

Новые антикоагулянты — новые перспективы профилактики тромбообразования в кардиологии

Венозный тромбоэмболизм (ВТЭ) является основной причиной смерти в большинстве стран Европы, унося около 500 тыс. жизней ежегодно. Показатели распространенности данной патологии и смертности от нее со временем практически не уменьшаются, несмотря на совершенствование подходов к профилактике и лечению. Сегодня мы попросили авторитетных украинских кардиологов высказать мнение о перспективах профилактики тромбообразования у кардиологических пациентов, ответив на два вопроса:

- Почему современные подходы к предупреждению ВТЭ не дают ожидаемых результатов?
- Могут ли новые пероральные антикоагулянты повысить эффективность тромбопрофилактики?

Заведующая кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Вера Иосифовна Целуйко:



— Существующие подходы к профилактике ВТЭ у пациентов группы риска включают назначение инъекционных антикоагулянтов (сегодня в основном используются низкомолекулярные гепарины) и пероральных непрямых антикоагулянтов, из которых наиболее широко применяется антагонист витамина К варфарин. Однако, несмотря на доказанную эффективность, применение перечисленных средств ограничено рядом условий. Инъекционный путь введения гепаринов затрудняет их амбулаторное применение. Варфарин в этом отношении гораздо удобнее как пероральный антикоагулянт, однако требует регулярного контроля свертывания крови для поддержания Меж-

дународного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0-3,0. Такой возможностью в Украине располагают далеко не все клиники, а определение протромбинового индекса не является альтернативой МНО. Еще одна проблема — широкий спектр нежелательных взаимодействий варфарина с продуктами питания и лекарственными средствами. Так, зеленый чай, который украинцы в последнее время стали употреблять чаще, содержит в больших количествах витамин К — антагонист варфарина. Очень многие лекарственные препараты взаимодействуют с варфарином, усиливая или ослабляя его эффект.

Перспективы связаны с внедрением в практику новых пероральных антикоагулянтов — ингибиторов фактора свертывания Ха — ривароксабана и апиксабана, а также прямого ингибитора тромбина дабигатрана. В настоящее время активно изучается ривароксабан — первый пероральный прямой ингибитор Ха фактора с минимальным риском лекарственных взаимодействий, применение которого не требует мониторинга МНО.

По результатам масштабной исследовательской программы III фазы RECORD препарат одобрен в странах Европейского Союза для профилактики ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших обширные ортопедические операции. А с декабря 2008 г. ривароксабан под торговым названием Ксарелто зарегистрирован в Украине. В исследованиях RECORD 1, 2, 3 ривароксабан показал себя в качестве эффективной, безопасной и экономически выгодной альтернативы эноксапарину — общепризнанному эталону послеоперационной профилактики тромбообразования. В настоящее время продолжаются исследования ривароксабана в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов кардиологического и терапевтического профиля.

В исследовании MAGELLAN сравнивается эффективность ривароксабана и эноксапарина в предотвращении ВТЭ у пациентов, требующих постельного режима: с тяжелой сердечной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, пневмонией и другими тяжелыми инфекциями.

В исследовании ROCKET AF проводится оценка эффективности и безопасности ривароксабана как перспективной альтернативы варфарину в профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Первичная цель исследования — продемонстрировать, что ривароксабан в дозе 20 мг один раз в сутки не уступает варфарину в дозах, позволяющих достигать целевого МНО 2,5 (2,0-3,0), по эффективности профилактики тромбоэмболического инсульта у пациентов с неклапанной ФП и наличием факторов риска инсульта. Рандомизировано более 14 269 пациентов. Исследование к настоящему времени практически завершено, и в текущем году мы ожидаем оглашения его результатов.

Одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии является оптимизация антикоагулянтной и антиагрегантной терапии в схемах вторичной профилактики острого коронарного синдрома (ОКС). У 60% больных

с не-Q-инфарктом миокарда в течение года развивается повторный инфаркт. В связи с этим за последние годы у данной категории пациентов несколько раз корректировали схемы антикоагулянтной и антиагрегантной терапии. На этапе стационарного лечения постепенно расширялись временные рамки гепаринотерапии. Стандартом антиагрегантной терапии считается ацетилсалициловая кислота (АСК). В мире наиболее широко АСК применяется в кишечнорастворимой форме (Аспирин Кардио). Комбинацию АСК + клопидогрел рекомендуют применять у пациентов после ОКС не менее года после выписки из стационара. Исследование ATLAS ACS TIMI 51 с общим числом участников около 16 тыс. спланировано для ответа на вопрос, способствует ли ривароксабан наряду со стандартной антиагрегантной терапией (АСК или АСК + клопидогрел) дополнительному снижению риска кардиоваскулярной смерти, инфаркта миокарда или ишемического инсульта у пациентов с ОКС в период после отмены инъекционных антикоагулянтов.

Во всех трех исследованиях участвуют и украинские клинические центры. Ожидается, что результаты этой масштабной исследовательской программы позволят существенно повысить эффективность профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений в практике кардиологов и терапевтов.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Днепропетровской государственной медицинской академии Елена Акиндиновна Коваль:

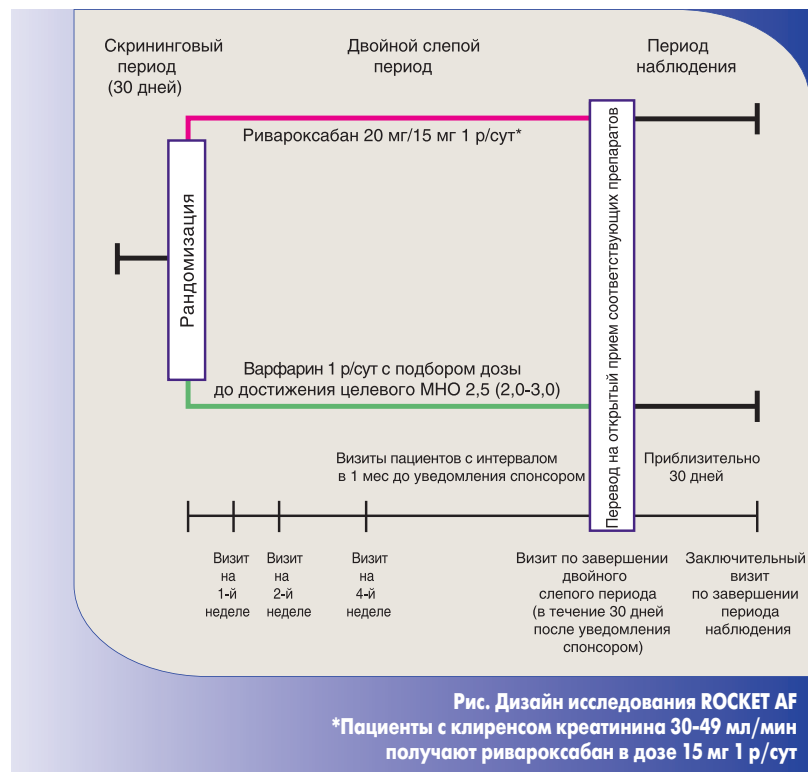


— При видимом изобилии предложений фармацевтических компаний антиагрегантов, безопасностью и широкой доступностью для базисной терапии в мире — единицы. Мы заблудились в трех соснах, выбирая АСК, варфарин или клопидогрел. К ним только в последние годы добавились ривароксабан и дабигатран. Предыдущее поколение прямых ингибиторов тромбина, хотя и ока-

залось эффективным в проектах ESTEEM, SPORTIF III, но было гепатотоксичным, что сразу перевело ксимелагатран в категорию «сорняков». Можно утвердительно ответить, что современные подходы к длительной антиагрегантной терапии эффективны, но значительно затруднены во многих случаях и поэтому недостаточно широко используются. В кардиологии это касается прежде всего решения проблемы профилактики тромбозов при мерцательной аритмии. Даже в странах Евросоюза только половина (53%) больных высокого риска получают терапию варфарином как в обычных больницах, так и в университетских клиниках (Waldo, 2005). Это обусловлено трудностью дозирования варфарина и удержания в терапевтическом диапазоне МНО, изменением концентрации препарата в плазме крови под влиянием множества базисных препаратов: амиодарона, статинов, ингибиторов протонной помпы, H₂-блокаторов и многих других, а также в зависимости от пола, возраста, массы тела и вследствие генетического полиморфизма CYP2C9, VKORC1. Но активные попытки изменить ситуацию с помощью двойной антиагрегантной терапии в программе ACTIVE (в исследованиях А и W), включившей около 15 тыс. больных (АСК + клопидогрел против варфарина), не увенчались успехом. Варфарин как антикоагулянт оказался значительно эффективней в профилактике инсультов (2,4 против 1,4 события в год). Только больные, не принимающие варфарин по разным причинам (высокий риск кровотечений — 23%, решение врача — 50% и нежелание больного — 26%), выигрывали от дополнительного приема клопидогрела. Таким образом, мы испытываем сегодня неотложную потребность

в появлении нового, безопасного антикоагулянта в терапии в целом и в особенности в кардиологии. Это единственная возможность для большинства больных, особенно в неуклонно стареющей популяции, длительно и без осложнений получать комплексную антиагрегантную терапию. Прежде всего, в кардиологии это больные со всеми формами мерцательной аритмии, с сопутствующими заболеваниями вен, сердечной недостаточностью. Для стентированных больных и больных после ОКС с высоким тромботическим риском эта проблема вообще пока не решена.

Можно выделить три новых направления развития пероральных антикоагулянтов. Это только вошедшие в клинику селективный антагонист Ха фактора — ривароксабан и антагонист IIa фактора — дабигатран, и совсем новый препарат из австралийского рододендрона — антагонист рецептора к тромбину. Первые два уже прошли ряд успешных клинических испытаний (ATLAS, RELY), последний изучен пока лишь в пилотном исследовании. Возникает вопрос о наиболее перспективном направлении антикоагуляции. Ингибитор Ха фактора ривароксабан действует селективно на фазу образования тромбина, предотвращая его избыточное появление в кровотоке и последующий каскадный процесс увеличения концентрации активного тромбина — ключевой для тромбоза. Не будем забывать, что активный тромбин имеет множество репаративных и иммуномодулирующих свойств и полная его блокада ингибиторами может привести к новым неизвестным побочным действиям. Поэтому как альтернатива и была предложена селективная блокада клеточных рецепторов к тромбину. За каким направлением останется приоритет, сейчас еще рано окончательно судить. Но можно сказать однозначно, что новые антикоагулянты значительно безопаснее варфарина, не требуют мониторинга, легко дозируются, имеют минимальный спектр лекарственных взаимодействий и не проявили гепатотоксических свойств. Первый из них — ривароксабан (Ксарелто) уже доступен в Украине. В комплексной научной программе, включившей 50 тыс. больных, препарат доказал свою эффективность, безопасность и превосходство над варфарином и низкомолекулярными гепаринами в серии исследований по профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с тромбозами глубоких вен — RECORD 1, 2, 3, 4; малоподвижных и тяжелых больных — MAGELLAN; во вторичной профилактике тромбоэмболии легочной артерии — EINSTEIN. Безусловно, в кардиологии Ксарелто доказал возможность и безопасность длительной тройной антиагрегантной терапии у больных с ОКС высокого риска (исследование ATLAS ACS TIMI 46),



а в настоящее время активно изучается в этом же направлении в исследовании большего масштаба — ATLAS ACS TIMI 51, а также у больных с мерцательной аритмией (ROCKET AF, 14 тыс. больных). Во всех перечисленных проектах, кроме EINSTEIN, активно участвуют украинские травматологи и кардиологи.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

