

Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий: как оптимизировать соотношение польза/риск у трудных пациентов

Тема применения современных пероральных антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений является одной из важнейших для кардиологов. Эффективность этих препаратов убедительно доказана, и сегодня обсуждаются лишь отдельные аспекты их использования и вопросы, связанные с выбором перорального антикоагулянта в различных клинических ситуациях.

Актуальным вопросам антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) был посвящен доклад **руководителя отдела аритмий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Олега Сергеевича Сычева.**



— Для ФП характерен высокий риск острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), в частности — инсультов, и в большинстве случаев их причиной является тромбоз ушка левого предсердия (ЛП). Формированию тромбов в полости или ушке ЛП способствует наличие всех трех компонентов триады Вирхова при ФП (стаз крови, активация каскада коагуляции, дисфункция эндотелия) и связанное с этим снижение скорости изгнания крови из ЛП. Считается, что тромбы в полости и ушке ЛП формируются при длительности ФП >48 ч, и в данных ситуациях восстановление синусового ритма (СР), приводящее к восстановлению сократительной функции ЛП, возрастанию скорости изгнания крови из ушка ЛП и дислокации тромбов, сопряжено с высоким риском развития ОНМК. Кроме того, тромбы в ЛП могут образовываться и после процедуры кардиоверсии, и причиной этому служит снижение скорости кровотока в ушке ЛП вследствие отсутствия полноценного механического сокращения его стенок (так называемый станнинг). 82% ОНМК развиваются в течение первых 3 суток после восстановления СР, 96% — в течение первой недели.

Наиболее сильными предикторами тромбообразования в ЛП являются феномен спонтанного контрастирования (ФСК) и снижение средней скорости изгнания из ушка левого предсердия, которые обнаруживаются при проведении чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ). Выраженный ФСК (3-4+) является показанием для проведения антикоагулянтной терапии перед восстановлением СР. Результаты исследования, проведенного в нашем отделе, подтвердили высокую частоту встречаемости данного ЭхоКГ-предиктора у пациентов с ФП. В исследовании были включены около 600 пациентов с персистирующей формой ФП, и почти в 20% случаев был обнаружен ФСК 3-4+; у 5,5% пациентов визуализировались тромбы в ушке ЛП (О.С. Сычев, А.А.Бородай, 2014). Таким образом, каждый четвертый из обследованных больных имел реальный риск развития кардиоэмболического инсульта при проведении кардиоверсии.

Высокий риск развития ОНМК при кардиоверсии у пациентов с ФП обуславливает необходимость обеспечения антикоагулянтной защиты с помощью пероральных антикоагулянтов, которые более эффективно по сравнению с ацетилсалициловой кислотой (АСК) растворяют плотные фибриновые тромбы, образующиеся при ФП в полости или ушке ЛП. Преимущества антикоагулянтной терапии по сравнению с АСК в профилактике инсультов у больных с ФП при кардиоверсии были продемонстрированы, в частности, в исследованиях с варфарином. Но появление новых пероральных антикоагулянтов предоставило возможности проведения не только эффективной, но также более безопасной и удобной тромбопрофилактики. В современных руководствах больным с ФП длительностью >48 ч при планирующейся кардиоверсии рекомендован прием новых пероральных антикоагулянтов как минимум на протяжении 3 недель до проведения процедуры. Кроме того, показана послеоперационная терапия этими препаратами, оптимальная продолжительность которой составляет 4 недели.

Проблемы, связанные с назначением варфарина, — сложности титрования дозы, частые побочные реакции, узкий терапевтический диапазон международного нормализованного отношения (МНО) — свидетельствуют не в пользу этого препарата. Кроме того, значительные сложности в реальной практике связаны с многочисленными пищевыми и лекарственными взаимодействиями варфарина. Последние особенно актуальны для пациентов

с ФП, часто имеющих коморбидности и, кроме того, принимающих антиаритмические средства, например амиодарон, который при достижении определенного уровня концентрации в крови усиливает эффективность варфарина.

Отдельного внимания заслуживают трудности достижения целевого уровня МНО. Установлено, что даже в клинических исследованиях значений МНО 2-3 удается достичь не более чем в 66% случаев, в клинической практике — гораздо реже: не более чем у 44% больных (L. Kalra et al., 2000; G.P. Samsa et al., 2000; D.B. Matchar et al., 2002). Между тем, современный подход к лечению варфарином предполагает жесткое удержание МНО в данном терапевтическом диапазоне даже у пожилых пациентов: показано, что снижение у них уровня МНО до 1,5-2,0 приводит к повышению риска инсульта в 2 раза. Нестабильное МНО и невозможность его контроля являются показаниями для выбора новых пероральных антикоагулянтов, применение которых не требует лабораторного мониторинга. Не менее сильными аргументами в пользу этих препаратов являются: более низкий риск лекарственных и пищевых взаимодействий, стабильный и предсказуемый эффект, наличие фиксированных дозировок. Кроме того, правильный выбор перорального антикоагулянта в определенных ситуациях поможет сделать профилактику инсульта у пациентов с ФП более безопасной.

Важным условием повышения безопасности антикоагулянтной терапии является также тщательная оценка риска инсульта (шкала CHA₂DS₂-VASc) и кровотечений (шкала HAS-BLED). Следует понимать, что шкала HAS-BLED нацеливает врача на регулярные обследования пациентов, имеющих повышенный риск кровотечений, и на снижение этого риска, но не на отказ от антикоагулянтной терапии. В европейских рекомендациях по проведению антитромботической терапии у пациентов с ФП 2012 года появилось указание на наличие модифицируемых факторов риска кровотечений, таких как уровень систолического артериального давления, лабильность МНО, прием определенных препаратов и употребление алкогольных напитков. Это дополнение подчеркивает, что для отказа от назначения пероральных антикоагулянтов пациентам с ФП врач должен иметь веские основания и сделать это он может только в ситуациях, когда риск кровотечений значительно превышает пользу терапии, и эффективное влияние на факторы риска невозможно.

Один из новых пероральных антикоагулянтов, рекомендованных сегодня для профилактики инсульта у пациентов с ФП, — ингибитор Ха фактора апиксабан, который уже зарегистрирован на украинском рынке. Доказательной базой апиксабана стали результаты двух крупных многоцентровых клинических рандомизированных исследований, в которых показана его эффективность в профилактике тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с ФП (ARISTOTLE и AVERROES).

Заведующий кафедрой функциональной диагностики Национальной академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Олег Иосифович Жаринов ознакомил слушателей с некоторыми положениями рекомендаций Американского колледжа кардиологов (ACC)/Американской ассоциации сердца (AHA)/Общества сердечного ритма (HRS) 2014 года.

- На современном этапе для оценки риска инсульта у пациентов с ФП используется шкала риска CHA₂DS₂-VASc, заменившая шкалу CHADS₂.

- Шкалы оценки риска кровотечений (HAS-BLED) используются для оценки риска кровотечений, но не для выбора специфической терапии.

- В современные рекомендации по профилактике ТЭО у пациентов с ФП, кроме варфарина, включены новые пероральные антикоагулянты — дабигатран, ривароксабан, апиксабан.

- Основным показанием для назначения новых пероральных антикоагулянтов является нестабильный контроль МНО.



- Временный переход на лечение нефракционированным или низкомолекулярным гепарином используется для сбалансирования соотношения риск/польза антикоагулянтной терапии.

- При стентировании коронарных артерий у пациентов с ФП выбор следует делать в пользу металлических стентов.

- Польза от применения АСК

у пациентов с ФП с целью профилактики инсульта незначительна.

Профессор О.И. Жаринов озвучил результаты двух наиболее важных клинических исследований в области изучения эффективности апиксабана в профилактике инсульта при ФП — ARISTOTLE и AVERROES.

В многоцентровом двойном слепом исследовании ARISTOTLE сравнивали эффективность апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки и варфарина в предупреждении инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с ФП. Кроме того, в исследовании проверяли предположение, что апиксабан может быть эффективнее варфарина в отношении влияния на первичную конечную точку, снижения риска смерти от любых причин и безопаснее в отношении развития больших кровотечений. В исследование был включен 18 201 пациент с ФП и как минимум одним дополнительным фактором риска развития инсульта по шкале CHADS₂.

Как показали результаты исследования, апиксабан превосходил варфарин по первичным конечным точкам эффективности и безопасности, снижая относительный риск инсульта и системных эмболий (на 21%), а также больших кровотечений (на 31%). Меньшая частота кровотечений на фоне лечения апиксабаном наблюдалась во всех основных подгруппах пациентов, в том числе у больных с умеренной или тяжелой почечной дисфункцией. Следует отметить, что из всех новых пероральных антикоагулянтов возможность снижения риска желудочно-кишечных кровотечений продемонстрировал только апиксабан. Апиксабан единственный из всех новых пероральных антикоагулянтов ассоциировался в исследовании с более низким уровнем общей смертности по сравнению с варфарином. Кроме того, у пациентов, получавших апиксабан, частота развития геморрагического инсульта оказалась значительно ниже по сравнению с пациентами, принимавшими варфарин.

Таким образом, для апиксабана получены убедительные доказательства наличия преимуществ перед варфарином в профилактике инсульта и системных эмболий, в снижении уровня смертности и риска больших кровотечений.

В исследовании AVERROES апиксабан сравнивали с АСК в лечении пациентов с ФП с противопоказаниями к приему варфарина. В этом исследовании апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки высокостепенно снижал частоту инсульта и системных тромбоэмболий на 55% по сравнению с АСК, не повышая при этом риск больших кровотечений. Частота госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у пациентов, получавших апиксабан, оказалась меньшей по сравнению с таковой в группе АСК (снижение — около 3 случаев в год). При этом в группе апиксабана отмечена более низкая частота случаев прекращения терапии по сравнению с приемом АСК — препарата, наиболее часто назначаемого кардиологическим больным.

Следует отметить, что апиксабан обладает благоприятными фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками: быстрая абсорбция, возможность применения независимо от времени приема пищи, отсутствие лекарственных и пищевых взаимодействий. Период полувыведения апиксабана составляет 12 ч, поэтому данный препарат назначается для приема 2 раза в сутки. Апиксабан имеет множественные пути элиминации, но в основном метаболизируется в печени, и только 27% действующего вещества выводится почками, что обуславливает возможность его применения у пациентов со сниженной почечной функцией (при условии, что клиренс креатинина (КК) ≥15 мл/мин).

Продолжение на стр. 32.

Антикоагулянтна терапія при фібрилляції предсердий: як оптимізувати співвідношення користь/ризик у трудних пацієнтів

Продолжение. Начало на стр. 31.

Эти особенности апиксабана, а также результаты, полученные в исследованиях ARISTOTLE и AVERROES, следует учитывать при выборе среди представителей группы новых пероральных антикоагулянтов для проведения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП. На основании имеющихся данных в области применения апиксабана можно сделать следующие выводы:

– для апиксабана получены убедительные доказательства эффективности в профилактике ТЭО у пациентов с неклапанной ФП;

– апиксабан обеспечивает более безопасное лечение по сравнению с варфарином в отношении риска развития кровотечений;

– частота нежелательных эффектов на фоне применения апиксабана ниже, чем при применении АСК;

– апиксабан имеет определенные преимущества с точки зрения клинической фармакологии.

Ведущий научный сотрудник отдела интенсивной терапии и реанимации ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук Олег Игоревич Иркин представил доклад «Использование новых пероральных антикоагулянтов в разных популяциях пациентов в зависимости от возраста, веса и функции почек».



– Риск развития ФП увеличивается с возрастом, и распространенность этого нарушения ритма наиболее высока в популяции пожилых лиц – около 70% пациентов с ФП находятся в возрастном промежутке 65–85 лет (Feinberg et al., 1995). Таким образом, возраст – немаловажный фактор риска развития инсульта, и по шкале CHA₂DS₂-VASc пациентам 75 лет и старше присваивается 2 балла. Пожилой возраст (>65 лет) также включен в качестве фактора риска в шкалу HAS-BLED (1 балл). В соответствии с этой шкалой наиболее высокий риск развития кровотечений на фоне проведения антитромботической терапии наблюдается при сочетании таких факторов риска,

как женский пол, вес <65 кг, возраст ≥75 лет, нарушение функции почек. Следует отметить, что функция почек также ухудшается с возрастом, поэтому сочетание этих двух факторов риска у пациентов с ФП – пожилого возраста и почечной дисфункции – встречается достаточно часто, что увеличивает риск кровотечений при проведении антикоагулянтной терапии.

Именно пожилым пациентам с ФП врачи чаще всего опасаются назначать антикоагулянты, применяя с целью профилактики инсульта АСК. В большом когортном исследовании (более 307 тыс. пациентов с ФП), проведенном в Швеции, показано, что АСК часто назначается пожилым пациентам с ФП и высоким риском развития инсульта, причем частота использования АСК прямо коррелирует с возрастом больных (L. Friberg, L. Bergfeldt, 2013). Между тем, польза от применения АСК с целью профилактики инсульта при ФП по сравнению с использованием новых пероральных антикоагулянтов является минимальной для большинства возрастных категорий и проявляется только у больных старше 90 лет (Sjalander et al., 2014). Поэтому пожилые пациенты, в том числе с нарушенной почечной функцией, должны получать антикоагулянтную терапию, и важным условием при этом является обеспечение ее безопасности у таких больных путем постоянной переоценки рисков, влияния на факторы риска и правильного выбора антикоагулянта.

В соответствии с современными рекомендациями оценка функции почек обязательна при применении всех новых пероральных антикоагулянтов, особенно дабигатрана. Частота мониторинга при нормальном уровне КК (≥80 мл/мин) или легком его снижении (50–79 мл/мин) составляет 1 раз в год. 2–3-кратный контроль почечной функции показан при умеренно сниженном уровне КК (30–49 мл/мин).

Сегодня мы имеем возможность применять апиксабан – препарат, продемонстрировавший достоверные преимущества перед варфарином и АСК в профилактике инсульта и системных эмболий. При этом безопасность апиксабана в отношении риска развития массивных кровотечений оказалась сопоставимой с таковой при использовании АСК. Сравнение же с варфарином в исследовании ARISTOTLE продемонстрировало большую безопасность апиксабана в отношении риска больших кровотечений. Важный момент:

наибольшая польза от лечения апиксабаном в исследовании ARISTOTLE, в частности – в снижении риска инсульта и кровотечений, была получена именно у пациентов со сниженной функцией почек, которым апиксабан назначали в откорректированной дозе в зависимости от значений КК и наличия факторов риска (возраст, масса тела, уровень креатинина сыворотки ≥133 мкмоль/л). В этом исследовании анализ результатов лечения апиксабаном в подгруппах пациентов с различной степенью нарушения функции почек показал, что у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации ≥30 мл/мин частота больших кровотечений снизилась в наибольшей степени – 4,64 против 13,4% случаев в год на фоне приема варфарина (Halvorsen et al., 2014).

Большая безопасность апиксабана при нарушениях функции почек обусловлена особенностями его фармакокинетики: концентрация апиксабана в крови при почечной дисфункции не возрастает, как, например, у дабигатрана. Кроме того, апиксабан менее чем на 30% выводится почками, тогда как дабигатран – на 80%. Апиксабан разрешен к применению у пациентов с КК ≥15 мл/мин, в отличие от дабигатрана, который может назначаться только при КК ≥30 мл/мин.

Сохранение благоприятного соотношения польза/риск при приеме апиксабана у пациентов с нарушенной функцией почек в исследовании ARISTOTLE объясняется также применением оптимальной дозировки 2,5 мг 2 раза в сутки. Апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки назначается больным с КК 15–29 мл/мин или пациентам с КК ≥30 мл/мин, но имеющим ≥2 факторов риска из перечисленных: старший возраст, низкая масса тела и уровень креатинина сыворотки ≥133 мкмоль/л.

Таким образом, пациенты пожилого возраста и с нарушенной функцией почек требуют особенно осторожного подхода при назначении терапии пероральными антикоагулянтами. Апиксабан в рандомизированном клиническом исследовании продемонстрировал высокую эффективность в профилактике инсульта и благоприятный профиль польза/риск у всех основных категорий больных с ФП, в том числе со сниженной функцией почек. Эти результаты следует учитывать при выборе препарата для длительной антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого возраста с ФП и почечной дисфункцией.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

Статья напечатана при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине. WUKAPI0315016

37

Здоров'я України®

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні та всі тематичні номери

