффективность аспирина в профилактике венозных тромбозов (Simes et al., 2014).

Кроме того, выявлены поразительные несосудистые эффекты аспирина, например, снижение риска развития онкологических заболеваний и смерти от них (метаанализ Sutcliffe et al., 2013).

Анализируя известные на сегодня механизмы действия аспирина, можно сделать вывод, что эта простая молекула обеспечивает комплексный, многосторонний эффект, клинически реализуемый в профилактике тяжелых СС-событий и несосудистых заболеваний.

Профессор Д. Бьонди-Зокай отметил, что вопрос о назначении аспирина с целью первичной СС-профилактики следует рассматривать в общем контексте с учетом исходных рисков пациента — как тромботического, так и желудочно-кишечных кровотечений. Практический подход к решению вопроса о назначении аспирина в качестве первичной СС-профилактики, основанный на предварительной оценке 10-летнего риска развития значимых кардиоваскулярных осложнений у больных, предложен экспертами Американского колледжа кардиологов (Halvorsen et al., 2014). В соответствии с предложенным алгоритмом назначение аспирина целесообразно при умеренном риске (10-20%) при условии проведения врачебного контроля. У пациентов высокого риска (>20%) прием аспирина будет однозначно обеспечивать больше преимуществ в виде снижения СС-риска.

Отмена аспирина у пациентов высокого и очень высокого СС-риска даже на короткий срок крайне нежелательна, поскольку такая отмена возвращает пациента в группу высокого риска (Cea Soriano et al., 2013). Прерывание аспиринотерапии особенно опасно у пациентов с недавним ОКС, перенесших стентирование или аортокоронарное шунтирование (Biondi-Zoccai et al., 2006). В ситуациях, когда таким больным необходимо хирургическое вмешательство, крайне важно, чтобы хирург осознавал, что процент успеха в профилактике или борьбе с кровотечениями, возможно, будет очень высок, в то время как тромботические осложнения на фоне отмены аспирина с большой долей вероятности будут иметь фатальный исход.

Клинические преимущества долгосрочной профилактики аспирином достигаются при его использовании даже в минимальной дозе, которая тем не менее должна обеспечивать почти полное ингибирование продукции тромбоксана. Такое действие доказано для дозировки аспирина 100 мг/сут (Patrono et al., 1982). Стремление к повышению безопасности аспиринотерапии привело к созданию его кишечнорастворимой формы — Аспирин Кардио. Применение Аспирин Кардио вместо обычного аспирина приводит к снижению частоты гастроинтестинальных осложнений и жалоб пациентов на дискомфорт, изжогу и другие неблагоприятные явления. Важно, что при приеме кишечнорастворимой формы аспирина выраженность антитромбоцитарного эффекта не снижается: в исследовании Bode-Borger и соавт. (1998) Аспирин Кардио в дозе 100 мг обеспечивал такую же степень угнетения образования тромбоксана, как и незащищенная форма препарата.

В заключение профессор Д. Бьонди-Зокай сделал следующие выводы.

- При назначении аспирина для профилактики и лечения ССЗ следует учитывать совокупность всех потенциальных преимуществ и рисков.
- Преимущества приема аспирина включают снижение атеротромботического, тромбозового и потенциально неопластического рисков, но не ограничиваются этим.
- Риски следует оценивать с учетом предпочтений пациентов, для того чтобы назначить препарат всем, кто нуждается в антитромбоцитарной терапии и обеспечить его длительный прием (на протяжении всей жизни).
- Ключевыми факторами минимизации рисков аспиринотерапии являются использование кишечнорастворимой формы аспирина и оптимальной дозы препарата.
- Соблюдение вышеуказанных рекомендаций приведет к снижению заболеваемости и получению максимальной пользы от лечения аспирином в отношении профилактики ССЗ.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

3