

Эра новых антикоагулянтов и их место в современной кардиологии

В настоящее время количество проблемных вопросов, связанных с тромботическими осложнениями у пациентов с неотложными состояниями в кардиологии – острым коронарным синдромом (ОКС) и фибрилляцией предсердий (ФП), растет. Увеличивается и количество «трудных» больных, имеющих одновременно высокий риск развития тромбозов и осложнений антитромботической терапии. Таким образом, при всей очевидной необходимости использования у пациентов с ОКС и ФП патогенетического антитромботического лечения врачу во многих ситуациях предстоит решить сложную задачу по достижению баланса между пользой и риском проводимой терапии. Вопросам применения антикоагулянтов, как важнейшего компонента ведения больных с ОКС и ФП, был посвящен мастер-класс, прошедший в рамках XIV Национального конгресса кардиологов Украины.

Член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко осветил в докладе проблемные вопросы применения антикоагулянтной терапии при лечении пациентов, перенесших ОКС.



— Современное представление об ОКС основывается на понимании патогенеза развития этого заболевания как процесса, объединяющего несколько важных механизмов: активацию тромбоцитов на фоне нарушенной целостности атеросклеротической бляшки, изменение свертывающего потенциала крови и снижение защитных свойств эндотелия сосудистой стенки. Благодаря пониманию взаимосвязи перечисленных механизмов разработаны современные подходы к лечению ОКС, в соответствии с которыми следует действовать одновременно в нескольких направлениях, не только подавляя агрегацию тромбоцитов путем применения антитромбоцитарных препаратов, но и воздействуя на плазменные факторы свертывания крови. Сегодня в фокусе внимания исследователей и клиницистов находится один из важнейших факторов свертывания крови — тромбин, являющийся одновременно и агрессивным фактором активации тромбоцитов, которые в результате взаимодействия с тромбином (и рядом других факторов) приобретают протромбогенные свойства. В настоящее время разработан ряд антикоагулянтов, прямо или опосредованно ингибирующих повышенное образование тромбина. Для каждого из этих препаратов четко определено место в схемах лечения больных с высоким риском тромботических осложнений, в том числе — у пациентов с ОКС.

Эра применения антикоагулянтных препаратов при остром инфаркте миокарда (ОИМ) началась с появлением антикоагулянта быстрого действия — гепарина. После этого был пройден большой путь и созданы препараты, обеспечивающие более селективную блокаду факторов свертывания крови и обладающие большей безопасностью и предсказуемостью действия. Значительным шагом вперед стало внедрение антикоагулянтов непрямого действия. За этим последовало осознание необходимости более длительной и, следовательно, более безопасной антикоагулянтной защиты после ОКС.

В 50-х гг. прошлого столетия началось изучение эффективности непрямых антикоагулянтов у пациентов с ОИМ в предотвращении тромбоэмболических осложнений на фоне длительной иммобилизации. Уже в начале 60-х гг. удалось оценить соотношение «польза/риск» при применении парентеральных антикоагулянтов в ранние сроки развития ОИМ, а в 80-е — показать целесообразность более длительного использования пероральных антикоагулянтных препаратов (варфарина) после ОИМ.

Получение данных о сохранении высокого тромбогенного потенциала у пациентов, перенесших ОКС, на протяжении не только первого месяца после события, но и как минимум года, а также трудности, связанные с длительным применением антагониста витамина К — варфарина — обусловили поиск новых пероральных антикоагулянтов, применение которых было бы не менее эффективным и в то же время более безопасным и удобным по сравнению с варфарином.

За последнее десятилетие в этом направлении совершен настоящий порыв благодаря разработкам

пероральных ингибиторов Ха фактора свертывания крови ривароксабана и апиксабана, а также — прямого ингибитора тромбина дабигатрана. Эти препараты продемонстрировали высокую эффективность и безопасность в предотвращении осложнений у больных с ФП. Предсказуемый эффект новых препаратов, отсутствие необходимости в постоянном лабораторном контроле при длительном приеме, низкий риск пищевых взаимодействий и другие преимущества перед варфарином позволили говорить о появлении реальной альтернативы этому антикоагулянту, приверженность к приему которого находилась на крайне низком уровне. **Доказательства эффективности в снижении частоты клинически значимых осложнений (смерть, развитие инфаркта миокарда, инсульта) у пациентов после перенесенного ОКС при их двухлетнем лечении на сегодня получены только для ривароксабана.** Включение в схему терапии больных с ОКС апиксабана в исследовании APPRAISE II и дабигатрана в исследовании RE-DEEM приводило к значимому повышению частоты массивных кровотечений. Таким образом, риски, связанные с применением этих препаратов, превышали возможную пользу.

Ривароксабан обеспечивает подавление образования тромбина и прерывание коагуляционного каскада путем селективного ингибирования Ха фактора. В исследованиях был продемонстрирован быстрый антикоагуляционный эффект ривароксабана при ОИМ — концентрация тромбина значимо снижается уже в первые сутки приема препарата, максимально — на вторые-третьи сутки. Этот эффект сохраняется и после 30 сут от развития события (рис. 1).

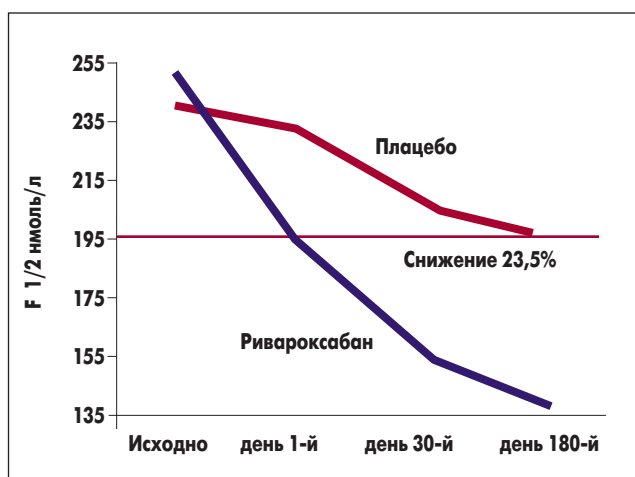


Рис. 1. Ривароксабан снижает образование тромбина при ОИМ

Ривароксабан в широком диапазоне доз (2,5–10 мг 2 раза в сутки и 5–20 мг 1 раз в сутки) в дополнение к стандартной антитромбоцитарной терапии (аспирин или аспирин с тиапиридином) продемонстрировал более высокую по сравнению с плацебо эффективность в предотвращении тромбоэмболических событий у пациентов с ОКС в более раннем исследовании ATLAS ASC-TIMI 46. Позднее, в исследовании ATLAS ASC-TIMI 51 была определена оптимальная доза ривароксабана — 2,5 мг 2 раза в сутки, при использовании которой сохранялись его преимущества в снижении риска развития не только комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистой (СС) смерти, инфаркта миокарда, инсульта), но также смерти от любых причин и СС-смерти, оцениваемых отдельно. Этот эффект проявлялся достаточно рано и сохранялся во всех подгруппах больных, независимо от формы ОКС, тактики лечения (с реперфузией/реваскуляризацией или без нее), медикаментозной терапии (аспирин или двойная антитромбоцитарная терапия), возраста, пола, веса, функции почек, наличия сахарного диабета (СД). Кроме того,

на фоне применения ривароксабана наблюдалось снижение частоты тромбозов стентов у пациентов, подвергнутых интервенционному вмешательству. Одновременно достигалась другая важная цель — достаточная безопасность терапии за счет отсутствия повышения риска развития фатальных кровотечений при некотором увеличении интракраниальных кровоизлияний. При применении ривароксабана не было выявлено повышения риска нарушений печеночной функции. Специальный анализ подтвердил отсутствие феномена «рикошета» на протяжении 1–10 сут после отмены препарата.

Результаты исследования стали основанием для внесения ОКС в перечень показаний к назначению ривароксабана в странах Европы. К числу стран, в которых для ривароксабана зарегистрировано данное показание, относятся и Украина.

Крайне важно, что вопросам безопасности применения ривароксабана продолжали уделять много внимания после успешного завершения крупных клинических исследований в области ФП (ROCKET AF) и ОКС (ATLAS ASC-TIMI 51). Например, благоприятный профиль безопасности препарата при использовании в лечении больных с ОКС подтвержден в анализах подгрупп G.L. Mega (2012, 2013) и С.М. Gibson (2013). Сведения, полученные в исследованиях с применением ривароксабана при ОКС, позволили известным мировым экспертам в области кардиологии говорить о начале новой эры во вторичной профилактике ОКС (Roe M.T. и Ohman E.M., 2012), и с этим нельзя не согласиться.

Актуальными вопросами при этом остаются правильный отбор пациентов с ОКС для назначения длительной терапии ривароксабаном и оптимальные сроки приема препарата в различных ситуациях. Больные с ОКС априори имеют высокий риск тромботических осложнений и смерти в течение всего времени после развития события, однако при решении вопроса о необходимости проведения длительной антикоагулянтной терапии в каждом случае необходимо оценить соотношение «риск/польза», особенно у пациентов с высоким риском кровотечений. Крайне высокий риск смерти характерен для больных с предшествующим ОКС или эпизодами нестабильной стенокардии в анамнезе, многососудистым поражением коронарных сосудов, СД. Так, в мета-анализе 11 исследований, проведенных группой TIMI с участием более 62 тыс. пациентов с разными формами ОКС, продемонстрирован более высокий уровень смерти в течение первого года после события при наличии СД. P. Sorajja и соавт. показали, что среди больных, перенесших ОКС и стентирование, наиболее низкая выживаемость в течение года характерна для пациентов с трехсосудистым атеросклеротическим поражением коронарных сосудов. Очевидно, что у таких больных отказ от антикоагулянтной терапии оправдан только при наличии прямых противопоказаний и уверенности, что вероятность возможных жизнеугрожающих осложнений, связанных с применением антикоагулянтов, намного превышает риск атеротромботических событий. При высоком риске кровотечений следует в первую очередь рассмотреть возможность коррекции факторов риска развития этих осложнений с целью последующего проведения антикоагулянтной терапии.

Что касается сроков антитромботического лечения после ОКС, то на сегодня ученые располагают результатами исследований, в которых доказана необходимость антитромбоцитарной терапии на протяжении не менее 12 мес после события. Вопрос о возможности более длительного лечения может быть окончательно решен при получении данных специально спланированных исследований, на сегодня же врач должен использовать индивидуальный подход к пациенту, исходя из результатов оценки всех имеющихся рисков.

Резюмируя вышесказанное, следует отметить, что антитромботическая терапия у больных с ОКС с включением взаимодополняющих антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов способствует значительному снижению СС-риска. Раннее назначение и длительный прием этих препаратов обеспечивает

эффективную защиту от тромботических осложнений после ОКС, и врачи не должны пренебрегать возможностью улучшения прогноза пациентов, имея для этого в своем распоряжении современные эффективные и безопасные препараты.

Заведующая кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Вера Иосифовна Целуйко в ходе выступления ознакомила слушателей с новыми рекомендациями Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA) по применению новых пероральных антикоагулянтов (НПАК) в клинической практике.



– Использование пероральных антикоагулянтов у пациентов с ФП сегодня является стандартным подходом к профилактике тромбозомболических осложнений у этих больных, что отражено в современных европейских рекомендациях по лечению ФП. Однако при внедрении любых стандартов в клиническую практику у врачей неизбежно возникает ряд вопросов, ответы на которые не всегда можно найти в официальных руководствах. Тем более ценным является появление рекомендаций, имеющих практическую направленность, в которых даны четкие ответы на многие вопросы, касающиеся назначения НПАК при ФП.

Лекарственные взаимодействия – важный вопрос, который также рассматривается в руководстве EHRA, где использованы данные о потенциальных взаимодействиях НОАК при одновременном назначении с наиболее часто используемыми у пациентов с ФП препаратами – антиаритмиками, статинами, антацидами.

Эти сведения позволяют сделать заключение, что во многих распространенных ситуациях предпочтительным является ривароксабан, который не взаимодействует с антацидами, а также с широко применяемым гиполипидемическим препаратом – аторвастатином – и оказывает незначительное влияние на активность верапамила, дилтиазема, амиодарона и хинидина.

Это выгодно отличает ривароксабан от дабигатрана, который может оказывать выраженное влияние на фармакокинетику перечисленных препаратов (особенно при их сочетанном применении), и аписабана, для которого на сегодня не получены достоверные данные о наличии или отсутствии взаимодействий с указанными средствами (за исключением дилтиазема, активность которого может увеличиваться на 40% в присутствии аписабана).

В рекомендациях сделан акцент на необходимости мониторингования состояния пациентов, получающих антитромбоцитарную и антикоагулянтную терапию. Установлено, что одновременный прием этих препаратов существенно повышает риск кровотечений. Таким образом, ожидаемое увеличение риска кровотечений является основанием для повышенного внимания к пациентам, периодической переоценки рисков и своевременной коррекции факторов риска кровотечений.

Важно, что повышение риска развития кровотечений не может служить веским аргументом для отмены антитромботической терапии в целом или одного из ее компонентов, поскольку в распоряжении врачей сегодня имеются методы своевременной диагностики и коррекции факторов риска кровотечений.

В рекомендациях EHRA приведена подробная схема перевода пациентов с одного перорального антикоагулянта на другой. Никаких трудностей не представляет переход с терапии варфарином на любой НПАК – ривароксабан и др. Для этого перед приемом очередной дозы варфарина необходимо определить уровень международного нормализованного отношения (МНО) и при нормальных значениях этого показателя (2-3) далее применять вместо варфарина новый антикоагулянт. В случае более высокого значения МНО (>3) необходимо отменить варфарин, дождаться снижения МНО и по достижении референтного диапазона назначить новый антикоагулянт. Например, ривароксабан можно применять уже на следующие сутки после достижения уровня МНО ≤3.

При необходимости перехода с НПАК на варфарин (например, при протезировании клапана сердца) последний начинают применять одновременно с ранее принимаемым препаратом в течение 5-10 дней до момента достижения значений МНО 2-3, после чего пациента оставляют на терапии варфарином. При этом следует учитывать воздействие новых препаратов на показатели свертываемости. Так при оценке МНО для минимизации влияния ривароксабана на этот показатель кровь необходимо брать перед следующим приемом препарата.

Достаточно много внимания в руководстве уделяется проблеме формирования приверженности больных к длительному приему антикоагулянтов. В качестве мероприятий, способствующих осознанию ими важности проводимого лечения, рекомендовано, в частности, самостоятельное ведение дневника, содержащего памятки с подробным разъяснением рисков, связанных с отказом от антикоагулянтной терапии.

Одним из важных факторов, влияющих на приверженность больных к лечению, является правильный выбор препарата, длительный прием которого хорошо переносится и вызывает наименьшую частоту побочных эффектов. Согласно данным европейских исследователей (T. Evers, ESC 2013) наименьшая приверженность к антикоагулянтному лечению наблюдается у больных при приеме варфарина, а наибольшая – в случае применения ривароксабана, что свидетельствует о хорошей переносимости и благоприятном профиле безопасности последнего (рис. 2).

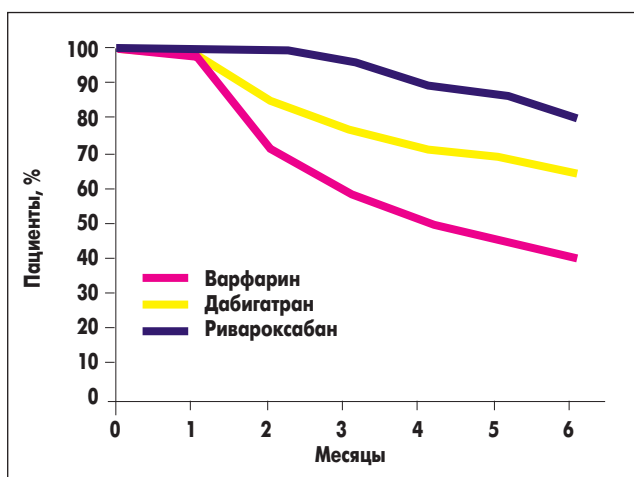


Рис. 2. Приверженность к терапии антикоагулянтами в первые 6 мес терапии

В новых рекомендациях подробно освещена тактика применения новых антикоагулянтов в случаях возникновения ошибок при их приеме, которая зависит от того, какой препарат использовался в ходе терапии. Если лечение осуществляется ривароксабаном, препарат можно применить в течение 12 ч после пропуска приема. При терапии дабигатраном и аписабаном в запасе имеются всего 6 ч. В случае ошибочного применения двойной дозы ривароксабана его прием можно продолжать в обычном плановом режиме, тогда как прием дабигатрана возможен только через 24 ч (очередная доза пропускается). В ситуациях, когда отсутствует достоверная информация о предыдущем приеме антикоагулянта, ривароксабан можно принять сразу и далее – в обычном режиме; дабигатран рекомендуется принимать через 12 ч.

Вопросы применения современных антикоагулянтов у пациентов, принадлежащих к одной из наиболее сложных категорий – с тяжелыми нарушениями почечной функции, также освещены в современном практическом руководстве EHRA. Для этих больных, характеризующихся, с одной стороны, высоким тромботическим, а с другой – высоким геморрагическим риском, необходима коррекция дозы новых препаратов, являющихся, тем не менее, более безопасными и, следовательно, более предпочтительными по сравнению с варфарином. Критерием для снижения дозы ривароксабана является снижение скорости клубочковой фильтрации <50 мл/мин. Доза ривароксабана, который только на 25% выводится почками, в этих ситуациях должна составлять 15 мг 1 раз в сутки.

Большой раздел рекомендаций посвящен вопросам ведения пациентов с ФП с развившимися геморрагическими осложнениями. Прием антикоагулянтов при этом немедленно отменяется, и помощь больному осуществляется в соответствии с существующими стандартами. Учитывая фармакокинетику ривароксабана, полного выведения препарата и прекращения его действия можно ожидать уже через 24 ч и до 48 ч у пациентов с выраженной почечной недостаточностью. Для дабигатрана этот период

может увеличиваться до 96 ч при нарушенной почечной функции.

Возникновение кровотечения, не угрожающего жизни, предполагает применение обычной тактики, направленной на восстановление гемостаза, и при устранении кровотечения и причины, вызвавшей его возникновение, – как можно более скорое возобновление приема НПАК.

Практические врачи также найдут в руководстве EHRA ответы на вопросы относительно тактики ведения пациентов с ФП, получающих НПАК и нуждающихся в хирургическом вмешательстве или процедуре абляции. При этом подчеркивается, что тактика отсроченного возобновления антикоагулянтной терапии после вмешательства (48-72 ч вместо рекомендуемых 6 ч) сопряжена с высоким риском кардиоэмболических осложнений.

Что касается тактики проведения абляции у больных с ФП, то в рекомендациях EHRA указывается возможность осуществления этой процедуры на фоне терапии НПАК (дабигатрана).

На сегодня уже существуют данные об успешном проведении абляции на фоне приема ривароксабана – это результаты как минимум пяти небольших исследований, в которых не было выявлено повышения риска крупных кровотечений и тромбозомболических осложнений в результате применения ривароксабана до и после процедуры.

В исследовании D.R. Lakkireddy и соавт. (2013) отмечено более выраженное снижение частоты кровотечений у пациентов, принимавших ривароксабан до и после абляции, по сравнению с больными, получавшими варфарин. Таким образом, при накоплении достаточного количества сведений по применению ривароксабана у пациентов с ФП при абляции вполне возможно, что этот препарат займет свое место в перипроцедуральной стратегии в следующих европейских рекомендациях по лечению ФП.

На вопрос о возможности проведения кардиоверсии (медикаментозной или электрической) на фоне НПАК сегодня можно дать однозначно положительный ответ. В исследованиях ROCKET-AF с ривароксабаном и с другими НПАК (исследования RE-LY, ARISTOTLE) не было выявлено отличий в частоте развития инсультов и системных тромбозомболий у пациентов, принимавших перед кардиоверсией новые антикоагулянты, по сравнению с варфарином. Перед проведением процедуры кардиоверсии необходимо удостовериться в соблюдении режима приема НПАК в течение всего рекомендуемого срока (как минимум 3 нед) или доказать отсутствие тромба в ушке левого предсердия инструментальными методами.

Особое внимание в документе уделено тактике ведения пациентов с развившимся на фоне приема НПАК ишемическим или геморрагическим инсультом. Ведение таких больных практически не отличается от стандартной тактики при развитии инсульта на фоне варфарина. Что касается сроков возобновления приема НПАК после ишемического инсульта, то они зависят от объема (по правилу «1-3-6-12») и локализации нарушения мозгового кровообращения. Минимальный срок возобновления приема НПАК – один день (при транзиторной ишемической атаке – ТИА), максимальный – 2-3 нед и дольше. В руководстве указывается на необходимость как можно более быстрого возобновления приема НПАК после ТИА кардиоэмболического генеза. При этом НПАК могут рассматриваться как препараты выбора, поскольку низкомолекулярные гепарины не рекомендованы в данной ситуации, а варфарин не является адекватной альтернативой.

Обсуждая новые рекомендации EHRA по применению НПАК у больных с ФП в клинической практике, можно сделать вывод о том, что тактика ведения таких пациентов может существенно отличаться в разных клинических ситуациях, что обусловлено различиями в фармакокинетических свойствах препаратов, наличием или отсутствием у них доказательной базы и другими факторами. Таким образом, выбор препарата для длительной антикоагулянтной терапии у больных с ФП – непростое решение, которое должно базироваться на знании особенностей современных пероральных антикоагулянтов, определяющих их эффективность и безопасность, и приниматься с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Подготовила Наталья Очеретяная

