ПРИМЕНЕНИЕ НОВЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФОРМЕ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ

Иткин Д. А.¹, Моисеева Ю. Н.², Либов И. А.¹

Статья посвящена практическим аспектам применения новых оральных антикоагулянтов (ингибиторов Ха фактора) для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с клапанной фибрилляцией предсердий.

Представлено описание клинического случая пациента с данной патологией, имеющего высокий риск развития тромбоэмболических осложнений на протяжении нескольких лет наблюдения.

Российский кардиологический журнал 2015, 2 (118): 115–122

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-02-115-122>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, антикоагулянтная терапия, ривароксабан.

¹Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ, Москва; ²ГКБ им. С. П. Боткина, Москва, Россия.

Иткин Д. А.* — к.м.н., ассистент кафедры терапии и подростковой медицины, Моисеева Ю. Н. — врач-кардиолог, Либов И. А. — к.м.н., доцент кафедры терапии и подростковой медицины.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
rmapo84997288197@yandex.ru

ABK — антагонисты витамина К, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — аортальный клапан, АЛТ — аланиновая трансаминаза, АСК — ацетилсалициловая кислота, АСТ — аспарагиновая трансаминаза, Б/Х — биохимический анализ крови, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, КФК — креатинфосфокиназа, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ЛР — легочная регургитация, МА — мерцательная аритмия, МК — митральный клапан, МНО — международное нормализованное отношение, МР — митральная регургитация, НК — недостаточность кровообращения, ОАК — общий анализ крови, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПЖ — правый желудочек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ТЗС — толщина задней стенки, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТР — трикуспидальная регургитация, ФП — фибрилляция предсердий, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭОС — электрическая ось сердца, ЭхоКГ — эхокардиограмма.

Рукопись получена 13.02.2015

Рецензия получена 16.02.2015

Принята к публикации 23.02.2015

NOVEL ANTICOAGULANTS FOR THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS PREVENTION IN NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

Itkin D. A.¹, Moiseeva Yu. N.², Libov I. A.¹

The article takes into consideration practical issues of novel oral anticoagulants (factor Xa inhibitors) usage with the aim of prevention of thromboembolic complications in nonvalvular atrial fibrillation.

A clinical case presented the patient with this pathology under high risk of thromboembolic complications with several years follow-up.

Russ J Cardiol 2015, 2 (118): 115–122

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-02-115-122>

Key words: atrial fibrillation, thromboembolic complications, anticoagulant treatment, rivaroxaban.

¹Russian Medical Academy of Postgraduate education of the Healthcare Ministry, Moscow; ²CCH n.a. S.P. Botkin, Moscow, Russia.

Мерцательная аритмия (МА) или фибрилляция предсердий (ФП) — это состояние, при котором отсутствует синхронизированное сокращение предсердий, что приводит к нарушению функций предсердий и снижению эффективности работы сердца. Имеются волны фибрилляции f с частотой 300–700 в минуту, часть из которых в хаотичном ритме проводится на желудочки. Заполнение желудочков происходит за счет их присасывающей функции. При нормальной частоте сокращений желудочков ударный объем снижается приблизительно на 15%, что не сказывается на повседневной активности пациентов. Тахисистолическая форма МА способна спровоцировать нарушения гемодинамики, прогрессирование сердечной недостаточности, ухудшить течение стенокардии.

В настоящее время обсуждается возможность использования нескольких различных тактик лече-

ния больных с ФП. Целый ряд исследований показал, что возможность уменьшения частоты желудочковых сокращений и профилактики тромбоэмболических осложнений приводит к снижению количества серьезных сердечно-сосудистых событий по сравнению с тактикой контроля за ритмом сердца. Это привело к изменению концепции лечения данной когорты больных, где профилактика тромбоэмболических осложнений и улучшение сократительной функции сердца стали первостепенной задачей.

В исследовании AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) [1] было показано статистически недостоверное снижение общего количества сердечно-сосудистых осложнений в группе больных с контролем ЧСС по сравнению с больными, у которых осуществлялся контроль ритма сердца.

В связи с отсутствием синхронизированных сокращения предсердий в их ушках возникает стаз крови,

Таблица 1

Шкала CHA₂DS₂-VAS_c

	Фактор риска	Баллы
C	Хроническая сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка	1
H	Артериальная гипертензия	1
A2	Возраст ≥75 лет	2
D	Сахарный диабет	1
S2	Инсульт или транзиторная ишемическая атака или тромбоэмболия в анамнезе	2
V	Сосудистые заболевания, т.е. заболевания периферических артерий, инфаркт миокарда, атеросклероз аорты	1
A	Возраст 65-74 года	1
Sc	Женский пол	1

Таблица 2

Шкала HAS-BLED

	Клиническая характеристика	Баллы
H	Артериальная гипертензия	1
A	Нарушение функции печени или почек — по 1 баллу	1 или 2
S	Инсульт в анамнезе	1
B	Кровотечение в анамнезе или склонность к нему	1
L	Лабильное МНО	1
E	Возраст >65 лет	1
D	Прием некоторых лекарств/ алкоголя — по 1 баллу	1 или 2
Максимум 9 баллов

Рис. 1. Сравнение эффективности АВК и аспирина.

Примечания: $p=0,003$, по сравнению с аспирином — снижение ОР развития инсульта на 46%.

что является пусковым механизмом для тромбообразования. При условии поддержания необходимой ЧСС, именно системные тромбоэмболии, в первую очередь эмболические инсульты, определяют прогноз пациентов с ФП.

МА является самым часто встречающимся нарушением ритма сердца. Распространенность МА увеличивается с возрастом. Если в популяции в целом она составляет около 1%, то у лиц старше 60 лет встречается $\approx$ в 4%, а в группе старше 80 лет достигает 9% [2]. С учетом продолжающегося старения насе-

ления, особенно в развитых странах, эта проблема становится все более актуальной. Ежегодно около 3 млн. человек переносят инсульт, вызванный ФП. Наличие МА увеличивает риск инсульта в 5 раз [3]. Риск инсульта у пациентов с ФП одинаков вне зависимости от ее формы [4]. Больные даже с короткими пароксизмами ФП имеют высокий риск тромбоэмболических осложнений, существенно не отличающийся от риска у больных с постоянной формой МА. В части случаев ишемические инсульты являются первым клиническим проявлением незарегистрированной ранее МА.

Основными этиологическими факторами МА являются ИБС, часто с перенесенным инфарктом миокарда, ревматические пороки сердца, кардиомиопатии, заболевания щитовидной железы, тяжелое течение артериальной гипертензии или сахарного диабета и др. При этом, почти в 25% случаев даже тщательное обследование не позволяет выявить причину МА. В этом случае диагноз формулируется, как идиопатическая форма МА.

Эмболические инсульты у больных с МА протекают более тяжело и приводят к более высокой смертности и более тяжелой инвалидизации по сравнению с ишемическими инсультами другой этиологии. Современная эффективная антикоагулянтная терапия в 75% случаев позволяет предотвратить инсульт, связанный с ФП [5, 6].

Использование антикоагулянтной терапии напрямую связано с наличием факторов риска развития тромбоэмболических осложнений. Наличие шкалы CHADS и CHA₂DS₂-VAS_c позволяет правильно оценить необходимость этой терапии (табл. 1). При отсутствии факторов риска (0 баллов) по CHA₂DS₂-VAS_c антитромботическая терапия может не проводиться. При наличии даже 1 балла по данной шкале по действующим Европейским рекомендациям предпочтительнее использование современных оральных антикоагулянтов.

Применение для профилактики тромбоэмболических осложнений антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрель и, даже двойной антиагрегантной терапии, дает незначительное улучшение прогноза и может использоваться **только при невозможности применения антикоагулянтов**.

Одновременно необходимо оценить риск кровотечений при применении антикоагулянтной терапии, для чего используется шкала HAS-BLEED (табл. 2). Крайне важно, что высокий риск по шкале HAS-BLEED указывает на необходимость более тщательного контроля, но не отменяет необходимости антикоагулянтной терапии.

Долгое время основным препаратом для профилактики системных тромбоэмболий был антагонист витамина К (АВК) — варфарин (рис. 1). Он является антикоагулянтом непрямого действия. Антикоагу-

лянтное действие наблюдается не сразу, а чаще на 3-5 день от начала применения и прекращается через 3-5 дней после приема последней дозы. Варфарин подавляет витамин К-зависимый синтез биологически активных форм кальций-зависимых факторов свёртывания крови II, VII, IX и X, а также белки C, S и Z в печени. Также варфарин может воздействовать на другие белки, не участвующие в свёртывании крови, такие как остеокальцин или протеин Gla. Его применение сопровождается определенными трудностями, в частности, необходимостью регулярного определения международного нормализованного отношения (МНО). Этот показатель используется для контроля эффективности и безопасности варфарина и должен находиться в диапазоне от 2 до 3 не менее 70% времени у больных с ФП неклапанного генеза. Узость терапевтического окна является вторым недостатком этого препарата [5, 6]. Действие варфарина зависит от питьевого режима, употребляемой пищи (много витамина К в зелени), что приводит к нестабильности его эффекта. Даже в рамках клинических исследований, пациенты находились в целевых уровнях МНО в среднем около 50% времени. Этот показатель колебался от 36% до 63% в различных исследованиях и сильно отличался в разных странах, достигая 80% [4,7-12].

Таким образом, процент времени нахождения в терапевтическом диапазоне является одним из наиболее значительных показателей эффективности терапии варфарином. Данные реальной клинической практики, полученные в Великобритании, также подтвердили значимость данного показателя.

Целью этого исследования было изучение связи между временем нахождения показателя МНО в терапевтическом диапазоне при терапии варфарином и риском развития инсульта и смертностью. В когорту исследования были включены пациенты с ФП в возрасте ≥ 40 лет. Для пациентов, получавших терапию варфарином, был рассчитан процент времени нахождения в терапевтическом диапазоне от общего времени наблюдения.

Популяция исследования включала 27 458 пациентов, получавших терапию варфарином и 10 449 пациентов, не получавших антитромботической терапии. В целом, пациенты, получавшие варфарин 63% времени находились в терапевтическом диапазоне.

На диаграмме (рис. 2) показаны кривые Каплана-Мейера для показателя времени до наступления инсульта у пациентов с ФП, не получавших антитромботическую терапию, и для пациентов, получавших терапию варфарином, стратифицированных по проценту времени нахождения в терапевтическом диапазоне. Пациенты, более 70% времени находившиеся в терапевтическом диапазоне, имели самый

Рис. 2. Время до наступления инсульта у пациентов с ФП в зависимости от нахождения в терапевтическом диапазоне МНО.

Рис. 3. Предварительные данные регистра GARFIELD.

Примечание: * — данные продолжают собираться.

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, СЭ — системная эмболизация.

низкий риск развития инсульта, в то время как у пациентов, находившихся в терапевтическом диапазоне $<30\%$ и от 31 до 40% времени, риск инсульта был наивысшим. Эффективность терапии пациентов, получавших варфарин с процентом времени нахождения в терапевтическом диапазоне ≥ 60 была сопоставима с пациентами, не получавшими терапию варфарином.

Так как терапия антикоагулянтами, в том числе варфарином, сопряжена с риском развития кровотечения, процент времени нахождения в терапевтическом диапазоне имеет критическое значение [13]. Так, например, пациент с продолжительностью периода, в течение которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне (от 2,0 до 3,0) менее 60% имеет примерно такой же риск развития ишемического события, как и пациент, без какой-либо антитромботической терапии, но при этом риск развития кровотечения у данного больного может быть значительно выше.

Эта информация также нашла свое подтверждение в международном проспективном регистре пациентов с ФП — GARFIELD (Global Anticoagulant Registry in the FIELD) (рис. 3). GARFIELD — это самый крупный глобальный регистр заболеваний пациентов с ФП, который будет включать данные 55 000 пациентов с ФП с риском развития инсульта. Результаты покажут реальный обзор клинической эффективности и экономической нагрузки, связанной с лечением ФП, включая антикоагулянтную терапию. В настоящее время осуществляется сбор информации о различных параметрах практического использования долгосрочной антикоагулянтной терапии (включая МНО и коррекции доз АВК) у пациентов, которым впервые поставлен диагноз ФП и которым подобная терапия показана (GARFIELD Registry; Kakkar et al. 2012). В настоящее время получены первоначальные результаты исследования GARFIELD по 10614 пациентам

Промежуточные результаты показали, что у больных с впервые выявленной МА в когорте взрослых пациентов с неклапанной формой ФП, 38% с наличием по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VAS}_\text{C}$ 2 и более баллов не получают антикоагулянтную терапию [14]. Частота ишемических событий (инсульт/системная эмболия) в группе пациентов, АВК составила 1,4% в год, в то время как в группе без АВК — 1,1%. Стоит также отметить, число больших кровотечений было в 2 раза больше в группе пациентов получающий АВК по сравнению с группой без АВК (0,8% и 0,4% в год, соответственно). Частота всех событий учитывалась по итогам первого года наблюдения. Данная информация еще раз подчеркивает значимость процента времени нахождения в терапевтическом диапазоне, в том числе и в отношении риска развития кровотечения.

Регистр GARFIELD показал, что имеется четкая тенденция к увеличению применения современных антикоагулянтов для профилактики тромботических осложнений. Ингибиторы Ха имеют наибольший рост по частоте применения поскольку не уступают по эффективности, а в части случаев и превосходят АВК, вызывая при этом значительно меньшее количество кровотечений, особенно жизнеугрожающих и внутричерепных.

Кроме того, хотелось бы отметить, что на данный момент существует некоторый миф об относительной безопасности варфарина и возможности применения препарата витамина К викасола в качестве антидота при развитии кровотечения. Антидота на территории РФ к варфарину не существует. Действие викасола наступает лишь через несколько дней после его введения, поэтому его применение в случаях возникновения кровотечения при приеме варфарина не оправдано.

Также имеются некоторые данные о возможной активации прокоагулянтной системы в начале тера-

пии варфарином, что может приводить к большему числу ишемических событий именно в начале терапии (первые 30 дней).

Нестабильность эффекта варфарина в сочетании с постоянной необходимостью мониторинга МНО, возрастающий со временем риск развития внутричерепного кровотечения, низкая приверженность к терапии, послужили причинами для разработки новых оральных антикоагулянтов. Наибольший интерес представляют препараты, влияющие на Ха фактор, первым из которых в клиническую практику вошел ривароксабан (Ксарелто[®], Байер).

Эффективность и безопасность терапии ривароксабаном 20 мг 1 раз в сутки (15 мг для пациентов с клиренсом менее 50 мл/мин) у пациентов с ФП неклапанного генеза оценивались в рандомизированном клиническом исследовании ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibitor Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). В данное исследование включались пациенты с ФП, имевшие 2 и более факторов риска по шкале CHADS₂, среднее количество баллов 3,48, т.е. наиболее часто встречающиеся в реальной клинической практике. Это подтверждается данными регистра GARFIELD, в котором 84% больных с неклапанной ФП имели более 2 баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VAS}_\text{C}$. Ривароксабан не уступал варфарину по эффективности в профилактике инсульта. Риски развития больших кровотечений также были сопоставимыми в группах сравнения. Его применение сопровождалось достоверно меньшим количеством смертельных и внутричерепных кровотечений. Следует отметить, что в популяции пациентов, у которых оценивали безопасность, относительный риск инсульта и системных эмболий при лечении ривароксабаном снизился на 21% [15]. При этом нет необходимости в рутинном лабораторном контроле над показателями свертывающей системы крови у больных, получавших ривароксабан. Кроме этого, эффективность антикоагулянтной терапии, как и любой другой, в свою очередь, определяется приверженностью к ней. Таким образом, терапия ривароксабаном 1 раз в сутки заметно увеличивает приверженность больных к его применению, что также повышает эффективность данной терапии.

Так, в немецком регистре пациентов с ФП [6, 16] после назначения больным с ФП ривароксабана, дабигатрана и варфарина через шесть месяцев продолжали прием 82, 67 и 42% пациентов, соответственно, что продемонстрировало большую приверженность больных ривароксабану [17]

Применение же других новых пероральных антикоагулянтов таких как дабигатран, апиксабан предусматривает прием 2 раза в сутки, что, вероятно, может уменьшать приверженность к терапии.

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: — профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; — лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: — При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе) — При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49-30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови; — При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29-15 мл/мин); — У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства); — у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром) вследствие увеличения риска развития кровотечений. — Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29-15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечаются анемия, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, диарея, рвота, периферические отеки, повышение активности трансаминаз, ухудшение общего самочувствия (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, головокружение, головная боль, кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровотечение, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, гипотензия, гематома. Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 10.02.2014. Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. IMS Health MIDAS, Database: Monthly Sales July 2014.
2. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al; ROCKET AF Investigators. Xarelto versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:883-891. 3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361(12):1139-51. 4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. 2011. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011. 365:981-992. 5. Cappato R, Ezekowitz M.D., Klein A.L. et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. Eur Heart J. 6. Nelson WW, Song X, Coleman CI et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. Curr Med Res Opin. 2014 Jun 25:1-9. 7. Coleman CI, «Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence», Curr Med Res Opin. 2012 May;28(5):669-80. 8. Kreutz R., «A clinical and pharmacologic assessment of once-daily versus twice-daily dosing for rivaroxaban», J Thromb Thrombolysis. 2014 Aug;32(2):137-49.

НОАК — новые пероральные антикоагулянты.
*см. инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата Ксарелто®.

Ксарелто® — самый назначаемый новый пероральный антикоагулянт в мире¹

Доверие, основанное
на практике

1 таблетка Ксарелто® 1 раз в день:

- ◆ Безопасность Ксарелто® широко изучена у пациентов даже с высоким риском инсульта и кровотечений, в отличие от других НОАК^{2,3,4}
- ◆ 24-часовая высокоэффективная защита от инсульта, включая тех пациентов, которых обычно трудно лечить^{2,5}
- ◆ Высокая приверженность к терапии благодаря однократному приему^{6,7,8}
- ◆ Только у Ксарелто® есть специальная дозировка 15 мг для пациентов с нарушением функции почек^{2,3,4}

20 мг или 15 мг один раз в день*

ЗАО «БАЙЕР»
107113, Москва, 3-я Рубинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202.
www.bayerpharma.ru

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

Ривароксабан имеет двойной путь выведения, как через почки (33% в неизмененном виде), так и через ЖКТ. Используемая доза 20 мг не меняется у пациентов пожилого возраста, но при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <50 мл/мин/1,73 м² последнюю рекомендуется уменьшать до 15 мг в сутки. В исследование ROCKET AF [18] не включались больные, имевшие СКФ <30 мл/мин/1,73 м² и использование дозы 15 мг у таких больных возможно только на основании фармакологических данных. У больных с СКФ <15 мл/мин/1,73 м² прием ривароксана не показан или должен быть приостановлен.

Кроме того, по данным исследования ROCKET AF у больных с ФП была отмечена тенденция к снижению риска ИМ, в то время, как в исследовании RE-LY [19] с дабигатраном этексилатом этот эффект отсутствовал. Эти данные были также подтверждены результатами мета-анализа К-Н. Мак, с включением результатов 28 рандомизированных клинических исследований по ксимелатрану, дабигатрану, ривароксану и апиксабану с участием в общей сложности 138 948 пациентов [20].

Риск развития ИМ оказался достоверно выше в группах пациентов, получавших дабигатран (отношение рисков (ОР) 1,30; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,04-1,63; $p=0,021$) и достоверно ниже у пациентов, получавших ривароксабан (ОР 0,78; 95% ДИ 0,69-0,89; $p<0,001$).

В нашей клинике имеется большое количество длительных наблюдений за больными с клапанной формой ФП в процессе проведения антитромботической терапии. В качестве клинического примера приводим наблюдение за больным, имевшим очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного ОНМК и ОИМ, который в течение последних 7 лет находится на терапии ингибиторами Ха фактора.

Клинический пример

Больной Д., 1923 г.р. В 2007г лечился в стационаре с диагнозом: ИБС: стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктный и атеросклеротический кардиосклероз. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Постоянная форма МА. НК IIб ст. Гипертоническая болезнь III ст., АГ 2 ст., риск 4. ЦВБ: последствия ОНМК от 2003г. Варикозная болезнь нижних конечностей, флеботромбоз слева. Аденомэктомия. Нарушение толерантности к глюкозе.

При поступлении жалобы на одышку при ходьбе, слабость.

С 1970г колющие боли в области сердца при ходьбе и в состоянии относительного покоя, купирует валидом. АД не контролирует. АД макс 150/90, адаптирован к 120/70 мм рт.ст. В 2003г перенес ОНМК с хорошим восстановлением. В 2004г перенес ИМ,

после чего принимает тромбо-асс, периндоприл, фуросемид, верошпирон, изосорбид-5-мононитрат, лаппаканитина гидробромид. Более 30 лет склонность к синусовой брадикардии, но с отсутствием синкопальных состояний. От имплантации ЭКС решено воздержаться.

С 06.06.07 отметил учащение сердцебиений, перебои в работе сердца, с 09.06.07 ухудшение самочувствия в виде нарастания одышки. 14.06.07 в поликлинике на ЭКГ выявлена тахиформа МА, госпитализирован.

При поступлении состояние средней тяжести. Положение в постели с высоким изголовьем. Сознание ясное. Кожные покровы смуглые, обычной влажности, теплые, тургор снижен. Лимфоузлы не увеличены. Отеков нет. Варикозное расширение вен нижних конечностей. Цианоз губ. ЧДД 22 в мин. Дыхание жесткое, хрипов нет. Перкуторно расширение границ относительной сердечной тупости вправо на 1 см, влево на 4 см. Сердечные тоны аритмичные, приглушены, систолический шум на верхушке. ЧСС 107 в мин, Пульс неправильный 100 в мин, дефицит пульса 7. АД 130/80 мм рт.ст. Живот мягкий, б/б. Печень +5 см из под края реберной дуги, при пальпации незначительная болезненность. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

ЭКГ при поступлении: МА с ЧСС 130 в мин. Горизонтальное положение ЭОС. Отрицательные Т I, aVL, косонисходящая депрессия ST на 1 мм V5V6.

ЭКГ при выписке: МА, ЧСС 80 в мин. Горизонтальная ЭОС. Сохраняются отрицательные Т I, aVL, косонисходящая депрессия ST на 1 мм V5V6 — без динамики.

ЭхоКГ: КДР 72, КСР 60, ФВ 30%, ЛП 53, АО 36, АК 15, ПЖ 36, ТМЖП 14, ТЗС 8, МР II-III ст., ТР II ст., ЛР I ст., АРК — околостворчатая регургитация. Краевой фиброз аортальных створок, фиброз митрального клапана, пролабирование задней створки МК, дилатация камер сердца, умеренная гипертрофия ЛЖ, значительное снижение сократимости ЛЖ, легочная гипертензия.

Р-графия легких: Эмфизема, диффузный пневмосклероз, корни фиброзно уплотнены, синусы свободны, диафрагма обычно расположена, сердце расширено влево, аорта склерозирована.

ОАК: Нб 136, Эр. 4,41, лейкоц. 9,5, п/я 3, с/я 65, э 2, мон 10, лим 20, СОЭ 16 мм/ч.

Б/Х ан. крови: ОБ 89, Креатинин 104, Об. билирубин 16,8, ОХ 4,07, ХС-ЛПВП 1,17, ХС-ЛПНП 2,44, ТГ 1,01, АЛТ 19, АСТ 39, КФК 65, глюкоза 6,69, К 4,89, Na 142, гликозилированный гемоглобин 8,5%.

Глюкозо-толерантный тест: натощак 6,69, после нагрузки — 10,84 ммоль/л.

Коагулограмма: протромбин 94%, фибриноген 288.

Рекомендовано: наблюдение кардиолога, эндокринолога по м/ж, соблюдение диеты с ограниче-

нием потребления животных жиров, поваренной соли, углеводов. Прием лекарственных препаратов: моноприл 5 мг х 2 р/д, аспирин 100 мг х 1 р/д утром после еды, гипотиазид 6,25 мг утром, фуросемид 40 мг х 2 р/нед, верошпирон 50 мг после завтрака, беталок зок 100 мг утром, дигоксин ¼ таб. утром.

В связи с наличием постоянной формы МА аспирин был заменен на варфарин в дозе 5 мг в сутки ежедневно. На фоне проводимой терапии через 8 дней удалось достичь уровня МНО 2,2. В дальнейшем удерживать МНО в пределах терапевтического окна удавалось лишь в ≈40% случаев. Чаще наблюдалось снижение МНО <2,0, что требовало коррекции дозы варфарина. Реже отмечалось превышение значения 3,0, также требовавшее коррекции дозы. Такие колебания значения МНО, возможно, были связаны с изменениями в диете. При превышении МНО >3,0, а иногда и при значениях в пределах от 2,0 до 3,0, наблюдалось появление кратковременных носовых кровотечений.

В ноябре 2007г больной был включен в исследование ROCKET и, как оказалось в дальнейшем при “расслепплении”, был на терапии ривароксабаном. После окончания участия в программе больному была продолжена терапия ривароксабаном и в настоящее время длительность его приема у больного составляет почти 7 лет. За время применения препарата каких-либо тромботических осложнений у больного зарегистрировано не было. Прием ривароксана сопровождался хорошей переносимостью и не вызывал кровотечений любой локализации, в т.ч. носовых.

В настоящее время больной не работает, но ведет активный образ жизни. За последние 7 лет не требовалось повторных госпитализаций, не было клинических проявлений ухудшения мозгового или коронарного кровоснабжения. Его ЭКГ от 2009 и 2014гг представлены на рисунках 4 и 5. Результаты анализов от июня 2014г гемоглобин 132, лейкоциты 7,9 х 10⁹, тромбоциты 210 х 10⁹, АСТ 29 ед/л, АЛТ 20 ед/л, общий билирубин 8,9 мкмоль/л, креатинин 86 мкмоль/л, остальные показатели также в пределах нормы.

Литература

- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002 Dec 5; 347(23):1825-33.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001; 285: 2370-5.
- Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009; 373:155-66.
- Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med* 2000; 160: 967-73.
- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2006; 114:e257-354 & *Eur Heart J* 2006; 27: 1979-2030.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-67.
- Baker WL, Cios DA, Sander SD, et al. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm* 2009; 15: 244-52.
- Go AS, Hylek EM, Chang Y, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003; 290: 2685-92.
- Matchar DB. Do anticoagulation management services improve care? Implications of the Managing Anticoagulation Services Trial. *Card Electrophysiol Rev* 2003; 7: 379-81.
- McCormick D, Gurwitz JH, Goldberg RJ, et al. Prevalence and quality of warfarin use for patients with atrial fibrillation in the long-term care setting. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2458-63.
- Nichol MB, Knight TK, Dow T, et al. Quality of anticoagulation monitoring in nonvalvular atrial fibrillation patients: comparison of anticoagulation clinic versus usual care. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 62-70.
- Shen AY, Yao JF, Brar SS, et al. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 309-15.

Рис. 4. ЭКГ от 22.10.2009.

Рис. 5. ЭКГ от 27.06.2014.

Таким образом, данное наблюдение подтверждает, что применение новых оральных антикоагулянтов даже в столь пожилом возрасте и при наличии высокого сердечно-сосудистого риска на протяжении более 5 лет эффективно и безопасно предупреждает развитие тромбоэмболических осложнений. Появление новых препаратов для профилактики тромбоэмболических осложнений улучшает качество жизни и прогноз этих больных.

13. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: e25-e146.
14. Apenteg PN, Murrar ET, Holder R, et al, UK GARFIELD Investigators and GARFIELD Steering Committee. An international longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke (GARFIELD): the UK protocol. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2013, 13:31. DOI: 10.1186/1471-2261-13-31.
15. Patel MR, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2011; 365: 10: 883-91.
16. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1019-26.
17. Haas S, Bode C, Norrving B, et al. Practical guidance for using rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: balancing benefit and risk. *Vascular Heart and Risk Management* 2014; 10 101-14.
18. Patel MR, Kenneth MD, Mahaffey W, et al, ROCKET AF Steering Committee for the ROCKET AF Investigators Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
19. Stangier J. Dabigatran etexilate is now approved for clinical use in stroke prevention in atrial fibrillation in certain countries. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 285-95.
20. Mega JL, et al. "Rivaroxaban in Patients with Recent Acute Coronary Syndrome". *The New England Journal of Medicine*. 2012. 366(1): 9-19.

ИНФОРМАЦИЯ

**Министерство здравоохранения Самарской области
Самарский государственный медицинский университет
Российское кардиологическое общество
16-17 октября 2015 года, Самара**

**4-я Всероссийская конференция
ПРОТИВОРЕЧИЯ СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ:
СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ
3-й Форум молодых кардиологов**

Основные направления работы:

1. Фундаментальные исследования в кардиологии.
2. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.
3. Артериальная гипертония.
4. Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.
5. Острый коронарный синдром.
6. Тромбоэмболия легочной артерии.
7. Хроническая сердечная недостаточность.
8. Нарушения ритма сердца (медикаментозное и немедикаментозное лечение).
9. Интервенционная кардиология.
10. Высокотехнологичная медицинская помощь в кардиологии.
11. Детская кардиология и кардиохирургия.
12. Синкопы и проблемы вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии.
13. Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей.

Требования к оформлению тезисов:

- Тезисы подаются **ТОЛЬКО** на сайте конференции **www.samaracardio.ru** согласно указанным на сайте правилам.
- Подача тезисов открывается **01 апреля 2015 года**
- Дата окончания подачи тезисов **01 июля 2015 года**

Форма участия молодых кардиологов (до 35 лет) — представление результатов собственных исследований, клинических случаев, решение клинических задач

Требования к клиническим случаям:

Объем клинического случая: 500 слов. Структура случая: краткое описание клинической картины, диагностический поиск, назначенное лечение, исход, основной урок данного клинического случая.

Заявки на выступление направлять ответственному секретарю конференции

д.м.н. Дуплякову Дмитрию Викторовичу

Заявки принимаются до 01 июля 2015 года на e-mail:

**duplyakov@yahoo.com или
samaracardio@micепartner.ru**

Место проведения:

Самара, Отель "Холидей Инн" ул. А. Толстого 99

Языки конференции: русский и английский

Регистрационный взнос: бесплатно

Организационные вопросы: ООО "Майс-партнер",

Репина Анна Юрьевна

Тел./факс +7 (846) 273 36 10, e-mail: samaracardio@micепartner.ru