

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ: БЕЗОПАСНОСТЬ В ФОКУСЕ ВНИМАНИЯ

Д.А. Напалков*, А.А. Соколова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2

Проводится сравнительный анализ пероральных антикоагулянтов – антагонистов витамина К и препаратов нового поколения, включающих дабигатран, ривароксабан и апиксабан, с позиции безопасности терапии. Показано, что в целом профиль безопасности новых пероральных антикоагулянтов существенно лучше профиля антагонистов витамина К, но требует учета особых клинических ситуаций, предрасполагающих к повышенному риску кровотечений.

Ключевые слова: антикоагулянты, фибрилляция предсердий, профилактика тромбозов, варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(4):444–447

New oral anticoagulants: focus on the safety

D.A. Napalkov*, A.A. Sokolova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Comparative analysis of oral anticoagulants (vitamin K antagonists and new drugs, including dabigatran, rivaroxaban and apixaban) is presented from the standpoint of safety. The safety profile of the new oral anticoagulants is significantly better than vitamin K antagonists profile, but requires consideration of special clinical situations that predispose to an increased risk of bleeding.

Key words: anticoagulants, atrial fibrillation, prevention of thromboembolism, warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(4):444–447

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dminap@mail.ru

Современные подходы к антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанной этиологии обуславливают необходимость назначения антикоагулянтов, в частности, из группы новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), у пациентов с высоким риском развития инсульта. Для этой цели врачам практического здравоохранения рекомендуется использовать шкалу CHA₂DS₂-VASc [1, 2].

В то же время многие факторы риска развития инсульта сами же являются факторами риска геморрагических осложнений (кровотечений). Данный риск рекомендуется оценивать по шкале HASBLED [1, 2] (табл. 1).

С целью анализа вклада каждого из вышеперечисленных факторов в риск кровотечений и учета этих факторов при принятии клинического решения был проведен поиск по доступным сетевым медицинским ресурсам для получения соответствующей информации.

Артериальная гипертензия и кровотечения при приеме пероральных антикоагулянтов

Влияние уровня артериального давления (АД) на риск геморрагических осложнений на фоне приема антикоагулянтов показано на примере данных исследо-

ваний SPORTIF III и V [3]. У пациентов риск кровотечения достоверно возрастал с повышением уровня пульсового АД: при его среднем значении 10,0-46,7 мм рт.ст. риск крупных кровотечений составлял 1,95%, при 46,8-53,4 мм рт.ст. – 1,78%, при 53,5-60,7 мм рт.ст. – 2,29%, а при 60,8-110,0 мм рт.ст. он был максимальным (2,72%). Кроме того, была отмечена корреляция между частотой геморрагического инсульта и уровнем систолического АД: так, в группе с уровнем систолического АД 84,0-122,6 мм рт.ст. риск кровоизлияния

Таблица 1. Шкала оценки риска развития кровотечений HAS-BLED [1,2]

Параметр	Баллы
Артериальная гипертензия (систолическое АД > 160 мм рт.ст.)	1
Нарушенная функция печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение билирубина > 2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышенными АСТ/АЛТ > 3 раз от верхней границы нормы)	1
Нарушенная функция почек (диализ, трансплантация или креатинин ≥ 200 мкмоль/л)	1
Перенесенный инсульт или ТИА	1
Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям (в т.ч. анемия)	1
Лабильное МНО (нестабильное/высокое или < 60% времени в терапевтическом диапазоне)	1
Возраст > 65 лет	1
Злоупотребление алкоголем или прием лекарств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВС)	1
При сумме баллов более 3 риск развития кровотечения считается высоким. АД – артериальное давление; АСТ/АЛТ – аланиновая/аспарагиновая трансаминазы; ТИА – транзиторная ишемическая атака; МНО – международное нормализованное отношение; НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты	

Сведения об авторах:

Напалков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Соколова Анна Александровна – врач лечебно-диагностического отделения университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

в мозг составлял 0,04% в год, а в группе 140,8-191,7 мм рт.ст. – 0,32% в год.

Таким образом, наличие АГ, действительно, является дополнительным фактором риска кровотечений, причем, в меньшей степени – в ходе клинических исследований, и в большей степени – в рутинной клинической практике. В связи с этим можно рекомендовать более тщательный и жесткий контроль за достижением целевых цифр АД у пациентов, находящихся на терапии антикоагулянтами.

Нарушение функции печени и кровотечения при приеме пероральных антикоагулянтов

В первую очередь следует отметить, что нарушенная функция печени или хроническая печеночная недостаточность, встречающаяся у 3% пациентов с ФП, является фактором риска развития печеночной коагулопатии. Печень является органом, в котором синтезируется множество факторов свертывающей системы крови. Поражения и заболевания печени могут вызывать различные нарушения гемостаза, в частности, увеличение протромбинового времени (ПВ) [4]. Так, в исследовании Landefeld et al. была предпринята попытка выявить предикторы крупных кровотечений у 411 пациентов, находящихся на длительной терапии антагонистом витамина К (АВК) варфарином. Геморрагические события достоверно коррелировали с ухудшением функции печени [5]. В исследовании Bridgen et al. в ходе наблюдения за пациентами, получающими варфарин, повышение показателя международного нормализованного отношения (МНО) >6,0 (целевые значения 2,0-3,0) было зафиксировано у 65 человек; при этом была выявлена достоверная корреляция между выраженным повышением МНО и наличием поражения печени алкогольной или иной этиологии [6].

С учетом преимущественного выведения почками (на 80%) достаточно безопасным потенциалом у пациентов с нарушением функции печени, которым требуется проведение антикоагулянтной терапии, обладает прямой ингибитор тромбина дабигатран. Несмотря на то, что применение дабигатрана не приводит к гепатотоксичности, у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени его необходимо применять с осторожностью. Следует также помнить о том, что пациенты с активным процессом в печени и повышением уровня печеночных ферментов в 2 раза и более выше верхней границы нормы в исследования не включались.

В исследовании, сравнивавшем концентрации НОАК в плазме у пациентов с умеренным нарушением функции печени, однократный прием ингибитора Ха фактора ривароксабана в дозе 10 мг увеличивал площадь под кривой (AUC) в 2,27 раза. При приеме другого ингибитора Ха фактора апиксабана в дозе 5 мг AUC уве-

личивалась в 1,09 раза, а на дабигатране 150 мг – снижалась на 5,6%. Таким образом, ривароксабан целесообразно использовать у пациентов с нарушениями функции печени и клиническими признаками коагулопатии, которая приводит к клинически значимому риску возникновения кровотечения. Но, как правило, использование ривароксабана у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности не ограничивается. Клинических данных, полученных у пациентов с печеночной недостаточностью средней тяжести, немного, и они указывают на достоверное изменение фармакокинетических и фармакодинамических характеристик. Для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью клинические данные отсутствуют.

Апиксабан может применяться у пациентов с классом В по Чайлд-Пью, но с осторожностью, а также у пациентов с повышением уровня печеночных трансаминаз не более чем в 2 раза выше нормы. Данный препарат, в свою очередь, так же, как и ривароксабан, не рекомендован пациентам с тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью) и противопоказан при коагулопатиях и высоком риске кровотечений [7].

НОАК могут быть причиной транзиторного повышения печеночных трансаминаз у 2% пациентов, и данное осложнение требует отмены или уменьшения дозы (если это возможно) препарата. Нормализация трансаминаз происходит обычно в течение 3 нед.

Тем не менее, в целом, препараты, блокирующие Ха фактор свертывания крови, не обладают гепатотоксичностью.

Нарушение функции почек и кровотечения при приеме пероральных антикоагулянтов

Сочетание ФП и хронической болезни почек (ХБП) у пациентов встречается довольно часто. По некоторым данным у трети пациентов с ФП имеются умеренные или тяжелые нарушения функции почек, а примерно у 15% пациентов с ХБП выявляется ФП [8].

Что касается применения варфарина, то исторически считается, что контроль целевых показателей МНО у пациентов с ХБП представляет определенные трудности. Однако четкие указания на этот факт в больших когортах пациентов отсутствуют.

Следует отдельно рассмотреть пациентов с ХБП 3 и 4 стадии, которые включались в основные исследования, сравнивавшие новое и старое поколение пероральных антикоагулянтов.

У пациентов с ХБП 3 стадии [скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30-59 мл/мин], встречающейся в популяции возрастных больных наиболее часто, была отмечена большая частота кровотечений среди тех, кто получал варфарин, в сравнении с другими подгруппами пациентов. Однако остается не вполне ясным тот факт,

сохранилась ли данная тенденция после корректировки показателей по возрасту и причине развития ХБП. Так, в исследовании ROCKET-AF крупные кровотечения были зафиксированы у 3,2% у пациентов с СКФ >50 мл/мин (средний возраст – 71 год) и у 4,7% пациентов с СКФ 30-49 мл/мин, однако средний возраст в данной группе был существенно выше – 79 лет [9]. В исследовании ARISTOTLE число крупных кровотечений в когорте больных на варфарине с СКФ 25-50 мл/мин было в 2 раза больше у пациентов с более высоким расчетным почечным показателем (6,4% против 2,5% в год) [10]. В исследовании RE-LY аналогичная тенденция была отмечена и в когорте пациентов, получавших варфарин: частота крупных кровотечений у пациентов с СКФ 30-49 мл/мин составила 5,4% в год, в то время как при СКФ ≥50 мл/мин – 3,2% в год [11].

Что касается НОАК, то, например, по дабигатрану в исследовании RE-LY был сделан вывод о том, что, хотя препарат в дозе 110 мг оказался в целом более безопасным, чем варфарин, но в подгруппе пациентов с СКФ 30-49 мл/мин крупные кровотечения на дабигатране 110 мг и варфарине регистрировались с одинаковой частотой. Таким образом, дабигатран у пациентов со сниженной функцией почек следует назначать с большой осторожностью [12].

В исследовании ARISTOTLE у пациентов с СКФ 25-50 мл/мин в группе варфарина было зарегистрировано в 2 раза больше крупных кровотечений (6,7%), по сравнению с пациентами, у которых СКФ составляла >50 мл/мин [10].

В исследовании ROCKET-AF у пациентов, имеющих ХБП, была отмечена одинаковая частота крупных и клинически значимых малых кровотечений в группе ривароксабана (пациентам с ХБП 3 стадии он назначался в сниженной дозе 15 мг/сут) и варфарина с некоторой тенденцией (правда, не достигающей статистической значимости) к снижению частоты внутричерепных кровоизлияний у пациентов группы ривароксабана [9].

В табл. 2 представлены подходы к антикоагулянтной терапии и дозировка препаратов у пациентов с ФП, имеющих ХБП.

Необходимо помнить о том, что, согласно рекомендациям, назначать НОАК пациентам с СКФ менее 30 мл/мин нецелесообразно [1, 2].

Пожилые пациенты (>65 лет) и кровотечения при приеме пероральных антикоагулянтов

Необходимо учитывать, что у целого ряда пожилых пациентов имеется снижение функции почек, и в этом случае принцип выбора антикоагулянтов может основываться на фактах, приведенных выше.

В исследованиях ROCKET-AF и ARISTOTLE с апиксабаном и ривароксабаном не было выявлено каких-либо

Таблица 2. Антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП и ХБП [13]

Стадия ХБП	Антикоагулянтная терапия
3 стадия (СКФ 30-59 мл/мин)	Варфарин (целевое МНО 2-3) Дабигатран 110 мг или 150 мг 2 р/сут Апиксабан 5 мг 2 р/сут Ривароксабан 15 мг 1 р/сут (при СКФ 30-49 мл/мин) Ривароксабан 20 мг 1 р/сут (при СКФ 50-60 мл/мин)
4 стадия (СКФ 15-30 мл/мин)	Варфарин (целевое МНО 2-3) Ривароксабан 15 мг 1 р/сут Апиксабан 2,5 мг 2 р/сут
Терминальная стадия ХБП (СКФ < 15 мл/мин)	Первичная профилактика – антикоагулянты не нужны Вторичная профилактика – варфарин (целевое МНО 2-3)
ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; МНО – международное нормализованное отношение	

особенностей при сравнении безопасности проводимой терапии с варфарином: меньшее число тяжелых кровотечений – основная тенденция [9, 10].

В исследовании RE-LY с дабигатраном и варфарином частота крупных кровотечений у лиц старше 75 лет была достоверно выше, чем у более молодых пациентов. Причем в данной возрастной группе частота крупных кровотечений на дабигатране 110 мг 2 р/сут и варфарине была сопоставимой, а при сравнении дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут и варфарина была отмечена тенденция (хотя и не достигающая достоверности) к большей частоте кровотечений на максимальной дозе прямого ингибитора тромбина. Тем не менее, частота внутричерепных кровоизлияний у пожилых пациентов была достоверно ниже на обеих дозах дабигатрана в сравнении с группой варфарина [12].

Совместный прием НОАК и антиагрегантов, риск ишемической болезни сердца

Риск кровотечения повышается при совместном приеме антикоагулянтов с антиагрегантами. Известно, что двойная антитромботическая терапия увеличивает риск кровотечений примерно на 60%, поэтому в настоящее время считается целесообразным прекращение приема аспирина у больных с ФП и стабильной стенокардией на фоне приема антикоагулянтов при отсутствии недавно перенесенного коронарного события (в течение последнего года) или при повышенном риске кровотечения из желудочно-кишечного тракта. Согласно рекомендациям, при стабильном течении ИБС и отсутствии обострений заболеваний, развивающихся на фоне атеросклероза, пациентам с ФП можно проводить терапию только пероральными антикоагулянтами [1, 2]. Стоит отметить, что в случае выбора ривароксабана можно избежать двойной антитромботической терапии и назначить только антикоагулянт (ривароксабан) без ацетил-

салициловой кислоты (АСК), что, по-видимому, связано со свойствами ривароксабана уменьшать коронарные риски. Учитывая существующие данные о тенденции к большей частоте ИМ у пациентов, принимающих дабигатран, в сравнении с варфарином в случае его выбора, двойной антитромботической терапии избежать нельзя. Эксперты полагают, что дабигатран необходимо использовать в сочетании с АСК, что может приводить к увеличению риска кровотечения, в связи с чем доза препарата должна быть уменьшена до 110 мг/сут.

Тенденция к большей частоте ИМ у пациентов, принимающих дабигатран, подтверждается данными мета-анализа Loke YK et al. [14], в который было включено 27 рандомизированных клинических исследований. Применение дабигатрана сопровождалось достоверным повышением числа коронарных событий при объединенном анализе 9 исследований [отношение шансов (ОШ) 1,45; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,14-1,86]. Повышение коронарного риска не было отмечено при проведении объединенного анализа 9 исследований с аписабаном (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,78-1,03) и 9 исследований с ривароксабаном (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,72-0,93). В другом мета-анализе (28 исследований; 138948 пациентов) риск ИМ или острого коронарного синдрома также оказался выше на дабигатране (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,04-1,63; $p=0,0021$), нейтральным – на аписабане и ниже – на ривароксабане (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,69-0,89; $p<0,001$) [15]. Эти данные позволяют в настоящее время рассматривать ривароксабан как препарат выбора среди НОАК у пациентов с ФП и высоким коронарным риском (спустя 1 год после острого коронарного синдрома).

Пероральные антикоагулянты: общие выводы с позиций безопасности у пациентов с ФП

Недавно был опубликован мета-анализ сравнения риска кровотечений на ривароксабане и на антаго-

стах витамина К (варфарин, аценокумарол, фенпрокумон и флюиндион) [16], в который были включены 5 исследований и 23063 пациентов. Пациенты получали терапию по поводу ФП неклапанной этиологии ($n=14\,264$), тромбоза глубоких вен ($n=3967$) и тромбоза эмболии легочной артерии ($n=4832$). В результате было показано, что на фоне приема ривароксабана и антагонистов витамина К число крупных и клинически значимых некрупных кровотечений было сопоставимо (ОШ 0,99; 95%-й ДИ 0,93-1,06). В то же время, на ривароксабане отмечается достоверно меньшее число фатальных кровотечений (ОШ 0,48; 95%-й ДИ 0,31-0,74).

Возвращаясь к НОАК в целом, отметим, что в одном из последних больших мета-анализов по сравнительной эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов (включая дабигатран, ривароксабан, аписабан, эдоксабан и варфарин) были получены следующие данные [17]: применение НОАК в сравнении с варфарином достоверно снижало число внутримозговых кровоизлияний – на 52%, в сочетании с достоверным увеличением желудочно-кишечных кровотечений – на 25%. Число крупных кровотечений было достоверно меньше на терапии НОАК при сравнении с лечением варфарином – у пациентов моложе 75 лет (на 21%), женщин (на 25%), без сахарного диабета (на 29%), имеющих 0-1 балл по шкале CHADS₂ (на 40%), прежде не получавших терапию варфарином (на 16%) и с плохим контролем МНО (на 31%).

Данные подгруппы могут рассматриваться в качестве приоритетных при первичном выборе назначения НОАК или варфарина, но, в любом случае, подобное решение должно приниматься при всестороннем анализе конкретной клинической ситуации лечащим врачом.

Данная публикация выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ для поддержки молодых ученых - докторов наук МД-417.2013.7.

Литература

- Camm AG, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719-2747.
- National guidelines for diagnosis and treatment of atrial fibrillation (2012). Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Accessed by 04/28/2014. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2012). Доступно на: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Проверено 28.04.2014).
- Lip GYH, Frison L, Grind M on behalf of the SPORTIF Investigators. Effects of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007; 28: 752-9.
- Mammen EF. Coagulation abnormalities in liver disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 1247-57.
- Landefeld CS, Cook EF, Flatley M, et al. Identification and preliminary validation of predictors of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. *Am J Med* 1987; 82: 703-13.
- Brigden ML, Kay C, Le A et al. Audit of the frequency and clinical response to excessive oral anticoagulation in an outpatient population. *Am J Hematol* 1998; 59: 22-7.
- Graff J, Harder S. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52 (4): 243-54.
- Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010; 159: 1102-1107.
- Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, A et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32: 2387-94.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 2011; 123: 2363-72.
- Hart RG, Eikelboom JW, Ingram AJ, Herzog CA. Anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 569-78.
- Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparisons. *Br J Clin Pharmacol* 2014; Mar 11. doi: 10.1111/bcp.12376.
- Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomized trials. *BMJ Open* 2012; 2:e001592. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001592.
- Wasserlauf G, Grandi SM, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of rivaroxaban and bleeding risk. *Am J Cardiol* 2013; 112(3):454-60.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2014; 383(9921):955-62.

Поступила: 25.06.2014
Принята в печать: 27.06.2014