

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АПИКСАБАНА

## С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА

**Антикоагулянтная терапия – эффективный инструмент борьбы с такими серьезными заболеваниями, как фибрилляция предсердий и тромбоз глубоких вен. Именно они чаще всего провоцируют грозные осложнения, уносящие жизнь, – кардиоэмболический инсульт и тромбоз эмболию легочной артерии. Как грамотно выбрать современное лекарственное средство, которое поможет снизить риск этих осложнений и сохранить жизнь пациенту?**

**Об этом мы беседуем с членом-корреспондентом РАН, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАНПО Дмитрием Алексеевичем Сычевым.**

– Дмитрий Алексеевич, каковы основные факторы риска развития фибрилляции предсердий и венозных тромбоз эмболических осложнений?

– Фибрилляция предсердий (ФП) – это нарушение ритма, которое чаще всего встречается у взрослых людей, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. Как правило, основная причина ФП – ишемическая болезнь сердца. Однако ФП развивается и на фоне артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний, а также может свидетельствовать о нарушении функции щитовидной железы, проявляясь при гипертиреозе. При этом ФП может быть пароксизмальной, т. е. проявляться приступами, и постоянной. Но вне зависимости от формы это состояние сопряжено с риском развития опасного осложнения – кардиоэмболического инсульта. Он приводит либо к смерти, либо к глубокой инвалидизации и потере человека для социума. Поэтому одним из самых важных направлений профилактики этого осложнения у больных с ФП является антикоагулянтная терапия. Она значительно снижает риск этого осложнения и позволяет человеку с ФП жить полноценной жизнью долго.

Антикоагулянты также применяются для лечения и профилактики венозных тромбоз эмболий. Самое частое показание – это тромбоз глубоких вен, опасным и нередко фатальным осложнением которого является тромбоз эмболия легочной артерии. Применение антикоагулянтов способствует значительному снижению риска развития данного осложнения, часто имеющего летальный исход.

При ФП существует целый ряд факторов риска развития ишемического инсульта. Врачам хорошо известна специально разработанная шкала оценки риска ишемического инсульта – CHA2DS2-VASc. Каждая из этих букв представляет собой фактор риска, который оценивается в определенное количество баллов. Считается, что при ФП однозначно показаны антикоагулянты, если больной набирает по шкале 2 балла и больше, а это, как правило, практически все пациенты. При 1 балле в соответствии с российскими и международными рекомендациями назначение антикоагулянтов факультативно. При 0 баллов можно воздержаться от приема антикоагулянтов.



– Что представляет собой традиционная антитромботическая терапия ФП и ВТЭО?

– Раньше пациентам с ФП назначали аспирин. Многие врачи и сейчас считают, что терапия антикоагулянтами опасна для пожилых пациентов, особенно старше 80 лет. Однако возникает вопрос: – предотвращает ли аспирин развитие ишемического инсульта у больных с ФП с точки зрения доказательной медицины? Результаты

исследований и метаанализов показывают, что риск ишемического кардиоэмболического инсульта при приеме аспирина по сравнению с плацебо снижается всего лишь на 19%, в то время как антикоагулянты превосходят плацебо на 74–75%. В соответствии с современными рекомендациями, аспирин (причем лишь в сочетании с клопидогрелом) назначают больным с ФП для профилактики ишемического инсульта только в случае, если пациент отказывается или по каким-либо причинам не может принимать антикоагулянты.

Почему же многие врачи предпочитают назначать аспирин при ФП? Считается, что этот препарат реже вызывает кровотечения. Врачи нередко полагают, что, если у больного с ФП или тромбозом глубоких вен развивается ишемический инсульт или ТЭЛА, это осложнение болезни. А если на фоне терапии антикоагулянтами развивается кровотечение, то это происходит по вине врача.

Забегая вперед, скажу о препарате апиксабан, поскольку для него было проведено исследование AVERROES, в котором оценивались риски инсульта и кровотечений у больных с ФП в сравнении с аспирином. В группу принимавших аспирин были включены пациенты, которым по определенным причинам не могли назначить антикоагулянты. В ходе исследования выяснилось, что по риску кровотечений аспирин и новый антикоагулянт сопоставимы. Миф о том, что аспирин безопаснее антикоагулянтов, был полностью развеян. Кроме того, эффективность аспирина в плане профилактики ишемического инсульта оказалась гораздо ниже эффективности антикоагулянтов. Поэтому в современных рекомендациях аспирин не рекомендован для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий.

– *Каковы основные особенности применения антагонистов витамина К?*

– В течение многих лет антагонисты витамина К, имеющие хорошую доказательную базу, были лидерами по назначению больным с ФП и тромбозами глубоких вен. В Российской Федерации применяют три препарата этого класса: варфарин (назначается чаще всего), аценокумарол и фенилин, отечественный антикоагулянт, применявшийся еще в советские годы. Однако при их применении возникает ряд сложностей, хорошо известных врачам. Во-первых, это необходимость постоянного рутинного коагулологического контроля (мониторинг МНО), который обязателен не только при подборе дозы, но и на фоне терапии подобранной дозой (измерение должно проводиться 1 раз в 3–4 недели). При отсутствии лабораторного контроля у больных развивается чрезмерная гипокоагуляция и, следовательно, возможны геморрагические осложнения. Напротив, субтерапевтические значения МНО (<2) сопряжены с резким увеличением частоты ишемического инсульта. Таким образом, есть узкий терапевтический фармакодинамический диапазон – 2–3, при котором фиксируется меньшее количество осложнений и которого нужно придерживаться с помощью этих препаратов. Если показатели <2, то эффективность препарата резко падает, если >4 – резко возрастает количество опасных для жизни кровотечений (кровоизлияние в головной мозг и желудочно-кишечное кровотечение). Для пациентов старше 80 лет терапевтический диапазон сужается до границ 2–2,5, что еще более усложняет подбор дозы антагонистов витамина К.

Необходимо также учесть, что эти препараты снижают риск возникновения ишемического инсульта и кардиоэмболических осложнений только в том случае, если время пребывания МНО в терапевтическом диапазоне (TTR) >75%. Есть много данных о среднем TTR в реальной жизни. В крупных исследованиях прямых пероральных антикоагулянтов фиксировался TTR от 55 до 65%. И это цифры исследования, которое проводится при тщательном наблюдении за пациентом (!). В реальной жизни средний TTR – от 20 до 40%. Активное «вызывание» пациентов, использование портативных коагулометров, смс-оповещение врачей об уровне МНО – все эти новые методы, опыт использования которых имеется в Курске, Архангельске и в других в регионах, позволяют достичь максимального TTR в 75%. Фармакогенетика также позволяет предсказать, какая доза варфарина и ацетокumarола будет эффективна в плане увеличения TTR, однако фармакогенетическое тестирование доступно только в крупных городах.

Помимо рутинного контроля МНО, необходимо учитывать большой спектр межлекарственных и пищевых взаимодействий антагонистов витамина К. Варфарин взаимодействует практически со всеми лекарствами, начиная с синтетических препаратов. Наиболее частое и значимое взаимодействие – с амиодароном, который часто назначается больным с пароксизмальной формой ФП. Амиодарон повышает чувствительность к варфарину и заставляет понижать дозу препарата. Во взаимодей-

ствии с варфарином вступают антибактериальные препараты, целый ряд растительных препаратов и др., а также пища.

– *Какими особенностями обладают новые пероральные антикоагулянты?*

– Прямые антикоагулянты (раньше их называли новые пероральные антикоагулянты) имеют несколько преимуществ перед антагонистами витамина К. Во-первых, отсутствует необходимость рутинного контроля МНО и некоторых других показателей. Во-вторых, доза фиксирована (ориентир – клиренс креатинина). При назначении апиксабана учитывается также возраст и масса тела пациента. Основанием для снижения дозы с 5 мг 2 р/день до 2,5 мг 2 р/день является сочетание двух из трех факторов: возраст >80 лет, масса тела <60 кг, креатинин сыворотки  $\geq 133$  мкмоль/л. Следование такому алгоритму существенно легче подбора дозы в зависимости от МНО. В-третьих, профиль межлекарственного взаимодействия значительно меньше, чем у антагонистов витамина К. Впрочем, нельзя забывать, что прямые антикоагулянты являются субстратом транспортного белка Р-гликопротеина, и его индукторы или ингибиторы могут повышать либо понижать концентрацию некоторых препаратов. Апиксабан является субстратом изофермента цитохрома P450 3A, 4 и 3A5 – это семейство изоферментов, расположенное в печени, и индукторы этого изофермента, например некоторые макролиды и противогрибковые препараты, могут повышать концентрацию этих препаратов, повышая риск кровотечений. Избежать подобных ситуаций поможет тщательное изучение инструкций при назначении этих препаратов.

Еще одно важное преимущество прямых пероральных антикоагулянтов состоит в том, что они начинают работать сразу, блокируя соответствующий фактор свертывания крови. В отличие от них антагонисты витамина К начинают действовать только через несколько дней после начала приема, т. к. блокируют факторы свертывания крови через блокаду фермента. Пока блокируется синтез, в крови еще продолжают циркулировать факторы свертывания крови, которые уже наработаны. Таким образом, требуется время, чтобы они элиминировались, а новые не синтезировались. Также эти препараты прекращают свое действие лишь через несколько дней после их отмены. С новыми пероральными антикоагулянтами все по-другому: при отмене препарат метаболизируется, отфильтровывается в почках и эффект прекращается. Это несомненное преимущество новых пероральных антикоагулянтов.

– *Какую доказательную базу имеют прямые пероральные антикоагулянты?*

– Доказательная база прямых оральных антикоагулянтов обширнейшая. В настоящее время эти препараты применяются для профилактики и лечения тромбозов по следующим показаниям: при ФП – для профилактики кардиоэмболического инсульта, при тромбозе глубоких вен/ТЭЛА, для профилактики тромбозов у больных

после протезирования суставов (коленного и тазобедренного). Для апиксабана доказательная база достаточно обширна и в отношении ФП, и в отношении ТГВ/ТЭЛА. Самым крупным событием в плане доказательства существенного снижения риска ишемического инсульта и системных эмболий является исследование ARISTOTLE. Оно показало, что у больных с неклапанной фибрилляцией (новые прямые антикоагулянты можно применять только у больных с неклапанной ФП, с клапанной – только варфарин) апиксабан снижает риски инсульта/системных тромбоемболий и больших кровотечений по сравнению с варфарином и, более того, снижает и общую смертность на 11%. Эти преимущества сохраняются и для больных со сниженной функцией почек, у них эффективность и безопасность даже выше (в основном это пожилые пациенты и больные с ХБП).

– Какова длительность антикоагулянтной терапии?

– У больных с ФП, как правило, речь идет о пожизненной терапии, поэтому необходимо проводить обучение пациентов. В отношении варфарина такое обучение должно быть более серьезным, учитывая большее количество ограничений (сюда относятся занятия спортом, возможные травмы и т. п.). При приеме прямых пероральных антикоагулянтов будет меньше лекарственных взаимодействий и меньше ограничений. Однако больной должен предупреждать всех врачей, в особенности стоматолога, что принимает эти препараты. Инструкция содержит определенные правила по отмене прямых пероральных антикоагулянтов в случае хирургического вмешательства. Для апиксабана это четкая зависимость от клиренса креатинина, который нужно рассчитать. Если операция не сопряжена с высоким риском кровотечения, препарат отменяется за 24 часа. Если возможно большое кровотечение – отмена за 48 часов.

Я говорил о том, что прямые пероральные антикоагулянты не требуют коагулологического контроля, но в некоторых ситуациях он может понадобиться. Например, если предстоит экстренная операция и нужно убедиться, что антикоагулянтного эффекта нет. В этом случае помогут специальные тесты, для апиксабана это может быть протромбиновое время, анти-Ха-активность. В стадии разработки находятся методы определения концентрации препарата – фармакокинетический мониторинг. Контроль необходим, если есть подозрение на кровотечение или передозировку или решается вопрос о тромболитисе. Например, при ТЭЛА или инсульте это очень эффективная процедура, но когда наблюдается антикоагулянтный эффект, это может быть опасно. Такие случаи редки, однако необходимо о них помнить.

– Возможно ли применение апиксабана у больных с высоким риском кровотечений, пожилых пациентов, больных с нарушенной функцией почек?

– Выявить таких пациентов можно с помощью шкалы HAS-BLED. Она представляет собой перечень факторов риска, например кровотечение в анамнезе, наличие артериальной гипертензии (сист. АД выше 160 мм. рт. ст.),

прием некоторых препаратов – аспирин, НПВП. Многие врачи, особенно терапевты, никогда не назначают антикоагулянты, если у больного уже было кровотечение. Хотя в соответствии со шкалой HAS-BLED этот риск прибавляет всего лишь 1 балл. Наличие кровотечения в анамнезе не является противопоказанием к назначению апиксабана и других антикоагулянтов, однако служит неким сигналом к более тщательному контролю за симптомами кровотечения – синяками, гематурией, кровотечениями из носа и т. д. Есть экспертное мнение, что для дабигатрана и ривароксабана нужно снижать дозировку со 150 до 110 мг в день и с 20 до 15 мг в день соответственно. Для апиксабана таких рекомендаций нет. Также необходимо обратить внимание на то, что при лечении любыми антикоагулянтами обезболивание с помощью НПВП опасно, особенно у пожилых больных. Есть альтернативы – парацетамол, в т. ч. парентеральная форма, и более сильные трамадол-содержащие препараты, которые в меньшей степени взаимодействуют с антикоагулянтами. Если нет других альтернатив, нужно назначать наименее опасные НПВП с соответствующей доказательной базой.

Для апиксабана коррекция дозировки более демократична и связана с особенностями фармакокинетики препарата. Он только на 27% элиминируется почками, в то время как дабигатран на 80%, а ривароксабан на 35%, поэтому требования к назначению Апиксабана на фоне сниженной функции почек менее жесткие.

– Дмитрий Алексеевич, какова экономическая целесообразность назначения апиксабана?

– Существуют фармакоэкономические выкладки, показывающие, что применение прямых антикоагулянтов может быть экономически более целесообразно, чем применение антагонистов витамина К. Вместе с тем есть и противоречивые данные. С моей точки зрения, однозначности в данном вопросе нет. Однако то, что для пациента принимать НОАК гораздо удобнее, не вызывает никаких сомнений. Целесообразнее лечить больных новыми, более дорогими, но более безопасными препаратами, ведь лечение пациентов, принимающих варфарин, от кровотечений обойдется еще дороже.

Хочу добавить также, что в наши дни проводится много исследований по фармакогенетике прямых антикоагулянтов, по поиску молекулярно-генетических предикторов эффективности и безопасности этих препаратов. Возможно, в будущем одним из подходов к дифференцированному выбору между прямыми антикоагулянтами станут молекулярно-генетические тесты. Подобные работы уже идут и у нас в Центре. Перспективной также является разработка методов определения концентраций препаратов в биологических жидкостях для контроля в некоторых ситуациях. В нашем Центре это исследование проводится в рамках гранта Российского научного фонда. Мы готовим публикации в научной литературе и надеемся, что результаты наших исследований найдут применение в международной клинической практике.



Беседовала Ксения Кириллова