

ЭХО АТЕРОШКОЛ¹

О. О. Шахматова

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Вопрос. Имеет ли смысл создание внутривенной формы введения тикагрелора?

Ответ. Тикагрелор – прямой ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, которому не требуется активации в печени, поэтому этот препарат быстрее и сильнее, чем тиенопиридины, подавляет функцию тромбоцитов. Пероральный прием нагрузочной дозы тикагрелора (180 мг) приводит к быстрому и сильному ингибированию агрегации тромбоцитов. По данным специально проведенного фармакокинетического исследования, у больных стабильной стенокардией (ONSET/OFFSET) после приема тикагрелора в комбинации с 75–100 мг ацетилсалициловой кислоты (АСК) агрегационный ответ на добавление 20 мкг АДФ снижается через 30 мин на 41%, через час на 79%, через 2 ч на 88%. После приема 600 мг клопидогрела в комбинации с АСК соответствующие показатели составляют соответственно: 8, 23 и 38%, а после приема и АСК и плацебо не более 10–15%.

Однако в 2012 г. была опубликована работа Alexopoulos et al., которая продемонстрировала несколько неожиданные результаты: у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST ни тикагрелор, ни празугрел не обеспечивали достаточного ингибирования агрегации тромбоцитов в течение первых 2 ч после приема нагрузочной дозы per os. Достаточно часто таким пациентам выполняется первичное чрезнажное коронарное вмешательство. Естественно, лечащие врачи стремятся максимально сократить время до эндоваскулярной процедуры, поэтому пациенты получают нагрузочную дозу тикагрелора за 20–30 мин до процедуры. В случае ОКС с подъемом сегмента ST этого может оказаться недостаточно: в момент вмешательства еще не достигается

максимальная степень подавления агрегации тромбоцитов. Авторы цитируемой выше работы предполагают, что фармакокинетика тикагрелора у здоровых добровольцев, стабильных пациентов и больных с ОКС без подъема сегмента ST, с одной стороны, и у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, с другой стороны, может различаться. В качестве возможного механизма авторы рассматривают нарушение всасывания тикагрелора: интенсивная боль вызывает гиперактивацию симпатической нервной системы, вазоконстрикцию и нарушения перистальтики кишечника.

На сегодняшний момент, безусловно, целесообразным является проведение дополнительных фармакокинетических исследований у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST. В случае подтверждения данных о недостаточном антиагрегантном ответе у самой тяжелой категории пациентов с самым высоким риском тромботических осложнений оправданным шагом будет поиск альтернативной тактики, возможно, с парентеральным введением антиагрегантов или увеличением нагрузочной дозы тикагрелора.

В настоящее время созданы два препарата, прошедших испытания II фазы: кангрелор (парентеральная форма) и элиногрел (парентеральная и таблетированная форма). При парентеральном введении этих препаратов максимального ответа удастся достичь через 15 мин. Однако в исследованиях, изучавших эти препараты (CHAMPION PCI и CHAMPION PLATFORM), не продемонстрировано преимущества от введения кангрелора перед ЧКВ у пациентов с ОКС в сравнении со стандартной терапией. Исследования III фазы с участием элиногрела пока не окончены.

¹ О.О. Шахматова также подготовила ответы на вопросы для «Эхо атероскoл» в журнале «Атеротромбоз» №1, 2013.

Вопрос. В чем причины неудачи дабигатрана при наличии протезированных клапанов сердца?

Ответ. Наличие искусственного клапана сердца, особенно митрального, более «тромбогенная» ситуация, чем неклапанная мерцательная аритмия. Это было известно и ранее, и отражалось в более высоких целевых уровнях МНО на фоне приема варфарина у пациентов с механическим протезом митрального клапана (2,5–3,5).

Возможно, причиной неудачи дабигатрана является недостаточная для данной клинической ситуации доза препарата либо отличный от варфарина механизм действия.

В исследованиях на животных, в которых дабигатран сравнивался с эноксапаринном, было показано, что достаточный антитромботический эффект в случае наличия искусственного аортального клапана достигался при дозе дабигатрана 20 мг/кг (!) (при этом АЧТВ увеличивалось в 2–2,5 раза).

Эффективность различных доз дабигатрана изучалась в исследовании RE-ALIGN, в котором доза дабигатрана у пациентов с протезированными клапанами варьировала от 150 до 300 мг дважды в день (коррекция дозы должна была осуществляться в соответствии с почечной функцией и степенью антикоагуляции по данным прибора Hemoclot). Предполагалось, что исследование будет продолжаться до 2018 г., однако исследование было прекращено досрочно в связи с большим числом тромбоэмболических и геморрагических осложнений в группе дабигатрана. Компания Boehringer Ingelheim – производитель дабигатрана объяснила более высокий риск тромбоэмболических осложнений тем, что использованный в исследовании алгоритм дозирования дабигатрана обеспечивал более низкие, чем предполагалось, концентрации препарата в плазме крови (целевой уровень минимальной концентрации дабигатрана 50 нг/мл был выбран на основании результатов исследования RELY). У пациентов, которым дабигатран назначался сразу после операции, в течение 4 нед.

после рандомизации концентрация дабигатрана была ниже, чем у тех же пациентов впоследствии. Низкая концентрация препарата могла быть причиной раннего образования тромбоэмболических масс на клапане. Однако тромбоэмболические события происходили и у пациентов с большей концентрацией дабигатрана, а также у пациентов, которым препарат назначали через 3 и более месяцев после операции, поэтому низкая концентрация препарата не может быть единственным достаточным объяснением этой клинической ситуации.

Есть и другие иллюстрации того, что дальнейшее увеличение дозы дабигатрана не всегда приводит к желаемому результату. Описан, например, клинический случай, когда тромбоз клапана развился на фоне повышенного в 2,5 раза АЧТВ, т.е. «лабораторная» эффективность дабигатрана не привела к желаемому клиническому эффекту. Кроме того, наращивание дозы ограничивает возрастающий риск кровотечений.

Возможно, более дробный прием дабигатрана (3 раза в день) без увеличения еготочной дозы мог бы привести к повышению минимальной концентрации и снижению пиковой концентрации, что, в свою очередь, могло бы стать основой для снижения частоты ишемических событий без увеличения числа кровотечений. Однако такой подход пока не тестировался.

Также причиной выявленных различий клинической эффективности варфарина и дабигатрана может быть разный механизм действия препаратов. В случае мерцательной аритмии тромб в основном формируется в ушке левого предсердия в условиях низкой скорости кровотока и низкого напряжения сдвига в стенке камеры сердца. Представляется, что в этих условиях генерация тромбина запускается стазом крови и эндотелиальной дисфункцией.

У пациентов с протезированным механическим клапаном выработка тромбина происходит в ответ на высвобождение из повреждаемых во время операции структур тканевого фактора.

Этот механизм частично объясняет высокий риск тромбоза в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, происходит контактная активация коагуляции (в ответ на контакт крови с искусственными материалами протеза). Чаще тромбообразование происходит на опорном кольце протеза, которое подвергается эндотелизации лишь через несколько недель после имплантации. Поскольку варфарин ингибирует оба пути активации коагуляции – и контактный (путем ингибирования образования фактора IX), и связанный с высвобождением тканевого фактора (путем ингибирования образования фактора VII), а также ингибирует образование тромбина и X фактора, общих для обоих путей свертывания, он, по-видимому, оказывается эффективнее дабигатрана, ингибирующего только тромбин. Если контактная активация интенсивна, локальный уровень тромбина так высок, что концентрация дабигатрана в плазме оказывается недостаточной для предотвращения тромбообразования.

Следует отметить, что решение о досрочном прекращении исследования RE-ALIGN не повлияло на положительный профиль польза/риск дабигатрана по уже одобренным показаниям.

Вопрос. Какова тактика ведения пациента при имеющихся противопоказаниях к приему варфарина (например, перенесенное кровотечение); можно ли заменить этот препарат на низкомолекулярные гепарины?

Ответ. На первом этапе необходимо найти причину кровотечения и по возможности устранить ее. В случае устранения причины геморрагического осложнения пациенту могут быть назначены пероральные антикоагулянты.

Если кровотечение произошло на фоне приема варфарина, необходимо тщательно проанализировать обстоятельства геморрагического осложнения:

- произошло ли оно на фоне повышения МНО?
- достаточно ли регулярно пациент контролировал уровень МНО?

- соблюдал ли он или наблюдающие его врачи все правила приема препарата (отмена на время инвазивных процедур, коррекция дозы при приеме ряда сопутствующих медикаментов или при некоторых клинических состояниях – лихорадке, печеночной недостаточности, гипертиреозе, постоянство диеты, ограничение употребления алкоголя и т.п.).

Если выяснится, что кровотечение было спровоцировано ошибкой со стороны пациента или врача, если есть возможность тщательно обучить пациента правилам приема антикоагулянтов, а также предупредить его о необходимости сообщать всем врачам о приеме этих препаратов, прием варфарина может быть возобновлен.

Иногда значительное колебание МНО и повышение вероятности кровотечения на фоне приема варфарина может быть связано с генетическими особенностями пациента. Выявление носительства некоторых аллельных вариантов генов CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 может служить основанием для замены варфарина на другой антикоагулянт.

Другими предикторами нестабильности МНО является сахарный диабет, ХСН и целевой уровень МНО более 3.

Имеются указания, что регулярный прием витамина К 100–200 мкг/сут может способствовать стабилизации МНО.

Если устранить причину кровотечения невозможно либо вы не уверены, что пациент будет выполнять все правила приема АВК, в качестве альтернативных препаратов при фибрилляции предсердий могут быть назначены новые пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан). Они проще в приеме для пациента, не требуют рутинного лабораторного контроля.

При абсолютных противопоказаниях к приему любых антикоагулянтов могут быть использованы механические устройства для предотвращения тромбоэмболических осложнений: в случае ТЭЛА – кава-фильтры, в случае мерцательной аритмии – окклюзия ушка левого

предсердия (либо его прошивание при проведении операции на открытом сердце по другим показаниям). В случае тяжелой ТЭЛА при противопоказаниях к тромболитикам/антикоагулянтам может быть выполнена эмболектomia.

Наконец, есть состояния, характеризующиеся крайне высоким риском тромбоэмболических осложнений, когда терапия антикоагулянтами показана практически при любых обстоятельствах (кроме активного кровотечения) – например, имплантация искусственных клапанов сердца. Таким пациентам АВК возобновляют даже после перенесенного геморрагического инсульта.

Решая вопрос о назначении антикоагулянтов, следует тщательно оценивать соотношение рисков кровотечения и тромбоэмболических осложнений (не лишая пациентов с высоким риском инсульта антикоагулянтной защиты после малейшей кровоточивости).

Вопрос. *Что известно об устойчивости к «новым» пероральным антикоагулянтам? Следует ли ожидать развития инсульта на фоне их приема?*

Ответ. Следует разделять понятия «устойчивости, резистентности» к какому-либо препарату и «отсутствие абсолютной эффективности» (которую еще называют «клинической резистентностью»). К сожалению, в настоящее время нет ни одного антитромботического препарата, на фоне приема которого гарантированно не развивался бы инсульт. Относится это и к «новым» антикоагулянтам (дабигатрану, ривароксабану и апиксабану). Они снижают риск развития инсульта у пациентов с неклапанной мерцательной аритмией, но все же остается некоторая вероятность развития этого осложнения даже на фоне их приема (по данным клинических исследований, от 0,92 до 1,34% в год).

Что касается проблемы истинной резистентности к «новым» антикоагулянтам, то на сегодняшний день эта проблема в литературе не обозначена. Можно попробовать провести аналогию с резистентностью к варфарину, опре-

делив резистентность к «новым» антикоагулянтам как состояние отсутствия адекватной гипокоагуляции в ответ на назначение препаратов в терапевтических дозах. Наиболее частой причиной такого состояния может являться недостаточная приверженность к лечению или несоблюдение рекомендаций по приему препарата.

Также возможна т.н. фармакокинетическая резистентность, когда в результате нарушения процессов всасывания/распределения/метаболизма/элиминации препарата может снижаться концентрация активного метаболита в крови. Например, известно, что всасывание дабигатрана в кишечнике зависит от pH и снижается при совместном приеме с ингибиторами протонного насоса, а активность ривароксабана снижается при его приеме натощак, поэтому его следует принимать во время еды. Все три препарата могут удаляться из клеток специальным транспортером (Р-гликопротеином). В результате повышение активности Р-гликопротеина снижает активность «новых» антикоагулянтов. Именно поэтому следует избегать совместного приема дабигатрана, апиксабана, ривароксабана с препаратами, увеличивающими активность этого транспортера (речь идет о карбамазепине, рифампицине, препаратах на основе зверобоя продырявленного).

Нарушать всасывание препаратов могут заболевания ЖКТ – хронический гастроэнтерит, хронический панкреатит, синдром укороченной тонкой кишки, парез кишки (в т.ч., послеоперационный) и проч. Различные диспротеинемии (в т.ч., гипо- и гиперальбуминемия) теоретически тоже могут влиять на концентрацию препаратов в крови (апиксабан на 87% связывается с белками крови, ривароксабан – до 95%). Масса тела более 100 кг ассоциируется со снижением концентрации дабигатрана и ривароксабана на 20%, более 120 кг – со снижением концентрации апиксабана на 30% (считается, что эти изменения концентрации клинически незначимы).

Метаболизм ривароксабана осуществляется такими ферментами печени, как CYP3A4, CYP2J2, апиксабана – CYP3A4/5, в меньшей

степени – изоферментами CYP1A2, 2 C8, 2 C9, 2 C19 и 2J2. Совместный прием с индукторами цитохрома CYP3A4 (например, фенитоином, фенобарбиталом, карбамазепином или препаратами зверобоя продырявленного) также может привести к снижению концентрации этих препаратов.

По-видимому, возможно развитие и «фармакодинамической резистентности» – ситуации, когда концентрация активного метаболита в крови нормальная, но препарат недостаточно эффективно блокирует соответствующее звено гемостаза. Например, совместный прием «новых» антикоагулянтов и высоких доз диуретиков может повысить локальную концентрацию факторов гемостаза, когда тромбина или фактора Ха будет значимо больше, чем может быть связано лекарственным препаратом. Другая ситуация с «фармакодинамической резистентностью», по-видимому, имела место при попытке назначать дабигатран у пациентов с искусственными клапанами сердца. Как известно, у этой категории больных дабигатран (в т. ч., в высокой дозе до 300 мг 2 раза в сутки) оказался менее эффективен, чем варфарин. Авторы соответствующего клинического испытания объясняют неэффективность дабигатрана значительным повышением локальной концентрации тромбина за счет активации сразу обоих основных путей запуска свертывания крови – и высвобождения большого количества тканевого фактора, и контактной активации на поверхности протеза. Если контактная активация интенсивна, локальный уровень тромбина так высок, что концентрация дабигатрана в плазме оказывается недостаточной для предотвращения тромбообразования.

Вопрос. Как лечить тромбоз левого желудочка, осложнивший острый инфаркт миокарда?

Ответ. Внутрисердечный тромбоз левого желудочка может являться источником системной эмболии, в т. ч. инсульта, особенно в случае неомогенного или флотирующего, склонного к фрагментации тромба. Поэтому требуется

проведение терапии антикоагулянтами. С соответствующими рекомендациями варфарин назначают на 3 мес. До достижения целевых значений МНО (2–3) следует назначить парентеральные антикоагулянты. Терапию варфарином продлевают при наличии дополнительных показаний к лечению АВК (ФП, венозные тромбозы). Перед отменой варфарина необходимо провести ЭхоКГ. Исчезновение тромба через три месяца лечения варфарином – дополнительный аргумент для прекращения лечения варфарином. В случаях организации и кальцификации небольших плоских тромбов, выстилающих аневризму ЛЖ, дальнейшее лечение варфарином также прекращают.

Вопрос. Можно ли каким-либо образом предсказать риск геморрагических осложнений при применении рекомендованных доз дабигатрана?

Ответ. Для оценки риска геморрагических осложнений на фоне приема любого перорального антикоагулянта у больных ФП может быть использована шкала HAS-BLED, учитывающая такие предикторы кровотечений, как артериальная гипертензия, нарушение функции почек или печени, инсульт в анамнезе, кровотечение в анамнезе, возраст старше 65 лет, прием некоторых лекарств и алкоголя. Сумма баллов, равная трем и выше по шкале HAS-BLED, указывает на высокий риск кровотечений, но не является основанием для назначения перорального антикоагулянта. В этом случае следует выбрать наиболее безопасный в отношении риска кровотечения режим антикоагулянтной терапии. В случае использования дабигатрана – это доза 110 мг два раза в день.

Кроме того, существуют еще 2 валидизированные шкалы, разработанные для пациентов с ФП – HEMORR₂-HAGES (учитывает нарушение функции печени или почек, злоупотребление алкоголем, злокачественные новообразования, возраст старше 75 лет, снижение количества или функциональной активности тромбоцитов, анемия, неконтролируемая артериальная гипертензия, генетические факторы, риск паде-

ний, инсульт в анамнезе) и ATRIA (анемия, тяжелое нарушение почечной функции (клиренс креатинина менее 30 мл/мин или диализ, возраст 75 лет и старше, кровотечение в анамнезе, артериальная гипертензия).

Что касается предикторов кровотечений, выявленных индивидуально для дабигатрана, следует отметить возраст старше 75 лет, клиренс креатинина менее 50 мл/мин и совместный прием ряда лекарственных препаратов. Поскольку 80% дабигатрана этексилат экскретируется почками, нарушение их функции приводит к значительному повышению концентрации препарата в крови. Риск кровотечений усиливается при умеренном нарушении функции почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин), при тяжелом нарушении функции почек препарат назначать не следует. Кроме того, повысить концентрацию дабигатрана и, соответственно, увеличить риск кровотечений может совместный прием с ингибиторами гликопротеина Р (транспортной молекулы). Это такие препараты, как азолы (кетоконазол, интраконазол), блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, нифедипин), иммуносупрессанты (циклоsporин, такролимус), макролиды, ингибиторы протеазы, а также амиодарон, дипиридамо́л, гидрокортизон, прогестерон, пропраноло́л, тамоксифен. Повышается риск кровотечений на фоне совместного приема дабигатрана с такими препаратами, как антиагреганты, другие антикоагулянты, тромболитики (фармакодинамическое взаимодействие).

Учитывая, что на фоне дабигатрана этексилата чаще возникают желудочно-кишечные кровотечения, чем при приеме варфарина, по-видимому, для оценки риска кровоте-

ния этой локализации следует учитывать эрозивно-язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки в настоящий момент и в анамнезе.

Также фактором риска кровотечения на фоне приема дабигатрана считается масса тела менее 50 кг.

Что касается самых опасных кровотечений – интракраниальных, то, согласно результатам исследования RELY, их было достоверно меньше в группах дабигатрана по сравнению с варфарином. У больных, принимавших дабигатран, на риск всех внутричерепных кровотечений оказывал влияние возраст и величина клиренса креатинина, а на риск субдуральных гематом – еще и величина дозы дабигатрана.

Вопрос. Пациент страдает стабильной стенокардией и фибрилляцией предсердий. Есть ли необходимость добавлять АСК к терапии варфарином?

Ответ. Если на фоне приема варфарина удается поддерживать целевое значение МНО (2–3), такая терапия является по меньшей мере столь же эффективной, как и прием АСК, в отношении профилактики тромботических осложнений коронарного атеросклероза (при сопоставимом риске кровотечений). Добавление АСК к варфарину неизбежно приведет к повышению риска геморрагических осложнений. Дополнительного преимущества в отношении эффективности профилактики сосудистых событий от комбинации АСК с варфарином можно ожидать у больных с мультифокальным атеросклерозом, недавно перенесенным ОКС, а также у больных с часто развивающимися обострениями ИБС на фоне терапии варфарином.

