

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ НОАК ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ У БОЛЬНЫХ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Е.П. ПАНЧЕНКО, д.м.н., профессор

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Хроническую болезнь почек (ХБП) находят примерно у 10% взрослого населения, а ее наличие ассоциируется с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая и фибрилляцию предсердий (ФП). Результаты длительного наблюдения за больными с почечной недостаточностью обнаружили отчетливую связь между степенью почечной недостаточности и риском развития ФП. По данным результатов исследования ARIC [1], относительный риск развития ФП у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 15–29 мл/мин составляет 3,2 (95% ДИ 2,0–5,0), а у больных с нормальной СКФ 1,3 (95% ДИ 1,1–1,6), $p < 0,0001$. Снижение СКФ является независимым предиктором развития ФП. Механизмы взаимосвязи почечной недостаточности и риском развития ФП до конца не ясны.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пероральные антикоагулянты, дабигатрана этаксилат, ривароксабан, апиксабан, неклапанная фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек

Частота выявления ФП и ХБП увеличивается с возрастом, поэтому у пожилых больных эти две патологии встречаются особенно часто. Возможно, что отмечающаяся при ХБП артериальная гипертония, перегрузка жидкостью и патологическая активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы могут способствовать развитию очагов фиброза в миокарде и быть причиной развития ФП. Установлено, что риск инсульта у больных ФП возрастает по мере снижения СКФ, анализ 10 908 больных с ФП [2] показал, что ОР инсульта у больных со СКФ менее 45 мл/мин составил 4,2 на 100 человек/лет.

Несмотря на высокий риск инсульта, большинство больных ФП и ХБП не получают антагонистов витамина К, что связано с опасе-

нием возникновения геморрагических осложнений. Несмотря на то что варфарин не имеет почечного пути выведения, во многих исследованиях установлена взаимосвязь частоты кровотечений, возникающих при его назначении, с клиренсом креатинина [3]. Новые пероральные антикоагулянты (НПАКГ): дабигатрана этаксилат, ривароксабан и апиксабан, появившиеся в течение последних лет, продемонстрировали лучший при сравнении с варфарином профиль безопасности в отношении внутричерепных кровотечений и как минимум не худшую эффективность в отношении профилактики ИИ и ТЭ и тенденцию к снижению общей смертности.

Особенностью НПАКГ является наличие у них почечного пути выведения. У дабигатра-

на почечный путь выведения достигает 80%, у ривароксабана 35%, у апиксабана 25%. Очевидно, что у больных ХБП период полужизни НПАКГ в крови может удлиняться и потенциально приводить к увеличению числа кровотечений. Следует подчеркнуть, что в исследовании с НПАКГ не включались пациенты с КлКр <25–30 мл/мин (ХБП IV–V стадий), и нам ничего не известно об их эффективности и безопасности у данной категории больных. Однако в исследованиях с НПАКГ оказались достаточно больных с умеренной почечной недостаточностью (ХБП III стадии).

В исследовании с дабигатраном — RELY [4] снижение клиренса креатинина с величины « ≥ 80 мл/мин» до « < 50 мл/мин» вне зависимости от антикоагулянтной терапии ассоциировалось с увеличением частоты ИИ и ТЭ, крупных кровотечений и смертности за год соответственно: 0,88 и 2,16%; 1,98 и 5,48%; 2,25 и 7,13%. Дабигатран 110 мг у больных с сохраненной функцией почек имел преимущество перед варфарином в отношении крупных кровотечений, но при снижении КлКр менее 50 мл/мин оно исчезало. В отношении снижения риска инсульта и тромбоемболий эффекты дабигатрана 150 мг в сравнении с варфарином у больных с КлКр 30–49 мл/мин сохранялись при отсутствии увеличения крупных кровотечений. Частота ИИ/ТЭ, а также крупных кровотечений в группе дабигатрана 110 мг не отличалась от группы варфарина.

С апиксабаном у больных неклапанной ФП было выполнено два исследования: ARISTOTLE (сравнение апиксабана и варфарина) и AVERROES (сравнение апиксабана и аспирина у больных с невозможностью приема АВК).

В исследовании ARISTOTLE [5] по условию протокола дозу апиксабана снижали с 5 мг x 2 раза в день до 2,5 мг x 2 раза в день при на-

личии как минимум двух причин: креатинина сыворотки ≥ 133 ммоль/л, возраста ≥ 80 лет и массы тела ≥ 60 кг. Нижней границей КлКр как критерия исключения была величина < 25 мл/мин. Анализ 3017 больных с КлКр 25–50 мл/мин обнаружил преимущества апиксабана перед варфарином в отношении частоты ИИ/ТЭ соответственно: 2,11 и 2,67% (0,79, 95% ДИ 0,55–1,14) и крупных кровотечений соответственно: 3,21 и 6,44% (0,50, 95% ДИ 0,38–0,66).

В исследовании AVERROES [6] оказалось 1697 больных с ХБП III стадии. Субанализ этих пациентов подтвердил преимущества апиксабана по сравнению с аспирином: снижение относительного риска ИИ/ТЭ в группе апиксабана составило 68%, при этом частота крупных кровотечений в группе апиксабана не отличалась от группы аспирина (2,5 и 2,2% в год).

Ривароксабан был сравнен с варфарином (МНО 2,0–3,0) у 14 264 больных с неклапанной ФП в исследовании ROCKET-AF [7]. Принимая во внимание частичный (35%) почечный путь выведения препарата, в исследовании не включали больных со СКФ < 30 мл/мин, а у больных со СКФ 30–49 мл/мин доза ривароксабана уменьшалась с 20 до 15 мг в сутки. Дизайн исследования был максимально приближен к реальной клинической практике, именно поэтому пациенты, вошедшие в исследование, имели достаточно высокий риск инсульта и тромбоемболий (сумма баллов по шкале CHADS2 составила 3,5 балла, а 55% больных переносили в прошлом инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Ривароксабан не отличался от варфарина в отношении профилактики ИИ/ТИА и был лучше варфарина при анализе больных в период активного лечения. Частота кровотечений на ривароксабана в целом оказалась сравнима с варфарином, од-

нако ривароксабан имел преимущества в отношении внутривенных и фатальных кровотечений.

По условиям протокола больные с клиренсом креатинина (КлКр) менее 30 мл/мин в исследовании изначально не включались, однако оставались в нем, если происходило снижение в ходе исследования. У больных с КлКр от 30 до 49 мл/мин доза ривароксабана уменьшалась до 15 мг. Подобных больных с умеренной почечной недостаточностью в исследовании оказалось 20,7%.

Эффективность и безопасность уменьшенной дозы ривароксабана (15 мг) у больных с умеренной почечной недостаточностью в сравнении варфарином была изучена в специальном заранее запланированном субанализе исследования ROCKET AF [8], включившем 2950 больных ФП с КлКр 30–49 мл/мин. Целью этого анализа было сравнить эффективность и безопасность уменьшенной дозы ривароксабана у больных ФП с КлКр 30–49 мл/мин с больными ФП, имевшими КлКр более 50 мл/мин и принимавшими стандартную дозу ривароксабана в 20 мг.

Уменьшение дозы ривароксабана у больных ФП с КлКр от 30 до 49 мл/мин было вызвано тем, что назначение дозы 20 мг у данной категории пациентов вызывало повышение концентрации препарата в сыворотке крови на 23–30%.

Результаты данного анализа подтвердили известные данные о том, что по мере снижения функции почек нарастает тяжесть пациентов ФП. Пациенты с ФП и умеренной почечной недостаточностью оказались старше больных с сохраненной функцией почек (79 лет против 71 года), имели большую сумму баллов по шкале CHADS₂ (3,7 против 3,4 балла), у них чаще встречалась хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда в анамнезе и атеросклеротическое поражение

периферических артерий, а индекс массы тела был меньше (25 против 29 кг/м²).

Частота первичной конечной точки (инсульт и тромбоэмболия) у больных с КлКр от 30 до 49 мл/мин оказалась выше, чем у пациентов с сохраненной функцией почек, в группах ривароксабан/варфарин соответственно: 2,32/2,77; ОР 0,84 (95% ДИ 0,57–1,23) и 1,57/2,0; ОР 0,78 (95% ДИ 0,63–0,98), значение *p* для отсутствия взаимодействия 0,76. Перечисленные выше исходы не противостоят основным результатам исследования ROCKET AF, в котором частота первичной конечной точки в группе ривароксабана составила 1,71% в год, а в группе варфарина 2,15% в год. Анализ различных модификаций тромботических исходов, включивший инсульт, тромбоэмболию, ИМ и сосудистую смерть, также не обнаружил достоверных различий в группах больных с КлКр менее и более 50 мл/мин. Иными словами, снижение дозы ривароксабана до 15 мг в сутки у больных ФП и КлКр от 30 до 49 мл/мин не сказывалось на эффективности профилактики инсультов и тромбоэмболий.

Как и следовало ожидать, кровотечений у больных ФП и КлКр от 30 до 49 мл/мин оказалось больше, чем у пациентов с сохраненной функцией почек вне зависимости от принимаемого антикоагулянта. Частота крупных кровотечений в группах ривароксабан/варфарин соответственно составила: 4,49/4,70; ОР 0,95 (95% ДИ 0,72–1,26) и 3,39/3,17; ОР 1,07 (95% ДИ 0,91–1,26), значение *p* для отсутствия взаимодействия 0,48. Следует особо подчеркнуть, что увеличения кровотечений у больных, принимавших обе дозы ривароксабана, по сравнению с больными, принимавшими варфарин, не было. Более того, у больных с КлКр от 30 до 49 мл/мин, принимавших 15 мг ривароксабана, реже встречались критические кровотечения

в различные органы и фатальные кровотечения. Анализ кровотечений по локализации выявил большую частоту ЖКТ кровотечений в группе ривароксабана у больных с клиренсом менее 50 мл/мин. Преимущества в отношении геморрагического инсульта в группе ривароксабана обнаружены только у больных с сохраненной функцией почек ОР 0,58 (95% ДИ 0,36–0,94). У пациентов с КЛКр от 30 до 49 мл/мин снижения риска геморрагического инсульта в группе ривароксабана обнаружено не было ОР 0,58 (95% ДИ 0,23–1,47).

Данный анализ подтвердил данные о том, что больные с ФП и ХПН имеют повышенный риск инсультов и тромбоемболий вне зависимости от принимаемого антикоагулянта, кроме того, эта категория больных имеет повышенный риск кровотечений. Анализ эффективности и безопасности в подгруппах больных ФП, сформированных на основе функции почек, не обнаружил различий с основными результатами исследования ROCKET AF. Уменьшение дозы ривароксабана до 15 мг в сутки у больных с умеренной почечной недостаточностью не привело к снижению эффективности препарата, не способствовало увеличению кровотечений и даже уменьшало фатальные кровотечения.

В соответствии с данными многих регистров больные с ФП и ХПН, с одной стороны, имеют наиболее высокий риск инсульта, а с другой — реже других пациентов с ФП получают антикоагулянты, в связи с этим результаты анализа эффективности и безопасности ривароксабана в дозе 15 мг у больных с умеренной почечной недостаточностью имеют большое практическое значение, т. к. расширяют возможности антикоагулянтной терапии у данной категории больных. Удобен также и однократный прием препарата.

Стоит упомянуть о результатах двух метаанализов, в которых эффективность и безо-

пасность НПАКГ была проанализирована в зависимости от функции почек. В первом, Nielsen и соавт., 2014 [9], были проанализированы почти 73 000 пациентов ФП (5 рандомизированных исследований). Оказалось, что преимущества НПАКГ перед АВК у больных ФП и ХБП незначительны как по ишемическим, так и по геморрагическим исходам, а кровотечения не зависели от величины клиренса. Сравнение (непрямое) НПАКГ между собой не обнаружило существенных преимуществ.

В метаанализе Lega и соавт., 2014 [10], в котором оказалось 12 272 больных со СКФ менее 50 мл в минуту, были найдены преимущества апиксабана и ривароксабана по сравнению с АВК в отношении крупных кровотечений, снижение относительного риска составило 39% (95% ДИ 0,51–0,74). Риск кровотечений у пациентов, получавших дабигатран (почечный путь выведения — 80%), не отличался от риска кровотечений на варфарине. Авторам удалось найти прямую линейную зависимость между риском кровотечений и величиной почечной экскреции НПАКГ.

В этой связи следует упомянуть субанализ 9183 больных ФП [11] из исследования RELY, которым была измерена концентрация дабигатрана в крови. Данный анализ обнаружил зависимость ишемических и геморрагических исходов от концентрации препарата в плазме крови. Связь концентрации дабигатрана с исходами больных ФП определялась двумя факторами: возрастом больных и функцией почек. Авторы делают вывод о том, что функция почек является определяющим фактором в содержании дабигатрана в плазме.

В практических рекомендациях Европейской ассоциации аритмологов 2013 г. [12] указано, что НПАКГ представляются резонным выбором у больных легкой и умерен-

ной почечной недостаточностью. Одинаковое с варфарином отношение польза/риск было обнаружено при использовании уменьшенной дозы ривароксабана в 15 мг у пациентов с КЛКр <50 мл/мин. Апиксабан в целом оказался безопаснее варфарина в отношении крупных кровотечений, а кроме того, увеличение кровотечений по мере снижения почечной функции было существенно меньше, чем у варфарина. При этом необходимо учесть, что у больных с КЛКр <50 мл/мин в 24% случаях доза апиксабана была уменьшена и составляла 2,5 мг x 2 раза (по условиям протокола такая доза предписывалась больным с креатинином сыворотки более 133 мкмоль/л в сочетании с возрастом более 80 лет или массой тела менее 60 кг). Эксперты считают, что у больных с III–IV стадиями почечной недостаточности дабигатран из соображений безопасности не является препаратом первой линии, хотя, с другой стороны, специальный анализ [13] соотношения польза/риск у дабигатрана и варфарина в зависимости от функции почек

не обнаружил каких-либо различий. При назначении НПАКГ больным с КЛКр <50 мл/мин дозу ривароксабана следует снизить до 15 мг в день, а апиксабана — до 2,5 мг x 2 раза в день [14].

Всем больным, получающим НПАКГ, рекомендовано один раз в год контролировать функцию почек, а при снижении СКФ менее 60 мл/мин эту процедуру следует выполнять каждые 6 месяцев.

В России разрешено применять апиксабан и ривароксабан у больных со СКФ 15–29 мл/мин, а дабигатран — только при СКФ >30 мл/мин, но следует еще раз подчеркнуть, что ни у одного перорального антикоагулянта эффективность и безопасность не изучена у больных со СКФ 15–29 мл/мин и, следовательно, неизвестна. Наличие сопутствующей ХБП у больных неклапанной ФП является одновременно фактором риска инсульта и кровотечений, и это обстоятельство следует иметь в виду при назначении лечения любым пероральным антикоагулянтом.



ИСТОЧНИКИ

1. Alonso et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation. The Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation*, 2011. 123: 2946–2953.
2. Go et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in AF. *Circulation*, 2009. 119: 1363–1369.
3. Reinecke et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2009. 20: 705–711.
4. Ziad Hijazi et al. Efficacy and Safety of Dabigatran Compared With Warfarin in Relation to Baseline Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*, 2014. 129: 961–970.
5. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, Keltai M, Lanas F, Lopes RD, Lopez-Sendon J, Granger CB, Wallentin L. *Eur Heart J*. 2012. 33(22): 2821–30.
6. Connolly SJ et al. for the AVERROES Steering Committee and investigators. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011. 364: 806–817.

7. Patel et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation *N Engl J Med.* 2011. 365(10): 883–891.
8. K. Fox et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*, 2011. doi:10.1093/eurheartj/ehr342
9. Nielsen PB et al. Renal function and non-vitamin K oral anticoagulation in comparison with warfarin on safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation patients: a systemic review and meta-regression analysis. *Clin Res Cardiol*, 2014. DOI 10.1007/s00392-014-0797-9.
10. Lega JC et al. Consistency of safety profile of new oral anticoagulants in patients with renal failure. *Thromb Haemost*, 2014. 12(3): 337–43.
11. P.A. Reilly et al. The effect of dabigatran plasma concentration and patients characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients. *JACC*, 2014. 63(4): 321–8.
12. H. Heidbuchel et al. European Heart Rhythm Association bPractical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013. 15: 625–51.
13. Eikelboom JW et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RELY) trial. *Circulation*, 2011. 123: 2363–72.
14. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. *Российский кардиологический журнал*, 2013. 4(102), приложение 3.

