

Выбор антикоагулянта для длительной профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий и коморбидностью

По материалам VI научно-практической конференции Ассоциации аритмологов Украины (19-20 мая, г. Киев)

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из самых распространенных нарушений ритма. ФП является независимым фактором пятикратного увеличения риска возникновения ишемического инсульта по механизму кардиоартериальной тромбоэмболии. Большинству пациентов с ФП показана длительная антикоагулянтная терапия для профилактики ишемического инсульта. Однако в реалиях клинической практики пациенты с ФП, как правило, имеют сопутствующие заболевания, которые могут влиять и даже ограничивать выбор как антиаритмических препаратов, так и оральных антикоагулянтов.

Сопредседатель Ассоциации аритмологов Украины, руководитель отдела нарушений ритма сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев в содержательной лекции осветил вопросы выбора терапии для пациентов с ФП и коморбидностью.



Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП (Paulus Kirchhof et al., 2016) у пациентов с клапанной ФП при наличии искусственных клапанов сердца или митрального стеноза средней и тяжелой степени тя-

жести единственным одобренным препаратом для профилактики инсульта является варфарин. Доказательства эффективности антитромбоцитарной монотерапии в предотвращении инсульта при ФП очень ограничены. Доказано, что лечение антагонистами витамина К является более эффективным в профилактике инсульта, систем- ной эмболии, инфаркта миокарда и сосудистой

смерти по сравнению с двойной антитромбоцитарной терапией (ацетилсалициловая кислота + клопидогрель).

Таким образом, антитромбоцитарная терапия не может быть рекомендована для профилактики инсульта у пациентов с ФП.

У пациентов с ФП и риском развития инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 баллов препаратами выбора являются новые оральные антикоагулянты (НОАК) или варфарин. При сумме баллов 1 назначение оральные антикоагулянтов может быть рассмотрено (Paulus Kirchhof et al., 2016).

В Украине доступны три препарата класса НОАК: прямые ингибиторы фактора свертывания Ха – ривароксабан и апиксабан, а также прямой ингибитор тромбина – дабигатран.

В трех основных исследованиях НОАК для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП (ROCKET-AF, RE-LY, ARISTOTLE) препаратом сравнения служил варфарин, а в исследовании AVERROES апиксабан сравнивали с ацетилсалициловой кислотой. Ривароксабан, дабигатран и апиксабан не уступали варфарину по эффективности в предотвращении инсультов, но значительно реже вызывали опасные кровотечения,

в первую очередь – внутричерепные кровоизлияния и геморрагические инсульты (C. T. Ruff, 2014).

Кроме того, апиксабан в исследовании AVERROES продемонстрировал значительное превосходство над АСК в отношении снижения риска инсультов и тромбоэмболий (на 55%) без повышения риска больших кровотечений, в связи с чем исследование было досрочно остановлено.

Прямых сравнительных исследований НОАК не проводилось, поэтому мы не можем утверждать, что какой-либо препарат данного класса безопаснее или эффективнее остальных. Можно говорить только о тех преимуществах, которые были показаны для каждого из препаратов в исследованиях у определенных категорий пациентов.

Апиксабан в исследовании ARISTOTLE у пациентов с ФП продемонстрировал достоверные преимущества перед варфарином в снижении риска инсульта и системных эмболий на 21% ($p=0,01$), а также частоты крупных кровотечений на 31% ($p<0,001$). Кроме того, для апиксабана получены уникальные данные о снижении смертности от всех причин на 11% ($p=0,047$) (C. B. Granger et al., 2011).

Эти результаты очень важны, особенно учитывая, что участники исследования ARISTOTLE имели ряд сопутствующих заболеваний: инфаркт миокарда в анамнезе был у 14,5% больных группы апиксабана, перенесенный инсульт или системная эмболия – у 19,2%, сахарный диабет – у 25%, артериальная гипертензия – у 87%, сердечная недостаточность – у 35,5% пациентов.

Необходимо помнить, что НОАК – это разные молекулы с разными параметрами фармакокинетики. Существенные различия в путях метаболизма и выведения имеют значение при выборе антикоагулянта для пациентов с сопутствующими заболеваниями, нарушающими функцию почек или печени. Нарушенная функция почек способствует повышению концентрации антикоагулянта в плазме крови и, соответственно, повышает риск развития кровотечений. Дабигатран выводится из организма почками на 80%, ривароксабан – на 35%, апиксабан с показателем 27% характеризуется наименьшей зависимостью от почечного пути экскреции. У пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин нельзя применять дабигатран, а следует отдавать предпочтение препаратам с альтернативными путями выведения – ривароксабану и апиксабану. Благодаря нескольким путям метаболизации и элиминации (почками, с участием ферментов системы цитохрома CYP450 в печени, путем секреции в кишечник) апиксабан эффективно выводится из организма при нарушении одного из путей.

Целью субанализа исследования ARISTOTLE была оценка эффективности и безопасности апиксабана в сравнении с варфарином у пациентов с ФП в зависимости от функции почек. В исследование ARISTOTLE было включено 222 больных со сниженной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации ≤ 30 мл/мин). Из них у тех пациентов, у которых применяли апиксабан, по сравнению с принимавшими варфарин, риск возникновения инсульта и системных тромбоэмболий уменьшался на 71% (относительный риск 0,29; 95% доверительный интервал 0,08–1,07), а риск развития больших кровотечений – на 65% (ОР 0,35; 95% ДИ 0,14–0,86) (Hohnloser et al., 2012).

Снижение дозы апиксабана – с 5 мг до 2,5 мг два раза в сутки рекомендовано пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) и больным с уров-

нем сывороточного креатинина ≥ 133 мкмоль/л) в сочетании с такими факторами, как возраст старше 80 лет или масса тела <60 кг.

Запомнить эти критерии помогает правило «ABC»: Age (возраст), Body mass (масса тела), Creatinine (креатинин в сыворотке крови).

Известно, что, с одной стороны, с возрастом увеличивается количество и тяжесть сопутствующих заболеваний. У пациентов пожилого и старческого возраста наблюдается физиологическое снижение функции печени и почек. С другой стороны, около 70% пациентов с ФП – это лица в возрасте 65–85 лет, и почти 30% из них – старше 80 лет (Feinberg et al., 1995). Кроме того, ряд исследований демонстрируют недостаточное лечение пожилых пациентов антикоагулянтами. Сомнения врачей относительно увеличения риска возникновения кровотечений у пациента пожилого возраста будут наиболее сильными барьерами для назначения антикоагулянтной терапии (Pugh et al., 2011).

В ходе проведенного субанализа исследования ARISTOTLE были оценены эффективность и безопасность апиксабана в зависимости от возраста пациентов (S. Halvorsen et al., 2014). Из 18201 участника исследования ARISTOTLE 5678 (31%) были в возрасте 75 лет и старше, 2436 пациентов (13%) – 80 лет и старше. Независимо от назначенной терапии у пациентов старших возрастных групп чаще происходили все сердечно-сосудистые события. Показано, что у больных старше 80 лет, которые принимали апиксабан, по сравнению с пациентами, которые получали варфарин, риск возникновения инсульта и системных тромбоэмболий был меньше на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,51–1,29), а риск развития больших кровотечений – ниже более чем на треть (на 34%) (ОР 0,66; 95% ДИ 0,48–0,90).

На фоне терапии апиксабаном по сравнению с варфарином достоверно меньшей – на 65% была частота внутричерепных кровоизлияний у пациентов подгруппы в возрасте 65–74 года и на 66% – у пациентов ≥ 75 лет.

У большинства пациентов старше 75 лет (89%) была нарушена функция почек. Преимущество апиксабана в сравнении с варфарином сохранялись при любых показателях скорости клубочковой фильтрации, а также при назначении апиксабана 2,5 мг дважды в сутки, рекомендованной для пациентов с почечной недостаточностью.

Таким образом, все преимущества апиксабана перед варфарином, показанные в общей популяции исследования ARISTOTLE (снижение частоты инсульта или системной эмболии, риска кровотечений и смертности) последовательно подтвердились у пациентов всех возрастных подгрупп, в том числе старше 75 лет. При этом доза 2,5 мг два раза в сутки, назначенная пациентам старше 80 лет, с низкой массой тела или с почечной недостаточностью, так же эффективно предотвращала инсульты и большие кровотечения, как и доза 5 мг два раза в сутки (S. Halvorsen et al., 2014).

Резюмируя представленные данные, можно заключить, что накоплена достаточная доказательная база для апиксабана у пациентов с неклапанной ФП и коморбидностью. Терапия апиксабаном у пациентов с ФП снижает не только частоту развития инсульта и системной эмболии, но и общей смертности при лучшем профиле безопасности по сравнению с варфарином. Данные преимущества сохраняются у пациентов с нарушенной функцией почек и у лиц старших возрастных групп.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

Статья напечатана при поддержке
Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи.
Корпорейшн» в Украине.
WUKAPI0316025

Профілактика інсульту / системної емболії у пацієнтів з неклапанною ФП

ПРОДЕМОНСТРОВАНО перевагу щодо профілактики ІНСУЛЬТУ / СИСТЕМНОЇ ЕМБОЛІЇ порівняно з варфарином¹

ПРОДЕМОНСТРОВАНО перевагу щодо зниження РИЗИКУ ВЕЛИКИХ КРОВОТЕЧ порівняно з варфарином¹

ЕЛИКВІС® поєднує обидві переваги

Обери ЕЛИКВІС® – інгібітор Ха фактора, що продемонстрував краще зниження ризику інсульту / системної емболії із значно нижчим ризиком великих кровотеч порівняно із варфарином.¹

ЕЛИКВІС® (апиксабан): прямий інгібітор фактора Ха для перорального прийому, показаний для профілактики інсульту і системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібрилляцією передсердя (НФП), які мають один або більше факторів ризику, таких як рідше перенесений інсульт або транзиторний ішемічний атака, вік понад 75 років, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, симптомна серцева недостатність (клас NYHA >II).¹

Література:

1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

ЕЛИКВІС® (апиксабан): прямий інгібітор фактора Ха для перорального прийому, показаний для профілактики інсульту і системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібрилляцією передсердя (НФП), які мають один або більше факторів ризику, таких як рідше перенесений інсульт або транзиторний ішемічний атака, вік понад 75 років, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, симптомна серцева недостатність (клас NYHA >II).¹

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Файзер Ейч.Си.Пи. Корпорейшн» в Україні: 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 12; тел. (044) 291-60-50.

