

## Современные подходы к профилактике инсульта и кровотечений у кардиологических больных

19 февраля 2013 г. в конференц-зале ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско НАМН Украины» состоялось заседание Киевского кардиологического общества на тему: «Фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность и антикоагулянтная терапия: родственные аспекты единой проблемы». Участниками заседания озвучены новые подходы к решению проблем, связанных с профилактикой инсульта и кровотечений у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью. В данной публикации освещены основные тезисы докладов, прозвучавших на заседании.



Профессор **Олег Сычов**, президент Ассоциации аритмологов Украины, руководитель отдела нарушений ритма сердца ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско НАМН Украины»,

посвятил свой доклад современным подходам к ведению больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Он напомнил, что уже спустя 2 года (вместо традиционных 5 лет) после внесения дополнений в Рекомендации Ассоциации кардиологов Украины по ведению больных с фибрилляцией и трепетанием предсердий (далее — Рекомендации) (2010) документ вновь пересмотрен в связи с новыми диагностическими и терапевтическими наработками европейских коллег.

Так, после принятия в 2006 г. в мировой кардиологии шкалы оценки степени риска инсульта (CHADS<sub>2</sub>) при ФП неклапанного генеза (основана на бальной системе: 2 балла соответствуют перенесенному инсульту/транзиторной ишемической атаке, 1 балл — наличию каждого из следующих критериев риска: застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст  $\geq 75$  лет, сахарный диабет; максимальное количество баллов — 6), ее подвергли критике из-за отсутствия общепринятых факторов риска (например инфаркт миокарда в анамнезе), свидетельствующих о наличии сосудистой патологии. Поэтому уже с 2010 г. Европейское кардиологическое сообщество (European Society of Cardiology) применяет расширенную шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (в 2 балла оценен возраст пациента  $\geq 75$  лет, в 1 балл — наличие заболеваний сосудов (в том числе инфаркта миокарда), возраст 65 лет–74 года, принадлежность к женскому полу; максимальное количество баллов — 9). Анализ результативности шкалы, проведенный в 2012 г. с участием 73,5 тыс. больных, показал прямую зависимость частоты возникновения инсульта от количества факторов риска. Так, при их отсутствии частота

инсульта составила 0,78%, при наличии 1 фактора — 2,1%/год. При 6–8 набранных по шкале баллах инсульт отмечен у каждого 5-го, 9 баллов — почти у каждого 4-го больного с ФП. Таким образом, авторы Европейских рекомендаций (2010) предлагают отказаться от использования категорий «низкий, средний и высокий риск» в связи с их недостаточным прогностическим значением, считая целесообразным рассматривать риск как постоянный. То есть рекомендации по применению антитромботической терапии должны основываться на наличии (отсутствии) факторов риска инсульта и тромбозомболических осложнений (ТЭО), а не искусственном разделении пациентов на указанные группы риска.

Кроме этого, по результатам недавнего проведенного анализа, протеинурия (хотя и не вошедшая в шкалу) имеет большое клиническое значение, поскольку повышает риск развития ТЭО на 54%. Риск инсульта повышается при расчетной скорости клубочковой фильтрации  $< 45$  мл/мин. Снижение клиренса креатинина на каждые 10 мл/мин повышает риск инсульта на 12%.

О. Сычов напомнил, что сегодня для оценки риска геморрагических осложнений у больных с ФП целесообразно использование шкалы HAS-BLED, согласно которой 1 баллу соответствует наличие артериальной гипертензии (систолическое артериальное давление  $> 160$  мм рт. ст.), нарушение функции почек или печени, инсульта, кровотечения, лабильного Международного нормализованного отношения (МНО), возраста  $\geq 65$  лет, применения некоторых лекарственных препаратов и определенного количества алкогольных напитков в неделю. Наличие  $> 3$  баллов по шкале указывает на высокий риск возникновения кровотечения, поэтому таким больным показаны регулярные обследования после начала антитромботической терапии антагонистами витамина К или ацетилсалициловой кислотой.

С началом использования шкалы HAS-BLED появилась возможность акцентировать внимание врача на модифицируемых факторах риска (артериальная гипертензия, лабильное МНО, применение лекарственных препаратов и алкогольных напитков), тем самым нацелив усилия пациента на снижение риска кровотечений.

До настоящего времени кардиологи сталкивались с проблемой мониторингования и поддержания МНО у пациентов с ФП, принимающих непрямой антикоагулянт варфарин. Докладчик подчеркнул, что возможность сохранения МНО в целевом диапазоне 2–3, безопасность и эффективность антагонистов витамина К зависят, в частности, от полиморфизма гена цитохрома P450 2C9 (CYP 2C9) и гена комплекса 1 эпиксидредуктазы витамина К (VKORC1). Генотипы CYP 2C9 и VKORC1 оказывают влияние на потребность в дозе варфарина, в то время как полиморфизм CYP 2C9 ассоциирован с риском возникновения кровотечения. Систематическое генотипирование обычно не требуется, поскольку характеризуется низкой эффективностью затрат у пациентов с неклапанной ФП, однако затраты могут быть оправданными у пациентов с высоким риском кровотечений, начинающих лечение антагонистами витамина К.

Применение варфарина также сопряжено с рядом других сложностей, а именно: взаимодействием с пищевыми продуктами, богатыми витамином К (зеленый чай, зеленые овощи и фрукты, грейпфрут и др.), лекарственными средствами (например амиодароном), частыми побочными реакциями. Это послужило основой для разработки новых антитромботических препаратов.

Уже в 2011 г. в украинских рекомендациях по профилактике ТЭО с целью профилактики инсульта у больных ФП подтверждена целесообразность применения ингибитора фактора свертывания крови Ха ривароксабана, особенно при отказе от терапии пероральными антикоагулянтами или при невозможности проведения терапии ими (например невозможность осуществлять мониторинг МНО). Масштабное клиническое исследование по изучению эффективности применения ривароксабана ROCKET AF, проведенное с участием  $> 14$  тыс. пациентов, 86% из которых имели  $\geq 3$  баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>, подтвердило достоверно более низкие уровни, по сравнению с приемом варфарина, смерти от сосудистых причин, геморрагического инсульта, нецеребральной эмболии и кровотечений, в том числе фатальных. При этом наблюдали снижение частоты внутричерепных кровоизлияний в том числе у пациентов

с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин (при дозе ривароксабана 15 мг/сут). Преимуществами последнего являются: режим применения 1 раз в сутки, высокая (100%) биодоступность, быстрое начало действия, прогнозируемая фармакокинетика и фармакодинамика, фиксированная доза, низкий потенциал взаимодействия с лекарственными средствами и пищевыми продуктами, отсутствие необходимости в проведении мониторинга.

О. Сычов акцентировал внимание на том, что в первые часы после приема ривароксабана возможно значительное увеличение МНО, однако это не имеет клинического значения и не является в данном случае фактом риска возникновения кровотечения. При клиренсе креатинина <30 мл/мин применение ривароксабана противопоказано. При его применении на фоне клиренса креатинина ≥50 мл/мин наблюдение пациента должно осуществляться каждые 6 мес, при 30–49 мл/мин — каждые 3 мес.

Новым подходом в Рекомендациях стало и то, что при восстановлении синусового ритма у гемодинамически стабильного пациента необходимо получение разрешения последнего на проведение плановой электрической кардиоверсии, которая желательна уже в первые 48 ч после развития ФП. Кроме этого, у лиц с отсутствующими структурными заболеваниями сердца появилась возможность самостоятельно восстановить сердечный ритм с помощью «таблетки в кармане» — пропafenона. Однако это может быть реализовано только после предварительной индивидуальной апробации данного антиаритмического препарата в условиях стационара: у 2 больных из 1000 могут присутствовать скрытые каналопатии, вызывающие под действием препарата смертельно опасные изменения проведения (трепетание предсердий, желудочковая тахикардия).

В завершение выступления он ознакомил присутствующих с последними рекомендациями Американской и Европейской кардиологических ассоциаций (HRS/EHRA/ECAS 2012) относительно показаний к проведению катетерной абляции и хирургическому лечению при ФП.



**Олег Жаринов**, профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, отмечая эволюцию стратификации рисков ТЭО у больных ФП (шкала CHA2DS2-VASc), диагностических методов (чреспищеводная электрокардиография), терапевтических средств (новые антитромботические препараты), высказал мнение о необходимости последовательного их внедрения в клиническую практику с учетом соответствующей адаптации.

Он напомнил, что риск возникновения инсульта при ФП возрастает в 4–5 раз,

независимо от ее форм (постоянная, пароксизмальная), клинической выраженности (выраженная, бессимптомная) и стратегии сохранения синусового ритма.

Сегодня во многочисленных клинических исследованиях подтверждено значительное снижение риска ТЭО при ФП на фоне применения антикоагулянтов. Например, следование стратегии восстановления и поддержания синусового ритма с применением варфарина снижает смертность от инсульта в 2 раза по сравнению с применением антикоагулянта (исследование AFFIRM). Поэтому, согласно последним Европейским рекомендациям (2012), антикоагулянтную терапию следует проводить уже при наличии 1 балла по шкале CHA2DS2-VASc. При этом предпочтение следует отдавать новым антикоагулянтам (ингибиторам фактора свертывания крови Ха либо прямым ингибиторам тромбина).

Как констатировал О. Жаринов, сегодня в украинской клинической практике существует серьезная проблема комплаенса в отношении приема варфарина. Значительная часть пациентов с пароксизмальной ФП отказываются от приема антикоагулянтов, либо прекращают его вскоре после восстановления ритма сердца. Согласно приведенным докладчиком статистическим данным, существует значительное несоответствие применения антикоагулянтов уровню риска ТЭО. Одной из причин этого является необходимость контроля МНО пациентами с ФП.

Один из путей решения данной проблемы состоит в применении ингибиторов фактора свертывания крови Ха. По мнению О. Жаринова, при наличии в терапевтическом арсенале новых пероральных антикоагулянтов украинским кардиологам необходимо их назначать, в первую очередь, больным с ФП с ≥2 баллов по шкале CHA2DS2-VASc. При этом дозу ривароксабана (15 или 20 мг/сут) следует корректировать с учетом риска кровотечений (шкала HAS-BLED).



Профессор **Леонид Воронков**, руководитель отдела сердечной недостаточности ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско НАМН Украины», акцентировал внимание на актуальности профилактики ТЭО у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Одним из синдромов, сопровождающих ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка, является клапанная ФП (в 10–50%). Сегодня в Украине >0,5 млн из 1,5 млн больных ХСН страдают ФП, что, по мнению докладчика, представляет глобальную проблему.

Кроме того, в недавнем европейском клиническом исследовании (2012) показано, что в 75% случаев ФП переходит в ХСН, тогда как последняя осложняется ФП в 25% случаев. При этом второй вариант имеет

худший прогноз: вследствие ТЭО риск смерти повышается на 40%.

Л. Воронков напомнил, что стратегия лечения больных ХСН с ФП остается неизменной и направлена на контроль частоты желудочковых сокращений либо восстановление/удержание синусового ритма, а также профилактику ТЭО. На первом этапе проводят лечение блокатором β-адренорецепторов, при его непереносимости — дигоксином, а при непереносимости последнего — амиодароном. При невозможности применения медикаментозных схем терапии рекомендована абляция атриовентрикулярного узла с одновременной имплантацией искусственного пейсмейкера. Докладчик акцентировал внимание на противопоказании к установке правожелудочкового одноканального стимулятора при ХСН, поскольку это способствует прогрессированию асинхронии сердца с дисфункцией левого желудочка.

Говоря о профилактике ТЭО, Л. Воронков отметил, что у больных ХСН с ФП риск возникновения инсульта значительно возрастает, поскольку у этого контингента, как правило, присутствует системный атеросклероз и механизмы тромбообразования запускают, помимо замедленного кровотока, такие факторы, как высокий уровень провоспалительных цитокинов, повышенная выработка ингибитора тканевого плазминогена и др.

В Рекомендациях 2012 г. по лечению ХСН с целью профилактики ТЭО рекомендовано применение пероральных антикоагулянтов, к которым, помимо варфарина, отнесены новые представители этого класса препаратов — прямые ингибиторы фактора свертывания крови Ха и прямые ингибиторы тромбина.

Применение варфарина у больных ХСН с ФП сопряжено с рядом сложностей, что, прежде всего, связано с механизмом действия непрямого антикоагулянта. В частности, наличие у данного контингента пациентов хронической венозной гипертензии приводит к венозному застою в печени, а при тяжелой ХСН — к гипоперфузии. Это ведет к нарушению синтеза гепатоцитами витамин К-зависимых факторов свертывания крови. Поэтому при применении у таких пациентов варфарина возможно неконтролируемое повышение уровня МНО с резким повышением риска кровотечения.

Выходом из сложившейся ситуации может быть применение в профилактике ТЭО у больных ХСН с ФП вышеупомянутых новых пероральных антикоагулянтов. Антитромботическое действие ривароксабана подтверждено как у больных ХСН с ФП и систолической дисфункцией левого желудочка, так и у пациентов с сохраненной его фракцией выброса.

Доклады выступавших вызвали активный интерес большой аудитории слушателей. Заседание сопровождалось многочисленными тематическими вопросами из клинической практики кардиологов и содержательными ответами докладчиков.

*Юлия Ермолова,  
фото Сергея Бека*