

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ВЫБОР ПРЕПАРАТА И ПОДБОР ДОЗЫ

Е.Л. Долгова*, И.М. Соколов, Ю.Г. Шварц

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского.

410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Представлены данные литературы об актуальности проблемы тромбоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий, об особенностях антикоагулянтной терапии при данной патологии и трудностях, возникающих при выборе препарата для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, антикоагулянтная терапия, варфарин, апиксабан, ривароксабан, дабигатран.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(3):292–300

Anticoagulant therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation: drug choice and dosage adjustment

E.L. Dolgova*, I.M. Sokolov, Yu.G. Shvarts

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Kazachya ul. 112, Saratov, 410012 Russia

Data on the problem of thromboembolic complications in non-valvular atrial fibrillation are presented. Peculiarities of anticoagulant therapy to prevent thromboembolic complications, the difficulties in drug choice and dosage adjustment are also discussed.

Key words: atrial fibrillation, thromboembolic complications, anticoagulant therapy, warfarin, apixaban, rivaroxaban, dabigatran.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(3):292–300

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kateha007@bk.ru

Фибрилляция предсердий: актуальность

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией в клинической практике, составляя примерно треть госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца [1, 2]. Частота встречаемости её в общей популяции составляет 1–2%, и этот показатель, вероятно, увеличится в ближайшие 50 лет [3, 4].

Тромбоэмболические осложнения при фибрилляции предсердий

ФП ассоциируется с увеличением риска смерти, инсульта и других тромбоэмболических осложнений (ТЭО), ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Смертность у пациентов с ФП увеличивается вдвое независимо от других известных предикторов смерти [1, 5–7].

В зависимости от этиологии выделяют следующие формы ФП: ревматические, или клапанные, и неревматические, или неклапанные, возникающие при других заболеваниях [сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца (ИБС)]. В нашем обзоре рассматривается неклапанная форма ФП.

Риск развития ишемического инсульта среди пациентов с неклапанной ФП — 5% в год, от 2 до 7 раз больше, чем у пациентов, не страдающих ФП [1, 5, 8, 9].

Причиной тромбоэмболических осложнений при ФП без поражения клапанного аппарата сердца в большинстве случаев является тромбоз левого предсердия, а чаще — его ушка [10–12].

Стратификации риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий

Стратификация риска ТЭО, безусловно, может помочь облегчить бремя ФП, связанное с тромбоэмболиями [13]. Идентификация клинических факторов, ассоциированных с риском инсульта, привела к разработке различных шкал по оценке вероятности его развития. Наиболее простой и адаптированной к реальной жизни представляется шкала CHADS₂ [13], в основе которой лежит балльная оценка факторов риска у больных с неклапанной ФП. Эту шкалу рекомендуется использовать для первоначальной оценки риска инсульта у больного с неклапанной ФП [5].

В 2010 г. шкала CHADS₂ подверглась модификации, в неё добавился ряд новых факторов риска возникновения инсульта. Новая шкала оценки риска возникновения инсульта получила название CHA₂DS₂VASc [1]. CHA₂DS₂VASc представляет собой англоязычную аббревиатуру факторов риска развития инсульта: инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА)/системные тромбоэмболии в анамнезе, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥75 лет, сахарный диабет, инсульт, сосудистое

Сведения об авторах:

Долгова Екатерина Львовна — ординатор кафедры факультетской терапии лечебного факультета СГМУ

Соколов Иван Михайлович — д.м.н.,

профессор той же кафедры

Шварц Юрий Григорьевич — д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

заболевание, возраст 65–74 лет и женский пол. Согласно этой шкале в 2 балла оцениваются: перенесенный инсульт/ТИА и возраст ≥ 75 лет. Остальные факторы риска — возраст 65–74 года, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечная недостаточность, наличие сосудистого заболевания (перенесенный инфаркт миокарда, наличие атеросклеротических бляшек в аорте, заболевание периферических артерий, включая реваскуляризацию, ампутацию или ангиографические признаки стенозирования артерий), женский пол — оцениваются в один балл каждый.

Шкалу CHA₂DS₂VASc рекомендуется использовать с целью углублённого поиска факторов риска у пациентов с величиной индекса CHADS₂, составляющей от 0 до 1 балла [1,5].

Профилактика тромбозмболических осложнений

Основные направления профилактики тромбозмболических осложнений

Многочисленные клинические исследования (AFASAK; SPAF I; CAFA; EAFT; BAATAF и другие) убедительно подтвердили эффективность антитромботической терапии у больных с ФП [15–19].

Среди антитромботических препаратов для профилактики ТЭО за годы наблюдений применялись антиагреганты и антикоагулянты. Среди антиагрегантов наиболее изучено применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) в различных дозировках от 50 до 1300 мг/сут в виде монотерапии [20].

В 8 рандомизированных исследованиях с общим количеством пациентов 4876 оценивали профилактический эффект антитромбоцитарной терапии, главным образом, АСК по сравнению с плацебо, по предупреждению тромбозмболий у больных с ФП [21]. Наиболее благоприятный результат зарегистрирован в исследовании SPAF-I, согласно которому риск инсульта на фоне лечения АСК в дозе 325 мг/сут снижался по сравнению с плацебо на 42% [21]. Степень снижения риска в разных клинических группах существенно отличалась (94% среди пациентов, подходящих для терапии варфарином, и всего лишь 9% среди больных, для которых лечение варфарином было неприемлемо). Кроме того, АСК оказалась менее эффективной у лиц старше 75 лет и не предупреждала тяжелые или рецидивирующие инсульты [5].

Среди антикоагулянтов непрямого действия для профилактики ТЭО использовались: монокумарины (варфарин, синкумар), дикумарины (дикумарин, неодикумарин), индандионы (фенилин). В клинической практике до настоящего времени применяются варфарин и фенилин. Препараты из группы дикумаринов и циклокумаринов практически не используются.

В течение последних 10–15 лет зарегистрировано довольно много новых антитромботических средств: антиагреганты (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, блокаторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa), ингибиторы Ха-фактора (фондапаринукс, идрапаринукс, ривароксабан, апиксабан), прямые (селективные) ингибиторы тромбина (бивалирудин, дабигатран, аргатробан). Ряд молекул находится на стадиях клинических исследований (отамиксабан, дротрекродин альфа, тифакодин, эндоксабан, ТР889, LY517717, YM150, DU-176b, PRT-054021).

Активное применение антикоагулянтов непрямого действия для профилактики ТЭО у пациентов с ФП закономерно создаёт ещё одну проблему — геморрагические осложнения. При их назначении должен быть очень четко соблюден принцип безопасности лечения для пациента: необходим жесткий лабораторный контроль. В настоящее время при назначении варфарина мониторируется международное нормализованное отношение (МНО): $MHO = (PB \text{ пациента} / PB \text{ нормальное})^{MIC}$, где PB — это протромбиновое время, MIC — это международный индекс чувствительности, значение которого предприятия-изготовители указывают на образцах выпускаемого тромбопластина.

Оптимальные пределы МНО, которые должны быть достигнуты в ходе лечения непрямыми антикоагулянтами при неклапанной ФП, составляет 2,0–3,0.

Перед началом антикоагулянтной терапии также необходимо оценить риск кровотечений. Европейские эксперты предлагают использовать индекс HAS-BLED [5], который включает оценку следующих показателей: артериальная гипертензия, нарушение структуры печени и почек, инсульт, кровотечение в анамнезе, лабильное МНО, возраст старше 65 лет, прием некоторых лекарственных препаратов и алкоголя. Значение индекса ≥ 3 указывает на высокий риск кровотечения и требует особой осторожности и внимания при назначении любого антитромботического препарата.

Интерес к новым препаратам, влияющим на систему гемостаза, возрастает, а динамика регистрации новых показаний диктует регулярный пересмотр рекомендаций, касающихся различных аспектов антитромботической терапии.

В следующих разделах настоящей работы читателю предлагается более подробный анализ эффективности основных лекарственных средств, применявшихся ранее и появившихся относительно недавно с целью профилактики ТЭО при неклапанной фибрилляции предсердий.

Варфарин

Варфарин — пероральный антикоагулянт непрямого действия, подавляет витамин К-зависимый синтез биологически активных форм кальция-зависимых

факторов свёртывания крови II, VII, IX и X, а также белки C, S и Z в печени. В терапевтических дозах варфарин уменьшает скорость синтеза факторов свертывания на 30–50% и снижает их биологическую активность. Начало противосвертывающего действия наблюдается через 36–72 ч от начала приема препарата с развитием максимального эффекта на 5–7 день от начала применения. После прекращения приема препарата восстановление активности витамин К-зависимых факторов свертывания крови происходит в течение 4–5 дней. Препарат принимают однократно после еды, желательно в одно и то же время (17–19 часов). МНО контролируют утром в 9–11 часов со следующей периодичностью: в первую неделю — ч/д (ежедневно), во вторую — дважды в нед, затем при условии стабильных лабораторных показателей — 1 раз в мес.

Среди антитромботической терапии для профилактики ТЭО варфарин является наиболее часто назначаемым препаратом. Количество его назначений за последние 6 лет увеличилось на 45%. Такое несомненное лидерство варфарина связано с доказанной высокой эффективностью его у пациентов с ФП при высоком риске инсультов [22].

Терапия варфарином сравнивалась с различными дозами АСК в девяти рандомизированных исследованиях (3647 участников) [15, 18, 23]. Преимуществом варфарина по сравнению с АСК было большее снижение под его влиянием риска возникновения инсульта и общей смертности у пациентов с ФП — соответственно, на 62% и 26%.

Успешные результаты исследований по применению варфарина стали поводом к изучению эффективности комбинированной терапии варфарином и АСК в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с ФП с высоким и низким риском (SPAF III, AFASAK II). Результаты этих исследований свидетельствуют, что комбинация варфарина и АСК позволяет снизить риск возникновения инсульта на 36%, но при этом значительно возрастает риск внечерепных кровотечений [24, 25].

Попытка назначения в качестве альтернативы варфарину комбинации АСК и клопидогрела успехом не увенчалась, и исследование ACTIVE-W было остановлено досрочно из-за явного преимущества варфарина [26]. Эти преимущества были достигнуты в отношении инсульта, эмболий и сердечно-сосудистой смерти. Интересно, что не наблюдалось значительной разницы в частоте геморрагических осложнений. Однако при невозможности назначения антагонистов витамина К пациентам с низким риском кровотечений, Европейским обществом кардиологов в ноябре 2010 г. рекомендовано применение двойной антитромбоцитарной терапии (АСК и клопидогрел) в качестве альтернативы варфарину при ФП [27].

Необходимость поддержания оптимальной гипокоагуляции в течение всего периода применения варфарина определяет крайнюю важность лабораторного контроля. Невозможность обеспечения лабораторного контроля становится непреодолимой преградой для использования антикоагулянта.

Для того, чтобы снизить риск в назначении неадекватной терапии варфарином в первый день, разработано большое количество различных алгоритмов. Эти алгоритмы основаны на том, чтобы начало терапии варфарином выражалось в наиболее быстром достижении терапевтического интервала МНО [28]. Несмотря на всю жесткость лабораторного контроля и наличие схем тщательного подбора дозы, основной опасностью назначения непрямых антикоагулянтов по-прежнему остается развитие кровотечений; по данным крупных исследований, они возникают с частотой до 26%, в том числе больших и фатальных — до 4,2%. Существуют данные, что из 700 тыс. пациентов с ФП, получающих варфарин ежедневно, у 17 тыс. произошли кровотечения, 4 тыс. из которых были фатальными [28]. Следует отметить, что риск развития кровотечений напрямую зависит от уровня МНО и возрастает в 1,37 раза с каждым его повышением на 0,5 [28]. Следовательно, изучение факторов, определяющих индивидуальную чувствительность к варфарину, остается крайне актуальным.

Нельзя не учитывать клинические показатели. Известно, что у пациентов с сочетанием ФП и ИБС подобранная терапевтическая доза варфарина достоверно более низкая при наличии инфаркта миокарда в анамнезе и отсутствии ожирения. При длительном применении пациентами амиодарона доза варфарина оказалась в среднем меньше, но при этом требуется больше дней для подбора адекватной дозировки препарата [29].

Немаловажным фактором, влияющим на подбор дозы варфарина, являются генетические особенности [30]. Активность препарата частично определяется генетическими факторами. Полиморфизмы гена VKORC1 (Vitamin K epoxide reductase) — эпоксид редуктаза витамина К) объясняют 30% вариаций дозы между пациентами [4]: в частности, мутации делают VKORC1 менее восприимчивым к подавлению варфарином. Полиморфизмы VKORC1 объясняют, почему афроамериканцы в среднем относительно устойчивы к действию варфарина (высокая доля группы гаплотипов В), в то время как азиаты, как правило, к нему более чувствительны (высокая доля группы гаплотипов А). Полиморфизмы VKORC1 группы А приводят к более быстрому достижению целевого уровня МНО, но и быстрее достигается МНО более 4, что связано с кровотечением [31].

Генетические особенности пациента, определяющие индивидуальную чувствительность к антагонистам витамина К, могут быть связаны с полиморфизмом генов, кодирующих ферменты биотрансформации данной группы препаратов, и белков, участвующих в развитии их фармакодинамических эффектов [30]. Наибольшее число исследований посвящено влиянию носительства 2 аллельных вариантов гена CYP2C9 (CYP2C9*2 и CYP2C9*3) на фармакокинетику, антикоагулянтный эффект, развитие кровотечений и особенности режима дозирования непрямых антикоагулянтов [30]. У носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 (лица с генотипами CYP2C9*1/*2, CYP2C9*1/*3, CYP2C9*2/*2, CYP2C9*2/*3, CYP2C9*3/*3) отмечается снижение активности CYP2C9, что приводит к снижению клиренса непрямых антикоагулянтов. Это имеет клинические последствия: у носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 чаще развиваются кровотечения и эпизоды чрезмерной гипокоагуляции. Метаанализ, проведенный японскими исследователями, показал, что пациенты, являющиеся носителями аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, требуют более длительной процедуры подбора дозы антикоагулянтов, а также могут демонстрировать внезапное повышение уровня МНО как в период подбора дозы на этапе индукции непрямых антикоагулянтов, так и при длительной терапии [32].

Национальной академией клинической биохимии (NACB) был издан обзор с рекомендациями по дозированию варфарина [33], включающими персонализированный подход по результатам фармакогенетического тестирования. Дифференцированный выбор начальной дозы варфарина, основанный на результатах фармакогенетического тестирования — это самый простой алгоритм, впервые предложенный M. Moridani и соавт. [34]. Авторы рассчитали средние рекомендованные начальные дозы варфарина для пациентов разных этнических групп и разных патологий в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования по CYP2C9 [34].

В исследованиях, проведенных H. Takahashi и соавт., участвовали не только европеоиды, но и представители негроидной и монголоидной рас [5]. Авторы разработали свой алгоритм выбора начальной дозы варфарина, который также основывался на таких параметрах, как носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, рост и вес пациентов [27,28]. Есть и немало других подобных алгоритмов.

Однако фармакогенетический подход имеет ряд недостатков, основным из которых является неадекватное отношение цены метода к его практической значимости. В связи с вышесказанным стоит отметить, что в настоящее время данный метод является лишь дополнительным способом подбора дозы антикоагулянта.

Без использования фармакогенетического подхода терапию оральными антикоагулянтами традиционно рекомендовано начинать с назначения фиксированной дозы варфарина. Специально проведенный метаанализ показал, что в настоящее время не выявлено предпочтений относительно нагрузочной дозы варфарина в 5 или 10 мг, однако в пожилом возрасте целесообразно начинать антикоагулянтную терапию с меньшей дозы препарата [36,37].

Результаты анализа первичных профилактических исследований при ФП показали, что тромбоэмболические и геморрагические осложнения развиваются тогда, когда антикоагулянтный эффект варфарина был вне терапевтического окна, и что эффективность и безопасность варфарина увеличивается при адекватном контроле за поддержанием адекватной антикоагуляции [38,39]. Таким образом, все усилия должны быть направлены на поддержание МНО в терапевтическом диапазоне [40].

Все сделанные попытки облегчить и улучшить качество и эффективность контроля за антикоагулянтной терапией в настоящее время сведены к кратному определению уровня МНО, что в свою очередь, как правило, привязывает пациента к конкретной лаборатории, несмотря на имеющиеся стандарты в определении МНО и применение международного индекса чувствительности.

Фенилин

Ещё один представитель «старых» оральных антикоагулянтов фенилин относится к группе индандионов. По строению он отличается от препаратов группы 4-гидроксикумарин (монокумаринов), но по механизму действия близок к ним. Он вызывает гипопротромбинемию, связанную с нарушением процесса образования протромбина в печени, и вызывает уменьшение образования факторов VII, IX, X. Фенилин также требует кратного применения (2–3 раза), имеет неустойчивый эффект, а главное, крайне токсичен (угнетение кроветворения, гепатотоксичность). Кроме этого, индандионы обладают своеобразным побочным эффектом — окрашивают ладони в оранжевый цвет, а мочу — в розовый. Препараты этой группы почти вышли из употребления во всем мире в связи с нестабильностью их действия и токсичностью. Применение последней группы целесообразно только при невозможности использовать монокумарины, несомненно, являющиеся средством первой линии. Оптимальный антикоагулянтный эффект и однократное применение определяют преимущества варфарина перед другими традиционными антикоагулянтами непрямого действия.

В России долгое время из-за отсутствия выбора применяли фенилин, а варфарин стал применяться лишь с 2001 г. За прошедшие годы варфарин в нашей стра-

не быстро получил повсеместное распространение и почти вытеснил фенилин из практики.

Препараты, альтернативные варфарину: за и против

До недавнего времени единственными антикоагулянтами для приема внутрь с хорошо доказанной клинической эффективностью при неклапанной ФП были антагонисты витамина К, основным представителем которых является варфарин. Вместе с тем, у препаратов этой группы имеется много особенностей, сильно затрудняющих их надлежащее применение на практике. Так, зависимость эффекта от многих обстоятельств (пол, возраст, раса, характер питания, сопутствующее лечение, наличие некоторых заболеваний, а также отдельные генетические особенности) диктует необходимость индивидуального подбора дозы с использованием МНО. Безопасность применения варфарина требует регулярного его контроля и, если необходимо, коррекции дозы препарата, что для некоторых пациентов затруднительно. Число пациентов с неудовлетворительным контролем МНО в России существенно выше, чем в Западной Европе и США, и нередко превышает 50% из принимающих варфарин. Это еще раз подчеркивает важность альтернативного лечения. Все это, наряду с опасениями спровоцировать крупное (прежде всего, внутричерепное) кровотечение, лежит в основе сравнительно редкого использования антагонистов витамина К на практике даже там, где это представляется абсолютно необходимым.

Поиск новых пероральных антикоагулянтов, которые эффективны, безопасны и удобны в использовании, был сосредоточен в первую очередь на прямых ингибиторах тромбина и ингибиторах фактора Ха.

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 [41, 42]. Больных рандомизировали к приему ксимелагатрана внутрь в дозе 36 мг 2 раза в сут или варфарина под контролем уровня МНО. Удобство приема и отсутствие необходимости в лабораторном контроле привлекло внимание 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.

Прямые ингибиторы тромбина — дабигатрана этексилат

Дабигатрана этексилат — препарат из группы прямых ингибиторов тромбина, пролекарство, которое сыво-

роточной эстеразой быстро трансформируется в дабигатран — сильный прямой ингибитор тромбина. Дабигатран имеет быстрое развитие действия и прямолинейный фармакокинетический эффект, значит, и предсказуемый и стабильный результат.

После приема препарата фармакокинетический профиль дабигатрана в плазме крови характеризуется быстрым увеличением концентрации с достижением C_{max} в пределах 0,5–2 ч. Период полувыведения препарата составляет 14–17 ч и не зависит от дозы. Абсолютная биодоступность дабигатрана — около 6,5%. Установлена низкая способность (34–35%) связывания дабигатрана с белками плазмы человека вне зависимости от концентрации препарата. После приема внутрь дабигатрана этексилат быстро и полностью превращается в дабигатран, являющийся активной формой в плазме. Выведение препарата происходит в основном через почки (85%) в неизменном виде.

Очень важно, что дабигатран имеет низкое взаимодействие с лекарственными препаратами и низкое взаимодействие с пищевыми продуктами. Одним из главных преимуществ данного препарата перед варфарином является то, что не требуется рутинный лабораторный контроль системы гемостаза. Существует два режима приема препарата — по 110 или 150 мг 2 р/сут.

Эффективность и безопасность дабигатрана в сравнении с варфарином изучалась в исследовании RE-LY. Критерием включения в исследование было наличие неклапанной ФП в сочетании, как минимум, с одним дополнительным фактором риска. Инсульт в анамнезе был у 12,5% пациентов, ТИА — у 9,2%; 1,7% участников перенесли оба состояния. Эта подгруппа отличалась от общей популяции исследования более высокой оценкой по шкале CHADS₂ (1, 2 и ≥3 баллов имели 0, 10% и 90% пациентов против 41%, 41% и 18% в общей популяции, соответственно).

Наиболее эффективная доза дабигатрана составляет 150 мг два раза в сут. В этой дозе в исследовании RE-LY препарат значительно снижал риск развития инсульта по сравнению с варфарином и не отличался от него по риску больших кровотечений. В указанной дозе препарат следует назначать большинству пациентов с ФП. Выбор менее эффективной, но более безопасной дозы 110 мг два раза в сут возможен у пациентов с потенциально высоким риском больших кровотечений, например, возраст 75 лет или старше, умеренное снижение функции почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин), индекс HAS-BLED ≥ 3, одновременное применение ингибиторов Р-гликопротеина, желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе.

В исследование RE-LY не включали пациентов с пороками клапанов сердца, что не позволяет судить об эффективности и безопасности дабигатрана у таких

больных. У пациентов с неоперированными пороками клапанов сердца и ФП рекомендуемый уровень антикоагуляции при лечении варфарином (МНО 2,0–3,0) соответствует таковому у пациентов с неклапанной ФП. В таких случаях дабигатран, вероятно, может быть альтернативой варфарину. Однако пациентам с протезированными клапанами сердца необходима более интенсивная антикоагуляция, поэтому до завершения сравнительных исследований предпочтение следует отдавать варфарину. Более того, клапанная ФП рассматривается как противопоказание для приема дабигатрана.

В работе Ken Uchino было отмечено, что использование дабигатрана связано с тенденцией к повышению риска развития инфаркта миокарда, в отличие от варфарина, который способствует его профилактике; однако данные различия не были статистически значимы [43].

В работе Gage B.F. проводился анализ исследования RE-LY с целью определения необходимости перевода больных с приема варфарина на дабигатран. Сделан вывод о том, что с учетом двукратного приема в сут и более высокого риска негеморрагических побочных эффектов дабигатрана перевод на дабигатран больных, уже получающих варфарин с хорошим контролем МНО, может быть в ряде случаев нецелесообразным. При отборе пациентов с ФП и, как минимум, одним дополнительным фактором риска инсульта, могущих получить пользу от лечения дабигатраном вместо варфарина, следует учитывать индивидуальные особенности больных, включая способность придерживаться режима приема 2 р/сут, доступность программы ведения антикоагуляции для обеспечения рутинного мониторинга МНО, предпочтения пациента, стоимость лечения и другие факторы [44]. Если МНО у пациента контролируется с трудом, то по мере увеличения лабильности показателя увеличивается значение дабигатрана и его вклад в смертность и профилактику инсульта. На основании этого исследования в 2010–2011 гг. дабигатран вошел в Рекомендации Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и общества ритма сердца по ведению пациентов с инсультами и с ФП в качестве альтернативы варфарину [45].

Необходимо отметить, что последнее постмаркетинговое исследование с анализом данных более чем 20000 пациентов с ФП, принимавших дабигатран, продемонстрировало меньший риск кровотечений у этой категории больных, чем у принимавших варфарин [46].

Апиксабан, ривароксабан

Альтернативой антагонистов витамина К в настоящее время может стать новый пероральный антикоа-

гулянт — ингибитор Ха фактора апиксабан, эффективность которого продемонстрирована для профилактики венозных тромбозов и эмболий [47,48].

Апиксабан представляет собой мощный прямой ингибитор Ха фактора, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Для реализации антитромботического эффекта не требуется наличие антитромбина III. Апиксабан ингибирует свободный и связанный Ха фактор, а также активность протромбиназы; не оказывает непосредственное прямое влияние на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. За счет ингибирования активности Ха фактора апиксабан предотвращает образование тромбина и тромбов. В результате этого апиксабан изменяет значения показателей системы свертывания крови: удлинняет протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Изменения этих показателей при применении препарата незначительны и индивидуальны, поэтому использование их с целью оценки фармакодинамической активности апиксабана не рекомендуется. Абсолютная биодоступность апиксабана достигает 50%. Приблизительно 25% принятой дозы выводится в виде метаболитов, преимущественно через кишечник. Почечная экскреция составляет приблизительно 27% от его общего клиренса. Общий клиренс апиксабана — приблизительно 3,3 л/ч, $T_{1/2}$ — около 12 ч. Данный препарат принимается внутрь в дозе 5 мг 2 раза в сут.

В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании AVERROES сравнивалась эффективность и безопасность апиксабана и аспирина в профилактике инсульта у пациентов с ФП, признанных неподходящими для терапии антагонистами витамина К. Терапевтическая эффективность апиксабана прослеживалась во всех важных подгруппах участников. В частности, среди 764 больных с высоким риском инсульта (перенесших инсульт или ТИА) апиксабан более чем втрое снизил частоту первичных исходов (инсультов и системных эмболий): 2,5% в год против 8,3% в год при терапии аспирином ($p < 0,05$). При этом не отмечено увеличения риска массивных кровотечений и внутричерепных кровоизлияний ($p < 0,05$), в связи с чем данное исследование было завершено досрочно [47]. Кроме того, в исследовании ARISTOTLE [48], в котором принимали участие 18000 пациентов с фибрилляцией предсердий, было замечено статистически значимое превосходство апиксабана перед варфарином. В данном исследовании пациенты были рандомизированы на прием апиксабана 5 мг 2 р/д или варфарина в необходимой дозе. Выявлено снижение риска развития геморрагических осложнений на 31%, риска развития инсульта и системных эмболий на 21% и риска

смерти на 11% по сравнению с группой варфарина ($p < 0,05$).

Еще одним препаратом выбора в качестве альтернативы варфарину может стать ривароксабан — высокоселективный прямой обратимый конкурентный ингибитор как свободного, так и связанного X активированного фактора свертывания крови — протеазы, активирующей тромбин. Ривароксабан обладает высокой биодоступностью — около 80%. Максимум концентрации препарата в плазме развивается через 3–4 ч после приема, а период полувыведения составляет 7–11 ч. У препарата наблюдается отчетливый дозозависимый эффект. Фармакодинамика ривароксабана мало зависит от пола, возраста и веса пациента, прием пищи также не влияет на фармакокинетику препарата, потенциал межлекарственных взаимодействий также невелик. Ривароксабан на 2/3 метаболизируется в печени, метаболиты в равных пропорциях выделяются через почки и через кишечник. Еще 1/3 выделяется почками в неизменном виде. Предсказуемая фармакокинетика и фармакодинамика ривароксабана делает ненужным регулярный мониторинг уровня антикоагуляции, в отличие от варфарина. Ривароксабан влияет на активность анти-Xa фактора, однако стандарты для калибровки отсутствуют.

В конце 2010 г. были представлены результаты исследования ROCKET AF, где сравнивали эффективность и безопасность ривароксабана и варфарина [49]. Пациенты были рандомизированы на прием ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в/д внутрь и варфарина в необходимой дозировке. В исследование ROCKET AF включали пациентов с неклапанной ФП, которые ранее перенесли инсульт, ТИА или экстракраниальную системную эмболию, либо имели не менее двух дополнительных факторов риска инсульта. Как уже отмечалось, инсульт/ТИА присутствовали в анамнезе почти у 55% пациентов. Средняя оценка по шкале CHADS₂ в подгруппе вторичной профилактики составила 4 балла. В результате полученных данных выявлено, что ривароксабан не уступает варфарину, однако гипотеза о его превосходстве не получила подтверждения. Как по эффективности, так и по частоте больших кровотечений разница между препаратами не достигла статистической значимости ($p > 0,05$). Влияния 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 строгого статистического анализа по всем включенным в исследование пациентам (intention-to-treat, ITT). Стандартный статистический анализ по всем рандомизированным пациентам (ITT) исследования ROCKET AF не показал превосходства ривароксабана над варфарином. Поэтому главный вывод исследования ROCKET AF — сравнимая эффективность и безопасность ривароксабана и варфарина. Критике экспертов было подвергнуто низкое время нахождения в терапевтическом диапазоне (ВТД) пациентов, принимавших варфарин, в исследовании ROCKET AF, которое составило 57,8% (то есть, терапия варфарином оказалась плохо мониторируемой). Очевидно, это стало следствием двойного слепого плацебо контролируемого дизайна. В связи с этим возникает вопрос: каковы были бы результаты при хорошем наблюдении за стандартной терапией в исследовании ROCKET AF? Есть и еще один вопрос: достигим ли хороший контроль за стандартной терапией у значительного большинства больных?

Таким образом, необходимо отметить, что как апиксабан, так и ривароксабан не превосходили варфарин по способности предупреждать тромботические осложнения, а были лишь сопоставимы с ним в этом отношении. Что касается безопасности приема ксабанов, то данные препараты продемонстрировали сравнимые показатели серьезного кровотечения и клинически значимого малого кровотечения, а также существенно более низкие показатели внутричерепного кровоизлияния, чем варфарин. Также нельзя не подчеркнуть, что в реальной практике меньшая доля больных, получающих варфарин, стойко имеет оптимальное значение МНО. Последнее позволяет предположить большую «практичность» апиксабана и ривароксабана, чем варфарина.

Заключение

Ведение пациентов с ФП требует большого внимания в отношении подбора адекватной антикоагулянтной терапии. Прежде всего, необходим осознанный выбор лекарственного средства. Для пациента с клапанной ФП ситуация решается однозначно в пользу варфарина. Неклапанная ФП в настоящее время также очень часто требует назначения этого препарата. Если говорить об особых категориях пациентов, то профилактика ТЭО при ФП у больных после коронарной ангиопластики с помощью варфарина в составе тройной антитромботической терапии (два других компонента — АСК и клопидогрел) также, по всей видимости, представляется оптимальной с точки зрения эффективности и безопасности.

Наконец, при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) приоритет варфарина неоспорим.

Удобство однократного применения, высокая про-

гнозируемость терапевтического действия, адекватное сочетание эффективности и безопасности сочетается у варфарина с жёсткой необходимостью тщательного контроля МНО с достижением целевого уровня показателя. Необходимо помнить, что у кардиальных больных с ФП, очевидно, целесообразно проводить более тщательное клиническое обследование для прогнозирования индивидуальной терапевтической дозы варфарина и длительности её подбора, а также возможности перевода больных на другие современные схемы лечения препаратами, альтернативными варфарину.

Новые пероральные антикоагулянты, к которым относятся дабигатран, ривароксабан и апиксабан характеризуются быстрым началом действия и имеют вполне предсказуемую фармакокинетику, благодаря чему могут назначаться в фиксированной дозе и не требуют рутинного контроля коагуляции.

Высокая доза дабигатрана (300 мг/сут) по эффективности превосходит варфарин и сравнима по частоте геморрагических осложнений, а более низкая доза (220 мг/сут) — по крайней мере, не уступает варфарину в профилактике инсульта, имея при этом меньший риск кровотечений. В силу того, что дабигатран является, по сути, единственным препаратом, на настоящий момент превзошедшим варфарин по профилактическому эффекту, в России он рассматривается как наиболее распространенная альтернатива варфарину.

Определённая противоречивость результатов исследований с ривароксабаном, всё-таки, не позволяет однозначно расставить приоритеты в отношении этого антикоагулянта и варфарина. Есть свидетельства в пользу ривароксабана, который не уступает варфарину по эффективности действия, в то время как частота геморрагических осложнений выше у варфарина. Несколько смущают результаты метаанализа в имеющихся исследованиях по использованию оральных

антикоагулянтов нового поколения у пациентов после острого коронарного синдрома: увеличение числа крупных кровотечений ассоциируется с ривароксабаном.

Следует признать, что абсолютно необходимы новые исследования, прежде всего, безопасности новых оральных антикоагулянтов для обоснованного утверждения их в качестве альтернативы антагонистам витамина К. Для более широкого применения эти перспективные препараты недостаточно изучены. Определённым недостатком является и отсутствие на настоящий момент действенных антидотов, а также стандартизированных тестов, которые точно измеряют концентрацию препарата в плазме и антикоагуляционный эффект. Кроме того, экономические факторы (достаточно высокая стоимость ксабанов и гатранов) с большой вероятностью предрасполагают к тому, что варфарин будет широко использоваться и в ближайшие годы.

В заключение нужно отметить, что у пациентов промежуточного и высокого риска с ФП оральные антикоагулянты имеют явные преимущества перед аспирином или аспирином/клопидогрелем, и что антикоагулянтная терапия с помощью подобранных доз варфарина является наиболее доступной стратегией для предотвращения инсульта у больных с ФП. Внедрение нового поколения антикоагулянтов является безусловным шагом вперед и позволит уже сейчас увеличить число больных, получающих адекватную профилактику ТЭО.

Реальные перспективы многообещающего класса пероральных ингибиторов тромбинов должны проясниться при условии накопления дополнительной доказательной информации.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Lip G.Y., Nieuwlaet R., Pisters R., Lane D.A., Crijns H.J. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137:263–72.
- Stewart S., Murphy N., Walker A. et al. Cost of an emerging epidemic an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004; 90:286–92.
- Patel MR for ROCKET AF Executive Steering Committee. Stroke prevention using the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2010; 122 (Suppl 21):2127.
- Wadelius M., Chen L.Y., Downes K. et al. Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose. *Pharmacogenomics J* 2005; 5 (4):262–70.
- ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31:2369–429.
- Feinberg W.M., Cornell E.S., Nightingale S.D. et al. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Relationship between prothrombin activation fragment F1.2 and international normalized ratio in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 1997; 28:1101–6.
- Kirchhof P., Auricchio A., Bax J. et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007; 28:2803–17.
- Friberg J., Buch P., Scharling H., Gadsbøll N. et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003; 14:666–72.
- Levy S., Maarek M., Coumel P. et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *Circulation* 1999; 99:3028–35.
- Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Atrial Fibrillation (AFNET) Study. *JAMA* 2001; 285 (18):2370–5.
- Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110:1042–46.
- Watson T., Shantsila E., Lip G.Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009; 373:155–66.
- Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864–70.
- Hylek E.M., Go A.S., Chang Y. et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349:1019–26.
- Petersen P., Boysen G., Godtfredsen J. et al. Placebo controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1:175–9.
- Stroke prevention in atrial fibrillation study. Final results. *Circulation* 1991; 84:527–539.
- Connolly S.J., Laupacis A., Gent M. et al. Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:349–55.
- EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342:1255–62.
- The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323:1505–11.
- Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002; 324:71–86.
- Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146:857–67.
- Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008; 39:1901–10.
- Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343: 687–91.
- Cleland J.G.F., Findlay I., Jafri S. et al. Warfarin/Aspirin Study in Heart Failure (WASH): A Randomized Trial Comparing Antithrombotic Strategies for Patients With Heart Failure. *Am Heart J* 2004; 148(1):157–64.
- Fang V.C., Singer D.E., Chang Y. et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk factors in Atrial fibrillation (AFNET) study. *Circulation* 2005; 112:1687–91.
- The ACTIVE Writing Group Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9526):1903–12.
- Plavix (clopidogrel). Summary of opinion. EMA/CHMP/740480/2010. Committee for medicinal products for human use (CHMP). 18 November 2010. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000174/WC500099174.pdf. Date of access 16.06.2013.
- Kropacheva E.S., Panchenko E.P. Compare the efficacy and safety of long-term therapy with warfarin and acenocoumarol in patients with atrial fibrillation. *Klin Med* 2005; (1):24–7. Russian (Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Сравнение эффективности и безопасности длительной терапии варфарином и аценокумаролом у больных с мерцательной аритмией. *Клиническая Медицина* 2005; (1): 24–7).
- Artanova E.L., Saleeva E.V., Sokolov I.M., Shvartc Ju.G. Features dose adjustment of warfarin in patients with atrial fibrillation, according to clinical factors. *Rational Pharmacother Card* 2011; 7(4):442–6. Russian (Артанова Е.Л., Салеева Е.В., Соколов И.М., Шварц Ю.Г. Особенности подбора дозы варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от клинических факторов. *РФК* 2011; 7(4): 442–6).
- Yin T., Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 – Rationale and perspectives. *Thromb Res* 2006; 102(4):1345–9.
- Schwarz U.I., Ritchie M.D., Bradford Y. et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008; 358 (10):999–1008.
- Sirotkina O.V., Ulitina A.S., Taraskina A.E. Allelic variants of the CYP2C9*2 and CYP2C9*3 gene cytochrome CYP2C9 in the population of St. Petersburg and their clinical significance in anticoagulation therapy with warfarin. *Russian Cardiology Journal* 2004; (6):24–31. Russian (Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. и др. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином. *Росс кардиол журн* 2004; (6):24–31).
- Giacomini KM, Brett CM, Altman RB et al. The pharmacogenetics research network: from SNP discovery to clinical drug response. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81 (3):328–45.
- Takahashi H., Wilkinson G.R., Nutescu E.A. et al. Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra-and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16(2):101–10.
- Holbrook A.M., Pereira J.A., Labiris R. et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005; 165 (10):1095–106.
- Harrison L., Johnston M., Massicotte M.P. et al. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1997; 126:133–6.
- Mahtani K.R., Heneghan C.J., Nunn D. et al. Optimal loading dose of warfarin for the initiation of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12; 12:CD008685.
- Crowther M.A., Ginsberg J., Kearon C. et al. A randomized trial comparing 5 mg and 10 mg warfarin loading doses. *Arch Intern Med* 1999; 159:46–8.
- Hylek E.M., Singer D.E. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994; 120:897–902.
- National guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Cardiovascular Therapy and Prophylaxis* 2005; 4(4):1–42 (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2005; 4(4):1–42).
- Olsson S.B. Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators: Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1691–8.
- Albers G.W., Diener H.C., Frison L. et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293:690–698.
- Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran Association With Higher Risk of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2012; 172(5):397–402.
- Gage B.F. Can we rely on RE-LY? *N Engl J Med* 2009; 361:1200–2.
- Wann L.S., Curtis A.B., Ellenbogen K.A. et al. ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update of Dabigatran). A report of the American College of Cardiology Foundation /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123:1144–1150.
- Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368(14):1272–1273.
- Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364(9):806–17.
- Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *The Lancet Neurology*; 11(6):503–11.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883–91.

Поступила: 25.04.2013

Принята в печать: 13.06.2013