



Антитромботическая терапия у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений

По материалам V Научно-практической конференции Ассоциации аритмологов Украины (19-20 мая, г. Киев)

Профилактика тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) во многих клинических ситуациях является настоящим искусством. Умение выбрать препарат, найти и сохранить баланс между пользой и риском проводимой терапии – показатель высокого профессионального уровня врача. Программа прошедшей конференции включила большое количество докладов и мастер-классов, посвященных этой актуальной теме.

Руководитель отдела аритмий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев напом-



нил слушателям рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC), согласно которым пациентам с неклапанной ФП пероральная антикоагулянтная терапия может быть назначена уже при наличии 1 балла по шкале риска инсульта CHA₂DS₂-VASc, и выбор препарата должен осуществляться с учетом риска кровотечений и предпочтений больного. При выборе перорального антикоагулянта следует также принимать во внимание ряд дополнительных факторов, и один из наиболее важных – возможность организации контроля международного нормализованного отношения (МНО) и удержания этого показателя в терапевтическом диапазоне в случае назначения антагониста витамина К (АВК) варфарина. На сегодня установлено, что недостижение значений МНО в пределах 2,0-3,0 на фоне терапии варфарином ухудшает прогноз пациентов с ФП даже по сравнению с отсутствием лечения этим препаратом. Поэтому предпочтение следует отдавать новым оральным антикоагулянтам (НОАК).

В ходе исследования ROCKET-AF эффективность препарата Ксарелто (ривароксабан) в профилактике инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной ФП была изучена в популяции больных, характеристики которых были максимально приближены к той, которая присутствует в нашей клинической практике. Так, в отличие от исследований других НОАК (апиксабана и дабигатрана) средний балл по шкале CHA₂DS₂ был около 3,5, в то время как апиксабан и дабигатран были изучены в популяции со средним баллом всего лишь 2,1. По данным европейского исследования Euro Heart Survey AF, около 60% пациентов с ФП имеют 3 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc. Это непростые больные с коморбидными состояниями, для которых варфарин – препарат с высоким риском лекарственных и пищевых взаимодействий, и, соответственно, он не может рассматриваться как оптимальный выбор, тогда как ривароксабан обладает весомыми преимуществами в таких ситуациях. Следует подчеркнуть, что популяции пациентов в исследованиях ROCKET-AF, RE-LY и ARISTOTLE существенно отличались, поэтому делать выводы о различиях в эффективности и безопасности НОАК можно только после проведения исследования с прямым сравнением этих препаратов. В то же время особенности когорты пациентов, участвовавших в исследовании ROCKET-AF, позволяют быть уверенными в том, что ривароксабан при применении в реальной клинической практике будет обеспечивать как минимум такие же эффекты, которые наблюдались в ходе специально спланированного исследования.

Наличие у пациента с ФП коморбидных состояний – сердечной недостаточности (СН), ишемической болезни сердца (ИБС), нарушений почечной функции, инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе, – увеличивает риск ТЭО и кровотечений, затрудняет контроль МНО и приводит к полипрагмазии, поэтому профессор О.С. Сычев в ходе доклада уделил внимание нескольким важным факторам риска, осложняющим ведение больных с ФП, и озвучил данные доказательной медицины, которые свидетельствуют о преимуществах ривароксабана в большинстве клинических ситуаций.

Сочетание коморбидных состояний и высокий риск инсульта. Первый таблетированный ингибитор Ха фактора – ривароксабан (Ксарелто) – привлекает наибольшее

внимание, когда речь идет о пациентах с ФП и коморбидными состояниями, которые одновременно являются факторами риска развития инсульта и кровотечений. В исследовании ROCKET-AF с применением ривароксабана доля тяжелых больных с ФП, имеющих ≥3 баллов по шкале риска инсульта, составляла 86% и существенно превышала таковую в исследованиях с использованием других современных пероральных антикоагулянтов. В этом исследовании в период лечения ривароксабан продемонстрировал достоверно более высокую эффективность в снижении риска инсульта и нецеребральной системной эмболии по сравнению с таковой варфарина (относительное снижение риска – 21%). Кроме того, в группе ривароксабана отмечена значительно более низкая по сравнению с группой варфарина частота развития сердечно-сосудистых (СС) событий (относительное снижение риска СС-смерти, ИМ, инсульта и системной эмболии – 15%), геморрагического инсульта, нецеребральной эмболии.

Возраст ≥75 лет. В исследовании ROCKET-AF участвовало наибольшее количество пациентов старше 75 лет (более 44%). Возраст ≥75 лет включен в шкалу риска инсульта CHA₂DS₂-VASc как один из серьезных факторов риска. С другой стороны, по шкале оценки риска кровотечений HAS-BLED пациентам старше 65 лет присваивается 1 балл. Поэтому для клинической практики важно, что в исследовании ROCKET-AF лечение ривароксабаном оказалось еще более эффективным и не менее безопасным по сравнению с варфарином у пожилых пациентов.

Нарушение функции почек. Нарушение почечной функции – значимый фактор риска развития ТЭО. Известно, что снижение клиренса креатинина (КК) на каждые 10 мл/мин сопровождается увеличением риска инсульта на 12%.

Ксарелто – единственный НОАК с проспективно исследованной дозировкой для больных с нарушением функции почек. В исследовании ROCKET-AF у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (с КК 30-49 мл/мин) ривароксабан в специальной дозе 15 мг/сут 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%). Кроме того, применение ривароксабана у данной подгруппы пациентов ассоциировалось с численным снижением риска возникновения других опасных кровотечений: кровотечений в жизненно важные органы – на 45% и внутричерепных – на 19%. Таким образом, у больных с нарушениями функции почек ривароксабан значительно безопаснее варфарина.

Ривароксабан как препарат с преимущественно печеночным метаболизмом (только 35% действующего вещества экскретируется почками) является препаратом первого выбора для проведения длительной антикоагулянтной терапии у больных с нарушением почечной функции.

Профессор О.С. Сычев отметил, что преимущества ривароксабана в лечении пациентов с неклапанной ФП были убедительно продемонстрированы в ходе его практического применения в течение 5-летнего периода, прошедшего после выхода препарата на рынок. В условиях реальной клинической практики ривароксабан демонстрирует даже большую эффективность в предупреждении ТЭО, чем в исследовании ROCKET-AF, а приверженность к лечению ривароксабаном значительно превышает приверженность к приему варфарина (Laliberte et al., 2014). Исследователи отмечают также значительно меньшую частоту крупных кровотечений

на фоне применения ривароксабана по сравнению с результатами, полученными в исследовании ROCKET-AF (S. Tatamayo et al., 2015).

Вопросам ведения пациентов с ФП и хронической ИБС был посвящен доклад доктора медицинских наук, доцента кафедры пропедевтики внутренней медицины ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» Алексея Александровича Ханюкова.



– При назначении лечения пациентам с ФП необходимо рассматривать следующие факторы: во-первых, ФП ассоциируется с почти двукратным повышением риска развития ИМ (исследование REGARDS); во-вторых, более чем треть больных с ФП страдают хронической ИБС. Таким образом, всегда следует учитывать потенциальное воздействие терапии на риск развития СС-событий у пациентов с ФП.

Влияние ривароксабана на риск развития ИМ и СС-риск у пациентов с ИМ в анамнезе было тщательно изучено. Субанализ результатов лечения ривароксабаном в подгруппе пациентов, перенесших ИМ, в исследовании ROCKET-AF показал, что у этой категории больных ривароксабан уменьшал на 14% относительный риск развития СС-смерти, ИМ, нестабильной стенокардии по сравнению с варфарином (p=0,051).

Метаанализ, включивший исследования, в которых ривароксабан сравнивали с различными контролями, показал статистически значимое уменьшение риска ИМ на 19%, а также снижение риска СС-смерти на 16% (Chatterjee et al., 2013). Важно отметить, что в отличие от ривароксабана для других НОАК отсутствуют данные, свидетельствующие о подобных преимуществах.

Таким образом, доказательная база ривароксабана в отношении профилактики ИМ стала одним из оснований для того, чтобы рекомендовать ингибиторы Ха фактора в качестве предпочтительных препаратов в отличие от ингибиторов тромбина для проведения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и хронической ИБС. В частности, на это указывается в руководствах Европейской Ассоциации Сердечного Ритма (EHRA, 2013), а также закреплено в Украинских рекомендациях.

В практических рекомендациях по применению НОАК у пациентов с ФП (I. Savel'eva, J. Camm et al., 2014) ривароксабану также отдано предпочтение в лечении больных с ФП и хронической ИБС, ИМ в анамнезе или высоким риском развития ИМ/острого коронарного синдрома (ОКС). Кроме того, отмечается, что использование ривароксабана повышает приверженность пациентов к лечению в связи с однократным режимом приема препарата в течение суток.

Немаловажную роль в приверженности врачей к назначению ривароксабана имеет его благоприятный профиль безопасности – в исследовании ROCKET-AF ривароксабан по многим показателям безопасности превзошел варфарин, продемонстрировав более низкий риск развития кровотечений в жизненно важные органы, смертельных кровотечений, внутричерепных и интракраниальных кровоизлияний.

Ривароксабан является лидером по частоте назначения среди НОАК как в мире, так и в Украине. Так, доля мировых продаж ривароксабана в общей структуре НОАК составила более 50% в январе 2014 и 2015 гг., а в Украине этот же показатель за аналогичные периоды составил 65 и 71% соответственно (IMS MDAS Database; SMD Database, Monthly Sales, January 2015).

Поскольку пациентам с СС-заболеваниями часто назначается аспирин, то для практических врачей важна информация о том, что в исследовании ROCKET-AF

около 36% пациентов принимали аспирин в дозах ≤ 100 мг/сут. Следует отметить, что 100 мг/сут — эффективная доза аспирина, позволяющая достигать практически полного ингибирования продукции тромбоксана и максимального снижения риска СС-событий, в том числе ИМ и инсультов. Помимо назначения адекватной дозы аспирина важно выбрать препарат максимально безопасный для пациентов с высоким индексом коморбидности, вынужденных принимать несколько лекарственных средств одновременно. Оптимальным выбором в таких ситуациях является оригинальный Аспирин Кардио, имеющий кислотоустойчивую оболочку, ослабляющую раздражающее воздействие на слизистую желудка, что обеспечивает благоприятный профиль безопасности и снижает риск развития желудочно-кишечных осложнений.

Таким образом, мы обладаем эффективными инструментами для проведения длительной антитромботической терапии при ФП.

О том, какие данные накоплены на сегодня в области применения ривароксабана для профилактики ТЭО при проведении кардиоверсий и катетерных абляций (КА), сообщил заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 с курсом сердечно-сосудистой патологии Одесского национального медицинского университета, доктор медицинских наук Юрий Иванович Карпенко.



— Развитие ранних ТЭО при проведении кардиоверсии (1-24 часа после процедуры) обусловлено мобилизацией/дислокацией тромба вследствие улучшения сократительной функции левого предсердия (ЛП) и возрастания скорости изгнания крови из ушка ЛП. Причиной поздних ТЭО (до 7 дней после кардиоверсии) является другой, менее изученный механизм — парадоксальное ухудшение механической функции ЛП и ушка ЛП или феномен оглушения миокарда (atrial stunning), наблюдающийся после кардиоверсии. Этот феномен проявляется снижением фракции выброса ЛП, появлением/усугублением феномена спонтанного эхоконтрастирования, формированием тромбов в ушке ЛП (N. Dagues, 2013). В связи с отсутствием способа улучшения механической функции ЛП для предупреждения феномена оглушения миокарда после кардиоверсии, применение пероральных антикоагулянтов рассматривается сегодня как единственный эффективный способ снижения риска ТЭО при данной процедуре. Потенциальными преимуществами применения НОАК, в частности ривароксабана, при подготовке к кардиоверсии является снижение затрат, связанных с определением МНО и длительностью их пребывания в стационаре перед процедурой. Фиксированные дозы НОАК обеспечивают адекватный и стабильный уровень гипокреатинемии и не требуют организации врачебного наблюдения за пациентами, упрощая процесс подготовки к кардиоверсии.

В исследовании X-VERT была изучена эффективность и безопасность ривароксабана у пациентов с ФП, подвергающихся кардиоверсии. В этом исследовании — единственном на сегодня в области применения НОАК при электроимпульсной терапии (ЭИТ) у пациентов с ФП — сравнивали эффективность ривароксабана в дозе 20 мг 1 р/сут (15 мг/сут — у пациентов с КК 30-49 мл/мин) и варфарина в профилактике ТЭО после кардиоверсии. Исследование показало, что применение ривароксабана по сравнению с варфарином приводит к численному снижению частоты наступления комбинированной первичной конечной точки на 50% (инсульт, транзиторно-ишемическая атака — ТИА, системная эмболия, ИМ и смерть от кардиоваскулярных причин), что сочетается с численным снижением частоты массивных кровотечений на 24% (первичная точка безопасности). Для клинической практики важно, что в исследовании X-VERT показана возможность сокращения времени подготовки больных к кардиоверсии: при использовании ривароксабана этот период был уменьшен в среднем на 9 дней благодаря отсутствию необходимости достижения целевых значений МНО. Также важно отметить, что на сегодня только для ривароксабана в отличие от других НОАК в ходе специально спланированного рандомизированного исследования получены убедительные доказательства возможности применения у пациентов, подвергающихся кардиоверсии. В настоящее время мы также располагаем результатами применения ривароксабана в профилактике ТЭО у пациентов с ФП и планируемой КА. Такие больные принимали участие в исследовании ROCKET-AF, и результаты его субанализа показали, что у пациентов с ФП, перенесших КА, ривароксабан, применявшийся в обычной терапевтической дозе,

является в равной степени безопасным и эффективным по сравнению с непрерывной терапией варфарином (J.P. Piccini, 2013).

Целесообразность и безопасность перипроцедуральной антикоагулянтной терапии ривароксабаном у пациентов с планируемой КА была подтверждена в специально спланированном многоцентровом observational исследовании (Lakkireddy et al., 2013). Авторы исследования сделали вывод, что непрерывная терапия ривароксабаном на протяжении 30 дней не уступает варфарину по эффективности в профилактике ТЭО и безопасности. Аналогичный вывод был сделан и при проведении рандомизированного исследования VENTURE-AF с участием пациентов с неклапанной ФП и первичной КА, в котором, помимо этого, была отмечена численно меньшая частота больших кровотечений, ишемических инсультов и случаев сосудистой смерти на фоне лечения ривароксабаном по сравнению с варфарином.

Таким образом, ривароксабан по сравнению с другими НОАК обладает наиболее убедительными доказательствами эффективности и безопасности применения у пациентов с ФП, подвергающихся кардиоверсии и КА. Это отмечено и в рекомендациях Рабочей группы по нарушениям ритма сердца Ассоциации кардиологов Украины. В частности, в руководстве по проведению антикоагулянтной терапии при осуществлении процедуры восстановления ритма указывается, что у пациентов с планируемой отсроченной кардиоверсией рекомендуется отдавать предпочтение ривароксабану перед АВК, учитывая возможность сокращения сроков подготовки к кардиоверсии.

В связи с тем, что в клинической практике остро стоит проблема эффективной и безопасной профилактики ТЭО у пациентов с неклапанной ФП, подвергающихся кардиоверсии, эксперты ЕНРА разработали практические рекомендации по применению НОАК у таких больных, которые сводятся к следующему:

- у больных с ФП длительностью >48 часов с планирующей кардиоверсией НОАК должны быть назначены как минимум за 3 недели до проведения процедуры;
- оптимальная длительность терапии этими препаратами после ЭИТ — 4 недели;
- если приверженность к терапии НОАК подтверждена, кардиоверсия является безопасной. При наличии сомнений по поводу четкого выполнения назначений врача перед кардиоверсией необходимо выполнить чреспищеводную (ЧП) ЭхоКГ.

Кандидат медицинских наук Марина Анатольевна Трещинская (кафедра неврологии № 1 Национальной академии последипломного образования им. П.Л. Шупика) познакомила слушателей с современными рекомендациями по ведению пациентов с острым ишемическим инсультом (ИИ) или ТИА и точкой зрения невролога на некоторые проблемные вопросы ведения этих больных.



— В обновленном руководстве Американской ассоциации сердца/Американской ассоциации инсульта (AHA/ASA, 2014) по ведению пациентов с острым ИИ или ТИА без очевидных причин рекомендован длительный мониторинг ритма сердца с целью выявления ФП. Пациентам с неклапанной ФП (как пароксизмальной, так и постоянной) для вторичной профилактики инсульта рекомендованы АВК и НОАК (ривароксабан и др.). Выбор препарата следует осуществлять с учетом факторов риска, стоимости терапии, ее переносимости, предпочтений пациента, возможных лекарственных взаимодействий и других факторов. Важный вопрос — сроки начала/возобновления антикоагулянтной терапии у больных, перенесших ИИ. С одной стороны, эксперты ЕНРА рекомендуют проводить антикоагулянтную терапию уже через 1 день после развития ТИА, через 3 дня — после легкого ИИ, через 6 дней — после инсульта средней тяжести и не ранее чем через 2 недели при тяжелых инсультах. С другой стороны, в руководстве AHA/ASA 2014 г., указывается на то, что у большинства пациентов с ИИ/ТИА и ФП прием пероральных антикоагулянтов следует начинать в течение 14 дней с момента появления симптомов инсульта. При наличии высокого риска геморрагической трансформации (большой размер инсульта, неконтролируемая артериальная гипертензия, склонность к кровотечениям) следует отложить начало терапии более чем на 14 дней.

Для неврологов важен тот факт, что в исследовании ROCKET-AF доля пациентов с инсультами, ТИА и системными эмболиями в анамнезе составила 55% (почти 7,5 тыс. больных). Таким образом, ривароксабан обладает наибольшей доказательной базой в отличие от других НОАК, свидетельствующей об эффективности во вторичной профилактике инсульта. Кроме того, для пациентов, перенесших инсульт, крайне важен благоприятный профиль безопасности ривароксабана, который был продемонстрирован не только в ходе исследования ROCKET-AF, но и в реальной практике. Так, по результатам популяционного ретроспективного исследования страховой базы данных в США (более 46 тыс. пациентов), применение ривароксабана сопряжено с наименьшим риском развития желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с варфарином и прямым ингибитором тромбина дабигатраном. Авторы исследования отмечают, что на фоне приема ривароксабана частота развития желудочно-кишечных кровотечений составляет 3,4 случая на 100 пациенто-лет, тогда как на фоне приема варфарина и дабигатрана — 7 и 9 случаев соответственно.

Старший научный сотрудник отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук Сергей Николаевич Кожухов посвятил доклад вторичной профилактике венозных тромбозов (ВТЭ).



— У пациентов с ФП, индуцирующей гиперкоагуляцию и повышенную агрегацию тромбоцитов, потенциальным источником тромбов является не только левое, но и правое предсердие (ПП), что, в свою очередь, может обуславливать развитие острых ВТЭ. Установлено, что увеличение риска по шкале CHA₂DS₂-VASc статистически значимо ассоциируется с развитием тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) — такой вывод был сделан в ходе анализа базы данных Израйля (Clalit Health Services), включившей более 73 тыс. пациентов с ФП, которые наблюдались в течение 1 года.

Антикоагулянты занимают ключевое место в лечении ВТЭ от момента постановки диагноза и назначаются таким больным как минимум на 3 мес (и более, до устранения факторов риска) при первичной ВТЭ и на неопределенно длительный срок при рецидивирующей ВТЭ.

Ривароксабан (Ксарелто) — единственный на сегодняшний день НОАК, для которого эффективность и безопасность в лечении ТЭЛА изучена в ходе отдельного, специально спланированного исследования (ENSTEIN-PE).

Ривароксабан включен в международные руководства по лечению и профилактике ВТЭ, в частности — в руководство ESC 2014 г. Ривароксабан в дозе 15 мг 2 р/сут в течение 3 недель рекомендован сегодня для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА, а затем в дозе 20 мг 1 р/сут длительно (3 мес и более) — для профилактики рецидивов ВТЭ.

Особенности фармакокинетики ривароксабана обуславливают его быстрое действие при пероральном приеме — по скорости наступления эффекта он не уступает эноксапарину, вводимому подкожно. Благодаря этому ривароксабан можно применять в острый период ТЭЛА не только после курса гепарина, но также с первого дня, без начальной терапии парентеральными антикоагулянтами.

Рекомендации по применению ривароксабана основаны на результатах масштабной программы исследований EINSTEIN. В объединенном анализе результатов этих исследований показано, что лечение ривароксабаном привело к почти двукратному снижению частоты случаев больших кровотечений по сравнению со стандартным подходом. Таким образом, назначение ривароксабана значительно упрощает лечение и длительную профилактику ВТЭ у пациентов с ТЭЛА в реальной клинической практике и при этом позволяет повысить безопасность терапии.

Эффекты ривароксабана изучались и продолжают изучаться в рамках обширной программы, предполагающей включение в клинические исследования и регистры более 275 тыс. пациентов. Это разные категории больных, нуждающихся в надежной антикоагулянтной защите — с ФП, ТГВ, ОКС, перенесших стентирование коронарных артерий.

Подготовила Наталья Очеретяная

