

ПРИМЕНЕНИЕ ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: КАК СДЕЛАТЬ ВМЕШАТЕЛЬСТВО НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫМ И БЕЗОПАСНЫМ

И.С. Явелов*

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова.
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Применение дабигатрана этексилата для профилактики кардиоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий: как сделать вмешательство наиболее эффективным и безопасным

И.С. Явелов*

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Рассмотрено применение дабигатрана этексилата для профилактики кардиоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий. С учетом результатов крупного рандомизированного клинического исследования представлены данные по эффективности и безопасности различных доз дабигатрана, а также его сравнение с варфарином и фармакоэкономические аспекты. Даны рекомендации по выбору дозы дабигатрана, чтобы сделать вмешательство наиболее эффективным и безопасным.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, дабигатран, рандомизированные клинические исследования.

РФК 2011;7(6):757-764

Dabigatran etexilate for prevention of cardioembolic complications in nonvalvular atrial fibrillation: how to do the intervention more effective and safer

I.S. Yavelov*

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Ostrovityanova str. 1, Moscow, 117997 Russia

Application of dabigatran etexilate for prevention of cardioembolic complications in nonvalvular atrial fibrillation is considered. Results of randomized clinical trials on efficacy and safety of dabigatran in various doses are discussed. Besides, a comparison of dabigatran and warfarin therapies is presented taking into account pharmaco-economic data. Recommendations on dabigatran dosing are considered to do intervention more effective and safer.

Key words: atrial fibrillation, dabigatran, randomized clinical trials.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(6):757-764

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yavelov@yahoo.com

Среди осложнений неклапанной фибрилляции предсердий (ФП) важнейшую роль играют эмболии сосудов большого круга кровообращения тромбами, которые обычно образуются в левом предсердии [1,2]. Поскольку ведущую роль в формировании тромба здесь играют процессы свертывания крови с образованием фибрина, наиболее действенный способ предупреждения кардиоэмболических осложнений при ФП – поддержание терапевтического уровня антикоагуляции, что наряду с предотвращением ишемического (кардиоэмболического) инсульта способствует снижению общей смертности [3,4]. Нет сомнений, что антикоагулянты в данной клинической ситуации превосходят по эффективности антитромбоцитарные препараты (ацетилсалициловую кислоту и ее сочетание с клопидогрелом) [3-6]. При этом, поскольку речь идет о неопределенно долгом (пожизненном) использовании лекарственных средств, важнейшую роль приобретает возможность приема препаратов внутрь.

До недавнего времени единственными антикоагулянтами для приема внутрь с хорошо доказанной кли-

нической эффективностью при неклапанной ФП были антагонисты витамина К. Вместе с тем, у препаратов этой группы имеется много особенностей, сильно затрудняющих их надлежащее применение на практике. Так, зависимость эффекта от многих обстоятельств (пол, возраст, раса, характер питания, сопутствующее лечение, наличие некоторых заболеваний, а также отдельные генетические особенности) диктует необходимость индивидуального подбора дозы с использованием одного из лабораторных показателей – Международного нормализованного отношения (МНО) [7]. Известно, что эффективность и безопасность антагонистов витамина К зависит от стойкости поддержания МНО в границах терапевтического диапазона, что требует регулярного контроля величины этого индикатора (согласно современным подходам – не реже 1 раза в 4 нед) и, если необходимо, коррекции дозы препарата [7-10]. Все это наряду с опасениями спровоцировать крупное (прежде всего внутричерепное) кровотечение лежит в основе сравнительно редкого использования антагонистов витамина К на практике даже там, где это представляется абсолютно необходимым. Так, в эпидемиологическом исследовании ATRIA, выполненном в США, среди амбулаторных больных с дополнительными факторами риска инсульта, не имевших противопоказаний, в пер-

Сведения об авторе:

Явелов Игорь Семенович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии РНИМУ

вые 3 мес после выявления неклапанной ФП варфарин был назначен только в 59% случаев [11]. Похожий результат был получен и при анализе назначений при выписке из стационара [12]. По данным Европейского регистра, включавшего 5 333 больных, антагонисты витамина К использовались у 67% из тех, кому они были показаны [13]. Кроме того, факт использования антагонистов витамина К не свидетельствует об адекватно проводимой антикоагулянтной терапии. Согласно современным представлениям для реализации положительного эффекта препаратов этой группы при неклапанной ФП время нахождения МНО в границах терапевтического диапазона должно составлять не менее 60% [1]. Однако в реальности значения этого показателя зачастую оказываются существенно более низкими как в рамках специально спланированных клинических испытаний, так и (особенно) в повседневной клинической практике [14-17].

Указанные трудности стали стимулом к широкомасштабному поиску пероральных антикоагулянтов, более удобных для повседневного использования, которые хотя бы не уступали по клиническому эффекту антагонистам витамина К. Первым из таких препаратов, одобренных для широкого применения больным с ФП, стал дабигатрана этексилат (далее — дабигатран). Основанием для его появления в руках практикующих врачей явились результаты крупного рандомизированного контролируемого исследования RE-LY, в котором участвовали 18 133 человека [14]. Одна из особенностей этого клинического испытания заключается в одновременном изучении эффективности и безопасности сразу двух доз дабигатрана — 110 и 150 мг 2 раза/сут. В данном сообщении будет рассмотрен один из немаловажных аспектов использования дабигатрана на практике — какую из двух изученных доз стоит предпочесть, чтобы в каждом конкретном случае обеспечить наилучшее соотношение ожидаемой пользы (эффективности) и возможного риска (безопасности) проводимого лечения.

К кому относятся и не относятся результаты исследования RE-LY

Основанием для включения в исследование RE-LY являлось наличие ФП (пароксизмальной, персистирующей или постоянной) у лиц в возрасте ≥ 18 лет в сочетании как минимум с одним фактором риска сосудистых осложнений (инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, фракция выброса левого желудочка ниже 40%, симптомы хронической сердечной недостаточности II-IV функционального класса по NYHA в ближайшие 6 месяцев, возраст ≥ 75 лет или 65-74 года в сочетании с сахарным диабетом, артериальной гипертензией или коронарной болезнью сердца). Соответственно, его результаты относятся к обширно-

му контингенту больных с ФП, имеющих повышенный риск кардиоэмболических осложнений.

В данное клиническое испытание не включались следующие категории больных:

- с протезами клапанов сердца;
- с гемодинамически значимой патологией клапанов сердца;
- с тяжелым инсультом в предшествующие 6 мес;
- с любым инсультом в предшествующие 2 нед;
- с повышенным риском кровотечений, в том числе:
 - с неконтролируемым АД;
 - с обострением язвенной болезни в ближайший мес;
 - с язвенным кровотечением в ближайший год;
 - с внутримозговым, глазным, спинальным, забрюшинным или неспровоцированным травмой внутрисуставным кровотечением в анамнезе;
 - в ближайший мес после крупной операции;
 - с геморрагическим диатезом;
- с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин;
- при планируемом хирургическом лечении ФП;
- с активным инфекционным эндокардитом;
- с активным заболеванием печени;
- с выраженной анемией (гемоглобин менее 100 г/л) или тромбоцитопенией (содержание тромбоцитов менее 100×10^9 /л).

Соответственно, об эффектах дабигатрана (и, соответственно, целесообразности его использования) у данных категорий больных, большинство из которых характеризуются повышенным риском кровотечений, известно мало. Поэтому до появления новых фактов некоторые из указанных выше заболеваний и обстоятельств вошли в список противопоказаний.

Сопоставление двух доз дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза/сут) осуществлялось двойным слепым методом, в то время как данные об использовании дабигатрана или варфарина были открыты для исследователя. Вместе с тем накопление фактов и анализ результатов этого клинического испытания осуществлялись людьми, не осведомленными о том, к какой из трех групп сравнения относится конкретный больной. Медиана длительности изучения составляла 2 года.

Эффективность и безопасность дозы дабигатрана 110 мг 2 раза/сут

Основные результаты сопоставления варфарина и дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут представлены в табл. 1. В целом, при сопоставимой эффективности (отсутствии значимых различий по частоте суммы случаев инсульта или артериальных тромбоэмболий) доза дабигатрана 110 мг 2 раза/сут оказалась безопаснее (ее использование было сопряжено с меньшей частотой возникновения крупных кровотечений, включая угрожающие жизни и внутримозговые). При использова-

Таблица 1. Основные результаты исследования RE-LY [по 14]

Исход	Варфарин с целевым МНО 2-3	Дабигатран 110 мг 2 раза/сут	Дабигатран 150 мг 2 раза/сут	p (в сравнении с варфарином)
Эффективность				
Инсульт или системная (артериальная) тромбоэмболия, % ^a	1,69	1,53	1,11 (ОР -34%)	<0,001†
Инсульт, %	1,57	1,44	1,01 (ОР -36%)	<0,001†
– геморрагический	0,38	0,12 (ОР -69%)	0,10 (ОР -74%)	<0,001*†
– ишемический, или неклассифицированный	1,20	1,34	0,92 (ОР -24%)	0,03†
– не инвалидизирующий	0,58	0,50	0,37 (ОР -38%)	0,01†
– инвалидизирующий или смертельный	1,0	0,94	0,66 (ОР -34%)	0,005†
Инфаркт миокарда				
– в первоначальной публикации	0,53	0,72	0,74	0,07*; 0,048†
– после дополнительного анализа [19]	0,64	0,82	0,81	
Сосудистая смерть, %	2,69	2,43	2,28 (ОР -15%)	0,04†
Общая смертность, %	4,13	3,75	3,64 (ОР -12%)	0,051†
Безопасность				
Крупное кровотечение, % ^a	3,36	2,71 (ОР -20%)	3,11	0,003*
– внутричерепное	0,74	0,23 (ОР -69%)	0,30 (ОР -60%)	<0,001*†
– угрожающее жизни	1,80	1,22 (ОР -32%)	1,45 (ОР -19%)	<0,05*†
– желудочно-кишечное	1,02	1,12	1,51 (ОР +50%)	<0,001†
Боль/дискомфорт в животе, диспепсия, %	5,8	11,8	11,3	<0,001*†
Совокупный эффект				
Сумма случаев инсульта, системной тромбоэмболии, тромбоэмболии легочной артерии, инфаркта миокарда, смерти или крупных кровотечений, %	7,64	7,09	6,91 (ОР -9%)	0,04

Указана частота событий в год; ОР – относительный риск; ^a – первичная конечная точка; * – различия группы дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки по сравнению с группой варфарина; † – различия группы дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки по сравнению с группой варфарина

нии данной дозы дабигатрана удваивалась частота диспепсических расстройств, однако риск крупных желудочно-кишечных кровотечений не увеличивался.

Таким образом, доза дабигатрана 110 мг 2 раза при сохраняющейся эффективности позволяет получить наибольшие преимущества в безопасности. Очевидно, вопрос о ее применении стоит рассмотреть в случаях, когда приоритетом у конкретного больного является безопасность антитромботической терапии.

Эффективность и безопасность дозы дабигатрана 150 мг 2 раза/сут

Основные результаты сопоставления варфарина и дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут представлены в табл. 1. Данная доза дабигатрана превосходила варфарин по эффективности: при ее использовании достоверно снижался риск возникновения инсульта или артериальной тромбоэмболии, включая ишемический инсульт, неинвалидизирующий и инвалидизирующий/смертельный инсульты. Кроме того, отмечалась более низкая сосудистая смертность и имела тенденция к снижению общей смертности.

Вместе с тем, наряду с повышением эффективности при увеличении дозы дабигатрана утратился ряд преимуществ в безопасности. Так, по частоте крупных кровотечений она была сопоставима с варфарином. При этом удваивалась частота диспепсических расстройств и повышался риск крупных желудочно-кишечных кровотечений. Однако, с другой стороны, при учете частоты возникновения геморрагического инсульта, а также внутричерепных и угрожающих жизни кровотечений доза дабигатрана 150 мг 2 раза/сут сохраняла преимущество перед варфарином.

Таким образом, при принятии решения о применении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут врачу придется делать выбор между возможностью лучше защитить больного от ишемического инсульта и опасностью спровоцировать желудочно-кишечное кровотечение. Очевидно, результат этого выбора будет зависеть от суждения о соотношении рисков кардиоэмболических осложнений и серьезного кровотечения у конкретного больного, а также ожидаемых последствиях указанных событий. В целом, следует учитывать, что у больных, включенных в исследование RE-LY (и исходно не имев-

Таблица 2. Основные результаты исследования RE-LY у больных разного возраста [по 20]

Исход и возраст больных	Варфарин с целевым МНО 2-3	Дабигатран 110 мг 2 раза/сут	Дабигатран 150 мг 2 раза/сут	p (в сравнении с варфарином)
Инсульт/артериальные ТЭ, %				
<75 лет	1,43	1,32	0,90	<0,05†
≥75 лет	2,14	2,89	1,43	<0,05†
Крупные кровотечения, %				
<75 лет	3,04	1,89	2,12	<0,001*†
≥75 лет	4,37	4,43	5,10	
– внутричерепные				
<75 лет	0,61	0,14	0,26	<0,05*†
≥75 лет	1,00	0,37	0,41	<0,05*†
– внечерепные				
<75 лет	2,44	1,76	1,91	<0,05*†
≥75 лет	3,44	4,10	4,68	<0,05†

Указана частота событий в год; ТЭ – тромбоэмболия; * – различия группы дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки по сравнению с группой варфарина; † – различия группы дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки по сравнению с группой варфарина

ших неприемлемо высокого риска геморрагических осложнений), повышение частоты желудочно-кишечных кровотечений не устранило положительного влияния дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут на сосудистую смертность. Кроме того, по совокупному эффекту, учитывающему воздействие вмешательства на ишемические осложнения с одной стороны и возникающие при этом крупные кровотечения с другой, преимущество указанной дозы дабигатрана перед варфарином сохранялось.

Обе дозы дабигатрана в равной степени обеспечили снижение риска внутричерепного кровотечения, включая геморрагический инсульт. Вместе с тем, частота внутричерепных кровотечений в целом была невысокой (0,74% в год у получавших варфарин). Однако возникновение подобных осложнений часто имеет катастрофические последствия для больного, поскольку смертность при этом может достигать 46%, а серьезные неврологические расстройства остаются в 17% случаев [18]. Кроме того, внутричерепное кровотечение обычно служит основанием отказаться от последующего использования антикоагулянтов, тем более что до 75% осложнений ожидается на фоне терапевтических значений МНО. Вместе с тем, прекращение адекватной профилактики даже на короткое время у больных высокого риска может стать причиной кардиоэмболических осложнений [15].

При применении обеих доз дабигатрана отмечалась тенденция к большей частоте выявления инфаркта миокарда. Это послужило основанием для предположения о том, что дабигатран уступает варфарину в способности предотвращать тромботические осложнения коронарного атеросклероза. Вместе с тем, следует учитывать, что речь идет о достаточно редких клинических событиях (до 0,8% в год, увеличение частоты на дабигатране – 2 на каждую 1000 леченых в год),

учет которых не являлся основной целью исследования. В подобных случаях с уверенностью судить о наличии каких-либо закономерностей без дополнительного изучения не представляется возможным, в особенности когда различия неожиданны и находятся на границе статистической значимости. Тем не менее, можно рассматривать эту находку и как сигнал соблюдать осторожность при выборе антикоагулянта у больных с повышенным риском коронарных осложнений атеросклероза, особенно если одновременный прием антиагрегантов нежелателен из-за опасности серьезных кровотечений.

Сопоставление дабигатрана и варфарина у больных пожилого возраста

Основные итоги изучения у больных ≥75 лет группе оказались аналогичными исследованию в целом – по способности предотвращать инсульт или другие артериальные тромбоэмболии доза дабигатрана 110 мг 2 раза/сут была аналогичной варфарину, в то время как доза 150 мг 2 раза/сут по эффективности превосходила варфарин (табл. 2) [20]. В целом, частота кровотечений в данной возрастной группе была выше, чем у лиц более молодого возраста. Однако и здесь при применении обеих доз дабигатрана достоверно реже возникали внутричерепные кровотечения. Вместе с тем, в то время как у больных моложе 75 лет частота крупных и крупных внечерепных кровотечений на обеих дозах дабигатрана оказалась ниже, чем на варфарине, в старшей возрастной группе отмечалась тенденция к более частому возникновению крупных кровотечений и достоверно более высокая частота крупных внечерепных кровотечений у получавших дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут.

Очевидно, эти данные свидетельствуют в пользу особой осторожности при выборе дозы дабигатрана у боль-

ных ≥ 75 лет, когда ожидается наличие серьезной сопутствующей патологии, повышающей опасность кровотечений, используется множество различных лекарственных средств и часто отмечается снижение функции почек.

Сопоставление дабигатрана и варфарина при различном качестве лечения варфарином

При сопоставлении новых антитромботических вмешательств с антагонистами витамина К важнейшее значение имеют особенности применения последних, от которых зависят эффективность и безопасность использования антагонистов витамина К. Поскольку существуют существенные различия в качестве лечения антагонистами витамина К, был предпринят анализ результатов сравнения дабигатрана и варфарина в зависимости от усредненного времени нахождения МНО в границах терапевтического диапазона в каждом из исследовательских центров [20]. В целом, при учете суммы случаев инсульта и артериальных тромбоэмболий дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут не уступал варфарину по эффективности во всех выделенных градациях времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне ($<57,1$; $57,1-65,5$; $65,5-72,6$; $>72,6\%$). Вместе с тем, численное преимущество дозы 150 мг 2 раза/сут по эффективности заметно уменьшалось и фактически утрачивалось, когда МНО было в терапевтическом диапазоне в среднем $>65,5$ и особенно $>72,6\%$ времени. Тем не менее, отсутствие статистически значимых различий в результатах сопоставления влияния более высокой дозы дабигатрана и варфарина на частоту инсульта или артериальных тромбоэмболий дает основания утверждать, что преимущество дозы 150 мг 2 раза/сут по эффективности сохраняется вне зависимости от качества контроля МНО. При учете всех сердечно-сосудистых осложнений, а также общей смертности обе дозы дабигатрана превосходили варфарин при низком времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне и существенно не отличались от варфарина при более высоких значениях показателя.

В группе дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут отмечалась более низкая частота крупных кровотечений вне зависимости от времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне. При низких значениях показателя качества лечения варфарином аналогичное преимущество отмечалось и при использовании дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут, однако здесь оно утрачивалось при более строгом удержании МНО в терапевтическом диапазоне. Наряду с этим вне зависимости от успешности удержания терапевтического МНО обе дозы дабигатрана обеспечивали меньшую частоту внутричерепных кровотечений.

Представленные данные иногда используются как ар-

гумент в поддержку точки зрения о несообразности переходить на дабигатран в случаях, когда доза антагонистов витамина К хорошо подобрана и обеспечивается стабильное поддержание желаемого уровня антикоагуляции. С другой стороны, в пользу использования дабигатрана и у этого контингента больных — меньшая частота внутричерепных кровотечений на каждой из изученных доз дабигатрана, а также крупных кровотечений при использовании дозы 110 мг 2 раза/сут. Вместе с тем, очевидна и ограниченность представленных фактов, которые были получены при анализе подгрупп и учитывают усредненные значения показателя качества лечения варфарином, при расчете которого исключались периоды подбора дозы и перерывов в использовании препарата.

Анализ фармакоэкономики

Согласно фармакоэкономической модели, построенной на основании данных исследования RE-LY для гипотетической когорты 70-летних больных, соотношение стоимости и эффективности зависело от исходного риска инсульта (по шкале CHADS₂), опасности крупных кровотечений (по шкале HEMORR₂-HAGES) и общего времени нахождения МНО в границах терапевтического диапазона [22]. При условии стоимости дабигатрана 9 долларов США в день и порога соотношения стоимости и эффективности в 50 000 долларов США на год жизни с поправкой на ее качество (QALY) у больных с отсутствием факторов риска по шкале CHADS₂ экономически оправданным оказалось применение ацетилсалициловой кислоты. При сумме баллов по шкале CHADS₂ 1-2 с экономической точки зрения был предпочтителен варфарин, за исключением больных с высоким риском кровотечений или случаев неудовлетворительного поддержания целевого МНО (терапевтические значения в среднем менее 57,1% времени). При сумме баллов по шкале CHADS₂ ≥ 3 с экономической точки зрения был предпочтителен дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут, за исключением случаев отличного поддержания целевого МНО (терапевтические значения в среднем более 72,6% времени). При этом применение дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут с точки зрения соотношения стоимости и эффективности оказалось неоправданным при любом реалистичном риске инсульта и кровотечений.

По данным другого анализа, у больных ≥ 65 лет с неклапанной ФП и наличием факторов риска инсульта (CHADS₂ ≥ 1 или эквивалентный риск) также установлено, что в США дабигатран способен превзойти варфарин по соотношению эффективности и стоимости [23]. При этом на результаты анализа влияла цена препарата и соотношение цен более низкой и высокой доз дабигатрана. В целом, экономическое преимущество от применения дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут росло по

мере увеличения риска инсульта и внутричерепного кровотечения. При принятии порога соотношения стоимости и эффективности в 50 000 долларов США год жизни с поправкой на ее качество (QALY) доза дабигатрана 110 мг 2 раза/сут имела преимущество у больных с низким риском ишемического инсульта и высоким риском внутричерепного кровотечения.

Вместе с тем, надо учитывать, что результаты фармакоэкономического анализа тесно «привязаны» к приоритетам и стоимостям конкретной системы здравоохранения.

Советы по выбору дозы: позиция сегодняшнего дня

Европейское кардиологическое общество. Согласно обновленным рекомендациям Европейского кардиологического общества по ведению больных с ФП (2010) дозу дабигатрана 150 мг 2 раза/сут предлагается использовать у всех больных, не имеющих высокого риска кровотечений [1]. Предпочсть дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут рекомендуется у больных с повышенным риском кровотечения (в частности, как минимум с 3 баллами по шкале HAS-BLED). Кроме того, подобный подход считают оправданным у больных с одним клинически значимым «некрупным» фактором риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ХСН или ФВ левого желудочка $\leq 40\%$, атеросклеротическое заболевание сосудов, возраст 65-74 года, женский пол). В основе последней рекомендации лежат представления о том, что у указанных категорий больных риск кардиоэмболических осложнений не слишком высок и для обеспечения наилучшего соотношения пользы и риска при выборе терапии стоит уделить больше внимания соображениям безопасности.

Вместе с тем, следует учитывать, что подход к выбору дозы дабигатрана с учетом результатов оценки по современным шкалам стратификации риска инсульта и крупных кровотечений основан в основном на здравом смысле и не проверен проспективно в рамках специально спланированных клинических испытаний.

Канадское сердечнососудистое общество. Эксперты Канадского сердечно-сосудистого общества (Рекомендации 2010 г по фибрилляции предсердий) при наличии показаний к использованию антикоагулянтов предлагают у большинства больных предпочсть дабигатран варфарину (с возможным исключением для лиц с высокой вероятностью возникновения диспепсии, желудочно-кишечного кровотечения или высоким с риском коронарных осложнений) [24]. При этом указано, что доза дабигатрана 150 мг 2 раза/сут в целом предпочтительнее дозы 110 мг 2 раза/сут за исключением больных с низкой массой тела, сниженной функцией почек или повышенным риском крупных кровотечений.

Американская Администрация по пищевым продуктам и лекарствам (FDA). Особую позицию занимает Американская Администрация по пищевым продуктам и лекарствам (FDA) [25]. Перед принятием решения эта организация предприняла дополнительный (ретроспективный) анализ результатов исследования RE-LY у трех категорий больных с наиболее высокой опасностью возникновения кровотечений: в возрасте ≥ 75 лет, с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-50 мл/мин), а также в случаях, когда геморрагические осложнения возникли в ходе исследования на фоне применения пероральных антикоагулянтов.

Результаты сопоставления дабигатрана и варфарина у 7 238 больных в возрасте ≥ 75 лет представлены выше. Несмотря на более высокую частоту крупных внечерепных кровотечений у больных ≥ 75 лет при применении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут, по совокупному показателю, учитывающему эффективность и безопасность проводимого лечения (сумма случаев инсульта, артериальных тромбоэмболий и крупных кровотечений), различий между двумя дозами дабигатрана не было.

У 3 343 больных с клиренсом креатинина 30-50 мл/мин частота инсультов на более высокой дозе дабигатрана была почти в 2 раза ниже, чем при применении более низкой дозы (1,3 и 2,4 на 100 человеко-лет, соответственно), при том, что существенных различий по частоте крупных кровотечений не отмечено.

При возникновении крупного кровотечения в ходе исследования 57% больных в дальнейшем либо возобновили прием изучаемых антикоагулянтов, либо вовсе его не прерывали. Частота повторного крупного кровотечения в этих случаях составляла 16, 14 и 12% у получавших дабигатран в дозах 110 мг 2 раза/сут, 150 мг 2 раза/сут и варфарин, соответственно.

В итоге был сделан вывод, что не удалось найти подгруппы больных, у которых снижение дозы дабигатрана до 110 мг 2 раза/сут способствовало бы обеспечению более благоприятного соотношения эффективности и безопасности лечения (а использование дозы 150 мг 2 раза/сут имело бы неблагоприятные последствия). Поэтому с учетом меньшей эффективности применение более низкой дозы дабигатрана в целом представляется неоправданным.

Кроме того, эксперты FDA подчеркивают, что из-за традиционной обеспокоенности врачей и больных возможностью спровоцировать кровотечение существует реальная опасность массового применения дозы 110 мг 2 раза/сут даже ценой более высокого риска возникновения кардиоэмболических осложнений. Однако последствия несмертельных и внечерепных кровотечений, как правило, обратимы и не столь тяжелы, как при кардиоэмболическом инсульте или других эмболиях в сосуды большого круга кровообращения.

Соответственно, в результате была одобрена только доза 150 мг 2 раза/сут. Наряду с этим, для больных с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин FDA разрешила использовать дабигатран в дозе 75 мг 2 раза/сут. Однако эффективность и безопасность данной дозы у больных с ФП не изучалась, а основанием для подобной рекомендации послужило моделирование фармакокинетики дабигатрана. В других странах клиренс креатинина менее 30 мл/мин считается противопоказанием для применения препарата.

Указанные представления были закреплены в дополнении к рекомендациям Американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца, появившемся в 2011 г., где речь идет только о дозе дабигатрана 150 мг 2 раза/сут (и дозе 75 мг 2 раза/сут при выраженной почечной недостаточности) [26].

Европейское медицинское агентство (ЕМЕА). В августе 2011 года ЕМЕА одобрило для широкого применения 2 дозы дабигатрана — 110 и 150 мг 2 раза/сут [27,28].

Безопасность использования дабигатрана в широкой врачебной практике

После начала активного применения дабигатрана для профилактики инсульта и кардиоэмболических осложнений при неклапанной ФП стали накапливаться сообщения от врачей о серьезных кровотечениях, связанных с приемом этого лекарственного средства, приведших к смерти. К 6 ноября 2011 года их накопилось 256 включая 21 случай в Евросоюзе [29,30].

Комментируя сложившуюся ситуацию, ЕМЕА выпустило пресс-релиз, в котором отмечается, что кровотечения неизбежно возникают при использовании антикоагулянтов, а обеспокоенность безопасностью нового препарата — известный фактор появления сообщений о более частом, чем обычно, возникновении осложнений [29]. Кроме того, было подсчитано, что за время поступления сообщений дабигатран получали примерно 410 000 больных и, соответственно, ожидаемая частота смертельных кровотечений составляет 63 на 100 000 человеко-лет. Это заметно ниже, чем прогнозируется по результатам исследования RE-LY (0,23% в год или 230 событий на 100 000 человеко-лет при применении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут и 0,33% в год 330 событий на 100 000 человеко-лет при использовании варфарина) [28]. По сообщениям из Японии, часть смертельных кровотечений произошла у пожилых больных с тяжелым нарушением функции почек.

В итоге ЕМЕА дополнило официальную информацию о препарате указанием на необходимость определить функцию почек (клиренс креатинина) у всех больных до начала лечения дабигатраном и повторно оценивать этот показатель не реже одного раза в год у

лиц старше 75 лет, а также в клинических ситуациях, когда можно подозревать ухудшение почечной функции (например, гиповолемия, прием некоторых лекарственных средств). По согласованию с ЕМЕА производитель распространил информационное сообщение, в котором подчеркивается, что противопоказанием для использования дабигатрана являются значения клиренса креатинина <30 мл/мин, а факторами риска возникновения кровотечений — пожилой возраст, умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина 30-50 мл/мин), низкая масса тела (особенно менее 50 кг), одновременный прием ацетилсалициловой кислоты, клопидрогела или нестероидных противовоспалительных препаратов, а также наличие эзофагита/гастрита/желудочно-пищеводного рефлюкса, требующих лечения. Кроме того, у больных с повышенным риском кровотечения указано на необходимость тщательного поиска признаков кровотечения и анемии во время лечения и на оправданность применения более низкой дозы препарата (110 мг 2 раза/сут).

Похожие изменения внесла в аннотацию к препарату и FDA — во всех случаях до начала лечения дабигатраном предписано оценить функцию почек, а затем повторять эту оценку ежегодно у больных старше 75 лет, а также с клиренсом креатинина ниже 50 мл/мин [31]. Кроме того, при умеренном снижении функции почек (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) и применении ингибитора Р-гликопротеина дронедрона или системном использовании кетоконазола предложено рассмотреть целесообразность снижения дозы дабигатрана до 75 мг 2 раза/сут. Указано также на необходимость исключить указанное сочетание лекарственных средств у больных с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин.

Общие соображения

Таким образом, предлагаемые подходы к применению дабигатрана во многом отражают особенности интерпретации результатов исследования RE-LY, а также суждения групп экспертов различных медицинских сообществ об относительной роли кардиоэмболических и геморрагических осложнений. В целом, предпочтение отдают более высокой дозе дабигатрана, которая позволяет лучше, чем использование антагонистов витамина К, защитить больного от кардиоэмболических осложнений (по крайней мере в случаях, когда МНО недостаточно часто находится в границах терапевтического диапазона) и сохраняет преимущества в безопасности (прежде всего, дает возможность уменьшить частоту внутримозговых кровотечений, включая геморрагический инсульт). Если врач готов пожертвовать дополнительной эффективностью в пользу безопасности, речь идет о более низкой дозе дабигатрана, которая по эффективности представляется сопоставимой с антагонистами ви-

тамина К. Кроме того, следует учитывать, что в рекомендациях обычно обсуждается универсальный способ действия для типичных, наиболее изученных и широко распространенных клинических ситуаций. Однако в реальной жизни приходится сталкиваться с большим разнообразием обстоятельств, способных оказать влияние на выбор подхода к ведению больного. Поэтому наряду с учетом позиций, изложенных в современных клинических рекомендациях, для выбора наилучшего подхода у конкретного больного к моменту принятия решения желательнее иметь сложившееся представление об эффектах, которые ожидаются при использовании каждой из одобренных доз дабигатрана. Очевидно, на практике выбор дозы будет во многом зависеть от суждения врача об опасности кардиоэмболических осложнений, с одной стороны, и серьезных (крупных, клинически значимых) кровотечений — с другой. Так, если риск кардиоэмболических осложнений высокий, есть основания думать о более эффективной дозе дабигатрана и с большей терпимостью относиться к возможности спровоцировать кровотечение. С другой стороны, невысокий риск кардиоэмболических осложнений в со-

четании с существенной опасностью возникновения серьезного кровотечения — аргумент в пользу выбора пониженной дозы этого лекарственного средства.

Заключение

В настоящее время очевидно, что у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, не имеющих специфических противопоказаний, для профилактики кардиоэмболических осложнений наряду с традиционным использованием антагонистов витамина К могут применяться другие пероральные антикоагулянты, в частности дабигатрана этексилат. Помимо несомненного удобства использования на практике (двукратный прием фиксированных доз без необходимости в специальном коагулологическом контроле), это лекарственное средство имеет ряд преимуществ перед антагонистами витамина К как по эффективности, так и по безопасности. Кроме того, возможность выбора дозировки дабигатрана обеспечивает определенную гибкость, позволяющую индивидуализировать лечение с учетом соотношения ожидаемой пользы и возможно- го риска у каждого конкретного больного.

Литература

- Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-2429.
- Fuster V., Ryden L., Cannom D. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Circulation* 2006; 114: e257-e354.
- Hart R.G., Benavente O., McBride R., Pearce L.A. Antithrombotic Therapy To Prevent Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492-501.
- Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-867.
- Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., for the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364(9): 806-17.
- The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066-2-78.
- Ansell J., Hirsh J., Hylek E., et al. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 1605-1985.
- White H.D., Gruber M., Feyzi J., et al. Comparison of Outcomes Among Patients Randomized to Warfarin Therapy According to Anticoagulant Control. Results From SPORTIF III and V. *Arch Intern Med* 2007; 167: 239-245.
- Connolly S.J., Pogue J., Eikelboom J., et al.; on behalf of the ACTIVE W Investigators. Benefit of Oral Anticoagulant Over Antiplatelet Therapy in Atrial Fibrillation Depends on the Quality of International Normalized Ratio Control Achieved by Centers and Countries as Measured by Time in Therapeutic Range. *Circulation* 2008; 118: 2029-2037.
- Lane D.A., Lip G.Y.H. Anticoagulation intensity for elderly atrial fibrillation patients: Should we use a conventional INR target (2.0 to 3.0) or a lower range? *Thromb Haemost* 2010; 103: 254-256.
- Go A.S., Hylek E.M., Borowsky L.H., et al. Warfarin Use among Ambulatory Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: The Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 927-934.
- Birman-Deych E., Radford M.J., Nilasena D.S., Gage B.F. Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation. *Stroke* 2006; 37:1070-1074.
- Nieuwlaat R., Capucci A., Camm A.J., et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2422-2434.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al., and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V., et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011.
- Ansell J., Hollowell J., Pengo V., et al. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). *J Thromb Thrombolysis* 2007; 23: 83-91.
- Hylek E.M., Singer D.E. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994; 120: 897-902.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al., for the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly Identified Events in the RE-LY Trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875-1876.
- Eikelboom J.W., Wallentin Lars, Connolly S., et al. Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 2011; 123: 2363-2372.
- Wallentin L., Yusuf S., Ezekowitz M.D., et al., on behalf of the RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376(9745): 975-83.
- Shah S.V., Gage B.F. Cost-Effectiveness of Dabigatran for Stroke Prophylaxis in Atrial Fibrillation. *Circulation* 2011; 123: 2562-2570.
- Freeman J.V., Zhu R.P., Owens D.K., et al. Cost-Effectiveness of Dabigatran Compared With Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2011; 154: 1-11.
- Cairns JA, Connolly S, McMurry S, et al.; CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011; 27(1):74-90.
- Beasley B.N., Unger E.F., Temple R. Anticoagulant Options - Why FDA Approved a Higher but not a Lower Dose of Dabigatran. *Engl J Med* 2011; 364(19): 1788-90.
- Wann L.S., Curtis A.B., Ellenbogen K.A., et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123: 1144-1150.
- Pradaxa (dabigatran etexilate mesilate). Summary of opinion. EMA/CHMP/304146/2011. Committee for medicinal products for human use (CHMP). 14 April 2011. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000829/WC500105283.pdf. Date of access: 08.12.2011.
- Pradaxa (dabigatran etexilate mesilate). EPAR summary for the public. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000829/WC500041060.pdf. Date of access: 08.12.2011.
- European Medicines Agency updates on safety of Pradaxa. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/11/WC500117818.pdf. Date of access: 08.12.2011.
- Wood S. Dabigatran: 260 fatal bleeds since approval worldwide. Available at: <http://www.the-heart.org/article/1314809.doc>. Date of access: 08.12.2011.
- Pradaxa (dabigatran etexilate mesilate). Full prescribing information Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022512s007lbl.pdf. Date of access: 08.12.2011.

Поступила 29.11.2011
Принята в печать 05.12.2011