

Перспективы персонализации применения новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий на основе оценки фармакокинетики

А.В.Крюков, Д.А.Сычев[✉], М.И.Савельева, А.В.Рябова, Е.С.Ильина, А.Ю.Юровский

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Статья посвящена актуальной проблеме применения новых оральных антикоагулянтов (НОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий для вторичной профилактики инсульта. Терапевтический лекарственный мониторинг рассматривается как перспективный инструмент персонализации антикоагулянтной терапии, позволяющий предотвратить развитие осложнений, связанных с приемом НОАК.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, вторичная профилактика ишемического инсульта, новые оральные антикоагулянты, терапевтический лекарственный мониторинг.

[✉]dimasychev@mail.ru

Для цитирования: Крюков А.В., Сычев Д.А., Савельева М.И., Рябова А.В., Ильина Е.С., Юровский А.Ю. Перспективы персонализации применения новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий на основе оценки фармакокинетики. Consilium Medicum. 2015; 1: 41–43.

Prospects for personalized utilization of non-vitamin K anticoagulants based on the assessment of pharmacokinetics in patients with atrial fibrillation

A.V.Kryukov, D.A.Sychev[✉], M.I.Saveleva, A.V.Ryabova, E.S.Ilina, A.Yu.Yurovsky

Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

The article is devoted to the actual problem of non-vitamin K anticoagulants application (NOAC) for secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation. Therapeutic drug monitoring is considered a promising tool for personalized anticoagulation that allows to prevent the development of complications associated with NOAC administration.

Key words: atrial fibrillation, secondary prevention of ischemic stroke, non-vitamin K anticoagulants, therapeutic drug monitoring.

[✉]dimasychev@mail.ru

For citation: Kryukov A.V., Sychev D.A., Saveleva M.I., Ryabova A.V., Ilina E.S., Yurovsky A.Yu. Prospects for personalized utilization of non-vitamin K anticoagulants based on the assessment of pharmacokinetics in patients with atrial fibrillation. Consilium Medicum. 2015; 1: 41–43.

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в общей популяции составляет 1–2%, и этот показатель, вероятно, увеличится в ближайшие 50 лет [1, 2]. Распространенность ФП увеличивается с возрастом – от 0,5% в возрасте 40–50 лет до 5–15% в возрасте 80 лет [3–5].

Риск развития ФП на протяжении жизни составляет около 25% в возрасте после 40 лет [6]. ФП ассоциируется с увеличением смертности, частоты инсульта и других тромбоэмболических осложнениях, сердечной недостаточности и госпитализации, ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки и дисфункцией левого желудочка. Одним из наиболее значимых осложнений является инсульт. В Фремингемском исследовании наблюдается рост процента риска инсульта, связанного с ФП, с 1,5% в возрастной группе от 50 до 59 лет до 23,5% в возрастной группе от 80 до 89 лет [7]. Данный подтип характеризуется тяжелым течением, с высоким риском ранних и поздних рецидивов тромбоэмболии и высокой смертностью [8, 9]. Риск смерти у больных с инсультом, связанным с ФП, в 2 раза выше, а затраты на лечение возрастают в 1,5 раза. Риск раннего рецидива эмболии при кардиоэмболическом инсульте колеблется от 1 до 22%. Смертность у пациентов с рецидивирующей эмболией в 2 раза выше по сравнению с остальными пациентами (70,8% vs 24,4%) [10].

Важно знать факторы риска, связанные с ранним рецидивом эмболии при кардиоэмболическом инсульте, так как пациенты, имеющие эти факторы риска, требуют раннего начала лечения и должны находиться под строгим медицинским контролем. По данным A.Arboix и соавт., наличие ФП повышает вероятность повторного кардиоэмболического инсульта более чем в 4 раза [11].

Для стратификации риска инсульта и тромбоэмболии у пациентов с ФП используется шкала CHA2DS2-VASc, которая включает наиболее распространенные в повседневной клинической практике факторы риска. Вероятность инсульта и системных тромбоэмболий прогрессивно возрастает с увеличением количества факторов риска, поэтому сумма баллов по шкале 2 и более является абсолютным показанием к проведению антикоагулянтной терапии.

Варфарин

Для профилактики инсульта у пациентов с ФП на протяжении десятилетий оставалось стандартом применение оральное антикоагулянта варфарина, антагониста витамина К. Варфарин высокоэффективен для пациентов с ФП, уменьшает частоту возникновения инсульта более чем на 60% по сравнению с плацебо и почти на 40% по сравнению с ацетилсалициловой кислотой [12]. Ежегодная частота кровотечений в группах пациентов, получающих варфарин, составляет 1,3%. К ним относится частота внутривен-

репных кровоизлияний, которая составляет 0,3% в группе варфарина [13]. Варфарин – недорогой препарат с разработанным стандартизированным лабораторным мониторингом и антидотом на случай развития чрезмерного антикоагулянтного эффекта. Тем не менее для него существует несколько ограничений, включая очень узкий терапевтический диапазон, который трудно поддерживать из-за многочисленных лекарственных и пищевых взаимодействий, что требует частого мониторинга такого показателя, как Международное нормализованное отношение (МНО) для коррекции дозы. Важно отметить, что эффективность и безопасность терапии варфарином зависит от показателя TTR (время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне), который должен составлять 70% и более [14]. Однако таких значений TTR не удается достичь даже в крупных клинических исследованиях, где максимальные значения не превышали 65%.

Новые оральные антикоагулянты

Проблемы, связанные с применением антагонистов витамина К, явились стимулом к созданию препаратов, которые могли бы стать альтернативой применению данной группы антикоагулянтов для профилактики тромбэмболических осложнений у пациентов с клапанной ФП. На сегодняшний день такой альтернативой в ряде случаев являются так называемые новые оральные антикоагулянты (НОАК), относящиеся к ингибиторам IIa и Xa факторов свертывания. К преимуществам НОАК по сравнению с варфарином относятся: отсутствие необходимости в подборе дозы (есть необходимость в коррекции дозы при нарушениях функции почек), рутинного лабораторного контроля (за исключением некоторых клинических ситуаций), меньшая частота клинически значимых взаимодействий с лекарственными средствами по сравнению с варфарином [15]. При проведении крупных рандомизированных клинических исследований НОАК по показателям эффективности и безопасности превосходили или были сравнимы с варфарином.

Одной из важнейших областей применения ингибиторов IIa и Xa факторов свертывания является профилактика инсульта у больных с ФП. Малоизученной остается проблема вторичной профилактики инсульта у данной категории больных. Общепринятых рекомендаций по возобновлению антикоагулянтной терапии после перенесенного ишемического инсульта не существует [16]. На данный момент опубликованы результаты клинических исследований, в которых у больных с ФП и кардиоэмболическим инсультом проводилось лечение НОАК и предполагается возможность безопасного использования данной группы препаратов в первые дни после инсульта, однако подчеркивается необходимость дальнейшего изучения этой проблемы [17]. Сложности применения НОАК в острый период инсульта могут быть обусловлены возможным изменением фармакокинетики этих препаратов у данной категории больных. Дабигатран, ривароксабан и апиксабан, зарегистрированные на территории Российской Федерации, являются представителями группы НОАК и относятся к ингибиторам IIa и Xa факторов свертывания соответственно. Апиксабан и ривароксабан являются субстратами CYP3A4 и P-гликопротеина, дабигатран не метаболизируется системой цитохрома P450, но также является субстратом P-гликопротеина, который кодируется геном MDR1. Различные генотипы по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1 ассоциируются с разной активностью P-гликопротеина, что может оказывать влияние на фармакокинетические параметры апиксабана и дабигатрана.

Известно, что при инсульте развивается системный воспалительный ответ, обусловленный активным синтезом провоспалительных цитокинов [18], которые в свою очередь способны изменять фармакокинетику препаратов за

счет влияния на систему цитохрома P450 и активность P-гликопротеина [19]. Также на фармакокинетические параметры у больных с инсультом оказывает влияние изменение гемодинамики и объема циркулирующей крови вследствие активной инфузионной терапии. Для некоторых НОАК (в частности, дабигатрана) установлена прямая корреляция между концентрацией препарата в плазме крови и выраженностью антикоагулянтного эффекта и, соответственно, риском кровотечения. Существуют результаты исследований, свидетельствующие о повышении показателей безопасности при проведении мониторинга концентрации дабигатрана в плазме крови [20]. Таким образом, получение данных об особенностях фармакокинетики НОАК у пациентов с ФП и кардиоэмболическим инсультом поможет разработать алгоритм дозирования у данной категории больных.

Теоретической базой фармакокинетических исследований НОАК являются ранее проведенные исследования, установившие ассоциации между фармакокинетическими, фармакогенетическими маркерами и клинической эффективностью, профилем безопасности при применении лекарственных средств из группы антикоагулянтов, применяемых для первичной и вторичной профилактики кардиоэмболического инсульта. Это прежде всего отечественные и зарубежные работы по фармакогенетике антикоагулянта из группы антагониста витамина К варфарина. На основе этих исследований разработаны и валидизированы алгоритмы персонализации применения варфарина для первичной и вторичной профилактики кардиоэмболического инсульта у пациентов с ФП, что повышает эффективность и безопасность лечения. Это является теоретической предпосылкой к разработке подобного подхода и для НОАК.

Терапевтический лекарственный мониторинг

Для наиболее достоверной оценки клинических параметров возникает необходимость выбора оптимальных лабораторных методик терапевтического лекарственного мониторинга НОАК [21]. В настоящее время в данной области идет активный поиск, в том числе рассматривается возможность определения полного протромбинового времени (для ингибиторов Xa фактора), активированного частичного тромбoplastинового времени (для ингибитора IIa фактора) [22]. Однако данные лабораторные показатели являются косвенными, основанными на коагуляционных параметрах крови, требуют долговременной проверки, и их разработка невозможна без подтверждения с помощью прямого метода определения концентрации.

Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в настоящее время широко используется для детектирования и мониторинга концентраций лекарственных препаратов в крови человека, так как обладает высокой селективностью и чувствительностью [23]. Разработка и валидация методики количественного определения НОАК с помощью ВЭЖХ должна помочь выявить зависимость частоты возникновения побочных эффектов от концентрации препаратов, правильно выбрать схему лечения, определить новые свойства препаратов, обозначить возможные взаимодействия с пищей и другими лекарственными средствами, помочь в разработке адекватных антидотов, оценить использование препаратов у пациентов с нарушением функции почек, выявить возможность применения препаратов у пожилых пациентов, ответить на вопрос об использовании препаратов в терапии ФП [24]. Терапевтический лекарственный мониторинг препаратов из группы НОАК методом ВЭЖХ позволит повысить эффективность и безопасность применения данных препаратов в условиях реальной клинической практики.

Литература/References

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516–21.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370–5.
3. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119–25.
4. Heeringa J, Van der Kuip DA, Hofman A et al. Prevalence, incidence and life time risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949–53.
5. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1534–9.
6. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP et al. Life time risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1042–6.
7. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–8.
8. Murtagh B, Smalling RW. Cardioembolic stroke. *Curr Atheroscler Rep* 2006; 8: 310–6.
9. MacDougall NJJ, Amarasinghe S, Muir KW. Secondary prevention of stroke. *Expert Rev Neurother* 2009; 7: 1103–15.
10. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons J, Oliveres M. Predictive clinical factors of in-hospital mortality in 231 consecutive patients with cardioembolic cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 8–13.
11. Arboix A, Alió J. Cardioembolic Stroke: Clinical Features, Specific Cardiac Disorders and Prognosis. *Curr Cardiol Rev* 2010; 6: 150–61.
12. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–67.
13. Atrial Fibrillation Investigators. Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation Study; Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Study; Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study; Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study; Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Study. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation (published correction appears in *Arch Intern Med* 1994; 154: 2254). *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449–57.
14. Guidelines for the management of atrial fibrillation. ESC 2012.
15. Practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. EHRA 2013.
16. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, ACCX 2012. / Diagnostika i lechenie fibrillatsii predserdii. Rekomendatsii RKO, VNOA, ASSKh 2012. [in Russian]
17. Shibazaki K, Kimura K, Aoki J et al. Early initiation of new oral anticoagulants in acute stroke and TIA patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Neurol Sci* 2013; 331 (1–2): 90–3.
18. Doll DN, Barr TL, Simpkins JW. Cytokines: their role in stroke and potential use as biomarkers and therapeutic targets. *Aging Disease* 2014; 5 (5): 294–306.
19. House RV, Descotes J. Cytokines in human health immunotoxicology, pathology, and therapeutic applications. 2007.
20. Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. 2014.
21. Samama MM, Guinet C, Le Flem L. Do new oral anticoagulants require laboratory monitoring? The clinician point of view. *Thromb Res* 2012; 130 (Suppl. 1): s88–9.
22. Mani H, Herth N, Kasper A. Point-of-care coagulation testing for assessment of the pharmacodynamic anticoagulant effect of direct oral anticoagulant. *Ther Drug Monit* 2014; 36 (5): 624–31.
23. Delavenne X, Moracchini J, Laporte S et al. UPLC MS/MS assay for routine quantification of dabigatran – a direct thrombin inhibitor – in human plasma. *J Pharm Biomed Anal* 2012; 58: 152–6.
24. Sobieraj-Teague M, O'Donnell M, Eikelboom J. New anticoagulants for atrial fibrillation. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35 (5): 515–24.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Крюков Александр Валерьевич – аспирант каф. клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО

Сычев Дмитрий Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: dimasychev@mail.ru

Савельева Марина Ивановна – д-р мед. наук, проф., каф. клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО, вед. науч. сотр. группы клинко-фармакологических технологий НИЦ ГБОУ ДПО РМАПО

Рябова Анастасия Владиславовна – науч. сотр. группы клинко-фармакологических технологий НИЦ ГБОУ ДПО РМАПО

Ильина Екатерина Сергеевна – науч. сотр. группы клинко-фармакологических технологий НИЦ ГБОУ ДПО РМАПО

Юровский Артем Юрьевич – науч. сотр. группы клинко-фармакологических технологий НИЦ ГБОУ ДПО РМАПО