



¹ ГУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», г. Самара

² ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава», г. Самара

Новые возможности в профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

Д.м.н. Д.В. ДУПЛЯКОВ¹, д.м.н. Т.В. ПАВЛОВА²

Большинство пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) нуждаются в постоянной антитромботической терапии. «Золотым стандартом» профилактики тромбообразования считаются антагонисты витамина К (АВК).

Необходимость постоянного лабораторного мониторинга и коррекции дозы АВК обусловила поиск альтернативных стратегий. На примере ингибитора тромбина дабигатрана этексилата обсуждаются возможности новых антикоагулянтов в профилактике инсульта и системных тромбоэмболических осложнений, а также вопросы эффективности и безопасности длительного применения дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином у пациентов с ФП.

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных нарушений ритма сердца. Согласно статистическим данным, наиболее серьезным и частым осложнением ФП является тромбоэмболия сосудов головного мозга, механизм формирования которой включает стаз крови в предсердиях, эндотелиальную дисфункцию, а также системную и локальную гиперкоагуляцию [1]. Наличие ФП примерно в 5 раз увеличивает риск кардиоэмболического инсульта, кото-

рый характеризуется более тяжелым течением и выраженной инвалидизацией, чаще рецидивирует и приводит к смерти [2]. В последние годы установлено, что риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) повышается не только при постоянной, но и при пароксизмальной форме ФП. В связи с этим большинство пациентов с ФП нуждаются в постоянной антитромботической профилактике, которая, в отличие от других методов лечения ФП, достоверно снижает общую смертность [3].

До недавнего времени наиболее эффективным средством предотвращения тромбообразования были антагонисты витамина К (АВК), в частности варфарин, который используется в клинической практике более 50 лет. Эффективность препарата имеет серьезную доказательную базу в отношении профилактики ТЭО у больных с ФП. Так, по данным метаанализа R.G. Hart (2007), варфарин на 64% эффективнее плацебо и на 38% эффективнее ацетилсалициловой кислоты (АСК) снижает риск развития инсульта у пациентов с ФП [4]. По данным исследования ACTIVE W (2006), варфарин на 40% превосходит по эффективности сочетание клопидогрела и АСК [5].

Однако для достижения высокой эффективности терапии варфарином следует учитывать целый ряд факторов: на величину эффективной дозы варфарина влияют особенности диеты, расовая принадлежность пациента, сопутствующая лекарственная терапия (статины, амиодарон, противогрибковые и противомикробные препараты), наличие заболеваний печени и почек. Кроме того, чувствительность к варфарину достоверно зависит от генетических особенностей пациента: носительство полиморфизмов в гене цитохрома P450



и гене, кодирующем витамин К-эпоксидредуктазу (VKORC1), оказывает существенное влияние на метаболизм варфарина. Вследствие этого для варфарина характерны выраженная вариабельность индивидуального ответа больного и узкий терапевтический интервал основного действия препарата [6].

Эти особенности фармакокинетики варфарина требуют тщательного контроля за степенью антикоагуляционного эффекта препарата с помощью определения уровня международного нормализованного отношения (МНО). У большинства пациентов границы оптимального диапазона МНО составляют 2,0–3,0. Важность тщательного поддержания целевых значений МНО иллюстрирует тот факт, что в исследовании ACTIVE W варфарин был эффективнее комбинации АСК и клопидогрела только у тех пациентов, у которых МНО находилось в целевом диапазоне более 65% времени.

Однако поддержание терапевтических значений МНО в амбулаторных условиях является сложной задачей даже при условии, что больные, получающие варфарин, находятся под наблюдением врачей в специальных клиниках или участвуют в многоцентровых рандомизированных исследованиях. Согласно данным J. Cleland и соавт. (1996), по результатам семи рандомизированных исследований у больных с ФП в 1/3 случаев интенсивность антикоагулянтной терапии была ниже целевой, а у 5–15% – выше [7]. Е. Нылек и соавт. (1996) установили, что среди больных с неклапанной ФП, которые наблюдались в специальных клиниках, значения МНО были субтерапевтическими (< 2,0) в 48% случаев, превышали терапевтический уровень – в 18% случаев. Лишь в 34% случаев значения МНО находились в терапевтических пределах (от 2,0 до 3,0) [8].

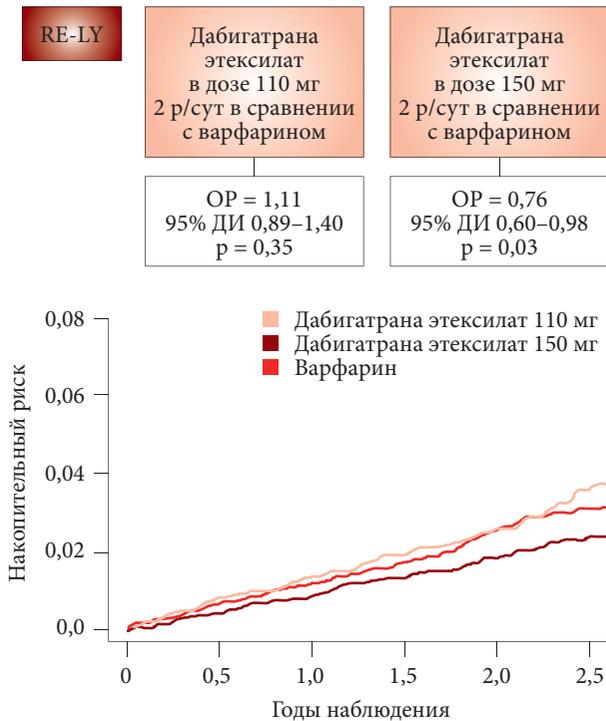
Сложный метаболизм варфарина, обусловливающий необходимость индивидуального подбора дозы и регулярного контроля МНО, а также угроза возможного

кровотечения, вызванного препаратом, действие которого не может быть быстро прекращено, являются основными причинами его недостаточного использования даже при наличии абсолютных показаний. Все вышеизложенное побудило исследователей во многих странах искать альтернативные препараты, обладающие стабильной фармакокинетикой и не требующие контроля степени антикоагуляции. При создании таких препаратов разработчики пытаются достичь «идеальных» свойств, а именно: таблетированная форма, быстрое начало и прекращение действия, широкий терапевтический диапазон и прогнозируемый терапевтический эффект фиксированной дозы препарата. К числу важных свойств относятся отсутствие взаимодействия с пищей и лекарствами, необходимость в лабораторном контроле, а также наличие данных о фармакокинетике препарата у пациентов с нарушением функции почек и печени [9].

Среди новых препаратов, эффективность которых доказана в клинических исследованиях III фазы, следует отметить два пероральных препарата: ингибитор тромбина дабигатран и ингибитор Ха-фактора ривароксабан. Новые антикоагулянты целенаправленно ингибируют один фактор свертывания крови: дабигатран – тромбин, а ривароксабан – Ха-фактор, при этом, в отличие от гепаринов и фондапаринукса, не требуется кофактор антитромбин. Кроме того, дабигатран и ривароксабан, в отличие от гепаринов, не связываются с тромбоцитарным фактором 4, не являются антигенами и, следовательно, не вызывают гепарининдуцированную тромбоцитопению [10–12].

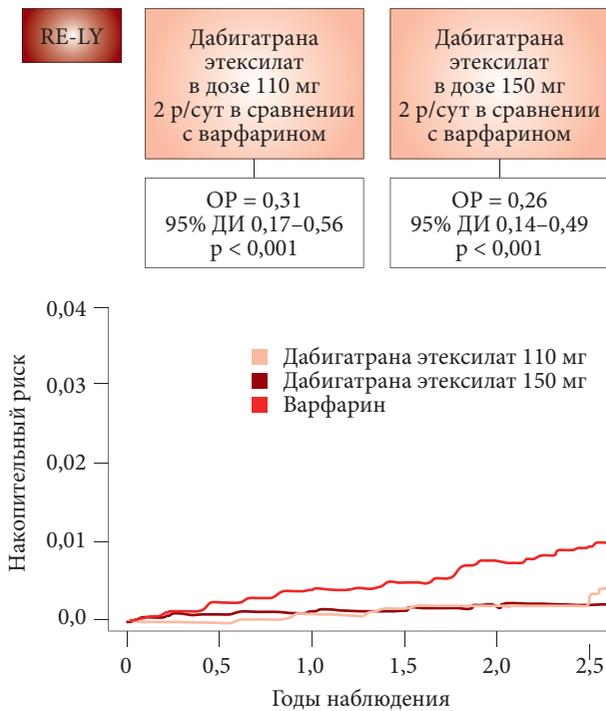
Дабигатрана этексилат, являющийся пролекарством, биотрансформируется в активный компонент дабигатран, который начинает действовать быстро: после приема перорально концентрация действующего вещества достигает максимума через 0,5–2 часа [13]. Дабигатран ока-

зывает множественное влияние на систему гемостаза: связываясь с активным центром тромбина, препарат способен ингибировать как свободный, так и связанный с тромбом фактор IIa, что является важным свойством для обеспечения ограничения дальнейшего роста тромба. Дабигатран подавляет агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином, и дозозависимо ингибирует тромбообразование, стимулированное тканевым фактором в бестромбоцитарной плазме, а также снижает эндогенное образование тромбина. Неоспоримым преимуществом дабигатрана в сравнении с АВК является то, что дабигатран не метаболизируется изоферментами CYP450 и слабо взаимодействует с другими лекарствами. Около 80% препарата выводится из организма через почки, а период его полувыведения из крови составляет от 14 до 17 часов. Прием пищи не влияет на биодоступность дабигатрана; препарат дает прогнозируемый и стабильный антикоагулянтный эффект, поэтому для лечения и профилактики тромбозов и эмболий можно использовать фиксированные дозы без необходимости лабораторного контроля [14]. В 2009 г. на конгрессе Европейского кардиологического общества (ESC) были представлены результаты исследования RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy – «Рандомизированная оценка длительной антикоагулянтной терапии»), в котором изучалась эффективность и безопасность дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином в профилактике инсульта и системных тромбоэмболических осложнений у больных с ФП [15]. Исследование проводилось в 44 странах, в 951 клиническом центре и включало 18 113 пациентов с ФП, имеющих хотя бы один из следующих факторов риска: инсульт или транзиторную ишемическую атаку в анамнезе, фракцию выброса ≤ 40%, недостаточность кровообращения ≥ II ФК (по классификации



ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

Рис. 1. Ишемический/неопределенный инсульт в исследовании RE-LY



ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

Рис. 2. Геморрагический инсульт в исследовании RE-LY

НУНА) в предшествующие 6 месяцев, возраст старше 75 лет. В исследование включались также пациенты в возрасте 65–74 лет при условии наличия сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ) или ишемической болезни сердца (ИБС). В исследование не включали пациентов в течение первых 14 дней после перенесенного инсульта, оставшихся инвалидами в результате инсульта, а также пациентов с пороками сердца. Кроме того, критериями исключения являлись клиренс креатинина менее 30 мл/мин, заболевания печени и беременность.

Пациенты были рандомизированы на три группы. В одной из групп больные открыто (без «ослепления» и плацебо-контроля) получали варфарин, доза которого корректировалась с целью поддержания МНО на целевом уровне (от 2,0 до 3,0). В двух других группах больным «вслепую» назначалась одна из двух доз дабигатрана этексилата, установленных на основании более ранних фаз клинических исследований: 110 мг или 150 мг 2 раза в сутки. Медиана продолжительности лечения и наблюдения составила 2 года. Основными событиями, частоту которых сравнивали в группах больных, были инсульт и системные (артериальные) эмболии. Кроме этого сопоставляли частоту кровотечений, в том числе и внутричерепных, и некоторых других событий (инфаркт миокарда и смертельные исходы).

Ежегодная частота инсульта и/или системных эмболий составила 1,69% в группе варфарина; 1,53% в группе дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 р/сут и 1,11% в группе больных, получавших дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 р/сут. Полупроцентное абсолютное преимущество большей дозы дабигатрана этексилата перед варфарином оказалось статистически значимым: относительный риск составил 0,66 с 95%-ным доверительным интервалом от 0,53 до 0,82 (p < 0,001, исходя из гипотезы превосходства) (рис. 1). Меньшая доза дабигатрана этек-

силата не уступала варфарину: относительный риск составил 0,91 с 95%-ным доверительным интервалом от 0,74 до 1,11 (p < 0,001, исходя из гипотезы неперевосходства).

Дабигатрана этексилат, использованный без какого-либо гемостазиологического контроля, имел преимущество перед дозируемым по результатам определения МНО варфарином в отношении не только профилактики эмболических осложнений, но и геморрагической безопасности: ежегодная частота крупных кровотечений составила 3,36% в группе варфарина, 2,71% – в группе дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 р/сут (p = 0,003), 3,11% – в группе дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 р/сут (p = 0,31). Ежегодная частота геморрагических инсультов составила 0,38%, 0,12% (p < 0,001) и 0,10% (p < 0,001) соответственно (рис. 2). Важным итогом исследования оказалась заметная, хотя и статистически недостоверная, разница в частоте смертельных исходов. За каждый год наблюдения умирали 4,13% больных в группе варфарина, 3,75% – в группе дабигатрана этексилата 110 мг (p = 0,13) и 3,64% – в группе дабигатрана 150 мг (p = 0,051).

Таким образом, применение меньшей дозы дабигатрана этексилата (110 мг 2 раза в сутки) в сравнении с использованием варфарина у больных с ФП сопровождалось сходной частотой инсультов и эмболий, но было более безопасным, учитывая меньшую угрозу геморрагических осложнений, в том числе и внутричерепных кровоизлияний. На фоне использования большей дозы дабигатрана этексилата (150 мг 2 раза в сутки) зарегистрирован меньший риск инсульта и эмболий (по сравнению с варфарином и дозой дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки) при сопоставимой с варфарином частоте крупных кровотечений.

Таким образом, в результате исследования RE-LY удалось найти более эффективный и более безопасный (большая и меньшая дозы дабигатрана этексилата соответственно) подходы



к профилактике ТЭО у больных с ФП, что расширяет возможности антикоагулянтной терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента. Очень важным для широкого применения антикоагулянта является отсутствие необходимости контроля за гемостазиологическими показателями, что может повысить частоту использования дабигатрана этексилата в реальной клинической практике вследствие увеличения приверженности пациентов лечению и числа назначений препарата врачами.

Анализ результатов исследования RE-LY выявил также и несколько нерешенных вопросов антикоагулянтной терапии с использованием дабигатрана этексилата: в отличие от варфарина, новый антикоагулянт необходимо принимать 2 раза в сутки, что, наряду с более частым развитием признаков диспепсии, зарегистрированным в исследовании RE-LY, может повлиять на комплаентность больных. Согласно опубликованным данным, в течение 2 лет наблюдения дабигатрана этексилат прекратили принимать 21%, а варфарин – 16,6% больных, включенных в исследование. Среди побочных явлений в группах дабигатрана этексилата чаще встречалась диспепсия, которая в группах дабигатрана в дозе 110 мг 2 р/сут, дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут и варфарина отмечалась у 707 (11,8%), 688 (11,3%) и 348 (5,8%) больных соответственно ($p < 0,001$ при сравнении с группой варфарина для обеих групп дабигатрана этексилата). Возможно, это нежелательное явление было связано с наличием тартаровой кислоты в оболочке таблетки, которая была добавлена с целью снижения pH и улучшения всасывания дабигатрана этексилата. Повышение кислотности в желудочном содержимом могло быть причиной явлений диспепсии и желудочно-кишечных кровотечений.

Отметим, что протестированный дабигатрана этексилата ксимелагатран был одобрен для применения у больных с ФП на основании результатов исследований, в ко-

торых ксимелагатран сравнивался с варфарином. Ксимелагатран был зарегистрирован в России, однако был отозван с отечественного рынка из-за появившихся сообщений о гепатотоксичности препарата, включая случаи, угрожающие жизни больных. В исследованиях, ставших основанием для регистрации ксимелагатрана, содержались сведения о потенциальной гепатотоксичности препарата: данные лабораторных исследований у значительной части участников показывали повышение активности трансаминаз.

В исследовании RE-LY на основании регулярной оценки активности печеночных трансаминаз не было получено свидетельств гепатотоксичности дабигатрана этексилата. Этот факт должен опровергнуть предположение о том, что негативное влияние на печень – класс-специфическое свойство прямых ингибиторов тромбина. Тем не менее ряд экспертов полагают: довольно короткие сроки исследования RE-LY – 2 года – не дают оснований говорить о долгосрочной безопасности в отношении печеночных эффектов дабигатрана этексилата [9].

Среди других «слабых мест» исследования RE-LY следует назвать некоторые недостатки дизайна – прежде всего, открытое, а не слепое сравнение варфарина и дабигатрана этексилата. Требуется разъяснения и большая, чем при использовании варфарина, частота развития инфаркта миокарда в каждой из групп больных, получавших дабигатрана этексилат, что неизбежно ставит под сомнение целесообразность применения этого препарата у больных с ФП, перенесших инфаркт. Остается нерешенным вопрос об обоснованности перевода больных с ФП, получающих варфарин, на дабигатрана этексилат, а также о возможности использования дабигатрана этексилата у больных с искусственными клапанами, пороком сердца, с острым коронарным синдромом. Среди возможных ограничений широкого и длительного применения дабигатрана этексилата в России может

оказаться стоимость препарата. Тем не менее, несмотря на ряд вопросов, которые закономерно возникают у клиницистов и еще ждут своего разрешения, результаты исследования RE-LY впервые за много лет показали возможность использования у больных с ФП антитромботического средства, альтернативного АВК. Таким образом, результаты исследования RE-LY показали, что новый таблетированный антикоагулянт эффективнее варфарина в отношении профилактики ТЭО у больных с ФП [16]. Важнейшим

Результаты исследования RE-LY показали, что новый таблетированный антикоагулянт эффективнее варфарина в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий. Важнейшим преимуществом дабигатрана этексилата является снижение числа геморрагических инсультов – наиболее опасных осложнений терапии варфарином.

преимуществом дабигатрана этексилата является снижение числа геморрагических инсультов – наиболее опасных осложнений терапии варфарином. Препарат обладает такими преимуществами, как быстрота наступления антикоагулянтного эффекта и отсутствие необходимости постоянного лабораторного контроля. Появление нового антикоагулянта прямого действия дабигатрана этексилата, несомненно, является прорывом в лечении пациентов с ФП, так как впервые для профилактики ТЭО у больных с ФП в арсенале кардиологов и терапевтов появилась альтернатива варфарину. ☺

Литература
→ С. 57–58