

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: НОВЫЕ ДАННЫЕ И НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ

М.Ю. Гиляров\*, В.А. Сулимов

Первый Московский медицинский университет им. И.М.Сеченова.

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

### Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: новые данные и новые горизонты

М.Ю. Гиляров\*, В.А. Сулимов

Первый Московский медицинский университет им. И.М.Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Освещены новые данные и перспективы антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. Рассмотрены факторы эффективности терапии варфарином, а также возможности применения новых антитромботических препаратов. Особое внимание уделено прямому ингибитору тромбина – дабигатрану. Детально обсуждены возможности и перспективы его применения у пациентов с фибрилляцией предсердий в свете представленных результатов исследования RE-LY.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, антикоагулантная терапия, варфарин, дабигатран.

РФК 2011;7(1):75-81

### Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: new data and new horizons

M.Yu. Gilyarov, V.A. Sulimov

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

New data and perspectives of antithrombotic therapy are highlighted in patients with atrial fibrillation. Factors of warfarin therapy efficacy, as well as the possibility of new antithrombotic drugs are considered. Special attention are paid to the direct thrombin inhibitors – dabigatran. Possibilities and usage prospects of dabigatran in patients with atrial fibrillation are discussed in detail in the light of new results of RE-LY trial.

**Key words:** atrial fibrillation, anticoagulation, warfarin, dabigatran.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(1):75-81

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): gilarov@rambler.ru

### Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных нарушений ритма сердца. Не являясь сама по себе (за редким исключением) аритмией, непосредственно угрожающей жизни пациента, ФП повышает смертность и инвалидизирует больных за счет сопряженных с ней осложнений, таких как сердечная недостаточность и тромбоэмболии. Среди последних наибольшее значение имеет ишемический инсульт, приводящий во многих случаях к стойкой утрате трудоспособности и способности к самообслуживанию, а зачастую и к смерти пациента. У пациентов с ФП до 75% инсультов имеют кардиоэмбolicкое происхождение. По данным многочисленных исследований, ФП существенно (до 7 раз) повышает риск развития инсульта. При этом не имеет значения, какая форма (пароксизмальная, постоянная или персистирующая) ФП имеется у пациента [1-5].

#### Сведения об авторе:

**Гиляров Михаил Юрьевич** – к.м.н., доцент кафедры профилактической и неотложной кардиологии факультета последипломного профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Сулимов Виталий Андреевич** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

### Факторы эффективности терапии варфарином

До последнего времени наиболее эффективным средством предотвращения тромбообразования в левом предсердии (ЛП) и его ушке (УЛП) были антагонисты витамина К (АВК) и в частности варфарин. По данным мета-анализа Hart R. G. (2007), варфарин на 64% эффективнее, чем плацебо, и на 38% эффективнее, чем ацетилсалicyловая кислота (АСК), снижает риск развития инсульта у пациентов с ФП [6]. Варфарин также превосходит по своей эффективности (на 40%) сочетание клопидогрела и АСК по данным исследования ACTIVE-W [7].

Несмотря на свою высокую эффективность, терапия варфарином в силу крайне вариабельной его фармакокинетики остается непростой задачей для врача. На величину эффективной дозы варфарина влияют многие факторы: особенности диеты, раса, сопутствующая лекарственная терапия (статины, амиодарон, противогрибковые и противомикробные препараты), заболевания печени и почек. Кроме того, чувствительность к варфарину сильно зависит от генетических особенностей пациента. На метаболизм варфарина существенное влияние оказывает носительство полиморфизмов в гене цитохрома и гене, кодирующем витамин К эпоксидредуктазу (VKORC-1). Так, по данным наших исследо-

ваний, величина поддерживающей дозы варфарина у обладателей «дикого» генотипа гена CYP2C9 была в 1,3 раза выше, чем при генотипе CT R144T, в 1,4 раза выше, чем при генотипе AC I359L и в 1,6 раза выше, чем у носителей обеих мутаций [8].

Носителям гетерозиготной мутации AG в гене VKORC-1 требовалась доза варфарина в 1,4 раза меньшая, а гомозиготной мутации AA – в 1,5 раза меньшая, чем обладателям «дикого» генотипа GG [9].

В силу вариабельной фармакокинетики эффективная и безопасная терапия варфарином и другими АВК возможна только при тщательном контроле степени антикоагуляции с помощью определения уровня международного нормализованного отношения (МНО). У большинства пациентов границы целевого уровня МНО составляют 2,0-3,0. Важность точного поддержания целевых значений МНО иллюстрирует тот факт, что в вышеупомянутом исследовании ACTIV-W варфарин был эффективнее комбинации АСК+клопидогрел только у тех пациентов, у которых МНО находилось в целевом диапазоне более 65% времени [10].

Поддержание оптимальных значений МНО в амбулаторных условиях является сложной проблемой даже в тех случаях, когда больные, получающие варфарин, находятся под наблюдением врачей в специальных клиниках или при проведении многоцентровых рандомизированных исследований. J. Cleland et al. (1996) при анализе результатов семи рандомизированных исследований обратили внимание на то, что у больных с ФП примерно в 1/3 случаев интенсивность антикоагулянтной терапии, судя по величине протромбинового индекса или МНО, была ниже целевой, а у 5-15% – выше [11]. E. Hylek и соавт. (1996) определили, что среди больных с неклапанной ФП, которые наблюдались в специальных клиниках, значения МНО были субтерапевтическими (<2,0) в 48% случаев, превышали терапевтический уровень – в 18% случаев. Лишь в 34% случаев значения МНО находились в терапевтических пределах (от 2,0 до 3,0) [12].

По нашим данным, в реальной клинической практике правильно принимают варфарин (с, как минимум, ежемесячным контролем МНО) лишь около 52% пациентов, среди которых МНО в целевом диапазоне было в 66% случаев.

Трудности проведения антитромботической терапии АВК заставили исследователей во многих странах искать альтернативу этим препаратам, обладающую стабильной фармакокинетикой и не требующую контроля степени антикоагуляции.

### Перспективы применения дабигатрана

Многолетнее господство варфарина было нарушено в 2009 году, когда были опубликованы результаты

исследования RE-LY, включившего более 18 000 больных. В этом исследовании сравнивались эффективность и безопасность контролируемой антитромботической терапии варфарином и ингибитором тромбина дабигатраном у пациентов с ФП, имеющих факторы риска развития инсульта.

Дабигатран является селективным конкурентным прямым ингибитором тромбина обратимого действия и назначается перорально в виде пролекарства дабигатрана этексилата. Последний после всасывания быстро превращается под действием эстераз плазмы в активный дабигатран.

Дабигатран связывается с активным сайтом молекулы тромбина гидрофобными связями, благодаря чему становится невозможным превращение фибриногена в фибрин, т.е. блокируется заключительный этап каскада коагуляции и образования тромба. Антитромботический эффект дабигатрана носит линейный дозозависимый и обратимый характер, что позволяет использовать препарат в фиксированной дозе на всем протяжении лечения и исключает потребность в рутинном лабораторном контроле терапии, что выгодно отличает его от варфарина и других АВК [13].

В целом, результаты исследования RE-LY показали, что дабигатран в дозе 150 мг дважды в сут превосходил варфарин в профилактике инсультов и системных эмболий у пациентов с ФП, при этом риск развития кровотечений при использовании обоих препаратов оказался идентичным. Дабигатран в дозе 110 мг дважды в сут был сопоставим по эффективности с варфарином, однако вызывал меньшее число геморрагических осложнений [14].

После закрытия базы данных в августе 2009 г. в ходе рутинных визитов по закрытию центров был выявлен ряд событий, соответствующих конечным точкам эффективности и безопасности (2 эмболии и 9 больших кровотечений). В дальнейшем, по согласованию с FDA, была проведена повторная проверка базы данных на предмет поиска симптомов, которые могут соответствовать конечным точкам исследования. Эти симптомы включали снижение гемоглобина более чем на 2 г/дл и другие маркеры кровотечений; появление новых патологических зубцов Q на ЭКГ; любые сообщения о слабости или других возможных проявлениях инсульта. В результате этого поиска были выявлены 1 инсульт, 1 эмболия, 4 инфаркта миокарда (ИМ), 1 ТЭЛА, 5 транзиторных ишемических атак и 69 больших кровотечений. Отдельно стоит отметить, что, хотя «немой» ИМ (определяемый, как появление нового патологического зубца Q на ЭКГ) входил в определение ИМ согласно протоколу исследования RE-LY, во время его выполнения такие случаи зарегистрированы не были. Тем не менее, анализ рутинно снятых ЭКГ позволил выявить 28 бессимптомных эпизодов появления нового патологического зубца Q в ис-

Таблица 1. Результаты исследования RE-LY с учетом новых данных

Исход	Д110 <sup>1</sup> (n=6015)	Д150 <sup>2</sup> (n=6076)	В <sup>3</sup> (n=6022)	Д110 vs В		Д150 vs В	
	n (%/год)	n (%/год)	n (%/год)	ОР <sup>4</sup> (95%ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
<b>Инсульт или системная эмболия</b>							
Опубликованные данные	182 (1,53)	134 (1,11)	199 (1,69)	0,91 (0,74-1,11)	0,34	0,66 (0,53-0,82)	<0,001
Обновленные данные	183 (1,54)	134 (1,11)	202 (1,71)	0,90 (0,74-1,10)	0,30	0,65 (0,52-0,81)	<0,001
<b>Большие кровотечения</b>							
Опубликованные данные	322 (2,71)	375 (3,11)	397 (3,36)	0,80 (0,69-0,93)	0,003	0,93 (0,81-1,07)	0,31
Обновленные данные	342 (2,87)	379 (3,32)	421 (3,57)	0,80 (0,70-0,93)	0,003	0,93 (0,81-1,07)	0,32
<b>Инфаркт миокарда</b>							
Опубликованные данные	86 (0,72)	89 (0,74)	63 (0,53)	1,35 (0,98-1,87)	0,07	1,38 (1,00-1,91)	0,048
Обновленные данные	98 (0,82)	97 (0,81)	75 (0,64)	1,29 (0,96-1,75)	0,09	1,27 (0,94-1,71)	0,12

<sup>1</sup> Д110 – дабигатран 110 мг 2 раза в сутки. <sup>2</sup> Д150 – дабигатран 150 мг 2 раза в сутки.

<sup>3</sup> В – варфарин. <sup>4</sup> ОР (95% ДИ) – относительный риск (95% доверительный интервал)

следуемых группах. Все полученные данные были включены в базу данных и в итоговом виде результаты исследования представлены в табл. 1.

Таким образом, эти дополнения не изменили основных результатов исследования, однако частота развития ИМ в группе, получавшей дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сут, перестала достоверно отличаться от та-ковой в группе пациентов, получавших варфарин [15].

Преимущество дабигатрана в отношении профилактики инсульта не зависело от возраста и от состояния почечной функции. Однако его преимущество в отношении экстракраниальных кровотечений в значительной степени снижалось с увеличением возраста пациентов [16].

При оценке эффективности дабигатрана в зависимости от степени риска развития инсульта были выделены три группы: с 0-1 баллами, с 2 баллами и с 3 и бо-лее баллами по шкале CHADS<sub>2</sub>. Частота развития инсультов и системных эмболий была в этих группах, со-ответственно, 1,05%, 1,38% и 2,38%. Дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сут по своей эффективности был не хуже варфарина во всех группах риска. В дозе 150 мг 2 раза в сут дабигатран превосходил по эффективности варфарин во всех группах, но наиболее оче-видным его преимущество было среди пациентов с вы-соким риском развития тромбоэмбологических осложнений [17].

В субанализе Diener H-C. et al. было проведено сравнение эффективности и безопасности дабигатрана и варфарина среди пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе или без таковых. У пациентов, перенесших инсульт или ТИА, не было выявлено преимущества дабигатрана в лю-бой дозировке перед варфарином в отношении про-

филактики инсультов и системных эмболий. Однако было отмечено значительное снижение частоты геморрагического инсульта: в группе, получавшей дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сут, – на 73%, а в группе, получавшей его в дозе 110 мг 2 раза в сут, – на 89% по сравнению с варфарином. Помимо этого на фоне приема меньшей дозы дабигатрана было отмечено значимое снижение сосудистой и общей смертности – на 37% и 30%, соответственно. При одинаковой эф-фективности дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сут значи-тельно реже, чем варфарин или дабигатран в высокой дозировке, вызывал большие кровотечения (2,74%; 4,15% и 4,15% в год, соответственно). Поэтому у па-циентов с инсультом или ТИА в анамнезе в качестве ан-тикоагулянтной терапии целесообразно назначать да-бигатран дозе 110 мг 2 раза в сут [18,19].

Особенно следует подчеркнуть тот факт, что в ис-следовании RE-LY часть пациентов, исходно прини-мавших варфарин, стали получать дабигатран. Даже у этих пациентов, получавших подобранную терапию вар-фарином, переход на дабигатран давал результаты, со-поставимые с результатами тех, кто не получал варфа-рин на момент включения в исследование. Основные ре-зультаты исследования как в группе пациентов, ис-ходно получавших варфарин, так и в группе без его предшествующего применения, были сопоставимы с по-пуляцией пациентов в целом (табл. 2) [20].

В исследовании RE-LY прилагались значительные уси-лия по соблюдению адекватного лабораторного конт-роля МНО у пациентов, получавших варфарин. Тем не ме-нее, доля времени нахождения пациентов в целевом диапазоне МНО, сильно различалась в зависи-мости от страны, хотя в среднем удалось удержать ее на при-емлемом уровне – 64%. В России доля времени на-

**Таблица 2. Результаты исследования RE-LY у пациентов, получавших и не получавших варфарин до включения в протокол**

Конечная точка	Д110 <sup>1</sup> , % в год	Д150 <sup>2</sup> , % в год	В <sup>3</sup> , % в год	Д110 vs В	р групп <sup>4</sup>	Д150 vs В	р групп
<b>Инсульт или системная эмболия</b>							
Без варфарина	1,76	1,26	2,08	0,29		0,003	0,56
С варфарином	1,41	1,03	1,49	0,69		0,01	
<b>Большие кровотечения</b>							
Без варфарина	3,08	3,35	3,43	0,36	0,25	0,88	0,57
С варфарином	2,76	3,29	3,65	0,002		0,25	
<b>Внутричерепные кровоизлияния</b>							
Без варфарина	0,23	0,44	0,73	0,002	0,79	0,07	0,13
С варфарином	0,22	0,26	0,78	<0,001		<0,001	
<b>Жизнеугрожающие кровотечения, инвалидизирующий инсульт и смерть</b>							
Без варфарина	6,17	5,95	6,02	0,76	0,07	0,90	0,04
С варфарином	4,50	4,20	5,37	0,01		0,001	
<b>Инфаркт миокарда</b>							
Без варфарина	0,70	0,85	0,57	0,46	0,77	0,13	0,57
С варфарином	0,75	0,68	0,55	0,14		0,33	
<b>Желудочно-кишечные кровотечения</b>							
Без варфарина	1,53	1,88	1,17	0,19	0,19	0,006	0,50
С варфарином	1,27	1,84	1,32	0,81		0,01	

<sup>1</sup>Д110 – дабигатран 110 мг 2 раза в сутки. <sup>2</sup>Д150 – дабигатран 150 мг 2 раза в сутки. <sup>3</sup>В – варфарин.

<sup>4</sup>р групп – достоверность различий между пациентами, получавшими и не получавшими варфарин до рандомизации

хождения пациентов в целевом диапазоне МНО, была существенно ниже средней – 53%, что делает результаты исследования RE-LY особенно актуальными для нашей страны (рис. 1).

Центры были разделены на квартили в зависимости от доли времени нахождения пациентов в целевом диапазоне МНО: менее 57,1%; 57,1-65,5%; 65,5-72,6% и более 72,6%. Как и в исследовании в целом, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сут превосходил варфарин в отношении профилактики инсультов; в дозе 110 мг 2 раза в сут – по частоте развития кровотечений; а в обеих дозировках – по частоте развития внутричерепных кровоизлияний независимо от тщательности контроля МНО.

В то же время, в центрах с худшим контролем МНО (время нахождения в целевом диапазоне МНО < 57,1%) в обеих группах пациентов, получавших дабигатран, достоверно была ниже как суммарная частота сердечно-сосудистых событий, так и общая смертность (табл. 3). Следует подчеркнуть, что именно к этой группе относились большинство российских центров. Из таблицы видно, что имела место тенденция к снижению общей смертности и суммарной частоты сердечно-сосудистых событий в зависимости от тщательности контроля МНО даже в группах пациентов, получавших дабигатран. Вероятно, это является следствием того, что тщательность контроля степени антикоа-

гуляции отражает общую тщательность контроля проводимой терапии и соблюдение протокола исследования [21].

Важным является вопрос безопасности проведения кардиоверсии на фоне терапии дабигатраном. В исследовании RE-LY были выполнены суммарно 1 983 кардиоверсии у 1 270 пациентов. Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) была проведена в 25,5% случаев среди пациентов, получавших дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сут; в 24,1% среди получавших его в дозе 110 мг 2 раза в сут и в 13,3% случаев среди больных, получавших варфарин. Тромбы в ЛП/УЛП были выявлены в 1,8%, 1,2% и 1,1% случаев, соответственно (различия недостоверны). Кардиоверсия была одинаково успешна (90% случаев) во всех группах. Частота развития ишемического инсульта в течение 30 дней после кардиоверсии была одинаково невелика – 0,8%, 0,3% и 0,6%, соответственно, и не различалась в зависимости от проведения ЧПЭхоКГ. Полученные данные свидетельствуют, что дабигатран может быть альтернативой варфарину в качестве средства предупреждения инсультов после кардиоверсии [22].

В конце 2010 г. был опубликован мета-анализ, сравнивающий дабигатран как с плацебо, так и с антитромботическими препаратами [23]. По данным этого непрямого сравнения дабигатран в любой дозировке был достоверно эффективнее плацебо в отно-

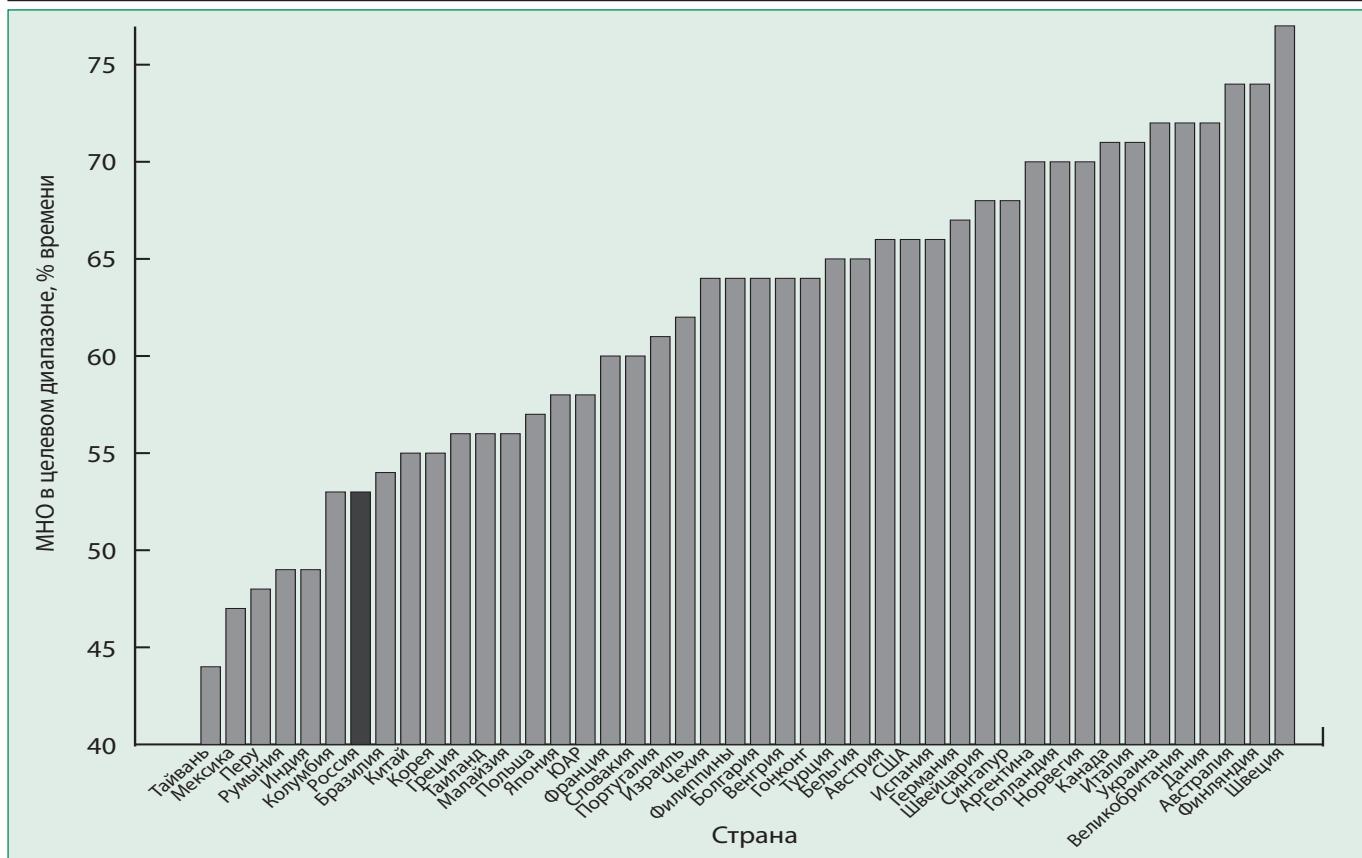


Рисунок 1. Доля времени нахождения пациентов в целевом диапазоне МНО в разных странах в ходе исследования RE-LY [21]

шении снижения риска инсульта и системных эмболий и снижения смертности и не влиял на частоту возникновения ИМ. При этом риск развития кровотечений, как экстра-, так и интракраниальных, достоверно не различался.

При непрямом сравнении с АСК дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сут был ожидаемо эффективнее в от-

ношении предупреждения инсульта при сопоставимом риске развития кровотечений. Интересно отметить, что такая же картина была и при сравнении дабигатрана с комбинацией АСК+клопидогрел, причем в отношении внутричерепных кровоизлияний наблюдалось явное преимущество дабигатрана. При сравнении с АВК результаты были схожи с исследованием RE-LY (табл. 4).

Таблица 3. Результаты исследования RE-LY с учетом новых данных

Исход	Д110 <sup>1</sup> (n=6015)	Д150 <sup>2</sup> (n=6076)	В <sup>3</sup> (n=6022)	Д110 vs В		Д150 vs В	
	n (%/год)	n (%/год)	n (%/год)	ОР <sup>4</sup> (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
<b>Инсульт или системная эмболия</b>							
Опубликованные данные	182 (1,53)	134 (1,11)	199 (1,69)	0,91 (0,74-1,11)	0,34	0,66 (0,53-0,82)	<0,001
Обновленные данные	183 (1,54)	134 (1,11)	202 (1,71)	0,90 (0,74-1,10)	0,30	0,65 (0,52-0,81)	<0,001
<b>Большие кровотечения</b>							
Опубликованные данные	322 (2,71)	375 (3,11)	397 (3,36)	0,80 (0,69-0,93)	0,003	0,93 (0,81-1,07)	0,31
Обновленные данные	342 (2,87)	379 (3,32)	421 (3,57)	0,80 (0,70-0,93)	0,003	0,93 (0,81-1,07)	0,32
<b>Инфаркт миокарда</b>							
Опубликованные данные	86 (0,72)	89 (0,74)	63 (0,53)	1,35 (0,98-1,87)	0,07	1,38 (1,00-1,91)	0,048
Обновленные данные	98 (0,82)	97 (0,81)	75 (0,64)	1,29 (0,96-1,75)	0,09	1,27 (0,94-1,71)	0,12

<sup>1</sup> Д110 – дабигатран 110 мг 2 раза в сутки. <sup>2</sup> Д150 – дабигатран 150 мг 2 раза в сутки.

<sup>3</sup> В – варфарин. <sup>4</sup> ОР (95% ДИ) – относительный риск (95% доверительный интервал)

Таблица 4. Результаты мета-анализа эффективности и безопасности дабигатрана (26 исследований)

	Плацебо OP <sup>3</sup> (95% ДИ)	АСК <sup>1</sup> OP (95% ДИ)	АСК+клопидогрел OP (95% ДИ)	АВК <sup>2</sup> OP (95% ДИ)
<b>Все инсульты</b>				
Дабигатран 150 мг 2 р/сут	0,25 (0,12-0,51)	0,37 (0,20-0,69)	0,39 (0,21-0,72)	0,65 (0,45-0,94)
Дабигатран 110 мг 2 р/сут	0,35 (0,17-0,71)	0,52 (0,28-0,96)	0,55 (0,30-1,00)	0,92 (0,66-1,28)
<b>Ишемический инсульт</b>				
Дабигатран 150 мг 2 р/сут	0,23 (0,14-0,38)	0,48 (0,27-0,54)	0,37 (0,23-0,61)	0,77 (0,58-1,03)
Дабигатран 110 мг 2 р/сут	0,33 (0,21-0,54)	0,69 (0,40-1,20)	0,54 (0,33-0,87)	1,12 (0,86-1,45)
<b>Системные эмболии</b>				
Дабигатран 150 мг 2 р/сут	0,17 (0,05-0,50)	0,41 (0,13-1,33)	0,21 (0,07-0,61)	0,73 (0,34-1,59)
Дабигатран 110 мг 2 р/сут	0,19 (0,06-0,57)	0,48 (0,15-1,52)	0,24 (0,08-0,70)	0,86 (0,41-1,79)
<b>Смертность</b>				
Дабигатран 150 мг 2 р/сут	0,64 (0,45-0,91)	0,83 (0,64-1,07)	0,88 (0,66-1,18)	0,89 (0,77-1,03)
Дабигатран 110 мг 2 р/сут	0,66 (0,47-0,93)	0,85 (0,66-1,10)	0,91 (0,68-1,21)	0,92 (0,79-1,06)
<b>Внутричерепные кровоизлияния</b>				
Дабигатран 150 мг 2 р/сут	1,04 (0,28-3,90)	1,00 (0,30-3,32)	0,53 (0,27-1,03)	0,52 (0,32-0,84)
Дабигатран 110 мг 2 р/сут	0,65 (0,16-2,60)	0,62 (0,17-2,23)	0,33 (0,15-0,72)	0,32 (0,18-0,57)
<b>Кровотечения</b>				
Дабигатран 150 мг 2 р/сут	1,80 (0,28-11,38)	0,96 (0,39-2,37)	0,99 (0,60-1,63)	1,09 (0,86-1,37)
Дабигатран 110 мг 2 р/сут	1,58 (0,25-10,02)	0,84 (0,34-2,09)	0,87 (0,52-1,44)	0,96 (0,75-1,22)
<b>Инфаркт миокарда</b>				
Дабигатран 150 мг 2 р/сут	0,82 (0,33-2,05)	0,91 (0,49-1,69)	0,87 (0,44-1,70)	1,28 (0,90-1,83)
Дабигатран 110 мг 2 р/сут	0,84 (0,33-2,09)	0,93 (0,50-1,72)	0,89 (0,45-1,73)	1,31 (0,92-1,86)

<sup>1</sup>OP (95 ДИ%) – относительный риск (95% доверительный интервал). <sup>2</sup>АСК – ацетилсалациловая кислота. <sup>3</sup>АВК – антагонисты витамина К

Помимо дабигатрана в последнее время появились данные о применении в качестве антитромботической терапии при ФП пероральных ингибиторов Ха фактора апиксабана и ривароксабана. Однако апиксабан в исследовании AVERROES доказал свое преимущество по профилактике инсультов у пациентов с ФП в сравнении с АСК, а не с АВК, что позволяет пока говорить о возможности его применения только в качестве замены АСК у тех пациентов, которые по каким-либо причинам не могут применять АВК [24]. Возможно, ситуация изменится после получения данных исследования ARISTOTLE, в котором проводится сравнение этого препарата с варфарином [25].

На конгрессе Американской ассоциации кардиологов (АНА, 2009) были объявлены результаты исследования ROCKET AF, продемонстрировавшие преимущество ривароксабана перед варфарином в отношении профилактики инсульта у пациентов с ФП [24]. Однако при анализе «intention-to-treat» это преимущество получено не было и ривароксабан при таком подходе не имел преимуществ перед варфарином. Кроме того, в этом исследовании среди пациентов, получавших варфарин,

процент времени нахождения МНО в целевом диапазоне был всего 57,8%, что гораздо ниже, чем в исследовании RE-LY (64%). Хотя в группе пациентов, получавших ривароксабан, частота возникновения кровотечений достоверно не отличалась от группы, получавшей варфарин, число кровотечений, требующих гемотрансфузий, и частота падений гематокрита были выше среди больных, принимавших ривароксабан. И, наконец, возникает вопрос о правильности применения препарата с периодом полувыведения 5-13 ч только один раз в сут.

### Заключение

В заключение следует отметить, что в последнее время появляется все больше альтернатив варфарину как средству профилактики тромбоэмбологических осложнений при ФП. Помимо описанных, на подходе есть ряд экспериментальных препаратов, действующих на различные звенья гемостаза, и, вероятнее всего, в ближайшее время арсенал врачей пополнят новые средства предупреждения инсульта у пациентов с ФП.

## Литература

1. Hart R.G., Pearce, L.A., Rothbart, R.M. et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *JACC* 2000; 35(1): 183-187.
2. Hart R.G., Pearce, L.A., Koudstaal, P.J. Transient Ischemic Attacks in Patients With Atrial Fibrillation: Implications for Secondary Prevention: The European Atrial Fibrillation Trial and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Trial. *Stroke* 2004; 35(4): 948 - 951.
3. Hohnloser S.H., Pajitnev D., Pogue, J. et al. Incidence of Stroke in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation in Patients Taking Oral Anticoagulation or Combined Antiplatelet Therapy: An ACTIVE W Sub-study. *JACC* 2007; 50(22): 2156 - 2161.
4. Kannel W.B., Abbott, R.D., Savage D.D., McNamara P.M. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106(2): 389 - 396.
5. Nieuwlaat R., Dinh, T., Olsson S.B. et al. Should we abandon the common practice of withholding oral anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation? *Eur Heart J* 2008; 29(7): 915 - 922.
6. Hart R.G., Pearce, L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146(12): 857 - 867.
7. The ACTIVE Writing Group. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9526): 1903 - 1912.
8. Giliarov M.Iu., Generozov É.V., Magomadova M.U. et al. Factors influencing on warfarin dose in patients with atrial fibrillation. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* 2008; 5: 65 - 68. Russian (Гиляров М.Ю., Генерозов Э.В., Магомадова М.У. и др. Факторы, влияющие на дозировку варфарина у пациентов с фибрillationей предсердий. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2008; 5: 65 - 68).
9. Giliarov M.Iu., Generozov É.V., Magomadova M.U. et al. Polymorphism of vitamin K epoxide-reductase subunit 1 gene: prevalence and impact on warfarin dosage among Moscow region inhabitants. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* 2009; 3: 36 - 39. Russian (Гиляров М.Ю., Генерозов Э.В., Магомадова М.У. и др. Полиморфизм гена субъединицы 1 витамина К эпоксидредуктазы: распространенность и влияние на дозировку варфарина у жителей Московского региона. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2009; 3: 36 - 39).
10. The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360(20): 2066 - 2078.
11. Cleland J.G.F., Cowburn P.J., Falk R.H. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. *Eur Heart J* 1996; 17(5): 674 - 681.
12. Hylek E.M., Skates S.J., Sheehan M.A., Singer D.E. An Analysis of the Lowest Effective Intensity of Prophylactic Anticoagulation for Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 1996; 335(8): 540 - 546.
13. Gilyarov M.Yu., Sulimov V.A. Antithrombotic therapy at an atrial fibrillation: old problems and new solutions. *Rational Pharmacother Cardiol* 2010;6(1):84-88. Russian (Гиляров М.Ю., Сулимов В.А. Антитромботическая терапия при фибрillationи предсердий: старые проблемы и новые решения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2010; 6(1): 84-88).
14. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139 - 1151.
15. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Newly Identified Events in the RE-LY Trial. *N Engl J Med* 2010; 363(19): 1875 - 1876.
16. Healey J.S., Eikelboom J., Wallentin L. et al. Effect of age and renal function on the risk of stroke and major bleeding with dabigatran compared to warfarin: an analysis from the RE-LY study. *JACC* 2010; 55: A4. E37.
17. Oldgren J., Alings M., Darius H. et al. Dabigatran versus warfarin in atrial fibrillation patients with low, moderate and high CHADS2 score: a RE-LY subgroup analysis. *JACC* 2010; 55: A1. E2.
18. Diener H.-C., Connolly S.J., Ezekowitz M.D. 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 Neurology* 2010; 9(12): 1157 - 1163.
19. Lane D.A., Lip G.Y.H. Dabigatran in atrial fibrillation: balancing secondary stroke prevention against bleeding risk. *Lancet Neurology* 2010; 9(12): 1140 - 1142.
20. Ezekowitz M.D., Wallentin L., Connolly S.J. et al. Comparison between the effects of dabigatran versus warfarin in Vitamin K antagonist naïve and experienced patients with atrial fibrillation in the the RE-LY Trial. *Circulation* 2010; 122(22): 2246 - 2253.
21. Wallentin L., Yusuf S., Ezekowitz M.D. et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376(9745): 975 - 983.
22. Nagarantani R., Ezekowitz M.D., Oldgren J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123(2):131-6.
23. Roskel N.S., Lip G.Y.H., Noak H. et al. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: A network meta-analyses and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2010; 104(6): 1106 - 1115.
24. Ahrens I., Lip G.Y., Peter K. What do the RE-LY, AVERROES and ROCKET-AF trials tell us for stroke prevention in atrial fibrillation? *Thromb Haemost* 2011;105(4). [Epub ahead of print].
25. Lopes R.D., Alexander J.H., Al-Khatib S.M. et al.; ARISTOTLE Investigators. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J* 2010;159(3):331-9.

Поступила 20.01.2011

Принята в печать 28.01.2011