

БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. КАК ОБЕСПЕЧИТЬ ПАЦИЕНТУ ОПТИМАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ?

Е.П. Панченко

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

В наши дни уже никто не обсуждает вопрос, касающийся необходимости антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), ее эффективность хорошо доказана и зафиксирована во всех рекомендациях, посвященных лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. Наиболее актуальным остается вопрос безопасности длительного антикоагулянтного лечения, особенно в связи с появлением четырех новых пероральных антикоагулянтов. Хорошо известно, что кровотечения ухудшают исходы анти тромботической терапии, это убедительно показано на больных с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, новые пероральные антикоагулянты, апиксабан

На сегодняшний день известно о 7 вариантах анти тромботической терапии, которые изучали с целью профилактики инсульта у больных ФП. К ним относят антиагрегант аспирин и комбинацию аспирина и клопидогрела, а также антагонист витамина К варфарин и четыре новых пероральных антикоагулянта (НПАКГ): дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан. Накоплено достаточно доказательств того, что антикоагулянты имеют преимущества перед дезагрегантами, и нишу последних занимают лишь пациенты, которые в силу различных обстоятельств не могут или не хотят принимать антикоагулянты. Исследования, проведенные с АВК в последние годы, показали отчетливую тенденцию к снижению внутричерепных кровотечений у пожилых пациентов (не более 0,1 до 0,6%). Это может быть следствием как сни-

жения интенсивности антикоагуляции (целевые значения МНО 2,0–3,0), использования показателя МНО для подбора дозы АВК, так и улучшения контроля за артериальным давлением. Принципиально важным результатом исследований последних являются результаты, свидетельствующие в пользу одинакового риска крупных кровотечений при лечении аспирином и АВК, особенно у пожилых пациентов. Кроме того, сильно преувеличена и опасность травматизации вследствие падений пациентов как фактора риска кровотечений. Подсчитано, что пациенту необходимо падать более 300 раз в году, чтобы риск внутричерепного кровотечения перевесил пользу от АВК в профилактике инсульта.

Что же известно о частоте крупных кровотечений у больных ФП, принимающих различные анти тромботические препараты? По ре-

зультатам исследований AVERROES и ACTIVE-А частота крупных кровотечений у больных, получавших аспирин, составила 1,2 и 1,3% соответственно. Присоединение клопидогрела к аспирину в исследовании ACTIVE-W увеличивало частоту кровотечений до 2,0%. Результаты многочисленных исследований с варфарином и их метаанализы указывают на частоту кровотечений, равную 1,5–3,0%. Частота кровотечений возрастает при многокомпонентной антитромботической терапии. Результаты одного из последних регистров (UKGPRD), включившего 70 760 больных с впервые диагностированной ФП в период 1993–2008 гг., свидетельствуют, что в течение периода наблюдения у 10 850 больных случились кровотечения. Частота кровотечений в регистре UKGPRD в зависимости от варианта проводимой антитромботической терапии представлена в *таблице 1*. Как видно из данных, представленных в таблице, риск кровотечений на фоне одного антиагреганта увеличивается примерно в 1,5 раза. Назначение варфарина увеличивает относительный риск (ОР) кровотечений в 2 раза. Сочетание варфарина с одним антитромботи-

тарным препаратом увеличивает ОР в 2,7 раза, а тройная антитромботическая терапия, включающая варфарин, аспирин и клопидогрел, — почти в 4 раза.

По результатам 5-летнего проспективного наблюдения за 122 пациентами с ФП, наблюдающимися в Лаборатории клинических проблем атеротромбоза Института кардиологии им. А. Л. Мясникова в связи с приемом варфарина, частота всех кровотечений составила 12,6% в год, из них больших 1,6% в год, малых 10,8% в год. Результаты нашего наблюдения и многие другие исследования показали, что наиболее угрожаемым периодом в отношении риска кровотечений является начало лечения варфарином. Кроме того, как это ни кажется парадоксальным, но кровотечения чаще случаются у пациентов, нуждающихся в малой поддерживающей дозе варфарина. Данное положение подтверждают результаты наблюдения за пациентами в нашей клинике, проводимого Е. С. Кропачёвой. Были сопоставлены частота кровотечений за 6 мес. и величина терапевтической дозы варфарина у 100 больных ФП. Оказалось, что частота кровотечений у 55 больных с величиной поддерживающей дозы варфарина в пределах 1,3–5,6 мг составила 17% против 5% у 45 пациентов с величиной поддерживающей дозы от 5,6 до 10 мг.

Исследованиями последних лет установлено, что доза варфарина генетически детерминирована. Носительство полиморфизмов в гене цитохрома P4502C9 (CYP2C9), отвечающего за фармакокинетику варфарина, снижает метаболизм варфарина, и их носителям требуется меньшая доза варфарина. Эпоксид-редуктаза витамина K (VKORC1) является молекулой-мишенью для АВК, она кодирует регенерацию витамина K, а носительство полиморфизмов генов, кодирующих ее промоторную зону, снижает синтез эпоксид-редуктазы витамина K. По данным российского исследования «Варфа-

ТАБЛИЦА 1. Относительный риск кровотечений на фоне антитромботической терапии у больных фибрилляцией предсердий. Результаты регистра UKGPRD

Антитромботическая терапия	ОР 95%	ДИ
Варфарин	2,08	1,95–2,23
Клопидогрел	1,57	1,37–1,81
Аспирин	1,25	1,17–1,34
Аспирин+клопидогрел	1,68	1,44–1,97
Варфарин+аспирин	2,87	2,58–3,19
Варфарин+клопидогрел	2,74	2,14–3,51
Варфарин+аспирин+клопидогрел	3,75	2,7–5,19

Для пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Включено в
Российские
рекомендации
по лечению
и лечению
ФП 2012*

Эликвис® – единственный антикоагулянт,
который превосходит варфарин по трем
ключевым показателям:

- ✓ Снижение риска инсульта/системной эмболии*
- ✓ Профиль безопасности - уменьшение риска развития больших кровотечений*
- ✓ Снижение общей смертности*
- + Не требует контроля МНО**

ЭЛИКВИС®
аликсабан

**ЕДИНСТВЕННЫЙ АНТИКОАГУЛЯНТ, ОБЪЕДИНЯЮЩИЙ
ВСЕ ВЫШЕПЕРЕЧИСЛЕННОЕ**

* в сравнении с варфарином

Granger CB et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.

** MHO – международное нормализованное отношение

Торговое название: Эликвис®

МНН: аликсабан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Показания к применению

- Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава.

- Профилактика инсульта, системной тромбоэмболии и снижения смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий. Основное преимущество аликсабана с легкой и умеренной атропальной симптоматикой или с сопутствующими заболеваниями сердца.

Противопоказания

Гиперчувствительность к любому компоненту препарата, тяжелая почечная недостаточность, тяжелые нарушения функции печени, нарушения функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, пациенты, находящиеся на диализе. Таблетки атропальной оболочки и лекарственные формы атропальной оболочки не применяются отдельно.

Недостаточно данных о применении препарата у детей в возрасте до 18 лет, у беременных и в период грудного вскармливания. Не рекомендуется одновременно применять аликсабан

с препаратами, действие которых может быть связано с изменением сервических кровяных (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Подобно другим венозным антикоагулянтам не рекомендуется применять препарат

Способ применения и дозы

Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. В случае пропуска времени приема следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с обычной схемой.

У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: по 1 таблетке 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12-24ч после оперативного вмешательства): у пациентов с первичным эндопротезированием тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 34 дней.

У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 1 таблетке 5 мг два раза в сутки.

У пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с двумя или более из следующих характеристик – возраст старше 80 лет, масса тела менее 66 кг или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л), – рекомендуемая доза препарата Эликвис® снижается до 1 таблетки 2,5 мг два раза в сутки.

Регистрационное удостоверение:

ПН-003007 от 19.02.13

Отсутствует по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

Для получения необходимой информации перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

ЭЛИКВИС®
аликсабан

© 2012 Bristol-Myers Squibb, Inc. и Pfizer Inc. Все права защищены. Регистрационный номер: ПН-003007 от 19.02.13

Bristol-Myers Squibb **Pfizer**

Объединяя опыт, расширяем возможности

432RU13PR07212-01-01
WRUJLQAD13015

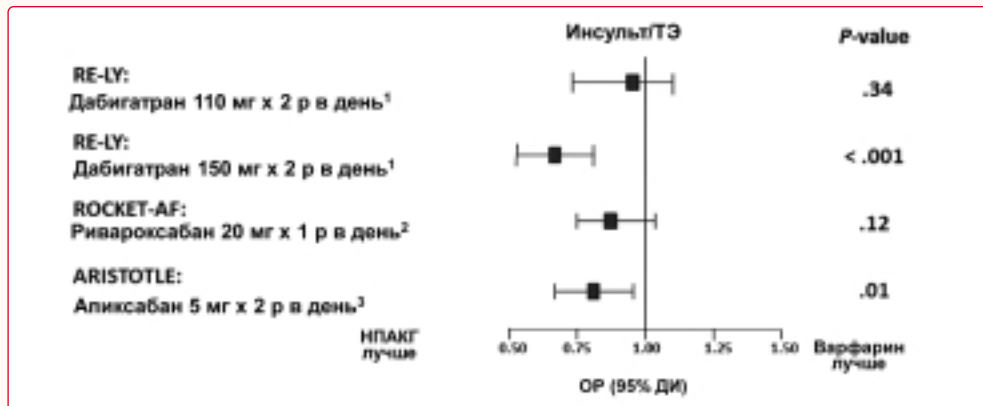
ген», частота носительства комбинаций полиморфизмов в генах VKORC1 и CYP2C9, определяющих наибольшую чувствительность к варфарину (AAVKORC1+CYP2C9*2/*2 +CYP2C9*3/*3+CYP2C9*2/*3), составляет 19,37%, а исследование фармакогенетики варфарина позволяет быстрее подобрать адекватную дозу варфарина и уменьшает частоту кровотечений, связанных с передозировкой варфарина в период подбора терапевтической дозы.

Почему аспирину и комбинации аспирина с клопидогрелом практически не осталось места в последних рекомендациях по лечению больных ФП? Основная причина — в существенно большей эффективности антикоагулянтов. Еще в 2007 г. метаанализ, проведенный Hart, показал, что адекватная терапия АВК на 39% эффективнее профилактики аспирином. Анализ ОР инсульта у больных ФП с высоким его значением (>6% в год) показал, что данный показатель при приеме варфарина снижался в большей степени, чем при приеме аспирина, и составил 50%. Существенную роль в споре аспирина и антикоагулянтов у больных ФП сыграли НПАКГ, которые оказались как минимум не менее эффективными, чем варфарин, и при этом более безопасными в отношении риска кровотечений. В настоящее время мы располагаем результатами единственного исследования AVEROES, в котором у больных ФП были напрямую сравнены аспирин и НПАК Гапиксабан. В группе апиксабана снижение ОР инсульта и тромбоэмболий составило 55%, что оказалось высокодостоверно. При этом частота больших кровотечений оказалась одинаковой — 1,4% в год в группе апиксабана и 1,2% в год в группе аспирина.

В исследовании ACTIVE (ветвьA) назначение комбинации аспирина и клопидогрела оказалось эффективнее, чем монотерапия аспирином: снижение ОР инсульта составило 28%, однако 1,5-кратное увеличение ОР круп-

ных кровотечений оказалось непомерной платой за эффективность. В исследовании ACTIVE-W двойная антитромбоцитарная терапия сравнивалась с лечением варфарином, который оказался существенно лучше двух антиагрегантов в отношении снижения риска инсульта и при этом не вызывал большего числа крупных кровотечений. Определенный интерес представляет отдельный анализ пациентов без и с опытом приема варфарина, включенных в исследование ACTIVE-W. В обеих подгруппах варфарин имел преимущество перед двойной антитромбоцитарной терапией в отношении снижения риска первичной конечной точки (суммы инсультов, тромбоэмболий, ИМ и сердечно-сосудистых смертей). Снижение ОР в подгруппах без и с опытом приема варфарина составило 70 и 50% соответственно. Однако заметное расхождение кривых накопительного риска первичной конечной точки в группах варфарина и двойной антитромбоцитарной терапии у больных без опыта приема варфарина стало заметным лишь спустя 6 мес. от начала лечения, в то время как у больных, имевших опыт приема варфарина к началу исследования, кривые начали расходиться практически сразу после начала лечения. Полученные результаты указывают, что при всей эффективности начало лечения варфарином сопряжено с определенными трудностями, связанными прежде всего с высоким риском кровотечений и медленным началом клинического эффекта. Это положение подтверждают и результаты, касающиеся частоты крупных кровотечений: у больных без опыта приема варфарина их оказалось больше в группе варфарина по сравнению с группой двойной антитромбоцитарной терапии при одинаковой частоте кровотечений в сравниваемых подгруппах у больных, имевших опыт приема варфарина до включения в исследование ACTIVE-W.

РИСУНОК 1. Эффективность новых антикоагулянтов в профилактике инсульта и ТЭ у больных ФП в сравнении с варфарином



¹ Connolly et al. N. Engl J. Med. 2009; 361(12): 1139–1151.

³ Granger et al. N. Engl J. Med. 2011; 365(10): 981–992.

² Patel et al. N. Engl J. Med. 2011; 365(10): 883–891.

Результаты исследований сНПАКГ у больных ФП способствовали еще большему укреплению позиции антикоагулянтов по сравнению с антитромбоцитарными препаратами у данной категории пациентов. Это связано с их как минимум не меньшей эффективностью и большей безопасностью по сравнению с антагонистами витамина К.

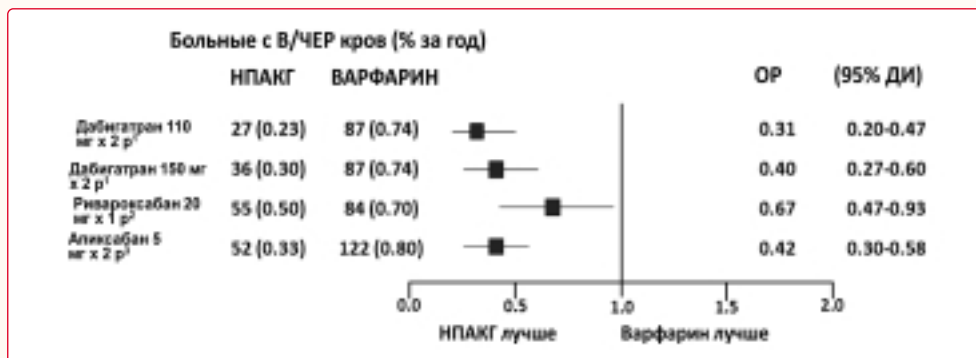
Как видно из *рисунка 1*, два режима антитромботической терапии — дабигатран в дозе 150 мг два раза в сутки и аликсабан 5 мг два раза в сутки — оказались эффективнее варфарина в отношении снижения риска инсульта и тромбоемболий. Дабигатран в дозе 110 мг дважды в день и ривароксабан в дозе 20 мг однократно оказались сравнимы по эффективности с варфарином. Следует подчеркнуть, что преимущества перед варфарином в отношении снижения риска ишемического или неуточненной этиологии инсульта отмечены только при использовании дабигатрана в дозе 150 мг.

На *рисунке 2* суммированы данные, касающиеся частоты внутричерепных кровотечений

в исследованиях с тремя НПАКГ, зарегистрированными в РФ. Как видно из данных, представленных на рисунке, обе дозы дабигатрана, ривароксабан и аликсабан оказались лучше варфарина в отношении риска внутричерепных кровотечений. Тем не менее новые антикоагулянты различались при сравнении с варфарином по частоте крупных кровотечений из желудочно-кишечного тракта. Как видно из данных, представленных в *таблице 2*, в группах дабигатрана (150 мг) и ривароксабана отмечалось больше кровотечений из желудочно-кишечного тракта по сравнению с группами варфарина в каждом из исследований.

Всех серьезных кровотечений было достоверно меньше по сравнению с варфарином лишь в группах дабигатрана 110 мг (ОР 2,71; 95% ДИ 0,69–0,93; $p = 0,003$) и аликсабана (ОР 2,13; 95% ДИ 0,60–0,80; $p < 0,001$). При этом эффективность дабигатрана 110 мг в отношении снижения риска инсульта и тромбоемболий не имела преимуществ перед варфарином (ОР 1,53; 95% ДИ 0,74–1,11; для не меньшей эффективности, чем варфарин, $p < 0,001$).

РИСУНОК 2. Внутричерепные кровотечения у больных ФП в исследованиях с новыми пероральными антикоагулянтами



¹ Connolly et al. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(12): 1139–1151.

³ Granger et al. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(10): 981–992.

² Patel et al. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(10): 883–891.

ТАБЛИЦА 2. Частота больших желудочно-кишечных кровотечений у больных ФП в исследованиях с НПАКГ

	Дабигатран 110 мг x 2 раза ¹	Дабигатран 110 мг x 2 раза ¹	Ривароксабан 20 мг x 1 раз ²	Аликсабан 5 мг x 2 раза ³
Всего больных (n)	6 015	6 076	7 111	9 088
CHADS2 (сумма баллов)	2,1 ± 1,1	2,2 ± 1,2	3,48 ± 0,94	2,1 ± 1,1
Большие ЖКТ-кровотечения (n)	133	182	224	105
Большие ЖКТ-кровотечения (% в год)	1,12	1,51	3,15	0,76
ОР (95% ДИ) в сравнении с группой варфарина	1,10 (0,86—1,41)	1,50 (1,19—1,89)	–	0,89 (0,70—1,15)
p vs варфарин	0,43	< 0,01	< 0,01	0,37

¹ Connolly et al. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361(12): 1139–1151.

² Patel et al. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 365(10): 883–891.

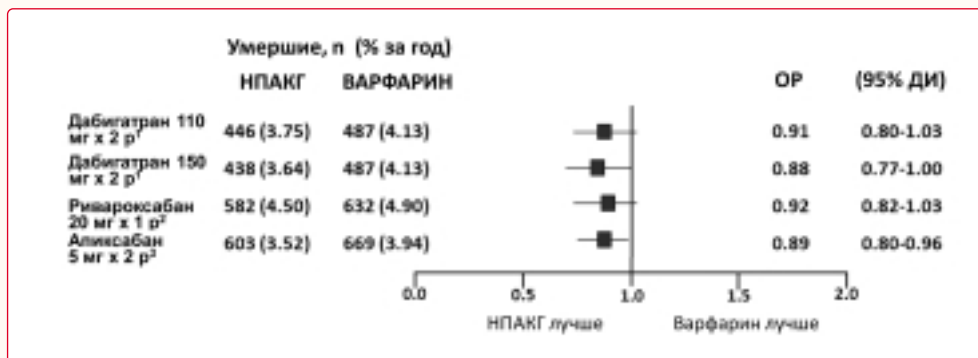
³ Granger et al. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 365(10): 981–992.

Одновременные эффективность и безопасность аликсабана (он оказался лучше варфарина в отношении снижения риска инсульта и ТЭ, а также имел преимущества в отношении снижения риска всех крупных кровотечений) способствовали тому, что только у пациентов, принимавших аликсабан, отмечалось достоверное снижение общей смертности (ОР 3,52; 95% ДИ 0,80–0,99; p = 0,047) (табл. 3). Однако тенденция к снижению общей смертности

прослеживается и у больных, принимавших дабигатран (ОР 3,64; 95% ДИ 0,77–1,00; p = 0,051) и ривароксабан (ОР 1,9; 95% ДИ 0,70–1,02; p = 0,07). Кроме того, дабигатран 150 мг оказался единственным, снижающим смертность от сердечно-сосудистых причин на 15%.

Итак, важнейшей проблемой в длительной анти тромботической терапии являются геморрагические осложнения, которые могут свести на нет все преимущества от антикоагу-

РИСУНОК 3. Смертность у больных ФП в исследованиях с новыми пероральными антикоагулянтами



¹ Connolly et al. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(12): 1139–1151.

³ Granger et al. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(10): 981–992.

² Patel et al. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(10): 883–891.

лянтов у больных с ФП. Поэтому при принятии решения о профилактике тромбоэмболических осложнений необходимо оценить соотношение рисков инсульта и крупных кровотечений, особенно внутримозговых, являющихся наиболее опасными осложнениями антикоагулянтной терапии, способными вызвать инвалидность и даже смерть пациента.

Для оценки риска кровотечений у больных ФП, нуждающихся в антитромботической те-

рапии, существует шкала HAS-BLEED, состоящая из 7 клинических показателей (гипертензия, нарушение функции печени или почек, инсульт, кровотечения в анамнезе, лабильное МНО, возраст более 65 лет, лекарственная или алкогольная зависимость), каждый из которых оценивается в один балл. Оценка риска кровотечений рекомендуется у всех больных ФП перед началом антикоагулянтной терапии. Сумма баллов, равная трем, по мнению

ТАБЛИЦА 3. НПАКГ в сравнении с варфарином

	Инсульт/ТЭ	ИИ/не уточнённый	Геморрагический инсульт	Большие кровотечения	ЖКТ кровотечения	ССС	Смерть от всех причин
Дабигатран 150	↓ на 34%	↓ на 24%	↓ на 74%	Одинаково	↑ OR на 50%	↓ OR на 15%	↓ на 12% P=0,051
Дабигатран 110	Одинаково	Одинаково	↓ на 69%	↓ на 20%	Одинаково	Одинаково	Одинаково
Ривароксабан	Одинаково	Одинаково	↓ на 40%	Одинаково	↑ OR в 3 раза	Одинаково	Одинаково, p=0,09
Аликсабан	↓ на 21%	Одинаково	↓ на 49%	↓ на 31%	Одинаково	Одинаково	↓ на 11%

экспертов, указывает на высокий риск кровотечения, но не является основанием для отказа от антитромботической терапии. Подобные пациенты требуют выбора более безопасного антикоагулянта и пристального контроля за потенциальными источниками кровотечений. Шкалу следует использовать прежде всего для коррекции модифицируемых факторов риска и выбора наиболее безопасного для конкретного больного варианта антитромботической терапии.

При выборе НПАКГ следует учитывать функцию почек больных, т. к. все НПАКГ в определенной степени выводятся из организма почками. Недостаточное внимание к почечному пути выведения дабигатрана в начале его клинического использования привело к увеличению частоты кровотечений. Почечный путь выведения у дабигатрана, ривароксабана и апиксабана составляет 80, 35 и 25% соответственно. Оценка клиренса обязательна у каждого пациента, особенно у лиц пожилого возраста. Наличие двух изученных доз дабигатрана позволяет индивидуализировать лечение препаратом. У пациентов старше 85 лет при клиренсе креатинина от 30 до 49 мл/мин и высоком риске кровотечений рекомендовано использование дозы 110 мг дважды в день.

Производители всех НПАКГ не рекомендуют использовать их при клиренсе менее 30 мл/мин. У всех больных, принимающих НПАКГ, обязательным является регулярный (1 раз в 6 мес.) контроль клиренса креатинина. При наличии умеренного нарушения функции почек логичным представляется выбор препарата, имеющего наименьший почечный путь выведения из организма.

Появление НПАКГ расширило возможности врачей в выборе оптимального препарата для конкретного пациента с ФП, но одновременно и повысило требования к знанию фармакологии и особенностей эффективности и безопасности антикоагулянтов. По данным международного регистра GARFIELD-AF (анализ второй когорты пациентов), средняя частота назначения антикоагулянтов больным ФП с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-Vasc > 2 составляет более 65%, в то время как в нашей стране у подобных больных не достигает и 50%. Основная задача НПАКГ состоит в увеличении частоты назначения антикоагулянтной терапии больным ФП и повышении их приверженности к лечению.



ИСТОЧНИКИ

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH et al. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*, 2012, 14: 1385–413.
2. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2013, 15: 625–651.
3. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. *Российский кардиологический журнал*, 2014, 4 (3).
4. Connolly et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.*, 2009, 361(12): 1139–1151.
5. Patel et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.*, 2011, 365(10): 883–891.
6. Granger et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation *N Engl J Med.* 2011;365(10): 981-992.
7. Connolly S et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.*, 2011, 364: 806–817.