

Дж.В. Уислер, Р.К. Бекер, Университет Дюка, г. Дарем, США

Рекомендации по выбору новых антикоагулянтов в лечении фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение ритма, риск развития которого существует у каждого четвертого взрослого. У пациентов с неклапанной ФП риск инсульта повышается в пять раз. На протяжении многих лет основным методом первичной профилактики эмболических событий у пациентов с ФП оставалась антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К (АВК). Согласно руководствам Американской ассоциации сердца (АНА), Американской коллегии кардиологов (АССФ) и Общества сердечного ритма (HRS) назначение АВК рекомендуется всем больным ФП с наиболее высоким риском инсульта (тромбоэмболия или ревматический митральный стеноз в анамнезе). Кроме того, антикоагулянтная терапия АВК рекомендуется пациентам с ≥ 1 фактором среднего риска (возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, фракция выброса $< 35\%$ или фракционное укорочение $< 25\%$, сахарный диабет). У пациентов с ФП лечение варфарином снижает риск инсульта на 62%.

Несмотря на высокую эффективность в профилактике инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП, варфарин в данной популяции больных используется недостаточно широко и в некоторых случаях может быть относительно неэффективным, что обусловлено известными недостатками препарата, такими как медленное начало действия, узкая терапевтическая широта, ранний протромботический эффект после начала терапии, а также непредсказуемый антикоагулянтный эффект вследствие множественных взаимодействий с пищей и лекарственными препаратами и распространенных генетических полиморфизмов. Пациенты, получающие варфарин, нуждаются в постоянном лабораторном мониторинге и коррекции дозы, что снижает удобство лечения и повышает его стоимость.

Результаты исследований RE-LY, ARISTOTLE и ROCKET-AF, в которых изучались соответственно прямой ингибитор тромбина дабигатран и прямые ингибиторы фактора Ха – аписабан и ривароксабан, открыли новую эру антикоагулянтной терапии в ведении пациентов с неклапанной ФП. По сравнению с АВК эти препараты в целом являются более безопасными, а в некоторых случаях и более эффективными и при этом не требуют рутинного лабораторного контроля и коррекции дозы. Тем не менее все новые антикоагулянты имеют свои отличительные фармакологические свойства, которые следует учитывать при выборе препарата для конкретного пациента. Кроме того, особенности дизайна клинических исследований, в которых изучались новые антикоагулянты, содержат указания на предпочтительный выбор того или иного препарата в отдельных клинических ситуациях (табл.).

Комплаенс

Низкая приверженность к рекомендованному ежедневному приему варфарина и периодическому лабораторному контролю наравне с нежеланием или невозможностью избежать пищевых и лекарственных взаимодей-

ствий являются основными факторами, препятствующими получению оптимальных результатов при лечении этим препаратом. Дабигатран, аписабан и ривароксабан не требуют рутинного лабораторного контроля коагуляции и, соответственно, лучше подходят пациентам, для которых такой контроль проблематичен. Если причиной низкого комплаенса являются сложные схемы лечения, подразумевающие прием препаратов несколько раз в день, предпочтение отдается антикоагулянту ривароксабану, так как дабигатран и аписабан назначают 2 раза в сутки, а ривароксабан – 1 раз в сутки.

Пациенты в возрасте 75 лет и старше

Терапия пероральными антикоагулянтами рекомендуется всем пациентам с неклапанной ФП в возрасте 75 лет и старше, имеющим по крайней мере один дополнительный фактор среднего риска тромбоэмболии. По данным Фрамингемского исследования риск инсультов, обусловленных ФП, повышается с возрастом. В то же время у пациентов пожилого возраста на фоне лечения варфарином значительно возрастает риск геморрагических осложнений. Соответственно, пожилые больные составляют популяцию, которая может получать наибольшую суммарную пользу от назначения новых пероральных антикоагулянтов.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование RE-LY, составил 71,5 года, и в нем принимали участие 7500 больных в возрасте 75 лет и старше. В этом исследовании эффективность дабигатрана в профилактике инсульта была сопоставимой независимо от исходных характеристик пациентов. Тем не менее вторичный анализ данных выявил тенденцию к более высокой частоте внечерепных кровотечений по сравнению с варфарином в группе пациентов в возрасте ≥ 75 лет, получавших дабигатран в дозе 150 мг/сут. В целом результаты RE-LY позволяют говорить о том, что у больных в возрасте 75 лет и старше дабигатран по эффективности профилактики инсульта и системной эмболии по крайней мере не уступает варфарину при сопоставимой частоте больших кровотечений и более низком риске внутричерепных кровотечений.

В исследованиях аписабана ARISTOTLE и AVERROSES средний возраст участников составлял около 70 лет. У пациентов в возрасте 75 лет и старше риск больших кровотечений при лечении аписабаном был ниже по сравнению с варфарином в ARISTOTLE и таким же, как и на фоне терапии аспирином в AVERROSES.

Благоприятное соотношение «польза/риск» для ривароксабана в исследовании

ROCKET-AF сохранялось во всех возрастных группах. Примечательно, что средний возраст участников этого исследования составлял 73 года, и 6229 пациентов (43,7%) были в возрасте 75 лет и старше.

Почечная дисфункция

Несмотря на то что варфарин выводится преимущественно через печень, у пациентов с умеренной и тяжелой почечной дисфункцией с целью предотвращения кровотечений необходим тщательный подбор дозы и мониторинг МНО. В исследовании POAT было установлено, что таким больным обычно требуются более низкие дозы варфарина по сравнению с пациентами с нормальной почечной функцией либо ее легким нарушением.

Для дабигатрана почечный путь экскреции является основным, что следует учитывать при назначении препарата пациентам с почечной дисфункцией. Доза 150 мг/сут одобрена FDA для пациентов с клиренсом креатинина > 30 мл/мин. У больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–30 мл/мин) дабигатран одобрен для применения в дозе 75 мг/сут, однако эта доза не изучалась в исследовании RE-LY, так как пациенты с клиренсом креатинина < 30 мл/мин и больные, нуждающиеся в почечнозаместительной терапии, из участия исключались. Фармакокинетический анализ RE-LY показал, что у пациентов с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин наблюдались повышенные концентрации дабигатрана в плазме и высокая их вариабельность при назначении препарата в дозе 150 мг 2 раза в сутки, а также повышение всасывания дабигатрана на 25% при использовании сопутствующих препаратов, таких как амиодарон, верапамил и дилтиазем.

Данные в отношении изменения дозировок аписабана у пациентов с почечной дисфункцией ограничены. В исследованиях ARISTOTLE и AVERROSES у некоторых пациентов с уровнем креатинина ≥ 133 мкмоль/л препарат применялся в сниженной дозе (2,5 мг 2 раза в сутки); тем не менее клинические исходы, проанализированные для этой специфической подгруппы больных, не были опубликованы.

Примерно третья часть ривароксабана, принятого перорально, выводится почками в неизменном виде; соответственно, у пациентов с умеренной почечной дисфункцией (скорость клубочковой фильтрации 30–49 мл/мин) требуется уменьшение дозы (с 20 до 15 мг/сут). Важно отметить, что в клинических исследованиях терапевтический эффект ривароксабана был сопоставимым при использовании обеих доз, следовательно, снижение дозы у таких больных является безопасным и эффективным.

У пациентов с терминальной стадией болезни почек, в том числе нуждающихся в гемодиализе, препаратом выбора остается варфарин.

Пациенты с высоким риском кровотечений

Перед началом антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП необходимо оценить риск кровотечений, например по шкале HAS-BLED.

В исследованиях RE-LY и ARISTOTLE новые антикоагулянты ассоциировались со

снижением риска угрожающих жизни кровотечений и больших кровотечений соответственно, а также геморрагических инсультов. В исследовании ROCKET-AF включались преимущественно пациенты высокого риска, что позволяет оценить безопасность ривароксабана в условиях, более приближенных к реальной клинической практике. Хотя по показателям больших и небольших клинически значимых кровотечений ривароксабан и варфарин показали сходные результаты, применение ривароксабана сопровождалось значительным снижением риска фатальных кровотечений и внутричерепных кровоизлияний по сравнению с варфарином.

Следует отметить, что ингибиторы фактора Ха считаются «обратимыми» антикоагулянтами, так как их эффект может быть нивелирован введением кровезаместителей, таких как концентрат протромбинового комплекса, в то время как на антикоагулянтный эффект дабигатрана введение стандартных доз концентрата не влияет.

Лекарственные взаимодействия

Среди пероральных антикоагулянтов варфарин обладает наиболее высоким потенциалом взаимодействий с пищей и лекарственными средствами. Контролировать МНО и корректировать дозу препарата приходится после каждого назначения или отмены сопутствующих препаратов, диетических добавок или фитопрепаратов.

Дабигатран не метаболизируется системой цитохрома CYP, однако является субстратом для эффлюксного транспортного белка P-гр. Последнее свойство препарата требует особой осторожности при его комбинировании с ингибиторами P-гр, такими как амиодарон и верапамил. Одновременное применение дабигатрана с мощным индуктором P-гр рифампином противопоказано.

Прямые ингибиторы фактора Ха – ривароксабан и аписабан – проявляют меньший потенциал лекарственных взаимодействий, чем варфарин и дабигатран. Метаболизм ривароксабана и аписабана осуществляется ферментами CYP3A4/5, поэтому следует избегать их одновременного приема с мощными ингибиторами (кетоназол) или индукторами (рифампицин) CYP3A4/5.

Тройная антитромботическая терапия

У пациентов, имеющих показания к двойной антитромботической терапии (ДАТТ), геморрагический риск значительно повышен. У таких больных пероральные ингибиторы тромбина и фактора Ха в отношении безопасности могут иметь преимущество над варфарином, так как ассоциируются с более низким риском тяжелых и угрожающих жизни кровотечений.

ДАТТ применяется в основном у пациентов с ОКС, а также у больных, которым проводится стентирование коронарных артерий. В связи с этим следует отметить, что по данным недавно проведенного метаанализа терапия дабигатраном ассоциируется с повышенным риском развития ОКС. В исследовании APPRAISE-2 добавление аписабана к ДАТТ (аспирин + клопидогрель) почти в 2,6 раза повышало риск первичной конечной точки безопасности – больших кровотечений по критериям TIMI.

В отличие от дабигатрана и аписабана ривароксабан продемонстрировал эффективность у пациентов, перенесших ОКС и получающих ДАТТ. В исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 пациенты получали или ривароксабан в дозе 2,5 или 5 мг или плацебо 2 раза в сутки в дополнение к ДАТТ аспирином и клопидогрелем. Добавление ривароксабана к ДАТТ ассоциировалось с достоверным снижением сердечно-сосудистой смертности и частоты ИМ и инсульта по сравнению с плацебо, а лечение ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки – также со значительным снижением частоты общей смертности.

Critical Pathways in Cardiology.
2012; 11 (2): 55-61

Сокращенный перевод Алексея Терещенко

	Варфарин	Дабигатран	Ривароксабан	Аписабан
Возраст ≥ 75 лет	+	+	+	+
Почечная функция				
Клиренс креатинина 30–49 мл/мин	+	+	+†	±
Клиренс креатинина 15–30 мл/мин	+	+*	+†	
Инсульт в анамнезе	+	+	++	+
Риск по CHADS2				
Низкий	+	+	+	+
Средний	+	+	+	+
Высокий	++	++	++	++
Риск по HAS-BLED				
Низкий	+	+	+	+
Средний	+	+	+	+
Высокий	-	+ (110 мг)	±	±
Неэффективность варфарина	-	+	+	++
Потенциал лекарственных взаимодействий	-	-	+	+
Проблемы с комплаенсом	-	-	+ (1 р/сут)	-
Тройная антитромботическая терапия после ОКС	+	-	+§	-

Примечание: + означает силу рекомендаций по применению.
* Клинические исходы при использовании препарата в дозе 75 мг/сут не определены.
† Изучалась доза 15 мг/сут.
§ Данные по безопасности применения препарата в дозах 15 и 20 мг/сут на фоне двойной антитромботической терапии ограничены.