



Фибрилляция предсердий как мультидисциплинарная проблема

В рамках Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология: от науки – к практике» (Санкт-Петербург, 25–27 сентября 2013 г.) состоялся симпозиум «Фибрилляция предсердий как мультидисциплинарная проблема», организованный компанией «Байер». Выступавшие врачи разных специальностей – невролог, терапевт, кардиологи рассмотрели преимущества и принципы применения новых оральных антикоагулянтов для профилактики тяжелых инвалидизирующих и часто смертельных инсультов у больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Акцент был сделан на проблеме вторичной профилактики инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП, перенесших в прошлом инсульт или транзиторную ишемическую атаку. На основании анализа данных международных рандомизированных клинических исследований показано, что у этой тяжелой группы пациентов препаратом предпочтительного выбора для вторичной профилактики инсульта при ФП является блокатор Ха-фактора ривароксабан (Ксарелто®).



К. м. н.
О. И. Виноградов

Открывая симпозиум, к. м. н. Олег Иванович ВИНОГРАДОВ (заведующий нейрососудистым отделением Национального центра патологии мозгового кровообращения ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пиро-

Фибрилляция предсердий как один из наиболее значимых факторов риска инсульта у больных неврологического профиля

гова») подчеркнул необходимость междисциплинарного подхода к ведению больных с фибрилляцией предсердий (ФП) и рассмотрел проблему ишемических инсультов с позиции врача-невролога.

Как известно, ишемические инсульты гетерогенны и могут быть следствием заболевания сердечно-сосудистой системы. Согласно классификации TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment)¹, получившей широкое распространение, выделяют пять патогенетических типов ишемического инсульта:

- кардиоэмболический – развивается вследствие закупорки одной из артерий, питающих

головной мозг, тромбом, образовавшимся в полостях сердца;

- атеротромбоэмболический – возникает в результате артерио-артериальной эмболии или образования тромба на атеросклеротической бляшке в церебральных артериях;
- лакунарный – происходит по причине закупорки мелких перфорантных артерий вследствие гиалиновой и липидной дистрофии при артериальной гипертензии;
- инсульт, обусловленный редкими причинами (неатеросклеротическая ангиопатия, заболевания крови, коагулопатия и др.);

¹ Adams H.P. Jr. Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // Stroke. 1993. Vol. 24. № 1. P. 35–41.

Сателлитный симпозиум компании «Байер»

- инсульт неустановленной этиологии.

О.И. Виноградов более подробно рассмотрел кардиальные источники эмболии, указал диагностические критерии и возможности профилактики кардиоэмболического инсульта как наиболее распространенного (38%) подтипа ишемического инсульта.

Диагностическими критериями кардиоэмболического инсульта (при исключении потенциальной артерио-артериальной эмболии) являются наличие кардиального источника эмболии высокого или среднего риска, территориальное повреждение вещества головного мозга более 1,5 см в диаметре (по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии), а также предшествующие транзиторные ишемические атаки (ТИА) или ишемические инсульты более чем в одном артериальном бассейне.

В настоящее время известно множество потенциальных кардиальных источников эмболии. Их объединяют в три группы в зависимости от локализации: патология левых камер сердца, патология клапанов сердца, парадоксальная кардиальная эмболия². Существует также ряд механизмов формирования эмболов в сердце. Одними из самых распространенных потенциальных эмбологенных «материалов» в сердце считаются белые (фибрин-тромбоцитарные) тромбы, которые преимущественно формируются на клапанах, и красные (фибрин-зависимые богатые эритроцитами) тромбы, которые образуются в камерах или на искусственных поверхностях. Красные тромбы, как правило, имеют большие размеры и вызывают крупные инфаркты головного мозга. Образование фибрин-за-

висимых красных тромбов, например, происходит при ФП, когда возникает стагнация крови в ушке левого предсердия и активируются коагуляционные каскады, поэтому для профилактики инсультов этим больным необходимо постоянно принимать антикоагулянты. Согласно данным международного регистра, почти половина случаев ишемического инсульта ассоциирована именно с ФП. Известно, что ФП – серьезный и независимый фактор, увеличивающий риск развития инсульта в 5 раз³. Инсульты на фоне ФП характеризуются выраженным неврологическим дефицитом, значительной частотой инвалидизации и высоким риском летального исхода.

Долгое время варфарин (антагонист витамина К) оставался единственным препаратом, использовавшимся для профилактики кардиоэмболических инсультов в качестве оральное антикоагулянта (ОАК). Однако неврологи опасались назначать его тяжелым пациентам после кардиоэмболического инсульта из-за невозможности в достаточной степени контролировать международное нормализованное отношение (МНО). В настоящее время все большее распространение получают новые ОАК, воздействующие на два ключевых звена в системе коагуляции: прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) и блокаторы Ха-фактора (ривароксабан, апиксабан). Новые ОАК оказывают стабильный эффект, не требуют контроля МНО и более удобны для использования у больных, перенесших инсульт.

Для неврологов принципиально важным является фактор времени. Когда можно назначать новые ОАК больным после кардиоэмболического инсульта? Согласно

общепринятому подходу после ТИА новые ОАК необходимо назначать сразу после выполнения компьютерной томографии и исключения геморрагического типа инсульта. После малого инсульта новые ОАК рекомендуется назначать 3–5 дней, среднего инсульта – 5–7 дней, тяжелого инсульта – спустя 2–4 недели. О.И. Виноградов отметил, что для оценки степени тяжести инсульта можно использовать шкалы тяжести неврологического дефицита, хотя четких рекомендаций на этот счет пока нет. Однако принципиально важно учитывать следующее положение: чем больше очаги некроза, тем позже следует назначать ОАК во избежание серьезного осложнения инсульта – геморрагической трансформации.

В этой связи возникает еще один важный для невролога вопрос: когда назначать ОАК больным с ФП и инсультом с геморрагической трансформацией? Единой точки зрения по этому поводу нет, поскольку такие пациенты не были включены ни в одно из исследований новых ОАК. Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА) и Американской ассоциации по борьбе с инсультом (American Stroke Association, ASA) решение о начале антитромботической терапии после внутричерепного кровотечения зависит от вероятности повторной артериальной или венозной тромбоэмболии, риска повторного внутричерепного кровоизлияния и общего состояния пациента⁴. Пациентам с очень высоким риском тромбоэмболии антикоагулянты могут быть назначены на 7–10-е сутки от дебюта заболевания (класс IIb,

² Hanna J.P., Furlan A.J. Cardiac disease and embolic sources // Brain ischemia: basic concepts and clinical relevance / Ed. by L.R. Caplan. London: Springer-Verlag, 1995. P. 299–315.

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 Broderick J., Connolly S., Feldmann E. et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group // Stroke. 2007. Vol. 38. № 6. P. 2001–2023.



уровень доказательности С), в более ранние сроки ОАК абсолютно противопоказаны. В этот период можно применять парентеральные антикоагулянты в профилактических дозах,

но доказательства эффективности такой терапии отсутствуют. В заключение О.И. Виноградов отметил, что помимо ФП показаниями к назначению ОАК у больных после кардиоэмболическо-

го инсульта являются инфаркт миокарда с визуализированным тромбом в левом желудочке, ревматическое поражение митрального клапана и протезированные клапаны сердца.



Профессор
В.А. Сулимов

Более подробно возможность профилактики кардиоэмболического инсульта у пациентов с ФП рассмотрел д.м.н., профессор Виталий Андреевич СУЛИМОВ (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). Во всех последних международных рекомендациях по ведению больных с ФП приоритетным направлением лечения признано назначение антикоагулянтов. Вопросы по восстановлению синусового ритма и его удержанию при помощи антиаритмических препаратов и хирургическими методами решаются во вторую очередь. В действующих российских рекомендациях по диагностике и лечению ФП⁵, которые согласуются с рекомендациями Европейского

Традиционные алгоритмы профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC)⁶, предложен достаточно простой алгоритм профилактики инсульта у пациентов с ФП. Прежде всего необходимо оценить, нуждается ли больной в антикоагулянтной терапии. Важно помнить, что она назначается пожизненно, поскольку даже катетерная радиочастотная абляция не освобождает от необходимости применять антикоагулянты. Чтобы избежать субъективизма, решение о необходимости антикоагулянтной терапии при ФП принимается на основании шкал оценки риска инсульта и системных тромбоэмболий. Первоначально для выявления больных, которым показана постоянная антикоагулянтная терапия, применялась шкала CHADS₂, учитывавшая 5 клинических факторов риска: С – сердечная недостаточность, Н – артериальная гипертензия, А – возраст старше 75 лет, D – сахарный диабет, S – перенесенная в анамнезе ишемическая атака или инсульт. Первые 4 фактора оценивались в 1 балл, а 5-й – в 2 балла. С течением времени стало понятно, что сумма баллов 0–1 не означает отсутствие риска ишемических осложнений, наоборот, она коррелирует с почти 2%-ным годовым риском инсульта. Следовательно, шкала CHADS₂ учитывала не все факторы риска, что обусловило необходимость ее модификации.

Шведское когортное исследование 2012 г. позволило определить, что в шкале CHADS₂ недооценены три позиции:

- 1) возраст старше 75 лет – наиболее значимый фактор, который увеличивает риск инсульта в 5,3 раза;
- 2) женский пол, поскольку было установлено, что женщины генетически предрасположены к более высокому риску тромботических осложнений;
- 3) поражение артериального бассейна в любой зоне⁷.

Значимость этих факторов была учтена в новой шкале, получившей название CHA₂-DS₂-VASc. В ней фактору «возраст старше 75 лет» было присвоено 2 балла, факторы «женский пол» и «поражение артериального бассейна» были добавлены и оценены в 1 балл. Таким образом, если больной набирает по шкале CHA₂-DS₂-VASc 0 баллов или если это женщина без факторов риска (формально 1 балл по признаку «женский пол»), проведение антикоагулянтной терапии не требуется, поскольку риск инсульта невысок. Если же сумма баллов по шкале CHA₂-DS₂-VASc у мужчин ≥ 1 балла, а у женщин ≥ 2 баллов, больной нуждается в антикоагулянтной терапии. Помимо определения необходимости проведения антикоагулянтной терапии при ФП следует оценить риск возникновения кровотечения. Для объективной

⁵ Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Вып. 2. М., 2012.

⁶ 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.

⁷ 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.

Сателлитный симпозиум компании «Байер»

оценки этого показателя профессор В.А. Сулимов рекомендовал использовать шкалу HAS-BLED (H – артериальная гипертензия, A – нарушение функции печени и почек, S – инсульт, B – кровотечение, L – неустойчивое значение МНО, E – старшая возрастная группа (>65 лет) и D – прием дополнительных лекарств, например аспирина, либо алкоголя в больших дозах). Многие из факторов риска возникновения кровотечения совпадают с факторами риска развития инсульта: артериальная гипертензия, инсульт в анамнезе, возрастная группа (чем старше больной, тем выше у него и риск инсульта, и риск кровотечения). Три и более баллов по шкале HAS-BLED означает, что у больного высокий риск развития кровотечений. Означает ли это, что надо отказаться от назначения антикоагулянтов? Нет. Прежде всего врач должен попытаться уменьшить риски кровотечения, нормализовав артериальное давление, отменив препараты, которые могут способствовать развитию кровотечений. Кроме того, в таких случаях профессор В.А. Сулимов порекомендовал более осторожно использовать ОАК. Например, при назначении варфарина больному с высоким риском кровотечений необходимо удерживать МНО в диапазоне 2–2,5 (вместо рекомендуемых 2–3) или сократить дозу новых ОАК (использовать 110, а не 150 мг дабигатрана, 15, а не 20 мг ривароксабана, 2,5, а не 5 мг апиксабана). После того как принято решение о том, что пациент нуждается в антикоагулянтной терапии и учтен риск развития кровотечений, врач оказывается перед выбором, какой препарат назначить конкретному пациенту. Профессор В.А. Сулимов подчеркнул: в новых рекомендациях по профилактике

инсульта у пациентов с ФП отсутствует указание на применение аспирина, за исключением случаев, когда больные категорически отказываются принимать ОАК либо назначение ОАК абсолютно невозможно. В этих ситуациях может обсуждаться возможность проведения двойной антитромбоцитарной терапии аспирином и клопидогрелом, но не монотерапии аспирином. Данные ограничения обусловлены тем, что при сходном риске внутримозговых кровотечений на фоне терапии аспирином и варфарином антитромботический эффект аспирина значительно ниже⁸.

Выбор антикоагулянта также зависит от этиологии ФП (клапанная или неклапанная). Под клапанной ФП подразумевается наличие либо искусственных клапанов сердца (механических или биологических), либо гемодинамически значимых ревматических пороков сердца (преимущественно митральный стеноз). Все остальные варианты расцениваются как неклапанная ФП. Например, ФП у больного с постинфарктным кардиосклерозом и митральной регургитацией третьей степени, так же как ФП у больного с кальцинирующим «дегенеративным» аортальным стенозом, это неклапанная ФП, несмотря на наличие клапанной дисфункции. В случае клапанной ФП альтернативы варфарину нет. Попытка использовать дабигатран у этой категории больных потерпела неудачу из-за высокого числа тромбоэмболических осложнений. У пациентов с неклапанной ФП можно применять новые ОАК (ривароксабан, дабигатран, апиксабан), обладающие сходной с варфарином эффективностью, но более безопасные в применении и лишённые известных недостатков варфарина (необходимость частого контро-

ля МНО и коррекции дозы, взаимодействие с лекарствами и пищевыми продуктами, медленное развитие эффекта и его нестабильность).

В 2009 г. были опубликованы результаты исследования RE-LY (Randomized evaluation of long term anticoagulant therapy), в котором оценивали эффективность профилактики тромбоэмболических осложнений и безопасность дабигатрана в сравнении с варфарином у 18 113 больных ФП⁹. Изучались две дозы дабигатрана – 110 мг 2 р/сут и 150 мг 2 р/сут. В отношении профилактики инсульта и системных тромбоэмболий доза дабигатрана 110 мг 2 р/сут была равноэффективна варфарину, а доза 150 мг 2 р/сут статистически значимо превзошла варфарин, снизив на 35% относительный риск развития этих событий ($p < 0,001$). Что касается профиля безопасности (показатель «большие кровотечения»), то результаты приема дабигатрана 150 мг 2 р/сут и варфарина были сопоставимы, а доза дабигатрана 110 мг 2 р/сут оказалась более безопасна, чем варфарин, за счет достоверного снижения риска внутримозговых кровотечений и больших кровотечений на 20%.

В 2010 г. проведено исследование еще одного нового ОАК – ривароксабана – ROCKET AF (Rivaroxaban once daily, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation)¹⁰. В исследовании ROCKET AF включались более тяжелые больные ($n = 14\ 264$), которые помимо ФП имели два или более дополнительных фактора риска развития инсульта. Если в исследовании RE-LY средний балл по шкале CHADS₂ составил 2,1, то в исследовании ROCKET AF у 86% пациентов балл по этой шкале был

кардиология и ангиология

⁸ Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // Ann. Intern. Med. 2007. Vol. 146. № 12. P. 857–867.

⁹ 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.

¹⁰ 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.



больше 3. В ходе исследования было установлено, что ривароксабан достоверно не хуже варфарина предупреждает развитие инсультов и системных тромбоэмболий. Анализ данных больных, пролеченных без отклонений от протокола, показал, что у ривароксабана так же, как у дабигатрана, имеется преимущество перед варфарином в снижении примерно на 20% частоты ишемических событий.

При этом ривароксабан значительно снижал частоту геморрагического инсульта. Сумма сосудистых смертей, эмболий и инсультов при лечении ривароксабаном была достоверно ниже, чем при лечении варфарином. Было также показано, что ривароксабан и варфарин идентичны по частоте крупных и небольших клинически значимых кровотечений. Однако при лечении ривароксабаном частота

внутричерепных кровотечений была на треть ниже, чем при лечении варфарином, ниже была и частота геморрагических осложнений, требовавших переливания эритроцитарной массы, критических и смертельных кровотечений. В 2011 г. в исследовании ARISTOTLE (Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation) сравнивали эффективность

Таблица. Сравнение новых ОАК с варфарином (по данным исследований RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE)

Клинический эффект vs варфарина	Дабигатран 150 мг	Дабигатран 110 мг	Ривароксабан	Апиксабан
Сопоставимая эффективность профилактики инсульта	√	√	√	√
Преимущество по первичной конечной точке: инсульт/системные эмболии	√	√	√	√
Снижение риска геморрагического инсульта	√	√	√	√
Снижение риска ишемического инсульта	√			
Снижение общей смертности	(√)			√
Снижение сердечно-сосудистой смертности	√			
Снижение риска больших кровотечений		√		√
Снижение риска больших и малых кровотечений	√	√		√
Возрастание риска больших желудочно-кишечных кровотечений	√		√	
Большая частота инфаркта миокарда	√ (?)	√ (?)		



Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца. ИМ – инфаркт миокарда. ОКС – острый коронарный синдром. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Рис. 1. Алгоритм выбора нового ОАК в зависимости от клинической ситуации

Сателлитный симпозиум компании «Байер»

и безопасность апиксабана и варфарина в профилактике инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП ($n = 18\ 201$)¹¹. Оказалось, что по эффективности апиксабан даже превосходит варфарин, снижая частоту инсульта и системных эмболий примерно на 20% ($p = 0,011$). Кроме того, на фоне терапии апиксабаном снизилась общая смертность по сравнению с варфарином (на 11%, $p = 0,047$). Апиксабан (как и ривароксабан и дабигатран) вдвое снизил частоту геморрагических инсультов. По безопасности, особенно по частоте внутримозговых кровоизлияний, апиксабан, как и другие новые ОАК, превосходил варфарин.

На вопрос, какой из новых ОАК наиболее предпочтителен, ответить трудно, поскольку отсутствуют прямые сравнительные исследования препаратов. Тем не менее можно выделить от-

дельные преимущества, которые препараты продемонстрировали в сравнительных исследованиях с варфарином (см. таблицу). При выборе конкретного препарата в той или иной ситуации профессор В.А. Сулимов рекомендовал исходить из клинических возможностей, оценки риска развития повторного инсульта и риска кровотечений (рис. 1). Например, если пациент уже перенес инсульт и речь идет о вторичной профилактике, трудно найти альтернативу ривароксабану, так как только для ривароксабана доказана эффективность у тяжелых больных. В случае наличия ишемической болезни сердца в сочетании с ФП также можно рекомендовать ривароксабан как препарат, продемонстрировавший хорошие результаты у пациентов с высоким коронарным риском. Больным с нарушением функции почек не следует назначать дабигатран,

который на 80% выводится через почки. При прочих равных условиях преимущество имеет ривароксабан, поскольку он единственный среди трех новых ОАК принимается один раз в день, что позволяет обеспечить высокую приверженность лечению.

В заключение профессор В.А. Сулимов отметил, что профилактика инсульта и системных тромбоемболий является краеугольным камнем в лечении больных с ФП. Антикоагулянтная терапия в лечении больных с ФП играет не меньшую роль, чем антиаритмическая терапия. Появление новых ОАК (дабигатрана, ривароксабана, апиксабана), не уступающих варфарину по своей эффективности и превосходящих его по профилю безопасности и удобства применения, открывает новые возможности в профилактике инсульта и системных эмболий у больных с ФП неклапанного генеза.

Вторичная профилактика инсультов у больных с фибрилляцией предсердий

Перенесенный инсульт является одним из наиболее значимых факторов риска, повышая вероятность развития повторного инсульта в 2,8 раза. Михаил Юрьевич ГИЛЯРОВ (к.м.н., доцент кафедры профилактической и неотложной кардиологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России) отметил необходимость проведения антикоагулянтной терапии с целью вторичной профилактики инсульта при ФП.

Во всех исследованиях новых ОАК (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE) частота инсультов у пациентов, которые ранее перенесли инсульт или ТИА, была выше, чем у пациентов без таких событий в анам-

незе. Среди больных, включенных в исследование ROCKET AF, 52% ($n = 7414$) имели инсульты или ТИА в анамнезе. В этой популяции был проведен субанализ с целью изучения эффективности вторичной профилактики инсульта и безопасности применения ривароксабана по сравнению с варфарином¹². Пациенты, имевшие ранее инсульт или ТИА, значительно чаще подвергались риску развития инсульта и системной эмболии как при лечении варфарином, так и при лечении ривароксабаном. При этом частота любых инсультов в популяции «вторичной профилактики инсульта» не различалась в зависимости от вида лечения, то есть у ривароксабана был достигнут порог «не хуже» по отношению к варфарину. Более того,



К.м.н.
М.Ю. Гиляров

при лечении ривароксабаном отмечена тенденция к снижению частоты геморрагических инсультов по сравнению с варфарином (рис. 2). Если говорить о других сердечно-сосудистых событиях, важно отметить, что у больных, перенесших в прошлом инсульты или ТИА, показатели сердечно-сосудистой смертности и смертности от любых причин не разли-

¹¹ 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.

¹² Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S.R. et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF // Lancet Neurol. 2012. Vol. 11. № 4. P. 315–322.



Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология: от науки – к практике» (Санкт-Петербург, 25–27 сентября 2013 г.)

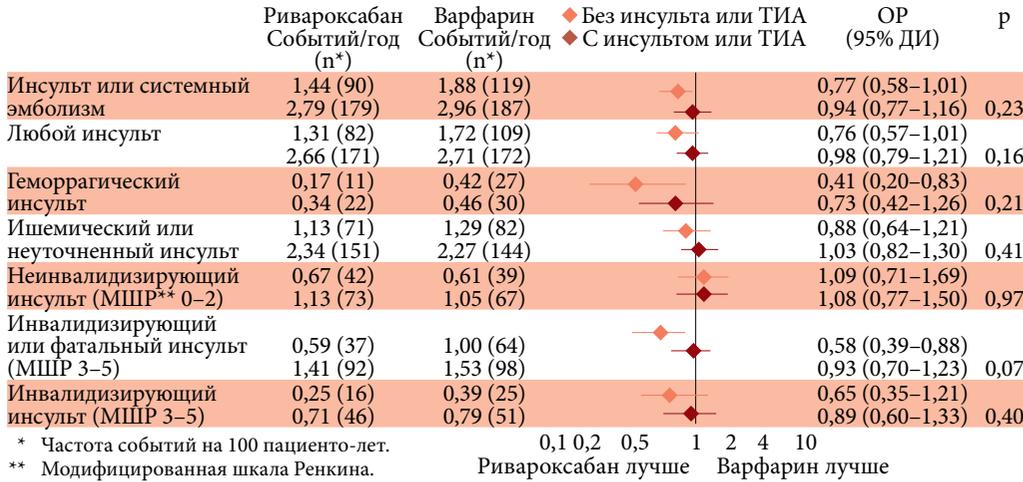


Рис. 2. Частота инсульта в зависимости от его типа на фоне терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе (по данным субанализа исследования ROCKET AF)

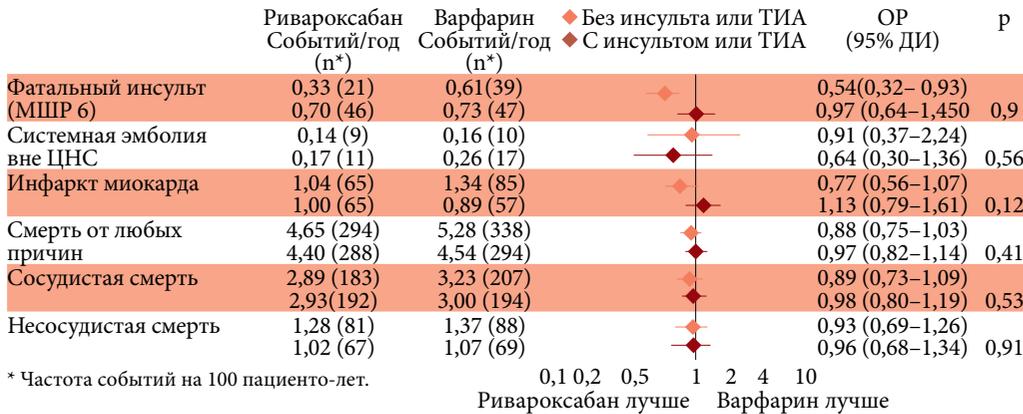


Рис. 3. Частота сердечно-сосудистых событий и смертность на фоне терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе (по данным субанализа исследования ROCKET AF)

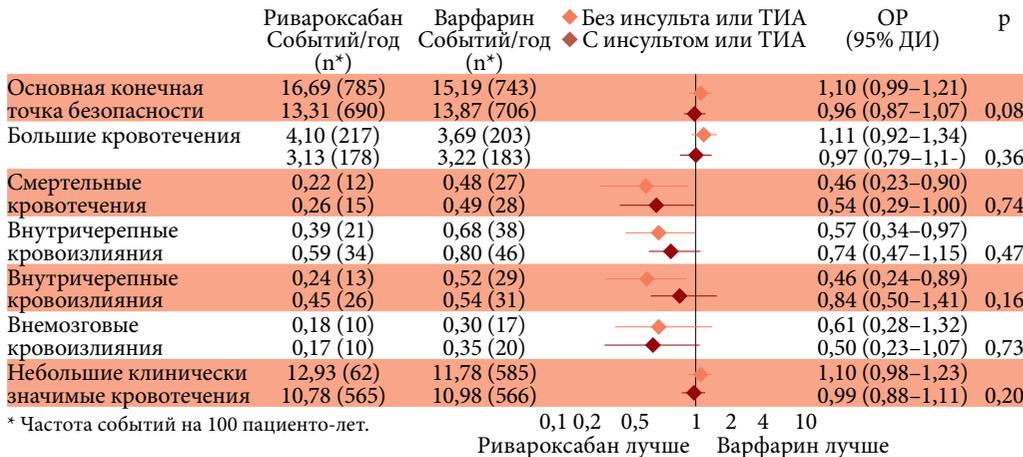


Рис. 4. Показатели безопасности терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе (по данным субанализа исследования ROCKET AF)

чались в зависимости от препарата (рис. 3). Не получено значимых различий между группами приема ривароксабана и варфарина в отношении предупреждения инфаркта миокарда в популяции больных как с инсультом, так и без инсульта в анамнезе. Суммарная частота всех инсультов и тромбоемболий вне центральной нервной системы на фоне лечения ривароксабаном и варфарином тоже не различалась. Соответственно в отношении вторичной профилактики инсульта ривароксабан, как и в основной когорте исследования ROCKET AF, продемонстрировал сопоставимую с варфарином эффективность.

Как известно, инсульт является фактором риска развития кровотечений, прежде всего внутричерепных, что учтено в шкале HAS-BLED. Субанализ данных исследования ROCKET AF в популяции «вторичная профилактика инсульта» показал: частота кровотечений при лечении ривароксабаном и варфарином существенно не различалась. Частота смертельных кровотечений, а также внутричерепных кровотечений была меньше в группе лечения ривароксабаном, но эта разница не достигла уровня статистической значимости (рис. 4).

Таким образом, при лечении тяжелых пациентов с перенесенным инсультом или ТИА ривароксабан продемонстрировал схожие показатели эффективности и профиль безопасности, как и при лечении пациентов без инсультов и в популяции исследования ROCKET AF в целом. Результаты исследования ROCKET AF свидетельствуют в пользу использования ривароксабана в качестве альтернативы варфарину как для первичной, так и для вторичной профилактики инсульта у больных ФП.

Как подчеркнул М.Ю. Гиляров, поскольку в исследовании ROCKET AF более чем в два раза чаще по сравнению с RE-LY и ARISTOTLE включались пациенты, ранее перенесшие инсульт или ТИА, оно наиболее полно отвеча-

Сателлитный симпозиум компании «Байер»

ет на вопросы об эффективности и безопасности нового ОАК для вторичной профилактики инсульта. В то же время метаанализ дан-

ных по вторичной профилактике инсульта новыми ОАК, включивший все три исследования, показал, что все новые ОАК предпоч-

тительнее варфарина в отношении снижения частоты геморрагических инсультов и внутричерепных кровотечений¹³.

Безопасность современных пероральных антикоагулянтов

В заключительном докладе симпозиума д.м.н., профессор Дмитрий Александрович НАПАЛКОВ (кафедра факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России) остановился на вопросах безопасности новых ОАК.

Одно из основных преимуществ современных препаратов в сравнении с варфарином – отсутствие необходимости рутинного лабораторного контроля. Антикоагулянтная активность новых ОАК хорошо предсказуема (вариации, связанные с ответом на введение препарата, незначительны), они имеют широкое терапевтическое окно и короткое время жизни. Все клинические испытания этих препаратов проводили при фиксированной дозе. Кроме того, показатели коагуляционных тестов не являются предиктором кровотечений на фоне приема новых ОАК, риск кровотечений оцени-

вается на основании клинических факторов (шкала HAS-BLED). Тем не менее при применении новых ОАК можно наблюдать изменения таких показателей, как протромбиновое время при лечении ривароксабаном и апиксабаном, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и тромбиновое время при лечении дабигатраном. Однако исследовать эти показатели можно, только когда необходимо оценить связь возникшего кровотечения с приемом ОАК или решить вопрос о риске кровотечения при экстренном хирургическом вмешательстве у больного, получающего ОАК. Например, у пожилой пациентки, получавшей дабигатран и аспирин, возникло ректальное кровотечение. Оценить связь кровотечения с приемом дабигатрана позволяет исследование АЧТВ или тромбинового времени. Если тромбиновое время не превышает 65 с, кровотечение скорее всего вызвано локальными проблемами или обусловлено приемом аспирина.



Профессор
Д.А. Напалков

Благодаря фармакокинетическим особенностям новых ОАК они предпочтительнее варфарина в случае возникновения кровотечения на их фоне. Существуют разные схемы терапии пациентов, у которых возникло кровотечение на фоне приема ОАК, однако в любом случае первый шаг – отмена препарата (рис. 5). В отличие от варфарина новые ОАК выводятся из организма относительно быстро, что позволяет быстрее остановить кровотечение. Кроме того, в настоящее время проводятся исследования по возможности использования концентрата



Рис. 5. Терапия кровотечений, возникших на фоне терапии ривароксабаном

¹³ Ntaios G., Papavasileiou V., Diener H.C. et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Stroke. 2012. Vol. 43. № 12. P. 3298–3304.



протромбинового комплекса для обращения антикоагуляционного действия новых ОАК.

При назначении новых ОАК пациентам целесообразно проводить биохимический анализ крови с акцентом на контроль уровня креатинина, чтобы учитывать функцию почек, а пациентам, принимающим новые ОАК, – общий анализ крови, чтобы не пропустить латентной кровопотери.

Безусловно, в отсутствие прямых сравнительных исследований трудно судить, какой из новых ОАК имеет более высокий профиль безопасности. Затруднительным представляется также сопоставление данных исследований, в которых изучались новые ОАК в сравнении с варфарином, не только потому, что в исследования были включены разные популяции больных, но и в связи с различными критериями большого кровотечения, которые применялись в этих исследованиях.

На данный момент можно считать доказанным, что все новые ОАК при назначении в адекватных дозах безопаснее варфарина. Так, в исследовании ROCKET AF ривароксабан превосходил варфарин в отношении снижения смертельных кровотечений, внутривенных кровотечений и кровотечений в жизненно важные органы. Метаанализ 5 рандомизированных контролируемых исследований подтвердил достоверное снижение частоты смертельных кровотечений при лечении ривароксабаном по сравнению с варфарином (отношение рисков 0,48) у пациентов с ФП¹⁴.

S. Chatterjee и соавт. провели метаанализ рандомизированных клинических исследований по применению новых ОАК у пациентов с высоким коронарным

риском. Оказалось, что терапия ривароксабаном приводила к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 16%, что позволяет рекомендовать этот препарат пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском¹⁵. По данным К.Н. Мак, применение ривароксабана ассоциировано со снижением риска инфаркта миокарда на 22%, а дабигатрана, наоборот, с достоверным повышением риска инфаркта миокарда на 30%¹⁶. Таким образом, ривароксабан показан пациентам с ФП и высоким коронарным риском. По мнению профессора Д.А. Напалкова, еще одним важным преимуществом ривароксабана является режим приема 1 раз в сутки. Известно, что пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающие лекарственное средство 1 раз в день, на 23% чаще соблюдают режим лечения по сравнению с пациентами, принимающими препарат 2 раза в день¹⁷.

Несмотря на то что в сравнении с варфарином новые ОАК имеют гораздо меньше лекарственных взаимодействий, при их назначении следует уточнить, какую сопутствующую терапию получает пациент. Например, верапамил,

хинидин или амиодарон, часто используемые при ФП, усиливают эффекты дабигатрана, и в этих случаях рекомендуется назначать дабигатран в дозе 110, а не 150 мг 2 р/сут. Фармакодинамические эффекты ривароксабана усиливаются при совместном применении с антиаритмическим препаратом хинидином, противогрибковым препаратом кетоконазолом, некоторыми препаратами для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, некоторыми антибиотиками и др. Лекарственные взаимодействия необходимо учитывать при выборе нового ОАК и определении его дозы.

Завершая свое выступление, профессор Д.А. Напалков назвал появление новых ОАК революцией в профилактике инсульта у больных ФП и подчеркнул, что максимальный результат от их применения возможен только при строгом соблюдении основных «правил безопасности»: назначение препаратов по показаниям с учетом риска развития кровотечений, взаимодействий с другими лекарственными средствами, наличия сопутствующих заболеваний, а также при обязательном контроле за ходом лечения.

Заключение

Подводя итоги симпозиума, его председатель профессор В.А. Сулимов отметил, что профилактика инсульта и системных тромбоэмболий требует совместных усилий кардиологов, терапевтов и неврологов и является краеугольным камнем в лечении больных с ФП. Более активное применение новых ОАК (ривароксабана, дабигатрана и апиксабана) в клинической практике приве-

дет к снижению инвалидизации и смертности от инсультов у этой категории больных. Ряд клинических исследований подтвердил, что все новые ОАК не менее эффективны, чем варфарин, а по параметрам безопасности даже превосходят его. Во вторичной профилактике инсульта у больных ФП преимущества имеет препарат ривароксабан (Ксарелто®), поскольку его эффективность и безопасность были доказаны именно у тяжелых больных, имеющих инсульт или ТИА в анамнезе. ☺

¹⁴ Wasserlauf G, Grandi S.M., Filion K.B. et al. Meta-analysis of rivaroxaban and bleeding risk // Am. J. Cardiol. 2013. Vol. 112. № 3. P. 454–460.

¹⁵ Chatterjee S., Sharma A., Uchino K. et al. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials // Coron. Artery Dis. 2013. Vol. 24. № 8. P. 628–635.

¹⁶ 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. P. pii:e001592.

¹⁷ Coleman C.I., Roberts M.S., Sobieraj D.M. et al. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence // Curr. Med. Res. Opin. 2012. Vol. 28. № 5. P. 669–680.