

А.Ю.Рычков

АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ*Филиал НИИК ТНЦ СО РАМН «Тюменский кардиологический центр»*

Рассматриваются результаты исследований, посвященных применению антикоагулянтов и антиагрегантов для профилактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий, излагаются данные, посвященные разработке новых антикоагулянтов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, антикоагулянты, антиагреганты, международное нормализованное отношение, кровотечение

The results of studies of the use of the anticoagulant and antiaggregant therapy for prevention of thromboembolism due to atrial fibrillation are considered. The information regarding the development of novel anticoagulants is given.

Key words: atrial fibrillation, thromboembolism, anticoagulants, antiaggregants, International Normalized Ratio, bleeding.

По современным представлениям фибрилляция предсердий (ФП) способствует возникновению тромбоэмболических осложнений, и в первую очередь ишемического инсульта. Риск ишемических инсультов у больных с ФП неревматической этиологии может достигать 18% в год, что в 2-7 раз больше, чем у пациентов с синусовым ритмом. Это подтверждается данными эпидемиологических исследований и имеет патогенетическое обоснование. При ФП активизируются сложные тромбоэмболические механизмы, включающие взаимодействие факторов риска, связанных со стазом крови в предсердии, эндотелиальной дисфункцией и системной и, возможно, локальной гиперкоагуляцией [9].

На протяжении последнего десятилетия, и особенно последних 5 лет, после публикации первого издания в 2001 АНА/ACC/ESC guidelines и соответствующих национальных рекомендаций [1], назначение варфарина

широко применяется с целью первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта и тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП. Действующее Российское Федеральное руководство по использованию лекарственных средств [2] расценивает профилактику тромбоэмболии при ФП у больных высокого риска, как показание для назначения варфарина с категорией доказательства «А».

Механизм действия варфарина определяется подавлением образования восстановленной формы витамина К. В результате, формируется нарушение функции факторов свертывания, проявляется неспособностью взаимодействовать с фосфолипидной поверхностью, инициируя запуск коагуляционного каскада. Под влиянием не прямых антикоагулянтов, в частности варфарина, нарушается выработка полноценных протромбина, VII, IX и X факторов свертывания крови, протеинов С и S [7].

По данным метаанализа 29 рандомизированных клинических исследований, включавших в себя 28044 пациента (средний возраст - 71 год; наблюдение в среднем - 1,5 года). Варфарин снижает риск ишемического инсульта в сравнении с плацебо на 64% (ДИ 49-74%), антиагреганты (аспирин) на 22% (ДИ 6-35%). Варфарин был эффективнее антиагрегантов на 39% (ДИ 22-52%). Риск геморрагического инсульта при лечении варфарином не превышает 0,3% в год, примерно таков же риск возникновения больших кровотечений [10]. Таким образом, отмечено снижение риска примерно на 60% в сравнении с плацебо или 40% в сравнении с антиагрегантами, при этом риск осложнений в пределах 1% в год, следовательно, профилактическое назначение варфарина целесообразно только при риске ишемического инсульта значительно >2% в год, что определяется по шкале CHADS₂ [9]. Сегодня общепринято, что использование варфарина в группах умеренного и высокого риска может уменьшить частоту инсультов, и определены показания для его назначения. Тем не менее, остается ряд вопросов.

Во-первых, в какой степени мы реально спасаем больных. По данным метаанализа 8 рандомизированных клинических исследований сравнения варфарина и аспирина, включавших в себя 9598 пациентов (наблюдение в среднем - 1,9 года) варфарин существенно снижал вероятность возникновения всех острых нарушений мозгового кровообращения и ишемических инсультов, при этом недостоверно снижалась частота летальных инсультов и инфаркта миокарда (табл. 1). В то же время, сердечная и общая смертность практически не менялись и значительно, почти в 2 раза возрастал риск геморрагических инсультов и больших кровотечений [5]. То есть, снижение частоты ишемических инсультов не улучшает прогноз жизни, хотя, скорее всего, уменьшает инвалидизацию пациентов, что тоже имеет немаловажное значение.

Во-вторых, до конца не ясно насколько варфарин безопасен. Как уже обсуждалось ранее, возрастающий вдвое риск геморрагических осложнений в контролируемых клинических исследованиях не превышает 0,6% [5, 10]. Но всем известно, насколько качественный контроль свертываемости характерен для исследовательских центров, и не ясно, что реально происходит в широкой клинической практике. Эксперты FDA констатируют: использование варфарина в США возрастает, и кровотечения, обусловленные его приемом - преобладающая побочная реакция лекарственных средств и важная причина смерти. По их данным варфарин назначался амбулаторно 21 миллиону пациентов в 1998 г и уже 31 миллиону в 2004 г, рост составил 45%. При этом с 1990 по 2000 варфарин стабильно

находился в числе 10 препаратов с наибольшим количеством зарегистрированных побочных эффектов, а в 2003 и 2004 годах являлся основной причиной смерти от побочных эффектов лекарственных средств. Реальная частота больших кровотечений в целом достигает 10-16% [14].

Кроме того, известны сложности подбора дозы и контроля терапии, обусловленные воздействием, как минимум, на 6 факторов с различной длительностью полужизни и нестабильным действием препарата, обусловленным зависимостью от функционального состояния печени, генетических факторов, характера питания, лекарственного взаимодействия и т.п. Обязателен регулярный контроль антикоагуляции, осуществляемый по определению международного нормализованного отношения (МНО). Основные недостатки непрямых антикоагулянтов, в частности варфарина, и возможные пути их коррекции представлены в табл. 2.

Варфарин, являющийся основным средством профилактики тромбоэмболических осложнений ФП, не может нас полностью устраивать, как по эффективности и безопасности, так и по простоте использования. Возможной альтернативой являются антиагреганты и антикоагулянты нового поколения. Требования к идеальному препарату для медикаментозной профилактики тромбоза можно определить по следующим критериям [6]: хорошая биодоступность, отсутствие пищевого и лекарственного взаимодействия, быстрое начало действия, широкое терапевтическое окно, предсказуемое действие (без необходимости мониторинга), доступность антидота, отсутствие неожиданной токсичности, реальная цена, механизмы обеспечения гарантированного комплайенса при терапии.

Перспективность применения комбинации антиагрегантов вызывает сомнения. Исследование ACTIVE-W, в рамках которого проводилось сравнение

Таблица 1.

Результаты метаанализа сравнительных исследований эффективности и безопасности варфарина и антикоагулянтов при ФП [5]

	ОР	95%ДИ	p
Все инсульты	0,68	0,54-0,85	0,0007
Ишемический инсульт	0,53	0,41-0,68	<0,00001
Летальный инсульт	0,71	0,59-1,04	Н.д.
Инфаркт миокарда	0,69	0,47-1,01	Н.д.
С/с смертность	0,93	0,95-1,15	Н.д.
Общая смертность	0,99	0,83-1,18	Н.д.
Геморрагический инсульт	1,98	1,20-3,28	0,008

где, ОР - относительный риск; ДИ - доверительный интервал

Таблица 2.

Недостатки антагонистов витамина К (варфарина) [6]

Недостаток	Возможный выход
Медленное начало действия	Назначение на фоне парентеральных антикоагулянтов
Генетическая вариабельность метаболизма	Широкая вариация режимов дозирования
Широкое пищевое и лекарственное взаимодействие	Частый контроль антикоагуляции (МНО)
Узкое терапевтическое окно	Частый контроль антикоагуляции (МНО)

комбинации клопидогрель + аспирин и варфарина по эффективности профилактики сосудистых осложнений у больных с ФП, прекращено досрочно в сентябре 2005 г. из-за явного преимущества варфарина при одинаковом риске осложнений [3].

Спектр антикоагулянтов различного механизма действия, используемых в практике и проходящих клинические исследования, достаточно широк (рис. 1). Наиболее перспективными препаратами, считаются средства, влияющие на общий путь коагуляции, то есть ингибиторы тромбина или фактора Ха, и первым в клинической практике появился пероральный прямой ингибитор тромбина - ксимелагатран (ximelagatran).

Клинические исследования показали, что ксимелагатран не уступает другим антикоагулянтам в возможности профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. При сравнении с варфарином, в исследованиях SPORTIF III (n=3407) и SPORTIF V (n=3922), не выявлено существенных отличий по частоте острых нарушений мозгового кровообращения ишемического типа (2,83% / 3,27%, p=0,625), а риск кровотечений был даже ниже на 18,2%; (95%ДИ 13,0-23,1; p<0,001) [4, 8].

Мета-анализ 13 клинических исследований по профилактике и лечению тромбоза глубоких вен и ФП (n=22639), в которых сравнивались ксимелагатран и традиционные антикоагулянты, показал, что нет различий по большим сосудистым катастрофам (ОР 0,98; 95%ДИ 0,83-0,85) и частоте кровотечений (ОР 1,01; 95%ДИ 0,69-1,47). Но при этом у нового препарата выше риск гепатотоксичности (ОР 1,74; 95%ДИ 0,50-6,01), зарегистрировано два случая токсического гепатита со смертельным исходом. Кроме того, на фоне приема ксимелагатрана отмечена тенденция к увеличению частоты острого коронарного синдрома [11]. И хотя препарат запрещен FDA для применения в США в 2006 г., в Европе исследования продолжают. Установлен важный факт: воз-

можна эффективная антикоагуляция с фиксированной дозой препарата, не требующего лабораторного контроля свертываемости [6].

Есть сообщения, что прошел клинические испытания фазы II и завершает исследования фазы III еще один пероральный прямой ингибитор тромбина - дабигатран (dabigatran). Но результаты его применения для профилактики ишемического инсульта и системных эмболий при ФП в рамках исследования Re-LY, охватывающего около 15000 пациентов, в открытой печати пока не представлены [6].

Особый интерес представляет разработка нового класса антикоагулянтов прямого действия - пероральных прямых ингибиторов фактора Ха. Фактор Ха или фактор Стюарта-Прауэра является первым компонентом общего пути коагуляции, то есть активируется и по внешнему и внутреннему пути, при этом одна молекула катализирует примерно 1000 молекул тромбина. Это позволяет предположить высокую эффективность относительно небольших доз лекарственных средств, блокирующих его функцию. Кроме того, предполагается меньшая частота побочных эффектов и геморрагических осложнений, так как фактор Ха в отличие от тромбина не действует на С-пептид, не участвует в процессах воспаления и клеточной пролиферации, а его врожденный или приобретенный дефицит реже сопровождается геморрагическим синдромом [12].

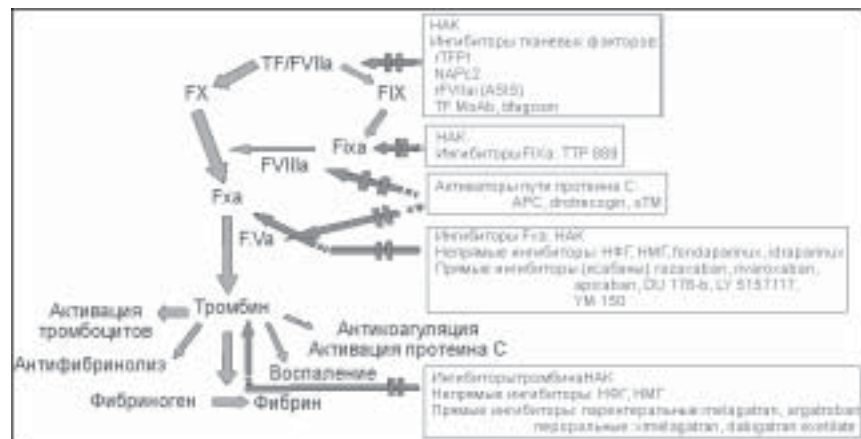


Рис. 1. Механизмы действия современных антикоагулянтов [7]

Таблица 3.

Пероральные прямые ингибиторы фактора Ха и фазы клинических исследований [12]

Препарат	Изготовитель	Показания и фаза
Rivaroxaban	Bayer HealthCare AG and Scios, Inc.	Фаза III - профилактика венозных тромбоэмболий при ортопедических операциях, профилактика инсульта при ФП, лечении острого тромбоза глубоких вен Фаза II - острый коронарный синдром
LY517717	Lilly	Фаза II - профилактика венозных тромбоэмболий при ортопедических операциях
YM150	Astellas	Фаза II - профилактика венозных тромбоэмболий при ортопедических операциях
DU-176b	Daiichi Sankyo	Фаза II - профилактика венозных тромбоэмболий при ортопедических операциях, профилактика инсульта при ФП
Apixaban	Bristol-Myers Squibb	Фаза II - профилактика венозных тромбоэмболий при ортопедических операциях, лечении острого тромбоза глубоких вен, профилактика венозных тромбоэмболий при остром коронарном синдроме и онкологической патологии
813893	GlaxoSmithKline	Фаза I
PRT054021	Portola	Фаза II - профилактика тромбоза глубоких вен при ортопедических операциях

В пользу этого направления терапии свидетельствуют и результаты применения парентерального непрямого ингибитора фактора Ха, препарата фондапаринукс (fondaparinux), который прекрасно зарекомендовал себя в профилактике тромбоза глубоких вен у хирургических больных и в лечении острого коронарного синдрома с той же эффективностью, но меньшей частотой кровотечений, чем у эноксипарина (OASIS 5 и 6) [6]. Поскольку фондапаринукс вводится парентерально и ежедневно, то для профилактики осложнений при ФП был предложен ингибитор фактора Ха с подкожным введением 1 раз в неделю - идропаринукс (idroparinux). В сравнении с варфарином он был столь же эффективен, но исследование AMADEUS, включавшее 5700 пациентов прекращено досрочно из-за недопустимо высокой частоты больших кровотечений в основной группе [13].

В открытой литературе приводятся данные как минимум о 7 новых пероральных прямых ингибиторах

фактора Ха, разработанных исследовательскими центрами крупнейших фармацевтических компаний и проходящих разные, включая III, фазы клинических исследований (табл. 3) [6, 12]. Вероятно, изучаются и другие вещества с подобными свойствами, но данные о них пока не публикуются, так как представляют собой коммерческую тайну.

Несмотря на хорошие перспективы применения новых ингибиторов тромбина и фактора Ха, препараты пока не зарегистрированы, и в клинической практике применяться не могут. Основным средством профилактики ишемического инсульта и системных эмболий у больных с ФП высокого и, возможно, умеренного риска остается варфарин, для использования которого требуется регулярный контроль антикоагуляции, а следовательно отлаженная лабораторная служба, высокая квалификация врача и дисциплинированность больного. Но альтернативы пока нет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной абляции и имплантации антиаритмических устройств. - М.: Издательский дом «Золотой абрикос», 2005. - 240 с.
2. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система. Выпуск VIII. - М.: «Эхо», 2007.- 1000 с.
3. ACTIVE-W: warfarin beats clopidogrel/aspirin in atrial fibrillation.// Cardiovascular Journal of South Africa. - 2006. - V. 17. - N. 2. - P. 91.
4. Akins P.T. et al. Secondary stroke prevention with ximelagatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V clinical trials // Stroke. - 2007. - V.38. - P. 874-880.
5. Aguilar M, Hart R, Pearce L. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks.//Cochrane Database Syst Rev. - 2007. - 18; 3: CD006186.
6. Bauer K.A. New Anticoagulants.// Hematology. - 2006. - P. 450-456.
7. De Caterina R. et al. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives.// Eur Heart J. - 2007. - V.28. - P.880-913.
8. Douketis D.J. et al. Comparison of Bleeding in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Treated With Ximelagatran or Warfarin.// Arch Intern Med. - 2006. - V.166. - P. 853-859.
9. Fuster V. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation).// Circulation. - 2006. - V.114. - P.e257-e354.
10. 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. - V. 146, - P. 857-867.
11. Testa L. et al. Ximelagatran/melagatran against conventional anticoagulation: A meta-analysis based on 22,639 patients.// Int J Cardiol. - 2007. - Articles in Press
12. Turpie A.G.G. Oral, Direct Factor Xa Inhibitors in Development for the Prevention and Treatment of Thromboembolic Diseases.// Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 2007. - V.27. - P. 1238-1247.
13. Verheugt F.W.A. Stroke prevention in atrial fibrillation.// Netherlands J Med. - 2006. - V. 64. - P. 31-33.
14. Wysowski D.K., Nourjah P., Swartz L. Bleeding Complications With Warfarin Use A Prevalent Adverse Effect Resulting in Regulatory Action.// Arch Intern Med. - 2007. - V.167. - P.1414-1419.