

Современные тенденции в области антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий

По материалам VI научно-практического семинара «Дни аритмологии в Киеве» (20-21 ноября, 2014 г.)

Фибрилляция предсердий (ФП) – независимый и мощный фактор риска инсульта, пятикратно повышающий вероятность его развития. Результаты лечения ФП во многом определяются тем, получает ли пациент антитромботическую терапию. Возможностям снижения риска тромбэмболических осложнений при неклапанной ФП был посвящен доклад главного специалиста МЗ Украины по специальности «Функциональная диагностика», заведующего кафедрой функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Олега Иосифовича Жарина.



– Каждый шестой инсульт имеет эмболическую природу и характеризуется более тяжелым, чем другие этиологические варианты, течением. Риск инсульта высок даже при бессимптомной ФП: нередко это нарушение ритма диагностируют лишь после развития острого нарушения мозгового кровообращения.

По данным авторитетного рандомизированного клинического испытания (РКИ) AFFIRM, применение варфарина ассоциировалось с улучшением выживаемости пациентов с ФП на 53%, тогда как отсутствие в схеме лечения непрямого антикоагулянта повышает риск летального исхода на 41%, несмотря на прием антиаритмических препаратов (на 50% – в случае приема дигоксина). В то же время варфарин имеет узкое терапевтическое окно, из-за чего, назначая этот препарат, врачу приходится выбирать между недостаточно выраженным антитромботическим эффектом, с одной стороны, и геморрагическими осложнениями – с другой. Известно, что приемлемое соотношение эффективности/безопасность на фоне использования варфарина достигается при условии поддержания международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0-3,0. Однако на практике поддерживать МНО в столь узком диапазоне удается не всегда, и нередко прием варфарина значительно увеличивает этот показатель, вызывая кровотечения. Между тем назначать варфарин в субтерапевтических дозах, которые не способны сколько-нибудь отчетливо влиять на МНО, бессмысленно. Это, в частности, иллюстрируют результаты РКИ ACTIVE W. Так, при «плохом» контроле МНО частота неблагоприятных исходов на фоне приема варфарина и двойной антитромботической терапии (аспирин + клопидогрель) была сопоставимой. Напротив, «хороший» контроль МНО ассоциируется с отчетливым повышением эффективности варфарина, который в этом отношении начинает существенно превосходить аспирин и клопидогрель.

Боязнь побочных эффектов варфарина объясняет нежелание врачей назначать данное лекарственное средство больным с ФП, даже перенесшим инсульт. Об этом, например, свидетельствует крупный реестр пациентов с ФП RealiseAF: в мире оральные антикоагулянты получает только половина из них, в Украине – чуть более 30%.

Выбор тактики антитромботической терапии у пациентов с ФП основывают на результатах стратификации факторов риска инсульта при ФП по шкале CHA₂DS₂-VASc. В 1 балл оценивают сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, сахарный диабет, поражение периферических артерий, возраст от 65 до 74 лет, женский пол. 2 балла присваивают пациентам в возрасте >75 лет и перенесшим в прошлом инсульт/транзиторную ишемическую атаку. По сути, использование шкалы CHA₂DS₂-VASc направлено не на поиск больных с ФП, нуждающихся в антитромботическом лечении, а на выявление той крайне малочисленной группы пациентов, которым эта терапия не показана. Действительно, согласно европейским рекомендациям по лечению ФП (2010), оральные антикоагулянты

назначают в случае, если по шкале CHA₂DS₂-VASc больной набирает ≥2 баллов. 1 балл позволяет сделать выбор между антикоагулянтом и аспирином (75-325 мг). При полном отсутствии факторов риска (0 баллов) пациент либо получает аспирин, либо антитромботическое лечение ему не проводят вообще.

В последние годы спектр антитромботической терапии существенно расширился. Это произошло благодаря появлению новых оральных антикоагулянтов (НОАК) с более селективным по сравнению с варфарином действием и не требующих регулярного контроля МНО. К таким препаратам, в частности, относятся ингибиторы фактора Ха ривароксабан и апиксабан, а также прямой ингибитор тромбина дабигатран.

свидетельствующих о том, что антитромботическое действие НОАК развивается быстро. Целесообразность использования именно НОАК перед кардиоверсией объясняется непредсказуемостью антикоагулянтного эффекта варфарина. Действительно, традиционный подход – применение гепарина с дальнейшим, по достижении синусового ритма, переходом на варфарин – в полной мере не защищает от эмболических осложнений, поскольку далеко не всегда к моменту восстановления сократимости предсердий удается достичь целевого МНО. Напротив, однократная доза НОАК перед кардиоверсией с последующим постоянным приемом этого же препарата, очевидно, более эффективно предупреждает отрыв внутрисердечного тромба и превращение его в эмбол.

Таблица. Сравнительная характеристика НОАК

Показатель	Препарат		
	Дабигатран (РКИ RE-LY)	Ривароксабан (РКИ ROCKET-AF)	Апиксабан (РКИ ARISTOTLE)
Механизм действия	Прямой ингибитор тромбина	Прямой ингибитор фактора Ха	Прямой ингибитор фактора Ха
Биодоступность, %	6	60-80	50
Время, требуемое для достижения пиковой концентрации в плазме крови, ч	3	3	3
Период полувыведения, ч	12-17	5-13	9-14
Путь выведения	Почечный (80%)	Печеночный (2/3), почечный (1/3)	Кишечный (75%), почечный (25%)
Дозировка	150 мг 2 р/сут	20 мг/сут	5 мг 2 р/сут
Дозировка при почечной дисфункции	110 мг 2 р/сут	15 мг/сут (при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин)	2,5 мг 2 р/сут
Особенности	Всасывание в кишечнике определяется уровнем pH в желудке. Прием ингибиторов протонной помпы всасывание препарата снижает	У пациентов с почечной и печеночной дисфункцией уровень препарата в крови обычно возрастает	
	Риск кровотечений повышает прием верапамила, амиодарона, хинидина, кетоканозола	Прием препарата натощак снижает его активность; таким образом, лекарственное средство следует принимать после еды	

В обновленных Европейских рекомендациях 2012 года подчеркнуты возможность расширения показаний к применению антикоагулянтов и целесообразность их назначения у пациентов, имеющих 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc. Соответственно, резко сузился круг тех пациентов, которым антикоагулянтная терапия не показана.

РКИ, в которых бы проводили прямое сопоставление клинической эффективности новых антикоагулянтов, пока отсутствуют. Тем не менее их фармакологические особенности сравнить можно (табл.)

Время, требуемое для достижения пиковой концентрации в плазме крови, для всех НОАК составляет 3 ч. Вероятно, эти лекарственные средства, в том числе апиксабан, можно использовать вместо прямых антикоагулянтов перед проведением электрической кардиоверсии у пациентов с пароксизмальной ФП (длительность эпизода <48 ч). Во всяком случае, доказательная база, опровергающая такую возможность, отсутствует. Кроме того, накоплено достаточно данных,

Апиксабан у пациентов с неклапанной ФП и дополнительными факторами риска развития инсульта изучался в двух крупных РКИ.

В РКИ ARISTOTLE (n=18 201) проводили сравнительную оценку апиксабана и варфарина. Апиксабан назначали в дозе 5 мг 2 р/сут, дозу варфарина титровали до достижения МНО, равного 2,0-3,0. Первичной конечной точкой (ПКТ) считали инсульт или системную эмболию. Оказалось, что у больных с ФП апиксабан по сравнению с варфарином снижает частоту не только ПКТ (p=0,01), но и кровотечений (p<0,001). Лучший профиль безопасности апиксабана, возможно, связан со стабильностью его действия, отсутствием эффекта «раскачивания» системы гемостаза, свойственного варфарину. Кроме того, уникальными следует считать результаты, свидетельствующие о снижении уровня смертности у пациентов с ФП на фоне лечения апиксабаном (p=0,047). В частности, если при приеме варфарина годовая летальность составляла 3,94%, то при назначении апиксабана – 3,52%.

Особенно отчетливое преимущество апиксабана перед варфарином отмечается у пациентов пожилого и старческого возраста, т.е. у лиц в возрасте ≥65 лет. У этих пациентов соотношение эффективность/безопасность при приеме апиксабана было наиболее благоприятным.

В РКИ AVERROES (n=5599) апиксабан в дозе 5 мг 2 р/сут сравнивали с аспирином в дозе 81-324 мг/сут в лечении пациентов с ФП. Условием включения в РКИ служила невозможность приема большими антагонистами витамина К. В качестве ПКТ оценивали комбинацию инсульта и системной эмболии. Главный вывод исследования: апиксабан по сравнению с аспирином снижает частоту инсульта/системной эмболии (p<0,001), не повышая при этом риска больших кровотечений (p=0,57). В результате у пациентов с ФП уменьшилась частота госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (p=0,001). Важно, что профиль безопасности апиксабана сопоставлялся с таковым у аспирина, который крайне редко (примерно у 1% пациентов) приводит к геморрагическим осложнениям. Тем не менее апиксабан оказался столь же безопасен, как и аспирин.

РКИ AVERROES продемонстрировало, что апиксабан предупреждает инсульт/системную эмболию не только у больных с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ≥60 мл/мин/1,73 м², но и при почечной дисфункции (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²), хотя в таком случае дозу препарата следует уменьшить до 2,5 мг 2 р/сут. В целом НОАК, особенно апиксабан, являются препаратами выбора для больных с менее благоприятным прогнозом, у которых исключительно важно соблюдать баланс между антитромботической активностью лекарственного средства, с одной стороны, и безопасностью лечения – с другой.

В последнюю версию рекомендаций Американской ассоциации сердца и Американской коллегии кардиологов (AHA/ACC, 2014) по ведению пациентов с неклапанной ФП внесены следующие принципиальные положения, касающиеся антитромботической терапии:

- основой для выбора тактики должна служить не шкала CHA₂DS₂-VASc;
- шкалу геморрагических осложнений (HAS-BLED) следует применять исключительно с целью оценки риска кровотечений, но не для выбора специфической терапии;
- в качестве антикоагулянтов допустимо использовать не только варфарин, но и дабигатран, ривароксабан и апиксабан;
- основное показание для назначения НОАК – нестабильный контроль МНО;
- для успешного балансирования между рисками развития инсульта/системной эмболии и кровотечения может потребоваться временный переход на нефракционированный либо низкомолекулярный гепарин;
- при стентировании у пациентов с ФП преимущество имеют металлические стенты;
- антитромботический эффект аспирина при ФП незначителен.

Таким образом, в области антикоагулянтной терапии при ФП наблюдаются следующие тенденции:

- изменение принципов стратификации риска при ФП;
- расширение показаний для приема НОАК – препаратов, более удобных, эффективных и безопасных, чем варфарин;
- накопление доказательной базы эффективности НОАК, в частности апиксабана.

Подготовил Глеб Данин
Статья напечатана при поддержке
Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи.
Корпорейшн» в Украине.
WUKAPI2715010