

В.А. Парфенов, С.В. Вербицкая

Кафедра нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Новые возможности профилактики инсульта при фибрилляции предсердий

Представлен обзор литературы, посвященной профилактике инсульта при фибрилляции предсердий (ФП). Отмечается, что до последнего времени для профилактики инсульта при ФП использовался преимущественно варфарин, что требовало регулярного лабораторного (гематологического) контроля. Приведены результаты исследования RE-LY, в котором у 18 113 пациентов с ФП сравнивалась эффективность нового ингибитора тромбина дабигатрана (прадакса) в дозе 150 или 110 мг 2 раза в сутки и варфарина. В этом исследовании показано, что применение дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки уменьшает частоту инсульта и системной эмболии по сравнению с лечением варфарином. Использование дабигатрана в дозе 150 или 110 мг 2 раза в сутки снижает частоту геморрагического инсульта по сравнению с лечением варфарином. Обсуждаются перспективы применения разных доз дабигатрана у пациентов с ФП, перенесших ишемический инсульт (ИИ) или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). В нашей стране значительная часть больных, перенесших ИИ или ТИА на фоне ФП, не принимает варфарин в связи с трудностью регулярного лабораторного контроля; внедрение в неврологическую практику дабигатрана может увеличить число больных, получающих эффективную антикоагулянтную терапию для профилактики повторного инсульта.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, профилактика инсульта, варфарин, дабигатран (прадакса).

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов vladimirparfenov@mail.ru

New possibilities in the prevention of stroke in atrial fibrillation

V.A. Parfenov, S.V. Verbitskaya

Department of Nervous Diseases, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow Medical University

The paper reviews the data available in the literature on the prevention of stroke in atrial fibrillation (AF). Until recently, mainly warfarin was noted to be used to prevent stroke in AF, which required regulatory laboratory (hematological) control. The authors give the results of the RE-LY trial that compared the efficacy of the new thrombin inhibitor dabigatran (pradax) in a dose of 150 or 110 mg twice daily and warfarin. The trial has indicated that the use of dabigatran in a dose of 150 mg twice daily results in a reduction in the rate of stroke and systemic embolism as compared to that with warfarin treatment. The administration of dabigatran in a dose of 150 or 110 mg twice daily decreases the rate of deaths from all causes, life-threatening hemorrhages, and hemorrhagic stroke as compared to that of warfarin. The prospects for using different doses of dabigatran in AF patients with prior ischemic stroke (IS) or transient ischemic attack (TIA) are discussed. In our country, most patients with prior IS or TIA in the presence of AF do not take warfarin due to the difficulty of regulatory laboratory control, the introduction of dabigatran into neurological care may increase the number of patients receiving effective anticoagulant therapy to prevent re-stroke.

Key words: atrial fibrillation, stroke prevention, warfarin, dabigatran (pradax).

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov vladimirparfenov@mail.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) — фактор риска инсульта

ФП, мерцательная аритмия — одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма, ее частота увеличивается с возрастом; у людей старше 70 лет она встречается примерно в 5% случаев [1, 2]. Постоянная и пароксизмальная формы ФП — один из важнейших факторов риска ишемического инсульта (ИИ); наиболее распространенная неклапанная форма ФП повышает риск развития инсульта в 3–4 раза, при этом ИИ имеет большие размеры и приводит к значительной инвалидизации больного [1]. У пациентов с ФП риск инсульта возрастает с возрастом, при наличии сердечной недостаточности, артериальной гипертонии (АГ), сахарного диабета (СД), имевшихся ранее эпизодов тромбоэмболии, кальцификации митрального клапана, образования тромба в левом предсердии [2]. В среднем частота инсульта при ФП достигает 4,5% в год, если больной не принимает антикоагу-

лянты и (или) антитромбоцитарные средства [1, 2]. У пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) на фоне ФП, риск повторного инсульта в 2,5 раза выше, чем у пациентов с ФП без инсульта или ТИА в анамнезе [2].

У пациентов с ФП возникает замедление тока крови, приводящее к образованию тромбов преимущественно в ушке левого предсердия, что может вызвать эмболию сосудов головного мозга и других органов. Образующиеся в левом предсердии тромбы можно диагностировать с помощью трансэзофагеальной (чреспищеводной) эхокардиографии.

Профилактика инсульта при ФП

Для профилактики инсульта и других тромбоэмболических осложнений (системной эмболии) при ФП до последнего времени применяли аспирин или непрямые антикоагулянты (варфарин) под контролем международ-

Таблица 1. Риск инсульта и рекомендации по его профилактике у больных с ФП

Риск инсульта	Суммарный риск инсульта, баллы*	Частота инсульта в год, %	Рекомендации
Низкий	1	1	Аспирин
Низкий – средний	2	1,5	Аспирин или варфарин (МНО 2–3)
Средний	3	2,5	Варфарин (МНО 2–3)
Высокий	>4	>5	Варфарин (МНО 2–3)

Примечание. * – рассчитывается как сумма баллов, при этом возраст больного >75 лет – 1 балл, АГ – 1 балл, СД – 1 балл, сердечная недостаточность – 1 балл, ИИ или ТИА в анамнезе – 2 балла.

ного нормализованного отношения (МНО) в зависимости от возраста пациента и сочетанных заболеваний, которые повышают риск развития инсульта [3], что отражено в табл. 1.

Больным с ФП моложе 75 лет без инсульта в анамнезе и с низким риском его развития (<2% в год) рекомендуется аспирин в дозе 75–325 мг/сут. Чем выше риск инсульта у больных с ФП (≥4% в год), тем более обосновано использование варфарина (с достижением МНО 2–3) при отсутствии противопоказаний к его применению. При назначении варфарина необходимо учитывать, что риск кровоизлияний – основного осложнения варфарина – значительно выше у людей старше 75 лет [2, 4]. Риск развития кровоизлияния у больных с ФП, принимающих варфарин, увеличивается также в случае неконтролируемой АГ, сочетанного применения аспирина или нестероидных противовоспалительных препаратов [2, 4]. Эффективное лечение АГ с нормализацией артериального давления (АД) снижает риск кровоизлияния при приеме антикоагулянтов или антитромбоцитарных средств [5].

Метаанализ нескольких исследований показал, что использование варфарина при ФП снижает риск развития

инсульта в среднем на 68% [6]. Лечение варфарином 1000 больных с ФП в течение 1 года предупреждает развитие 31 ИИ. Большие кровотечения развиваются редко – в 1,3% случаев (в группе плацебо или аспирина – в 1% случаев), если МНО поддерживается на уровне 2–3. При лечении варфарином необходимо помнить о его возможном взаимодействии с другими лекарствами и пищевыми продуктами, необходимости регулярного контроля МНО и на этой основе коррекции дозы препарата. Эффективность аспирина при ФП значительно ниже, он снижает риск развития инсульта у таких пациентов в среднем на 21%.

У больных, перенесших ИИ или ТИА на фоне ФП, относительный риск развития инсульта снижается на 19% при использовании аспирина и на 68% при применении варфарина [7]. Чтобы предотвратить 1 повторный инсульт, необходимо в среднем лечить варфарином в течение 1 года 12 пациентов, перенесших ИИ или ТИА. Исходя из этого, больным с ФП, перенесшим ИИ или ТИА, рекомендуется назначать непрямые антикоагулянты (варфарин 2,5–10 мг/сут) под контролем МНО [8–10]. Дозу варфарина подбирают постепенно, ориентируясь на МНО, которое сохраняют на уровне 2–3. У больных, перенесших инсульт или ТИА на фоне ФП,

при приеме варфарина и при МНО 2,0–3,5 ИИ ежегодно развивается только в 8% случаев при относительно низкой частоте (до 3% в год) больших кровотечений [8, 10].

Широкое применение варфарина в нашей стране ограничено тем, что многие пациенты, перенесшие ИИ на фоне ФП, отказываются от лечения этим препаратом в связи со сложностью регулярного посещения поликлиники для контроля МНО и необходимостью ограничения приема некоторых пищевых продуктов и лекарственных средств. При наблюдении (в среднем более 4 лет) 77 больных, перенесших инсульт на фоне ФП, мы отметили, что только 21 (27,2%) из них регулярно принимал варфарин и достиг МНО 2–3 [11].

Вопрос о сроках назначения варфарина у больных, перенесших ИИ или ТИА, продолжает изучаться. Целесообразно назначать варфарин в первые дни после ИИ или ТИА, однако при неконтролируемой АГ или

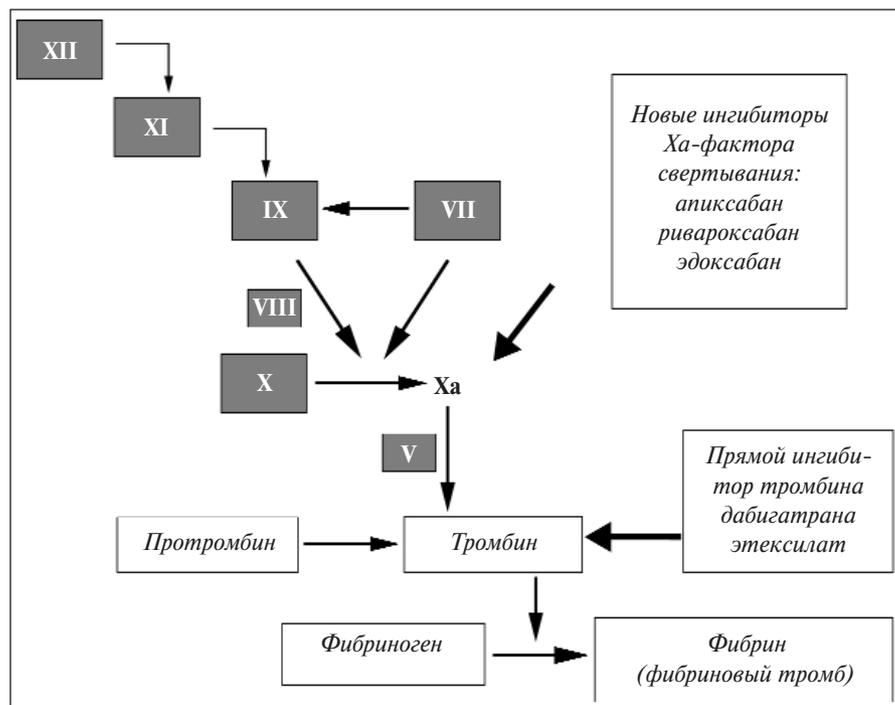


Рис. 1. Механизм действия новых антикоагулянтов в схеме свертывания крови

Таблица 2. *Исследования эффективности новых антикоагулянтов для профилактики инсульта и системных эмболий при ФП*

Исследование	Препарат	Доза	Препарат сравнения	Предполагаемая дата завершения исследования
Прямые ингибиторы тромбина				
RE-LY	Дабигатрана этексилат	150 или 110 мг 2 раза в сутки	Варфарин (МНО 2–3)	Завершено
Прямые ингибиторы фактора Ха				
ARISTOTLE	Апиксабан	5 мг 2 раза в сутки	Варфарин (МНО 2–3)	Апрель 2011
AVERROES	Апиксабан	5 мг 2 раза в сутки	Аспирин 81–324 мг/сут	Август 2010
ROCKET-AF	Ривароксабан	20 мг*/сут	Варфарин (МНО 2–3)	Май 2010
ENGAGE-AF TIMI 48	Эдоксабан	30 или 60 мг/сут	Варфарин (МНО 2–3)	Март 2011

Таблица 3. *Клиническая характеристика пациентов, рандомизированных в группы дабигатрана этексилата в дозе 110 или 150 мг 2 раза в сутки либо варфарина, до начала лечения*

Показатель	Дабигатран		Варфарин
	150 мг	110 мг	
Рандомизированное число пациентов	6,076	6,015	6,022
Средний возраст, годы	71,5	71,4	71,6
Пациенты мужского пола, %	63,2	64,3	63,3
Риск инсульта по CHADS2:			
средняя	2,2	2,1	2,1
0–1	32,2	32,6	30,9
2	35,2	34,7	37,0
3+	32,6	32,7	32,1
Пациенты с инсультом/ТИА в анамнезе, %	20,3	19,9	19,8
Пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе, %	16,9	16,8	16,1
Пациенты с хронической сердечной недостаточностью, %	31,8	32,2	31,9
Пациенты, исходно получавшие аспирин, %	38,7	40,0	40,6
Пациенты, ранее не получавшие варфарин, %	50,2	50,1	48,6

больших размерах инфаркта (с вероятной его геморрагической трансформацией) начало лечения препаратом может быть более поздним [5].

Пациентам, перенесшим ИИ или ТИА на фоне ФП, с противопоказаниями к лечению непрямыми антикоагулянтами или невозможностью контролировать МНО назначают аспирин по 75–300 мг/сут. У больных с ФП, которые не могут или не хотят принимать непрямые антикоагулянты, комбинация клопидогрела (75 мг/сут) и аспирина (75–100 мг/сут) более эффективно, чем аспирин (75–100 мг/сут), снижает риск развития ИИ, но при этом увеличивается число геморрагических осложнений [12].

Примерно у трети больных, перенесших ИИ или ТИА на фоне ФП, обнаруживается другая возможная причина ИИ, например значительный стеноз внутренней сонной артерии. В таких случаях возможна комбинированная терапия, например проведение каротидной эндартерэктомии и последующее лечение варфарином.

В настоящее время у пациентов, страдающих ФП, активно изучается эффективность новых пероральных антикоагулянтов (табл. 2), которые воздействуют на другие механизмы свертывания крови (рис. 1) и не требуют постоянного контроля МНО, как при лечении варфарином [13].

В исследовании RE-LY доказана эффективность одного из этих препаратов – дабигатрана этексилата (дабигатран) – в профилактике инсульта и системных эмболий, поэтому он начинает использоваться у пациентов, страдающих ФП, с целью профилактики инсульта и системной эмболии. Дабигатрана этексилат (прадакса) назначают взрослым пациентам с ФП в фиксированных дозах (110 или 150 мг 2 раза в сутки) независимо от возраста и массы тела.

Исследование RE-LY

В исследовании RE-LY у пациентов с ФП изучалась эффективность прямого ингибитора тромбина дабигатрана этексилата в дозе 110 или 150 мг 2 раза в сутки по сравнению с

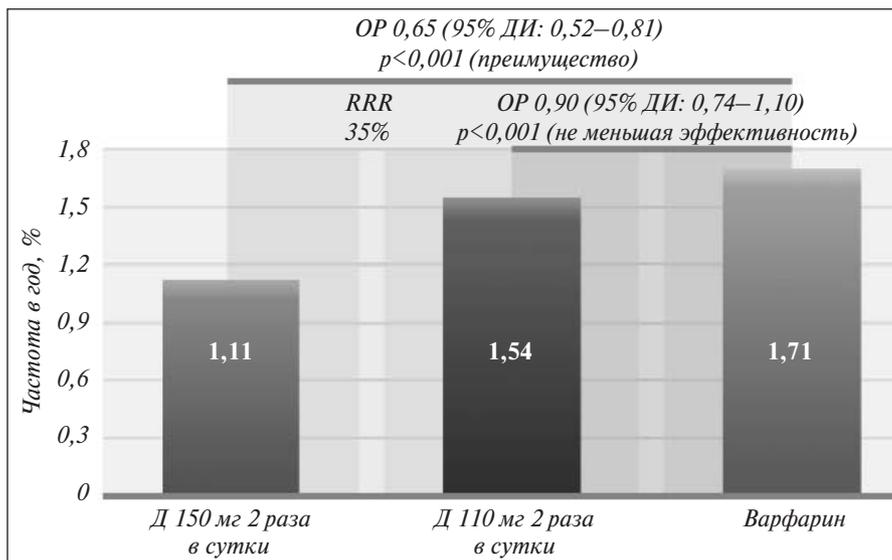


Рис. 2. Частота инсульта или системной эмболии в группах пациентов, принимавших дабигатрана этексилат (Д) в дозе 150 или 110 мг 2 раза в сутки либо варфарин

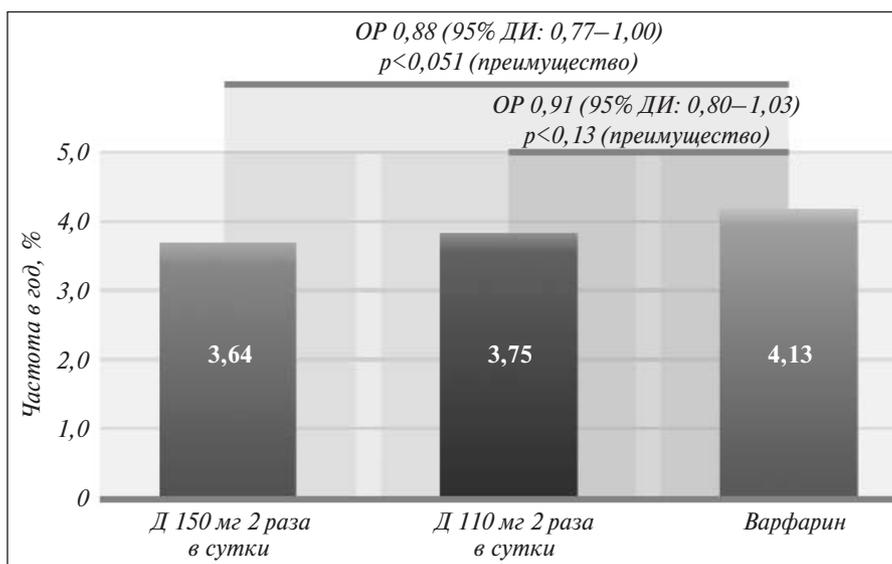


Рис. 3. Общая смертность (вследствие всех причин) в группах пациентов, принимавших дабигатрана этексилат (Д) в дозе 150 или 100 мг 2 раза в сутки либо варфарин

варфарином [14]. В исследование включали пациентов с ФП, которые имели еще один или несколько факторов риска инсульта и системной эмболии: инсульт или ТИА в анамнезе, фракцию выброса левого желудочка <40%, сердечную недостаточность 2-го или более тяжелого класса (в течение ≥6 мес), возраст 75 лет и старше или возраст 65 лет и старше в сочетании с АГ, СД или ИБС. Критериями исключения из исследования служили серьезная патология клапанов сердца, инсульт в течение 14 дней до включения в исследование, значительная инвалидизация вследствие перенесенного инсульта, высокий риск кровотечений, клиренс креатинина <30 мл/мин, заболевание печени в активной фазе, беременность.

Основная цель исследования — сравнение частоты инсульта и системной эмболии на фоне приема дабигатрана этексилата в дозе 110 или 150 мг 2 раза в сутки либо варфарина в дозе, обеспечивающей поддержание МНО на уровне

2–3. В качестве первичной точки безопасности оценивалась частота больших кровотечений при различных режимах лечения по частоте угрожающих жизни кровоизлияний. В начале этого проспективного рандомизированного многоцентрового (967 центров в 44 странах) сравнительного исследования (с заслепленной оценкой конечных точек) 18 113 пациентов с ФП были разделены на три группы. Эти группы не отличались по основным клиническим показателям (в табл. 3).

В течение в среднем 2 лет наблюдения основные сосудистые события (инсульт, системная эмболия) развивались достоверно реже (1,11% в год) в группе пациентов, принимавших дабигатрана этексилат по 150 мг 2 раза в сутки, чем в группе пациентов, леченных варфарином (1,71% в год; рис. 2). В группе пациентов, принимавших дабигатрана этексилат по 110 мг 2 раза в сутки, частота основных событий составила 1,54% в год, что было недостоверно ниже, чем в группе пациентов, получавших варфарин. Смертность (от всех причин) в течение года составила 4,13% в группе приема варфарина и имела тенденцию к снижению до 3,75% в группе приема 110 мг дабигатрана этексилата и 3,64% в группе использования 150 мг этого препарата. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в течение года составила 2,69% в группе приема варфарина, она имела тенденцию к снижению до 2,43% в группе приема 110 мг дабигатрана этексилата и была достоверно ниже (2,28%) в группе использования 150 мг дабигатрана этексилата (рис. 3). Частота больших кровотечений в течение года составила 3,36% в группе приема вар-

фарина, имела тенденцию к снижению (3,11%) в группе приема 150 мг дабигатрана этексилата и была достоверно ниже (2,71%) в группе использования 110 мг этого препарата. Частота угрожающих жизни кровотечений в течение года равнялась в группах приема 110 и 150 мг дабигатрана этексилата (соответственно 1,24 и 1,49%) и была достоверно выше (1,85%) в группе варфарина (рис. 4). Частота геморрагического инсульта в течение 1 года в группах приема 110 и 150 мг дабигатрана этексилата составила 0,12 и 0,10% и была достоверно выше (0,38%) в группе варфарина (рис. 5).

Частота нежелательных явлений, отмеченных во время лечения в табл. 4, существенно не различалась в группах пациентов, за исключением диспепсии, которая встречалась несколько чаще у принимавших дабигатрана этексилат.

Среди участвующих в исследовании пациентов почти каждый 5-й перенес инсульт или ТИА, в этой подгруппе

1195 пациентов начали принимать дабигатрана этексилат по 110 мг 2 раза в сутки, 1233 – дабигатрана этексилат по 150 мг 2 раза в сутки и 1195 – варфарин. У пациентов этой подгруппы частота инсульта и системной эмболии в течение года составила 2,38%, что было достоверно чаще, чем у пациентов без инсульта или ТИА в анамнезе (1,22%). Как показал анализ результатов исследования, у этих пациентов отмечаются те же основные закономерности, что и во всей группе больных; не выявлено влияния перенесенного инсульта или ТИА на основные различия, отмеченные между группами пациентов, леченных дабигатрана этексилатом или варфарином [15]. У пациентов, перенесших инсульт или ТИА, наблюдалась тенденция к снижению частоты основных событий (инсульт, системная эмболия) при использовании дабигатрана этексилата по сравнению с варфарином, при этом она была более выраженной при приеме препарата в дозе 150 мг/сут (табл. 5).

У пациентов, перенесших инсульт или ТИА, отмечалось существенное снижение частоты развития геморрагического инсульта при приеме дабигатрана этексилата в дозе 110 мг/сут и 150 мг/сут по сравнению с лечением варфарином, при этом наиболее низкая частота геморрагического инсульта наблюдалась при использовании дабигатрана этексилата в дозе 110 мг/сут (табл. 6). Частота внутричерепного кровоизлияния также была выше в подгруппе пациентов, принимавших варфарин. Частота всех инсультов имела тенденцию к увеличению в подгруппе пациентов, принимавших варфарин, что было обусловлено более высокой частотой в этой подгруппе геморрагического инсульта. Причины снижения частоты развития геморрагического инсульта при использовании дабигатрана этексилата (по сравнению с варфарином) остаются неясными. Возможно, это связано с тем, что дабигатрана этексилат не проникает через гематоэнцефалический барьер.

В подгруппе пациентов, перенесших инсульт или ТИА, принимавших дабигатрана этексилат в дозе 110 мг 2 раза в сутки, отмечалось снижение частоты смерти от сосудистых причин и от всех причин, а также уменьшение частоты угрожающих жизни кровотечений по сравнению с лечением варфарином. Частота желудочно-кишечных кровотечений не отличалась в подгруппах пациентов, принимавших дабигатрана этексилат по 110 мг 2 раза в сутки или варфарин, но они возникали чаще в группе пациентов, леченных дабигатрана этексилатом по 150 мг

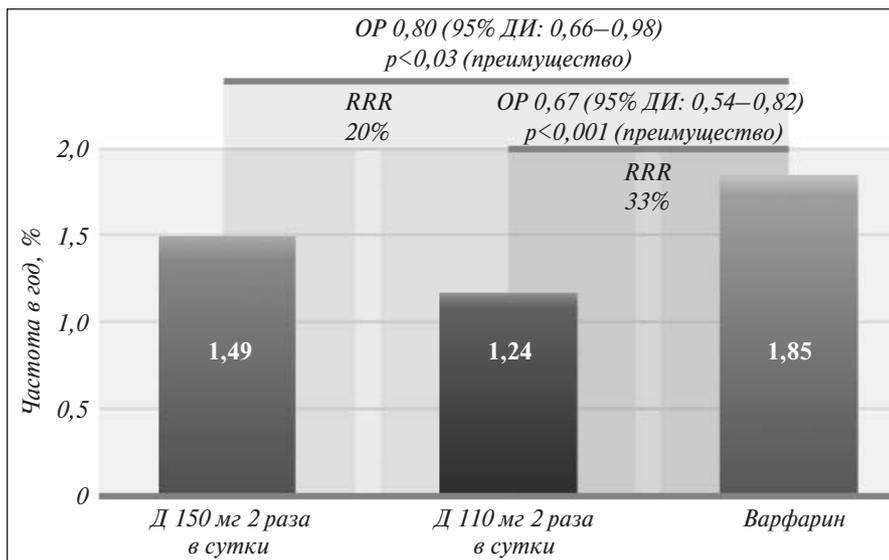


Рис. 4. Частота жизнеугрожающих кровоизлияний в группах пациентов, принимавших дабигатрана этексилат (Д) в дозе 150 или 110 мг 2 раза в сутки либо варфарин

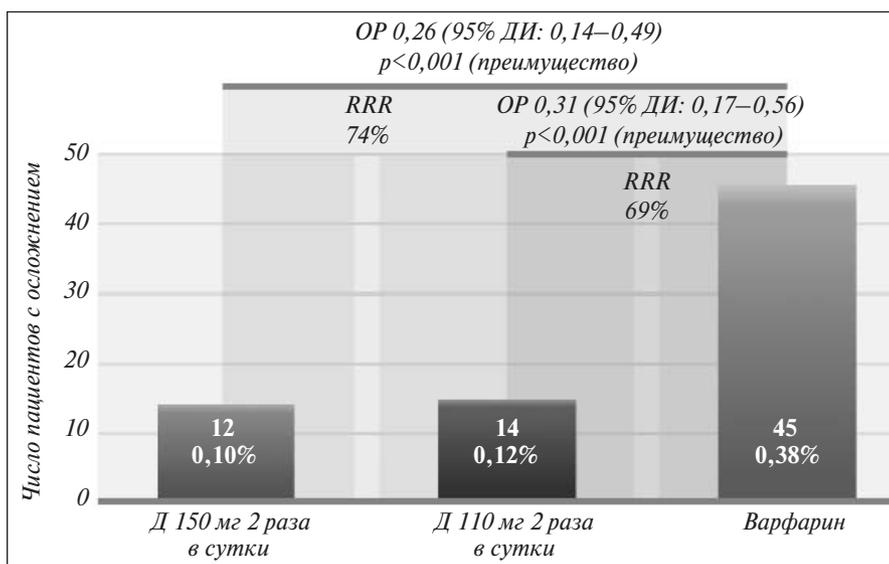


Рис. 5. Частота геморрагического инсульта в группах пациентов, принимавших дабигатрана этексилат (Д) в дозе 150 или 110 мг 2 раза в сутки либо варфарин

2 раза в сутки. Частота инфаркта миокарда в зависимости от лечения существенно не различалась у пациентов, перенесших инсульт или ТИА.

Возможности использования дабигатрана этексилата (прадакса) для профилактики инсульта при ФП

На основании результатов исследования RE-LY применение дабигатрана этексилата (прадакса) рекомендовано пациентам с ФП для профилактики инсульта и системной эмболии во многих странах, включая Россию. В отличие от варфарина при лечении препаратом прадакса нет необходимости подбора дозы, регулярного лабораторного (гематологического) контроля, ограничения приема многих пищевых продуктов и лекарственных средств, что повышает качество жизни пациентов с ФП [16]. Дабигатрана

Таблица 4. Основные нежелательные явления (в %) в группах пациентов, принимавших дабигатрана этексилат в дозе 150 или 110 мг 2 раза в сутки либо варфарин

Основные нежелательные явления	Дабигатрана этексилат		Варфарин
	150 мг	110 мг	
Диспепсия	11,3	11,8	5,8
Одышка	9,5	9,3	9,7
Головокружение	8,3	8,1	9,4
Периферические отеки	7,9	7,9	7,8
Усталость	6,6	6,6	6,2
Кашель	5,7	5,7	6,0
Боль в груди	6,2	5,2	5,9
Артралгия	5,5	4,5	5,7
Боль в спине	5,2	5,3	5,6
Назофарингит	5,4	5,6	5,6
Диарея	6,5	6,3	5,7
Инфекции мочевыводящих путей	4,8	4,5	5,6

Таблица 5. Частота развития инсульта или системной эмболии в группах пациентов, принимавших дабигатрана этексилат в дозе 150 или 110 мг 2 раза в сутки либо варфарин, в зависимости от ранее перенесенного инсульта или ТИА

Показатель	Варфарин	Дабигатрана этексилат	
		110 мг 2 раза в сутки	150 мг 2 раза в сутки
Все пациенты:			
частота развития в год, %	1,71	1,54	1,11
ОР по сравнению с варфарином	—	0,91	0,66
p		0,34	<0,001
Пациенты, перенесшие инсульт или ТИА:			
частота развития в год, %	2,78	2,32	2,07
ОР по сравнению с варфарином	—	0,84	0,75
p		0,37	0,14

Примечание. Здесь и в табл. 6: ОР — относительный риск.

Таблица 6. Частота развития геморрагического инсульта в группах пациентов, принимавших дабигатрана этексилат в дозе 150 или 110 мг 2 раза в сутки либо варфарин, в зависимости от ранее перенесенного инсульта или ТИА

Показатель	Варфарин	Дабигатрана этексилат	
		110 мг 2 раза в сутки	150 мг 2 раза в сутки
Все пациенты:			
частота развития инсульта в год, %	0,38	0,12	0,10
ОР по сравнению с варфарином		0,31	0,26
p		<0,001	<0,001
Пациенты, перенесшие инсульт или ТИА:			
частота развития инсульта в год, %	0,77	0,08	0,20
ОР по сравнению с варфарином		0,11	0,27
p		0,003	0,009

этексилат (прадакса) назначают в фиксированной дозе по 150 или 110 мг 2 раза в сутки. При необходимости лабораторного (гематологического) контроля при лечении дабигатраном можно использовать частично активированное тромбопластиновое время, тромбиновое время и другие показатели коагулограммы [17].

При выборе дозы дабигатрана этексилата (прадаксы) (110 или 150 мг 2 раза в сутки) следует в каждом случае исходить из возможного риска повторного инсульта, системной эмболии и кровотечений как осложнений лечения. Дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза в сутки более существенно предупреждает развитие инсульта и системной эмболии, при использовании дозы 110 мг 2 раза в сутки отмечается более низкая частота кровотечений различной локализации, включая внутримозговые. В целом в большинстве случаев ФП требуется более надежная профилактика инсульта и системной эмболии, поэтому предпочтительнее назначение дабигатрана этексилата (прадаксы) в дозе 150 мг 2 раза в сутки. Однако у части пациентов, имеющих высокий риск кровотечений (наличие кровотечений в анамнезе, особенно кровотечений на фоне приема антикоагулянтов), целесообразно использовать дозу 110 мг 2 раза в сутки. В настоящее время в США для профилактики инсульта при ФП рекомендуется только высокая доза (150 мг 2 раза в сутки) препарата прадакса [18]. Количественный анализ достоинств и недостатков разных доз дабигатрана этексилата показал преимущество высокой дозы [19].

Вместе с тем в подгруппе пациентов, перенесших инсульт или ТИА, не получено достоверного преимущества прадаксы в дозе 150 мг 2 раза в сутки перед варфарином, но отмечена более низкая частота угрожающих жизни кровотечений, геморрагического инсульта при использовании дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 раза в сутки по сравнению с варфарином. Поэтому у пациентов с ФП, перенесших инсульт или ТИА, использование дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 раза в сутки представляется обоснованным.

Лечение прадаксой пациентов с ФП сопряжено с рядом ограничений: 1) относительно высокая частота диспепсии; 2) отсутствие анти-

дота дабигатрана этексилата (в случае развития кровотечения); 3) наличие почечной недостаточности, старческий возраст (более 80 лет); 4) отсутствие опыта применения дабигатрана в клинической практике в течение длительного времени (более 2 лет) [19].

Один из вопросов, который не получил разрешения в исследовании RE-LY, – сроки назначения прадаксы пациентам с ФП, перенесшим ИИ или ТИА. Возможно ли назначение препарата в самые ранние сроки после развития ИИ или ТИА, что целесообразно в большинстве случаев? В исследовании RE-LY включали пациентов, перенесших инсульт или ТИА, только через 2 нед с момента заболевания, поэтому вопрос о назначении прадаксы в первые 2 нед после ИИ и ТИА остается дискуссионным и требует дальнейшего изучения.

Ограничением широкого применения дабигатрана этексилата для профилактики инсульта при ФП служит его более высокая стоимость по сравнению с варфарином, который до последнего времени наиболее часто использовался в клинической практике. Однако расчеты, проведенные в некоторых странах с учетом частоты развития инсульта, системных эмболий, кровотечений и других осложнений, показывают, что прадакса может иметь преимущество перед варфарином с экономической точки зрения, если принять во внимание высокую стоимость лече-

ния заболеваний и осложнений, возникающих при использовании варфарина [20].

Преимущество дабигатрана этексилата перед варфарином существенно в регионах, в которых плохо налажен лабораторный контроль МНО [20]. К сожалению, в нашей стране неврологи при ведении пациентов, перенесших ИИ или ТИА на фоне ФП, часто сталкиваются с отсутствием налаженной лабораторной службы, необходимой для контроля МНО при лечении варфарином. Поэтому применение препарата прадакса, лечение которым не требует подбора дозы, регулярного лабораторного контроля, позволит неврологам более эффективно проводить вторичную профилактику инсульта у пациентов с ФП.

Таким образом, в настоящее время доказано, что у больных с ФП для профилактики инсульта эффективен прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат (прадакса), который используется в фиксированных дозах (110 или 150 мг 2 раза в сутки) и не требует в отличие от варфарина подбора дозы и постоянного лабораторного контроля. В нашей стране значительная часть больных, перенесших ИИ или ТИА на фоне ФП, не принимает варфарин в связи с трудностью регулярного лабораторного контроля МНО, внедрение в неврологическую практику препарата прадакса увеличит число пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, что снизит частоту развития повторного инсульта и системной эмболии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–8.
2. Stroke in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546–54.
3. Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–70.
4. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1996;156:409–16.
5. Суслина З.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А. и др. Практическая кардионеврология. М.: ИМА-ПРЕСС, 2010;304 с.
6. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449–57.
7. EAFT Group Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255–62.
8. Sacco R. L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577–617.
9. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457–507.
10. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:227–76.
11. Вербицкая С.В., Парфенов В.А. Вторичная профилактика инсульта в амбулаторных условиях. *Неврол журн* 2011;1:17–21.
12. The ACTIVE Investigators Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066–78.
13. Ansell J. Warfarin versus new agents: interpreting the data. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:221–8.
14. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
15. 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 Neurol* 2010;9:1157–63.
16. Reddy P., Atay J.K., Selbovitz L.G. et al. Dabigatran: a review of clinical and pharmacoeconomic evidence. *Crit Pathw Cardiol* 2011;10:117–27.
17. Van Ryn J., Stangier J., Haertter S. et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116–27.
18. Beasley B.N., Unger E.F., Temple R. Anticoagulant options – why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. *N Engl J Med* 2011;364:1788–90.
19. Pink J., Lane S., Pirmohamed M. et al. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ* 2011;343:d6333. doi: 10.1136/bmj.d6333.
20. Kamel H., Johnston S.C., Easton J.D. et al. Cost-Effectiveness of Dabigatran Compared With Warfarin for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation and Prior Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2012. [Epub ahead of print].