

коментарій спеціаліста

Новые пероральные антикоагулянты в Украине: стоит ли вопрос о выборе при лечении ФП?

Проведение антиромботической терапии при фибрилляции предсердий (ФП) по праву можно назвать искусством: специалист, назначающий антикоагулянты на длительный срок, должен не только обладать знаниями в области современных методов проведения такого лечения, но также учитывать и сопоставлять большое количество факторов, которые прямо или косвенно могут повлиять на его результаты.

С просьбой прокомментировать данные клинических исследований в области использования новых пероральных антикоагулянтов с точки зрения возможности их применения в клинической практике мы обратились к доктору медицинских наук, профессору Олегу Валерьевичу Аверкову (Российский университет дружбы народов, г. Москва).

? Насколько актуальны для реальной клинической практики проблемы, связанные с применением варфарина?

— Трудности, связанные с применением варфарина, действительно представляют значительную проблему при использовании этого препарата в повседневной практике. Пациенты с ФП, относящиеся к категории больных высокого риска тромбоэмболических осложнений, нуждаются в длительной (многолетней или пожизненной) антикоагулянтной терапии, что подразумевает непрерывное наблюдение пациента врачом и постоянный мониторинг одного из главных показателей, на основании которого рассчитывается индивидуальная доза варфарина, — международного нормализованного отношения (МНО). Терапевтическое окно МНО 2-3 рассчитано специально для варфарина, и во время подбора дозы препарата контроль следует осуществлять один раз в 2-3 дня, в дальнейшем — 1 раз в месяц. Ошибочно думать, что однажды рассчитанная доза варфарина остается неизменной для конкретного пациента на длительный период. На уровень МНО оказывают влияние многие факторы, наиболее значимыми из них являются содержание витамина К в потребляемой пище, прием лекарственных средств, влияющих на метаболизм варфарина (а таких препаратов достаточно много), а также соматический статус больного, который может изменяться в процессе лечения. Кроме того, в таких странах, как Украина и Россия, актуальными остаются проблемы обеспечения доступности для пациентов контроля терапии варфарином: далеко не во всех лабораториях есть возможность определения МНО, и в таких ситуациях врачи предпочитают отменять после выписки варфарин, не рискуя нести ответственность за развитие вероятных осложнений.

Вышеперечисленные проблемы обусловили неудовлетворительный контроль лечения варфарином во всем мире, что в сочетании с усилением внимания к безопасности медикаментозной терапии стало причиной поиска новых, более удобных и безопасных в практическом использовании пероральных антикоагулянтов.

? Какие из новых пероральных антикоагулянтов выглядят сегодня наиболее перспективными?

— Применительно к области лечения пациентов с ФП в первую очередь следует сказать о ривароксабане (Ксарелто®) и аписабане* — препаратах, селективно воздействующих на фактор Ха. В ходе авторитетных клинических исследований с участием пациентов с ФП эти антикоагулянты по сравнению с варфарином продемонстрировали более высокую эффективность в отношении снижения риска развития инсультов и системных тромбоэмболий, при этом частота больших кровотечений не изменялась (ривароксабан) либо снижалась (другой ингибитор Ха-фактора).

Еще один современный пероральный антикоагулянт — дабигатран — при использовании в дозе 110 мг/сут в исследовании RE-LY не продемонстрировал преимуществ в отношении снижения частоты развития инсультов и системных эмболий по сравнению с соответствующими показателями для варфарина, однако обеспечил меньший риск развития массивных кровотечений. Более низкой частоты инсультов и системных эмболий по сравнению с таковыми на фоне терапии варфарином удалось добиться только при использовании дабигатрана в дозе 150 мг/сут. Насколько мне известно, в Украине зарегистрированы дозировки 75 и

110 мг для применения с целью профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов, перенесших обширные ортопедические операции, а для профилактики инсульта при ФП только доза 150 мг.

Однако ривароксабан является на сегодня наиболее изученным среди новых антикоагулянтов препаратом. Он показал высокую эффективность в предотвращении тромбоэмболических событий не только у лиц с ФП (исследование ROCKET AF), но и у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС; испытание ATLAS ACS-2 TIMI 51).

Говоря о пользе, с которой, несомненно, сопряжено применение этого антикоагулянта, в первую очередь следует указать на его преимущества перед варфарином, свойственные и для других современных пероральных антикоагулянтов. К ним относятся:

- быстрое наступление действия, что освобождает от необходимости использования на начальном этапе лечения парентерального антикоагулянта, как это происходит в период подбора дозы варфарина и других антагонистов витамина К; как следствие, отсутствует необходимость госпитализации на начальном этапе лечения непрямыми антикоагулянтами;

- сравнительно быстрое прекращение действия ривароксабана обеспечивает большую безопасность препарата и делает неактуальной необходимость специфического антидота;

- отсутствие взаимодействий с пищей и лекарственными средствами обуславливает отсутствие жестких диетических ограничений и позволяет врачу эффективно и безопасно использовать ривароксабан в сочетании с другими препаратами; последнее особенно актуально для пациентов с ФП, у которых, как правило, требуется использование не только антиаритмических средств, но и препаратов для лечения заболеваний, ставших причиной нарушения ритма сердца (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклероза, гипертиреоза) или осложнений, развившихся в результате длительного течения ФП (сердечной недостаточности), а также сопутствующей патологии;

- отсутствие указаний на наличие факторов генетической резистентности к ривароксабану позволяет ожидать сопоставимого ответа на прием фиксированной дозы препарата у большинства больных;

- отсутствие необходимости в лабораторном контроле освобождает медицинский персонал и больного от частых визитов и коррекции дозы препарата в зависимости от результатов определения МНО;

- безопасность в отношении развития геморрагического инсульта — наиболее грозного осложнения антикоагулянтной терапии — не требует излишних комментариев; отмечу только, что риск развития таких геморрагий является более низким при использовании ривароксабана по сравнению с применением варфарина, контролируемым с помощью МНО.

? Существуют ли преимущества ривароксабана перед другими современными пероральными антикоагулянтами?

— Начнем с того, что во многих странах для ривароксабана зарегистрировано большее количество показаний к применению, а именно: профилактика инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с неклапанной ФП; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА; вторичная профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ); профилактика ВТЭ в ортопедии; вторичная профилактика ОКС.

О преимуществах ривароксабана перед другим ингибитором Ха-фактора и прямым

ингибитором тромбина свидетельствуют следующие факты.

- Состояние больных, участвовавших в исследовании ROCKET AF, было значительно более тяжелым по сравнению с таковым участников RE-LY и ARISTOTLE: у них чаще регистрировали хроническую сердечную недостаточность, более 50% пациентов имели инсульт или транзиторную ишемическую атаку и другие тромбоэмболические осложнения в анамнезе, следовательно, ривароксабан был изучен в условиях, гораздо более близких к реальной клинической практике.

- ROCKET AF — единственное исследование в области использования пероральных антикоагулянтов, в котором количество пациентов с перенесенным инсультом было достаточным для отдельного анализа. **Результаты ROCKET AF позволяют всерьез говорить о месте ривароксабана во вторичной профилактике инсульта у пациентов с ФП.**

- Доказательная база ривароксабана как антикоагулянта — самая внушительная, если учесть, что другой ингибитор Ха-фактора и прямой ингибитор тромбина испытания у больных, перенесших ОКС, не прошли (исследование с аписабаном у пациентов с ОКС было остановлено в связи с увеличением риска кровотечений). **Формально у ривароксабана больше оснований для использования в сочетании с аспирином (и с комбинацией аспирин + клопидогрель).** Однако в этом случае речь идет о значительно меньшей, чем при ФП, суточной дозе препарата.

- Аписабан и дабигатран противопоказаны пациентам с клиренсом креатинина <30 мл/мин, тогда как использование ривароксабана в низкой дозе (15 мг 1 раз в сутки) допускается в соответствии с инструкцией к препарату при клиренсе креатинина 15-30 мл/мин, что существенно увеличивает возможности профилактики тромбоэмболических событий у этих больных, а также расширяет круг пациентов высокого риска, которые могут получить адекватную антикоагулянтную терапию с целью профилактики инсульта.

- **Возможность использования ривароксабана 1 раз в сутки (1 таблетка 20 мг 1 раз в сутки) крайне актуальна в аспекте длительного (многолетнего) лечения пациентов с ФП.** Аписабан при лечении пациентов с ФП применяется 2 раза в сутки, с такой же кратностью в исследовании RE-LY использовали и прямой ингибитор тромбина. Общеизвестно, что вероятность пропуска приема препарата прямо зависит от кратности его приема в течение дня. Пропуски приема препаратов, действие которых прекращается сравнительно быстро (а к таковым относятся все вышеперечисленные новые пероральные антикоагулянты), сопряжены с риском тромбоэмболических осложнений. Прием антикоагулянта 1 раз в день важен для больных с ФП также в отношении сохранения приверженности к лечению, учитывая, что одновременно они получают и другие лекарственные средства. Кроме того, отдельно следует выделить проблему комплаенса у больных с нарушениями когнитивных функций, тесно связанных с возрастом и перенесенными мозговыми событиями, — для этих пациентов возможность однократного приема препарата в течение суток является особенно важной.

- В исследовании ROCKET AF средний возраст пациентов был наибольшим по сравнению с исследованиями других пероральных антикоагулянтов, и именно в подгруппе больных старческого возраста (старше 75 лет), которые составили почти половину от общего количества участников, преимущества



O.V. Аверков

ривароксабана перед варфарином проявились наиболее ярко. **Доказанная эффективность и безопасность ривароксабана у пациентов пожилого и старческого возраста, а также удобство приема исключают скептическое отношение к результатам ROCKET AF в отношении их применения в этой наиболее многочисленной категории больных ФП.**

? Тем не менее после проведения исследования RE-LY с использованием дабигатрана об этом препарате стали говорить как о еще одной реальной альтернативе варфарину при ФП.

— Исследование ROCKET AF с ривароксабаном имеет важнейшее преимущество в исходном замысле, а значит, и в серьезности полученных результатов по сравнению с RE-LY. С точки зрения доказательной медицины, исследование RE-LY имеет некоторые недостатки, один из которых — открытое сравнение варфарина и прямого ингибитора тромбина: врачи и больные знали о том, какой препарат первые назначают, а вторые получают. Согласно канонам доказательной медицины подобная информированность тесно сопряжена с риском ошибочной оценки эффективности и безопасности терапии в разных группах из-за предвзятого наблюдения (observer bias). В исследовании ROCKET AF ни врачи, ни пациенты не знали, какой из двух антикоагулянтов используется в каждом конкретном случае, следовательно, оценка результатов лечения была более объективной. Кроме того, достаточно остро стоит вопрос о безопасности дабигатрана в отношении риска развития осложнений ИБС. Ривароксабан в исследовании ROCKET AF был сопоставим с варфарином по частоте развившихся ИМ, тогда как для дабигатрана худшее по сравнению с варфарином влияние на частоту ИМ прослеживается не только в оригинальных результатах RE-LY, но и в исследованиях по профилактике венозных тромбозов. Особенно убедительными в этом отношении выглядят результаты метаанализа исследований, в которых прямой ингибитор тромбина использовался по разным показателям. Авторы работы сделали вывод о том, что прием дабигатрана сопровождается увеличением риска развития ИМ или ОКС у широкого круга больных по данным сравнения с разным контролем (K. Uchino, A.V. Hernandez, 2012).

Еще одним важным моментом является способность дабигатрана вызывать диспепсию у значительной части больных. Данное обстоятельство может стать серьезным ограничением использования препарата, так как «удерживать» пациентов на лечении в случае появления таких побочных эффектов, как тошнота, диарея и т.д., в реальной практике гораздо сложнее, чем в клинических исследованиях. Это означает, что на практике частота прекращения приема препарата может оказаться более высокой по сравнению с таковой в исследовании.

Думаю, что дискуссии и исследования на данную тему будут продолжаться, но в любом случае сегодня ближайшей задачей клиницистов в каждой стране является более широкое внедрение современных пероральных антикоагулянтов в клиническую практику в соответствии с зарегистрированными для них показаниями.

Подготовила Наталья Очеретяная

Прим. ред.: Ривароксабан (Ксарелто®) в дозе 2,5 мг по показанию «предупреждение смерти вследствие сердечно-сосудистых событий, инфаркта миокарда (ИМ) и тромбоза стента у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) (ИМ без элевации сегмента ST, с элевацией сегмента ST или нестабильную стенокардию), в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК) или АСК с тиапиридином (клопидогрель или тиклопидин)» зарегистрирован в Украине с ноября 2012 г.

37