

Выбор антикоагулянта для профилактики ишемического инсульта: осознанное принятие решений в клинической практике

По материалам VIII Научно-практической конференции Ассоциации аритмологов Украины (17-18 мая, г. Киев)

Наличие выбора всегда означает как новые возможности, так и большую ответственность – ведь решение должно быть единственно верным, особенно когда речь идет о профилактике тяжелых осложнений, сопряженных с высоким риском смерти. Назначение антикоагулянтной терапии и выбор антикоагулянта – одни из самых непростых решений, которые приходится принимать врачу при ведении пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), поскольку при этом необходимо учитывать множество важных критериев: эффективность и профиль безопасности антикоагулянта, индивидуальные особенности больного, сопутствующие заболевания, влияющие на риск кровотечений. О том, что может помочь специалисту сделать осознанный выбор, шла речь в докладе профессора Роберта Хатала (Национальный кардиоваскулярный институт и Словацкий медицинский университет, г. Братислава).

Докладчик отметил, что появление инновационных не-АВК пероральных антикоагулянтов (НОАК) открыло новые возможности в проведении антикоагулянтной терапии, и дело не только в удобстве их применения по сравнению с антагонистами витамина К (АВК). Как показали результаты метаанализа исследований III фазы в области профилактики инсульта и системных тромбоэмболий при ФП, клиническая польза при применении не-АВК антикоагулянтов значительно выше, чем при применении варфарина, поскольку они, с одной стороны, эффективнее снижают риск инсульта / системных тромбоэмболий (относительный риск ниже на 19% по сравнению с варфарином), а с другой – более безопасны в отношении внутричерепных кровотечений – ВЧК (наблюдались реже на 52%) и массивных кровотечений (на 14%). При этом польза от применения НОАК была доказана для всех категорий пациентов, даже для пожилых, включая лиц старше 75 лет (Ruff et al., 2014), у которых в реальной практике врачи чаще стараются избегать назначения антикоагулянтной терапии. Данный факт имеет большое значение с учетом того, что большая часть пациентов с неклапанной ФП – это лица пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями, которые внесены в шкалы оценки риска ишемического инсульта CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc в качестве факторов риска.

Каждое исследование с применением антикоагулянтов нового поколения стало важным шагом на пути более широкого внедрения антикоагулянтной терапии в клиническую практику, и, безусловно, данные каждого из них следует учитывать при принятии решения о назначении и выборе перорального антикоагулянта. Однако необходимо помнить, что результаты исследований с применением инновационных препаратов (ривароксабана, дабигатрана, апикасана) не предназначены для прямого сравнения, поскольку исследования имели различный дизайн и в них принимали участие пациенты с разными клиническими характеристиками, влияющими на продемонстрированную в исследованиях частоту кровотечений и ишемических осложнений. В связи с этим вопрос о выборе антикоагулянта должен рассматриваться с учетом индивидуальных характеристик больного и наличия веских доказательств пользы от применения препарата и его приемлемой безопасности в конкретной клинической ситуации.

Профессор Р. Хатала рассмотрел с этой точки зрения данные, полученные в исследованиях с прямым ингибитором Ха фактора ривароксабаном (Ксарелто®), сравнил профиль участников исследований с этим препаратом и характеристики пациентов с неклапанной ФП, наиболее часто встречающихся в реальной практике. Лектор обратил внимание слушателей на тот факт, что большинство пациентов с ФП имеют сопутствующие заболевания, которые, с одной стороны, увеличивают кардиоваскулярный риск, а с другой – повышают риск возникновения осложнений при проведении антикоагулянтной терапии. Р. Хатала уделил особое внимание таким факторам риска, как пожилой возраст и нарушение почечной функции, отметив, что пожилой возраст как фактор риска ишемического инсульта оценивается по шкале CHA₂DS₂-VASc как 1 (65-74 года) или 2 балла (≥75 лет). В свою очередь, нарушение функции почек тоже рассматривается как существенный фактор риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, а снижение клиренса креатинина на каждые 10 мл/мин повышает риск инсульта на 12%.

Сравнительный анализ характеристик участников исследований с применением инновационных пероральных антикоагулянтов позволяет сделать вывод о том, что в исследовании ROCKET-AF, в котором применяли

ривароксабан, было включено наибольшее количество пациентов с ФП и сопутствующими заболеваниями. В этом исследовании доля пациентов с тремя и более факторами риска по шкале CHADS₂ в общей популяции больных с ФП составила 84%, а среди пожилых (старше 75 лет) и пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) – 91%. Следует отметить, что пациенты с ХБП участвовали во всех ключевых исследованиях с применением инновационных пероральных антикоагулянтов, однако именно в исследовании ROCKET-AF наблюдались наиболее сложные больные (средний балл по шкале CHADS₂ в популяции пациентов с умеренной почечной недостаточностью составил 3,7 балла), тогда как в исследованиях AISTOTEL с апикасаном и RE-LY с дабигатраном были представлены более легкие пациенты с ХБП.

Ксарелто® – НОАК с исследованной специальной дозировкой у пациентов с нарушенной функцией почек (15 мг). В исследовании ROCKET-AF в подгруппе пациентов с умеренной почечной недостаточностью ривароксабан численно снижал частоту ишемического инсульта и тромбоэмболии на 16%, хотя это снижение и не достигало статистической достоверности (95% доверительный интервал 0,57-1,23). Кроме того, в целом в ROCKET-AF наблюдалось замедление темпа снижения функции почек (оценивали по динамике клиренса креатинина) на 19% у пациентов, которые принимали для профилактики инсульта ривароксабан, по сравнению с группой варфарина. С.В. Fordyce и соавт. проанализировали результаты применения ривароксабана и варфарина в подгруппе пациентов из исследования ROCKET-AF с прогрессирующим ухудшением функции почек (снижение клиренса креатинина >20% от исходного уровня). Оказалось, что у этих пациентов (n=12612) применение ривароксабана ассоциировано со снижением риска развития инсульта и системных эмболий в 2 раза по сравнению с варфарином без увеличения риска возникновения кровотечений. Таким образом, в процессе изучения ривароксабана была определена специальная доза – 15 мг 1 р/сут для пациентов с почечной недостаточностью, применение которой ассоциируется со снижением относительного риска опасных кровотечений по сравнению с варфарином (К.А. Fox et al., 2011).

Помимо этого, на фоне применения ривароксабана наблюдалось замедление снижения скорости клубочковой фильтрации по сравнению с варфарином. Преимущества ривароксабана перед варфарином в отношении риска развития почечных осложнений показаны и в работе Х. Уао и соавт. (2017), в которой анализировали данные, полученные в исследованиях с тремя инновационными пероральными антикоагулянтами. Механизмы, благодаря которым НОАК могут оказывать такой ренопротекторный эффект, стали темой некоторых публикаций последних лет. В частности, в публикации Zou и соавт. (2017) в качестве вероятной причины рассматриваются противовоспалительные эффекты этих препаратов.

Накопленные в отношении ривароксабана данные позволяют сделать вывод о его большей безопасности по сравнению с варфарином в отношении риска развития ВЧК во всех подгруппах пациентов, в том числе старше 75 лет (J. Halperin et al., 2014), с ХБП (Fox et al., 2011) и инсультом в анамнезе (G. Hankey et al., 2012). Тем не менее существует проблема недостаточного применения антикоагулянтов у пациентов с ФП. Отказ от назначения антикоагулянтов пациентам с ФП и высоким риском инсульта врачи часто объясняют своими опасениями по поводу возможного развития кровотечений.

С учетом данной проблемы очень важно, что после получения результатов исследования ROCKET-AF



Р. Хатала

польза от применения ривароксабана у пациентов с сопутствующими заболеваниями и его преимущества перед варфарином в отношении безопасности были продемонстрированы также в исследованиях реальной клинической практики. Так, в когортном исследовании с включением почти 22 тыс. пациентов показано, что прием ривароксабана приводит к снижению риска развития ишемического и геморрагического инсульта на 29% по сравнению с варфарином (P.V. Nielsen, 2017). В 2017 году опубликованы результаты анализа базы данных побочных эффектов FAERS (база данных The US Food and Drug Administration's – FDA) было показано, что ривароксабан, как и другие ингибиторы Ха фактора, по сравнению с варфарином ассоциируется со снижением риска смерти, демонстрируя наиболее впечатляющие результаты (снижение на 29%).

Результаты проспективного наблюдения пациентов с неклапанной ФП (анализ данных FDA Sentinel system), которым впервые назначали ривароксабан (n=36 173) или варфарин (n=79 520), подтвердили преимущества ривароксабана перед варфарином в отношении частоты развития ишемического инсульта и ВЧК. Авторы исследования сделали важный вывод о том, что нет оснований вновь поднимать вопрос о безопасности применения ривароксабана (E.A. Chrischilles et al., 2018).

В заключение выступления профессор Р. Хатала сделал следующие выводы:

- сопутствующие заболевания и пожилой возраст пациентов с неклапанной ФП следует обязательно учитывать при выборе перорального антикоагулянта, и ривароксабан на сегодня является препаратом с наиболее обширными и убедительными доказательными данными в области применения у таких больных;

- результаты рандомизированных клинических исследований продемонстрировали, что пользу от применения ривароксабана могут получить многие больные, нуждающиеся в профилактике тромбоэмболических осложнений: пациенты с неклапанной ФП и высоким риском инсульта (ROCKET-AF), с планируемой кардиоверсией (X-VERT) или процедурой абляции (VENTURE AF-PCI), перенесшие стентирование коронарных артерий (PIONEER AF-PCI);

- результаты проспективных регистров, ретроспективных анализов баз данных подтвердили приемлемый профиль безопасности ривароксабана в реальной практике, в том числе у пожилых пациентов, пациентов с поражением почек, инсультом в анамнезе;

- данные реальной практики относительно эффектов ривароксабана теперь подтверждены данными FDA Sentinel system, поэтому вопрос о возможных различиях в результатах лечения этим препаратом у пациентов, участвовавших в клинических исследованиях, и у тех, с которыми врачи сталкиваются в своей повседневной деятельности, можно считать закрытым.

Подготовила Наталья Очеретяная