УДК 616-005.755-02:616.12-008.313.2]-084-085.273.53

Канорский С.Г.
Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Kanorsky S.G.
Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Предупреждение тромбоэмболий у больных с фибрилляцией предсердий

Thromboembolia prevention in patients with atrial fibrillation

Резюме

В обзоре представлены новые сведения об эффективности и безопасности лечения аспирином, варфарином, дабигатраном, ривароксабаном и апиксабаном с целью профилактики тромбоэмболий у больных с фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, инсульт, оральные антикоагулянты.

Resume

This review presents new data on the efficacy and safety of treatment with aspirin, warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban for prevention of thromboembolia in patients with atrial fibrillation.

Keywords: atrial fibrillation, stroke, oral anticoagulants.

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная устойчивая аритмия, требующая медицинской помощи. В общей популяции ФП регистрируется примерно у 2% людей [1, 2], сопровождается в среднем 5-кратным увеличением риска инсульта, который ассоциируется с повышенной инвалидизацией и смертностью по сравнению со случаями инсульта у больных с синусовым ритмом [3]. При этом более 90% инсультов у больных с ФП являются ишемическими [4].

Установлено, что вероятность развития инсульта не зависит от клинической формы ФП (пароксизмальная, персистирующая, постоянная) [5], но обусловлена сопутствующими заболеваниями и возрастом больного, что отражено в современной системе оценки риска инсульта CHA_2DS_2-VASc [6]. Так, в 2 балла оцениваются наличие инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе, возраст 75 лет и старше, в 1 балл – систолическая хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, возраст 65–74 года, сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, атеросклероз периферических артерий, крупные бляшки в аорте) и женский пол.

Главное преимущество новой системы, по сравнению с традиционной $CHADS_2$, заключается в ее способности надежно идентифицировать пациентов с действительно низким риском инсульта (набравшие 0 баллов по CHA_2DS_2-VASc), которым не требуется назначение антикоагулянтов. Больные, набравшие 1 балл, должны быть рассмотрены для назначения антитромботического лечения, преимущественно пероральной терапии антикоагулянтами, а не аспирином. Всем пациентам с ФП, набравшим 2 и более баллов, настоятельно рекомендуются пероральные антикоагулянты, если они не противопоказаны [1].

Главное преимущество новой системы заключается в ее способности надежно идентифицировать пациентов с действительно низким риском инсульта.

Аспирин

Согласно современным представлениям, аспирин не может рассматриваться в качестве адекватной терапии для предупреждения тромбоэмболий при ФП [7]. В клинических исследованиях аспирина по сравнению с плацебо/контролем он снижал риск инсульта у больных с ФП, на 19–22% при риске внутричерепных кровоизлияний, подобном возникающему при пероральной антикоагулянтной терапии, особенно у пожилых пациентов.

Варфарин

Напротив, варфарин признается высокоэффективным препаратом для профилактики инсульта у пациентов с ФП, снижающим риск этого осложнения на 68%, а общую смертность – на 26% [8]. Однако применение варфарина ограничивается медленным началом его действия и узким терапевтическим диапазоном, из-за которого требуется частый мониторинг международного нормализованного отношения (МНО), выраженной вариабельностью ответа на прием препарата, обусловленной генетически, высокой степенью взаимодействия с пищей и лекарственными средствами. У больных с ФП желаемый терапевтический диапазон МНО 2,0–3,0 достигается менее чем в течение 60% времени, снижая потенциальную эффективность терапии и увеличивая риск кровотечения [9]. По меньшей мере половина пациентов, у которых лечение варфарином могло бы оказаться полезным, не начинают терапию или вскоре прекращают ее [10]. Следовательно, только незначительное меньшинство пациентов с ФП адекватно лечится варфарином.

Новые оральные антикоагулянты

Несколько новых оральных антикоагулянтов имеют механизмы действия и свойства, отличающиеся от таковых варфарина и аспирина, оказывают более быстрый и сильный эффект [11] (табл. 1). Они не требуют регулярного мониторинга коагуляции, меньше взаимодействуют с пищей или другими лекарствами. В настоящее время основным их недостатком в сравнении с варфарином является высокая стоимость. Однако имеются данные в пользу экономической эффективности новых антикоагулянтов у пациентов с ФП высокого риска за счет снижения числа осложнений, госпитализаций и отсутствия необходимости мониторинга МНО [12]. Дабигатран, ривароксабан и апиксабан в настоящее время доступны для клинического применения в США, Европе и России. Все они по меньшей мере не уступают варфарину в профилактике инсульта и системной эмболии (первичная конечная точка в сравнительных исследованиях). Лечение любым новым антикоагулянтом сопровождалось достоверным снижением частоты внутричерепного кровоизлияния по сравнению с варфарином. Далее представлены ре-

Таблица 1
Основные свойства новых пероральных антикоагулянтов

	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Механизм действия	Прямой ингибитор тромбина	Ингибитор Ха фактора	Ингибитор Ха фактора
Доза и кратность приема в сутки	150 мг 2 раза 110 мг 2 раза	20 мг 1 раз 15 мг 1 раз	5 мг 2 раза 2,5 мг 2 раза
Пиковый уровень в плазме крови	Через 2 ч после приема	Через 2–4 ч после приема	Через 1–4 ч после приема
Терапевтический уровень в плазме	До 12–24 ч после приема	До 16–24 ч после приема	До 12–24 ч после приема
Протромбиновое время	Не может быть использовано	Удлинение – риск кровотечения	Не может быть использовано
МНО	Не может быть использовано	Не может быть использовано	Не может быть использовано
Активированное частичное тромбопластиновое время	Больше 2 верхних границ нормы – риск кровотечения	Не может быть использовано	Не может быть использовано
Биодоступность	3–7%	66% натощак, 100% с пищей	50%
Пролекарство	Да	Нет	Нет
Выведение через почки/печень	~80%/~20%	~35%/~65%	~27%/~73%
Период полувыведения	12–17 ч	5–9 ч (молодые), 11–13 ч (пожилые)	12 ч

Лечение любым новым антикоагулянтом сопровождалось достоверным снижением частоты внутричерепного кровоизлияния по сравнению с варфарином.

зультаты исследований, в каждом из которых участвовали только пациенты с неклапанной патологией, и их результаты не могут быть непосредственно распространены на пациентов с ФП, имеющих клапанную патологию или механические протезы клапанов сердца.

Дабигатран

Основные данные в пользу применения дабигатрана (Pradaxa фирмы Boerhinger Ingelheim) получены в исследовании RE-LY [13]. В нем 18113 больных с ФП были рандомизированы в группы дабигатрана (110 мг или 150 мг 2 раза в день двойным слепым методом) или варфарина (целевой уровень МНО 2,0–3,0), применявшихся открытым способом в среднем 2,0 года. Лечение варфарином проводилось достаточно успешно – МНО находилось в целевом диапазоне в 67,3% анализов. Первичная конечная точка (инсульт или системная тромбоэмболия) регистрировалась с частотой 1,69% в год при лечении варфарином, 1,53% в год – дабигатраном 110 мг (относительный риск против варфарина 0,91; p=0,34) и 1,11% в год – дабигатраном 150 мг (относительный риск против варфарина 0,66; p<0,001). Дабигатран в дозе 150 мг достоверно снижал риск как ишемического (относительный риск 0,76; p=0,03), так и геморрагического инсульта (относительный риск 0,26; p<0,001) по сравнению с варфарином. Частота больших кровотечений составляла 3,36% в год в группе варфарина, 2,71% – дабигатрана 110 мг (относительный риск против варфарина 0,80; p=0,003) и 3,11% – дабигатрана 150 мг (относительный риск против варфарина 0,93; p=0,31).

Ривароксабан

В рандомизированном двойном слепом исследовании ROCKET-AF у 14 269 пациентов с ФП проводилось сравнение ривароксабана (Xarelto

фирмы Bayer) с варфарином [14]. В работу включали больных, перенесших инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения или системную эмболию, и имевших по крайней мере два из таких факторов риска, как сердечная недостаточность, возраст старше 75 лет, артериальная гипертензия и сахарный диабет. Пациенты получали ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в день (15 мг в сутки при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин) или варфарин (целевое МНО 2,0–3,0). Основной целью данного исследования было установить не меньшую эффективность ривароксабана по сравнению с варфарином, что и удалось подтвердить (частота инсульта и системной эмболии 1,7% против 2,2% в год; p<0,001 для утверждения, что ривароксабан не хуже по намерению лечить). Однако превосходство нового антикоагулянта перед старым не было доказано, несмотря на то, что лечение варфарином признавалось малоэффективным (МНО от 2,0 до 3,0 лишь в 58% анализов – заметно меньше, чем в других подобных исследованиях). Суммарная частота тяжелых кровотечений оказалась сопоставимой при обоих вариантах терапии. Статистически значимое снижение внутричерепных и смертельных кровотечений в группе ривароксабана не обеспечивало снижения общей смертности.

Апиксабан

Проведены два крупных рандомизированных двойных слепых исследования по оценке апиксабана (Eliquis фирм Bristol-Myers Squibb и Pfizer) у больных с ФП. В проекте AVERROES [15] у 5599 пациентов, которые не могли лечиться варфарином, сравнивались апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в день и аспирин (дозы от 81 до 324 мг). В момент досрочного прекращения работы при средней продолжительности лечения 1,1 года суммарная частота инсульта и системной эмболии составляла 1,6% в год в группе апиксабана против 3,7% в группе аспирина (p<0,001), тогда как риск больших кровотечений оказался сопоставимым (1,4% против 1,2% в год соответственно; p=0,57).

В рандомизированном двойном слепом исследовании ARISTOTLE у 18201 пациента с ФП сопоставлялись апиксабан в дозе 5 мг (2,5 мг при возрасте 80 лет и старше, массе тела 60 кг и менее или уровне креатинина плазмы 1,5 мг/дл и выше) 2 раза в день и варфарин (целевое МНО 2,0–3,0) [16]. Первичная конечная точка эффективности (инсульт или системная эмболия) реже регистрировалась в группе апиксабана (1,27% в год) по сравнению с варфарином (1,6% в год; p=0,01). У получавших апиксабан оказались ниже частота кровотечений (2,13% против 3,09% в год у принимавших варфарин; p<0,001) и общая смертность (3,52% против 3,94% соответственно; p=0,047).

Эдоксабан

В настоящее время проводится двойное слепое рандомизированное исследование ENGAGE AF-TIMI 48, в котором у около 20 500 больных с ФП сопоставляются еще один ингибитор Ха фактора эдоксабан (60 или 30 мг в день) и варфарин (целевое МНО 2,0–3,0) [17]. Основная цель заключается в проверке гипотезы о не меньшей эффективности эдоксабана по сравнению с варфарином в отношении предупреждения инсульта и системной эмболии.

Какой антикоагулянт выбрать?

При выборе антикоагулянтной терапии следует учитывать согласованное мнение экспертов, представленное в текстах действующих Европейских и Российских рекомендаций по лечению ФП [1, 18]. Основываясь на результатах крупных рандомизированных клинических исследований, можно утверждать, что новые антикоагулянты предпочтительнее варфарина у подавляющего большинства пациентов с неклапанной ФП, так как обеспечивают лучшую эффективность, безопасность и удобство лечения.

Необходимо отметить, что среди новых пероральных антикоагулянтов дабигатран имеет наибольшую доказательную базу. Показано, что дабигатран с успехом заменяет варфарин при проведении кардиоверсии ФП [19], а также процедуры катетерной абляции данной аритмии [20]. В то же время, согласно результатам исследования RE-ALIGN [21], новые антикоагулянты пока не могут конкурировать с варфарином у больных с механическими клапанами сердца.

Только дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день достоверно снижал риск как геморрагического, так и ишемического инсульта в сравнении с варфарином. Между тем ривароксабан и апиксабан уменьшали частоту только геморрагического инсульта при сопоставлении с варфарином [13, 14, 16] (табл. 2). Поэтому большинству пациентов с ФП следует назначать дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день, что отражено в действующем стандарте Минздрава России. Доза препарата 110 мг 2 раза в день предназначена больным в возрасте 80 лет и старше, с высоким риском кровотечения по HAS-BLED [6], при умеренном нарушении функции почек (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) [1].

Авторы Датского регистра у более 13 000 пациентов с ФП не обнаружили фактов, поддерживающих обеспокоенность по поводу повышенного риска кровотечений или инфаркта миокарда у принимавших дабигатран по сравнению с получавшими варфарин. Более того, риск развития инфаркта миокарда оказался значительно ниже ($p<0,0001$) при лечении дабигатраном в дозах 110 и 150 мг 2 раза в сутки [22].

Безопасность применения дабигатрана у пациентов с ФП была подтверждена в новом анализе FDA США с использованием базы данных Mini-Sentinel. Частота кровотечения из желудочно-кишечного тракта и внутричерепного кровоизлияния у начинавших лечение дабигатраном была в 1,6–2,2 и 2,1–3,0 раза ниже соответственно по сравнению с на-

Таблица 2
Новые антикоагулянты и частота инсульта (% в год)

Тип инсульта	**Дабигатран 150 мг**	**Варфарин**	**p**
Внутричерепное кровоизлияние	0,30	0,74	<0,001
Ишемический инсульт	0,92	1,2	0,03
	Ривароксабан	**Варфарин**	**p**
Внутричерепное кровоизлияние	0,5	0,7	0,02
Ишемический инсульт	1,34	1,42	0,581
	Апиксабан	**Варфарин**	**p**
Внутричерепное кровоизлияние	0,33	0,80	<0,001
Ишемический инсульт	0,97	1,05	0,42

чинавшими терапию варфарином [23]. По данным небольшого проспективного обсервационного исследования кровотечения, вызванные дабигатраном, имели более благоприятное клиническое течение, ассоциировались с более короткой продолжительностью пребывания в стационаре по сравнению с пациентами, имевшими кровотечения, индуцированные варфарином [24].

Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день остается единственным антикоагулянтом, одновременно снижающим у больных с ФП риск ишемического и геморрагического инсульта по сравнению с варфарином, что уменьшает частоту сердечно-сосудистой смерти. Примечательно, что 30 апреля 2013 года в аннотацию на дабигатран внесено дополнение – пациенты не должны прекращать прием Pradaxa без указания врача, поскольку отмена лечения приводит к повышению риска инсульта.

■ ВЫВОДЫ

1. Назначение аспирина с целью профилактики тромбоэмболий при ФП малоэффективно и сопровождается риском кровотечений, сопоставимым с возникающим при лечении оральными антикоагулянтами.
2. Дабигатран, ривароксабан и апиксабан, отличаясь удобством применения, как минимум не уступают варфарину в способности предупреждать инсульт и артериальную тромбоэмболию у больных с неклапанной ФП, имеют преимущество в безопасности в виде снижения риска геморрагического инсульта и тенденции к уменьшению смертности.
3. Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день – единственная терапия, снижающая риск ишемического инсульта при неклапанной ФП по сравнению с тщательно контролируемым лечением варфарином.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Camm, A.J., Lip, G.Y., De Caterina, R. et al. ESC Committee for Practice Guidelines. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012; 33(21): 2719–47.
2. Wilke, T., Groth, A., Mueller, S. et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. Europace 2013; 15(4): 486–93.
3. Fuster, V., Rydén, L.E., Cannom, D.S. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2011; 57(11): e101–98.
4. Andersen, K.K., Olsen, T.S., Dehlendorff, C., Kammersgaard, L.P. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. Stroke 2009; 40(6): 2068–72.
5. Friberg, L., Hammar, N., Rosenqvist, M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2010; 31(8): 967–75.

6. Camm, A.J., Kirchhof, P., Lip, G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2010; 31(19): 2369–429.
7. Turagam, M.K., Velagapudi, P., Leal, M.A., Kocheril, A.G. Aspirin in stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation and stable vascular disease. An era of new anticoagulants. Expert Rev Cardiovasc Ther 2012; 10(4): 433–9.
8. 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(12): 857–67.
9. Baker, W.L., Cios, D.A., Sander, S.D., Coleman, C.I. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. J Manag Care Pharm 2009; 15(3): 244–52.
10. Glader, E.L., Sjolander, M., Eriksson, M., Lundberg, M. Persistent use of secondary preventative drugs declines rapidly during the first two years after stroke. Stroke 2010; 41(2): 397–401.
11. Heidbuchel, H., Verhamme, P., Alings, M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2013; 15(5): 625–51.
12. Harrington, A.R., Armstrong, E.P., Nolan, P.E. Jr, Malone, D.C. Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. Stroke 2013 Apr. 2 [Epub ahead of print].
13. Connolly, S.J., Ezekowitz, M.D., Yusuf, S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361(12): 1139–51.
14. Patel, M.R., Mahaffey, K.W., Garg, J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365(10): 883–91.
15. Connolly, S.J., Eikelboom, J., Joyner, C., Diener, H.C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 364(9): 806–17.
16. Granger, C.B., Alexander, J.H., McMurray, J.J.V. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365(11): 981–92.
17. Ruff, C.T., Giugliano, R.P., Antman, E.M. et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrialfibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction Study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). Am Heart J 2010; 160(4): 635–41.
18. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012.
19. Nagarakanti, R., Ezekowitz, M.D., Oldgren, J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. Circulation 2011; 123(2): 131–6.
20. Bassiouny, M., Saliba, W., Rickard, J. et al. Use of dabigatran for peri-procedural anticoagulation in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol 2013 Apr. 3 [Epub ahead of print].
21. Van de Werf, F., Brueckmann, M., Connolly, S.J. et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: The randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). Am Heart J 2012; 163(6): 931–7.
22. Larsen, T.B., Rasmussen, LH., Skjøth, F. et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in «real world» patients with atrial fibrillation: A prospective nationwide cohort study. J Am Coll Cardiol 2013 Apr. 2 [Epub ahead of print].
23. Southworth, M.R., Reichman, M.E., Unger, E.F. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. N Engl J Med 2013; 368(14): 1272–4.
24. Berger, R., Salhanick, S.D., Chase, M., Ganetsky, M. Hemorrhagic complications in emergency department patients who are receiving dabigatran compared with warfarin. Ann Emerg Med 2013; 61(4): 475–9.

Поступила в редакцию 06.05.2013 г.
Контакты: kanorskysg@mail.ru
Канорский Сергей Григорьевич