

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Н.Ю. КИРКИНА, Е.М. ЦУКАНОВА

Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

Освещено применение новых оральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий (ФП), а также способность препаратов данной группы снижать риск тромбоэмболических осложнений после ФП. В настоящее время как в России так и за рубежом распространена стратегия профилактики инсульта с использованием варфарина, однако его применение нередко вызывают ряд побочных реакций, в связи с этим в клиническую практику все чаще внедряется применение новых оральных антикоагулянтов. В данной статье освещены результаты их использования в терапии тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: Фибрилляция предсердий, варфарин, новые оральные антикоагулянты, тромбоэмболические осложнения.

Актуальность проблемы

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в общей популяции составляет 1–2 % и этот показатель, вероятно, увеличится в ближайшие 50 лет [Stewart и др. 2001, Go и др. 2001]. Распространенность ФП увеличивается с возрастом — от 0,5 % в возрасте 40–50 лет до 5–15 % в возрасте 80 лет [Miyasaka и др. 2006, Heeringa и др. 2006, Naccarelli и др. 2009]. Риск развития ФП на протяжении жизни составляет около 25 % в возрасте после 40 лет [Lloyd-Jones и др. 2004]. ФП ассоциируется с увеличением смертности, частоты инсульта и других тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности и госпитализаций, ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки и дисфункцией левого желудочка.

Одним из первых симптомов ФП могут быть тромбоэмболические осложнения. Чаще всего наблюдаются ишемический инсульт и инфаркт миокарда, реже — тромбоэмболия легочной артерии и ишемические повреждения внутренних органов и конечностей. Наиболее часто из тромбоэмболических осложнений выявляются ишемические инсульты и тромбоэмболии легочной артерии. По данным Фрамингемского исследования, количество ишемических инсультов у пациентов с ФП возрастает приблизительно в пять раз [1]. По данным Halperien J.L. et al. (1995), 15–20 % случаев развития ишемического инсульта обусловлены наличием у больных ФП. В свою очередь, фоном для развития «немых» инфарктов мозга у 15 % пациентов также становится ФП [2]. В исследовании SPINAF показано, что около

15 % неврологически асимптомных пациентов имели подтвержденный один или несколько немых мозговых инфарктов, а уже перенесенный инсульт увеличивал риск повторного инсульта на 12 % в год [2]. Относительный риск развития сосудистых нарушений при ФП составляет в среднем 1,5 % в возрасте 50–59 лет и возрастает до 30 % в возрасте 80–89 лет [1]. Увеличение количества тромботических событий резко возрастает через 48 ч от начала ФП. По данным крупных эпидемиологических исследований, наличие ФП в анамнезе повышает относительный риск инсульта в 6–18 раз по сравнению с пациентами, не имеющими ФП [3]. В частности, нарушение мозгового кровообращения эмболического генеза ежегодно возникает у 5–6 % больных с постоянной ФП.

Для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий на протяжении десятилетий оставалось стандартом применение группы антагонистов витамина К, к которым относится оральная антикоагулянт варфарин.

Однако анализ отечественной и зарубежной литературы по профилактике тромбоэмболических осложнений ФП на современном этапе показывает, что наиболее распространенная стратегия профилактики инсульта с использованием варфарина как в России, так и за рубежом далека от желаемой. Предлагаемые меры по ее усовершенствованию далеко не всегда могут реализовываться в клинической практике. Важной задачей становится внедрение новых антикоагулянтов, не уступающих по эффективности варфарину, но более удобных в применении, таких как ривароксабан, дабигатран, апиксабан [4].

Профилактика инсульта у больных с фибрилляцией предсердий

К моменту обновления рекомендаций (лето 2013) опубликованы результаты трех рандомизированных исследований, в которых эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов в отношении профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у больных с ФП сравнивалась с эффективностью варфарина. В них изучены три новых антикоагулянта: ривароксабан, дабигатран, апиксабан. Во всех трех исследованиях НПОАК продемонстрирована как минимум сравнимая с варфарином эффективность в отношении профилактики инсульта и артериальных тромбоэмболий, преимущество в безопасности в виде снижения риска геморрагического инсульта, а также снижению смертности. Тем не менее, в результатах каждого исследования имеются особенности, которые помогут врачу выбрать оптимальный антикоагулянт для конкретного пациента с ФП [14].

Эффективность апиксабана в профилактике инсульта у пациентов с неклапанной ФП была продемонстрирована в субанализе [5] исследования ARISTOTLE.

Исследование ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) [6] включало 18 201 пациента с неклапанной ФП и, как минимум, одним дополнительным фактором риска инсульта. Пациенты были рандомизированы в группу апиксабана (в дозе 5 мг 2 р/д) или варфарина (целевое МНО 2,0–3,0). Исследователи обнаружили, что апиксабан не только не менее эффективен, чем варфарин, но и превосходил его, снижая риск инсульта или системной эмболии на 21 % и риск больших кровотечений на 31 %. Количество геморрагических инсультов и внутричерепных кровоизлияний, на фоне терапии апиксабаном было значительно ниже, чем в группе варфарина. Частота желудочно-кишечных кровотечений в обеих группах пациентов была одинаковой.

Эффективность апиксабана в профилактике инсульта у пациентов с неклапанной ФП и сниженной функцией почек была также продемонстрирована в субанализе [5] исследования ARISTOTLE. У 7 518 пациентов, включенных в это исследование, расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) превышала 80 мл/мин, у 7 587 — составляла 50–80 мл/мин, а у 3 017 — была менее 50 мл/мин. Частота кровотечений была выше у пациентов с нарушенной функцией почек (≤ 80 мл/мин).

Апиксабан превосходил варфарин по эффективности в профилактике инсульта/системных

эмболий и смерти независимо от функции почек. Частота больших кровотечений в группе апиксабана была ниже, чем в группе варфарина у пациентов с любыми значениями СКФ.

Особенно актуален анализ смертности. Апиксабан первым из новых пероральных антикоагулянтов показал значимое уменьшение риска смерти от всех причин в сравнении с варфарином (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,80–0,99; $p=0,047$).

Еще одним важным исследованием было исследование RE-LY, где изучалась эффективность применения дабигатрана у пациентов с ФП.

В исследовании RE-LY [7,8], дабигатран в дозе 150 мг два раза в день снижал риск инсульта и системной эмболии на 35 % по сравнению с варфарином, в то время как риск крупных кровотечений значимо не различался. Дабигатран в дозе 110 мг два раза в день не уступал варфарину в профилактике инсульта и системной эмболии, снижая риск крупных кровотечений на 20 %. Обе дозы дабигатрана значительно снижали риск геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния. Дабигатран в дозе 150 мг два раза в день статистически значимо снижал риск ишемического инсульта на 24 % и смерти от сосудистых причин на 12 %, при этом риск желудочно-кишечного кровотечения увеличивался на 50 % по сравнению с варфарином.

Частота смерти от всех причин имела тенденцию к снижению в группе дабигатран-150 и составила в группах дабигатран-110/дабигатран-150/варфарин 3,75/3,64/4,13 % в год, соответственно. Среди побочных явлений у получавших дабигатран чаще встречалась диспепсия [14].

Ривароксабан (Ксарелто)

Препарат с другим механизмом антитромботического действия изучался в исследовании ROCKET AF [9] (Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) — проспективное рандомизированное двойное слепое, с двойным плацебо, с параллельными группами, сравнительное исследование по оценке прямого перорального ингибитора тромбина ривароксабана 20 мг в сравнении с варфарином в индивидуально подобранной дозе.

1 280 пациентов с ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений были рандомизированы в группы ривароксабана и варфарина, при этом доля пациентов с инсультом в анамнезе было существенно выше (54 %), чем в основном исследовании (34 %).

Ривароксабан назначался в дозе — 15 мг один р/д или 10 мг для пациентов с умеренной почечной недостаточностью при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин. Длительность наблюдения составила 1,4 лет.

Данное исследование показало, что лечение ривароксабаном сопровождалось дополнительным снижением риска инсульта и системных тромбоемболий на 51% по сравнению с применением варфарина. Снижение риска первичной конечной точки было в основном обусловлено уменьшением частоты ишемического инсульта — 0,80 % в группе ривароксабана. В результате снижение риска ишемического инсульта в группе ривароксабана составило 60 %. Значимых различий в отношении развития инфаркта миокарда, смерти от сосудистых и других причин между группами

выявлено не было. Доля времени, в течение которого МНО находилось в целевом диапазоне 2–3, составила в целом 66 %, что указывало на адекватность антикоагуляции при лечении варфарином.

Принципы выбора между антагонистами витамина К и НОАК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий находятся на стадии активного обсуждения [10] (табл. 1). Также в литературе появляются подходы к персонализированному выбору между новыми оральными антикоагулянтами в соответствии с профилем пациента и особенностями конкретного препарата [11] (рис. 1).

Возможный подход к выбору между новыми оральными антикоагулянтами, основанный на характеристиках пациента в отсутствие прямых сравнений между препаратами [11].

Таблица 1

Сравнение варфарина и НПОАК

Выбор в пользу варфарина	Выбор в пользу НПОАК
Стабильное и хорошо контролируемое МНО	Предшествующий прием с плохим контролем МНО
Клиренс креатинина < 30 мл/мин	Нормальная почечная функция или средние ее нарушения
Низкая стоимость лекарства является для пациента критической	Стоимость не является определяющим фактором для пациента
Хорошая приверженность	Отсутствие возможности рутинного мониторинга МНО
Сопутствующая терапия ингибиторами или индукторами CYP3A4 и P-gp	Необходимость в быстром начале действия
	Носительство аллелей генов CYP2C9*2, CYP2C9*3 и A по VCORC1, изменяющих чувствительность к варфарину
	Предпочтения пациента

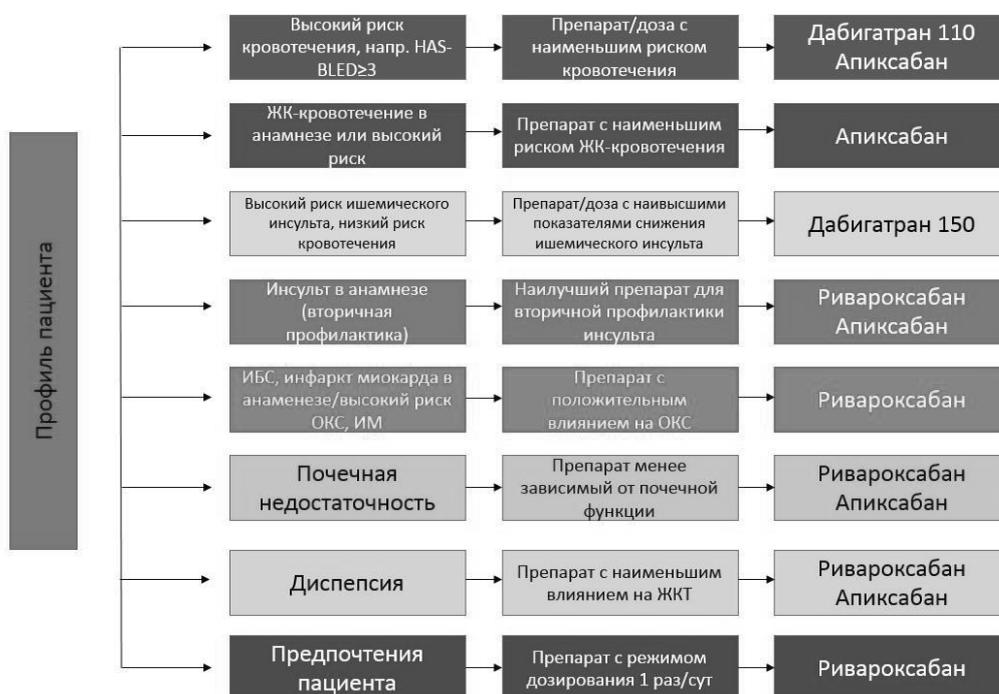


Рисунок 1

Выбор между новыми оральными антикоагулянтами, основанный на характеристиках пациента

Еще одним большим плюсом в использовании НПОАК является то, что не требуется рутинный контроль показателей свертывающей системы крови. Никакие изменения лабораторных показателей, отражающие состояние свертывающей системы крови, не должны влиять на дозировки и режим приема НПОАК. Однако в некоторых экстренных ситуациях (массивное кровотечение, срочная операция) может потребоваться количественная оценка содержания препарата в плазме крови выраженность его антикоагулянтного эффекта. В табл. 2 представлены изменения наиболее часто используемых лабораторных показателей, отражающих состояние свертывающей системы крови на фоне приема различных НПОАК [14].

Таким образом, новые антикоагулянты обладают сходной или большей эффективностью по

сравнению с варфарином. С другой стороны, они имеют значительно более благоприятный профиль безопасности и могут успешно применяться у пациентов с повышенным риском кровотечений и/или трудностями с постоянным контролем МНО, например, в амбулаторной практик. Но несмотря на все это, по-прежнему остаются и неизученные вопросы в их применении, что значительно уменьшает их использование:

1. Результаты метаанализа 7 исследований новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабан, апиксабан, дабигатран) при ОКС [11], включившем 31 286 пациентов, позволили A.V.Hernandez [12] сделать вывод, что «для новых оральных антикоагулянтов в современном лечении острых коронарных синдромов места нет», поскольку использование антикоагулянтов нового поколения для приёма внутрь у пациентов, получающих антитромбоцитарную терапию после ОКС, ассоциировалось с увеличением крупных кровотечений.

Таблица 2

Оценка лабораторных показателей свертывающей системы крови на фоне приема НПОАК

Показатель	дабигатран	ривароксабан	Апиксабан
Пиковая концентрация в плазме крови	2 часа после приема	2–4 часа после приема	1-4 часа после приема
Длительность эффективной концентрации в плазме крови	12–24 часа после приема	16–24 часа после приема.	12–24 часа после приема.
Протромбиновое время	Не может применяться	Увеличено: может указывать на повышенный риск кровотечений.	Не может применяться
МНО	Не может применяться	Не может применяться	Не может применяться
АЧТВ	>2-х кратное превышение верхней границы нормы на протяжении периода эффективной концентрации в плазме крови: повышенный риск кровотечений.	Не может применяться	Не может применяться
Тромбиновое время в разведении	>200 нм/мл или >65 сек. На протяжении периода эффективной концентрации в плазме крови: повышенный риск кровотечений.	Не может применяться	Не может применяться
Тест анти-Ха активности с помощью хромогенных субстратов	Не может применяться	Количественное определение: данные о числовом значении границ, отражающих повышенный риск кровотечения или тромбоза отсутствуют	Количественное определение: данные о числовом значении границ, отражающих повышенный риск кровотечения или тромбоза отсутствуют.
Экариновое время свертывания	>3-х кратное превышение верхней границы нормы на протяжении периода эффективной концентрации в плазме крови: повышенный риск кровотечений.	Не оценивалось	Не оценивалось

2. В настоящее время нет данных проспективных рандомизированных исследований об использовании новых антикоагулянтов у пациентов с ОКС, принимающих дезагреганты (прасугрел или тикагрелор), у имеющих показания к длительному приёму антикоагулянтов (онкологическая патология, митральный стеноз, перенесенный инсульт без ФП). Komocsi A. [13] предположил, что в определенной подгруппе пациентов с ОКС, например, при наличии ФП, новые пероральные антикоагулянты могут быть полезны, имея в виду, что эти пациенты были исключены из данного мета-анализа, в то время как их количество составило около 9–11 % всех пациентов с ОКС.

3. Препятствием к широкому использованию новых препаратов также является их стоимость, отсутствие специфического антидота, ограниченность клинического опыта использования. Также остаётся актуальным вопрос о возможности их применения у очень пожилых пациентов (низкая приверженность к терапии, сопутствующая патология и т.д.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Фибрилляция предсердий как независимый фактор риска развития инсульта: исследование Фремингема // Инсульт. — 1991. — Vol. 22. — С. 983–988.
2. Ezekowitz M.D., James K.E., Nazarian S.M. и другие. Немой церебральный инфаркт у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Профилактика инсульта в исследованиях неклапанной фибрилляции предсердий /1995. — Vol. 92. — С. 2178–2182.
3. Gorin L., Fauchier L., Nonin E. et al. Анти тромботическое лечение и риск смерти от инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий и оценка CHADS2 1 // Тромб. Наемост. — 2010. — Vol. 103. — С. 683–685.
4. Сторожаков Г.И., Борисов С.Н., Гендлин Г.Е., Мелехов А.В. Применение пероральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы и новые возможности. Журнал Архив Внутренней медицины. 2013. N10/ С. 29–33.
5. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Эффективность апиксабана по сравнению с варфарином в соотношении почечной функции у пациентов с фибрилляцией предсердий: результаты исследования ARISTOTLE. С. 98–171.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ; ARISTOTLE. Апиксабан против варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий. С- 981–992.
7. Connolly S.J. [и др.]. Дабигатран против варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий. // Журнал Новой Англии медицины. 2009. № 12 (361). С. 51–785.
8. Connolly S.J. [и др.]. Недавно выявленные события в исследовании RE-LY. // Новый Англия журнал медицины. 2010. № 19 (363). С. 6–176.
9. Gong I.Y., Kim R..В. Важность фармакокинетического профиля и изменчивости как детерминанты дозы и реакции на дабигатран, ривароксабан и апиксабан. //Канадский журнал кардиологии. 2013. № 7 (29). С. 24–33.
10. Савельева И., Камм А.Ю. Практические пособие для использования новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий. // Клиническая кардиология. 2014. № 1 (37). С. 32–47.
11. Komochi A., Vorobchuk A., Kel D., Aradi D. Использование пероральных антикоагулянтов нового поколения у пациентов, получающих антиагрегантную терапию после острого коронарного синдрома. Arch Intern Med 2012; С. 28–41.
12. HernandezAV. No place for novel oral anticoagulants in current treatment of acute coronary syndromes. Arch Intern Med 2012;172(20):1546–7
13. Nainggolan L. No place for new anticoagulants in ACS, says new review. Available at: <http://www.theheart.org/article/1450951.do>. Date of access 18/04/2013.
14. Клинические рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Российское кардиологическое общество. Сулимов В.А. Москва, 2012. С. 21–36.

THE USE OF ORAL ANTICOAGULANTS IN ATRIAL FIBRILLATION

N.YU. KIRKINA, E.M. TSUKANOVA

The review highlights the use of new oral anticoagulants in atrial fibrillation (AF), and the ability of this group to reduce the risk of thromboembolic complications after AF. Currently, both in Russia and abroad, the strategy of stroke prevention with the use of warfarin is widespread, but its use often causes a number of adverse reactions, therefore, the use of new oral anticoagulants is increasingly introduced into clinical practice. This article highlights the results of their use in the therapy of thromboembolic complications.

Keywords: Atrial fibrillation, warfarin, new oral anticoagulants, thromboembolic complications.