

**А.С. ГАЛЯВИЧ**

Казанский государственный медицинский университет

УДК 616.831-005.1:616.125-008.313

Современные подходы к профилактике инсультов при фибрилляции предсердий

Гальявич Альберт Сарваровичдоктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и кардиологии
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел. (843) 291-10-43, e-mail: agalyavich@mail.ru

В обзорной статье обсуждаются современные подходы к профилактике мозговых инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий. Представленные подходы могут помочь врачам в выборе наиболее оптимальной антитромботической терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, инсульт, варфарин, дабигатран, ривароксабан.

A.S. GALYAVICH

Kazan State Medical University

Current approaches to the prevention of stroke in atrial fibrillation

In a review article discusses current approaches to the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. The presented approach can help clinicians in choosing the optimal antithrombotic therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation.

Keywords: atrial fibrillation, stroke, warfarin, dabigatran, rivaroxaban.

Одним из наиболее динамично развивающихся фармацевтических рынков является рынок препаратов для коррекции гемостаза. За последние 10-15 лет появилось большое количество антитромботических средств: антиагрегантов (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, блокаторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa), антикоагулянтов (фондапаринукс, дабигатран, ривароксабан, апиксабан). Ряд молекул находится на стадиях клинических исследований (отамиксабан, дротрекодин альфа, тифакодин, эндоксабан, ТТР889, LY517717, YM150, DU-176b, PRT-054021) [1]. Интерес к новым препаратам, влияющим на систему гемостаза, возрастает, а динамика регистрации новых показаний диктует регулярный пересмотр рекомендаций, касающихся различных аспектов антитромботической терапии. Такому пересмотру подвергаются и рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции и трепетания предсердий. В последних рекомендациях по фибрилляции предсердий — Американской коллегии кардиологов и Ассоциации сердца (ACC/AHA)-2010, Европейского общества кардиологов (ESC) 2011, Американской коллегии торакальных врачей (ACCP)-2012, а также Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Всероссийского научного общества аритмологов (ВНОА)-2011 — антитромботической профилактике инсульта и системных эмболий уделяется не меньшее внимание, чем стратегиям и методам терапии нарушения ритма. Это объясняется тем, что

фибрилляция предсердий в 5-6 раз увеличивает риск возникновения инсульта у пациентов без ревматических клапанных пороков и в 17,6 раза у пациентов с ревматическими клапанными пороками [2]. Кардиоэмболический инсульт часто имеет большие размеры, что предрасполагает к наиболее тяжелому течению, высокой частоте инвалидизации и является непосредственной угрозой жизни больных [3]. Количество пациентов с клинически выраженной картиной инвалидизации после кардиоэмболического инсульта увеличивается на 44-73%, а риск смерти в течение первого месяца возрастает почти в 2 раза [4, 5]. Ученые предполагают, что в связи со старением населения, в последующие 30-50 лет количество больных с фибрилляцией предсердий (ФП) увеличится в 2-2,5 раза [6, 7]. Наиболее эффективным и значимым методом снижения смертности у таких пациентов является адекватная антитромботическая терапия. Концепция контроля симптомов аритмии и концепция снижения риска инсульта при ФП являются абсолютно равнозначными в тактике лечения. По значимости исходов и прогноза концепция снижения риска инсульта в большей степени влияет на показатели смертности и инвалидизации. Необходимость в активной антитромботической терапии не зависит от формы ФП (постоянная или пароксизмальная), частоты приступов или методов лечения и находится в прямой зависимости от факторов риска инсульта и системных эмболий. Для удобства



и унификации подходов на сегодняшний день выделяют 8 самостоятельных предикторов риска, которые собраны в шкалу CHA₂DS₂-VASc: сердечная недостаточность, гипертензия, сахарный диабет, атеротромбоз любой локализации, возраст 65-74 года и женский пол по 1 баллу, и возраст ≥ 75 лет, инсульт/транзиторная ишемическая атака по 2 балла. Риск инсульта и системных эмболий, требующий медикаментозной профилактики, зависит от суммы баллов по шкале:

- 0 баллов — низкий риск; можно не проводить медикаментозную профилактику или назначить аспирин;
- 1 балл — умеренный риск; можно выбирать между назначением аспирина и оральных антикоагулянтов, но предпочтение следует отдать антикоагулянтам, как более эффективным в предупреждении инсульта при не меньшей безопасности [8];
- 2 балла и более — высокий риск инсульта, необходим прием антикоагулянтов.

Эпоха «до появления новых пероральных антикоагулянтов» в терапии фибрилляции предсердий

История изучения антитромботических препаратов для пациентов с ФП можно назвать драматичной, поскольку задача повышения эффективности, безопасности и удобства терапии стоит очень давно, но не все надежды исследователей оправдывались в процессе изучения или даже после выхода препарата в клиническую практику. Начиная с 50-х годов XX века основным средством профилактики инсультов у таких пациентов были антагонисты витамина К (АВК) и лучший препарат в этой группе — варфарин. Известно, что варфарин быстрее действует, менее токсичен и более управляем по сравнению с другим АВК — фенилином. В России долгое время из-за отсутствия выбора применяли фенилин, а варфарин стал применяться лишь с 2001 года. За прошедшие годы варфарин в нашей стране быстро получил повсеместное распространение и практически вытеснил фенилин из практики.

Изучению варфарина в сравнении с плацебо у больных с фибрилляцией предсердий был посвящен ряд рандомизированных исследований: AFASAK [9], SPAF I [10], CAFA [11], EAFT [12]; BAATAF [13]; и SPINAF [14]. По данным мета-анализа, включавшего около 3 000 больных в вышеуказанных 6 исследованиях, варфарин показал свое бесспорное преимущество: снижал риск инсульта по сравнению с плацебо на 64%, риск ишемического инсульта на 67%, риск смерти на 30% [15, 16]. Эффективность была сходной при первичной и вторичной профилактике инсульта.

Эффективность аспирина в профилактике инсульта значительно уступает варфарину. Множество рандомизированных исследований с аспирином у данной категории пациентов продемонстрировало снижение относительного риска не более чем на 22-36% [15]. Есть исследования, в которых эффективность аспирина относительно плацебо подвергается сомнению и отмечается только у пациентов старших возрастных групп или имеющих артериальную гипертензию или сахарный диабет в анамнезе [15]. Мета-анализ рандомизированных исследований показал, что аспирин по сравнению с плацебо снижает риск инсульта на 19% [9, 10, 14, 12, 15]. Так как большинство пациентов с ФП относятся к старшей возрастной группе и имеют сопутствующее атеросклеротическое поражение сосудов, не исключается, что уменьшение количества инсультов на аспирине может быть просто эффектом препарата на профилактику атеротромботического инсульта.

Мета-анализ 9 исследований варфарина с аспирином на 3647 участниках продемонстрировал бесспорное преимущество варфарина над аспирином и снижение относительного

риска инсульта в течение года на 33% [9, 12, 18]. В исследованиях аспирин применяли в широком диапазоне доз — от 25 мг 2 раза в день до 1300 мг в сутки. Величина превосходства варфарина зависит от степени риска инсульта: у пациентов с высоким риском инсульта (более 6% в год) преимущество варфарина над аспирином максимальное и достигает 50%. Эти исследования явились основанием для ограничения роли аспирина в профилактике инсульта при фибрилляции предсердий только в группе низкого риска и то лишь при невозможности назначить антикоагулянты. Наиболее реальная категория пациентов, имеющих такие противопоказания — это первые 2 недели после инсульта.

Изучалась также комбинация низких доз варфарина с аспирином (SPAF I-III, 1999; Hart R.G. et al., 1999). Мета-анализ двух исследований на 1385 пациентах показал нецелесообразность такой комбинации: отсутствовали преимущества перед монотерапией аспирином, и повышался риск геморрагий, особенно у пожилых [17].

Несмотря на большое количество результатов, подтверждающих необходимость антикоагуляции варфарином, индекс его использования при фибрилляции предсердий остается низким. Помимо недооценки риска сосудистой катастрофы врачами и пациентами, существуют известные сложности терапии варфарином: высокая индивидуальная чувствительность и вариабельность эффектов, связанная с генетической предрасположенностью, характером питания, сопутствующими заболеваниями и медикаментами, узким терапевтическим диапазоном, необходимостью подбора дозы и постоянного контроля МНО и приверженностью к лечению пациента. Затруднения в достижении целевых МНО у немалой части пациентов снижает приверженность к терапии не только пациентов, но и врачей. Даже в благополучных странах варфарин назначается далеко не во всех случаях. Stafford and Singer (1998) приводят данные, что в США только 20-32% амбулаторных пациентов и 38-44% выписанных из стационара больных ФП получают варфарин. Поддержание целевых значений варфарина достаточно сложная задача и для специализированных клиник или рандомизированных исследований. Количественным критерием степени контроля терапии варфарином является процент времени, в течение которого МНО находится в целевом терапевтическом диапазоне — время терапевтического диапазона (ВТД). В исследованиях и специализированных клиниках, где, как правило, максимально полно соблюдается режим применения варфарина, ВТД составляет 50-80%. Считается, что ВТД 60-65% в рандомизированных исследованиях говорит о хорошем контроле терапии варфарином. ВТД ниже 60% свидетельствует о плохо контролируемой терапии варфарином. По данным статистики, в широкой клинической практике МНО находится в целевом диапазоне 2,0-3,0 лишь 34% времени [18]. Поэтому поиски наиболее удобной и эффективной альтернативы варфарину не прекращаются.

Гипотезу о возможности заменить варфарин комбинацией клопидогреля с аспирином проверяли в исследовании ACTIVE-W с участием 6706 пациентов [19]. Исследование было прекращено досрочно из-за достоверного преимущества стандартной терапии варфарином, которая снижала риск инсульта на 57%. Однако надо отметить, что преимущество варфарина было получено только в группе пациентов, где ВТД было более 65%, что еще раз подтвердило необходимость тщательного контроля МНО [20]. В исследовании ACTIVE-A изучали ту же комбинацию в сравнении с монотерапией аспирином у пациентов, которые по различным причинам не могли принимать варфарин. Клопидогрель с аспирином на 11% уменьшал риск больших сосудистых событий в сравнении с аспирином, на 28% снижал риск инсульта ценой повышения риска больших



кровотечений на 57%, но преимущественно из желудочно-кишечного тракта. Выводы исследования свидетельствуют о том, что комбинация клопидогреля и аспирина может иметь место, как альтернатива аспирину при невозможности принимать варфарин по различным причинам [21, 22, 23]. Несмотря на более высокий риск геморрагических осложнений, общая клиническая польза комбинации антиагрегантов выше, чем при монотерапии аспирином.

Начало эпохи «новых пероральных антикоагулянтов» в терапии фибрилляции предсердий

Сегодня большие ожидания связывают с новыми прямыми оральными антикоагулянтами. Первым препаратом был ксимелагатран — прямой ингибитор тромбина (IIa фактора). Исследования SPORTIF III и SPORTIF V определили фиксированную дозу ксимелагатрана и его эффективность и безопасность, сравнимые с варфарином [24, 25]. Удобство приема и отсутствие необходимости в лабораторном контроле стоило внимания медицинской общественности, несмотря на отсутствие явных преимуществ по сравнению с варфарином. Однако достаточно быстро после выхода ксимелагатрана на фармацевтический рынок препарат был отозван из-за его гепатотоксичности.

Следующим антикоагулянтом для пациентов с фибрилляцией предсердий, который вошел в клиническую практику в США, Канаде, Европе, Японии стал дабигатран этексилат (Прадакса). Дабигатран — прямой антикоагулянт и прямой ингибитор тромбина. Как и все прямые антикоагулянты, он быстро снижает активность факторов свертывания, в частности тромбина. Как прямой ингибитор, действует на тромбин без участия физиологического антикоагулянта антитромбина III, в отличие от гепаринов. Кроме инактивации свободного циркулирующего в кровотоке тромбина, дабигатран действует так же на тромбин связанный с тромбом и усиливает антикоагулянтный эффект.

Преимуществами дабигатрана перед существующими антикоагулянтами являются сочетание пероральной формы выпуска с предсказуемой фармакокинетикой и фармакодинамикой и отсутствие необходимости в лабораторном контроле. Результаты исследования RE-LY [26, 27], где дабигатран сравнивался со стандартной терапией варфарином, делают его на сегодняшний день пока единственным антикоагулянтом, который оказался эффективнее варфарина в профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий.

В этом исследовании изучали 2 дозы дабигатрана: 300 и 220 мг в сутки в два приема в сравнении с хорошо контролируемой терапией варфарином более чем на 18 000 рандомизированных пациентах. Дабигатран в дозе 300 мг/сут оказался на 35% эффективнее в сравнении с варфарином при схожей безопасности по количеству больших кровотечений. При этом на дабигатране были достоверно ниже относительный риск внутримозговых кровотечений на 59%, геморрагических инсультов на 74%, жизнеугрожающих кровотечений на 20%, смертность от сердечно-сосудистых причин на 15% [28] и частота всех кровотечений. Дабигатран в дозе 220 мг/сут оказался не хуже варфарина по эффективности при более высоком уровне безопасности: достоверно ниже относительный риск больших кровотечений на 35%, внутримозговых кровотечений на 70%, геморрагических инсультов на 69%, жизнеугрожающих кровотечений на 33% и риск всех кровотечений. Детальный анализ исследования в подгруппах по степени риска тромбозов, возрасту, функции почек, опыту применения варфарина, уровню контроля МНО подтвердил общие выводы исследования. Таким образом, обе дозы дабигатрана были эффективны, безопасны и имели преимущество перед варфарином, что по-

зволило рассматривать возможность индивидуального подхода к пациенту в зависимости от приоритетов у врача и пациента и риска инсульта и геморрагических осложнений. При высоком риске инсульта следует предпочесть дозу 300 мг/сут, при высоком риске кровотечений — 200 мг/сут.

Инвалидизирующие последствия внутримозговых и экстракраниальных кровотечений изучались в исследовании ATRIA с участием 13559 пациентов с фибрилляцией предсердий [29]. В исследовании зарегистрировали 72 внутримозговых и 98 больших экстракраниальных кровотечений. Анализ показал, что внутримозговые кровоизлияния в сравнении с экстракраниальными повышают смертность в стационаре в 21 раз, смертность в течение 30 дней в 10 раз, количество случаев тяжелой инвалидности в 34 раза, малой инвалидности в 2 раза, а число неинвалидизирующих кровотечений приходится на 8% внутримозговых и 91% экстракраниальных. Инвалидизирующие последствия кардиоэмболического и геморрагического инсультов широко известны. Эксперты FDA проанализировали пациентов в наиболее уязвимых группах по риску кровотечений — старше 75 лет, с наличием умеренной почечной недостаточности и кровотечениями в анамнезе и не смогли найти группу, где бы общее клиническое преимущество было за дозой 220 мг/сут. Этот анализ лег в основу решения FDA рекомендовать всем пациентам с фибрилляцией предсердий с показаниями к профилактике инсульта дозу 300 мг/сут, кроме больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина меньше 30 мл/мин). Такая доза позволяет получить максимальное клиническое преимущество и снизить риск инвалидизации. Эксперты FDA не оставили врачам и пациентам возможности индивидуального подхода к выбору дозировки [30]. Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и клиренсом креатинина 30-15 мл/мин в FDA зарегистрировали дозу 150 мг/сут на основании фармакокинетического моделирования ситуации, как это часто бывает у больных с почечной недостаточностью [31]. В Европе и в России для профилактики инсульта у больных фибрилляцией предсердий зарегистрированы дозы 300 мг/сут и 220 мг/сут. При этом рекомендуется при выборе дозы учитывать совокупный риск кровотечений и тромбозов [32, 33]. Риск кровотечений можно оценивать по шкале HAS-BLED согласно европейским и Российским рекомендациям или следовать инструкции по применению дабигатрана в выборе дозы 220 мг/сут. По инструкции к препарату при любом сочетании возраста старше 75 лет или индекса риска инсульта по шкале CHADS₂ ≥ 3 или приема амиодарона с умеренным снижением функции почек (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) или желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе доза дабигатрана может быть снижена до 220 мг/сут. Шкала HAS-BLED состоит из 9 факторов, каждый из которых оценивается по 1 баллу: гипертензия, почечная или печеночная недостаточность, инсульт, кровотечения в анамнезе, лабильное МНО, возраст старше 75 лет, употребление наркотиков или алкоголя. Сумма баллов 3 и более ассоциируется с высоким риском кровотечения и необходимостью предпринять меры предосторожности, в частности можно выбрать дозу дабигатрана 220 мг/сут, имеющую минимальный риск кровотечений среди всех антикоагулянтов. Кроме того выбор сниженной дозы дабигатрана возможно имеет лучшее соотношение риска и пользы и оправдан при низком риске инсульта и сумме баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc равной 1 (один некрупный фактор риска в 1 балл: гипертензия, сердечная недостаточность, диабет, атеросклероз сосудов, возраст 65-74 года, женский пол).

Следом за исследованием RE-LY появились результаты еще по двум новым пероральным прямыми антикоагулянтам — ривароксабану и апиксабану [34]. Оба препарата являются прямыми ингибиторами Ха фактора.

Ривароксабан (Ксарелто) изучался в сравнении с варфарином в исследовании ROCKET AF [35, 36, 37]. Цель исследования, как и в случае в дабигатраном, доказать, что препарат не хуже варфарина. Ривароксабан не уступил варфарину, но гипотеза о превосходстве не получила подтверждения. Как по эффективности, так и по частоте больших кровотечений разница между препаратами не достигла статистической значимости. Влияние на смертность ривароксабан не оказал. Риск геморрагического инсульта в структуре больших кровотечений снижался по сравнению с варфарином на 35%. Разница в эффективности между ривароксабаном и варфарином была лишь в группе пациентов, которые не нарушали протокол и не отказывались от приема препаратов. Этот метод статистического анализа «по протоколу» предполагает искусственную селекцию рандомизированных пациентов дошедших до конца исследования и не является общепризнанным стандартным методом, в отличие от более строго статистического анализа по всем включенным в исследование пациентам (ITT, intention-to-treat). Стандартный статистический анализ по всем рандомизированным пациентам (ITT) исследования ROCKET AF не показал превосходства ривароксабана над варфарином в отличие от дабигатрана в исследовании RE-LY [38]. Поэтому главный вывод исследования ROCKET AF — сравнимая эффективность и безопасность ривароксабана и варфарина.

Исследование ROCKET AF и RE-LY отличались по тяжести включенных пациентов. В исследовании ROCKET AF участвовали пациенты с риском эмболий по шкале CHADS₂ минимум 2 балла, а среднее количество баллов по шкале составило 3,5, т.е. это были пациенты преимущественно высокого риска эмболий. Возникает вопрос, какой эффект следует ожидать в группе пациентов невысокого риска тромбоемболий? Популяция пациентов в RE-LY отражала широкую клиническую практику и была практически поровну поделена на группы риска инсульта, которым подходило лечение антикоагулянтами. Для анализа в RE-LY были выделены 3 группы риска развития инсульта: 0-1 баллов по CHADS₂, 2 балла по CHADS₂, ≥3 баллов по CHADS₂. Статистически значимой взаимосвязи между группой риска и частотой тромбоемболий или геморрагических осложнений при применении обоих доз дабигатрана по сравнению с варфарином выявлено не было и основные результаты исследования распространялись на все группы пациентов [39]. Из этого следует, что дабигатран может назначаться всем пациентам с фибрилляцией предсердий подлежащих профилактике инсульта. Даже у пациентов с низким риском эмболий по шкале CHA₂DS₂-VASc (0-1 балл) выбор между аспирином, варфарином и дабигатраном может быть в пользу низкой дозы дабигатрана, которая позволит сделать соотношение риска и пользы наиболее выгодным [23].

Есть еще несколько факторов, очевидно оказавших влияние на конечные результаты исследований ROCKET AF и RE-LY. Это дизайн исследования, степень поддержания целевого МНО в группе стандартной терапии и постоянство плазменных концентраций исследуемого препарата. Исследование ROCKET AF было спланировано как двойное слепое исследование с двойным плацебо контролем, в котором проводилось сравнение ривароксабана и варфарина, принимаемых 1 раз в день. Оказалось что двойной слепой дизайн исследования не всегда оптимален, в частности для оценки новых методов лечения в сравнении с варфарином. Исследование RE-LY имело PROBE-дизайн. PROBE-дизайн — это открытое изучение в группах дабигатрана и варфарина с заслепленной оценкой доз дабигатрана. Открытое назначение варфарина позволило адекватно и быстро подбирать дозы, реагировать на изменение целевых значений МНО и поддерживать среднее время нахождения в терапевтическом диапазоне на высоком

уровне. Слепой прием доз в группах дабигатрана обеспечил объективность данных исследуемого препарата. Дабигатран сравнивали с хорошо контролируемой терапией варфарином, ВТД составило 64%. Дополнительно в RE-LY провели анализ результатов в зависимости от ВТД. Оказалось, что в группе, где ВТД было более 72,6%, разница в эффективности между дабигатраном 300 мг/сут и варфарином была сглажена, но сохранялось достоверное преимущество в снижении риска геморрагического инсульта. Поэтому даже у больных с хорошим контролем терапии варфарином дабигатран имеет преимущество перед варфарином.

Критике экспертов было подвергнуто низкое время нахождения в терапевтическом диапазоне (ВТД) пациентов, принимавших варфарин в исследовании ROCKET AF, которое составило 57,8% (т.е. терапия варфарином была плохо контролируемая). Очевидно, это стало следствием двойного слепого плацебо контролируемого дизайна. В связи с этим возникает вопрос — каковы были бы результаты при хорошей контроле за стандартной терапией в исследовании ROCKET AF?

Плазменная концентрация лекарственных средств зависит от периода полувыведения (Т_{1/2}) и кратности приема. Дабигатран и ривароксабан различаются по этим показателям. Период полувыведения дабигатрана 12-14 ч. при регулярном приеме у молодых и до 14-17 ч. у пожилых, период полувыведения ривароксабан 5-9 ч. у молодых и до 12-13 ч. у пожилых. Дискутируемый вопрос: одно или двукратный прием в сутки предпочтителен для этих препаратов? Дабигатран изучали в 2-кратном режиме приема, при этом минимальная и максимальная концентрация препарата в плазме различались менее чем в 2 раз. При однократном приеме дабигатрана в дозе 300 мг различия концентраций составляют пятикратный разрыв. Ривароксабан изучали в однократном режиме приема, разница между минимальной и максимальной концентрациями различается в 8 раз (результаты основаны на компьютерном моделировании) [40]. Очевидно, что двукратный режим приема дабигатрана обеспечивает более постоянную концентрацию препарата в плазме и, возможно, это так же явилось залогом успешности сравнительных результатов с варфарином. Ривароксабан, у которого период полувыведения несколько меньше чем у дабигатрана, назначали 1 раз в день. Интересен тот факт, что эксперты FDA перед регистрацией ривароксабана рекомендовали исследовать режим приема дважды в сутки [41, 42].

Дабигатран и ривароксабан имеют и общие характеристики. Ривароксабан и дабигатран частично выводятся почками. Дабигатран в большей степени, на 80% [43], ривароксабан в меньшей, на 60%. Учитывая немалую долю почечной элиминации этих антикоагулянтов, пациенты с тяжелой почечной недостаточностью в исследовании не включались и, соответственно, применение ривароксабана и дабигатрана у данной категории больных не изучено. Тем не менее, инструкция по ривароксабану допускает прием препарата с осторожностью при клиренсе креатинина (КК) 15-30 мл/мин в дозе 15 мг/сут. С точки зрения FDA дабигатран также можно назначать при КК ниже 30 мл/мин в дозе 75 мг дважды в день [44]. Европейские и Российские рекомендации исключают назначение дабигатрана пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, так как опыт применения у таких больных отсутствует. Для препаратов с почечной элиминацией, а тем более антикоагулянтов длительного приема, работает общее правило: проверить функцию почек перед назначением и контролировать ее не реже 1 раза в год. Эта рекомендация в равной степени касается как дабигатрана, так и ривароксабана и позволяет предупредить риск кровотечений. Анализ исследования RE-LY по возрасту и почечной недостаточности показал, что результаты сравнения дабигатрана в подгруппах повторяют общие выводы



исследования и обе дозы имеют преимущество над варфарином. Стандартной и в большинстве случаев предпочтительной дозой дабигатрана считается доза 300 мг/сут. Дабигатран не требует коррекции дозы больным с умеренной почечной недостаточностью или преклонным возрастом [45]. Однако если почечная недостаточность сочетается с возрастом старше 75 лет или суммой баллов по CHADS₂ ≥ 3 или приемом ингибиторов Р-гликопротеина (амиодарон), то доза может быть снижена до 220 мг/сут. Аналогично можно поступить при риске кровотечения по шкале HAS-BLED ≥ 3 балла. Во всех случаях использования пероральных антикоагулянтов необходимо информировать пациента о достоинствах и недостатках назначаемого лечения, оценить риск кровотечения и возможность безопасно поддерживать стабильный уровень гипокоагуляции, а также учитывать предпочтения пациента. Применение дабигатрана допускает индивидуальный выбор доз при расстановке приоритетов между дополнительной защитой от риска инсульта или опасностью желудочно-кишечного кровотечения. Стоит напомнить, что риск геморрагических инсультов и жизнеугрожающих кровотечений ниже на любой дозе дабигатрана в сравнении с варфарином.

Другой пероральный антикоагулянт — аликсабан — также вызывает потенциальный интерес как средство профилактики инсультов при фибрилляции предсердий. Аликсабан сравнивали у пациентов с фибрилляцией предсердий сначала с аспирином, потом в варфарином. Препарат пока не прошел регистрацию по данному показанию и находится на стадии обсуждения.

Как бороться с кровотечениями

Отсутствие специфического антидота — общая проблема для современных антикоагулянтов и большинства других антитромботических препаратов, но она не является поводом для ограничения их применения. Антидот, быстро и на 100% купирующий эффект препарата, есть только у нефракционированного гепарина — это протамина сульфат. Этот же антидот можно применять для частичного купирования эффекта низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Остальные антитромботические препараты — фондапаринукс, аспирин, клопидогрел, прасургрель, тикагрелор, тромболитики, а также дабигатран и ривароксабан — не имеют специфического антидота. Специфическим антидотом варфарина является витамин К, но в России он не зарегистрирован [46]. Таким образом, к большинству антитромботических препаратов применимы неспецифические методы борьбы с кровотечениями, основанные на здравом смысле, локализации и тяжести возникшего осложнения. Чаще всего прекращение приема препарата достаточно для пациентов с нормальной функцией почек и нетяжелым кровотечением. У антикоагулянтов с почечной элиминацией обеспечение адекватного диуреза будет способствовать снижению плазменных концентраций. Можно использовать механические и хирургические методы борьбы с кровотечениями. При развитии анемии и коагулопатии можно восполнить дефицит эритроцитов и факторов свертывания переливанием эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы. Если этих мер не достаточно, то возможно, рассмотреть применение таких прокоагулянтов, как концентрат протаминного комплекса (Фейба), состоящий из 4 (II, VII, IX, X) витамин К-зависимых факторов свертывания или универсальный гемостатический препарат рекомбинантный активированный фактор VII (НовоСэвен), который усиливает образование фактора Ха, тромбина и фибрина. Учитывая, что дабигатран на 80% выделяется почками, можно применить гемодиализ. С 2010 года в Европе существует реактив NemoClot test, сертифицированный для количественного определения дабигатрана в плазме крови. Высокая предсказуемость эффекта препаратов и соблюдение рекомендаций редко приводят к применению крайних мер борьбы с кровотечениями.

В случае необходимости оперативного вмешательства уже на следующий день после приема дабигатрана или ривароксабана (через 24 ч.) операция становится достаточно безопасной с точки зрения геморрагических осложнений (при отсутствии почечной недостаточности).

Фармакоэкономика пероральных антикоагулянтов

Появление новых препаратов всегда влечет за собой обсуждение фармакоэкономических показателей. Достаточно хорошо изучена фармакоэкономика дабигатрана как за рубежом, так и в нашей стране. Фармакоэкономический анализ терапевтической стратегии применения дабигатрана в сравнении с варфарином при фибрилляции предсердий показал, что несмотря на то, что прямые затраты на дабигатран несколько превышают затраты на лечение варфарином, не прямые затраты на дабигатран оказываются значительно ниже [47]. Поэтому эффективность затрат дабигатрана приемлемая и включение его в медико-экономические стандарты и программу государственного возмещения может снизить социальные расходы на лечение инсульта. Применение дабигатрана у 10 000 пролеченных пациентов позволит предотвратить 514 клинических событий, ведущих к инвалидности или смерти. Таким образом, для того, чтобы избежать 1 летального или ведущего к инвалидности исхода, необходимо пролечить дабигатраном вместо варфарина 19 пациентов [48].

Выводы

Исходя из результатов существующих исследований и зарегистрированных показаний у пациентов с ФП, приоритетность в выборе пероральных антикоагулянтов можно представить в следующем порядке:

- дабигатран в дозе 300 мг/сут предпочтителен большинству пациентов без тяжелой почечной недостаточности независимо от степени риска инсульта и кровотечений, как эффективное и безопасное средство профилактики в сравнении с варфарином;
- ривароксабан удобнее варфарина и сравним с ним по эффективности у пациентов с высоким риском инсульта и плохим контролем МНО при одинаковом риске больших кровотечений;
- варфарин следует назначать только при возможности тщательного контроля МНО с достижением целевого диапазона; он может быть препаратом выбора у особых категорий пациентов, не изучавшихся в RE-LY: с фибрилляцией предсердий после ЧКВ, как элемент тройной антитромботической терапии (варфарин + клопидогрел + аспирин), у больных с тяжелыми пороками и искусственными клапанами, а также при тяжелой почечной недостаточности и при КК менее 15 мл/мин.;
- аспирин + клопидогрел — предпочтительная комбинация в сравнении с аспирином при противопоказаниях к применению антикоагулянтов;
- аспирин можно назначать пациентам при умеренном риске инсульта, если невозможно применять антикоагулянты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adapted from Weitz & Bates, *J Thromb Haemost* 2005.
2. Kannel et al. *NEJM* 1982;306:1018-1022.
3. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
4. Dulli D.A. et al. *Neuroepidemiology* 2003;22:118-123.
5. Lin H.J. et al. *Stroke* 1996;27:1760-1764.
6. Wang T.J. *Circulation*. 2002;106:II-456.

Полный список литературы на сайтах www.mfv.ru, www.pmarchive.ru