

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С.В. Моисеев^{1,2*}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, 1

Новые пероральные антикоагулянты, ингибирующие фактор Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) или тромбин (дабигатран), сегодня все чаще заменяют варфарин и другие не прямые антикоагулянты в профилактике инсульта у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. В рандомизированных контролируемых исследованиях они превосходили варфарин по некоторым показателям эффективности или безопасности, однако опыт их изучения в обычной клинической практике ограничен. Необходимость в проспективных наблюдательных исследованиях в «реальной жизни» диктуется тем, что условия проведения рандомизированных клинических исследований отличаются от обычной практики, что может способствовать повышению эффективности и безопасности лечения, в том числе за счет жестких критериев отбора пациентов, регулярных визитов, постоянного мониторингирования безопасности и т.п. В обзорной статье приведены результаты проспективного наблюдательного исследования XANTUS, а также ретроспективных когортных исследований, в которых были показаны сходные результаты лечения новыми пероральными антикоагулянтами в рандомизированных клинических исследованиях и в обычной клинической практике.

Ключевые слова. Фибрилляция предсердий, инсульт, новые пероральные антикоагулянты, ривароксабан, дабигатран.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):220-226

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-220-226>

The efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in clinical practice

S.V. Moiseev^{1,2*}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

² M.V. Lomonosov Moscow State University. Leninskie Gory 1, Moscow, 119991 Russia

New oral anticoagulants that inhibit factor Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) or thrombin (dabigatran), today are increasingly replacing warfarin and other indirect anticoagulants in preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. They were superior to warfarin for some indicators of efficacy and safety in randomized controlled trials. However, the experience of their study in real clinical practice is limited. The need in prospective, observational studies is dictated by the fact that usual practice differs from the conditions of the randomized clinical trials that may improve the efficiency and safety of the treatment, including the expense of strict criteria for patient selection, regular visits, constant safety monitoring and etc. The results of prospective observational XANTUS study and retrospective cohort studies that shown similar results of treatment with new oral anticoagulants in randomized clinical trials and routine clinical practice are presented in the review.

Keywords: atrial fibrillation, stroke, a new oral anticoagulant, rivaroxaban, dabigatran.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):220-226

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-220-226>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): avt420034@gmail.com

Введение

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в европейских странах составляет около 2% и продолжает увеличиваться [1]. ФП примерно в 5 раз увеличивает риск инсульта, который у таких пациентов характеризуется более тяжелым течением и более выраженной инвалидизацией, чаще рецидивирует и приводит к смерти [2]. Риск тромбоэмболических осложнений повышается при любых формах ФП, в том числе пароксизмальной [3], поэтому при оценке необходимости в профилактике ишемического инсульта и системных эмболий следует учитывать не особенности течения ФП (длительность, число и тяжесть приступов, наличие постоянной аритмии и т.п.), а факторы риска

тромбоэмболических осложнений, которые оценивают с помощью индекса CHA₂DS₂-VASc [4]. Если значение индекса составляет 1 или более, т.е. при наличии хотя бы одного фактора риска, такого как пожилой возраст (≥65 лет), артериальная гипертензия, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе и др., показано лечение антикоагулянтами, которые по эффективности достоверно превосходили антитромбоцитарные средства [5]. Альтернативой варфарину и другим непрямым антикоагулянтам у больных с неклапанной ФП могут быть прямые пероральные ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) или тромбина (дабигатран), которые оказывают более предсказуемое и стабильное антикоагулянтное действие, применяются в стандартных дозах, не требуют регулярного мониторингирования международного нормализованного отношения (МНО) и реже взаимодействуют с другими лекарственными средствами [6]. По данным регистра GLORIA-AF сегодня частота применения новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с впервые

Сведения об авторе:

Моисеев Сергей Валентинович – д.м.н., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, профессор кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

выявленной ФП в странах Европы и США превысила частоту назначения антагонистов витамина К [7]. Увеличение частоты применения новых пероральных антикоагулянтов отмечается и в других странах, в том числе в России [8].

Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов в профилактике ишемического инсульта и других тромбоэмболических осложнений у больных с ФП установлены в нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (ROCKET-AF, RE-LY, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48). Условия проведения таких исследований отличаются от обычной практики, что может способствовать повышению эффективности и безопасности лечения, в том числе за счет жестких критериев отбора пациентов, регулярных визитов, обеспечивающих более высокую приверженность, постоянного мониторингирования безопасности и т.п. В связи с этим важное значение для изучения любых лекарственных средств имеют проспективные наблюдательные исследования, которые проводятся в «реальной жизни» и позволяют дополнить данные, полученные в контролируемых исследованиях.

Послерегистрационные исследования новых пероральных антикоагулянтов

Ривароксабан

Эффективность и безопасность ривароксабана, ингибирующего фактор Ха, в дозе 20 мг/д в профилактике ишемического инсульта и системных тромбоэмболий были установлены в исследовании ROCKET-AF у 14264 больных с ФП и средним индексом CHADS₂, равным 3,5 [9-11]. В выборке пациентов, выполнивших протокол, лечение ривароксабаном по сравнению с варфарином привело к снижению риска развития инсульта и си-

стемных эмболий на 21%. Частота больших и клинически значимых небольших кровотечений была сопоставимой в двух группах, однако лечение ривароксабаном сопровождалось снижением риска смертельных и жизнеугрожающих геморрагических осложнений.

Результаты применения ривароксабана у больных с неклапанной ФП в обычной клинической практике изучали в международном проспективном наблюдательном исследовании XANTUS [12]. Необходимо подчеркнуть, что исследование было проспективным, что позволяло снизить риск ошибок, которые возможны при ретроспективном анализе. В исследование, проводившееся в разных странах мира, включая Россию, были включены 6784 больных с ФП, которым назначали ривароксабан. Средняя длительность наблюдения составила 329 дней. У 78,7% ривароксабан применяли в дозе 20 мг/д, у 20,8% – в дозе 15 мг/д (в этой дозе препарат рекомендуют назначать пациентам с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин, что примерно соответствует III стадии хронической болезни почек). Средний индекс CHADS₂ равнялся 2,0, т.е. был ниже, чем в исследовании ROCKET-AF, а доля пациентов с тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе – 19,0% против 55% в исследовании ROCKET-AF. Однако риск развития ишемического инсульта и системных тромбоэмболий в исследовании XANTUS был сопоставимым с таковым в исследованиях дабигатрана (RE-LY) и апиксабана (ARISTOTLE) [13, 14]. Более трети больных были в возрасте старше 75 лет. Многие из них страдали артериальной гипертензией (74,7%), сахарным диабетом (19,6%) и застойной сердечной недостаточностью (18,6%). Доля больных с пароксизмальной ФП (40,6%) и персистирующей или постоянной ФП (40,7%) была практически одинаковой.

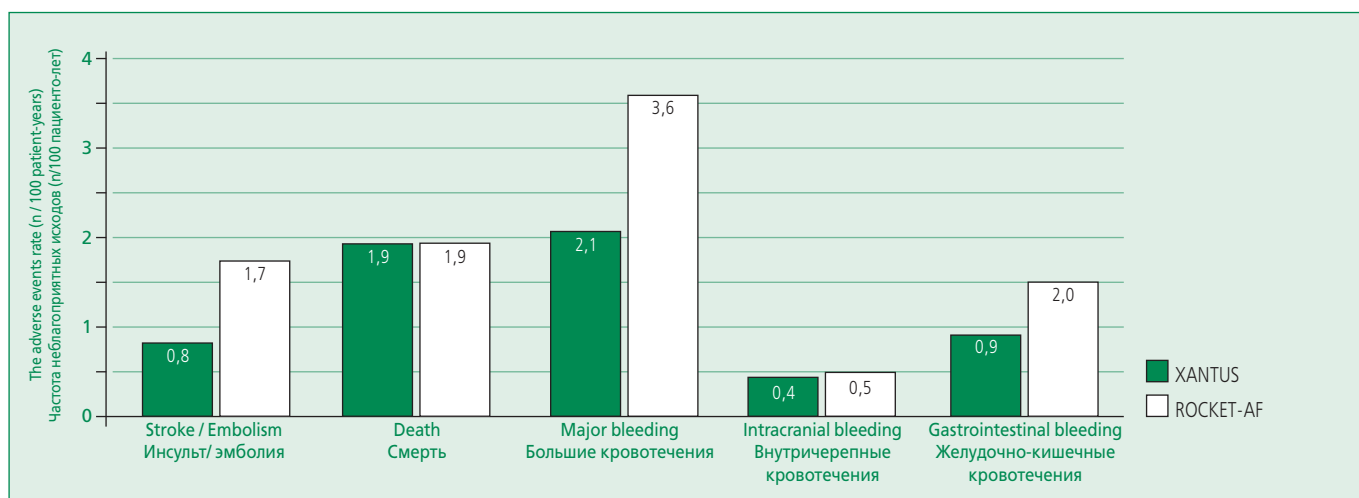


Figure 1. The adverse events rate (per 100 patient-years) in the treatment by rivaroxaban in XANTUS and ROCKET-AF study
Рисунок 1. Частота неблагоприятных исходов (на 100 пациенто-лет) при лечении ривароксабаном в исследованиях XANTUS и ROCKET-AF

XANTUS - the study in real clinical practice; ROCKET-AF - randomized clinical trial

XANTUS – исследование в реальной клинической практике; ROCKET-AF – рандомизированное клиническое исследование

Table 1. The bleeding rate in XANTUS study

Таблица 1. Частота кровотечений в исследовании XANTUS

Параметр	n (%)	% в год (95% ДИ)
Большие кровотечения	128 (1,9)	2,1 (1,8–2,5)
• смертельные	12 (0,2)	0,2 (0,1–0,3)
• жизненно важные органы	43 (0,6)	0,7 (0,5–0,9)
• внутричерепные	26 (0,4)	0,4 (0,3–0,6)
• желудочно-кишечные	52 (0,8)	0,9 (0,6–1,1)
• снижение Hb $\geq$ 2 г/дл	52 (0,8)	0,9 (0,6–1,1)
• трансфузия $\geq$ 2 ед эритроцитной массы или цельной крови	53 (0,8)	0,9 (0,6–1,1)
Малые кровотечения	878 (12,9)	15,4 (14,4–16,5)
ДИ – доверительный интервал		

Частота инсульта в исследовании XANTUS была низкой – 0,7% (против 1,7 на 100 пациенто-лет в исследовании ROCKET-AF). Сходные результаты были получены при анализе частоты других тромбоэмболических осложнений и смертности от любых причин (рис. 1). Частота больших кровотечений, в том числе желудочно-кишечных, в исследовании XANTUS была ниже (2,1 и 0,9 на 100 пациенто-лет, соответственно), чем в исследовании ROCKET-AF (3,6 и 2,0 на 100 пациенто-лет). В то же время частота смертельных кровотечений, кровотечений из жизненно-важных органов и внутричерепных кровотечений в двух исследованиях существенно не отличалась (0,2-0,7 и 0,2-0,8 на 100 пациенто-лет, соответственно) (табл. 1). У 96% больных на фоне лечения ривароксабаном не было зарегистрировано ни одного из таких исходов, как смерть от любых причин, большие кровотечения, инсульт/системная эмболия.

Исследование XANTUS было открытым и неконтролируемым, поэтому оно не предполагало изучение эффективности ривароксабана. Фактической целью было оценить, насколько результаты изучения перорального антикоагулянта в рандомизированном сравнительном исследовании могут быть воспроизведены в клинической практике. Частота ишемического инсульта и кровотечений в исследовании XANTUS была низкой, что подтверждает эффективность и безопасность ривароксабана у больных с ФП, получающих этот препарат в «реальной жизни». Доводом в пользу безопасности препарата может служить и редкость применения специальных препаратов для остановки кровотечения (всего 6 пациентов). Отсутствие специфических антидотов (в настоящее время они изучаются в клинических исследованиях) относят к недостаткам новых пероральных антикоагулянтов, однако результаты исследования XANTUS показали, что необходимость в применении подобных средств в клинической практике отмечается редко. Действие новых пероральных антикоагулянтов прекращается в течение суток, поэтому для нейтрализа-

ции действия антикоагулянта достаточно просто прекратить его прием.

Приверженность к лечению ривароксабаном в обычной клинической практике была высокой. Через 1 год терапии этим препаратом продолжали около 80% больных. При этом три четверти пациентов, включенных в исследование, были «очень удовлетворены» или «удовлетворены» назначенным препаратом. В других крупных исследованиях, проводившихся в клинической практике в разных странах (Канада, США и Австралия), частота прекращения терапии варфарином у больных с ФП в течение 1 года составляла от 32% до 74% [15–18]. Причинами более высокой приверженности к лечению ривароксабаном могут быть не только известные преимущества новых пероральных антикоагулянтов перед варфарином, в частности, отсутствие необходимости в титровании дозы и мониторинговании МНО, но и удобная схема применения (1 р/д) [19]. В пользу этого свидетельствуют результаты опроса более 1000 больных с ФП в нескольких европейских странах. Около 60% респондентов сообщили, что они хотели бы отказаться от мониторингования МНО, 55% – положительно оценили отсутствие необходимости в подборе дозы новых пероральных антикоагулянтов, а 81% – отдали предпочтение приему препарата 1 р/д [20]. Coleman C. и соавт. [21] при регрессионном мета-анализе 29 исследований показали, что при применении сердечно-сосудистых препаратов 2 или 3 р/д приверженность к лечению была значительно ниже ($p < 0,01$), чем при их приеме 1 р/д.

Сходные данные были получены и при анализе применения новых пероральных антикоагулянтов. Например, McHorney C. и соавт. оценивали приверженность к лечению ривароксабаном, дабигатраном и апиксабаном на основании аптечной базы данных более чем у 21000 пациентов [22]. В течение более 300 дней доля пациентов, у которых приверженность к антикоагулянтной терапии составляла $>80\%$, в группе ривароксабана была достоверно выше, чем в двух других группах ($p < 0,001$).

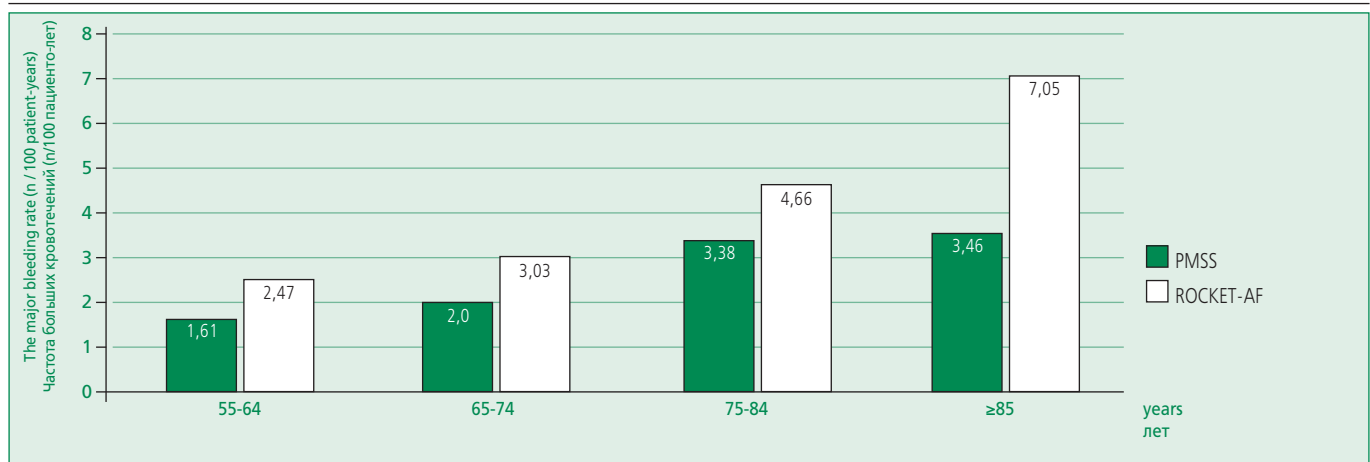


Figure 2. The major bleeding rate for rivaroxaban treatment in different age groups of patients with AF in the PMSS and ROCKET-AF study

Рисунок 2. Частота больших кровотечений при лечении ривароксабаном в различных возрастных группах больных с ФП в исследованиях PMSS и ROCKET-AF

Высокую приверженность к лечению ривароксабаном подтверждают результаты анализа дрезденского регистра, в который были включены 1204 пациента с неклапанной ФП [23]. Частота отмены препарата в течение первого года составила около 15%. Как и в исследовании XANTUS, частота инсульта, транзиторных ишемических атак (ТИА) и системных эмболий в этом регистре была низкой (1,7 на 100 пациенто-лет), причем у больных, получавших ривароксабан в дозе 20 мг/д, она была ниже (1,25 на 100 пациенто-лет), чем у пациентов, которым препарат назначали в дозе 15 мг/д (2,7 на 100 пациенто-лет) [24]. Последний результат, скорее всего, связан не с меньшей эффективностью более низкой дозы ривароксабана, а с более высоким риском развития инсульта и системных эмболий у пациентов, которым препарат назначали в дозе 15 мг/д. Среди них значительную долю составляли больные с нарушением функции почек, хотя следует отметить, что врачи при выборе более низкой дозы учитывали и другие факторы, в частности старческий возраст и наличие сопутствующих заболеваний, что не соответствует инструкции по применению ривароксабана. Частота больших кровотечений составила 3,0 на 100 пациенто-лет и была ниже, чем в исследовании ROCKET AF. Таким образом, результаты регистра подтвердили, что безопасность ривароксабана в обычной клинической практике не ухудшалась по сравнению с таковой в контролируемом рандомизированном исследовании.

С. Тамайо и соавт. в 5-летнем наблюдательном постмаркетинговом исследовании (PMSS) изучали безопасность ривароксабана на основании медицинской базы данных Министерства обороны США [25]. Большие кровотечения наблюдались у 478 из 27467 больных с неклапанной ФП, получавших ривароксабан (2,86 на 100 пациенто-лет). Пациенты с большими кровотечениями были старше и чаще страдали сопут-

ствующими заболеваниями, в том числе артериальной гипертензией, коронарной болезнью сердца, сердечной недостаточностью и заболеванием почек. Чаще всего развивались большие кровотечения из желудочно-кишечного тракта (423/478; 88%), реже – внутричерепное кровотечение (36/478; 7,5%). Однако частота смертельных кровотечений была низкой (0,08 на 100 пациенто-лет), а средний возраст умерших пациентов составил 82,4 года. Частота больших кровотечений в постмаркетинговом исследовании, как и в исследовании XANTUS, была ниже, чем в исследовании ROCKET-AF, причем эта тенденция проявлялась во всех возрастных группах (рис. 2).

Дабигатран

Эффективность и безопасность дабигатрана, ингибирующего тромбин, в профилактике ишемического инсульта изучались в исследовании RE-LY у 18113 пациентов с неклапанной ФП [13]. В течение 2 лет (медиана) частота инсульта (ишемического или геморрагического) и системных тромбоэмболий при лечении дабигатраном в дозе 150 мг 2 р/д снизилась на 34% по сравнению с варфарином ($p < 0,001$), а при применении дабигатрана в дозе 110 мг 2 р/д была сопоставимой с таковой в группе варфарина. Применение дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/д привело к значимому снижению частоты геморрагического ($p < 0,001$) и ишемического ($p = 0,03$) инсульта, в то время как при назначении препарата в меньшей дозе было отмечено статистически значимое снижение риска внутричерепных кровотечений ($p < 0,001$).

В последние 2 года опубликованы результаты нескольких крупных исследований, в которых изучали эффективность и безопасность дабигатрана в клинической практике. В один из анализов датского регистра были включены 2398 пациентов с ФП и инсуль-

Table 2. The adjusted risk of thromboembolic events and bleeding in the treatment of dabigatran at doses of 110 and 150 mg twice daily compared to warfarin [adapted on 27]

Таблица 2. Скорректированный риск развития тромбоэмболических осложнений и кровотечений при лечении дабигатраном в дозах 110 и 150 мг 2 р/д по сравнению с варфарином [адаптировано по 27]

Группа	Препарат сравнения	ОШ (95% ДИ)
Тромбоэмболии		
Все пациенты	Дабигатран 110 мг 2 р/д	2,92 (1,68-5,07)
	Дабигатран 150 мг 2 р/д	3,79 (2,19-5,59)
Получавшие АВК	Дабигатран 110 мг 2 р/д	3,52 (1,40-8,84)
	Дабигатран 150 мг 2 р/д	5,79 (1,81-18,56)
Без АВК	Дабигатран 110 мг 2 р/д	0,95 (0,47-1,91)
	Дабигатран 150 мг 2 р/д	1,14 (0,60-2,16)
Кровотечения		
Все пациенты	Дабигатран 110 мг 2 р/д	2,29 (1,77-2,98)
	Дабигатран 150 мг 2 р/д	1,01 (0,60-1,68)
Получавшие АВК	Дабигатран 110 мг 2 р/д	3,30 (2,40-4,53)
	Дабигатран 150 мг 2 р/д	1,11 (0,46-2,67)
Без АВК	Дабигатран 110 мг 2 р/д	1,13 (0,69-1,85)
	Дабигатран 150 мг 2 р/д	0,79 (0,41-1,54)
АВК – антагонисты витамина К; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал		

том/ТИА в анамнезе, которые начали лечение дабигатраном в дозах 110 или 150 мг 2 р/д [26]. Пациентов наблюдали в течение в среднем около года. В выборке пациентов, которых переводили на лечение дабигатраном с варфарина, выявили увеличение риска инсульта/ТИА при применении дабигатрана в дозах 110 и 150 мг 2 р/д по сравнению с таковым при продолжении терапии варфарином (в 1,99 и 2,34 раза, соответственно). В то же время в выборке пациентов, которые впервые начали лечение дабигатраном или варфарином, частота инсульта/ТИА достоверно не отличалась между двумя группами.

В другом анализе датского регистра были сопоставлены результаты применения дабигатрана в дозах 110 и 150 мг 2 р/д и антагонистов витамина К у 1612, 1114 и 49640 пациентов с ФП, соответственно [27]. Как и в предыдущем исследовании, пациентов стратифицировали с учетом предыдущего опыта применения антагонистов витамина К. В выборке больных, которые ранее получали антагонисты витамина К, риск тромбоэмболий при лечении дабигатраном в дозах 110 и 150 мг 2 р/д был выше, чем в группе сравнения [отношение шансов (ОШ) 3,52; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,40-8,84 и 5,79; 95% ДИ 1,81-18,56, соответственно; рис. 3]. В то же время у больных, которые впервые начали прием антикоагулянтов, риск тромбоэмболических осложнений был сходным в трех группах. Риск кровотечений увеличился только при лечении дабигатраном в дозе 110 мг 2 р/д у больных, которые ранее получали антагонисты витамина К. Таким образом, в двух когортных исследованиях переход с антагонистов витамина К на дабигатран у больных, пе-

ренесших инсульт/ТИА, ассоциировался с увеличением риска тромбоэмболических осложнений и кровотечений. Причина этих неожиданных результатов неясна. Тем не менее, авторы рекомендовали соблюдать осторожность при замене антагонистов витамина К на дабигатран у больных с ФП.

В США ретроспективно анализировали частоту неблагоприятных исходов при лечении дабигатраном или варфарином у 134414 пожилых пациентов с ФП (37587 пациенто-лет наблюдения), получавших медицинскую помощь в рамках программы Medicare [28]. При лечении дабигатраном по сравнению с варфарином было выявлено снижение риска развития ишемического инсульта (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,67-0,96), внутричерепного кровотечения (ОШ 0,34; 95% ДИ 0,26-0,46) и смерти (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,77-0,96). Риск острого инфаркта миокарда достоверно не отличался между двумя группами, в то время как риск развития большого желудочно-кишечного кровотечения при лечении дабигатраном увеличился на 28% (ОШ 1,28; 95% ДИ 1,14-1,44). Выявленные различия были более выраженными при применении дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/д, в то время как при лечении препаратом в дозе 75 мг 2 р/д риск неблагоприятных исходов был сопоставимым с таковым в группе варфарина (за исключением снижения риска внутричерепного кровотечения при лечении дабигатраном). Таким образом, это исследование не подтвердило более высокий риск развития инфаркта миокарда по сравнению с таковым при лечении варфарином, который был ранее продемонстрирован в двойном слепом, рандомизированном

исследовании RE-LY и некоторыми авторами считается свойственным всем ингибиторам тромбина [29]. Однако проведенное исследование было ретроспективным, что повышает вероятность системной ошибки. Следует также отметить, что примерно половине больных в каждой группе был выписан всего один рецепт на антикоагулянт, т.е. многие пациенты продолжали антикоагулянтную терапию в течение относительно короткого срока, а у части больных доза дабигатрана составляла 75 мг 2 р/д, которая не зарегистрирована в Европе и России для профилактики ишемического инсульта у пациентов с ФП.

В другом когортном ретроспективном исследовании сравнивали риск кровотечений при лечении дабигатраном (n=1302) и варфарином (n=8102) у больных с ФП, начавших антикоагулянтную терапию в течение 60 дней после установления диагноза [30]. Лечение дабигатраном ассоциировалось с более высоким риском любых кровотечений (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,20-1,41), больших кровотечений (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,36-1,83) и желудочно-кишечных кровотечений (ОШ 1,85; 95% ДИ 1,64-2,07) по сравнению с варфарином, однако риск внутримозговых кровотечений был достоверно ниже в группе дабигатрана (ОШ 0,32; 95% ДИ 0,20-0,50). Увеличение риска больших кровотечений и желудочно-кишечных кровотечений было выявлено во всех подгруппах пациентов, особенно у больных с хронической болезнью почек. В последней группе следует осторожно применять любые антикоагулянты, учитывая более высокий риск не только тромбоэмболических осложнений, но и кровотечений [31].

Chang H. и соавт. изучали частоту желудочно-кишечных кровотечений в ретроспективном когортном исследовании при лечении варфарином (n=39607), ривароксабаном (n=1649) и дабигатраном (n=4907) [32]. Пациенты группы дабигатрана были старше больных двух других групп. Частота желудочно-кишечных кровотечений была самой высокой при лечении дабигатраном и самой низкой при применении ривароксабана (9,01, 3,41 и 7,02 на 100 пациенто-лет в группах дабигатрана, ривароксабана и варфарина, соответственно). Однако при внесении поправки на различные кофакторы достоверной разницы риска желу-

дочно-кишечных кровотечений между группами не выявили. В другом ретроспективном когортном исследовании также не было отмечено существенной разницы риска желудочно-кишечных кровотечений при лечении новыми пероральными антикоагулянтами (ривароксабаном и дабигатраном) и варфарином [33].

Заклучение

Новые пероральные антикоагулянты имеют преимущества перед варфарином по эффективности и безопасности и постепенно вытесняют антагонисты витамина К в профилактике инсульта у больных с неклапанной ФП. Повышению приверженности к лечению прямыми пероральными ингибиторами факторов свертывания крови способствуют отсутствие необходимости в титровании дозы и мониторинговании МНО, и более низкий риск взаимодействия с другими препаратами по сравнению с варфарином. Результаты наблюдательных проспективных и ретроспективных когортных исследований в целом подтверждают безопасность и эффективность новых пероральных антикоагулянтов в клинической практике. Например, в проспективном исследовании XANTUS были установлены низкая частота тромбоэмболических и геморрагических осложнений при лечении ривароксабаном у больных с ФП, и высокая приверженность к антикоагулянтной терапии. Результаты ретроспективных когортных исследований дабигатрана были неоднозначными. В некоторых из них было отмечено некоторое ухудшение результатов лечения при назначении дабигатрана больным, которые ранее уже получали антагонисты витамина К. Интерпретировать эти данные следует осторожно, так как они были получены в нерандомизированных исследованиях, что не исключает возможность системной ошибки, например, связанной с отбором пациентов.

Конфликт интересов. Статья опубликована при поддержке компании «Байер», что никоим образом не повлияло на собственное мнение автора.

Disclosures. The article was published with the help of Bayer, but it did not affect the author's own opinion.

References / Литература

1. Haim M, Hoshen M, Reges O, et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001486.
2. Camm AJ, Lip GYH, 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. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
3. Yavelov IS, Moiseev SV. Antithrombotic therapy in current guidelines for the treatment of atrial fibrillation. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2011; 20 (3): 64-70. In Russian (Явельов И.С., Моисеев С.В. Анти тромботическая терапия в современных рекомендациях по лечению фибрилляции предсердий. *Клиническая Фармакология и Терапия* 2011;20(3):64-70).
4. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137(2):263-72.
5. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146(12):857-67.
6. January CT, Wann LS, Alpert JS, 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. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e1-e76.
7. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al. Antithrombotic Treatment Patterns in Patients with Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Registry, Phase II. *Am J Med* 2015;128(12):1306-13.
8. Kakkar AK, Mueller I, Bassand J-P, et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD Registry. *PLoS ONE* 2013;8(5):e63479.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91.
10. Hankey G, Patel M, Stevens S, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012;11(4):315-22.
11. Moiseyev VS, Tchelstov VV. The modern view of prevention in atrial fibrillation: study ROCK-ET AF and J-ROCKET AF. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2012; 21 (3): 32-8. In Russian (Моисеев В.С., Челызов В.В. Современный взгляд на профилактику инсульта при фибрилляции предсердий: исследования ROCK-ET AF и J-ROCKET AF. *Клиническая Фармакология и Терапия* 2012;21(3):32-8).
12. Camm AJ, Amarencu P, Haas S, et al., on behalf of the XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37(14):1145-53.
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
14. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
15. Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, et al. Persistence with therapy among patients treated with warfarin for atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2012;172:1687-9.
16. Song X, Sander SD, Varker H, Amin A. Patterns and predictors of use of warfarin and other common long-term medications in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012;12:245-53.
17. Bushnell CD, Olson DM, Zhao X, et al. Secondary preventive medication persistence and adherence 1 year after stroke. *Neurology* 2011;77:1182-90.
18. Simons LA, Ortiz M, Germanos P, Calcino G. Persistence on warfarin in patients with atrial fibrillation: experience in Australia 2006-2009. *Australian Family Physician* 2013;42(9):659-61.
19. Moiseev SV. Adherence to anticoagulant therapy: problems and solutions. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2014; 23 (4): 23-8. In Russian (Моисеев С.В. Приверженность к антикоагулянтной терапии: проблемы и пути решения. *Клиническая Фармакология и Терапия* 2014;23(4):23-8).
20. Zamorano JL, Greiner W, Sandberg A, et al. Patient preferences for chronic treatment for stroke prevention: results from the European Patients survey in Atrial Fibrillation (EUPS-AF). Annual Congress of the European Society of Cardiology, Munich, August 26th, 2012.
21. Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM, et al. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin* 2012;28(5):669-80.
22. McHorney CA, Crivera C, Laliberté F, et al. Adherence to non-VKA oral anticoagulant medications based on the pharmacy quality alliance measure. *Curr Med Res Opin* 2015; 22:1-7.
23. Beyer-Westendorf J, Förster K, Ebertz F, et al. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients—results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace* 2015;17(4):530-8.
24. Hecker J, Marten S, Keller L, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost* 2016; 115. doi.org/10.1160/TH15-10-0840.
25. Tamayo S, Peacock F, Patel M, et al. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. *Clin Cardiol* 2015;38(2):63-8.
26. Larsen TB, Rasmussen LH, Gorst-Rasmussen A, et al. Dabigatran and warfarin for secondary prevention of stroke in atrial fibrillation patients: A nationwide cohort study. *Amer J Med* 2014;127:1172-8.
27. 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:e002758.
28. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131(2):157-64.
29. Artang R, Rome E, Nielsen JD, Vidaillet HJ. Meta-analysis of randomized controlled trials on risk of myocardial infarction from the use of oral direct thrombin inhibitors. *Am J Cardiol* 2013;112(12):1973-9.
30. Hernandez I, Baik SH, Piñera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* 2015;175(1):18-24.
31. Moiseev SV, Kiyakbaev GG, Fomin VV. New oral anticoagulants in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2015; 24 (3): 5-11. In Russian (Моисеев С.В., Киякбаев Г.Г., Фомин В.В. Новые пероральные антикоагулянты в профилактике инсульта у больных с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. *Клиническая Фармакология и Терапия* 2015;24(3):5-11).
32. Chang HY, Zhou M, Tang W, et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015;350:h1585.
33. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015;350:h1857.

Поступила: 08.04.2016

Принята в печать: 11.04.2016