Антитромботическая терапия: от руководств к клинической практике

Антитромботическая терапия сегодня все активнее применяется в лечении пациентов высокого риска, и в процессе ее усовершенствования одни препараты постепенно уходят из клинической практики, другие, напротив, выдерживают испытание временем, оставаясь эталонными средствами.

24-25 октября 2014 года в г. Киеве состоялся международный мультидисциплинарный симпозиум, в ходе которого были рассмотрены практические вопросы проведения антитромботической терапии у различных категорий пациентов – с тромбозом глубоких вен, тромбоэмболией легочной артерии, фибрилляцией предсердий (ФП), острым коронарным синдромом (ОКС).

Особое внимание в ходе симпозиума было уделено вопросам применения инновационных пероральных антикоагулянтов (НОАК), внедрение которых в клиническую практику стало значительным шагом вперед в области лечения тромбоэмболических состояний.

Доктор Daniel Duerschmied (г. Фрайбург, Германия) отметил, что появление НОАК, призванных сделать длительное лечение пациентов высокого риска не только эффективным, но и более удобным, сыграло значительную роль в расширении применения препаратов данного класса. В распоряжении врачей сегодня имеются несколько НОАК: представители группы ингибиторов фактора Ха (ривароксабан, апиксабан) и группы прямых ингибиторов тромбина (дабигатран).

Выбор антикоагулянта для длительной терапии – непростая задача в реальной клинической практике, поэтому экспертами Европейской ассоциации ритма сердца и Европейского общества кардиологов (EHRA/ESC) разработано практическое руководство по применению НОАК. В документе даны указания на то, как следует начинать лечение, какую дозировку НОАК выбрать в зависимости от индивидуальных характеристик пациента, как перейти с приема одного антикоагулянта на использование другого, а также освещены многие другие аспекты.

При решении вопроса о назначении НОАК следует в первую очередь проверить наличие показаний к данному виду лечения и оценить риски – как тромботический, так и геморрагический. Выбор антикоагулянта необходимо осуществлять с учетом всех факторов, таких как наличие сопутствующих заболеваний, результаты общего клинического обследования (в т. ч. оценка функции печени, почек), предполагаемая приверженность пациента к лечению и ряд других. Крайне важно информировать больного о необходимости постоянного приема препаратов, разъясняя, с какими рисками связана их самостоятельная отмена; целесообразно организовать регулярное последующее наблюдение за больным.

Одним из ключевых моментов ведения пациентов, нуждающихся в длительной антикоагулянтной терапии, является выбор НОАК. Помимо индивидуальных фармакокинетических характеристик препарата и сопутствующих состояний пациента, на выбор антикоагулянта влияет множество других факторов, включая внешние (обстоятельства жизни, возможность сохранять приверженность к лечению и проч.). Необходимо принимать во внимание данные исследований, проведенных с использованием различных НОАК, а также результаты метаанализов этих исследований – данная информация может оказаться полезной для клинициста в некоторых спорных ситуациях.

Так, при наличии у пациента заболеваний коронарных артерий и инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе следует помнить, что ривароксабан, по данным метаанализа и последовательного анализа клинических исследований (базы данных PubMed, EMBASE, CINAHL, Scopus, the Web of Science и Кокрановского реестра контролированных клинических исследований – CENTRAL), ассоциируется со значительно меньшим риском ИМ по сравнению с различными контролями (S. Chatterjee et al., 2013).

В то же время для прямых пероральных ингибиторов тромбина (дабигатрана, ксимелагатрана, AZD0837) вопрос остается дискутабельным: с одной стороны, по данным многочисленных анализов, их применение ассоциировалось с более высоким риском возникновения указанного осложнения (метаанализы K.-H. Mak et al., 2012; R. Artang et al., 2013 и др.), а с другой – пока что этому не найдено четкого подтверждения в наблюдательных исследованиях.

Данный факт учтен в современных европейских рекомендациях, в которых указывается, что при выборе ИОАК в определенных ситуациях предпочтение может быть отдано ингибиторам фактора Ха, однако решение следует принимать исходя из клинической пользы.

Ривароксабан – единственный НОАК, который в ходе специально спланированного рандомизированного исследования ATLAS ACS 2 TIMI-51 при добавлении к двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) у пациентов с ОКС продемонстрировал преимущество перед стандартным подходом в снижении риска кардиоваскулярных событий (смерть, ИМ, инсульт) и общей смертности.

При использовании такого подхода наблюдалось повышение риска больших кровотечений по сравнению с соответствующим показателем на фоне ДАТ + плацебо, но повышения риска смертельных кровотечений не происходило. В исследовании ATLAS ACS 2 TIMI-51 была также определена оптимальная доза ривароксабана для применения в лечении пациентов с ОКС – 2,5 мг 2 р/сут.

Пациенты с ФП и ОКС и очень высоким риском повторных событий требуют особого внимания. Повышение риска больших кровотечений на фоне тройной терапии заставляет рассматривать целесообразность отмены одного из компонентов ДАТ. В клинике г. Фрайбурга (Германия) уже имеется опыт лечения таких больных, на основании которого выработана следующая тактика: на протяжении от 1 до 6 мес (на усмотрение врача) после установки стента с лекарственным покрытием назначается комбинация ДАТ (аспирин и клопидогрель) + пероральный антикоагулянт. Далее пациента переводят на один антитромбоцитарный препарат (аспирин или клопидогрель) + ривароксабан или антагонист витамина К (АВК) (МНО 2-2,5) сроком до 12 мес, после чего рассматривают возможность монотерапии ривароксабаном либо АВК (МНО 2-3).

В настоящее время проводится исследование PIONEER AF – PCI, в котором оценивают безопасность двух стратегий применения ривароксабана, а также стратегии, заключающейся в терапии АВК с коррекцией доз на фоне антитромбоцитарной терапии у пациентов с неклапанной ФП, которым выполняется чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Результаты этого исследования, возможно, позволят разработать более четкие рекомендации по ведению пациентов с ФП и ОКС после ЧКВ.

Еще одна распространенная ситуация – наличие у пациентов с ФП почечной недостаточности. В этих случаях наиболее предпочтительным является препарат с наименьшей долей почечного пути выведения (около 30% ривароксабана выводится почками в неизмененном виде, около 80% дабигатрана выводится почками). Согласно инструкции к применению ривароксабан в сниженной дозе – 15 мг 1 р/сут – применяется у пациентов с клиренсом креатинина (КК) 15-49 мл/мин. Более ограничено при наличии почечной недостаточности применяется дабигатран: пациентам с КК <30 мл/мин препарат не рекомендован. Интересно, что в исследовании ROCKET-AF, в котором были получены доказательства эффективности ривароксабана при лечении пациентов с неклапанной ФП, была сформирована подгруппа пациентов с хронической почечной недостаточностью (КК 30-49 мл/мин), которые получали ривароксабан в дозе 15 мг/сут.

При этом по сравнению с группой варфарина в группе ривароксабана у пациентов с почечной недостаточностью отмечен даже более низкий риск развития фатальных кровотечений (относительное снижение риска – 61%). Таким образом, для ривароксабана доказана не только эффективность в профилактике инсультов у пациентов с ФП и почечной недостаточностью, но и относительно низкая частота опасных для жизни осложнений в подобных ситуациях.

Немаловажным обстоятельством при выборе антикоагулянта является и предполагаемая приверженность пациента к регулярному приему препаратов. Во многих ситуациях – как при высокой социальной активности, так и при невозможности самостоятельного контроля режима терапии – предпочтительным является однократный прием лекарственного средства в течение суток. Это можно обеспечить, применяя препарат, который доказал свою эффективность в режиме 1 р/сут (из доступных на сегодняшний день для профилактики инсульта при неклапанной ФП таким является ривароксабан).

В руководстве EHRA/ESC указывается, что НОАК не требуют контроля МНО или других параметров коагуляции, а в случае необходимости измерения активности препарата (например, при подозрении на передозировку или для выбора тактики при кровотечении) целесообразно использовать анти-Ха хромогенный тест для определения концентрации ривароксабана в крови. Такие анализы рутинно доступны в клиниках Германии, однако, как показывает клинический опыт, необходимость в использовании этих тестов возникает крайне редко.

Зачастую врачи сталкиваются с необходимостью проведения плановых хирургических вмешательств у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты. В зависимости от клинической ситуации европейские эксперты рекомендуют отменить ривароксабан за 24-48 ч до вмешательства. Прием антикоагулянтов следует возобновить после оперативного вмешательства как можно раньше.

Доктор D. Duerschmied уделил внимание такому важному вопросу, как назначение антикоагулянтов после острой фазы инсульта у пациента с ФП. В соответствии с рекомендациями при низком риске вторичного внутримозгового кровотечения прием антикоагулянтов следует возобновить у пациентов:

- **с транзиторной ишемической атакой (ТИА) – как можно скорее;**
- **с небольшим неинвалидизирующим инфарктом мозга – через 3-7 сут;**
- **с обширными инфарктами мозга – не ранее чем через 2 нед.**

Руководитель Волынского областного центра кардиоваскулярной патологии, доктор медицинских наук Андрей Владимирович Ягенский на примере нескольких клинических случаев продемонстрировал, как правильно оценить соот ношение рисков у пациента и сделать оптимальный выбор антикоагулянта.

Клинический случай 1

Пациент 54 лет с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) и ФП без выраженной динамики. Периодически принимает соталол. По данным ЭхоКГ выраженные структурные изменения сердца отсутствуют, имеется умеренно выраженная гипертрофия левого желудочка. В связи с наличием коксартроза принимает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Оценка соотношения рисков. По шкале CHA_2DS_2-VASc пациент набирает 1 балл в связи с наличием 1 фактора риска – АГ (риск развития ишемического инсульта в течение года составляет около 2%). Согласно рекомендациям ESC 2012 г. по лечению ФП, пациенты с таким количеством баллов нуждаются в назначении пероральных антикоагулянтов, и преимущество при этом следует отдавать НОАК. Однако риск кровотечений по шкале HAS-BLED оценивается в 2 балла, что обусловлено наличием АГ и приемом НПВП. Таким образом, риск возникновения крупных кровотечений в течение года составляет 2%, и его величина сопоставима с риском ишемического инсульта.

Назначение лечения такому пациенту – непростая задача, и разумным решением представляется установление наблюдения за пациентом с одновременной коррекцией факторов риска путем адекватной антигипертензивной терапии и обеспечения постоянного приема назначенного ранее антиаритмического препарата.

При повторном визите (через 4 мес) зафиксировано достижение целевого уровня артериального давления (АД; <140/90 мм рт. ст.), на протяжении этого времени отмечен единственный эпизод ФП. Результаты фиброгастроскопии свидетельствуют об отсутствии изменений слизистой желудка на фоне приема НПВП. На момент повторного визита степень риска ишемического инсульта у пациента не изменилась – диагноз АГ, несмотря на эффективный контроль АД, остается. В то же время снижение АД, согласно инструкции по использованию шкалы HAS-BLED, позволяет не учитывать этот фактор риска, таким образом, риск кровотечений у пациента снизился до 1,2% в год, что позволило назначить ему ривароксабан.

Клинический случай 2

Пациентка 69 лет с ИМ в анамнезе, сердечной недостаточностью (СН) III класса по NYHA, без стенокардии, с персистирующей ФП (4 эпизода в течение года). Постоянно принимает варфарин (3,75 мг) и амиодарон на протяжении последних 3 мес. Поступила в стационар с ухудшением симптомов СН после физического напряжения со стабильной гемодинамикой. Дополнительный момент: КК – 48,0 мл/мин, что указывает на нарушение почечной функции, несмотря на то что уровень креатинина плазмы находится на верхней границе нормы.

Очевидно, что эта больная нуждается в назначении антикоагулянтной терапии, поскольку риск развития тромбоэмболических осложнений при персистирующей ФП не менее высок, чем при постоянной форме.

По шкале CHA_2DS_2-VASc пациентка набирает 4 балла, что соответствует риску развития ишемического инсульта в течение года 9,27%. Риск кровотечений по шкале HAS-BLED – 2 балла.

В этой ситуации выбор был сделан в пользу ривароксабана в дозе 15 мг 1 р/сут с рекомендацией контролировать функцию почек 1 раз в 6 мес.

Выбор в пользу ривароксабана был сделан ввиду нескольких дополнительных преимуществ этого препарата перед другими НОАК: в связи с имеющимися некоторыми данными о его способности снижать риск развития ИМ и наличием специальной дозировки для применения у пациентов с нарушенной почечной функцией, эффективность и безопасность которой хорошо изучены. В пользу ривароксабана свидетельствует также и тот факт, что среди всех исследований с использованием НОАК испытание ROCKET-AF с ривароксабаном включало наибольшее количество тяжелых пациентов – с СН, инсультом или ТИА в анамнезе, АГ, диабетом и другими сопутствующими состояниями, которые часто встречаются у пациентов с ФП.

Отказ от применения варфарина был продиктован неудовлетворительным контролем МНО и отсутствием перспектив для его улучшения. Между тем тщательный подход к выбору дозы варфарина и более частый контроль МНО рекомендованы пациентам с нарушением функции почек в первую очередь из-за увеличения риска кровотечений (D. Capodano et al., 2009). Кроме того, во внушительном перечне препаратов, влияющих на концентрацию варфарина в крови, находится амиодарон, который принимает пациентка.

В ходе выступлений докладчики сделали выводы о том, что в применении пероральных антикоагулянтов нуждается большинство пациентов с ФП, а назначение антикоагулянта следует осуществлять с учетом сопутствующей патологии и множества других факторов. Данные доказательной медицины и накопленный опыт свидетельствуют, что ривароксабан является относительно безопасной и эффективной альтернативой варфарину во многих клинических ситуациях, в т. ч. при проведении кардиоверсии (исследование X-VeRT). Высокая эффективность ривароксабана и удобство приема препарата (1 р/сут) могут значительно увеличить результативность лечения пациентов с неклапанной ФП.

Профессор А.В. Ягенский посвятил один из докладов вопросам антитромботической терапии у пациентов с острыми формами ишемической болезни сердца (ИБС), уделив внимание роли аспирина в современных рекомендациях и клинической практике.

Аспирин – один из ограниченного количества препаратов, которые на протяжении многих лет сохраняют позиции в официальных рекомендациях и активно применяются в клинической практике. За последние десятилетия существенно изменились подходы к лечению ОКС: стали широко применяться различные методы реваскуляризации миокарда (тромболизис и перкутанные вмешательства), появились новые антитромботические препараты, однако терапия аспирином попрежнему актуальна при использовании любых опций и добавлении других лекарственных средств.

Аспирин рекомендован всеми современными руководствами по ведению пациентов с разными формами ОКС. В европейских рекомендациях 2011 года по лечению ОКС без подъема сегмента ST указывается, что аспирин должен использоваться у всех пациентов без противопоказаний в начальной нагрузочной дозе 150-300 мг и в поддерживающей – 75-100 мг независимо от дальнейшей тактики лечения. При этом к аспирину следует как можно быстрее добавить ингибиторы P2Y12 рецепторов и применять их на протяжении последующих 12 мес за исключением случаев, когда существует высокий риск больших кровотечений (уровень доказательств IA).

Аспирин также остается в основе антитромбоцитарной терапии при ОКС с подъемом сегмента ST (ESC, 2012). При ЧКВ его нагрузочная доза составляет 150-300 мг или 80-150 мг в/в, поддерживающая – 75-200 мг/сут. В таких же дозах аспирин применяется при отсутствии реперфузионной терапии. В более высокой дозе (150-500 мг/сут) аспирин может использоваться при тромболитической терапии; его поддерживающая доза в дальнейшем составляет 75-200 мг/сут.

В соответствии с европейскими рекомендациями 2014 года по реваскуляризации миокарда у пациентов со стабильной ИБС, перенесших ЧКВ, аспирин в дозе 75-100 мг применяется в составе ДАТ, которая назначается как минимум на 1 мес после имплантации металлических стентов. При имплантации стентов с лекарственным покрытием ДАТ продлевается до 6 мес. Далее назначается пожизненная терапия одним из антиагрегантов, как вариант – аспирином (IA). Продление ДАТ на срок более 6 мес можно рассмотреть при высоком риске ишемических осложнений и низком риске кровотечений.

Аспирин – один из компонентов тройной антитромботической терапии у категории больных высокого тромботического риска. При необходимости использования антикоагулянтов (в т. ч. НОАК) у пациентов после стентирования (например, при наличии ФП) последние руководства рекомендуют добавлять антикоагулянты к ДАТ на срок как минимум 1 мес (если риск кровотечений по шкале HAS-BLED ≤2). Затем пациентам с высоким риском ишемического инсульта (CHA_2DS_2-VASc ≥2) и низким риском кровотечения рекомендовано продолжение двойной антитромботической терапии (аспирин или клопидогрель + антикоагулянт) на срок до 12 мес. ДАТ следует рассмотреть в качестве альтернативы тройной антитромботической терапии у пациентов с ФП и ИБС с риском ишемического инсульта (CHA_2DS_2-VASc ≤1).

У пациентов с высоким риском кровотечений независимо от вида стента и варианта ИБС (ОКС или хроническая ИБС) тройная терапия назначается на 1 мес с последующим назначением ДАТ. Следует учитывать, что новые антиагреганты – тикагрелор и прасугрель – не рекомендовано использовать в составе тройной антитромботической терапии в связи с высоким риском кровотечений и недостаточной изученностью таких комбинаций в клинических исследованиях.

Таким образом, на современном этапе аспирин является незаменимым препаратом для лечения пациентов с любыми вариантами ИБС – от монотерапии при стабильной стенокардии и компонента ДАТ при нестабильной стенокардии, ОКС/ЧКВ до компонента тройной антитромботической терапии у пациентов с ОКС и очень высоким риском ишемических осложнений.

В связи с интенсификацией антитромботической терапии у больных высокого риска сегодня остро стоит вопрос об обеспечении ее безопасности. Для этого необходимо особое внимание уделять модификации факторов риска кровотечений и выбору препаратов с низким риском этих осложнений.

Снизить риск можно также путем назначения минимальных эффективных доз антиагрегантов. Для аспирина такой поддерживающей дозой, характеризующейся оптимальным соотношением польза/риск, является 100 мг/сут.

В арсенале врачей имеются также блокаторы протонной помпы; при высоком риске кровотечений можно рассмотреть сокращение сроков применения ДАТ или тройной антитромботической терапии.

Еще один способ снизить риск побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта – использование кишечнорастворимой формы аспирина (Аспирин Кардио), которая оказывает меньшее воздействие на слизистую желудка, обеспечивая хорошую переносимость лечения.

На сегодня получены данные, свидетельствующие о том, что по сравнению с терапией буферными формами ацетилсалициловой кислоты (АСК) применение кишечнорастворимой формы аспирина позволяет в большей степени снизить частоту возникновения симптомов диспепсии и эрозивных поражений слизистой желудка.

Эффективность комбинирования антацидов с АСК в профилактике желудочно-кишечных осложнений вызывает сомнения в связи с тем, что содержание гидроксида магния в таких препаратах (по крайней мере, используемых в Украине) явно недостаточно для достижения необходимого гастропротекторного эффекта, в то же время антациды могут нарушать всасывание АСК, что приводит к снижению выраженности ее антитромбоцитарного действия.

Но самый главный момент, который необходимо учитывать, заключается в том, что основная доказательная база эффективности АСК в первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактике состоит из результатов исследований с использованием оригинального препарата Аспирин (современная форма – Аспирин Кардио).

Таким образом, наличие высокого риска возникновения кровотечений и даже их развитие не должны служить поводом для отказа от антитромботической терапии у пациентов с высокой вероятностью тромбоэмболических осложнений. В таких ситуациях врач должен приложить усилия для устранения факторов риска, стабилизации состояния пациента и назначить (или продолжить) адекватную терапию, включающую антиагреганты и, при необходимости, антикоагулянты.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

Наш сайт www.health-ua.com В среднем более 8000 посещений в день* • Архив «Медичної газети «Здоров'я України» с 2003 года *http://top.bigmir.net/report/58476