

## ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ЧТО НОВОГО?

Напалков Д. А., Соколова А. А.

Данный литературный обзор состоит из двух частей. В первой части обсуждаются обновленные Европейские рекомендации 2016 года по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий. Акцент сделан на обновленных подходах к принятию решения о назначении антикоагулянтной терапии вне зависимости от пола, новых позициях в сфере риска геморрагических осложнений, обновленных схемах тройной и двойной антитромботической терапии после перенесенного чрескожного вмешательства и/или острого коронарного синдрома и подходах к возобновлению антикоагулянтной терапии после перенесенного ишемического инсульта. Во второй части обзора анализируются данные реальной клинической практики с учетом трех последних публикаций, в которых сравнивается безопасность применения варфарина, дабигатрана и ривароксана у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии по базам данных страховых компаний. На основе представленной информации сделан вывод о тенденции в пользу большей безопасности дабигатрана в любой из рекомендованных доз.

**Российский кардиологический журнал 2016, 12 (140): 97–102**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-97-102>

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, новые пероральные антикоагулянты, дабигатран, ривароксан, варфарин, реальная клиническая практика, клинические рекомендации.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия.

Напалков Д. А.\* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Соколова А. А. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 dminap@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АСК — ацетилсалициловая кислота

МНО — международное нормализованное отношение, ОКС — острый коронарный синдром, ППОАК — прямые пероральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные клинические исследования, ТЭО — тромбоемболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ESC — Европейское общество кардиологов, CI — confidence interval (доверительный интервал), HR — hazard ratio (соотношение шансов).

Рукопись получена 21.11.2016

Рецензия получена 23.11.2016

Принята к публикации 30.11.2016

## MANAGEMENT OF PATIENT WITH ARTERIAL FIBRILLATION: WHAT'S NEW?

Napalkov D. A., Sokolova A. A.

The literary review consists of two parts. The first takes into consideration the renewed European guidelines of 2016 for atrial fibrillation patients management. The accent is made on the renewed approaches for anticoagulation treatment regardless the gender, on new points in the risks of haemorrhagic complications, renewed schemes of double and triple antithrombotic therapy after the percutaneous intervention and/or acute coronary syndrome and approaches for the restarting of anticoagulation after ischemic stroke. The second part focuses on the real clinical practice including three latest publications, which consider the safety of warfarin, dabigatran and rivaroxaban in patients with atrial fibrillation of non-valvular aetiology by the data from insurance companies. Based on the data provided, there is a conclusion on the benefit of dabigatran for more safety in all recommended dosages.

**Russ J Cardiol 2016, 12 (140): 97–102**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-97-102>

**Key words:** atrial fibrillation, new oral anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, warfarin, real clinical practice, clinical guidelines.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Проблема фибрилляции предсердий (ФП) и антикоагулянтной терапии в настоящее время дает пищу для огромного количества публикаций. Только в одной из поисковых систем за последние полгода имеются ссылки на более чем 2 тысячи статей по указанной тематике. Большинство из них построены по схожему плану, актуализирующему проблему, но в данной статье нам бы хотелось коснуться только некоторых новых данных — этого, 2016 года, в первую очередь, обновленных рекомендаций по ведению пациентов с ФП Европейского общества кардиологов (ESC) [1].

**Основные рекомендации по профилактике инсульта у пациентов с ФП**

Все рекомендации, как обычно, можно распределить в зависимости от уровня доказательности (А —

несколько рандомизированных клинических исследований (РКИ) или их мета-анализ; В — как минимум одно РКИ или несколько нерандомизированных исследований; С — экспертное мнение) и степени полезности (I — однозначно полезно; IIa — скорее полезно; IIb — возможно полезно; III — бесполезно или вредно).

Наибольший уровень доказанности (А) имеют следующие рекомендации:

- Терапия пероральными антикоагулянтами необходима всем мужчинам с ФП, имеющим 2 и более баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (класс — I).

- Терапия пероральными антикоагулянтами необходима всем женщинам с ФП, имеющим 3 и более баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (класс — I).

- При возможности назначить препараты из группы прямых пероральных антикоагулянтов

Таблица 1

## Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечений у пациентов с ФП на антикоагулянтах

Модифицируемые и относительно модифицируемые	Немодифицируемые	Биомаркеры высокого риска кровотечений
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Плохо контролируемая АГ (САД &gt;160 мм рт.ст.)</li> <li>• Лабильное МНО (&lt;60% измерений)</li> <li>• Сопутствующий прием препаратов, предрасполагающих к кровотечениям (антиагреганты, НПВС)</li> <li>• Избыточное употребление алкоголя (&gt;8 дринков в неделю)</li> <li>• Анемия</li> <li>• Нарушение функции почек</li> <li>• Нарушение функции печени</li> <li>• Снижение числа или нарушение функции тромбоцитов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст &gt;65 лет</li> <li>• Большие кровотечения в анамнезе</li> <li>• Перенесенный инсульт</li> <li>• Заболевания почек, требующее проведение гемодиализа, или проведенная трансплантация почки</li> <li>• Цирроз печени</li> <li>• Злокачественные новообразования</li> <li>• Генетические факторы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Высокочувствительный тропонин</li> <li>• Фактор дифференцировки роста — 15 (GDF-15)</li> <li>• Креатинин плазмы/клиренс креатинина</li> </ul>

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, САД — систолическое артериальное давление, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

(ППОАК) — дабигатран, ривароксабан, апиксабан. Именно они должны рассматриваться в первую очередь, а не варфарин (класс — I).

• При решении вопроса о терапии антагонистами витамина К международное нормализованное отношение (МНО) должно поддерживаться в целевом диапазоне (2,0–3,0 при неклапанной ФП или до 3,5 — при клапанной ФП) с жестким контролем (класс — I).

• Пациенты, получающие терапию антагонистами витамина К, могут быть переведены на терапию ППОАК в случае неадекватного контроля МНО и желания пациента, при отсутствии противопоказаний (например, наличие искусственного клапана сердца) (класс — IIb).

• Вне зависимости от риска инсульта монотерапия антиагрегантами у пациентов с ФП не показана (класс — III — вред).

В вышеуказанном списке позиций мы видим, что теперь терапия пероральными антикоагулянтами должна проводиться только при наличии как минимум двух факторов риска тромбоэмболических осложнений вне зависимости от половой принадлежности (ранее женский пол также рассматривался как независимый фактор риска). Кроме того, на самом последнем доказательном уровне предыдущих рекомендаций оставалась монотерапия аспирином, которая теперь окончательно вычеркнута из схем ведения данного пула пациентов.

Следующая группа рекомендаций имеет меньший уровень доказанности (B), однако он выше, чем просто консенсус экспертов (C):

• У пациентов с ФП, имеющих умеренный или тяжелый митральный стеноз или механические сердечные клапаны, показана терапия антагонистами витамина К с целевым МНО (2,0–3,0 или выше) (класс — I)

• Терапия пероральными антикоагулянтами должна быть рассмотрена у мужчин с ФП, имеющих 1 балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, и у женщин, имеющих 2 балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, в зависимости от индивидуальных клинических характеристик и предпочтений пациента (класс — IIa)

• Комбинация антиагрегантов и пероральных антикоагулянтов повышает риск кровотечений и не должна назначаться пациентам с ФП, за исключением случаев необходимости ингибирования активности тромбоцитов (например, острый коронарный синдром (ОКС) или стентирование) (класс — III — вред)

• У мужчин и женщин с ФП, не имеющих дополнительных факторов риска тромбоэмболических осложнений, антиагрегантная и антикоагулянтная терапия не показана (класс — III — вред)

• ППОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) не показаны пациентам с ФП, имеющим механические клапаны сердца (класс — III — вред)

Наличие 1 балла по шкале риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у мужчин и 2 баллов у женщин теперь является поводом для врачебных размышлений на предмет того, стоит ли инициировать антикоагулянтную терапию. По-видимому, здесь целесообразно оценивать баланс между риском ТЭО и риском кровотечений в каждом конкретном случае.

#### Оценка риска геморрагических событий

Интересно, что в новых рекомендациях мы не увидели привычной шкалы HAS-BLED. Она в тексте упоминается наравне со шкалами ORBIT и ABC, но эксперты предпочли просто указать модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечений, список которых существенно расширился (табл. 1).

Как видно из таблицы, в число факторов риска наконец-то включили анемию и тромбоцитопению/тромбоцитопатию, а также наличие у пациентов онкологических заболеваний. Биомаркеры высокого риска кровотечений напрямую имеют отношение к модной в настоящее время персонализированной медицине, но обычно не определяются в рутинной клинической практике, за исключением уровня креатинина и расчета скорости клубочковой фильтрации/клиренса креатинина. В отсутствии балльной шкалы клиницистам, по-видимому, нужно будет самим определяться со степенью риска кровотечений.





# Прадакса® – лучшая защита от инсульта, которой Вы можете доверять\*1-6

Прадакса® – единственный НОАК,  
профиль безопасности которого  
подтвержден в независимом  
исследовании FDA (>134 000  
пациентов)<sup>2</sup>

Прадакса® 150 мг – единственный  
НОАК, превзошедший варфарин  
в снижении риска ишемического  
инсульта<sup>1</sup>

\*Снижение риска ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий.  
НОАК – новый оральный антикоагулянт

FDA – Food and Drug Administration – Управление по контролю за продуктами и лекарствами  
Министерства здравоохранения США

## «У меня много планов. Инсульт в них не входит»

**Литература:**  
1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139-1151; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875-1876. 2. Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061. 3. Seeger JD et al. Presented at AHA 2014; Villines TC et al. Presented at AHA 2014. 4. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:650-656. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.031. 5. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:329-336. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.005. 6. Eizekowitz M. et al. Presentation # 10684 at AHA Scientific sessions; 16-20 Nov 2013; Dallas; available at <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?mID=3281&Key=dddc9ce-d16b-467b-8a5f-f368928f645&Key=c2d1f570-0c15-4fb3-a538-e0b82ef8f310>

**Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® (Pradaxa®)**

Регистрационный номер: ЛСР-007065/09 (для дозировки 75 мг и 110 мг); ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). МНН: дабигатрана этексилат. Лекарственная форма: капсулы. Состав: одна капсула содержит 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. Показания: профилактика венозных тромбоэмболий у пациентов после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Противопоказания: известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана 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; существующий риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутримозговое кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрипозвоночные или внутричерепные сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагу-

лянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, дальтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременное назначение кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедарона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). Способ применения и дозы: капсулы следует принимать внутрь 1 или 2 раза в день (в зависимости от показаний) независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. Особые указания при изъятии капсул из блистера: оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу. Побочное действие: побочные эффекты, выявленные при применении препарата с целью профилактики ВТЭ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Часто (от 1/100 до 1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота,

нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, гематурия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания: риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА 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 недоступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. Условия хранения: в сухом месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

150 мг 2 раза в день

**Прадакса®**  
дабигатрана этексилат

Защита от инсульта, подтвержденная практикой<sup>1-6</sup>



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



Таблица 2

## Схемы антитромботической терапии у пациентов с ФП после ОКС или ЧКВ (установки стента)

	Тройная терапия: АСК (75-100 мг) + клопидогрел (75 мг) + антикоагулянт	Двойная терапия: АСК (75-100 мг) или клопидогрел (75 мг) + антикоагулянт	Монотерапия пероральным антикоагулянтом
ОКС; низкий риск кровотечений	1-6 месяцев (IIa; B)	7-12 месяцев (IIa; C)	Через год и пожизненно (IB)
ОКС; высокий риск кровотечений	1 месяц (IIa; B)	2-12 месяцев (IIa; C)	Через год и пожизненно (IB)
ОКС после ЧКВ; низкий риск кровотечений	1 месяц (IIa; B)	2-12 месяцев (IIa; C)	Через год и пожизненно (IB)
ОКС после ЧКВ; высокий риск кровотечений	1 месяц (IIa; B)	2-6 месяцев (IIa; C)	Через полгода и пожизненно (IB)

**Вторичная профилактика инсульта**

То, о чем долгое время говорили “за кадром”, оказалось узаконенным в тексте новых рекомендаций. Речь идет о возобновлении антикоагулянтной терапии после перенесенного инсульта — о “законе Динера” (1-3-6-12), разработанном Хансом-Кристофом Динером (Эссен, Германия).

Теперь после исключения геморрагического инсульта по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии у пациентов с ФП рекомендуется возобновить терапию антикоагулянтами:

— на 1-й день после перенесенного события при транзиторной ишемической атаке;

— на 3-й день после перенесенного события при малом инсульте (<8 баллов по шкале NIHSS);

— на 6-й день после перенесенного события при инсульте средней тяжести (8-15 баллов по шкале NIHSS);

— на 12-й день после перенесенного события при тяжелом инсульте (16 и более баллов по шкале NIHSS).

При этом у пациентов с инсультом средней тяжести и тяжелым инсультом перед началом антикоагулянтной терапии рекомендована повторная нейровизуализация для исключения геморрагической трансформации очага поражения.

После перенесенного геморрагического инсульта на фоне приема пероральных антикоагулянтов в анамнезе рассматриваются следующие варианты:

— терапия пероральными антикоагулянтами не проводится при большом числе факторов риска повторных геморрагических событий (такие как пожилой возраст, кровотечения на адекватных дозах антикоагулянтов в анамнезе, плохо контролируемая артериальная гипертензия (АГ), злоупотребление алкоголем, более 10 эпизодов малых кровотечений, необходимость обязательного назначения антиагрегантной терапии после ОКС и др.);

— в качестве альтернативы (с уровнем доказанности Ib, класс — C) обсуждается установка окклюдера в ушко левого предсердия;

— во всех других случаях рекомендуется возобновление приема антикоагулянтов (выбор с наименьшим риском повторных геморрагических событий) через 4-8 недель (уровень доказанности — Ib, класс — B).

**Антитромботическая терапия у пациентов с ФП после ОКС или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ)**

В очередной раз скорректировались сроки многокомпонентной антитромботической терапии у пациентов с ФП и ОКС или ЧКВ. С разным уровнем доказанности и в разных клинических ситуациях рекомендуются подходы, описанные в таблице 2.

Из нововведений мы можем отметить всего 1 месяц тройной антитромботической терапии у пациентов с ФП после планового стентирования и переход на монотерапию пероральным антикоагулянтом через полгода после планового стентирования у пациентов с высоким риском кровотечений.

**Реальная клиническая практика**

В 2016г несколько публикаций по опыту применения пероральных антикоагулянтов в реальной клинической практике продолжают суммировать мировой опыт использования антагонистов витамина К и ППОАК.

Публикации данных, полученных в ходе реализации так называемого “Датского регистра”, известны уже в течение несколько лет. Gorst-Rasmussen A, et al. [2] представили результаты по сравнительной эффективности и безопасности терапии дабигатраном (n=8908), ривароксабаном (n=2405) и варфарином (n=11045) за 2012-2014гг у пациентов с ФП. Результаты касались обеих доз дабигатрана 150 и 110 мг 2 раза/сут. и обеих доз ривароксабана 20 и 15 мг 1 раз/сут., используемых для профилактики ТЭО в данной когорте пациентов.

Ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз/сут. продемонстрировал аналогичную эффективность, что варфарин и дабигатран 150 мг 2 раза/сут., в отношении инсультов и системных эмболий. По риску общей смертности ривароксабан в этой дозе был сопоставим

с варфарином, но оказался на 52% хуже дабигатрана в максимальной дозе. Позиция основной терапевтической дозы ривароксабана также была не очень удачной и по числу больших кровотечений: аналогичный результат с варфарином; хуже, чем на максимальной дозе дабигатрана, на 81% (!). Ривароксабан в дозе 15 мг 1 раз/сут. продемонстрировал аналогичное со сниженной дозой дабигатрана (110 мг 2 раза/сут.) влияние на частоту инсультов и системных эмболий, но оказался на 52% лучше варфарина. Число кровотечений на ривароксабана 15 мг х 1, дабигатране 110 мг х 2 и варфарине было сопоставимым, а вот общая смертность на ривароксабана вновь оказалась хуже, чем на дабигатране 110 мг х 2 раза в сутки на 43% и чем на варфарине на 47%. Таким образом, в реальной клинической практике ривароксабан у пациентов с фибрилляцией предсердий в Датском регистре продемонстрировал себя не лучшим образом, ухудшая прогноз в сравнении с пациентами, получавшими обе дозы дабигатрана. В данном анализе различия между исходными характеристиками были устранены, т.е. сравниваемые группы были сопоставимы, однако авторы, учитывая тот факт, что в данной популяции больных ривароксабан чаще назначался более возрастным и тяжелым с точки зрения сопутствующих заболеваний пациентам, предостерегают от однозначных трактовок результатов исследования.

Аналогичным образом изучались различные антикоагулянты (варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан) по данным огромной базы данных США Truven MarketScan (2012–2014гг), в результате чего в анализ безопасности терапии пероральными антикоагулянтами были включены 46 803 пациента с ФП неклапанной этиологии: 17 801 из них — на ривароксабана, 15 461 — на варфарине, 7 438 — на апиксабана и 4 661 — на дабигатране [3]. По сравнению с пациентами, получавшими варфарин, у пациентов на дабигатране (на 31%) и на апиксабана (на 47%) достоверно реже регистрировались большие кровотечения (для дабигатрана — HR: 0,69; 95% CI: 0,50–0,96; для апиксабана — HR: 0,53; 95% CI: 0,39–0,71). Пациенты, получавшие терапию ривароксабаном, имели одинаковый риск кровотечений в сравнении с варфарином (HR: 0,98; 95% CI: 0,83–1,17). Таким образом, ривароксабан и в данном исследовании продемонстрировал не лучший профиль безопасности у пациентов с ФП неклапанной этиологии.

Еще одна база данных была опубликована в середине этого года — Medicare, которая была проанализирована с 2010 по 2013гг [4]. В результате, для итогового анализа были отобраны 7322 пациента на дабигатране 150 мг 2 раза/сут., 5799 пациентов на ривароксабана 20 мг 1 раз/сут., 1818 пациентов на дабигатране 75 мг 2 раза/сут. (доза 110 мг в США отсутствует на рынке) и 2568 — на ривароксабана 15 мг 1 раз/сут. В анализ включались пациенты с раз-

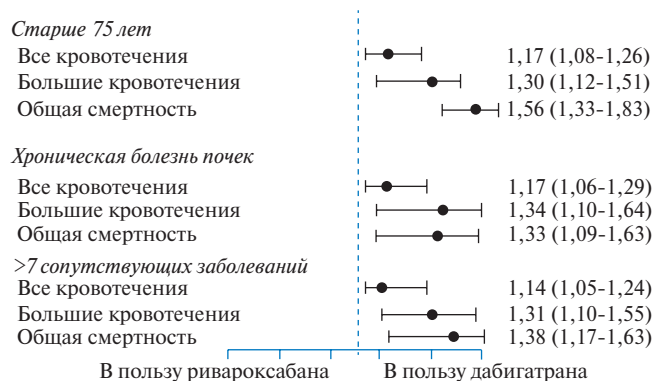


Рис. 1. Сравнение безопасности ривароксабана 20 мг и дабигатрана 150 мг в реальной клинической практике (адаптировано из [4]).

нообразной сопутствующей патологией, включая хроническую болезнь почек.

Частота инсульта у пациентов на дабигатране 150 мг х 2 и ривароксабана 20 мг х 1 (HR 1,05; 95% CI 0,97–1,13) и между дабигатраном 75<sup>1</sup> мг х 2 и ривароксабаном 15 мг х 1 (HR 1,05; 95% CI 0,94–1,18) была сопоставимой, что свидетельствовало в пользу одинаковой эффективности препаратов. Однако уже в третьей подряд публикации за 2016г на ривароксабана 20 мг х 1 в сравнении с дабигатраном 150 мг х 2 была отмечена большая частота больших кровотечений (HR 1,32; 95% CI 1,17–1,50), а также было зафиксировано большее число системных эмболий (HR 1,28; 95% CI 1,14–1,44) и была выше общая смертность (HR 1,36; 95% CI 1,19–1,56). Авторы отметили, что данное исследование продемонстрировало преимущество дабигатрана над ривароксабаном по безопасности, подтвердив их одинаковую эффективность как представителей класса ППОАК (рис. 1).

Наконец, совсем недавняя публикация в журнале JAMA вновь выявила те же тенденции по сравнительной безопасности препаратов [5]. Graham, et al. обратились к базе Medicare, но уже за обновленный период времени (с 2011 по 2014гг) и включили в анализ 52 240 пациентов на дабигатране и 66 651 — на ривароксабана, что важно отметить, **в возрасте старше 65 лет**. То есть, речь шла о достаточно уязвимой группе пациентов, которые имеют риски серьезных геморрагических событий. Неравномерность когорт пациентов в группах, получающих разные препараты, в ходе статистического анализа была сбалансирована для возможности проведения соответствующих сопоставлений. Итоговые результаты проведенной работы представлены в таблице 3.

Таким образом, еще один анализ продемонстрировал лучший профиль безопасности дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. над ривароксабаном 20 мг 1 раз/сут., сопровождающийся **меньшим числом** вну-

<sup>1</sup> Дозировка 75 мг в РФ для профилактики инсульта и системных эмболий при ФП не используется.

Таблица 3

Исходы у пациентов с ФП старше 65 лет на терапии дабигатраном и ривароксабаном (данные базы Medicare; адаптировано из [5])

Исходы	Частота событий на дабигатране (n=52 240)	Частота событий на ривароксабане (n=66 651)	Отношение шансов (скорректированное)	p
<b>Первичные конечные точки</b>				
Тромбоэмболический инсульт	150	156	0,81 (0,65-1,01)	0,07
Внутричерепное кровоизлияние	58	<b>118</b>	<b>1,65 (1,20-2,26)</b>	<b>0,002</b>
Большие экстракраниальные кровотечения	413	<b>796</b>	<b>1,48 (1,32-1,67)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Большие кровотечения из желудочно-кишечного тракта	362	<b>656</b>	<b>1,40 (1,23-1,59)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Общая смертность	346	500	1,15 (1,00-1,32)	0,51
<b>Вторичные конечные точки</b>				
Общее число госпитализаций по поводу экстракраниальных кровотечений	608	<b>1091</b>	<b>1,39 (1,25-1,53)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Инфаркт миокарда	200	223	0,88 (0,72-1,06)	0,18

тричерепных кровоизлияний (**на 65%**), больших экстракраниальных кровотечений (**на 48%**) и серьезных желудочно-кишечных кровотечений (**на 40%**). Несмотря на то, что данные реальной клинической практики, естественно, необходимо оценивать с осторожностью из-за более “грубой” обработки данных, нежели в рандомизированных клинических исследованиях, очень настораживает отсутствие хоть каких-то преимуществ у ривароксабана над дабигатраном с позиции профиля безопасности. А тенденция к меньшей общей смертности на дабигатране в сравнении с ривароксабаном ( $p=0,51$ ), которая чуть не стала статистической очевидностью, чуть было не поставила во главу угла вопрос о потенциально неблагоприятном прогнозе у пациентов с ФП старше 65 лет при длительном приеме ривароксабана.

Прямой ингибитор тромбина дабигатран является первым представителем класса прямых пероральных антикоагулянтов, который имеет обширную доказательную базу и колоссальный опыт в реальной клинической практике по всему миру. По многочисленным данным реальной клинической практики дабигатран, в сравнении с варфарином, снижает риск инсульта и системных эмболий, риск больших кровотечений и не повышает риск желудочно-кишечных кровотечений при назначении адекватных доз. Кроме того, дабигатран в настоящее время является един-

ственным ППОАК, у которого зарегистрирован хорошо зарекомендовавший себя антидот — идаруцизумаб (в РФ официально пока отсутствует).

Несмотря на существующие различия по эффективности и безопасности среди препаратов класса прямых пероральных антикоагулянтов, продемонстрированных в регистрах и наблюдательных исследованиях, в настоящих, обновленных рекомендациях 2016г мы не найдем персонализированного подхода к назначению данной группы лекарственных средств, что, вероятно, обусловлено маркетинговой политикой выпускающих препараты фармацевтических компаний. В отсутствии больших рандомизированных клинических исследований с прямым сопоставлением их антикоагулянтного действия и частоты развития геморрагических событий, маловероятно выявление лидера как по безопасности, так и по эффективности. Однако сбор информации продолжается, и, возможно, уже в следующей версии рекомендаций по профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий мы найдем ответы на интересующие нас вопросы. Год 2016 упрочил преимущества дабигатрана по безопасности в реальной клинической практике и поставил под сомнение целесообразность использования ривароксабана в качестве препарата первого ряда у пациентов с ФП для профилактики тромбоэмболических событий.

## Литература

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2016; doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Gorst-Rasmussen A, Lip GYH, Larsen TB. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. Pharmacoepid Drug Saf 2016; doi: 10.1002/pds.4034.
- Lip GYH, Keshishian A, Kamble S, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. Thromb Haemost. 2016; 19; 116 (5).
- Hernandez I, Zhang Y. Comparing Stroke and Bleeding with Rivaroxaban and Dabigatran in Atrial Fibrillation: Analysis of the US Medicare Part D Data. Am J Cardiovasc Drugs. 2016; Sep 14.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. JAMA Intern Med. 2016 Oct 3. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5954.