



Без ошибок и экспериментов. Простое решение для профилактики кардиоэмболического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий

Профилактика кардиоэмболических инсультов – первоочередная задача при фибрилляции предсердий (ФП). Симпозиум компании «Байер» под председательством профессора В.А. Сулимова, прошедший в рамках V Всероссийского съезда аритмологов (Москва, 13–15 июня 2013 г.), привлек внимание к новым возможностям решения этой задачи при помощи пероральных антикоагулянтов – ривароксабана (Ксарелто®), дабигатрана и апиксабана. Их хорошо предсказуемый устойчивый антикоагулянтный эффект при применении в фиксированной дозе и отсутствие необходимости в лабораторном контроле – важное преимущество перед варфарином. Хорошо доказана и не меньшая, чем у варфарина, эффективность новых антикоагулянтов в отношении профилактики инсульта при ФП. В представленных докладах основной акцент был сделан на безопасности этих препаратов для пациентов с ФП и хронической почечной недостаточностью или ишемической болезнью сердца (ИБС). Показано, что в отличие от дабигатрана ривароксабан характеризуется более высокой эффективностью и более благоприятным профилем безопасности у больных со скоростью клубочковой фильтрации ниже 50 мл/мин, у лиц старше 75 лет, а также у пациентов со стабильной ИБС. При сочетании ИБС и ФП монотерапия ривароксабаном достаточна для профилактики кардиоэмболий и коронарных событий.



Профессор
В.А. Сулимов

Антикоагулянтная терапия – актуальная проблема при лечении больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Однако, как отметил в своем докладе д.м.н., профессор Виталий

Современные возможности профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий

Андреевич СУЛИМОВ (ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва), во всем мире из-за риска кровотечений антикоагулянты (в первую очередь варфарин) получают далеко не все нуждающиеся в них больные с ФП. Так, в реальной клинической практике США варфарин назначался только 64%¹ и 55%² нуждающимся в антикоагулянтной терапии больным, в Европе – 67%³. В России ситуация и вовсе катастрофическая. Данные недавно проведенного в Рязанской области

регистра показали, что только 3% больных с ФП, нуждавшиеся в антикоагулянтной терапии, получали варфарин. Несмотря на это, внедрение новых пероральных антикоагулянтов происходит очень медленно.

Вторую по значимости проблему представляет распространенное среди врачей заблуждение о необходимости назначать антикоагулянты только при постоянной форме ФП. На сегодняшний день доказано, что риск тромбэмболических осложнений не зависит от формы ФП – пароксизмальной (спонтанно прекращающейся),



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

персистирующей (не проходит без медикаментозного вмешательства) или постоянной. Более того, риск развития ишемических инсультов сохраняется и при асимптомном течении ФП. Именно поэтому решение вопроса о назначении антикоагулянтной терапии у больных с ФП должно базироваться только на оценке риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc. Инсульт, напомнил докладчик, – основное осложнение ФП, которая сама по себе не является фатальной аритмией, но почти пятикратно увеличивает риск тромбоэмболических осложнений и является независимым фактором риска инсульта. «Около 20% всех ишемических инсультов связано с ФП. Ежегодно 3 млн человек в мире переносят инсульт, связанный с ФП. Если не проводить профилактики тромбоэмболических осложнений, то у 1 (5%) из 20 больных с ФП в течение года разовьется инсульт. Прогноз при кардиоэмболическом инсульте, вызывающем обширное поражение мозговой ткани, самый плохой из всех подтипов ишемического инсульта: тридцатидневная летальность составляет 25%, а годовая достигает 70–75%, при этом больные, пережившие этот год, остаются тяжелыми инвалидами», – привел неутешительную статистику профессор В.А. Сулимов.

Согласно алгоритму ведения больных с ФП, на первом месте после регистрации доказательств наличия этой аритмии стоит вопрос об антикоагулянтной терапии. Только после оценки риска тромбоэмболических осложнений и принятия решения о необходи-

мости антикоагулянтной терапии приступают к стратегическим вопросам лечения, таким как восстановление синусового ритма, удержание его с помощью антиаритмических препаратов, проведение катетерной радиочастотной абляции (РЧА) или снижение частоты сердечных сокращений.

Первоначальная шкала оценки риска CHADS₂, названная по первым буквам пяти факторов риска (С – хроническая сердечная недостаточность, Н – артериальная гипертония, А – возраст старше 75 лет, D – сахарный диабет – все 4 пункта по 1 баллу риска, а также S – перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака – 2 балла), позволяла выявить больных с высоким риском: оценка 2 балла и больше свидетельствовала о необходимости постоянной антикоагуляции. Но у лиц с оценкой до 1 балла сложно было точно интерпретировать риск ишемических осложнений, так как «0 баллов» по этой шкале не означали нулевую вероятность инсульта (табл. 1).

Все клинические факторы риска помогло выявить шведское исследование 2012 г., в котором участвовали 182 678 больных с ФП. Самым значительным фактором риска инсульта оказался возраст старше 75 лет (риск увеличивается более чем в 5,3 раза). Дополнительными факторами служили атеросклеротическая патология артерий и женский пол. Все эти факторы риска учтены в шкале CHA₂DS₂-VASc (табл. 2)⁴.

Шкала CHA₂DS₂-VASc позволяет из общей когорты надежно выделить больных как с высоким,

Таблица 1. Риск развития инсульта по шкале CHADS₂

Баллы	Риск развития инсульта, % в год
0	1,9 (1,2–3,0)
1	2,8 (2,0–3,8)
2	4,0 (3,1–5,1)
3	5,9 (4,6–7,3)
4	8,5 (6,3–11,1)
5	12,5 (8,2–17,5)
6	18,2 (10,5–27,4)

так и с низким риском инсульта, которым антикоагулянтная терапия не нужна, что было доказано J.V. Olesen и соавт. (табл. 3)⁵. Клапанная (ревматическая) ФП сопряжена с наиболее высоким риском, к этой категории больных относят только лиц с ФП и протезами клапанов сердца, а также больных с ФП и гемодинамически значимыми органическими поражениями клапанов сердца, требующими хирургической коррекции. При клапанной ФП никаких альтернатив варфарину на сегодняшний день нет. Попытка применить дабигатран для лечения этих больных потерпела неудачу, исследование было остановлено, потому что у лиц с искусственными клапанами количество эмболических осложнений на фоне приема дабигатрана стало превышать число осложнений на фоне приема варфарина.

Выбор перорального антикоагулянта зависит от конкретной ситуации, но в первую очередь – от оценки по шкале CHA₂DS₂-VASc. Так, согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению фибрилляции предсердий⁶, больным, набравшим 1 балл по шкале

¹ Birman-Deych E., Radford M.J., Nilasena D.S., Gage B.F. Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation // Stroke. 2006. Vol. 37. № 4. P. 1070–1074.

² Nieuwlaat R., Capucci A., Camm A.J. et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation // Eur. Heart J. 2005. Vol. 26. № 22. P. 2422–2434.

³ Go A.S., Hylek E.M., Chang Y. et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? // JAMA. 2003. Vol. 290. № 20. P. 2685–2692.

⁴ Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33. № 12. P. 1500–1510.

⁵ Olesen J.B., Lip G.Y.H., 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.

⁶ Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Вып. 2. М., 2012. 112 с.



V Всероссийский съезд аритмологов

CHA₂DS₂-VASc, можно иногда ограничиться приемом анти-тромбоцитарных препаратов в соответствии с личным предпочтением. Профессор В.А. Сулимов

обратил особое внимание на то, что в последних рекомендациях анти-тромбоцитарные препараты как средства для профилактики кардиоэмболических инсультов отсутствуют. Врачи опасаются их назначать преимущественно из-за риска больших кровотечений, в основном фатальных внутричерепных кровотечений (со всеми остальными кровотечениями – с желудочно-кишечными, маточными, носовыми – можно справиться, так как есть средства их остановки и коррекции). Однако исследования показали, что внутричерепные кровотечения возникают с одинаковой частотой при приеме пероральных антикоагулянтов и аспирина по шкале HAS-BLED (H – артериальная гипертония, A – нарушение функции почек или печени, S – инсульт, B – кровотечение, L – неустойчивое значение МНО (международное нормализованное отношение), E – старшая возрастная группа (> 65 лет), D – прием лекарств или употребление алкоголя)⁴. Таким образом, аспирин вовсе не является безопасным средством, как казалось раньше. А его эффективность для профилактики кардиоэмболических инсультов очень низкая – 15–18% в сравнении с плацебо, тогда как варфарин снижает риск на 70%. В этой связи аспирин можно назначать как средство профилактики кардиоэмболических инсультов, причем в составе двойной анти-тромбоцитарной терапии только в исключительных случаях – тем больным, которые по каким-либо причинам не могут или отказываются принимать пероральные антикоагулянты. Монотерапия аспирином должна быть скорее исключением, чем правилом. Но в реальной амбулаторной практике, наоборот, для лечения больных ФП чаще всего пока используется аспирин в качестве монотерапии. Говоря о выборе антикоагулянтных препаратов, профессор В.А. Сулимов отметил, что

за 60 лет использования в клинической практике варфарин спас огромное количество жизней, при этом показав и целый ряд отрицательных свойств, в основном связанных с трудностями его применения. В последние годы разработано несколько более простых, удобных в применении и при этом не менее эффективных пероральных антикоагулянтов.

Результаты исследований RE-LY (Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy) (2009), ROCKET AF (Rivaroxaban Once daily, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonist for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) (2010) и ARISTOTLE (Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) (2011) продемонстрировали, что новые препараты – ингибитор тромбина дабигатран и блокаторы фактора свертывания Ха ривароксабан и апиксабан – по эффективности не уступают варфарину. Как отметил докладчик, возникает желание сравнить все три новых антикоагулянта, чтобы понять, какой из них лучше, но в настоящее время таких исследований не планируется.

В заключение своего выступления профессор В.А. Сулимов подчеркнул, что проблема профилактики ишемических инсультов и системных тромбоэмболий является одним из краеугольных камней в лечении больных с ФП. Следующая по значимости проблема – это собственно антиаритмическая терапия либо катетерная РЧА, но и после РЧА сохраняется необходимость антикоагулянтной терапии. Появление новых пероральных антикоагулянтов – ривароксабана, дабигатрана и апиксабана, не уступающих по эффективности варфарину, – безусловно, дает больше возможностей обеспечить профилактику тромбоэмболических осложнений у больных с мерцательной аритмией неклапанной этиологии.

Таблица 2. Оценка факторов риска возникновения инсульта, транзиторной ишемической атаки и системной тромбоэмболии у больных с ФП

Показатель	Инсульт / транзиторная ишемическая атака / тромбоэмболия (95% ДИ)
Возраст	
▪ 65 лет	Референтное значение
▪ 65–74 года	2,97 (2,54–3,48)
▪ > 75 лет	5,28 (4,57–6,09)
Женский пол	1,17 (1,11–1,22)
Ишемический инсульт в анамнезе	2,81 (2,68–2,95)
Внутричерепное кровотечение	1,49 (1,33–1,67)
Патология артериальных сосудов	
▪ инфаркт миокарда	1,09 (1,03–1,15)
▪ коронарное шунтирование	1,19 (1,06–1,33)
▪ патология периферических артерий	1,22 (1,12–1,32)
▪ любая сосудистая патология	1,14 (1,06–1,23)
Артериальная гипертония	1,17 (1,11–1,22)
Сердечная недостаточность (в анамнезе)	0,98 (0,93–1,03)
Сахарный диабет	1,19 (1,13–1,26)

95% ДИ – девяностопятипроцентный доверительный интервал.

Таблица 3. Риск развития инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc

Баллы по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	Количество больных (n = 73 538)	Риск развития инсульта и системных эмболий, % в год
0	6369	0,78
1	8203	2,01
2	12 771	3,71
3	17 371	5,93
4	13 887	9,27
5	8942	15,26
6	4244	19,74
7	1420	21,50
8	285	22,38
9	46	24,64

Сателлитный симпозиум компании «Байер»

Безопасность современных антикоагулянтов

Поднятая профессором В.А. Сулимовым проблема профилактики и лечения ФП с использованием антикоагулянтных средств была подробно рассмотрена в докладе д.м.н., профессора Дмитрия Александровича НАПАЛКОВА (ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва). Он отметил, что варфарин, ингибируя целый ряд факторов свертывания крови, характеризуется мощным широким действием, которое сохраняется на протяжении определенного периода времени после отмены препарата. Ослабить антикоагулянтный эффект варфарина при возникновении кровотечения или превышении уровня МНО можно пероральной формой витамина К₁ (в дозе 1–2 мг, которая, к сожалению, не зарегистрирована в России и не представлена на отечественном фармацевтическом рынке). Антикоагулянтная активность новых препаратов хорошо предсказуема, они имеют широкое терапевтическое окно и короткий период полувыведения. Все клинические испытания этих препаратов проводили при фиксированной дозе. Кроме того, показатели коагуляционных тестов не являются предиктором кровотечений на фоне приема новых пероральных антикоагулянтов, риск кровотечений оценивается на основании клинических факторов (по шкале HAS-BLED).

Поскольку прямых сравнений безопасности новых антикоагулянтов не проводилось и, более того, исследования безопасности этих препаратов в сравнении с варфарином имеют ряд отличий в формулировках при учете числа кровотечений, профессор Д.А. Напалков призвал относиться к подобной информации с осторожностью.

Говоря о безопасности ривароксабана (Ксарелто®), докладчик привел результаты исследования ROCKET AF⁷, представляющие большой интерес для клинической практики. В целом по числу больших кровотечений ривароксабан глобально не отличался от варфарина, но внутричерепные и фатальные кровотечения при лечении ривароксабаном фиксировались реже. Кроме того, в исследовании ROCKET AF оценивалось действие ривароксабана у больных со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). Масштаб этой проблемы у пациентов с ФП трудно оценить, поскольку только последние несколько лет и преимущественно в стационарах вводится обязательное правило рассчитывать СКФ по формуле Кокрофта – Голта, чтобы понять, будет ли антикоагулянтная терапия безопасной для таких пациентов. В инструкции по медицинскому применению препарата дабигатран указано, что при СКФ менее 30 мл/мин прием препарата категорически не рекомендуется. А поскольку расчетные показатели СКФ изменчивы, у пациентов с СКФ, приближающейся к 30 мл/мин, следует выбирать другие лекарственные средства, в частности ривароксабан. По данным исследования ROCKET AF, у пациентов с СКФ 30–49 мл/мин риск инсульта или эмболий при лечении ривароксабаном был ниже, чем при лечении варфарином, то есть выявлена тенденция к улучшению результатов лечения (относительный риск 0,84 (95% ДИ 0,57–1,23))⁸. При этом частота внутричерепных кровоизлияний при лечении ривароксабаном больных с СКФ 30–49 мл/мин была меньше, чем при лечении варфарином. Профессор Д.А. Напалков



Профессор
Д.А. Напалков

подчеркнул, что в этом случае ривароксабан применялся в дозе не 20, а 15 мг/сут – безопасной для таких больных и сохраняющей эффективность. Соответственно, больному с СКФ 30–49 мл/мин целесообразно назначить ривароксабан в дозе 15 мг/сут или (при хорошем контроле МНО) можно рекомендовать варфарин, но не дабигатран. Когда дабигатран вышел на мировой рынок, появились сообщения о большом количестве фатальных кровотечений на фоне приема этого препарата. Выяснилось, что кровотечения возникали тогда, когда большую дозу – 150 мг 2 раза в день – назначали пожилым пациентам и не учитывали СКФ. Следовательно, само назначение было правильным, но была подобрана опасная доза, без учета особенностей больного. Вопрос о дозировании действительно очень важен. Так, в США зарегистрирована доза дабигатрана 75 мг 2 раза в сутки. Предположительно, она более безопасна. Но поскольку эта доза не изучалась в исследовании RE-LY, неизвестно, окажется ли она при этом и достаточно эффективной.

В исследовании ROCKET AF лечение ривароксабаном в дозах 15 и 20 мг было связано с достоверно более высокой частотой кровотечений из желудочно-кишечного тракта, чем при лечении

⁷ 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.

⁸ Fox K.A.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.

V Всероссийский съезд аритмологов

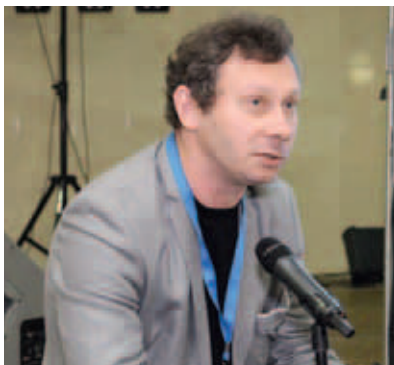
Таблица 4. Непрямое сравнение безопасности новых пероральных антикоагулянтов и варфарина при лечении пациентов с оценкой по шкале CHADS₂ 3 балла и выше

Крупные кровотечения, количество событий на пациенто-лет	Новый пероральный антикоагулянт	Варфарин	Относительный риск
Апиксабан	2,9	4,2	0,69 (0,55–0,87)
Дабигатран 110 мг	3,80	4,61	0,82 (0,66–1,03)
Ривароксабан	3,64	3,60	1,01 (0,87–1,18)
Дабигатран 150 мг	4,86	4,61	1,05 (0,86–1,30)

варфарином. Отметив, что такие кровотечения значительно реже, чем внутричерепные, становятся фатальными, профессор Д.А. Напалков высказал мнение о том, что у пациентов с желудочно-кишечными заболеваниями / осложнениями в анамнезе, в том числе на фоне предшествующей терапии аспирином, ривароксабан не должен быть препаратом выбора. Одно из последних исследований, проведенное S. Schneeweiss и соавт.⁹ (2012), представляет собой не прямое сравнение безопасности новых пероральных антикоагулянтов при лечении больных с 3 баллами и более по шкале CHADS₂. Его результаты показали, что по числу крупных кровотечений, осложняющих лечение у пациентов с высоким риском, новые пероральные антикоагулянты не отличаются от варфарина, а при лечении апиксабаном в этой группе больных крупные кровотечения наблюдаются даже реже, чем при лечении варфарином (табл. 4)⁹. По мнению Д.А. Напалкова, не следует переводить больных с варфарина на новые пероральные антикоагулянты без необходимости и их собственного желания,

но если пожилой пациент с большим количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc плохо контролирует МНО и имеет низкую СКФ, целесообразно предложить ему ривароксабан (Ксарелто®). Дабигатран лицам с низкой СКФ и коронарным риском назначать не рекомендуется, так как, по данным исследования RE-LY, его эффективность у больных старше 75 лет с низкой СКФ уменьшается, а риск кровотечений повышается. В последних Европейских рекомендациях¹⁰ при лечении новыми пероральными антикоагулянтами предлагается проводить мониторинг, включающий расспрос пациента на предмет носовых кровотечений или других ситуаций, а также лабораторный контроль. Больным в возрасте 75 лет с СКФ 30–60 мл/мин рекомендуется контроль функции почек каждые 6 месяцев, а при СКФ менее 30 мл/мин – каждые 3 месяца. На фоне терапии ривароксабаном может быть увеличено протромбиновое время, что не коррелирует с частотой кровотечений, поэтому, констатировал докладчик, нет смысла регулярно контролировать этот показатель. Для

дабигатрана мы косвенно ориентируемся на активированное частичное тромбопластиновое время – увеличение этого показателя в 2 раза действительно сопровождается повышенным риском кровотечений, увеличение тромбинового времени тоже может сопровождаться повышением риска кровотечений, но рутинно мониторинг этих показателей в настоящее время не рекомендуется. В случае кровотечения на фоне нового перорального антикоагулянта в первую очередь прекращают прием препарата. Для дабигатрана, который выводится преимущественно через почки, в качестве тактики лечения рассматривается гемодиализ. При необходимости хирургического вмешательства у больного, принимающего ривароксабан, за 24 часа до планируемой операции надо отменить препарат (с учетом времени полувыведения). Отмена ривароксабана за 2–4 дня до операции необходима у пациентов с более высоким риском кровотечения или при обширном хирургическом вмешательстве, при котором может потребоваться полный гемостатический эффект. После операции при достижении адекватного гемостаза, если позволяет клиническая ситуация, можно сразу возобновить терапию ривароксабаном. Максимальная эффективность ривароксабана достигается уже через 2–4 часа после приема первой дозы, тогда как при терапии варфарином для этого требуется 5 дней.



Доцент
М.Ю. Гиляров

Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, имеющих хроническую болезнь почек

В своем докладе к.м.н., доцент Михаил Юрьевич ГИЛЯРОВ (ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва) остановился на важных моментах, связывающих ФП и хроническую болезнь почек (ХБП).

Понятие «хроническая болезнь почек» включает любое заболевание почек, приводящее к нарушению их функции на протяжении не менее 3 месяцев. ХБП встречается примерно у 10% взрослого населения, а у больных с ФП – почти в 30% случаев. Известно, что ХБП увеличивает риск воз-

Сателлитный симпозиум компании «Байер»

никновения инсульта и кровотечений.

В ряде довольно больших когортных исследований было показано, что риск развития ФП при уменьшении СКФ ниже 90 мл/мин возрастает примерно в 1,2 раза. При дальнейшем снижении СКФ риск ФП повышается. Даже такое начальное проявление заболевания почек, как микроальбуминурия, сопряжено с увеличением риска развития ФП, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе сердечно-сосудистой системы. При умеренно выраженной или тяжелой ХБП фибрилляция предсердий наблюдается у 15% больных, а риск инсульта возрастает в 1,4 раза. Среди пациентов с терминальной стадией ХБП практически у каждого пятого наблюдается ФП, а риск инсульта увеличивается в 5–10 раз^{11, 12}.

К усилению тромбообразования при ХБП, помимо увеличения собственно частоты ФП, ведут хроническое воспаление, повреждение эндотелия и целый каскад активации свертывающей системы крови, начиная от дисфункции тромбоцитов и заканчивая повреждением функции фибринолиза и изменением свойства фибринового сгустка, что затрудняет фибринолиз.

До последнего времени при лечении пациентов с ФП и тяжелой почечной дисфункцией фактически речь шла только о применении варфарина. Новые антикоагулянты при тяжелых вариантах ХБП, когда больные нуждаются в наибольшей антикоагуляции, но в то же время имеют повышен-

ный риск кровотечений, стали использоваться относительно недавно.

Проблема ведения пациентов с сочетанием ХБП и ФП осложняется еще и тем, что в клинические исследования, посвященные вопросам использования новых пероральных антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов для профилактики тромбоэмболий у больных с ФП, включались лишь лица с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью (СКФ \geq 30 мл/мин) и не включались пациенты с тяжелым нарушением функции почек. В исследовании ROCKET AF СКФ ниже 30 мл/мин определялась как критерий исключения, а в исследовании ARISTOTLE эта граница была 25 мл/мин.

У больных с ХБП новые антикоагулянты различаются между собой как профилем безопасности, так и своей эффективностью, что обусловлено фармакокинетическими особенностями этих препаратов. Так, дабигатран на 80% выводится через почки, а значит, у больных с выраженным нарушением функции почек будет значимо меняться кинетика препарата, что может приводить к снижению как профиля безопасности, так и эффективности дабигатрана у таких пациентов. Фармакокинетические показатели ривароксабана выглядят предпочтительней: 33% препарата выводится через почки в неизменном виде и еще 33% – в виде метаболитов.

Обращение к данным клинических исследований подтверждает

различия новых пероральных антикоагулянтов в отношении эффективности и/или безопасности у особых категорий пациентов. Анализ эффективности двух доз дабигатрана (110 мг 2 р/сут и 150 мг 2 р/сут) в подгруппах исследования RE-LY, выделенных в зависимости от возраста и функции почек, не выявил значимых различий по сравнению с варфарином. Однако анализ профиля безопасности показал значимое преимущество дабигатрана в дозе 110 мг, которое нивелируется по мере снижения СКФ до 30–50 мл/мин. В этой связи применение дабигатрана у пациентов с СКФ < 30 мл/мин противопоказано. То же касается и возрастных особенностей: в более старшей возрастной категории нивелируются преимущества безопасности дабигатрана перед варфарином, причем в обеих дозировках¹³.

Аналогичный анализ данных исследования ARISTOTLE, в котором изучался апиксабан в сравнении с варфарином, продемонстрировал схожую ситуацию, с той лишь разницей, что частота кровотечений даже при низкой СКФ (< 50 мл/мин) на фоне применения апиксабана несколько ниже в сопоставлении с варфарином. Эффективность, оцененная как частота инсульта и эмболии, а также риск смерти у больных с нормальной и сниженной СКФ при лечении апиксабаном не различается¹⁴.

Исследования ривароксабана в дозе 10 мг показали, что клиренс препарата уменьшается при

⁹ Schneeweiss S., Gagne J.J., Patrick A.R. et al. Comparative Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2012. Vol. 5. P. 480–486.

¹⁰ Heidbuechel H., Verhamme P., Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Europace*. 2013. Vol. 15. № 5. P. 625–651.

¹¹ 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*. Vol. 80. № 6. P. 572–586.

¹² 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.

¹³ Healey J.S. et al. Effect of age and renal function on the risks of stroke and major bleeding with dabigatran compared to warfarin – an analysis from the RE-LY study // *ACC*. 2010. Abstract 1078-120.

¹⁴ Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L. et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial // *Eur. Heart J*. 2012. Vol. 33. № 22. P. 2821–2830.



V Всероссийский съезд аритмологов

снижении почечной функции¹⁵. Это может потребовать коррекции дозы у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. М.Ю. Гиляров отметил, что в исследовании ROCKET AF частота инсультов и системных эмболий у пациентов с СКФ 30–49 мл/мин была значимо выше, чем во всей популяции. При этом эффективность ривароксабана независимо от функции почек – и у больных с нормальной функцией, и у больных с СКФ 30–49 мл/мин – во всей популяции и в популяции «по протоколу» была не хуже, чем у варфарина, то есть препарат эффективен у самой тяжелой группы больных. Анализ результатов исследования ROCKET AF по конечным точкам безопасности не показал существенных различий при лечении ривароксабаном и варфарином у больных с СКФ ниже 50 мл/мин^{7,8}, что дает основание использовать ривароксабан у этой категории пациентов. Согласно последним Российским рекомендациям по диагностике

и лечению фибрилляции предсердий, при СКФ больше 30 мл/мин антитромботическая терапия проводится точно так же, как при нормальной функции почек, – на основании оценки риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc и риска кровотечений по шкале HAS-BLED. Дабигатран может быть назначен пациентам с умеренной почечной недостаточностью только в сниженной дозе – 110 мг 2 раза в сутки. При СКФ 15–30 мл/мин (без диализа) антитромботическая терапия проводится так же, как у больных с нормальной функцией почек (на основании оценки риска по шкале CHA₂DS₂-VASc и шкале HAS-BLED), но в этом случае предпочтение отдается варфарину. Хотя в инструкции по медицинскому применению ривароксабана указано, что препарат можно использовать в дозе 15 мг с осторожностью при СКФ 15–30 мл/мин, в Российских рекомендациях не показано назначение новых антикоагулянтов при СКФ ниже 30 мл/мин. Если СКФ

< 15 мл/мин (на диализе), то рутинное применение антитромботической терапии не рекомендовано.

Таким образом, для профилактики тромбозомболических осложнений у больных ФП, имеющих нарушение функции почек, могут использоваться и варфарин, и новые пероральные антикоагулянты. М.Ю. Гиляров акцентировал внимание на том, что оценка функции почек при назначении антикоагулянтов является ключевой позицией. Перед назначением любых пероральных антикоагулянтов, а также не реже одного раза в год, после любых ситуаций, способных привести к ухудшению функции почек, требуется оценивать уровень креатинина и его клиренс с помощью расчетных методов. Более высоким профилем безопасности у пациентов со сниженной СКФ характеризуется ривароксабан, однако и в этом случае СКФ нуждается в оценке особенно у больных ФП, близких к 4-й стадии ХБП.



Д.м.н.
И.С. Явелов

Доктор медицинских наук Игорь Семенович ЯВЕЛОВ (лаборатория клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины, Москва) рассмотрел особенности применения новых препаратов в еще одной сложной ситуации. У больных с ФП в первую очередь возможны

Применение новых пероральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий и [стабильной] ИБС

кардиоэмболические осложнения, но одновременно может быть повышен и риск осложнений коронарного атеросклероза, поэтому нередко врачу приходится решать обе проблемы. По данным исследований (AFNET, ACTIVE и др.), у больных с неклапанной ФП частота перенесенного инфаркта миокарда составляет около 15%, и примерно 30% имеют разные проявления коронарной болезни сердца. В крупном регистре REACH 12% больных с симптомами атеросклероза в возрасте старше 45 лет имели ФП. Несмотря на то что специально спланированных исследований для изучения антитромботического лечения больных с ФП

и коронарной болезнью сердца не проводилось, в исследованиях, в которых сравнивали новые пероральные антикоагулянты и варфарин, получены данные о частоте коронарных событий в целом и в подгруппах больных с ФП и коронарной болезнью сердца.

Так, больные с ФП, включенные в исследование ROCKET AF, имели много факторов риска ИБС. На момент включения в исследование почти у 20% пациентов был инфаркт миокарда в анамнезе, а 36% получали либо аспирин, либо клопидогрел, что косвенно свидетельствует об атеросклеротическом поражении сосудов; 0,5% до начала исследования при-

¹⁵ Kubitzka D., Becka M., Mueck W. et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor // Br. J. Clin. Pharmacol. 2010. Vol. 70. № 5. P. 703–712.



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

нимали комбинированную терапию аспирином и клопидогрелом (то есть доля лиц с недавно перенесенным острым коронарным синдромом или стентированием была небольшой)⁷. По данным K.W. Mahaffey и соавт., представленным на научной сессии АНА (American Heart Association – Американская ассоциация сердца) в 2011 г.¹⁶, у больных, участвовавших в исследовании ROCKET AF, сосудистые осложнения встречались реже на фоне ривароксабана, чем при приеме варфарина. Хотя различия не достигли уровня статистической значимости, можно утверждать, что ривароксабан не хуже варфарина защищает больных от сосудистых осложнений, в том числе смертельных, инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии. При оценке первичной конечной точки исследования (частота инсульта или артериальных эмболий) в подгруппах больных, перенесших инфаркт миокарда, существенной разницы между эффектом ривароксабана и варфарина не выявлено. Частота коронарных осложнений, возникших на фоне лечения ривароксабаном, не отличалась от таковой при лечении варфарином как в группе больных с перенесенным инфарктом миокарда, так и у больных без инфаркта миокарда в анамнезе. У пациентов, которые на момент начала исследования получали аспирин (не уточнено, продолжали ли они принимать аспирин в ходе исследования), эффект ривароксабана также не отличался от эффекта варфарина. Интересно, что у больных, которые получали комбинированную терапию аспирином и клопидогрелом на момент включения в исследование, то есть недавно перенесли острый коронарный синдром или стентирование, ривароксабан не уступал варфарину в отношении профилактики коронарных осложнений. Частота

больших кровотечений при лечении ривароксабаном не отличалась от таковой при лечении варфарином как у больных, перенесших инфаркт миокарда, так и у лиц без инфаркта в анамнезе. Анализ безопасности в этих подгруппах воспроизводит результаты исследования в целом: хотя по частоте потенциально обратимых кровотечений, потребовавших переливания крови, варфарин имел преимущества, зато при приеме ривароксабана было меньше наиболее угрожающих кровотечений в критический орган, смертельных и внутричерепных кровотечений, последствия которых потенциально необратимы. Анализ безопасности ривароксабана в сравнении с варфарином в отношении крупных клинически значимых кровотечений в зависимости от исходно проводимой терапии не выявил никакой разницы между пациентами, до исследования не получавшими антиагреганты, и пациентами, получавшими ранее аспирин. А вот у пациентов, которые исходно принимали аспирин с клопидогрелом, наблюдалась тенденция к увеличению числа крупных и клинически значимых некрупных кровотечений в процессе лечения ривароксабаном по сравнению с таковым при лечении варфарином. Причина этого пока не ясна.

Существует небольшая доказательная база данных о тактике ведения больных, у которых на фоне лечения варфарином (n = 125) или ривароксабаном (n = 102) развился инфаркт миокарда. Большинству больных отменяли ривароксабан на период острого лечения. Но 26% больных лечение острого инфаркта миокарда проводили, не отменяя ривароксабана. Когда результаты будут проанализированы, мы получим начальные сведения о том, как применять новые пероральные антикоагу-

лянты при острых коронарных синдромах. Обобщая все данные исследования ROCKET AF, относящиеся к больным с коронарной болезнью сердца, И.С. Явелов подчеркнул, что у больных с инфарктом миокарда в анамнезе отмечается тенденция к большей распространенности факторов риска как коронарных, так и цереброваскулярных осложнений, потому что эти факторы фактически совпадают. Эффективность и безопасность ривароксабана в подгруппе больных с инфарктом миокарда в анамнезе сопоставима с результатом исследования в целом. Это позволяет рассматривать ривароксабан как альтернативу варфарину, в том числе у больных, ранее перенесших инфаркт миокарда.

В исследованиях ARISTOTLE (апиксабан) и RE-LY (дабигатран) участвовали больные с ФП с меньшим риском ишемического инсульта и с меньшей распространенностью факторов риска коронарных осложнений, чем в исследовании ROCKET AF. Но доля больных с инфарктом миокарда была во всех исследованиях примерно одинаковой, около 15–20%. Количество пациентов, до начала исследования принимавших антиагреганты, было также примерно одинаковым. В исследовании RE-LY, в отличие от ARISTOTLE и ROCKET AF, не запрещалось использовать два антиагреганта (812 человек получали и аспирин, и клопидогрел, к которым добавляли еще и дабигатран).

Особо И.С. Явелов остановился на риске инфаркта миокарда на фоне применения новых пероральных антикоагулянтов в сравнении с варфарином. По данным исследования RE-LY, относительный риск возникновения инфаркта миокарда при «замене» варфарина на дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в день увеличивает-

кардиология и ангиология

¹⁶ Mahaffey K.W., White H.D., Nessel C.C. et al. Ischemic cardiac outcomes in patients with AF treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: Results from the ROCKET AF trial // Circulation. 2011. Vol. 124. № 21. Suppl. Abstr. 13482.



V Всероссийский съезд аритмологов

ся на 29% (соответственно, добавляется 1,8 случая инфаркта миокарда на 1000 леченых больных). При дозировании дабигатрана 150 мг 2 раза в день относительный риск инфаркта увеличивается на 27% (добавляется 1,7 случая инфаркта миокарда на 1000 леченых больных). При «замене» варфарина на апиксабан относительный риск инфаркта миокарда снижается на 12% (исследование ARISTOTLE), а при «замене» на ривароксабан – на 19%, что позволяет избежать 2,1 случая инфаркта миокарда на 1000 леченых больных (исследование ROCKET AF). Другими словами, «перевод» 500 человек с варфарина на ривароксабан позволит уменьшить число инфарктов на единицу. Преимущество апиксабана перед варфарином в отношении профилактики инфаркта миокарда меньше, чем у ривароксабана, а на фоне приема дабигатрана наблюдается противоположная тенденция – при лечении 1000 больных дабигатраном отмечено на 2 случая инфаркта миокарда больше, чем при лечении варфарином. Однако необходимо учитывать, что, во-первых, эти различия статистически недостоверны, а во-вторых, инфаркт миокарда – довольно редкое событие у тех категорий больных, которые участвовали в этих исследованиях.

В рекомендациях Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology – ESC) и отечественных Рекомендациях по диагностике и лечению фибрилляции предсердий гово-

рится, что больные со стабильным сосудистым заболеванием, стабильной коронарной болезнью сердца (например, без острых событий или реваскуляризации > 12 месяцев) могут применять монотерапию пероральными антикоагулянтами, будь то антагонисты витамина К или, возможно, новые пероральные антикоагулянты. Это достаточно эффективный способ защиты, в том числе от коронарных осложнений, поэтому добавлять аспирин, который может повысить риск кровотечений, нет необходимости. В рекомендациях Американской ассоциации инсульта (American Stroke Association – ASA) при обсуждении новых пероральных антикоагулянтов не рассматривается сочетание фибрилляции предсердий с коронарной болезнью сердца. Канадское сердечно-сосудистое общество (Canadian Cardiovascular Society – CCS) отметило некоторое увеличение частоты инфаркта миокарда на фоне дабигатрана, поэтому в рекомендациях 2010 г. содержалась формулировка, согласно которой для лечения больных с повышенным риском коронарных осложнений варфарин предпочтителен. Однако в последней редакции этого документа говорится, что у больных со стабильной коронарной болезнью сердца можно использовать любой из новых пероральных антикоагулянтов, что не приведет к увеличению частоты коронарных осложнений.

Наконец, согласно позиции Европейской ассоциации сердечного

ритма (European Heart Rhythm Association – EHRA) по использованию новых пероральных антикоагулянтов при ФП (2013 г.)¹⁷, монотерапия антагонистом витамина К превосходит аспирин по эффективности у больных, перенесших острый коронарный синдром более года назад. Применение варфарина считается достаточным в качестве монотерапии у большинства больных с ФП и стабильной коронарной болезнью сердца. Добавлять аспирин в качестве второго препарата не надо. Поскольку преимущества новых пероральных антикоагулянтов перед антагонистами витамина К сохраняются у больных с ФП и стабильной коронарной болезнью сердца, они могут быть безопасной альтернативой антагонистам витамина К. В настоящее время нет определенных рекомендаций, какой новый пероральный антикоагулянт выбрать для лечения больных со стабильной коронарной болезнью сердца. Однако не следует забывать, что на фоне приема дабигатрана ожидается на несколько случаев инфаркта миокарда больше, чем при лечении варфарином. По мнению И.С. Явелова, назначение при особо высоком атеротромботическом риске и низком риске кровотечений дабигатрана в дозе 110 мг с аспирином в низкой дозе (или клопидогрелом при аллергии к аспирину) представляется спорным, тем более что полностью нивелирует все преимущества безопасности указанной дозы дабигатрана.

Заключение

Подводя итоги симпозиума, профессор В.А. Сулимов отметил, что с практической точки зрения очень важен аспект применения новых пероральных антикоагулянтов для лечения

больных с ФП и ИБС. Именно поэтому в терапии пациентов со стабильной ИБС и ФП можно и нужно ограничиваться только антикоагулянтами. Монотерапия антикоагулянтами достаточно эффективна для профилактики тромбоэмболических осложнений и повторных коронарных собы-

тий. Среди новых пероральных антикоагулянтов ривароксабан характеризуется высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности особенно у больных с СКФ менее 50 мл/мин, у лиц старше 75 лет и может быть рекомендован в этих клинических ситуациях. ☺

¹⁷ Heidbuechel H., Verhamme P., Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // Europace. 2013. Vol. 15. № 5. P. 625–651.