

Апиксабан: новые возможности профилактики осложнений у больных с фибрилляцией предсердий

Среди всех причин развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) особое место занимает фибрилляция предсердий (ФП) как главный источник кардиоэмболических инсультов. У пациентов с ФП внутрисердечная гемодинамика изменяется таким образом, что создается турбулентное движение крови в левом предсердии, предрасполагающее к формированию тромбов. В дальнейшем эти тромбы могут с током крови попадать в большой круг кровообращения, препятствуя кровотоку в артериях и вызывая инфаркты различных органов, в том числе головного мозга.

Все формы ФП (постоянная, пароксизмальная, персистирующая) являются серьезными факторами риска как первичного, так и повторного ОНМК.

Среди всех больных с ФП лица с перенесенными ОНМК или транзиторной ишемической атакой в анамнезе имеют наибольший относительный риск (ОР) инсульта — 2,5. Выявлено, что ОНМК, развившиеся на фоне ФП, протекают, как правило, тяжелее, чем ОНМК, возникшие вследствие других причин. У пациентов с кардиоэмболическим инсультом функциональные нарушения, такие как афазия, парез, нарушения глотания и т.п., в течение 3 мес после события наблюдаются чаще, чем при инсультах другой этиологии.

Уже на протяжении длительного времени «золотым стандартом» профилактики ОНМК у пациентов с ФП является назначение препаратов группы антагонистов витамина К (ABK), в частности варфарина.

Согласно последним обновлениям как отечественных, так и зарубежных (американских, европейских) рекомендаций, назначение непрямых антикоагулянтов показано всем пациентам с высоким риском тромбоэмболических осложнений — с суммой баллов ≥ 2 по шкале CHA₂DS₂-VASc (класс IB). Однако, несмотря на высокую профилактическую эффективность варфарина, его длительное амбулаторное применение сопряжено с рядом технических трудностей, часто значительно снижающих эффективность и безопасность терапии. Выраженность антикоагулянтного эффекта варфарина зависит как от соблюдения правил назначения препарата, так и от характеристик пациента. Варфарин имеет очень узкое терапевтическое окно, которое определяется уровнем международно-нормализованного отношения (МНО) с целевым значением 2,0-3,0. Контроль данного показателя необходимо производить регулярно (с периодичностью 4-6 нед), а при подборе дозы — до нескольких раз в неделю, что для многих пациентов, особенно пожилых, затруднительно. Кроме того, на активность варфарина влияют не только различные лекарственные препараты, но и продукты питания (пища, богатая витамином К; биологически активные добавки), алкоголь.

На сегодняшний день известен ряд генетических мутаций (CYP2C9, VKORC1), которые изменяют (повышают или снижают) чувствительность пациента к варфарину, что затрудняет титрование и поддержание терапевтической дозы. Отечественными исследователями было установлено, что носительство аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 сопряжено со снижением скорости элиминации варфарина.

При этом необходимо назначение более низкой поддерживающей дозы, так как частота геморрагических осложнений на фоне терапии в этой популяции была достоверно выше, чем у пациентов, у которых эти аллели отсутствовали. Развитие некоторых сопутствующих заболеваний (диарея, диспепсия и мальабсорбция, снижение функции печени, почек, злокачественные новообразования) также влияет на активность варфарина и требует более частого определения МНО и коррекции дозы. В результате в процессе подбора правильной дозы ABK может возникнуть ряд проблем: технические сложности (невозможность регулярного контроля МНО, коррекции дозы ABK в связи с отсутствием оборудования, квалифицированного специалиста), неспособность (в силу пожилого возраста и снижения когнитивных функций) или нежелание пациента. В связи с этим у большого количества больных, которым назначен варфарин, уровень МНО нестабилен, с частыми изменениями как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения. Следствием этого является резкое снижение профилактической эффективности препарата (при МНО <2,0) или же увеличение риска развития геморрагических осложнений (при МНО >3,0).

Было установлено, что недостаточный контроль за антикоагулянтной терапией приводит к увеличению риска ОНМК — чем меньше времени МНО у пациента находится в пределах целевых значений (2,0-3,0), тем больше вероятность развития у него инсульта.

Особое значение имеет повышение риска кровотечений на фоне приема ABK. Даже при правильном подборе дозы препарата и поддержании МНО в рамках целевых значений геморрагические осложнения при терапии ABK наблюдаются приблизительно в 2 раза чаще, чем в группе плацебо. Трудности подбора дозы, контроля МНО и наличие большого числа пациентов, у которых данный показатель находится вне терапевтического диапазона, приводят к тому, что риск кровотечений на фоне приема ABK увеличивается еще больше. Для оценки риска геморрагических осложнений у больных с ФП была разработана шкала HAS-BLED.

Вышеописанные трудности применения ABK обусловили необходимость разработки более удобных препаратов для перорального применения с целью длительной профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП. В последние

годы все шире применяются так называемые новые пероральные антикоагулянты (НОАК), а именно прямые ингибиторы тромбина (гатраны) и ингибиторы фактора Ха (ксабаны), главное преимущество которых перед ABK заключается в отсутствии необходимости постоянного мониторинга параметров коагулограммы (МНО) и меньшем взаимодействии с другими лекарственными веществами.

И дабигатран, и ривароксабан, и апиксабан включены в обновленные рекомендации в качестве антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических событий.

Интересные данные получены в недавно опубликованном метаанализе 48 рандомизированных исследований эффективности и безопасности применения варфарина в сравнении с НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан). Общее число пациентов составило 71 683, из них 42 411 получали НОАК, а 29 272 — ABK. В результате было продемонстрировано, что при назначении низких доз НОАК общий риск инсульта и тромбоэмболических событий снижался в той же степени, что и при приеме варфарина (ОР 1,03; 95% доверительный интервал 0,84-1,27; $p=0,74$), однако частота геморрагических осложнений в первом случае была достоверно ниже (ОР 0,65; 95% ДИ 0,43-1,0; $p=0,05$).

Ингибитор фактора Ха — апиксабан — характеризуется следующими особенностями:

- не является пролекарством, т.е. не требует модификации внутри организма;
- обладает достаточно высокой биодоступностью (более 50%) при пероральном приеме;
- максимальная концентрация в плазме достигается уже через 3-4 ч после приема, при этом период полувыведения составляет 12 ч;
- препарат выводится через кишечник и почки, почечная экскреция составляет лишь 27%, что позволяет применять данное средство у пациентов с почечной недостаточностью (с клиренсом креатинина не ниже 15 мл/мин);
- не имеет активных циркулирующих метаболитов.

Эффективность применения апиксабана у больных с неклапанной ФП (т.е. без гемодинамически значимого митрального стеноза и искусственных клапанов сердца) изучали в клинической программе, состоявшей из двух исследований: AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) и ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). Всего в эту программу было включено 23 799 пациентов, в том числе 11 927 — в группу апиксабана.

AVERROES — рандомизированное двойное слепое маскированное многонациональное исследование с участием более 5500 больных с неклапанной ФП, которые не подходили для терапии ABK (в том числе с суммой баллов по шкале CHADS₂ 0-1) по существующим на тот момент рекомендациям (в последнем обновленном рекомендациях указывается, что антикоагулянтную профилактику следует назначать уже при 1 балле по шкале CHA₂DS₂-VASc). Пациенты получали либо апиксабан 5,0 мг 2 раза в сутки (или 2,5 мг 2 раза в сутки для больных, соответствовавших двум и более критериям: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л), либо ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 81-324 мг. Первичной целью исследования было определить, является ли апиксабан более эффективным, чем АСК, для профилактики инсульта и системной эмболии.

Исследование AVERROES было прекращено досрочно в связи с получением достоверных данных о превосходстве апиксабана над АСК в отношении профилактики инсульта и системной эмболии при равном риске геморрагических осложнений. На каждую 1 тыс. пациентов с ФП, получавших лечение в течение 1 года, апиксабан по сравнению с АСК предотвратил на 21 инсульт, 9 сердечно-сосудистых смертей и 33 госпитализации больше ценой двух дополнительных случаев больших кровотечений.

После подтверждения превосходства апиксабана над АСК в отношении профилактики инсультов следующим этапом стало сравнение его с «золотым стандартом» антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП — варфарином. Было проведено рандомизированное двойное слепое маскированное многонациональное исследование ARISTOTLE, включавшее более 18 тыс. больных с неклапанной ФП, которые подходили для терапии ABK. Пациенты получали либо апиксабан 5 мг 2 раза в сутки (или 2,5 мг 2 раза в сутки у пациентов, соответствовавших двум и более критериям: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг, креатинин сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л), либо варфарин с поддержанием значений МНО в пределах 2,0-3,0.

Основной целью исследования было доказать не меньшую по сравнению с варфарином эффективность апиксабана в профилактике инсульта и системной эмболии. Если критерий

не меньшей эффективности выполнялся, для проверки критерия превосходства оценивались следующие конечные точки:

- инсульт или системная эмболия (первичная конечная точка эффективности);
- большое кровотечение согласно ISTH — International Society on Thrombosis and Haemostasis — Международное общество тромбозов и гемостаза (первичная конечная точка безопасности);
- смерть по любой причине (ключевая вторичная конечная точка).

По истечении периода наблюдения было установлено, что для профилактики инсульта и системной эмболии апиксабан более эффективен, чем варфарин. При этом риск больших кровотечений и внутричерепных кровоизлияний при применении апиксабана был значительно ниже, чем в группе ABK (ОР 0,69; 95% ДИ 0,60-0,80; $p<0,001$). Более того, на фоне приема апиксабана было отмечено более выраженное уменьшение общей смертности, чем на фоне приема варфарина (ОР 0,89; 95% ДИ 0,80-0,998). Эти результаты отличают апиксабан от его предшественника ривароксабана, так как в исследовании по изучению использования последнего у пациентов с ФП (ROCKET-AF) была доказана только не меньшая его эффективность по сравнению с ABK, а превосходство по эффективности было достигнуто только в популяции «на лечении».

Таким образом, на основании данных, полученных в исследовании ARISTOTLE, можно сделать вывод, что апиксабан — единственный пероральный антикоагулянт, доказавший большую эффективность по сравнению с варфарином в отношении всех трех конечных точек: развития инсульта/системных эмболий, возникновения геморрагических осложнений и общей смертности. У пациентов с ФП и как минимум одним дополнительным фактором риска инсульта в группе апиксабана по сравнению с группой варфарина риск инсульта/системной эмболии был ниже на 21% ($p=0,01$), риск большого кровотечения — на 31% ($p<0,001$), риск смерти — на 11% ($p=0,047$). Эти результаты не зависели от географического региона, статуса относительно предшествующего приема ABK, возраста, пола и факторов риска инсульта. У апиксабана отмечался благоприятный профиль побочных эффектов, и в группе апиксабана частота досрочного прекращения приема препарата была ниже, чем в группе варфарина.

Для профилактики инсультов и системной тромбоэмболии назначение апиксабана показано всем пациентам с ФП и >1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc, за исключением больных с умеренным и тяжелым митральным стенозом или искусственными клапанами сердца (в этой группе применение НОАК не изучалось). Противопоказаниями для использования препарата преимущественно служат состояния, приводящие к гипокоагуляции, а также снижение функции печени и почек, затрудняющее метаболизм апиксабана.

Рекомендуемая доза апиксабана составляет 5 мг, препарат принимают перорально 2 раза в сутки, запивая водой, независимо от приема пищи. Перед назначением апиксабана следует провести функциональные печеночные пробы. При пропуске приема препарата следует немедленно его принять, а затем продолжать принимать дважды в день, как и ранее.

Коррекция дозы препарата требуется при наличии двух из следующих факторов: возраст >80 лет, масса тела <60 кг, креатинин сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) или при тяжелом поражении почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин). В таких случаях рекомендуется уменьшить дозировку до 2,5 мг 2 раза в сутки.

При переходе с терапии ABK на апиксабан следует отменить ABK, и после снижения МНО $<2,0$ можно начать прием апиксабана.

При переводе пациента с апиксабана на ABK необходимо начать прием ABK и продолжить принимать апиксабан в течение не менее 2 сут.

Перевод с парентеральных антикоагулянтов на апиксабан и наоборот можно осуществлять в момент следующего запланированного приема отменяемого препарата (при этом очередная доза отменяемого препарата не принимается).

Алгоритм подготовки пациента к инвазивным манипуляциям на фоне терапии апиксабаном зависит от риска кровотечения при планируемом вмешательстве. При низком риске апиксабана необходимо отменить как минимум за 24 ч до процедуры. При среднем и высоком риске отмену препарата следует произвести как минимум за 48 ч до операции. В экстренной ситуации, требующей неотложных хирургических вмешательств, рекомендуется соблюдать должную осторожность с учетом риска возможных кровотечений. Риск геморрагических осложнений следует соотносить с неотложностью вмешательства.

По материалам статьи Ю.А. Карпова «Апиксабан: новые возможности профилактики осложнений у больных с фибрилляцией предсердий». Атмосфера. Новости кардиологии, № 4, 2013 г.; доступно по ссылке: <http://atm-press.ru> от 16.03.15.

Статья напечатана при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине. WUKENB0315025

