

Может ли клопидогрел в полной мере заменить варфарин и дабигатран при фибрилляции предсердий?

Сумароков А. Б.

Институт кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России. Москва, Россия

Комментарий на опубликованную статью Шевелева В. И., Канорского С. Г. "Эффективность и безопасность различных способов антитромботической терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в зависимости от возраста". Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013; 12 (1):46–53.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 98–99

Поступила 24/06–2013

Принята к публикации 09/07–2013

Can clopidogrel fully substitute warfarin and dabigatran in atrial fibrillation?

Sumarokov A. B.

A. L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Commentary on the paper "Age and effectiveness and safety of various antithrombotic therapy variants in patients with nonvalvular atrial fibrillation" by Shevelev V. I. and Kanorskyi S. G. (Cardiovascular Therapy and Prevention 2013; 12 (1):46–53)

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 98–99

При лечении больного с фибрилляцией предсердий (ФП) помимо решения задачи контроля ритма и его частоты, важным направлением является профилактика тромбоэмболических осложнений (ТЭО). ФП увеличивает риск инсульта (МИ) и смерти. Частота ишемического МИ (ИМИ) и других ТЭО у больных с ФП ассоциирована с ростом распространенности мерцательной аритмии (МА) среди старших возрастных групп (гр.) населения, требует тщательного подбора дозировок антагонистов витамина К на начальном этапе лечения, обеспечения амбулаторного контроля в дальнейшем. Данный контроль может проводиться лишь при полном понимании сути проводимого лечения самим пациентом, доступности лабораторного контроля для больного, стабильности лекарственного обеспечения, соблюдением достаточной регулярности контроля соматического статуса больного медицинским персоналом. Как показывает многолетняя история профилактики эмболизационных осложнений, при ФП наиболее эффективными средствами их предотвращения до настоящего времени являются препараты, воздействующие на плазменное звено гемостаза – антикоагулянты прямого и непрямого действия. Долгое время основными для этой цели считались препараты – антагонисты витамина К, характерными особенностями которых являются необходимость довольно долгого подбора дозы на старте лечения и возможность геморрагий при передозировке. Новые пероральные антикоагулянты: дабигатран, апиксабан, ривароксабан, создавались как альтернатива варфарину в качестве стандартной терапии больным с ФП.

Особенностью этих препаратов является упрощенный выбор дозы на старте лечения, что делает его удобным для врача и пациента. В то же время отсутствие налаженных методов лабораторного контроля, хотя и облегчает нагрузку на врача стационара (койко-день, лаборатория), вряд ли следует считать абсолютным достоинством препарата. В случае возникновения ситуации, требующей лаборатор-

ного контроля, оценка гемостаза может осуществляться посредством определения уровня Х-фактора, некоторыми косвенными методами. Лабораторные методы контроля терапии этими препаратами находятся на стадии доклинических разработок. И все же на старте терапии можно обойтись без регулярного лабораторного мониторинга, что абсолютно необходимо для непрямых антикоагулянтов, максимум кровотечений при терапии которыми приходится на первый мес. лечения.

В недавно опубликованном мета-анализе, посвященном сравнению отдаленных результатов лечения варфарином и новыми антикоагулянтами, проанализированы исследования с продолжительностью наблюдения не менее 1 года [1]. Больные, получавшие новые антикоагулянты, имели более низкий риск МИ всех категорий и системных эмболий – относительный риск [ОР] 0,78, 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,67 до 0,92; для ИМИ – ОР 0,87, 95% ДИ от 0,77 до 0,99; для геморрагического МИ – ОР 0,45, 95% ДИ от 0,31 до 0,68; в отношении общей смертности – ОР 0,88, 95% ДИ 0,82 до 0,95; смерти от сердечно-сосудистых причин – ОР 0,87, 95% ДИ от 0,77 до 0,98. В гр. больных, получавших новые антикоагулянты, отмечался более низкий риск внутримозговых геморрагических осложнений – ОР 0,49, 95% ДИ от 0,36 до 0,66. В отношении частоты кровотечений в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) различий между терапией двумя классами препаратов выявлено не было. Таким образом, новые антикоагулянты с благоприятным профилем в отношении своей эффективности и безопасности показали себя достойной альтернативой варфарину.

Ранее, в исследовании ACTIVE W (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) [2] было доказано, что лечение варфарином существенно превосходит по эффективности предотвращения ИМИ терапию антиагрегантными препаратами, включая двойную антиагрегантную терапию (ДАТ). Снижение риска ИМИ состав-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)

Тел.: +7 (495) 414–67–89

e-mail: vokoramus@gnicpm.ru

[Сумароков А.Б. – старший научный сотрудник].

вило ~ 40% при сопоставимой частоте кровотечений [3]. В исследовании RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy) было наглядно продемонстрировано преимущество дабигатрана в дозе 150 мг дважды в сут. над адекватно подобранной дозой варфарина в отношении предотвращения ИМИ, равной частоте интракраниальных кровотечений и незначительном (~ 0,2% повышении частоты новых случаев ИМ). В дозе 110 мг дабигатрана дважды в сут. превентивный эффект в отношении ИМИ был менее выражен, угроза кровотечений была сопоставима с таковой при терапии варфарином. Это демонстрирует, прежде всего, высокую эффективность новых антитромботических препаратов и безопасность, сопоставимую с приемом варфарина. Необходимость регулярного лабораторного контроля в период подбора доз дабигатрана, несомненно, облегчает задачу врача, но не следует забывать о периоде дальнейшего амбулаторного наблюдения за больным, получающим “неконтролируемое лечение”, что особенно важно у больных пожилого возраста, лежащих, имеющих предрасположенность к развитию почечной недостаточности и т. д. Контроль состояния функции почек становится задачей первой необходимости в случае назначения им новых антитромботических средств. На старте лечения повышаются требования к качеству отбора больных для терапии, учету всех показаний и противопоказаний, исключению потенциальных источников кровотечения, прежде всего в ЖКТ, информированию больных об особенностях проводимого лечения. Ссылки на отсутствие необходимости лабораторного контроля при приеме дабигатрана снижает мобилизацию врача в случае возникшего кровотечения.

Европейские рекомендации по лечению больных с ФП, обращая внимание на рост геморрагических осложнений при использовании новых антитромботических средств, рекомендуют воздерживаться от их малообоснованного назначения у больных низкого риска геморрагических осложнений [4]. Однако даже при нулевом значении риска по шкале CHADS-2 вероятность МИ составляет 1,9–3,0% в год, а в шкале CHA-2DS-2VASc при значениях индекса 0–1 балл риск составляет ~ 1,3% в год. Хорошо известно, что препараты, оказывающие влияние преимущественно на клеточные механизмы свертывания: ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел и др., уступают по эффективности антикоагулянтам в случаях, когда тромбообразование происходит в венозных сосудах, но в тоже время превосходят антикоагулянты в отношении профилактики артериальных тромбозов.

В исследовании Шевелева В. И., Канорского С. Г. [5] на сравнительно небольшой гр. больных с ФП неклапан-

ного происхождения исследовалась эффективность полугодового курса лечения дабигатраном в сравнении с варфарином и клопидогрелом. Авторы указывают на сопоставимую эффективность этих трех средств для профилактики ИМИ. При чтении таблиц 3 и 4 можно отметить, что частота тромбоэмболий (ТЭ) при приеме варфарина и дабигатрана была выше, чем при приеме клопидогрела в 2,5–3 раза, хотя эти различия, скорее всего, не были достоверными (авторы не приводят данные), т. к. исследование выполнено на ограниченном контингенте, что не позволяет провести статистический анализ достаточной мощности. И все же необходимо сказать, что такая тенденция в частоте ИМИ противоречит имеющимся данным многочисленных исследований по данной проблеме и требует пояснений. Недостаточный эффект при профилактике ТЭ на фоне антитромботических средств, скорее всего, связан с неадекватностью терапии (чаще недостаточной дозой препарата), либо с дефектами приема лекарств (пропусками в лечении, прекращением лечения, самостоятельной отменой и т. д.). Неподготовленному читателю не следует переоценивать полученные данные и рекомендовать более широкое применение антиагрегантной (клопидогрел) терапии для профилактики ИМИ при неклапанной ФП. Несколько иная ситуация складывается среди больных с имеющейся ишемической болезнью мозга, уже перенесших МИ и преходящую ишемическую атаку [6]. Проведение ДАТ таким больным противопоказано. По-видимому, у таких больных на сегодняшний день недостаточно используются возможности монотерапии клопидогрелом, т. к. при хорошей ее переносимости частота осложнений при ней ниже, чем на фоне монотерапии аспирином. Новые антиагреганты — тикагрелор, прасугрел — в числе противопоказаний к своему назначению имеют пожилой возраст, малую массу тела, перенесенный МИ. Следует также учитывать, что использование, так называемой, тройной терапии — сочетание лечения АСК, клопидогрелом, например, после ангиопластики или инфаркта миокарда, и назначением варфарина в связи с существующей ФП — ведет к учащению случаев геморрагического МИ. В этой ситуации обнадеживают перспективы применения новых антитромботических препаратов. Представляется, что достигнутые авторами статьи благоприятные результаты лечения клопидогрелом больных с ФП все же не являются результатом подтверждения основной закономерности и требуют определенного осмысления; в то же время полученный опыт лечения дабигатраном заслуживает дальнейшего развития. Предназначение тиенопиридинов — это, прежде всего, предотвращение тромбозов в артериальном русле.

Литература

1. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, et al. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:453–60.
2. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events. *Lancet* 2006; 367 (9526):1903–12.
3. Connolly S, Ezekowitz MD. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 365: 981–92.
4. Diagnostics and treatment atrial fibrillation. Guidelines Russian Cardiology Society and, Russian Ahythmology Society, prepared by working group, headed prof. Sulimov V. A. 2011; 1–84. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК и ВНОА. Рабочая группа по подготовке текста под председательством проф. Сулимова В. А., ВНОК 2011; 84 с).
5. Shevelev VI, Kanorsky SG. Efficacy and safety different modes antithrombotic therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation in dependence from age. *Cardiovasc ther and prev* 2013; 12 (1): 46–53. Russian (Шевелев В. И. и Канорский С. Г. Эффективность и безопасность различных способов антиромботической терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в зависимости от возраста, Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013;12 (1): 46–53).
6. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; published on-line at <http://stroke.ahajournals.org/content/early/2013/01/29/STR.0b013e318284056a>