

Антитромботическая терапия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий: выбор, основанный на доказательствах эффективности и безопасности

С.Г. Канорский
Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

В статье представлен обзор современных данных о соотношении эффективности и безопасности варфарина и новых оральных антикоагулянтов (НОА) у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий (НФП) на основе крупных рандомизированных исследований и недавних метаанализов. Обсуждаются некоторые нерешенные вопросы практического применения НОА. НОА в целом превосходят тщательно контролируемую терапию варфарином в способности снижать риск тромбоэмболических осложнений и, особенно, ятрогенного геморрагического инсульта у больных с НФП. Главная цель антикоагулянтной терапии при НФП – предупреждение кардиоэмболического инсульта – наиболее успешно достигается при лечении дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза в сутки.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, инсульт, варфарин, новые оральные антикоагулянты.

Antithrombotic Therapy in Non-Valvular Atrial Fibrillation: Choice Based on Effectiveness and Safety Evidence

S.G. Kanorskiy
Kuban State Medical University, Krasnodar

The article presents an overview of recent data on effectiveness and safety of warfarin and new oral anticoagulants (NOAs) in patients with non-valvular atrial fibrillation (NAF), based on large randomized trials and recent meta-analyzes results. Some of unresolved issues of NOAs practical application have been discus-

sed. NOAs generally outweigh well controlled warfarin therapy in thromboembolic risk reduction, in particular, such complication as iatrogenic hemorrhagic stroke in patients with NAF. The main purpose of anticoagulation therapy in case of NAF is to prevent cardioembolic stroke which may be successfully achieved using dabigatran 150 mg BID.

Keywords: atrial fibrillation, stroke, warfarin, new oral anticoagulants.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной устойчивой аритмией, одной из основных причин заболеваемости и смертности современного человека [1]. У больных с ФП риск инсульта повышается в среднем в 5 раз вследствие застоя крови в предсердиях и тромбообразования, чаще в ушке левого предсердия, с последующим развитием кардиоэмболии. Ишемический инсульт у пациентов с ФП протекает тяжелее, чем у пациентов без ФП, ассоциируется с более высокими летальностью, функциональным и неврологическим дефицитом [2]. В результате старения населения прогнозируется дальнейший быстрый рост распространенности ФП с увеличением доли этой патологии в расходах систем здравоохранения [3].

Для предупреждения инсульта и системной эмболии пациентам с ФП старше 50 лет с дополнительными факторами риска, представленными в системах его стратификации CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc, рекомендуется прием пероральных антикоагулянтов [4-7]. В течение длительного времени антагонисты витамина К, как правило варфарин, оставались единственным способом такой терапии. Эффективность варфарина не вызвала сомнений, по данным метаанализа, у пациентов с ФП он снижал риск инсульта (на 64%) и даже общую смертность (на 26%) по сравнению с контролем [8]. Однако ряд известных ограничений варфарина (медленное начало действия, узкое «терапевтическое окно», высокая индивидуальная вариабельность ответа на лечение, потребность в регулярном мониторинге достигающейся степени антикоагуляции и коррекции дозы, взаимодействие с пищей и множеством лекарственных средств) стимулировали создание новых оральных антикоагулянтов (НОА). Преимуществами НОА (дабигатрана, ривароксабана, апиксабана, а также исследованного, но еще не разрешенного для профилактики тромбоэмболий у больных с ФП эдоксабана) являются быстрое развитие, выраженность и минимальная индивидуальная вариабельность антикоагулянтного эффекта, широкое «терапевтическое окно», предсказуемый результат лечения и отсутствие потребности в мониторинге, низкая вероятность взаимодействия с другими препаратами и пищей. Между тем НОА присущи существенные различия, которые следует учитывать в клинической практике, выбирая один из них для конкретного больного с ФП. Результаты рандомизированных клинических исследований НОА в сравнении с варфарином представлены в таблице.

Предупреждение ишемического инсульта

Главная цель лечения НОА пациента с ФП – предупреждение инсульта и системной эмболии. Поэтому указанные осложнения являлись компонентами

Сведения об авторе:

Канорский Сергей Григорьевич – д.м.н., профессор, зав кафедрой терапии №2 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

Исследования эффективности и безопасности НОА у больных с неклапанной ФП				
Показатель/ характеристика	Препарат и название исследования			
	Дабигатран этексилат RE-LY	Ривароксабан ROCKET AF	Апиксабан ARISTOTLE	Эдоксабан ENGAGE AF-TIMI 48
Число больных с ФП	18113	14264	18201	21105
Популяция пациентов	Неклапанная ФП; балл CHADS ₂ ≥1 (средний 2,1); средний возраст 72 года	Неклапанная ФП; балл CHADS ₂ ≥2 (средний 3,5); средний возраст 73 года	Неклапанная ФП; балл CHADS ₂ ≥1 (средний 2,1); средний возраст 70 лет	Неклапанная ФП; балл CHADS ₂ ≥2 (средний 2,8); средний возраст 72 года
Доза НОА	150 мг (110 мг) 2 раза в сутки	20 мг (15 мг) 1 раз в сутки	5 мг (2,5 мг) 2 раза в сутки	60 мг (30 мг) 1 раз в сутки
Терапия сравнения	Варфарин (МНО 2,0–3,0); время в терапевтическом диапазоне 64%	Варфарин (МНО 2,0–3,0); время в терапевтическом диапазоне 55%	Варфарин (МНО 2,0–3,0); время в терапевтическом диапазоне 62%	Варфарин (МНО 2,0–3,0); время в терапевтическом диапазоне 68,4%
Первичная конечная точка эффективности	Инсульт или системная эмболия	Инсульт или системная эмболия	Инсульт или системная эмболия	Инсульт или системная эмболия
Первичная конечная точка безопасности	Большое кровотечение	Большое кровотечение	Большое кровотечение	Большое кровотечение
Результаты, относительный риск (95% ДИ)	Эффективность: 0,66 (0,53–0,82) Безопасность: 0,93 (0,81–1,07) 150 мг: эффективность ↑, безопасность ↔ 110 мг: эффективность ↔ безопасность ↑	Эффективность: 0,88 (0,75–1,03) Безопасность: 1,03 (0,96–1,11) Эффективность ↔ Безопасность ↔	Эффективность: 0,80 (0,67–0,95) Безопасность: 0,69 (0,60–0,80) Эффективность ↑ Безопасность ↑	Эффективность: 0,88 (0,75–1,02) Безопасность: 0,80 (0,71–0,90) Эффективность ↔ Безопасность ↑
Примечание. CHADS ₂ – система оценки риска инсульта у больных с ФП; МНО – международное нормализованное отношение; ДИ – доверительный интервал; ↔ – не хуже; ↑ – лучше.				

первичной конечной точки в крупных рандомизированных исследованиях эффективности и безопасности НОА в сравнении с варфарином [9–12]. Статистически значимое снижение риска ишемического инсульта на 25% (относительный риск – ОР=0,75 при 95% доверительном интервале – ДИ – от 0,58 до 0,97; $p=0,03$) против тщательно контролируемого лечения варфарином достигалось только в проекте RE-LY при приеме дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки [9]. Терапия ривароксабаном или апиксабаном обеспечивала тенденцию к уменьшению частоты данного важнейшего осложнения ФП ($p=0,581$ и $p=0,42$ соответственно) [10, 11]. На этой основе сформулировано положение, содержащееся в действующих европейских и российских Рекомендациях по лечению ФП «...при развитии ишемического инсульта на фоне приема ривароксабана или апиксабана врач может рассмотреть возможность перевода пациента на дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки» [5, 6]. Мощный антитромботический эффект дабигатрана, казалось, способен ассоциироваться с повышенным риском внутричерепного кровотечения.

Частота геморрагического инсульта

Сравнение НОА с варфарином в отношении их влияния на частоту развития геморрагического инсульта у больных с ФП вновь продемонстрировало преимущество дабигатрана. Снижение частоты этого тяжелого осложнения антикоагулянтной терапии при лечении дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза в сутки составляло 69% (ОР – 0,31 при 95% ДИ – от 0,17 до 0,56; $p<0,001$), в дозе 150 мг 2 раза в сутки – 74% (ОР – 0,26 при 95% ДИ – от 0,14 до 0,49; $p<0,001$) [9]. Терапия ривароксабаном сопровождалась уменьшением числа случаев геморрагического инсульта на 41% (ОР – 0,59 при 95% ДИ – от 0,37 до 0,93; $p=0,024$) [10], апиксабаном – на 49% (ОР – 0,51 при 95% ДИ – от 0,35 до 0,75; $p<0,001$) [11].

Итоги сравнения новых антикоагулянтов с варфарином

Суммарные результаты трех рандомизированных исследований RE-LY, ROCKET AF и ARISTOTLE, со-

поставлявших эффективность и безопасность варфарина и новых антикоагулянтов у 50 578 пациентов с неклапанной ФП представлены в работе L. Testa и соавт. [13]. В целом НОА, по меньшей мере, не уступали варфарину в отношении предупреждения суммы таких осложнений как тромбоемболический инсульт и системная эмболия, а также отдельно тромбоемболического инсульта. При этом НОА достоверно снижали риск системной эмболии (ОР – 0,64 при 95% ДИ – от 0,44 до 0,94; $p=0,02$). НОА по сравнению с варфарином значительно снижали риск геморрагического инсульта (ОР – 0,43 при 95% ДИ – от 0,34 до 0,55; $p<0,001$) и смерти от всех причин (ОР – 0,90 при 95% ДИ – от 0,84 до 0,96; $p=0,03$). Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки демонстрировал лучшее соотношение эффективность/безопасность среди всех НОА по сравнению с варфарином.

Food and Drug Administration (FDA) США одобрила применение дабигатрана (Прадакса фирмы Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc, Германия) для снижения риска инсульта у пациентов с неклапанной ФП в октябре 2010 г. Примечательно, что в США дабигатран рекомендован по этому показанию [7] и широко назначается в дозе 150 мг, но также по 75 мг – при тяжелом нарушении функции почек (клиренс креатинина 15–30 мл/мин). Доза дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки, рекомендованная в Европе и России [4–6], пользующаяся в нашей стране большой популярностью, в США не одобрена из-за того, что не превосходит варфарин в эффективности. Однако при равной эффективности такая доза НОА гораздо безопаснее тщательно контролируемой терапии варфарином, что позволяет с успехом применять ее у больных с ФП пожилого и старческого возраста [14]. Пожилой возраст является основным клиническим признаком, ассоциирующимся с возможным повышением концентрации дабигатрана в крови [15].

В недавний метаанализ сравнительных исследований НОА ($n=42411$) с варфарином ($n=29 272$) у больных с ФП С.Т. Ruff и соавт. [16] добавили результаты проекта ENGAGE AF-TIMI 48 (сравнение варфари-

на с новым ингибитором фактора Ха эдоксабаном) [12]. В метаанализе подтверждены благоприятное соотношение пользы и риска НОА, значительное снижение риска инсульта или системной эмболии на 19% по сравнению с варфарином (ОР – 0,81 при 95% ДИ – от 0,73 до 0,91; $p < 0,0001$), главным образом за счет уменьшения частоты геморрагического инсульта (ОР – 0,49 при 95% ДИ – от 0,38 до 0,64; $p < 0,0001$). НОА также значительно снижали общую смертность (ОР – 0,90 при 95% ДИ – от 0,85 до 0,95; $p = 0,0003$) и риск внутрисердечного кровоизлияния (ОР – 0,48 при 95% ДИ – от 0,39 до 0,59; $p < 0,0001$).

Наконец, С.Сameron и соавт. [17] дополнили оценку современных способов антитромботической терапии у больных с ФП путем включения в свой систематический обзор и сетевой метаанализ результатов применения антитромбоцитарных агентов. В сравнении с варфарином низкие дозы аспирина и его комбинация с клопидогрелом повышали риск инсульта или системной тромбоэмболии, не уменьшая риск кровотечения.

НОА и инфаркт миокарда

При прямом проспективном сравнении варфарина и дабигатрана в исследовании RE-LY регистрировалось незначительное увеличение риска инфаркта миокарда в группе НОА в дозе 150 мг 2 раза в день (ОР – 1,27 при 95% ДИ – от 0,94 до 1,71; $p = 0,12$) [18]. Данные о влиянии дабигатрана на риск развития инфаркта миокарда у пациентов с ФП в сравнении с варфарином послужили основанием для дискуссии. Последующие публикации представляли собой метаанализы с привлечением результатов ранних сравнительных исследований дабигатрана и эноксапарина/варфарина с целью профилактики венозных тромбоэмболий после ортопедических операций.

В метаанализе разнородных сравнительных исследований дабигатрана J.Doux fils и соавт. [19] сообщалось о повышении частоты инфаркта миокарда (ОР – 1,41 при 95% ДИ – от 1,11 до 1,80; $p = 0,005$) с одновременным снижением общей смертности (ОР – 0,90 при 95% ДИ – от 0,81 до 1,01; $p = 0,061$). Статистические данные, собранные FDA США, напротив, указывали на тенденцию к снижению риска инфаркта миокарда при лечении дабигатраном (ОР – 0,92 при 95% ДИ – от 0,78 до 1,08) и вновь на снижение общей смертности (ОР – 0,86 при 95% ДИ – от 0,77 до 0,96) против варфарина [20].

Анализ всех 14 сравнительных исследований дабигатрана с варфарином или эноксапаринном у больных

с неклапанной ФП или венозными тромбоэмболиями ($n = 42\,484$) позволяет сформулировать следующее заключение. Тщательно контролируемое лечение варфарином, но не эноксапаринном, способно оказывать больший, по сравнению с дабигатраном, защитный эффект в отношении предотвращения инфаркта миокарда в некоторых клинических ситуациях. Дабигатран превосходит варфарин в суммарном положительном влиянии на частоту осложнений, включая сердечно-сосудистую и общую смертность при применении по всем зарегистрированным показаниям. Инфаркт миокарда не является побочным эффектом терапии дабигатраном [21].

Важное значение для клиницистов имеют результаты применения НОА с целью улучшения исходов у больных с острым коронарным синдромом. Исследование дополнительного приема апиксабана в дозе, рекомендованной при ФП (5 мг 2 раза в сутки), или плацебо больными, получавшими стандартную антитромбоцитарную терапию острых коронарных синдромов, пришлось остановить досрочно. При медиане наблюдения 241 день комбинированная первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или ишемический инсульт) регистрировались у 7,5% пациентов в группе апиксабана и 7,9% – в группе плацебо (ОР – 0,95 при 95% ДИ – от 0,80 до 1,11; $p = 0,51$). Кровотечение наблюдалось у 1,3% получавших апиксабан и 0,5% – плацебо (ОР – 2,59 при 95% ДИ – от 1,50 до 4,46; $p = 0,001$) [22].

В исследовании ATLAS ACS 2–TIMI 51 ривароксабан в сниженной дозе 2,5 или 5 мг 2 раза в сутки (рекомендованные дозы для больных с ФП 20 или 15 мг 1 раз в сутки) или плацебо добавляли к стандартному лечению пациентов с острыми коронарными синдромами. В среднем через 13 мес контролируемой терапии НОА снижал частоту наступления комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда или инсульт) – 8,9% против 10,7% в группе плацебо (ОР – 0,84 при 95% ДИ – от 0,74 до 0,96; $p = 0,008$). Ривароксабан уменьшал общую смертность больных только в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки (2,9% против 4,5% случаев при добавлении плацебо; $p = 0,002$). По сравнению с плацебо ривароксабан увеличивал частоту кровотечений, не связанных с коронарным шунтированием (2,1% против 0,6%; $p < 0,001$), и внутрисердечных кровоизлияний (0,6% против 0,2%; $p = 0,009$) [23]. Основываясь на этих данных, Европейское медицинское агентство одобрило применение

Информация о препарате

ПРАДАКСА® (Берингер Ингельхайм Фарма)
Дабигатрана этексилат
Капсулы, 86,48 мг; 126,83 мг; 172,95 мг

ФАРМАКОДИНАМИКА

Дабигатрана этексилат является низкомолекулярным пролекарством, не обладающим фармакологической активностью. После приема внутрь быстро всасывается и путем гидролиза, катализируемого эстеразами, превращается в дабигатран. Дабигатран является активным, конкурентным, обратимым прямым ингибитором тромбина и оказывает действие в основном в плазме.

Так как тромбин (сериновая протеаза) превращает в процессе каскада коагуляции фибриноген в фибрин, то угнетение его активности препятствует образованию тромба. Дабигатран ингибирует свободный тромбин, фибрин-связывающий тромбин и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов.

In vivo и *ex vivo* в исследованиях на животных с использованием различных моделей тромбоза продемонстрирована антитромботическая эффективность и антикоагулянтная активность дабигатрана после внутривенного применения и дабигатрана этексилата – после приема внутрь.

Выявлена тесная корреляция между концентрацией дабигатрана в плазме и выраженностью антикоагулянтного эффекта. Дабигатран удлиняет активированное частичное тромбопластиновое время.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика венозных тромбоэмболий у больных после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Разделы: Фармакодинамика, Фармакокинетика, Противопоказания, С осторожностью, Способ применения и дозы, Побочное действие, Передозировка, Взаимодействие с другими лекарственными средствами, Особые указания – см. в инструкции по медицинскому применению.

Прадакса®

Защита, проверенная временем¹



- Защита от ишемического инсульта: на 25% эффективнее варфарина^{2,3}
- Защита от геморрагического инсульта: на 74% безопаснее варфарина^{2,3}
- Снижение сердечно-сосудистой смертности: на 15% эффективнее варфарина^{2,3}

RU/PRA-141037

ПРАДАКСА® – краткая инструкция по медицинскому применению*

Регистрационный номер: Прадакса® 75 мг/110 мг: ЛСР-007065/09; 150 мг: ЛП-000872. МНН: дабигатрана этексилат. Показания к применению: профилактика венозных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий. Противопоказания: гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрану этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; одновременное назначение кетоконазола для системного применения; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день, независимо от времени приема пищи, запивая водой. Не следует вскрывать капсулу. Профилактика венозных тромбозов (ВТ) у больных после ортопедических операций: рекомендованная доза составляет 220 мг 1 раз в сутки (2 капсулы по 110 мг). У больных с умеренным нарушением функции почек в связи с риском кровотечений рекомендованная доза составляет 150 мг 1 раз в сутки (2 капсулы по 75 мг). Профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий: рекомендует-

ся применение препарата Прадакса® в суточной дозе 300 мг (1 капсула по 150 мг 2 раза в день). Терапия должна продолжаться пожизненно. Применение в особых группах пациентов для профилактики инсульта у пациентов с ФП. Нарушение функции почек: перед терапией, во избежание назначения препарата пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин), необходимо предварительно оценить клиренс креатинина. В связи с отсутствием данных по применению препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин) применение препарата Прадакса® не рекомендуется. Функция почек должна оцениваться как минимум один раз в год. Применение у пожилых больных (старше 80 лет): препарат Прадакса® следует принимать в суточной дозе 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки). Применение у пациентов с повышенным риском кровотечений: у пациентов с одним или более факторами риска возможно снижение суточной дозы препарата Прадакса® до 220 мг (прием 1 капсулы 110 мг 2 раза в сутки). Кардиоверсия: проведение плановой или экстренной кардиоверсии не требует отмены терапии препаратом Прадакса®. Особые указания: Риск развития кровотечений: применение препарата Прадакса® также как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом

Прадакса® не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. Одновременное применение препарата Прадакса®, антиагрегантов (включая АСК и клопидогрел) и НПВП увеличивает риск кровотечения. Хирургические операции и вмешательства. У пациентов, применяющих препарат Прадакса® при проведении хирургических операций или инвазивных процедур, повышается риск кровотечений. Поэтому при проведении хирургических вмешательств следует отменить препарат. Форма выпуска: капсулы 75 мг, 110 мг и 150 мг, по 10 капсул в блистер, 1, 3, 6 блистеров в пачку картонную с инструкцией по применению. Условия хранения: Блистеры: в сухом месте, при температуре не выше 25 °С. Срок годности: 3 года. Не использовать после истечения срока годности. Более подробную информацию Вы найдете в инструкции по медицинскому применению препарата. Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России: ООО «Берингер Ингельхайм» 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел/Факс: 8 800 700 99 93

150 мг 2 раза в день

Прадакса®
дабигатрана этексилат

Высокоэффективная профилактика инсульта



ООО «Берингер Ингельхайм»
Россия, Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3,
телефон +7 495 544-50-44, факс +7 495 544-56-20

1. Connolly SJ, et al. The Long Term Multi-Center Extension of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) study. Circulation. Published online July 14 2013. <http://circ.ahajournals.org/>
2. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-51
3. Прадакса®: EU SmPC, 2012
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Прадакса® РУ: 75/110 мг, ЛСР-007065/09; 150 мг - ЛП-000872

ривароксабана для лечения инфаркта миокарда стойкими подъемами сегмента ST при условии низкого риска кровотечения [24], однако FDA США подобного решения не приняла.

От рандомизированных исследований к повседневной практике

Хорошо известно, что результаты рандомизированных клинических исследований, в которые включают или не включают пациентов с учетом множества критериев, могут не совпадать с данными о препарате, накапливающимися в процессе повседневной клинической практики. Дабигатран – исторически первый НОА, который получил широкое распространение в качестве средства предупреждения тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, имеющий наибольший опыт применения «в реальном мире». Крупные Датские регистры [25, 26] подтвердили по меньшей мере сопоставимость дабигатрана и варфарина в эффективности и безопасности, не выявили повышения риска инфаркта миокарда на фоне терапии этим НОА. Подобных сообщений о результатах широкого практического использования ривароксабана и апиксабана пока не имеется. В настоящее время проводятся регистры ORBIT-AF [27] и GARFIELD [28], собирающие информацию о результатах и исходах лечения больных с ФП новыми антикоагулянтами. Наиболее крупным международным регистром, в котором оцениваются эффективность и безопасность терапии дабигатраном в общеклинической практике у 56 000 пациентов с ФП из 50 стран Азии, Европы, Северной и Латинской Америки, Африки и Среднего Востока, является проект GLORIA-AF [29].

Проблема выбора нового антикоагулянта для больного с ФП

В условиях отсутствия прямых сравнительных исследований НОА между собой практикующим врачам предлагается выбирать препарат с учетом особенностей конкретного больного с ФП [30, 31]. Представляет интерес анализ различий отдельных исследований НОА, фармакологических свойств дабигатрана, ривароксабана и апиксабана.

Необходимо признать, что качество терапии варфарином в главных исследованиях НОА у пациентов с ФП существенно различалось. В исследовании RE-LY (сравнение с дабигатраном) международное нормализованное отношение находилось в целевом диапазоне (от 2,0 до 3,0) 64% времени [9], в ROCKET AF (сравнение с ривароксабаном) – 55% [10], в ARISTOTLE (сравнение с апиксабаном) – 62% [11]. Приходится констатировать, что ривароксабан сопоставлялся с варфарином, профилактические возможности которого использовались в меньшей мере, чем в исследованиях дабигатрана и апиксабана. Субтерапевтические значения международного нормализованного отношения могут полностью нивелировать пользу антагонистов витамина К. По современным представлениям, это происходит в случаях, когда значения международного нормализованного отношения находятся в терапевтическом диапазоне менее 60% времени [5, 6].

Обращает на себя внимание, что дабигатран и апиксабан, имеющие период полувыведения 12–17 ч и 8–15 ч соответственно, применяются 2 раза в сутки, а ривароксабан со значением этого показателя 5–9 ч у молодых и 11–13 ч у пожилых – 1 раз в сутки [32, 33]. Однократный прием препарата в сутки удобнее, но обеспечивается ли при этом стабильность эффекта ривароксабана?

А.Sairaku и соавт. [34], кратковременно отменяя ривароксабан или дабигатран перед процедурой радиочастотной катетерной абляции ФП, наблюдали значительное повышение уровня D-димера только при прерывании лечения первым из двух этих НОА. Ретроспективный анализ данных исследования ROCKET AF [35] показал чрезвычайно высокую частоту тромботических событий (25,6 на 100 пациенто-лет) у пациентов, окончательно прекращавших прием ривароксабана, что заставляло обсуждать возможность развития «феномена отскока». Подобное явление отмечалось в субанализе результатов исследования ARISTOTLE [11], в котором проводилось сравнение апиксабана (также ингибитора фактора Ха) с варфарином.

В обзорной статье С.Hermans и D.Claeys [36] еще в 2006 г. указывалось, что НОА, такие как ингибиторы фактора Ха, способны вызвать «феномен отскока» после резкого прекращения терапии. Эти авторы предположили, что сильное одноцелевое ингибирование может привести к большей «ретро-активации» каскада свертывания крови в случае прекращения ингибирования. Если данное предположение верно, то не только ингибиторы фактора Ха, но и ингибиторы тромбина, должны иметь «феномен отскока». Однако это явление не наблюдалось в исследовании RE-LY [9] при сравнении дабигатрана с варфарином. Рассматривая возможные причины такого различия, можно думать, что более высокий уровень блокирования каскада коагуляции с большей вероятностью способствует развитию «феномена отскока». Другим логичным объяснением преходящей гиперкоагуляции при кратковременном прекращении приема ривароксабана [34], что не является редкостью в клинической практике, может служить несоответствие между периодом полувыведения и режимом дозирования ривароксабана. FDA США отмечало, что применение ривароксабана 1 раз в сутки в исследовании ROCKET AF не поддерживается доступными фармакокинетическими и фармакодинамическими данными [37].

Проблемы применения НОА

Важным препятствием на пути расширения назначения НОА больным с ФП в нашей стране является их стоимость. Наличие на фармацевтическом рынке нескольких препаратов данной группы создает условия для ценовой конкуренции. В настоящее время недоступны антидоты, быстро устраняющие антикоагулянтный эффект НОА. Однако интенсивные исследования по их разработке близки к завершению. При лечении НОА от больного требуется строгая приверженность терапии, поскольку эти препараты имеют достаточно короткий период полувыведения. НОА хорошо переносятся, среди побочных эффектов, не связанных с антикоагулянтным действием, следует упомянуть диспепсию, возникающую примерно у 10% пациентов, получавших дабигатран, но обычно устраняющуюся при приеме препарата во время еды.

Заключение

НОА в целом превосходят тщательно контролируруемую терапию варфарином в способности снижать риск тромбоэмболических осложнений и, особенно, ятрогенного геморрагического инсульта у больных с неклапанной ФП, значительно удобнее для практического применения. Главная цель антикоагулянтной терапии при неклапанной ФП – предупреждение кардиоэмболического инсульта – наиболее успешно достигается при лечении дабигатра-

ном в дозе 150 мг 2 раза в сутки. В условиях отсутствия результатов прямых сравнительных исследований НОА выбор препарата для конкретного больного следует проводить с учетом его индивидуальных особенностей.

Литература

- Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014; 129: 837–847.
- Reiffel J.A. Atrial fibrillation and stroke: epidemiology. *Am J Med*. 2014; 127: e15–e16.
- Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014; 6: 213–220.
- Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010; 12: 1360–1420.
- Camm A.J., Lip G.Y.H., De Caterina R. et al. 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. *Europace*. 2012; 14: 1385–1413.
- Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012.
- January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014 Apr 10. [Epub ahead of print].
- 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; 146:857–867.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139–1151.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 883–891.
- 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: 981–992.
- Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2093–2104.
- Testa L., Agnifili M., Latini R.A. et al. Adjusted indirect comparison of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *QJM* 2012; 105:949–957.
- Шевелев В.И., Канорский С.Г. Сравнение трех методов анти тромботической терапии у пожилых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2012; 7: 56–60.
- Reilly P.A., Lehr T., Haertter S. et al.; RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63:321–328.
- Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014; 383: 955–962.
- Cameron C., Coyle D., Richter T. et al. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open*. 2014; 4:e004301.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1875–1876.
- Douxflis J., Buckinx F., Mullier F. et al. Dabigatran Etxilate and Risk of Myocardial Infarction, Other Cardiovascular Events, Major Bleeding, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3:e000515.
- Food and Drug Administration. FDA study of Medicare patients finds risks lower for stroke and death but higher for gastrointestinal bleeding with Praxada (dabigatran) compared to warfarin [press release]. May 13, 2014.
- Clemens A., Fraessdorf M., Friedman J. Cardiovascular outcomes during treatment with dabigatran: comprehensive analysis of individual subject data by treatment. *Vasc Health Risk Manag*. 2013; 9: 599–615.
- Alexander J.H., Lopes R.D., James S. et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011; 365: 699–708.
- Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. et al. ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366: 9–19.
- Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2569–2619. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Badano LP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22922416
- Larsen T.B., Rasmussen L.H., Skjoth 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; 61: 2264–2273.
- Sorensen R., Gislason G., Torp-Pedersen C. et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. *BMJ Open*. 2013; 3 (5).
- Piccini J.P., Fraulo E.S., Ansell J.E. et al. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation: rationale and design of ORBIT-AF. *Am Heart J*. 2011; 162: 606–612.
- Kakkar A.K., Mueller I., Bassand J.P. et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *Am Heart J*. 2012; 163: 13–19.
- Huisman M.V., Lip G.Y., Diener H.C. et al. Design and rationale of Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: a global registry program on long-term oral antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2014; 167: 329–334.
- Savelieva I., Camm A.J. Practical considerations for using novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2014; 37: 32–47.
- Deitelzweig S. Practical considerations in the use of novel oral anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiovasc Ther*. 2014; 32: 74–81.
- Mani H., Lindhoff-Last E. New oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life, and cost effectiveness. *Drug Des Devel Ther*. 2014; 8: 789–798.
- 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: 625–651.
- Sairaku A., Yoshida Y., Ando M. et al. A head-to-head comparison of periprocedural coagulability under anticoagulation with rivaroxaban versus dabigatran in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Clin Drug Investig*. 2013; 33:8 47–853.
- Patel M.R., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y. et al. Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: analysis from the ROCKET AF trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 651–658.
- Hermans C., Claeys D. Review of the rebound phenomenon in new anticoagulant treatments. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22: 471–481.
- Fleming T.R., Emerson S.S. Evaluating rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation—regulatory considerations. *N Engl J Med* 2011; 365: 1557–1559.