

КАРДИОЭМБОЛИЗМ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Н.А. Шостак

*Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва*

Контакты: Надежда Александровна Шостак nshostak44@mail.ru

В статье рассматриваются основные причины кардиоэмболических осложнений. Подчеркивается, что фибрилляция предсердий является главным фактором риска системного эмболизма. Приводятся основные подходы к оценке риска инсульта/системных эмболий и их профилактике с применением современных антикоагулянтов.

Ключевые слова: кардиоэмболизм, кардиогенные эмболии, ксарелто, антикоагулянты

CARDIAC EMBOLISM AND NEW POSSIBILITIES FOR PREVENTION OF THROMBOTIC EVENTS

N.A. Shostak

*Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Ministry of Health of Russia, Moscow*

The paper considers the main causes of cardiac embolic events. It is emphasized that atrial fibrillation is a major risk factor for systemic embolism. Main approaches to assessing the risk of stroke/systemic embolisms and their prevention using the currently available anticoagulants are given.

Key words: cardiac embolism, cardiogenic embolisms, Xarelto, anticoagulants

Введение

В последние годы реализуются перспективные стратегические направления по лечению больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Программа по совершенствованию медицинской помощи больным с инсультом на период с 2006 по 2015 г., принятая ВОЗ и Всемирной федерацией инсульта, стала отправной точкой для реализации Федеральной программы по профилактике, диагностике и лечению больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, в Российской Федерации [1]. Российская программа направлена на снижение смертности от сосудистых заболеваний, связанных с развитием инсультов и инфаркта миокарда, и предполагает создание современной системы лечения пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения и совершенствования существующей системы лечения больных с острым коронарным синдромом.

В России за последние 5 лет от болезней системы кровообращения умерли 6,4 млн человек, а заболеваемость и смертность от инсульта среди пациентов трудоспособного возраста увеличились за последние 10 лет более чем на 30 %. Кардиогенные эмболии являются причиной 15–30 % ишемических инсультов [2],

что еще раз подчеркивает необходимость создания региональных сосудистых центров, где обеспечивается мультидисциплинарный подход (прямое сотрудничество кардиолога и невролога) к лечению больных данной категории с применением высокотехнологичных методов обследования и терапии.

Этиология кардиоэмболизма

Причинами кардиогенных эмболий могут стать тромбы в полостях сердца, тромботические инфицированные или стерильные вегетации на эндокарде либо их фрагменты, поврежденные ткани клапанов сердца, фрагменты кальцинирующих поражений клапанов сердца, венозные тромбы при открытом овальном отверстии, а также фрагменты внутрисердечных опухолей и др. (рисунок).

Фибрилляция предсердий (ФП) – главный фактор риска предотвратимых инсультов. ФП является наиболее часто встречающимся нарушением ритма сердца (до 40 % среди всех случаев) [3]. В отличие от желудочковых аритмий, собственно ФП не является фатальным нарушением ритма, однако ее последствия часто бывают роковыми. Смертность среди пациентов с ФП приблизительно в 2 раза выше, чем у больных с синусовым ритмом, и за-

висит от степени тяжести основного заболевания сердца. Также известно, что в течение жизни инсульт переносят 30–35 % больных с нелеченой ФП, частота «немых» инфарктов мозга, выявленных при компьютерной томографии, у больных с ФП составляет 8–37 %.



Основные причины кардиогенных эмболий

Подходы к профилактике тромбозмембральных осложнений

Контроль симптомов аритмии и профилактика кардиоэмбральных осложнений при ФП являются абсолютно равнозначными в тактике лечения. По

Таблица 1. Схема назначения варфарина

1–2-й день	2 таблетки (5 мг) вечером однократно	
3-й день	Определить МНО. Взять анализ мочи по Нечипоренко	
	МНО < 1,5	Увеличить суточную дозу на 1/2 таблетки (МНО через 2 дня)
	МНО 1,5–2,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 таблетки (МНО через 2 дня)
	МНО 2,0–3,0	Суточную дозу не менять (МНО через 2 дня)
	МНО > 3,0	Уменьшить суточную дозу на 1/4 таблетки (МНО через 2 дня)
	МНО > 4,0	Пропустить 1 прием варфарина. Далее уменьшить дозу на 1/2 таблетки (МНО через 2 дня)
5-й день	Определить МНО. Взять анализ мочи по Нечипоренко. Алгоритм соответствует 3-му дню	

значимости исходов и прогноза концепция снижения риска инсульта в большей степени влияет на показатели смертности и инвалидизации.

Необходимость в активной антитромботической терапии не зависит от формы ФП (постоянная или пароксизмальная), частоты приступов или методов лечения и находится в прямой зависимости от факторов риска инсульта и системных эмболий. Для удобства и унификации подходов на сегодняшний день рекомендуется использовать шкалу CHA2DS2-VASc, в которой все факторы риска разделены на 2 большие группы [2]: 1) «большие» факторы риска (инсульт/транзиторная ишемическая атака или системная эмболия в анамнезе и возраст ≥ 75 лет), оцениваемые по 2 балла каждый; 2) «небольшие клинически значимые» факторы риска (сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сосудистое заболевание – инфаркт миокарда, атеросклеротическая бляшка в аорте, заболевание периферических артерий атеросклеротического генеза, возраст 65–74 года, женский пол), оцениваемые по 1 баллу. Риск инсульта и системных эмболий, требующий медикаментозной профилактики, зависит от суммы баллов по следующей шкале: 0 баллов – низкий риск; можно не проводить медикаментозную профилактику или назначить аспирин; 1 балл – умеренный риск; можно выбирать между назначением аспирина и оральных антикоагулянтов, но предпочтение следует отдать антикоагулянтам как более эффективным в предупреждении инсульта при не меньшей безопасности; 2 балла и более – высокий риск инсульта, необходим прием антикоагулянтов.

Долгое время основным средством для профилактики инсультов у пациентов с ФП были антагонисты витамина К, из которых предпочтение отдавалось производным кумарина (варфарин, аценокумарол) [2]. Изучению варфарина в сравнении с плацебо у больных с ФП был посвящен ряд клинических исследований: AFASAK, SPAF II, EAFT, BAATAF, в которых отмечалось достоверное снижение риска инсульта на 64 % по сравнению с плацебо, риска смерти – на 30 %. Однако существуют и определенные сложности, связанные с приемом варфарина: это высокая индивидуальная чувствительность и переносимость; вариабельность эффектов, связанная с генетической предрасположенностью, характером питания, сопутствующими заболеваниями и приемом медикаментов; узкий терапевтический диапазон; необходимость подбора дозы и постоянный контроль международного нормализованного отношения (МНО), а также приверженность пациента к лечению [2, 4–6]. Схема назначения варфарина (табл. 1) предписывает наличие насыщающей дозы в течение первых 2 дней (прием 2 таблеток – 5 мг вечером, однократно). На 3-й день необходимо определение уровня МНО, от которого зависит дальнейший выбор дозы препарата. Учитывая, что урогенитальный тракт – наиболее частая локализация

Таблица 2. Все нежелательные реакции, возникшие в период лечения Ксарелто® у пациентов, участвовавших в клинических исследованиях II фазы

Класс системы органов	Частые	Нечастые	Редкие
Кровотворная и лимфатическая система	Анемия	Тромбоцитемия	—
Сердечно-сосудистая система	Тахикардия	—	—
Пищеварительная система	Желудочно-кишечное кровотечение, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота	Сухость во рту	—
Системные нарушения	Лихорадка, периферические отеки, общая слабость, астения	Общее недомогание	—
Нарушения со стороны печени	—	Нарушение функции печени	Желтуха
Иммунная система	—	Аллергическая реакция, аллергический дерматит	—
Изменение лабораторных показателей	Повышение активности печеночных трансаминаз	Повышение концентрации билирубина, щелочной фосфатазы, липазы, амилазы	—
Костно-мышечная система	Боли в конечностях	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцы
Нервная система	Головокружение, головная боль, коллапс	Внутричерепные и внутричерепные кровоизлияния	—
Мочеполовая система	Кровотечение из уrogenитального тракта	Почечная недостаточность	—
Кожные покровы	Зуд, сыпь, экхимозы	Крапивница, кожные и подкожные кровоизлияния	—

кровотечений, во время подбора дозы варфарина целесообразно контролировать анализы мочи. В последующем уровень МНО оценивается 1 раз в месяц и должен находиться в пределах 2,0–3,0.

В профилактике инсульта аспирин по эффективности значительно уступает варфарину. Множество рандомизированных исследований продемонстрировало снижение относительного риска не более чем на 22–36 % [4–7].

Сегодня большие ожидания связаны с новыми прямыми пероральными антикоагулянтами. Первым из препаратов данной группы был зарегистрирован ксимелагатран — прямой ингибитор тромбина, который в дальнейшем был запрещен в связи с его высокой гепатотоксичностью. Следующим антикоагулянтом с аналогичным механизмом действия, рекомендуемым для лечения пациентов с ФП, стал дабигатран этексилат. Преимущества дабигатрана (пероральная форма выпуска, предсказуемая фармакодинамика и фармакокинетика, отсутствие необходимости в лабораторном контроле) и его более высокая эффективность в сравнении с варфарином в профилактике инсульта у пациентов с ФП были подтверждены результатами исследования RE-LY [8, 9].

Еще одним препаратом из группы прямых антикоагулянтов, имеющим схожие свойства с дабигатраном, но обладающим другим механизмом действия, является ривароксабан (Ксарелто®). Это специфиче-

ский высокоселективный ингибитор Ха-фактора, который характеризуется высокой биодоступностью при приеме внутрь. Ксарелто® ингибирует как свободный, так и связанный с фибрином Ха-фактор. Кроме того, он подавляет образование новых молекул тромбина — фермента, способствующего формированию сгустков крови и развитию в дальнейшем тромбообразования [2].

Препарат также обладает предсказуемой фармакодинамикой и фармакокинетикой. Ксарелто® характеризуется высокой степенью абсорбции, что обуславливает быстрое начало действия, максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 2–4 ч после приема внутрь. В организме человека большая часть ривароксабана (92–95 %) связывается с белками плазмы, преимущественно с сывороточными альбуминами. Показана высокая абсолютная биодоступность препарата при приеме в дозе 10 мг/сут (80–100 %). Также установлено дозозависимое влияние ривароксабана на протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время. В период лечения Ксарелто® мониторинг параметров свертывания крови не требуется. По результатам исследований доказано, что препарат обладает высоким «терапевтическим окном»: широкий интервал доз между возникновением антикоагулянтного эффекта и развитием риска кровотечения [10].

Ксарелто® выпускается в виде двояковыпуклых покрытых пленочной оболочкой таблеток розово-коричневого цвета по 15 и 20 мг для приема внутрь. Показанием к назначению препарата в данных дозировках является профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП неклапанного происхождения. Противопоказания к приему Ксарелто® — повышенная чувствительность к ривароксабану и вспомогательным компонентам препарата, клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное, желудочно-кишечное), заболевания печени, протекающие с коагулопатией, врожденный дефицит лактазы и непереносимость лактозы, беременность и период лактации. Ксарелто® не рекомендуется назначать детям и подросткам из-за недостаточного числа данных о его безопасности и эффективности у данной группы больных. Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с повышенным риском развития кровотечения, при приеме противогрибковых лекарственных средств азоловой группы или ингибиторов протеазы вируса иммунодефицита человека, при выраженном нарушении функции печени или почек. Клинические данные об использовании ривароксабана у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 15 мл/мин) и/или печеночной недостаточностью (класс С по Чайлду—Пью) отсутствуют, в связи с чем прием ривароксабана у данной категории больных не рекомендуется [10, 11].

Ксарелто® принимается внутрь по 15 или 20 мг в зависимости от приема пищи. Рекомендуемая суточная доза составляет 20 мг и не требует корректировки в зависимости от возраста, пола, массы тела или этнической принадлежности больного. Для пациентов с умеренно нарушенной функцией почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) необходимо снижение дозы до 15 мг/сут. Имеются ограниченные клинические данные, полученные для больных со среднетяжелой печеночной недостаточностью, которые указывают на значимое усиление фармакологической активности препарата. В связи с этим у данной группы пациентов рекомендуется назначение минимально эффективных доз ривароксабана — 15 мг [11]. В случае решения вопроса о переводе пациента с антагонистов витамина К (например, варфарина) на Ксарелто® необходимо определить МНО: при МНО ≤ 3 лечение антагонистами витамина К следует прекратить и назначить Ксарелто®.

Важной новостью последнего времени является расширение показаний к назначению ривароксабана. С 19 августа 2013 г. в нашей стране он зарегистрирован как препарат для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактики рецидивов венозных тромбозов/тромбоэмболий. Однако при лечении острого ТГВ или ТЭЛА рекомендуется начальная доза 15 мг 2 раза

в день в течение первых 3 нед с последующим переходом на поддерживающую дозу 20 мг 1 раз в день.

Безопасность и эффективность Ксарелто® в сравнении с варфарином при назначении пациентам с ФП неклапанного происхождения оценивались в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ROCKET AF, в котором принимали участие и сотрудники нашей кафедры. Доказано статистически значимое снижение частоты инсульта и системной эмболии на фоне приема Ксарелто®, кроме того, отмечен более низкий риск развития тяжелых и жизнеугрожающих кровотечений по отношению к группе больных, принимавших варфарин. Тем не менее, учитывая механизм действия ривароксабана, его прием может сопровождаться риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. При применении Ксарелто® регистрировались и такие известные осложнения, вторичные по отношению к тяжелым кровотечениям, как компартмент-синдром и почечная недостаточность вследствие гипоперфузии [12, 13]. Таким образом, следует учитывать возможность кровотечения при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты.

Обобщенные данные о частоте нежелательных реакций, зарегистрированных для Ксарелто® [11–13], приведены в табл. 2. В группах, разделенных по частоте встречаемости, нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их тяжести следующим образом: частые: 1–10 %; нечастые: 0,1–1 %; редкие: 0,01–0,1 %; очень редкие: < 0,01 %.

Специфического антидота для лечения кровотечения у пациентов, которым назначен Ксарелто®, нет. Поэтому при передозировке препарата рассматривают возможность применения активированного угля для уменьшения всасывания активного вещества. Так как ривароксабан связывается с белками плазмы крови, элиминация его из организма с помощью гемодиализа является нецелесообразной.

Как и со всеми антикоагулянтами, с осторожностью следует назначать нестероидные противовоспалительные препараты, аспирин и ингибиторы агрегации тромбоцитов в сочетании с ривароксабаном, поскольку механизм их действия предрасполагает к повышению риска кровотечения [11–13].

Заключение

Таким образом, ривароксабан является доказанной альтернативой варфарину у пациентов с ФП неклапанного происхождения и различной степенью риска развития инсульта. На сегодняшний день Ксарелто® одобрен более чем в 100 странах и является наиболее изученным прямым ингибитором Ха-фактора в мире. Расширение показаний к его применению, процитированное выше, оптимизирует ведение больных с тромбоэмболизмом различного генеза.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Приказ Минздрава России № 918н от 15 ноября 2012 г. <https://www.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/orders/1372>.
2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012. http://www.scardio.ru/content/Guidelines/Rekomendations_fibrillyacia_predserdii_2012.pdf.
3. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2006;27(16):1979–2030.
4. Gullov A.L., Koefoed B.G., Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. *Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation. Arch Intern Med* 1999;159(12):1322–8.
5. Shivkumar K., Jafri S.M., Gheorghiade M. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: a review of randomized trials with special reference to the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II (SPAF II) Trial. *Prog Cardiovasc Dis* 1996;38(4):337–42.
6. Ariesen M.J., Algra A., Koudstaal P.J. et al. Risk of intracerebral hemorrhage in patients with arterial versus cardiac origin of cerebral ischemia on aspirin or placebo: analysis of individual patient data from 9 trials. *Stroke* 2004;35(3):710–4.
7. Singer D.E., Hughes R.A., Gress D.R. et al. The effect of aspirin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: The BAATAF Study. *Am Heart J* 1992;124(6):1567–73.
8. Ferreira J., Ezekowitz M.D., Connolly S.J. et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and symptomatic heart failure: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Eur J Heart Fail* 2013;15(9):1053–61.
9. Hori M., Matsumoto M., Tanahashi N. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Japanese Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in Relation to the CHADS2 Score: A Subgroup Analysis of the J-ROCKET AF Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;pii: S1052-3057(13)00287-5.
10. Kubitzka D., Becka M., Voith B. et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78(4):412–21.
11. Xarelto Summary of Product Characteristics – EU. Available from: http://www.xarelto.com/html/downloads/congress-materials/Xarelto_SPC_Nov_2012.pdf.
12. Deitelzweig S., Amin A., Jing Y. et al. Medical costs in the US of clinical events associated with oral anticoagulant (OAC) use compared to warfarin among non-valvular atrial fibrillation patients ≥ 75 and < 75 years of age, based on the ARISTOTLE, RE-LY, and ROCKET-AF trials. *J Med Econ* 2013;16(9):1163–8.
13. Kubitzka D., Becka M., Mueck W., Zuehlsdorf M. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor – are not affected by aspirin. *J Clin Pharmacol* 2006;46(9):981–90.