<https://russjcardiol.elpub.ru>
doi:10.15829/1560-4071-2019-11-133-141

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Дабигатрана этексилат у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий: преимущества применения в различных клинических ситуациях

Баранова Е. И.^{1,2}, Кобалава Ж. Д.³

В обзоре литературы обсуждается проблема персонализированного выбора антикоагулянта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП). Рассматривается профиль эффективности и безопасности дабигатрана этексилата и группы пациентов, у которых этот антикоагулянт имеет преимущества: у больных с высоким риском ишемического инсульта или с ишемическим инсультом в анамнезе, у больных, которым показана комбинированная анти-тромботическая терапия, у больных с высоким риском экстренных хирургических вмешательств и процедур, а также с высоким риском кровотечений и др. Показано значение идаруцизумаба — прямого блокатора действия дабигатрана этексилата.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, кровотечения, дабигатрана этексилат, идаруцизумаб.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании Берингер Ингельхайм. Факт поддержки не оказал влияние на мнение автора.

¹ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург;

²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.

Баранова Е. И.* — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, директор Инсти-

тута сердечно-сосудистых заболеваний, зав. НИЛ метаболического синдрома, ORCID: 0000-0002-8788-0076, Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики и зав. кафедрой кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников, ORCID: 0000-0003-1126-4282.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
baranova.grant2015@yandex.ru

ФП — фибрилляция предсердий, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные клинические исследования, РЧА — радиочастотная абляция, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 15.10.2019

Рецензия получена 23.10.2019

Принята к публикации 15.11.2019

Для цитирования: Баранова Е. И., Кобалава Ж. Д. Дабигатрана этексилат у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий: преимущества применения в различных клинических ситуациях. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):133–141

doi:10.15829/1560-4071-2019-11-133-141

Dabigatran etexilate in patients with nonvalvular atrial fibrillation: benefits of application in certain clinical situations

Baranova E. I.^{1,2}, Kobalava Zh. D.³

The review discusses the problem of patient-oriented choice of anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation (AF). The efficacy and safety profile of dabigatran etexilate and a group of patients with advantage of dabigatran application: patients with a high risk or history of ischemic stroke, patients who are indicated for combination antithrombotic therapy, and patients with a high risk of emergency surgical interventions and procedures, as well as with a high risk of bleeding, etc. The place of idarucizumab, a direct dabigatran etexilate antagonist, is shown.

Key words: atrial fibrillation, bleedings, dabigatran etexilate, idarucizumab.

Conflicts of Interest: the article was prepared with the support of Boehringer Ingelheim. The fact of support did not influence on the opinion of the author.

¹Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg; ²Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ³The Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Baranova E. I. ORCID: 0000-0002-8788-0076, Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0003-1126-4282.

Received: 15.10.2019 **Revision Received:** 23.10.2019 **Accepted:** 15.11.2019

For citation: Baranova E. I., Kobalava Zh. D. Dabigatran etexilate in patients with nonvalvular atrial fibrillation: benefits of application in certain clinical situations. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):133–141. (In Russ.)
doi:10.15829/1560-4071-2019-11-133-141

В настоящее время прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) все чаще используются для предупреждения инсульта и системных эмболий у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), т.е.

при отсутствии механического протеза клапана или умеренного/тяжелого стеноза митрального клапана. Преимущества ПОАК в сравнении с антагонистами витамина К очевидны: простота в применении, отсут-

ствие необходимости лабораторного контроля антикоагуляционной активности (в большинстве случаев), более высокая или сопоставимая эффективность по предупреждению инсультов и системных эмболий и большая безопасность вследствие меньшей частоты внутричерепных кровоизлияний [1, 2].

Очевидно, что выбор антикоагулянта, в т.ч. персонализированный выбор — актуальная проблема, которую практикующие врачи решают ежедневно. Наряду с общностью, ПОАК имеют и различия, касающиеся химического состава, кратности применения, фармакокинетики препаратов, путей их метаболизма, точек приложения, эффективности и безопасности [3]. Дабигатрана этексилат — прямой антагонист тромбина — первый ПОАК, созданный и одобренный для предупреждения инсульта и системных эмболий при неклапанной ФП. Позже для клинического применения были одобрены прямые ингибиторы X фактора: аписабан, ривароксабан, эдоксабан. В настоящее время отсутствуют рандомизированные клинические исследования (РКИ), сопоставляющие эффективность и безопасность прямых антикоагулянтов. В крупных РКИ проводилось сопоставление отдельных ПОАК с антагонистом витамина К варфарином. Исходя из этого, выбор оптимального антикоагулянта у конкретного пациента нередко представляется затруднительным.

Вместе с тем, следует учитывать то обстоятельство, что индивидуальный подход к антикоагулянтной терапии у пациента с ФП должен заключаться в выборе конкретного препарата для тех групп пациентов, которые получают преимущество от его назначения, и этот выбор должен основываться на показателях безопасности и эффективности препарата, продемонстрированных в клинических исследованиях и в реальной клинической практике. Целью данной статьи является анализ ключевых особенностей применения дабигатрана в тех группах пациентов, которые максимально выиграют от клинико-фармакологических особенностей данного препарата.

Пациенты с высоким риском инсульта и с инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе

Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. — единственный ПОАК, превзошедший варфарин в снижении риска ишемического инсульта — на 24%, а сердечно-сосудистой смертности — на 15%, что было показано в РКИ RE-LY [4]. Данный эффект дабигатрана продемонстрирован в исследовании RE-LY как в общей популяции больных с ФП и факторами риска инсульта, так и в подгруппе пациентов с ФП и инсультом/транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе [5]. При этом, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. в сравнении с варфарином характеризовался меньшим риском всех кровотечений, внутричерепных кровотечений, геморрагических инсультов

и кровотечений, угрожающих жизни. На фоне применения этой дозы дабигатрана риск больших кровотечений был сопоставим с частотой этих осложнений на фоне лечения варфарином. Дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут. не уступает варфарину в снижении риска ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смертности при меньшем риске больших кровотечений, внутричерепных кровотечений, геморрагических инсультов, жизнеугрожающих кровотечений и фатальных кровотечений [4]. Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут., по мнению многих экспертов, — препарат выбора у пациентов, перенесших ишемический инсульт или ТИА, так как у таких больных вероятность повторного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) ишемического генеза резко возрастает [5, 6]. Эффективность и безопасность дабигатрана, продемонстрированные в общей популяции пациентов в исследовании RE-LY, получавших дабигатран, не зависели от риска инсульта у пациентов по шкале CHADS₂, т.е. были свойственны и пациентам очень высокого риска инсульта [7]. В исследовании RE-LY были представлены пациенты с различным риском инсульта, в т.ч. 32,5% пациентов с числом баллов от 3 до 6 по шкале CHADS₂, т.е. риск инсульта у них был высоким и очень высоким [7].

Согласно клиническим рекомендациям CHEST и мнению экспертов, опубликованному в 2018г, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. рекомендуется пациентам с высоким риском ишемического инсульта как единственный препарат, превзошедший варфарин по эффективности при условии оценки риска кровотечений и наблюдения за пациентом, а также при отсутствии противопоказаний [8]. Еще одним аргументом в пользу назначения дабигатрана при высоком риске ишемического инсульта является то, что лишь для этого препарата в странах Европы, Америки, в Австралии и в Российской Федерации (РФ) зарегистрирован специфический антагонист — идаруцизумаб (Праксбайнд®), который, в соответствии с показаниями к применению, может использоваться для нейтрализации антикоагулянтного эффекта не только при жизнеугрожающем или неконтролируемом кровотечении, но также при необходимости выполнения экстренного хирургического вмешательства или процедуры.

Очевидно, что назначение антикоагулянта пациенту с ФП позволяет существенно снизить риск развития ишемического инсульта, но не исключает возникновение ОНМК полностью. Кроме того, следует принимать во внимание, что антикоагулянтная терапия является эффективным методом предотвращения кардиоэмболического инсульта, но менее действенна в отношении предотвращения других подтипов ишемического инсульта.

Как известно, с целью обеспечения наилучшего исхода пациенту с ишемическим инсультом показана

Таблица 1

Клинические группы пациентов с неклапанной ФП и высоким риском инсульта, которые получат максимальное клиническое преимущество при использовании дабигатрана этексилата

1	Инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе
2	Очень высокий риск инсульта
3	Пароксизмальная или персистирующая ФП, сопровождающаяся клиническими симптомами у пациентов, которым может планироваться выполнение катетерной абляции
4	Сопутствующая ишемическая болезнь сердца
5	Необходимость проведения комбинированной антитромботической терапии (ПОАК в сочетании с антиагрегантами) после чрескожного коронарного вмешательства со стентированием
6	Хронические заболевания, при которых высока вероятность экстренных хирургических вмешательств (вентральная грыжа, ЖКБ, хронический холецистит, МКБ, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, онкологические заболевания)
7	Высокий риск травматизма (пациенты с высоким риском падений, пожилые пациенты, пациенты с остеопорозом, водители, пациенты, занимающиеся видами спорта, сопряженными с высоким риском травм)
8	Высокий риск кровотечений

немедленная реваскуляризация, и основным методом лечения в данном случае является внутривенный тромболитический, осуществляемый путем введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена — препарата алтеплазы. Вместе с тем, выполнение тромболитической терапии пациентам, которые находятся под действием антикоагулянта, противопоказано. Выполнение тромболитической терапии возможно только в том случае, если с момента появления первых симптомов ОНМК прошло не более 4,5 ч, что делает практически невозможным применение данного метода лечения у пациентов, получающих антикоагулянты. Для дабигатрана ситуация иная в связи с наличием у него специфического антагониста — препарата идаруцизумаб (Праксбайнд®), введение которого позволяет нейтрализовать антикоагулянтный эффект и выполнить пациенту тромболитический эффект.

После одобрения идаруцизумаба к применению в США, Европе, Австралии и в других регионах, опубликована серия работ, продемонстрировавших эффективность и безопасность проведения тромболитической терапии при ишемическом инсульте после введения идаруцизумаба пациентам, получавшим дабигатран [9, 10]. В 2019г Kermer P, et al. опубликовали результаты ретроспективного анализа введения идаруцизумаба 112 пациентам, получавшим дабигатран в реальной клинической практике в Германии, в т.ч. 74 пациентам с ишемическим инсультом и 38 — с геморрагическим [11]. У 87% пациентов, которым был выполнен тромболитический эффект после блокирования действия дабигатрана, неврологическая симптоматика существенно уменьшилась — на 6 пунктов по шкале NIHSS. Из 38 пациентов с внутримозговым кровоизлиянием, которым был введен идаруцизумаб, клиническое улучшение достигнуто у 92% пациентов (неврологическая симптоматика уменьшилась на 4 пункта по шкале NIHSS) [11].

Поскольку дабигатран является единственным ПОАК, для которого в РФ зарегистрирован специфический

антагонист, возможность выполнения внутривенного тромболитического для лечения ишемического инсульта при наличии лабораторных признаков антикоагулянтного эффекта существует только при условии, если пациент получал дабигатран [12–14]. Этот факт следует принимать во внимание при выборе антикоагулянта для профилактики инсульта у пациента с ФП. В популяции пациентов высокого риска инсульта, в т.ч. у пациентов с инсультом и ТИА в анамнезе, следует рассмотреть возможность назначения дабигатрана (табл. 1).

Пациенты с высоким риском экстренных хирургических вмешательств, падений и травм

Известно, что хирургические вмешательства подразделяются на три категории: экстренные, срочные и плановые. Под экстренными подразумеваются хирургические вмешательства, для которых эффективность и исход лечения зависят от сроков их выполнения, и они должны быть выполнены немедленно после установления диагноза, обычно при острых заболеваниях. Эффективность и исход срочных хирургических вмешательств также зависят от сроков их выполнения, но они могут быть отложены на некоторое время с целью подготовки пациента к операции. Исход плановых хирургических вмешательств не зависит от сроков их выполнения, в связи с чем пациент может быть подготовлен к операции заранее. При необходимости выполнения плановых операций/инвазивных процедур у пациентов, получающих ПОАК, у врача есть возможность посоветоваться со специалистом, назначившим антикоагулянт, и в случае, если это необходимо и возможно, прервать прием препарата, уточнить оптимальные временные интервалы и тактику ведения пациента. Проблемы с ведением пациента, получающего антикоагулянты, как правило, возникают в случае экстренных и, иногда, срочных хирургических вмешательств.

Выполнение экстренных оперативных вмешательств у пациентов, получающих антикоагулянты, в т.ч. ПОАК, крайне рискованно из-за выраженной гипокоагуляции и чрезвычайно высокого риска кровотечения. В то же время, выполнение отсроченного вмешательства приведет к неблагоприятному исходу лечения. Следовательно, пациенту, получающему антикоагулянт и нуждающемуся в экстренной операции или процедуре, требуется быстрая нейтрализация эффекта антикоагулянта.

Дабигатран — единственный ПОАК, для которого в РФ зарегистрирован специфический антагонист — идаруцизумаб, для которого есть показание — необходимость выполнения неотложной операции или процедуры [12]. Введение идаруцизумаба позволяет быстро нейтрализовать антикоагулянтный эффект дабигатрана и своевременно выполнить экстренное хирургическое вмешательство. В проспективном когортном исследовании III фазы RE-VERSE AD (Study of the REVERSal Effects of idarucizumab in patients on Active Dabigatran) было доказано, что среди 197 пациентов, которым было выполнено экстренное хирургическое вмешательство, нормальный гемостаз во время операции был у 93,4% пациентов [15]. Попытка нейтрализации антикоагулянтного эффекта у пациентов, получающих другие ПОАК, на сегодняшний день возможна лишь с применением неспецифических методов (таких как внутривенное введение концентрата протромбинового комплекса, рекомбинантного фактора VIIa и других), однако данные об эффективности и безопасности применения этих методов лечения у пациентов, получающих ПОАК, на сегодняшний день ограничены. Кроме того, использование концентрата протромбинового комплекса может быть ассоциировано с риском тромботических осложнений [16]. На сегодняшний день в Европе и Соединенных Штатах Америки [17, 18] зарегистрирован также антагонист ингибиторов Ха фактора, препарат андексанет-альфа — модифицированный инактивированный человеческий рекомбинантный фактор Ха. Вместе с тем, важно отметить, что в клинических исследованиях данного препарата изучались лишь пациенты с жизнеугрожающими или неконтролируемыми кровотечениями [19]. Возможность использования препарата у пациентов, которым требуется выполнение экстренных хирургических вмешательств или процедур, в клинических исследованиях андексанета-альфа не оценивалась. По этой причине, согласно и европейской, и американской инструкции по медицинскому применению андексанета альфа, препарат показан к применению только у пациентов с неконтролируемыми и жизнеугрожающими кровотечениями [17, 18]. Отсутствие возможности применения препарата андексанета альфа для нейтрализации антикоагулянтного эффекта ингибиторов Ха фактора при необходимости выполнения

экстренных хирургических вмешательств или процедур, по всей видимости, обусловлено особенностями применения препарата: для обеспечения полной нейтрализации антикоагулянтного эффекта, помимо болюсного введения препарата, требуется также последующая внутривенная инфузия продолжительностью до 2 ч. Для применения на территории РФ в настоящее время препарат андексанет альфа не зарегистрирован [20].

Вероятность выполнения экстренных хирургических вмешательств велика у многих пациентов. В первую очередь, это пациенты с высоким риском травматизма, к которым относятся пациенты с высоким риском падений: пожилые люди, пациенты с ожирением, остеопорозом, и пациенты, занимающиеся видами спорта, сопряженными с высоким риском травм. Особую озабоченность вызывают пожилые пациенты с риском падений. Согласно глобальному отчету Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), частота падений у людей в возрасте 65 лет и старше составляет 28-35% ежегодно [21]. В 20-30% случаев падения приводят к травмам средней и тяжелой степени тяжести, а каждый шестой пациент нуждается в неотложной помощи [21]. Следует отметить, что одним из ключевых факторов возникновения переломов у пожилых пациентов является остеопороз. Известно, что остеопороз выявляется у каждой третьей женщины и каждого четвертого мужчины старше 50 лет [22], а переломы, связанные с этим заболеванием, характеризуются неблагоприятным прогнозом — 20-27% женщин, перенесших перелом бедра, умирают в течение года [23].

Кроме этого, вероятность возникновения urgentных ситуаций, при которых необходима экстренная операция, повышена у пациентов с хроническими заболеваниями: вентральной грыжей, желчнокаменной болезнью, хроническим холециститом, мочекаменной болезнью, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, онкологическими заболеваниями и другими. Эти заболевания широко распространены, в т.ч. и в РФ. Проведение массовых скрининговых исследований у жителей Москвы показало, что частота встречаемости желчнокаменной болезни у взрослых составляет 37,6%, а среди лиц старше 60 лет — у 69% женщин и 31% мужчин [24].

Как уже отмечалось выше, благодаря наличию у дабигатрана специфического антагониста, для пациентов, получающих данный антикоагулянт существует возможность быстрой нейтрализации антикоагулянтного эффекта путем введения специфического антагониста [16]. Исходя из этого, при выборе антикоагулянта для пациентов с ФП целесообразно учитывать риск выполнения данному пациенту экстренного хирургического вмешательства. Очевидно, что пациентам с повышенным риском экстренных хирургических вмешательств целесообразно назначение дабигатрана.

ВАШ ВЫБОР — ЕЕ БУДУЩЕЕ!

ПРАДАКСА® —
ниже риск больших
кровотечений^{1,2*}

ПРАДАКСА® —
единственный НОАК
в России, имеющий
свой специфический
антагонист^{3-5**}

* У пациентов с фибрилляцией предсердий по сравнению с варфарином при выборе дозы в соответствии с инструкцией.

**** Разработанный специально для конкретного НОАК и действующий только в отношении него**

[illegible][illegible]

Пациенты с высоким риском кровотечений

В соответствии с рекомендациями международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society of Thrombosis and Haemostasis), применение идаруцизумаба при кровотечении оправдано в случае развития неконтролируемого большого кровотечения или кровотечения в критический орган или в замкнутое пространство (интраспинальное, интраокулярное, перикардальное, легочное, ретроперитонеальное, интрамускулярное с синдромом сдавления) при условии последнего приема дабигатрана в течение <72 ч и лабораторных признаков гипокоагуляции. В исследовании RE-VERSE AD после введения идаруцизумаба у 67% пациентов большое кровотечение прекратилось в течение 24 ч, медиана достижения времени гемостаза — 2,5 ч [15].

Для других ПОАК при развитии тяжелых кровотечений возможно использование только неспецифических методов лечения (введение концентрата протромбинового комплекса, рекомбинантного VIIa фактора), однако данные об их эффективности и безопасности у пациентов, получающих ПОАК, ограничены, а применение концентрата протромбинового комплекса, как уже было сказано, может быть ассоциировано с повышением риска тромботических осложнений. Свежзамороженная плазма не рекомендована для быстрого прекращения антикоагулянтного эффекта ПОАК [25]. Это связано с тем, что для преодоления подавления активности тромбина или Ха фактора необходимо введение больших объемов плазмы, которые могут вызывать перегрузку объемом, аллергические реакции и трансфузионные повреждения легких.

У пациентов с высоким риском травматизма (водители, у которых вероятность травм вследствие дорожно-транспортных происшествий особенно высока, пациенты с высоким риском падений, пожилые пациенты, пациенты с остеопорозом, пациенты, занимающиеся видами спорта, сопряженными с высоким риском травм) нередко возникают угрожающие жизни кровотечения, особенно на фоне применения антикоагулянтов. У пациентов, получающих дабигатран, в случае тяжелого кровотечения, в т.ч. вследствие травмы, есть возможность быстрой нейтрализации антикоагулянтного эффекта с помощью специфического антагониста, что отличает данный ПОАК от других препаратов данного класса [16].

Пациенты с показаниями для радиочастотной изоляции устьев легочных вен

У пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП, сопровождающейся клиническими симптомами, при отсутствии эффекта от антиаритмической терапии или при наличии противопоказаний к антиаритмическим препаратам методом лечения ФП может быть катетерная радиочастотная абляция

(РЧА) — изоляция устьев легочных вен. В исследовании RE-CIRCUIT проведено сравнение безопасности РЧА на фоне непрерывной терапии дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза/сут. или варфарином, риск больших кровотечений на фоне лечения дабигатраном был на 77% ниже, чем на терапии варфарином [26–28]. Дабигатран — единственный препарат, продемонстрировавший такое преимущество по сравнению с варфарином, поэтому дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. — единственный ПОАК, для которого, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, катетерная абляция может быть выполнена на фоне непрерывной антикоагулянтной терапии [13, 29, 30].

Согласно Российским клиническим рекомендациям по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств (2017) и международному консенсусу экспертов по катетерной и хирургической абляции устьев легочных вен при ФП (2018), выполнение катетерной абляции на фоне непрерывной антикоагулянтной терапии дабигатраном имеет наивысший уровень доказательности (Класс 1, уровень А) в сравнении с ривароксабаном (Класс 1, уровень ВR) и апиксабаном (класс 2А, уровень В-NR). На момент публикации консенсуса результаты клинического исследования апиксабана AXAFA-AFNET5 еще не были опубликованы [31, 32]. Кроме высокого уровня доказанности в этой клинической ситуации, проведение РЧА на фоне терапии дабигатраном более безопасно, так как в случае развития периперационных кровотечений, в т.ч. гемоперикарда — редкого, но чрезвычайно серьезного осложнения процедуры, использование специфического антагониста дабигатрана идаруцизумаба позволяет быстро нейтрализовать эффект антикоагулянта и улучшить прогноз [12, 33]. Следовательно, при назначении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут. пациенту с ФП, который потенциально может рассматриваться как кандидат для выполнения абляции устьев легочных вен, можно избежать перерыва и изменения пероральной антикоагулянтной терапии на этапе подготовки и выполнения РЧА и обеспечить возможность более безопасного проведения этой процедуры.

Пациенты с ФП и ишемической болезнью сердца

Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), безусловно, получают преимущество от назначения дабигатрана. Это обусловлено рядом обстоятельств. Во-первых, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. — единственный из зарегистрированных в РФ ПОАК, который продемонстрировал снижение сердечно-сосудистой смертности в сравнении с варфарином в исследовании III фазы RE-LY по профилактике инсульта у пациентов с ФП [4]. ИБС диагностиро-

вана у 31% пациентов, включенных в исследования RE-LY [34]. Во-вторых, дабигатран — ПОАК, для которого доказано превосходство или не меньшая эффективность, в сравнении с варфарином, по профилактике инсульта у пациентов с ФП в дозировках, рекомендованных инструкцией для применения в составе комбинированной антитромботической терапии у пациентов с ФП после стентирования коронарных артерий [13, 29, 30, 35, 36]. Метаанализ, в который включено более 58606 пациентов, показал, что терапия ПОАК, в т.ч. дабигатраном, в сравнении с варфарином не сопровождается повышением риска развития инфаркта миокарда [37]. В-третьих, у пациента с ИБС при развитии острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST в ряде случаев может возникнуть необходимость выполнения экстренного шунтирования коронарных артерий. Наличие у дабигатрана специфического антагониста позволяет быстро нейтрализовать антикоагулянтный эффект и экстренно выполнить хирургическое вмешательство по реваскуляризации миокарда.

Пациенты, которым показано назначение комбинированной антитромботической терапии

Комбинированная терапия ПОАК в сочетании с антиагрегантом или с двумя антиагрегантами в составе двойной или тройной антитромботической терапии после выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий показана больным с ФП и высоким риском инсульта. В этой клинической ситуации существует необходимость применения комбинированной терапии, так как двойная антиагрегантная терапия предупреждает тромбоз стента, но недостаточна для профилактики инсульта. В свою очередь, терапия антикоагулянтом предупреждает инсульт, но недостаточна для профилактики тромбоза стента. Однако комбинированная терапия увеличивает риск больших кровотечений: двойная антитромботическая терапия увеличивает их риск на 45-95%, а тройная — в 4-5 раз [38].

Исследование RE-DUAL PCI продемонстрировало, что применение двойной терапии (дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. в комбинации с одним ингибитором P2Y₁₂ рецепторов) у пациентов с ФП, перенесших стентирование коронарных артерий, ассоциировано со снижением риска больших и клинически значимых кровотечений на 28% в сравнении с комбинированной терапией, основанной на варфарине [39, 40]. На фоне терапии дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза/сут. в сочетании с ингибитором P2Y₁₂ рецепторов риск больших и клинически значимых кровотечений на 48% ниже, в сравнении с комбинированной терапией, основанной на варфарине. При этом двойная терапия, в состав которой входил дабигатран, в сравнении с комбинированной терапией с варфа-

рином, продемонстрировала не меньшую эффективность в отношении влияния на комбинированный показатель эффективности “тромбоэмболические события, смерть или незапланированная реваскуляризация” [39, 40]. Согласно практическому руководству Европейской ассоциации по нарушениям ритма сердца (EHRA) по применению прямых антикоагулянтов (2018), при инициации комбинированной антитромботической терапии пациенту с ФП, перенесшему стентирование коронарных артерий “до получения результатов соответствующих исследований с апиксабаном и эдоксабаном, двойная терапия с дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза/сут. представляется предпочтительным режимом по сравнению с тройной терапией для большинства пациентов в соответствии с результатами исследований RE-LY и RE-DUAL PCI” [3]. Двойная терапия с дабигатраном 110 мг 2 раза/сут. или ривароксабаном 15 мг 1 раз/сут. (10 мг у пациентов с нарушением функции почек) представляется разумной альтернативой для пациентов с высоким риском кровотечений при условии, что дабигатран или ривароксабан сами по себе являются адекватным выбором для конкретного пациента с учетом его возраста, сопутствующих заболеваний, лекарственных взаимодействий и прочих факторов [3]. При этом следует иметь в виду тот факт, что доза ривароксабана 15 мг в сут. у больных с ФП без нарушений функции почек и 10 мг при клиренсе креатинина <50 мл/мин не изучены с точки зрения профилактики инсульта и системных эмболий. В 2019г опубликованы результаты клинического исследования AUGUSTUS, в котором у больных с ИБС и плановым либо экстренным ЧКВ, а также у пациентов, получавших фармакотерапию при остром коронарном синдроме, проведен анализ различных режимов терапии, основанной на применении апиксабана, в сравнении с комбинированной терапией, основанной на варфарине [41]. На фоне лечения апиксабаном кровотечений у больных было меньше, но среднее значение времени терапевтического диапазона у больных, получавших варфарин составило 56%, тогда как в исследовании RE-DUAL PCI — 64%.

При выборе антикоагулянта в составе комбинированной антитромботической терапии у пациентов после стентирования коронарных артерий следует учитывать тот факт, что эти пациенты являются больными высокого риска кровотечения и такая терапия ассоциирована с риском неблагоприятных исходов — внутрибольничная смертность повышается более, чем в 2 раза [42]. Для пациентов, получающих дабигатран, благодаря наличию специфического антагониста, идаруцизумаба, существует возможность быстро нейтрализовать антикоагулянтный эффект при развитии кровотечения, угрожающего жизни пациента, или при кровотечении в жизненно важный

орган. Значимость наличия специфического антагониста в этой клинической ситуации также определяется тем, что пациент, перенесший стентирование коронарных артерий, — пациент высокого риска тромбоза стента и повторного инфаркта, что может потребовать экстренного выполнения шунтирования коронарных артерий. В подобной ситуации введение специфического антагониста пациенту, получающему дабигатран, позволит быстро нейтрализовать антикоагулянтный эффект препарата и своевременно выполнить необходимое хирургическое вмешательство.

Известно, что при назначении пациенту с ФП антикоагулянтной терапии, необходимо принимать во внимание возраст пациента. Ниже мы предлагаем основные соображения, которые следует учитывать при назначении терапии дабигатраном.

Пациенты моложе 75 лет

Исследование RE-LY продемонстрировало, что у пациентов в возрасте до 75 лет применение дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут. ассоциировано с наиболее благоприятным профилем безопасности: риск больших кровотечений и внутричерепных кровотечений ниже, чем на фоне терапии варфарином, на 30% и 57%, соответственно, при сопоставимом с варфарином риске больших желудочно-кишечных кровотечений [43]. Следует заметить, что согласно субанализу исследования RE-LY, эффекты дабигатрана в сравнении с варфарином в отношении рисков больших кровотечений у пациентов до 75 лет не зависят от клиренса креатинина, т.е. при назначении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут. пациенту в возрасте моложе 75 лет и значениях клиренса креатинина выше 30 мл/мин можно ожидать, что риск больших кровотечений будет ниже, чем на варфарине [44]. В связи с этим очевидно, что именно пациенты моложе 75 лет получают максимальное преимущество от применения дабигатрана, поскольку им может быть назначена оптимальная доза — 150 мг 2 раза/сут., которая в данной популяции пациентов обладает максимальной эффективностью и более безопасна, чем варфарин, в отношении геморрагических рисков. Эффективность дабигатрана в сравнении с варфарином не зависит от возраста пациентов и, кроме того, лишь дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. предупреждает ишемический инсульт при ФП лучше, чем варфарин [43].

Пациенты старше 75 лет

У пациентов старше 80 лет инструкция по медицинскому применению дабигатрана рекомендует

назначение препарата в дозе 110 мг 2 раза/сут. (в возрасте 75–80 лет доза препарата 110 мг 2 раза/сут. может быть выбрана по усмотрению лечащего врача). У пациентов старше 75 лет применение дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут. ассоциировано с меньшим, чем на фоне применения варфарина, риском внутричерепных кровотечений (на 58%), сопоставимым с варфарином риском больших кровотечений, более высоким, чем на варфарине, риске желудочно-кишечных кровотечений и сопоставимом с варфарином риском больших не желудочно-кишечных кровотечений [43].

Следует подчеркнуть значение дабигатрана у пациентов старческого возраста, так как возраст старше 75 лет является одним из самых значимых факторов риска инсульта, в т.ч. ишемического. Кроме того, у пожилых пациентов риск падений, травм, а также urgentных состояний, связанных с обострением имеющихся хронических заболеваний, особенно высок [45]. По данным отчёта Национальной службы здравоохранения Англии (NHS) с 2017 по 2018гг, в отделение интенсивной терапии было госпитализировано на 92% больше пациентов в возрасте 70–74 лет в сравнении с пациентами 50–54 лет [46]. Следовательно, у больных старше 75 лет повышена вероятность ситуаций, в которых оказание медицинской помощи пациенту будет определяться возможностью быстрой нейтрализации антикоагулянтного эффекта ПОАК. Исходя из этого, применение дабигатрана у пациента старше 75 лет означает возможность нейтрализации антикоагулянтного эффекта и своевременного оказания ему необходимой медицинской помощи в экстренной ситуации.

Таким образом, дабигатран — единственный ПОАК, для которого в РФ зарегистрирован специфический антагонист. Следовательно, при высокой вероятности травм и связанных с ними кровотечений, экстренных хирургических вмешательств или диагностических процедур, при необходимости экстренного прекращения антикоагулянтного эффекта (проведение тромболизиса, экстренного коронарного шунтирования) преимущество имеют те пациенты, которые получают дабигатрана этексилат — антикоагулянт, действие которого можно быстро прекратить с помощью введения идаруцизумаба и оказать им своевременную медицинскую помощь.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании Берингер Ингельхайм. Факт поддержки не оказал влияние на мнение автора.

Литература/References

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation development in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37:2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2019;139:e000-e000. doi:10.1161/CIR.0000000000000665.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39(16):1330-93. doi:10.1093/eurheartj/ehy136.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
- Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(12):1157-63. doi:10.1016/S1474-4422(10)70274-X.
- Lip GYH, Lane DA. Matching the NOAC to the patient: remember the modifiable bleeding risk factors. *JACC*. 2015;66,21:2282-84. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.086.
- Ilgren J, Alings M, Darius H, et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med*. 2011;155(10):660-7. doi:10.7326/0003-4819-155-10-201111150-00004.
- Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2018;154(5):1121-201. doi:10.1016/j.chest.2018.07.040.
- Berrouschot J, Stoll A, Hough T, Eschenfelder CC. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in a stroke patient receiving dabigatran anticoagulant after anticoagulation with idarucizumab. *Stroke*. 2016;47:1936-8. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013550.
- Mutzenbach JS, Pijak S, Otto F, et al. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke after reversal with idarucizumab: a case report. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016;3:889-92. doi:10.1002/acn3.346.
- Kerner P, Eschenfelder CC, Diener HC, Grond M. Idarucizumab in patients treated with dabigatran suffering cerebral ischemia or intracranial hemorrhage: a retrospective case series from Germany. *Home Stroke*. 2019;50(suppl.1): abstr.84. doi:10.1161/str.50.suppl.1.84.
- Instructions for medical use of the drug Praxinda, RU № LP-005017. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению препарата Пракобайнд, РУ № LP-005017.
- Instructions for use of the drug for medical use Praxinda. RU: 75/110 mg LSR-007065/09; 150 mg-LP-000872. (In Russ.) Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадиджа®. РУ: 75/110 мг ЛСР-007065/09; 150 мг-ЛП-000872.
- Shamalov NA, Khasanova DR, Stakhovskaya LV, et al. Reperfusion therapy for ischemic stroke. Clinical protocol. M., 2019. 80 p. (In Russ.) Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Стаховская Л.В. и другие. Перфузионная терапия ишемического инсульта. Клинический протокол. М., 2019. 80 с.
- Pollack CV Jr, Rely PA, van Ryan J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal — full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017;377:431-41. doi:10.1056/NEJMoa1707278.
- Revishvili ASH, Shlyakhtov EV, Zamyatin MN, et al. Features of emergency and emergency medical care for patients receiving direct oral anticoagulants. Conciliation document of an interdisciplinary expert group. *Bulletin of Arrhythmology*. 2018;92:59-72. (In Russ.) Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Замятин М.Н. и др. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты. Согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. Вестник аритмологии. 2018;92:59-72. doi:10.25760/VA-2018-92-59-72.
- ANDEXXA US prescribing information; <https://www.portola.com/wp-content/uploads/Andexxa-prescribing-information-pdf.pdf> (4 October 2019)
- ONDEXXA SmpC; EMA; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxa-epar-product-information_en.pdf (4 October 2019)
- www.clinicaltrials.gov (4 October 2019)
- State register of medicines. (In Russ.) Государственный реестр лекарственных средств; www.grls.rosminzdrav.ru (4 October 2019)
- WHO global report on falls prevention in older age. World Health Organization 2007. P.48 http://www.who.int/ageing/publications/Falls_prevention7March.pdf (10 September 2019).
- Melnichenko GA, Belaya Zhe, Rozhinskaya LYa. Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):392-426. (In Russ.) Мельниченко Г.А., Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы эндокринологии. 2017;63(6):392-426. doi:10.14341/probl2017636392-426.
- Miller C. Survival and ambulation following hip fracture. *J Bone Joint Surg*. 1978;60(7):930-34. ISSN Print: 0021-9355.
- Dorofeenkov ME, Lee ED, Kuznetsov OO, Konev YuV. Risk factors, clinical features and the prevalence of cholelithiasis in the elderly and senile in Moscow. *Clinical Gerontology*. 2013;3:4:30-5. (In Russ.) Дорофеевков МЕ, Ли ЕД, Кузнецов О.О., Конеv Ю.В. Факторы риска, особенности клинического течения и распространенность желчнокаменной болезни у лиц пожилого и старческого возраста в Москве. Клиническая геронтология. 2013;3:4:30-5.
- Fries D, Giurea A, Gutl M, et al. Management of dabigatran-induced bleeding expert statement. *Wien Klin Wochenschr*. 2013;125:721-9. doi:10.1007/s00508-013-0430-3.
- Calkins H, Nordaby M, Gerstenfeld EP, et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;376(17):1627-36. doi:10.1056/NEJMoa1701005.
- Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(28):1805-11. doi:10.1093/eurheartj/ehy176.
- Kirchhof P, Haessler KG, Blank B, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2942-55. doi:10.1093/eurheartj/ehy176.
- Instructions for medical use of the drug Xarelto: LP-001457. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксарелто: ЛП-001457.
- Instructions for medical use of the drug Eliquis: LP-002007, L P-001475. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эликвис: ЛП-002007, ЛП-001475.
- Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2018;20(1):e1-e160. doi:10.1093/europace/eux274.
- Revishvili ASH, Antonchenko IV, Ardashov AV, et al. Arrhythmology: Clinical recommendations for electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices. M.: GEOTAR Media. 2010. 304 p. (In Russ.) Ревишвили А.Ш., Антонченко И.В., Ардашев А.В., и др. Аритмология: Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. 304 с. ISBN 978-5-9704-1484-2.
- Kozluk E, Rodkiewicz D, Piatkowska A, et al. Safety of pulmonary vein isolation in atrial fibrillation patients treated with dabigatran when idarucizumab is available (RCDD code: VIII). *J Rare Cardiovasc Dis*. 2018;(398):281-3. doi:10.20418/jrcd.v3i8.337.g250.
- Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation*. 2012;125(5):669-76. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055970.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
- Zelniker TA, Ruff CT, Antman EM, Giugliano RP. The efficacy and safety of non-vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease: A meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018 Oct 15;2048872618796990. doi:10.1177/2048872618796990.
- Fanaroff A, Hasselblad V, Roe MT, et al. Antithrombotic agents for secondary prevention after acute coronary syndromes: A systematic review and network meta-analysis. *Intern J Cardiol*. 2017;241:87-96. doi:10.1016/j.ijcard.2017.03.046.
- Cannon CP, Gropper S, Bhatt DL, et al. Design and Rationale of the RE-DUAL PCI Trial: A prospective, randomized, phase 3b study comparing the safety and efficacy of dual antithrombotic therapy with dabigatran etexilate versus warfarin triple therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation who have undergone percutaneous coronary intervention with stenting. *Clin Cardiol*. 2016;39(10):555-64. doi:10.1002/clc.22572.
- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513-24. doi:10.1056/NEJMoa1708454.
- Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380:1509-24. doi:10.1056/NEJMoa1817083.
- Chhatrwalla AK, Amin AP, Kennedy KF, et al. Association between bleeding events and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2013;309(10):1022-9. doi:10.1001/jama.2013.1556.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, 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 anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.
- Healey JS, Eikelboom JW, Wallentin L, et al. Effect of age and renal function on the risks of stroke and major bleeding with dabigatran compared to warfarin: an analysis from the RE-LY study. ACC.10, 59th Ann Sci Sess and i2 Summit 'Innovation in Intervention' of the American College of Cardiology. Mar 2010, Poster, Abstract: JACC 2010;55(10A):A4.E37. doi:10.1016/S0735-1097(10)60038-1.
- Daniilova IA. Mortality of the elderly from external causes in Russia. *Demographic Review*. 2014;1(2):56-84. (In Russ.) Данилова И.А. Смертность пожилых от внешних причин в России. Демографическое обозрение. 2014;1(2):56-84. doi:10.17323/demreview.12.1817.
- Hospital outpatient activity, 2017-18 in English NHS hospitals. National statistics. <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/hospital-admitted-patient-care-activity/2017-18> (10 September 2019).