

РИСК РАЗВИТИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ ПРИЕМА АНТИКОАГУЛЯНТОВ

М. Ю. Гиляров*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова.
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Риск развития кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне приема антикоагулянтов

М. Ю. Гиляров*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Освещен ряд современных антитромботических средств, применяемых при фибрилляции предсердий. Наряду с традиционными препаратами (асетилсалicyловая кислота, варфарин) с точки зрения эффективности и безопасности отдельно рассматривается ривароксабан.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антитромботическая терапия, ривароксабан.

РФК 2012;8(4):569-572

The risk of bleedings in patients with atrial fibrillation during anticoagulant therapy

М. Ю. Гиляров*

I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul 8-2, Moscow, 119991, Russia

Up to date antithrombotic medications applied in patients with atrial fibrillation are discussed. Along with traditional drugs (acetylsalicylic acid, warfarin) rivaroxaban is specially considered in terms of efficacy and safety of alone.

Key words: atrial fibrillation, antithrombotic therapy, rivaroxaban.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(4):569-572

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): gilarov@rambler.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой одно из наиболее часто встречающихся нарушений ритма сердца. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что хотя ФП редко бывает непосредственной причиной смерти пациента, она может вызывать ряд серьезных осложнений, в том числе, тромбоэмболии в сосуды большого круга кровообращения и, в частности, ишемический инсульт. Риск развития ишемического инсульта при ФП повышается в 5–7 раз. При этом инсульты кардиоэмболического генеза протекают тяжелее и чаще, чем инсульты, сопряженные с атеротромбозом, приводят к формированию выраженного неврологического дефицита, инвалидизации и смерти пациента [1, 2].

Позиции антитромботических препаратов

В связи со значительной опасностью развития инсульта меры по предотвращению этого осложнения являются первоочередной задачей врача при лечении пациента с ФП. Оценка риска развития инсульта с помощью использования специальных шкал (CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc) должна быть осуществлена сразу после выявления у пациента ФП, даже до выбора стратегии лечения (контроль ритма или контроль ЧСС) (рис. 1) [3].

На сегодняшний день в значительной степени пошатнулись позиции антитромботических препаратов и,

прежде всего, ацетилсалicyловой кислоты (АСК), как средства профилактики тромбоэмбolicких осложнений при ФП. АСК практически не снижает риск развития инсульта у этих больных, но, в тоже время, может повышать риск развития кровотечений (прежде всего, из желудочно-кишечного тракта) [4]. При анализе данных исследований с АСК было выявлено, что она незначительно снижает риск развития ишемических и незначительно повышает риск развития геморрагических инсультов. Таким образом, ее общая клиническая эффективность (разница в частоте ишемических инсультов на фоне лечения и без такового минус полуторакратная разница частоты геморрагических инсультов без лечения и на таковом) практически не отличается от нуля [5].

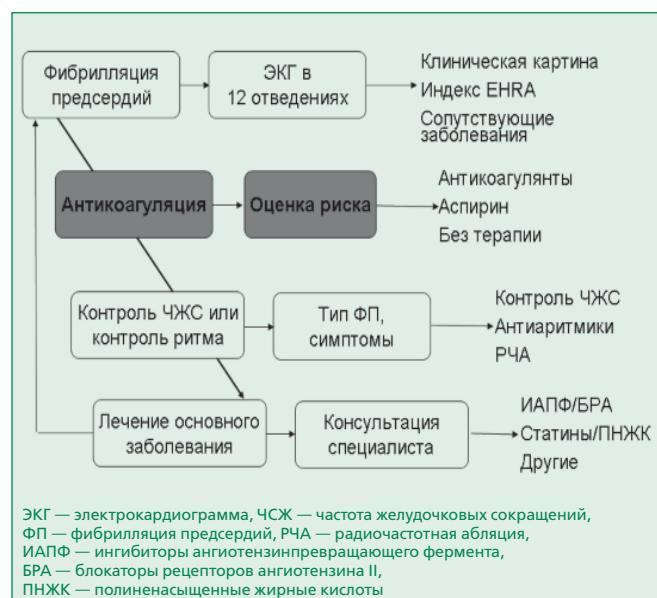


Рисунок 1. Тактика ведения пациентов при фибрилляции предсердий [3]

В связи с этим у пациентов с низким риском развития тромбоэмбolicких осложнений (ноль баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc) рекомендуется выбирать между АСК и отсутствием терапии, отдавая предпочтение отказу от назначения антитромбоцитарных препаратов. При наличии одного балла выбор следует осуществлять между АСК и пероральными антикоагулянтами, отдавая предпочтение последним [3].

Таким образом, на сегодняшний день наиболее эффективным средством предупреждения тромбоэмбolicких осложнений у пациентов с ФП являются пероральные антикоагулянты. Долгое время эта группа средств была представлена антагонистами витамина К (АВК), среди которых наиболее часто применялся варфарин. Варфарин достаточно эффективно снижает риск развития инсульта при ФП (на 64% по сравнению с плацебо и на 32% по сравнению с АСК) [4].

Применение любых средств, снижающих свертываемость крови, всегда является компромиссом между эффективностью в предупреждении развития тромбозов и эмболий, и безопасностью, т. е. частотой развития геморрагических осложнений. Варфарин обладает достаточно узким терапевтическим окном в рамках значений международного нормализованного отношения (МНО) между 2,0 и 3,0, за границами которого либо падает эффективность, либо значительно возрастает частота развития кровотечений. Даже если антикоагулянтная активность варфарина поддерживается в этих границах, риск кровотечений все равно возрастает, но мы считаем это приемлемой платой за предотвращение ишемических инсультов.

Риск развития кровотечений на фоне приема антикоагулянтов зависит от многих факторов. Это пол, возраст, состояние печени и почек, наличие патологии системы свертывания крови, прием некоторых лекарств и т. п. Также риск геморрагических осложнений возрастает в первые месяцы терапии варфарином, когда доза не отработана и возможны значительные ко-

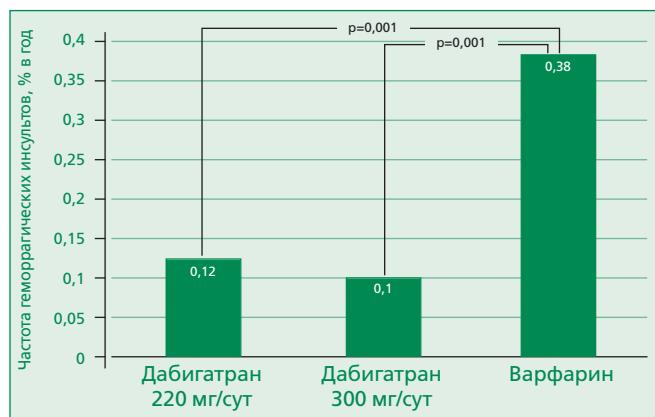


Рисунок 2. Сравнительная частота развития геморрагических инсультов у пациентов с ФП на фоне применения дабигатрана и варфарина

лебания МНО [6]. Для определения риска развития геморрагических осложнений у конкретного пациента рекомендуется использовать шкалу HASBLED (табл. 1) [7].

Название образовано по первым буквам факторов риска: Hypertension, Abnormal renal or liver function, Stroke, Bleeding, Labile INR, Eldery, Drugs. За каждый пункт присваиваются баллы, согласно таблице. Если сумма баллов равна или больше трех, риск развития геморрагических осложнений считается высоким. Следует отметить, что согласно этой шкале выделяют только высокий и низкий риск развития кровотечений. Промежуточных градаций риска она не имеет.

Дабигатран: эффективность и безопасность

Долгие годы варфарин и другие АВК оставались практически безальтернативными средствами, эффективно предупреждающими развитие тромбоэмбolicких осложнений у пациентов с ФП. Однако в 2009 г. их монополия была нарушена, когда были опубликованы результаты исследования RELY [8].

Таблица 1. Шкала HASBLED для определения риска развития геморрагических осложнений у пациентов с фибрillationей предсердий на фоне приема антикоагулянтов [7]

Фактор	Комментарий
H Гипертензия (1 балл)	Систолическое АД > 160 мм рт.ст.
A Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу за каждое)	Диализ, креатинин > 200 ммоль/л, цирроз печени, билирубин > 2 норм, АСТ/АЛТ > норм
S Инсульт (1 балл)	Любой инсульт в анамнезе
B Кровотечение (1 балл)	Кровотечение в анамнезе или предрасположенность к нему (анемия, тромбоцитопения)
L Лабильное МНО (1 балл)	Нестабильное/высокое МНО или целевое МНО < 60% времени
E Возраст более 65 лет (1 балл)	
D Лекарства или алкоголь (по 1 баллу за каждый пункт)	АСК, клопидогрел, НПВС, алкоголизм
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства	

Таблица 2. Общая клиническая эффективность варфарина и дабигатрана у больных с ФП (разница в частоте ишемических инсультов на фоне лечения и без такового минус полуторакратная разница частоты геморрагических инсультов без лечения и с таковым) [9]

Баллы CHA ₂ DS ₂ -VASc	Варфарин		Дабигатран 110 мг 2 раза в сутки		Дабигатран 150 мг 2 раза в сутки	
	Риск кровотечений		Риск кровотечений		Риск кровотечений	
	Низкий	Высокий	Низкий	Высокий	Низкий	Высокий
0	-0,11	н/д	1,75	н/д	1,36	н/д
1	-0,02	0,25	1,40	1,67	1,09	1,36
2–9	1,19	2,21	2,37	3,40	2,08	3,10

н/д — нет данных

В нем была проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности варфарина и прямого ингибитора тромбина дабигатрана у пациентов с неклапанной ФП. Важнейшим отличием дабигатрана от варфарина является предсказуемая и устойчивая фармакокинетика, что позволяет применять его в фиксированной дозе без рутинного контроля параметров свертывания крови и, в частности, МНО.

Исследование показало, что дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки на 34% снижал относительный риск развития инсультов и системных эмболий по сравнению с варфарином. При этом частота больших кровотечений достоверно не различалась между этими группами больных. В группе больных, принимавших дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки, риск развития тромбоэмбологических осложнений достоверно не отличался от риска в группе пациентов, принимавших варфарин. Однако при приеме дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки наблюдалась достоверно более низкая частота развития больших кровотечений, чем на фоне применения варфарина. Общая же частота кровотечений была достоверно ниже на фоне применения обеих дозировок дабигатрана. Частота развития жизнеугрожающих кровотечений на фоне применения дабигатрана также была достоверно ниже в обеих группах, чем на фоне приема варфарина. Особенно стоит отметить тот факт, что на фоне применения дабигатрана в любой из двух дозировок отмечалась достоверно более низкая, чем на фоне приема варфарина, частота развития такого грозного осложнения антикоагулянтной терапии, как геморрагический инсульт (рис. 2).

Данный факт предопределил то, что общая клиническая эффективность в реальной практике у дабигатрана была выше, чем у варфарина как среди пациентов с высоким, так и с низким риском развития кровотечений и инсультов (табл. 2) [9].

Таким образом, дабигатран в исследовании RELY показал себя высокоэффективным и безопасным в применении препаратом, превзошедшим варфарин по целому ряду показателей и, к тому же, он не требует рутинного контроля показателей коагулограммы.

Вероятно, именно этим объясняется энтузиазм врачей, которые по всему миру начали широко назначать дабигатран для профилактики тромбоэмбологических осложнений у пациентов с ФП, зачастую без учета индивидуальных особенностей пациента, таких, как возраст, функция почек, совместный прием некоторых лекарственных препаратов. В результате после первого периода применения препарата стали появляться сообщения о повышении риска кровотечений. Так, в Новой Зеландии за два месяца дабигатран был назначен 7000 пациентам, на фоне его применения развилось 78 кровотечений. При анализе причин было выявлено что в каждом четвертом случае имели место ошибки при назначении дабигатрана (препарат назначался, не дожидаясь снижения МНО менее 2,0 или пациентам с выраженным снижением функции почек). Кроме того, две трети пациентов были старше 80 лет. У данной группы пациентов назначение антикоагулянтов всегда требует большой осторожности, поиска потенциальных источников кровотечений и тщательной оценки соотношения риска и пользы от назначения препарата.

Эти данные, а также накопление опыта по применению дабигатрана привели к появлению сообщения об изменениях в информации по применению дабигатрана от Европейского медицинского агентства (организации по контролю за лекарственными препаратами) [10].

В нем говорится, что данные подтверждают положительное соотношение польза/риск при применении дабигатрана, но требуются более четкие указания по его использованию. Комитет Агентства по медицинским продуктам, используемым у людей, пришел к выводу, что частота развития фатальных кровотечений на фоне приема дабигатрана в реальной клинической практике намного ниже, чем в клинических исследованиях, но пока требуется дальнейшее тщательное наблюдение за использованием препарата. Дополнительные рекомендации касаются необходимости тщательного мониторинга функции почек до и во время применения дабигатрана, отказа от применения дабигатрана у паци-

ентов с высоким риском развития кровотечений и отказа от совместного использования дабигатрана и других антикоагулянтов.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день имеется эффективная и безопасная альтернатива варфарину для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП. Но, учитывая относительно небольшой

опыт по применению дабигатрана, его назначение должно быть взвешенным, с тщательным учетом всех особенностей и рисков конкретного пациента, и, конечно, в полном соответствии с инструкцией по применению препарата.

Конфликт интересов. Автор не сообщил об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. Allen C.L., Bayraktutan U. Risk factors for ischaemic stroke. *Int J Stroke* 2008; 3: 105–116.
2. Ferro J. Cardioembolic stroke: an update. *The Lancet Neurology* 2003; 2: 177–188.
3. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–2429.
4. 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: 857–867.
5. Olesen J.B., Lip G.Y., Lindhardsen J et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011; 106: 739–749.
6. Dahri K., Loewen P. The risk of bleeding with warfarin: A systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Thromb Haemost* 2007; 98: 980–987.
7. Pisters R., Lane D. A., Nieuwlaat R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; Vol.
8. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
9. Banerjee A, Lane D.A., Torp-Pedersen C. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modeling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012; 107: 584–589.
10. European Medicines Agency updates patient and prescriber information for Pradaxa; 2012. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/05/news_detail_001518.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Date of access: 09.08.2012.

Поступила: 12.07.2012

Принята в печать: 03.08.2012