



Фибрилляция предсердий у коморбидных больных в клинической практике кардиолога

В рамках «Российских дней сердца» (Москва, 4–6 апреля 2013 г.) состоялся симпозиум «Фибрилляция предсердий у коморбидных больных в клинической практике кардиолога», посвященный проблеме профилактики инсульта при фибрилляции предсердий (ФП), в том числе у больных с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа или недостаточностью функции почек.

В докладах были рассмотрены общие принципы антитромботической профилактики на основе оценки у больного риска инсульта и риска кровотечений, изложенные в Российских национальных рекомендациях по ведению больных с ФП 2012 г., была подчеркнута необходимость обязательного учета возраста больных и клиренса креатинина при выборе перорального антикоагулянта и его дозировки.

Все докладчики отметили преимущества новых пероральных антикоагулянтов, среди которых особо выделили ингибитор Ха фактора ривароксабан (Ксарелто). Препарат удобен в применении, поскольку назначается один раз в день в фиксированной дозе, не требует контроля международного нормализованного отношения (МНО) крови, хорошо переносится и имеет благоприятный профиль по отношению к сердечно-сосудистой системе. Это особенно важно для больных с коронарными рисками, составляющих основной пул пациентов с ФП.

В России проблема профилактики инсультов, связанных с фибрилляцией предсердий (ФП), остается чрезвычайно актуальной, о чем свидетельствует высокая частота инсультов, 80% из которых являются ишемическими. Каждый третий пациент с инсультом погибает, 80% выживших больных пополняют армию инвалидов и только 20% способны вернуться к работе¹.

Как известно, ишемические инсульты отличаются по природе. Самый частый из них – атеротромботический инсульт (50%). Второе место (от 20 до 25%) занимают кардиоэмболические инсульты, преимущественно связанные с образованием тромбов в полости левого предсердия

при ФП. Частота лакунарного инсульта составляет 20%, гемодинамического – 15%, инсульта по типу гемореологической микроокклюзии – 9%. Как правило, один из шести инсультов случается у пациента с ФП². В целом при ФП отмечается пятикратное увеличение риска развития инсультов³. Риск инсульта присутствует у пациента как с симптомными, так и бессимптомными формами ФП⁴. При этом он одинаков у больных с пароксизмальной и постоянной формой ФП. Именно поэтому, независимо от того, какая тактика ведения пациента с ФП будет выбрана – восстановление синусового ритма или контроль частоты сердечных сокращений, первое место должна занимать

профилактика тромбоэмболических событий⁵. Проблеме антикоагуляции при ФП посвящено много разных документов, в том числе рекомендации Российского кардиологического общества (РКО) (2012) и совместные рекомендации по диагностике и лечению ФП Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC), Американской ассоциации сердца (American Heart Association – АНА) и Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology – ACC) (2001, 2006, 2010, 2011). Все они ставят проблему антикоагуляции у больных ФП на очень высокую позицию, не менее важную, чем собственно антиаритмическая терапия.



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

Сложный пациент с фибрилляцией предсердий: простая профилактика инсульта

Современным принципам профилактики кардиогенных тромбоэмболий у пациентов с ФП и новым средствам антикоагулянтной терапии был посвящен доклад д.м.н., профессора Галины Анатольевны БАРЫШНИКОВОЙ (кафедра семейной медицины ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ), которая подчеркнула, что, выбирая антитромботическую терапию, нужно всегда взвешивать ожидаемую пользу и риск. В этом помогают общепринятые шкалы риска инсульта у больных с ФП CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc и шкала риска кровотечений HAS-BLED.

Шкала CHADS₂ включает такие факторы риска инсульта, как сердечная недостаточность (С – 1 балл), гипертония (Н – 1 балл), пожилой возраст (А – 1 балл), сахарный диабет (D – 1 балл) и наличие в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки (S – 2 балла). Если пациент набирает максимальное количество баллов (6 баллов), значит, ежегодный риск развития инсульта составляет 18%. При наборе двух баллов по шкале CHADS₂ вероятность развития инсульта в течение года составляет 4%, трех – 5,9%, четырех – 8,9%, пяти – 12,5%. Такой больной нуждается в обязательном назначении антикоагулянтной терапии. Если у пациента по шкале CHADS₂ нет

баллов или есть 1 балл, необходима более точная оценка по усовершенствованной шкале CHA₂DS₂-VASc (рис. 1)^{6, 7}. В этой новой шкале дифференцировали возраст (кроме возрастной группы старше 75 лет выделена группа от 65 до 74 лет) и параметр «возраст старше 75 лет» оценили в 2 балла. Были добавлены два дополнительных критерия «стоимостью» в 1 балл – женский пол и сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, поражение аорты, периферических артерий и т.д.). Если по новой шкале пациент набирает 0 баллов, ему можно не назначать никакой антиромботической терапии, поскольку риск инсульта менее 1%.



Профессор
Г.А. Барышникова

Шкала HAS-BLED оценивает риск кровотечений – осложнения антикоагулянтной терапии – и учитывает наличие артериальной гипертонии, нарушения функции печени и почек, кровотечения в анамнезе, лабильность международного нормализованного отношения (МНО), возраст, сопутствующую терапию

Факторы риска	Баллы
Инсульт или ТИА в анамнезе	2
Возраст ≥ 75 лет	2
ХСН*	1
Артериальная гипертония	1
Сахарный диабет	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1
Сосудистые заболевания	1

Сложите баллы →

CHA ₂ DS ₂ -VASc	Риск инсульта в течение года, %
9	23,64
8	22,38
7	21,50
6	19,74
5	15,26
4	9,27
3	5,92
2	3,71
1	2,01
0	0,78

* Или фракция выброса левого желудочка ≤ 40%.

ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Рис. 1. Баллы по шкале CHA₂DS₂-VASc и риск инсульта у пациента с ФП

¹ Гусев Е.И., Скворцова В.И., Платонова И.А. Терапия ишемического инсульта // Consilium Medicum. 2003. Т. 5. № 5. С. 2–8.

² Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S. et al. Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Executive summary // Rev. Esp. Cardiol. 2006. Vol. 59. № 12. P. 1329.

³ Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // Stroke. 1991. Vol. 22. № 8. P. 983–988.

⁴ Page R.L., Tilsch T.W., Connolly S.J. et al. Asymptomatic or “silent” atrial fibrillation: frequency in untreated patients and patients receiving azimilide // Circulation. 2003. Vol. 107. № 8. P. 1141–1145.

⁵ Lip G.Y., Tse H.F. Management of atrial fibrillation // Lancet. 2007. Vol. 370. № 9587. P. 604–618.

⁶ Olesen J.B., Lip G.Y., Hansen M.L. et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study // BMJ. 2011. Vol. 342. P. d124.

⁷ Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2010. Vol. 31. № 19. P. 2369–2429.



Таблица 1. Риск кровотечения у пациентов с ФП (шкала HAS-BLED)

Факторы риска	Баллы*
(H) Артериальная гипертензия (САД > 160 мм рт. ст.)	1
(A) Нарушение функции почек (гемодиализ, трансплантация или креатинин ≥ 200 мкмоль/л) или печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение в 2 раза верхней нормы билирубина в сочетании с повышением в 3 раза верхних границ нормы АСТ/АЛТ) (1 балл за каждое)	1 + 1
(S) Инсульт	2
(V) Кровотечение в анамнезе или предрасположенность к кровотечениям	1
(L) Лабильное МНО	1
(E) Пожилой возраст (> 65 лет)	1
(D) Прием лекарств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВС), или злоупотребление алкоголем (1 балл за каждое)	1 + 1
Максимальное число баллов	9

* Риск высокий при сумме баллов ≥ 3 .

(табл. 1). Риск кровотечения считается высоким, если больной набирает 3 балла и более.

Таким образом, при выборе тактики лечения пациентов с ФП необходимо прежде всего рассчитать риск развития инсульта и риск развития кровотечений. Задача врача значительно осложняется тем, что одни и те же факторы способствуют повышению риска и инсульта, и кровотечений.

Текущие рекомендации ESC по ведению больных с ФП в отношении антитромботической терапии свелись к тому, что пациент с неклапанной ФП, набравший хотя бы 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc (за исключением женщин моложе 65 лет без других факторов риска), нуждается в назначении оральных антикоагулянтов⁸. И если в предыдущих рекомендациях под оральными антикоагулянтами понимали, как правило, только антагонист витамина К варфарин, то сегодня список пополнился прямым ингибитором тромбина дабигатраном и блокаторами фактора Ха. При высоком риске кардиоэмболии терапия антиагрегантами недостаточно эффективна, а при минимальном – нерациональна, так как будет сопровождаться увеличением риска геморрагических осложнений.

Несмотря на то что долгие годы непрямые антикоагулянты считались препаратами выбора при ФП,

на практике их получали не более половины нуждающихся в них больных. В Московской области, например, непрямые антикоагулянты получают только 16% пациентов, нуждающихся в этой терапии. А среди тех, кто получает варфарин, МНО в рекомендованном диапазоне от 2 до 3 определяется всего лишь у 4% больных. Эта ситуация обусловлена тем, что врачи часто боятся геморрагических осложнений при лечении варфарином. Действительно, варфарин очень хорошо изучен, но лечить им больных сложно. Препарат имеет узкое терапевтическое окно, его эффект непредсказуем, медленно развивается и так же медленно прекращается. Существует множество факторов, способных как ослабить, так и усилить эффект варфарина. Среди них не только генетические особенности, сопутствующие заболевания, злоупотребление алкоголем и острая алкогольная интоксикация, но и терапия, которую получают пациенты по каким-либо другим поводам. Изменять уровень МНО, повышая или снижая его, способны 180 препаратов. Варфарин может взаимодействовать и с пищевыми продуктами. Необходимость корректировать недельную дозу в зависимости от определяемого уровня МНО может привести к чередованию приема препарата в дозе 2,5 и 5 мг в разные дни недели. Такой режим терапии

трудно поддерживать, особенно пациентам пожилого возраста. Более того, необходимость постоянного контроля антикоагулянтного эффекта, контроля уровня МНО означает регулярное посещение поликлиники и лаборатории, что проблематично для многих пациентов. Все эти особенности применения варфарина не свидетельствуют в его пользу при выборе тактики ведения пациента, нуждающегося в антикоагулянтах.

В этой связи можно только приветствовать появление новых оральных антикоагулянтов – препаратов с предсказуемой фармакокинетикой и фармакодинамикой. Их точка приложения – один фактор свертывания: либо тромбин, либо Ха фактор. В отличие от варфарина, новые оральные антикоагулянты характеризуются широким терапевтическим диапазоном и отсутствием необходимости рутинного контроля коагуляции.

Один из новых оральных антикоагулянтов с хорошо доказанной эффективностью – препарат ривароксабан. Этот прямой, специфичный ингибитор Ха фактора имеет период полувыведения 5–13 часов, 1/3 препарата выводится почками в неизменном виде, 2/3 – метаболизируется в печени^{9, 10, 11}. Ривароксабан принимают внутрь один раз в день. Этим определяется более высокий по сравнению с варфарином уровень приверженности пациентов режиму приема, поскольку меньше возможностей его нарушить. Среди других преимуществ препарата следует отметить отсутствие взаимодействия с часто используемыми кардиологическими лекарствами, фиксированную дозу 20 мг для большинства пациентов, для пациентов с умеренным снижением функции почек – 15 мг однократно в сутки. Кроме того, не требуется лабораторный мониторинг. Сравняя ривароксабан с другими новыми оральными антикоагулянтами (табл. 2), профессор Г.А. Барышникова особо подчеркнула, что ривароксабан – это лекарство, а, например, дабигатран – пролекарство,

Сателлитный симпозиум компании «Байер»

соответственно образование его активного метаболита зависит от функции печени.

Особое внимание профессор Г.А. Барышникова уделила результатам исследования эффективности ривароксабана при ФП – ROCKET AF (Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonist for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation – клиническое исследование прямого ингибитора фактора Ха для приема внутрь один раз в день ривароксабана по сравнению с антагонистами витамина К для профилактики инсульта и эмболии при фибрилляции предсердий)¹². В этом исследовании не ставилась цель доказать, что новый препарат лучше варфарина, поскольку варфарин – препарат с доказанной эффективностью. Планировалось показать, что новый препарат не уступает варфарину по эффективности и профилю безопасности. Для участия в исследовании было отобрано свыше 14 тысяч пациентов, у которых имелось не менее 2–3 баллов по шкале CHADS₂, то есть включались больные с более высоким риском, чем в большинстве других исследований. У пациентов в исследовании ROCKET AF чаще выявлялась хроническая сердечная недостаточность, они чаще были в более пожилом возрасте, у них чаще регистрировался сахарный диабет и чаще были инсульты или транзиторная ишемическая атака в анамнезе. Больные были рандомизированы в группу ривароксабана и группу варфарина. Доза ривароксабана составляла

Таблица 2. Сравнение фармакологических характеристик новых антикоагулянтов

Показатель	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан
Точка приложения	Тромбин	Фактор Ха	Фактор Ха	Фактор Ха
Биодоступность, %	6,5	80–100*	~66	50
Связывание с белками плазмы, %	34–35	92–95	87	40–59
Дозировка для профилактики инсульта при ФП	Фиксированная 2 р/сут	Фиксированная 1 р/сут	Фиксированная 2 р/сут	Фиксированная 2 р/сут
Пролекарство	Да	Нет	Нет	Нет
Период полувыведения, ч	12–14	5–9 (молодые здоровые) 11–13 (пожилые)	8–13	9–11
T _{max} , ч	~6	2–4	1–3	1–2
Мониторинг свертывания	Нет	Нет	Нет	Нет

* 15–20 мг во время еды.

20 мг для большинства пациентов, в подгруппе больных с умеренно сниженным клиренсом креатинина – 15 мг. Дозу варфарина подбирали, ориентируясь на уровень МНО. Главной конечной точкой была частота развития инсульта или эмболий вне центральной нервной системы.

Анализ результатов исследования показал: инсульт или внемозговая эмболия регистрировались в группе ривароксабана на 21% реже, чем в группе варфарина, что было признано главным результатом исследования ROCKET AF. Эмболия вне центральной нервной системы также гораздо реже регистрировалась в группе ривароксабана (рис. 2)¹³.

Что касается профиля безопасности, частота кровотечений, побочных эффектов не различалась, но снижение гемоглобина более чем на 2 г/л чаще регистрировалось в группе ривароксабана, гемотранс-

фузия также чаще потребовалась в группе ривароксабана. Однако кровоизлияния в критические органы либо кровоизлияния, которые привели к смерти пациентов, развивались в группе ривароксабана гораздо реже – внутричерепное кровоизлияние в группе ривароксабана регистрировалось на 33% реже, фатальное кровотечение – на 50% реже (табл. 3).

Препарат изучался и в подгруппе больных с умеренной почечной недостаточностью, и у больных пожилого возраста, и у больных с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе: во всех подгруппах приема ривароксабана результаты были не хуже, чем в группе терапии варфарином. На основании данных исследования ROCKET AF был сделан вывод, что ривароксабан не уступает варфарину по эффективности и безопасности, то есть ривароксабан не менее эффективен в профилактике

⁸ Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // Europace. 2012. Vol. 14. № 10. P. 1385–1413.

⁹ Perzborn E., Strassburger J., Wilmen A. et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor // J. Thromb. Haemost. 2005. Vol. 3. № 3. P. 514–521.

¹⁰ Kubitz D., Becka M., Voith B. et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor // Clin. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 78. № 4. P. 412–421.

¹¹ Roehrig S., Straub A., Pohlmann J. et al. Discovery of the novel antithrombotic agent 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methylthiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): an oral, direct factor Xa inhibitor // J. Med. Chem. 2005. Vol. 48. № 19. P. 5900–5908.

¹² ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study // Am. Heart J. 2010. Vol. 159. № 3. P. 340–347.

¹³ Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 10. P. 883–891.

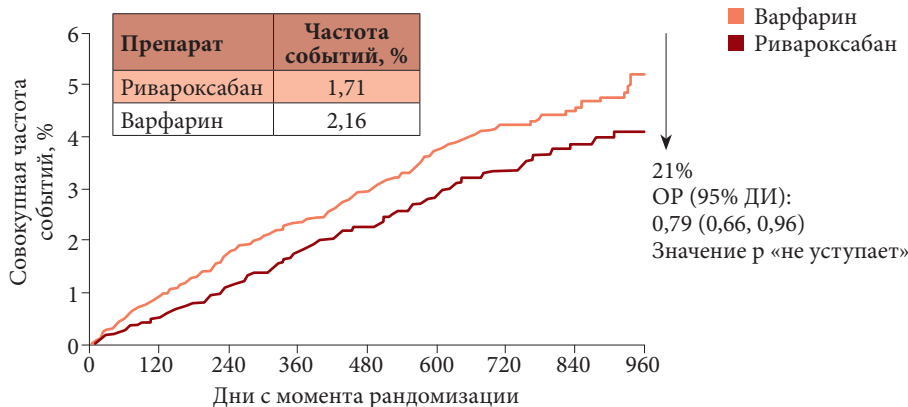


Первый международный образовательный форум «Российские дни сердца»

Таблица 3. Безопасность лечения ривароксабаном и варфарином у больных с ФП в исследовании ROCKET AF

Клинически значимые кровотечения	Ривароксабан	Варфарин	Отношение рисков (ОР) (95% ДИ)	Величина p
	Частота событий*	Частота событий*		
Крупные кровотечения	3,6	3,4	1,04 (0,90–1,20)	0,58
Снижение Hb ≥ 2 г/л	2,8	2,3	1,22 (1,03–1,44)	0,02
Трансфузии (> 2 ед)	1,6	1,3	1,25 (1,01–1,55)	0,04
В критический орган	0,8	1,2	0,69 (0,53–0,91)	0,007
Смертельные	0,2	0,5	0,50 (0,31–0,79)	0,003
Внутричерепные кровоизлияния	0,5	0,7	0,67 (0,47–0,93)	0,02
Некрупные клинически значимые кровотечения	11,8	11,4	1,04 (0,96–1,13)	0,35

* Частота событий на 100 пациенто-лет.



Случаи повышенного риска									
Ривароксабан	6958	6211	5786	5468	4406	3407	2472	1496	634
Варфарин	7004	6327	5911	5542	4461	3478	2539	1538	685

Частота событий на 100 пациенто-лет.

Рис. 2. Влияние терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином на профилактику инсульта и внемозговой эмболии (первичная эффективность) у пациентов с ФП в исследовании ROCKET AF*

* Основано на протоколе соответствия лечения популяции.

инсульта и внемозговой эмболии. А учитывая низкую приверженность пациентов, получающих варфарин, режиму приема препарата, можно утверждать: ривароксабан у этих больных однозначно более эффективен.

Таким образом, ривароксабан (Ксарелто) – это доказанная альтернатива варфарину у пациентов с ФП и риском инсульта от умеренного до высокого. В настоящее время,

согласно последним европейским рекомендациям, в этих ситуациях следует рассматривать возможность назначения новых оральных антикоагулянтов вместо варфарина. Пока препарат Ксарелто не рекомендуется только пациентам с ФП и протезами сердечных клапанов, поскольку не завершено исследование его эффективности у больных, которым пожизненно назначается варфарин. Еще одно

важное преимущество ривароксабана, выявленное в сравнительных исследованиях, – снижение риска развития инфаркта миокарда на 22%, тогда как в случае назначения препарата дабигатран, наоборот, риск инфаркта миокарда оказался увеличенным на 30%¹⁴.

Профессор Г.А. Барышникова рассмотрела ряд практических вопросов, важных при лечении Ксарелто.

✓ *Как перевести больного с приема варфарина на препарат Ксарелто?* Прекращаем терапию варфарином, контролируем уровень МНО, и, когда он падает ниже 3, можно назначать препарат Ксарелто. Всем больным выдается специальная карта, в которой написано: «Я принимаю препарат Ксарелто». Эту карту пациент всегда должен иметь при себе на случай, если предстоит внезапные хирургические вмешательства, например при травме.

✓ *Почему не требуется мониторинг при лечении Ксарелто?* Потому что в большинстве исследований, которые проводились с ривароксабаном, было продемонстрировано, что его антикоагулянтная активность предсказуема, то есть при фиксированной дозе ожидается конкретный антитромботический эффект. У препарата широкое терапевтическое окно, короткий период полувыведения.

✓ *Как при необходимости перейти с приема Ксарелто на варфарин?* Надо какое-то время принимать оба препарата. Варфарину нужно время, несколько дней, для развития эффекта. Когда уровень МНО превысит 2, можно отказаться от Ксарелто и продолжить терапию только варфарином.

✓ *Что делать при запланированных хирургических операциях?* Последняя доза Ксарелто должна быть принята не позднее чем за 24 часа до предполагаемого

¹⁴ Mak K.H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials // BMJ Open. 2012. Vol. 2. № 5. pii: e001592.

¹⁵ Grand'Maison A., Charest A.F., Geerts W.H. Anticoagulant use in patients with chronic renal impairment // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2005. Vol. 5. № 5. P. 291–305.

¹⁶ Herzog C.A., Asinger R.W., Berger A.K. et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // Kidney Int. 2011. Vol. 80. № 6. P. 572–586.

Сателлитный симпозиум компании «Байер»

вмешательства. Лечение можно возобновить сразу или когда доктор уверен, что обеспечен адекватный гемостаз. Почему за 24 часа? Самое сильное влияние на свертываемость наблюдается в течение 8 часов после приема препарата, а затем оно уменьшается – минимальное влияние регистрируется по истечении 24 часов. Но даже через 9–15 часов выраженность влияния препарата на свертываемость крови уже умеренная, а в диапазоне от 16 до 24 часов – низкая. Чем позднее в течение 24 часов удастся отложить время хирургического вмешательства, тем безопаснее будет для пациента. В чрезвычайной ситуации, если нет времени ждать сутки, например при аппендиците, больного оперируют, не назначая никаких нейтрализующих средств. Если при этом не удалось избежать геморрагических осложнений, небольшое кровотечение не считается основанием для отказа от терапии Ксарелто. Можно пропустить очередную дозу, предположительно, этого будет достаточно. При умеренном и тяжелом кровотечении применяются компрессия, хирургичес-

кое лечение, введение жидкости, в крайнем случае – введение свежзамороженной плазмы либо концентрата протромбинового комплекса. Если препарат был принят только что и развивается кровотечение, можно принять «вдогонку» активированный уголь – он абсорбирует часть невсосавшегося препарата. Вообще любой человек, который начинает терапию ривароксабаном, должен внимательно изучить инструкцию, чтобы знать противопоказания и ситуации, когда препарат следует применять с осторожностью.

✓ *Можно ли комбинировать препарат ривароксабан с антиагрегантами?* В исследовании ROCKET AF участвовали пациенты, которым приходилось назначать и антитромбоциттарную терапию. Это никак не влияло на эффективность и безопасность ривароксабана, не ухудшало антитромботическую активность и не увеличивало риск развития неблагоприятных событий и смерти. Если речь шла о тройной терапии, то есть если к ривароксабану или варфарину добавлялись два антитромбоциттарных препарата – и аспирин, и клопи-

догрел, частота осложнений возрастала. На сегодняшний день рекомендаций по такой тройной антитромботической терапии нет. К препарату ривароксабану в случае крайней необходимости можно добавлять только один антитромбоциттарный препарат.

✓ *Почему Ксарелто выпускается в трех дозах: 10, 15 и 20 миллиграммов?* 20 и 15 мг – это те дозы, которые применялись в исследовании ROCKET AF для больных без нарушения и с нарушением функции почек соответственно. 10 мг – это профилактическая доза при различных ортопедических операциях на крупных суставах, ее эффективность доказана в исследованиях серии RECORD. Подводя итог, профессор Г.А. Барышникова выделила доказанные преимущества препарата ривароксабан (Ксарелто) – высокую эффективность, хорошую переносимость, однократный прием в сутки в фиксированной дозе, отсутствие необходимости мониторинга МНО, удобство применения – и подчеркнула, что Европейское общество кардиологов (ESC) однозначно одобрило применение ривароксабана для профилактики кардиоэмболий у пациентов с ФП.

Кардиологический больной со сниженной функцией почек и фибрилляцией предсердий

Особенностям профилактики инсульта у пациентов с ФП со сниженной функцией почек был посвящен доклад д.м.н., профессора Виталия Андреевича СУЛИМОВА (заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 лечебного факультета, директор клиники факультетской терапии и интервенционной кардиологии им. В.Н. Виноградова ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России). Хроническая болезнь почек является одним из самостоятельных

факторов риска инсульта и кровотечения¹⁵. Почти каждый третий больной с ФП имеет либо начальную, либо умеренно выраженную стадию хронической болезни почек – это сочетание увеличивает риск развития инсульта в 1,4 раза. Терминальная стадия хронической болезни почек тоже не редкость среди больных с ФП. Примерно 20% больных, страдающих хронической болезнью почек в терминальной стадии, имеют дополнительно ФП. А среди больных с ФП около 5% имеют снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 15 мл/мин, что соответствует терминаль-



Профессор
В.А. Сулимов

ной стадии хронической болезни почек – у этих больных риск инсульта возрастает многократно, достигая 5–10-кратного увеличения¹⁶. Проблема лечения больных с коморбидностью – сочетанием ФП

Первый международный образовательный форум
«Российские дни сердца»

и почечной недостаточности – заключается в том, что не существует специальных клинических исследований, которые были бы посвящены использованию пероральных антикоагулянтов для профилактики инсультов и тромбоэмболических осложнений у этой категории больных. В клинических исследованиях, проводившихся ранее, участвовали только больные с легкой и умеренно выраженной степенью почечной недостаточности, а больные с тяжелой почечной недостаточностью исключались. Из существующих данных об эффективности новых пероральных антикоагулянтов в сравнении с варфарином профессор В.А. Сулимов представил результаты трех ключевых исследований, включавших больных с умеренной почечной недостаточностью, – исследования RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy) с дабигатраном в двух дозах (150 мг или 110 мг 2 раза в день)¹⁷, исследования ROCKET-AF с ривароксабаном (15 мг 1 раз в день)¹⁸ и исследования ARISTOTLE (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation) с апиксабаном (5/2,5 мг 2 раза в день)¹⁹. Эти исследования показали, что все три новых пероральных антикоагулянта лучше, чем варфарин, снижают общую частоту инсульта и тромбоэмболии. Наиболее значимо они снижали риск геморрагического инсульта: на 50–75% в сравнении с варфарином. Поскольку конечной точкой в этих исследованиях была сумма ишемического, геморрагического и неуточненного инсульта, оказалось, что у больных с умеренно выраженной хронической бо-

лезнью почек все эти три препарата имеют преимущество по сравнению с варфарином.

Между собой новые пероральные антикоагулянты различаются прежде всего звеном коагуляции, на которое воздействует тот или иной препарат: если дабигатран действует на второй фактор свертывания, то ривароксабан и апиксабан, которые зарегистрированы в России, блокируют Ха фактор. Время начала действия тоже несколько варьирует, при этом все они действуют быстро, эффект достигается в первые 2–3 часа. С точки зрения безопасности использования этих препаратов у больных с заболеваниями почек важны данные о том, что дабигатран преимущественно выводится через почки (до 80%). В меньшей степени это касается апиксабана (25–30%) и ривароксабана (35–45%).

Для принятия решения о назначении пероральных антикоагулянтов у больного с ФП и хронической болезнью почек врач должен сначала оценить риск инсульта по рекомендуемым шкалам. Если у больного набирается больше 1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc, он является кандидатом на постоянный прием пероральных антикоагулянтов. Далее надо обязательно рассчитать клиренс креатинина, не просто посмотреть концентрацию креатинина в плазме крови, а именно рассчитать клиренс креатинина по формуле MDRD (получена в исследовании MDRD – Modification of Diet in Renal Disease Study) либо по формуле Кокрофта – Голга. Выбор антикоагулянтной терапии будет зависеть от клиренса креатинина.

У больных с терминальной стадией хронической болезни почек любая

попытка назначения антитромбоцитарной терапии, будь то просто монотерапия аспирином или назначение любого перорального антикоагулянта, заканчивается трагично. Пятилетние наблюдения 41 тысячи диализных больных показали, что смертность этих больных без лечения намного меньше, чем при попытке назначить аспирин, клопидогрел или варфарин²¹. По этой причине таким больным не рекомендуется какая-либо антитромбоцитарная или антикоагулянтная терапия.

Согласно последним российским рекомендациям по ведению больных с ФП (РКО, 2012), частично совпадающим с канадскими рекомендациями 2012 г., у больных хроническим заболеванием почек 1–3-й стадий (соответственно с клиренсом креатинина выше 30 мл/мин) антитромботическая терапия проводится так же, как у больных с нормальной функцией почек, и основывается на оценке риска инсульта и кровотечений. Если клиренс креатинина 15–30 мл/мин и соответствует 4-й стадии хронической болезни почек, но больной еще не на диализе, антикоагулянты назначают по тому же принципу, но преимущество перед новыми пероральными антикоагулянтами имеет варфарин. Его можно применять в этом диапазоне клиренса креатинина, поскольку варфарин менее опасен с точки зрения геморрагических осложнений. Если клиренс креатинина ниже 15 мл/мин, никакое рутинное назначение антитромботической терапии не подразумевается.

В российских рекомендациях 2012 г. по ведению больных с ФП предлагается стандартный под-

¹⁷ Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 12. P. 1139–1151.

¹⁸ Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment // Eur. Heart J. 2011. Vol. 32. № 19. P. 2387–2394.

¹⁹ Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 11. P. 981–992.

²⁰ Huisman M.V., Lip G.Y., Diener H.C. et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice // Thromb. Haemost. 2012. Vol. 107. № 5. P. 838–847.

²¹ Chan K.E., Lazarus J.M., Thadhani R., Hakim R.M. Anticoagulant and antiplatelet usage associates with mortality among hemodialysis patients // J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 20. № 4. P. 872–881.

²² Chatterjee S. Presented at AHA 2012.

Сателлитный симпозиум компании «Байер»

ход к назначению новых антикоагулянтов, будь то ривароксабан, апиксабан или дабигатран: в дозах 20 мг ежедневно для ривароксабана, 150 мг два раза в день для дабигатрана и 5 мг для апиксабана. В случае когда клиренс креатинина ниже 30 мл/мин, новые анти тромботические препараты применять не рекомендуется. Следование этим рекомендациям позволяет

обеспечить безопасность терапии новыми пероральными антикоагулянтами.

Завершая свое выступление, профессор В.А. Сулимов подчеркнул, что для безопасности антикоагулянтной терапии при ФП ключевым положением является обязательная оценка клиренса креатинина у каждого больного перед назначением новых антикоагулянтов. На фоне

длительного приема пероральных антикоагулянтов необходим повторный контроль функции почек стандартно 1 раз в год. При возникновении какого-либо интеркуррентного заболевания, способного повлиять на функцию почек, это влияние должно быть сразу оценено по клиренсу креатинина, и при необходимости должна быть изменена доза препарата.

Больной с фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом

Другая сложная ситуация – сочетание ФП и сахарного диабета (СД) 2 типа – была рассмотрена в докладе к.м.н. Сергея Валентиновича КАКОРИНА (отделение неотложной кардиологии ГКБ № 4, Москва). СД ассоциирован с серьезными осложнениями, 8 из 10 больных СД 2 типа умирают от сердечно-сосудистых заболеваний, смертность от инсульта у этих больных повышена в 2–4 раза. У больных с СД 2 типа острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу встречается в 3,8 раза чаще, чем у больных с нормальным углеводным обменом. Нарушение углеводного обмена выявляется у 43–60% больных с ОНМК по ишемическому типу, а по данным С.В. Какорина – у 79% больных с ОНМК, которые лечились в реанимационном отделении.

СД 2 типа – это независимый фактор риска развития ФП. Частота СД у больных с ФП составляет, по разным источникам, от 13 до 20%. С.В. Какорин отметил, что, по данным литературы и результатам

собственных наблюдений, больные с нарушенным углеводным обменом и СД примерно в два раза чаще имеют ФП. СД 2 типа всегда ассоциирован с ишемической болезнью сердца, а также такими факторами риска ФП, как артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность. Кроме того, СД 2 типа предрасполагает к более частому развитию тромбоза глубоких вен голени и тромбозам легочной артерии у лежачих больных с инсультом.

С.В. Какорин обратил внимание на то, что у больных СД 2 типа с ФП ишемический инсульт может быть как кардиоэмболическим, так и атеротромботическим, преимущественно связанным с атероматозом сонных артерий. Именно у таких больных антикоагулянтная терапия особенно актуальна. Выбор антикоагулянтной терапии при СД 2 типа в сочетании с ФП проводится по стандартному принципу оценки и сопоставления риска инсульта и риска кровотечений по



К.м.н.
С.В. Какорин

соответствующим шкалам с предпочтительным выбором новых пероральных антикоагулянтов. Учитывая высокий риск инфаркта миокарда у больных СД 2 типа, С.В. Какорин выделил преимущество назначения у этой категории сложных больных ривароксабана (Ксарелто), который не только не хуже варфарина снижает риск инсультов и внемозговых эмболий, но и, по данным метаанализа 7 рандомизированных контролируемых исследований, способен достоверно снижать риск развития инфаркта миокарда (отношение шансов 0,82; 95% ДИ 0,72–0,93; $p=0,002$)²², а также риск венозных тромбозов и тромбоэмболий.

Заключение

Правильное и своевременное применение анти тромботической терапии позволяет снизить риск инсультов и внемозговых кардиогенных эмболий у больных

с ФП, а соответственно, снизить летальность и инвалидизацию этих больных.

Современные рекомендации по ведению больных ФП подчеркивают первоочередную зна-

чимось антикоагулянтной терапии и отдают предпочтение применению новых пероральных антикоагулянтов – ривароксабана, дабигатрана и апиксабана, эффективность и безопасность которых доказана в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях. ☺