

Фонякин А.В.

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва, Россия
125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Дабигатрана этексилат при неклапанной фибрилляции предсердий в реальной практике и перспективы его применения для профилактики инсульта

Возможности антитромботической терапии для профилактики тромбозэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции (ФП) существенно расширились после разработки и внедрения в клиническую практику новых оральных антикоагулянтов, одним из которых является дабигатран. Богатый мировой опыт клинического применения дабигатрана подтвердил его эффективность и безопасность при условии соблюдения всех рекомендаций по режиму дозирования. Универсальные качества препарата позволяют надеяться, что показания к его применению будут расширены и не ограничатся профилактикой и лечением венозных и предсердных тромбозов и тромбоземболий. На сегодняшний день рассматривается возможность применения дабигатрана при остром инфаркте миокарда и коронарном стентировании на фоне неклапанной ФП, при тромбозах левого желудочка, кардиомиопатиях.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; профилактика инсульта; дабигатран.

Контакты: Андрей Викторович Фонякин; fonyakin@mail.ru

Для ссылки: Фонякин А.В. Дабигатрана этексилат при неклапанной фибрилляции предсердий в реальной практике и перспективы его применения для профилактики инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(2):44–50.

Dabigatran etexilate for nonvalvular atrial fibrillation in real practice and promises for its use to prevent stroke

Fonyakin A.V.

Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367

The capabilities of antithrombotic therapy to prevent thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation (AF) are substantially extended after designing and clinically introducing new oral anticoagulants, one of which is dabigatran. A wealth of world clinical experience with dabigatran has confirmed its efficacy and safety provided that all recommendations for dosage regimens are followed. The universal properties of the drug can hope that the indications for its use will be extended and will not be confined to the prevention and treatment of venous and atrial thromboses and thromboembolisms. Whether dabigatran may be used in acute myocardial infarction and coronary stenting in the presence of nonvalvular AF, left ventricular thrombosis, and cardiomyopathies is being considered today.

Key words: atrial fibrillation; stroke prevention; dabigatran.

Contact: Andrei V. Fonyakin; fonyakin@mail.ru

Reference: Fonyakin A.V. Dabigatran etexilate for nonvalvular atrial fibrillation in real practice and promises for its use to prevent stroke. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(2):44–50.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-44-50>

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к наиболее распространенным видам нарушений ритма сердца. Ее частота в общей популяции составляет 1–2%. В Европе ФП страдают более 6 млн человек и на фоне старения населения ее распространенность в ближайшие 50 лет по меньшей мере удвоится [1, 2]. В популяционных исследованиях установлено, что распространенность ФП составляет менее 1% у больных моложе 40–60 лет и более 6% у больных старше 60 лет [3]. По данным Фремингемского исследования, заболеваемость ФП с поправкой на возраст за 30-летний период наблюдения существенно увеличилась, что свидетельствует о возрастающей роли ФП в структуре заболеваемости населения [4].

С учетом течения и длительности аритмии выделяют 5 типов ФП: впервые выявленная, пароксизмальная, перси-

стирующая, длительная персистирующая и постоянная. Кроме того, ФП подразделяют на клапанную и неклапанную [5]. К неклапанной форме относят ФП, не сопровождающуюся ревматическим митральным стенозом, механическими либо биопротезированными клапанами сердца или реконструктивными вмешательствами на митральном клапане [6].

Нарушение гемодинамики и тромбозэмболические осложнения, связанные с ФП, приводят к значительному увеличению заболеваемости, смертности и стоимости медицинского обслуживания. Неклапанная ФП является наиболее частой причиной кардиогенной эмболии головного мозга. С данной аритмией ассоциируется от 10 до 24% всех случаев ишемического инсульта. У больных с неклапанной ФП риск церебральных осложнений в 5–6 раз выше, чем у

пациентов с синусовым ритмом [4]. Причиной тромбоэмболических осложнений при ФП без поражения клапанного аппарата сердца в большинстве случаев является тромбоз левого предсердия, а чаще — его ушка.

Лечение больных с ФП направлено на уменьшение симптомов, обусловленных аритмией, и профилактику связанных с ФП тяжелых осложнений, таких как сердечная недостаточность и тромбоэмболические нарушения. Этих целей следует добиваться параллельно, особенно при впервые выявленной ФП. Методы профилактики осложнений, связанных с ФП, включают антитромботическую терапию, контроль частоты желудочковых сокращений и адекватное лечение сопутствующих заболеваний сердца. При этом первоочередной задачей является решение о проведении антитромботической терапии и выбор соответствующего средства [5].

Достижения и проблемы терапии варфарином при ФП

Эффективность различных медикаментозных режимов профилактики инсульта при неклапанной ФП с использованием разнообразных антитромботических препаратов изучена в 33 рандомизированных исследованиях (платцебоконтролируемых и сравнительных), включивших более 60 тыс. пациентов [7]. Наибольшая польза наблюдалась на фоне контролируемого приема антагониста витамина К (АВК) варфарина, что сопровождалось снижением относительного риска тромбоэмболического инсульта на 68% по сравнению с плацебо, в то время как назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) приводило к снижению ОР инсульта только на 22% [7].

Более 60 лет только варфарин и другие АВК благодаря своей экстраординарной эффективности использовались перорально для профилактики инсульта и других тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда (ИМ), при ФП и протезированных клапанах сердца. Однако уже в начале 50-х годов наступило первое осознание проблем, связанных с индивидуальной чувствительностью при подборе дозы АВК. Узкое терапевтическое окно, многочисленные нежелательные взаимодействия с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, обусловленные генетическими вариациями CYP450, непредсказуемый ответ на стартовую дозу, необходимость в частом мониторинге крови для достижения терапевтического диапазона международного нормализованного отношения (МНО) и предотвращения токсического эффекта, наличие противопоказаний к лечению варфарином либо нечувствительности к нему вследствие генетического полиморфизма — основные причины существенного ограничения клинического применения варфарина [8]. Более того, оказалось, что при лечении варфарином сложно стабильно удерживать МНО в терапевтическом диапазоне. По данным метаанализа клинических исследований, среднее время, в течение которого МНО поддерживалось в целевом диапазоне, составляло лишь 55% периода наблюдения, тогда как снижение этого показателя <67% сопровождается уменьшением эффективности терапии [9].

В связи с этим на протяжении последнего десятилетия активно велись разработки новых оральных антикоагулянтов (НОАК), столь же действенных как варфарин, но имеющих фиксированный режим дозирования, предсказуемый эффект гипоконгуляции при отсутствии диетических ограничений и необходимости рутинного контроля коагуляции.

Внедрение в клиническую практику НОАК с учетом ожидаемых преимуществ позволило бы снизить административные затраты на лечение, улучшить качество жизни пациента и приверженность лечению, увеличить эффективность и безопасность антитромботической терапии.

Начало клинического применения дабигатрана этексилата при неклапанной ФП

Первым НОАК с доказанной эффективностью и безопасностью в предотвращении тромбоэмболических осложнений и смертельных исходов при неклапанной ФП, получившим одобрение для клинического применения, стал дабигатрана этексилат [10, 11]. Дабигатран является селективным конкурентным прямым ингибитором тромбина обратимого действия, назначается перорально в виде пролекарства дабигатрана этексилата, который 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 [5].

В исследование RE-LY, результаты которого явились основанием для внедрения дабигатрана в клиническую практику, было включено 18 113 пациентов с ФП и высоким риском инсульта. Больным в случайном порядке вслепую назначали дабигатран в фиксированных дозах (110 или 150 мг 2 раза в день) или открыто подбирали дозу варфарина, поддерживая МНО в целевом диапазоне (2,0–3,0). Медиана длительности наблюдения составила 2 года. Первичными конечными точками были инсульт и системная эмболия [10]. Частота первичной конечной точки составила 1,69% за год в группе варфарина, 1,53% в группе дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки ($p < 0,001$ по сравнению с группой варфарина) и 1,11% за год в группе дабигатрана в дозе 150 мг ($p < 0,001$ по сравнению с группой варфарина). Частота больших кровотечений за год составила 3,36% в группе варфарина в сравнении с 2,71% в группе дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день ($p = 0,003$) и 3,11% в группе дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день ($p = 0,31$), а частота геморрагических инсультов была соответственно: 0,38; 0,12% ($p < 0,001$) и 0,10% ($p < 0,001$). Уровень смертности за год составил 4,13% в группе варфарина в сравнении с 3,75% ($p = 0,13$) в группе дабигатрана 110 мг и 3,64% ($p = 0,051$) в группе дабигатрана 150 мг. У пациентов с ФП применение дабигатрана в дозе 220 мг/сут ассоциировалось с аналогичным числом инсультов и системных эмболий, как и на фоне приема варфарина. При этом число больших кровотечений было меньше. По сравнению с варфарином применение дабигатрана в дозе 300 мг/сут ассоциировалось с более низкой частотой инсультов или системных эмболий и с аналогичной частотой больших кровотечений [10].

Таким образом, дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в день по эффективности не уступил варфарину, а в дозе 150 мг 2 раза в день даже превзошел его, обладая при этом лучшим профилем безопасности с воспроизводимым снижением частоты внутричерепных кровотечений [12]. На этом осно-

вании в современных рекомендациях дабигатрану в целом отдается предпочтение по сравнению с АВК у большинства больных с неклапанной ФП [5].

Результаты практического применения дабигатрана этексилата при неклапанной ФП

После начала активного применения дабигатрана для профилактики инсульта и тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП стали накапливаться сообщения о серьезных кровотечениях, связанных с приемом этого препарата [13]. Комментируя сложившуюся ситуацию, Европейское медицинское агентство 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. Кроме того, было подсчитано, что за время поступления сообщений дабигатран получали примерно 410 тыс. больных и, соответственно, ожидаемая частота смертельных кровотечений составляет 63 на 100 тыс. человеко-лет. Это заметно ниже, чем прогнозировалось по результатам исследования RE-LY (0,23% в год, или 230 событий на 100 тыс. человеко-лет, при применении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки и 0,33% в год, или 330 событий на 100 тыс. человеко-лет, при использовании варфарина) [14].

Ключевую роль в безопасности терапии играют соблюдение режима лечения и аккуратный прием назначенных препаратов. Это особенно важно учитывать при терапии дабигатраном, который характеризуется относительно коротким периодом полувыведения, и при пропуске более чем одной дозы пациент остается без антикоагулянтной защиты [15]. Дабигатран на 80% выводится почками, поэтому при его использовании необходима оценка функции почек по клиренсу креатинина. У пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 80 мл/мин) или легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 50–79 мл/мин) клиренс креатинина следует измерять 1 раз в год, а у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) — 2–3 раза в год. В итоге Европейское медицинское агентство дополнило официальную информацию о препарате указанием о необходимости определения функции почек (клиренс креатинина) у всех больных до начала лечения дабигатраном и повторной оценки этого показателя 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 лекарств).

Особый интерес представляют опубликованные данные об экономических аспектах применения дабигатрана в различных системах здравоохранения, указывающие на то, что дабигатран экономически эффективен у большинства пациентов [16, 17]. Совокупное клиническое преимущество с оценкой баланса между ишемическим инсультом и внутримозжечковыми кровотечениями у пациентов с неклапанной ФП было смоделировано для дабигатрана на основании сведений о частоте инсульта и кровотечений в датском национальном когортном исследовании, с одной стороны [18], и данных об исходах в недавних клинических исследованиях НОАК, с другой [19]. При количестве баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc = 1 обе дозы дабигатрана (110 мг 2 раза в сутки и 150 мг 2 раза в сутки) показали положитель-

ное совокупное клиническое преимущество перед варфарином, в то время как у пациентов с количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 дабигатран превосходил по совокупному положительному клиническому эффекту варфарин независимо от риска кровотечений.

Важную информацию об эффективности и безопасности клинического использования дабигатрана предоставило крупное наблюдательное постмаркетинговое исследование RELY-ABLE, которое было запланировано с целью получения дополнительных сведений о долгосрочных эффектах лечения больных, включенных в закончившееся исследование RE-LY [20]. Пациентов включали в RELY-ABLE после окончания исследования RE-LY, если они продолжали прием дабигатрана и были привержены дальнейшему контролируемому режиму лечения. Слепым методом назначали две дозы дабигатрана. Конечный визит был запланирован на 28-й месяц после включения в исследование, медиана продолжительности наблюдения составила 2,3 года. Регистрируемые события включали инсульт, системные эмболии, ИМ, сосудистую смерть, все случаи смерти. Также регистрировали кровотечения (большие, жизнеугрожающие, малые, общее число); тромбоз глубоких вен и оценивали клиническую эффективность лечения.

Всего 48% пациентов, рандомизированных ранее в RE-LY, продолжили исследование в RELY-ABLE. В общей сложности наблюдался 5851 пациент, распределенный в 2 группы, получающие дабигатран в дозе 110 и 150 мг 2 раза в день. Существенных различий между группами пациентов по численности и основным клиническим характеристикам не было.

Частота инсульта и системных эмболий в RELY-ABLE (табл. 1) была несколько выше, чем в исследовании RE-LY: 1,11% для 150 мг 2 раза в день и 1,54% для 110 мг 2 раза в день, что можно объяснить увеличением возраста пациентов и риска тромбоэмболических осложнений. Частота ишемического/неуточненного инсультов соответствовала таковой в RE-LY и была ниже для 150 мг 2 раза в день в сравнении с 110 мг 2 раза в день, но различие не достигло уровня статистической значимости. При этом кумулятивный риск инсульта и системной эмболии оставался низким на протяжении 2,3 года лечения дабигатраном в обеих группах (рис. 1). Частота геморрагического инсульта была незначительной при использовании обеих доз дабигатрана. Частота ИМ была ниже в RELY-ABLE по сравнению с RE-LY и также сравнима для обеих доз дабигатрана. В общей сложности существенной зависимости частоты всех кардиоваскулярных осложнений и случаев госпитализации от двух доз дабигатрана не обнаружено.

Клиническая эффективность, оцененная как соотношение уменьшения риска смертельных и инвалидизирующих осложнений и увеличение частоты больших и жизнеугрожающих кровотечений, была сходной для обеих доз дабигатрана (табл. 2) и выше клинической эффективности применения варфарина, за исключением лиц с очень хорошо контролируемым МНО. При этом показатели общей смертности были сопоставимы для обеих доз дабигатрана и соответствовали данным RE-LY (рис. 2). В то же время риск больших кровотечений был выше при использовании дозы 150 мг 2 раза в день. Новых побочных эффектов по сравнению с RE-LY, а также доказательств гепатотоксичности не получено.

Таблица 1. Инсульт, кардиоваскулярные осложнения и госпитализация (% в год), по данным исследования RELY-ABLE [20]

Осложнения	Д 150 мг, n=2914	Д 110 мг, n=2937	ОР (150 мг против 110 мг)	95% ДИ
Инсульт или системные эмболии	1,46	1,60	0,91	0,69–1,20
Все случаи инсульта	1,24	1,38	0,89	0,66–1,21
Инсульт:				
ишемический или неуточненный	1,15	1,24	0,92	0,67–1,27
геморрагический	0,13	0,14	0,89	0,34–2,30
неинвалидизирующий (шкала Рэнкина 0–2)	0,57	0,77	0,73	0,48–1,13
инвалидизирующий или фатальный (шкала Рэнкина 3–5)	0,63	0,61	1,03	0,66–1,59
ИМ	0,69	0,72	0,96	0,63–1,45
Легочные эмболии	0,13	0,11	1,14	0,41–3,15
Кардиоваскулярные причины госпитализации	9,96	9,74	1,03	0,92–1,15
Все случаи госпитализации	18,9	18,4	1,04	0,96–1,12

Примечание. Здесь, в табл. 2 и на рис. 1, 2: Д – дабигатран; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

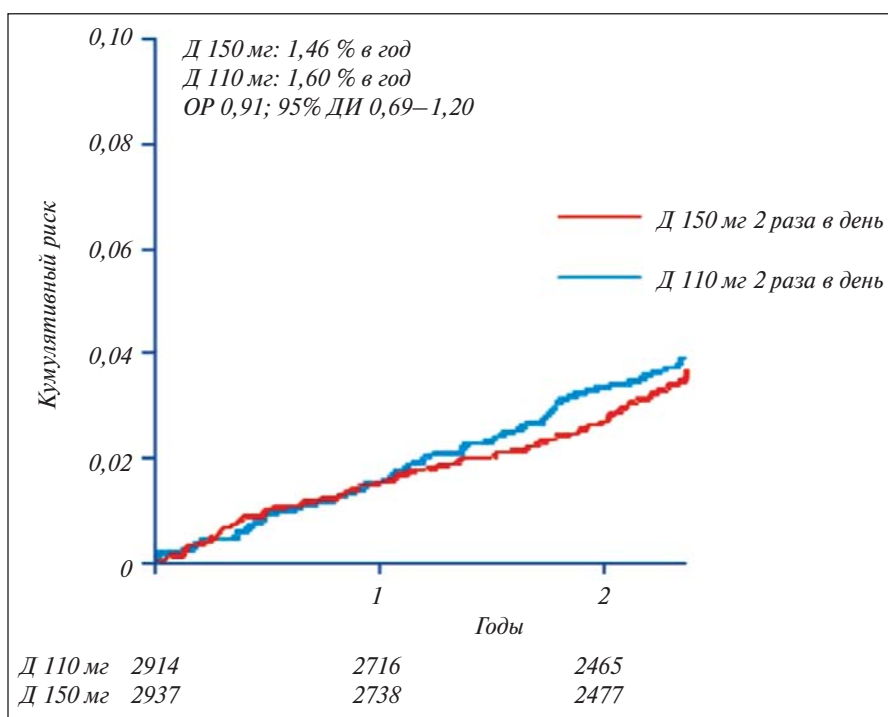


Рис. 1. Кумулятивный риск инсульта и системных эмболий, по данным исследования RELY-ABLE [20]

Таким образом, исследование RELY-ABLE предоставило дополнительные сведения о безопасности продолженного лечения большой когорты пациентов, страдающих неклапанной ФП. Сравнение двух доз дабигатрана не обнаружило статистически значимых различий в частоте инсульта и смертности, но отмечен более высокий риск больших кровотечений при использовании более высокой дозы препарата. Тем не менее различий между двумя дозами в отношении клинической эффективности дабигатрана с учетом частоты

инсульта, кровотечений и смерти не получено.

Перспективы клинического применения дабигатрана этексилата для профилактики ишемического инсульта

В реальной клинической практике неклапанная ФП может сочетаться с различной сердечно-сосудистой патологией, тем самым создаются ситуации, при которых для назначения НОАК, включая дабигатран, нет конкретных рекомендаций. Даже в тщательно спланированном исследовании невозможно предусмотреть многочисленные проблемы, возникающие в повседневной работе при сочетании ФП с острой и хронической коронарной патологией, мультифокальным атеросклерозом, выполнением интервенционных сосудистых вмешательств и т. д. В обосновании решений врачу могут помочь результаты сопоставления клинической эффективности различных режимов антитромботической терапии, субана-

лиз рандомизированных испытаний, мнения экспертов.

Одним из частых дискуссионных моментов является тактика антитромботической терапии при остром коронарном синдроме (ОКС), развившемся у больных с неклапанной ФП на фоне приема дабигатрана. Считается, что в данном случае необходимо отменить дабигатран, осуществить переход на лечение низкомолекулярными гепаринами и начать двойную антитромботическую терапию [21]. Относительно небольшой период полувыведения дабигатрана (до

Таблица 2. Смертность и клиническая эффективность (% в год), по данным исследования RELY-ABLE [20]

Осложнения	Д 150 мг, n=2914	Д 110 мг, n=2937	ОР (150 мг против 110 мг)	95% ДИ
Общая смертность	3,02	3,10	0,97	0,80–1,19
Сосудистая смертность	1,67	1,62	1,03	0,78–1,35
Инвалидизирующий инсульт, жизнеугрожающие кровотечения, смерть	4,53	4,45	1,02	0,86–1,20
Инсульт, системные эмболии, ИМ, легочные эмболии, большие кровотечения, смерть	7,36	6,89	1,07	0,94–1,22

12 ч) позволяет безопасно выполнить данный маневр. После окончания лечения гепаринами к комбинированной антитромбоцитарной терапии должен быть присоединен варфарин, однако тройная терапия дополнительно увеличивает риск кровотечений по сравнению с одним антиагрегантом в сочетании с АВК и не сопровождается добавочной редукцией риска ишемических церебральных осложнений [22]. Поэтому при ОКС и ФП без коронарного стентирования целесообразно продолжить антитромботическое лечение с помощью АВК в комбинации с одним из тромبوцитарных антиагрегантов.

В случае выполнения коронарного стентирования возникает необходимость тройной антитромботической терапии, продолжительность которой должна быть увеличена до 1–6 мес в зависимости от типа стента (голометаллический, с лекарственным покрытием), риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений [23]. Однако в случае невозможности достижения целевых значений МНО при лечении варфарином и иных противопоказаний к его назначению принимается решение в пользу другого НОАК.

Насколько безопасно и эффективно назначение дабигатрана у больных с ОКС на фоне двойной антитромбоцитарной терапии позволило ответить проведение 2-й фазы рандомизированного двойного слепого исследования RE-DEEM [24]. В проспективном наблюдении за больными с острым ИМ и синусовым ритмом в течение 28 нед в 5 сопоставимых по основным характеристикам группах по сравнению с группой плацебо были изучены 4 дозы дабигатрана: 50, 75, 110 и 150 мг 2 раза в день. Все пациенты получали двойную антитромбоцитарную терапию АСК и клопидогрелом. При этом более половины больных подверглись коронарному стентированию. Регистрировали кардиоваскулярную смерть, нефатальный ИМ и негеморрагический инсульт, все случаи смерти, большие и малые кровотечения.

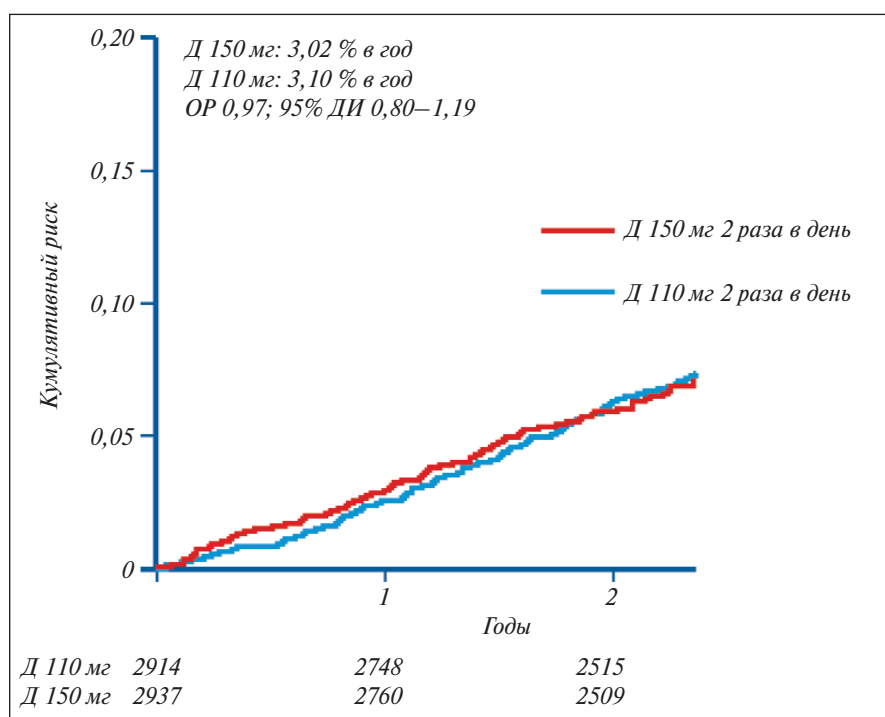


Рис. 2. Кумулятивный риск общей смертности, по данным исследования RELY-ABLE [20]

Было показано, что назначение дабигатрана в дозах 110 и 150 мг 2 раза в день сопровождалось достоверным снижением коагуляционной активности и двукратным уменьшением частоты кардиоваскулярной смерти и смерти от всех причин. При этом ни одного случая инсульта в группах дабигатрана 110 и 150 мг 2 раза в день не зарегистрировано. Однако присоединение дабигатрана к двойной антитромбоцитарной терапии по сравнению с добавлением плацебо ассоциировалось с дозозависимым увеличением относительного риска больших и клинически значимых малых кровотечений при невысоких значениях абсолютного риска. Вместе с тем стало очевидно, что дабигатран при ОКС, в том числе при выполнении коронарного стентирования, может улучшить кардиоваскулярный прогноз, а при сочетании с неклапанной ФП также уменьшить риск тромбоэмболических осложнений. Поэтому в подобной ситуации при невозможности осуществить лечение АВК целесообразно возоб-

новить терапию дабигатраном в дозе 110 или 150 мг 2 раза в день на фоне приема АСК и/или клопидогрела, невзирая на повышенный риск кровотечений, что оправдывается дополнительной пользой от снижения риска тромбоэмболических осложнений. Более того, в результате субанализа исследования RE-LY среди примерно 1000 пациентов, находившихся на тройной антитромботической терапии (дабигатран + АСК + клопидогрел), наименьшая частота больших кровотечений отмечена в группе дабигатрана 110 мг 2 раза в день — 4,66%, тогда как в группе дабигатрана 150 мг 2 раза в день и варфарина этот показатель составил 4,72 и 5,21% соответственно [25]. Поэтому для минимизации геморрагических осложнений у больных с ОКС и неклапанной ФП в период двойной или тройной антитромботической терапии доза дабигатрана должна быть уменьшена до 110 мг 2 раза в день [26].

В недавно опубликованных обновленных американских рекомендациях по вторичной профилактике инсульта 2014 г. были расширены показания к назначению НОАК. Так, у пациентов с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой, развившимися на фоне острого ИМ, осложненного тромбозом левого желудочка или нарушением сократимости его передних и/или апикальных отделов со снижением фракции выброса <40%, при условии невозможности назначения АВК, обозначилась альтернатива: для предупреждения повторного инсульта даже при синусовом ритме рекомендованы НОАК, включая дабигатран, в течение не менее 3 мес от момента развития очаговой неврологической симптоматики [27]. Более того, для вторичной профилактики инсульта у больных с синусовым ритмом, дилатационной или рестриктивной кардиомиопатией при необходимости антикоагулянтной терапии и невозможности проведения ле-

чения с помощью АВК также допускается назначение НОАК, несмотря на отсутствие убедительных сведений об их эффективности при данной кардиальной патологии.

Заключение

На сегодняшний день дабигатран занимает ведущие позиции в качестве перорального антикоагулянта в профилактике инсульта и тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП [28]. Фиксированный режим дозирования, предсказуемое действие, отсутствие необходимости в контроле свертываемости крови и перманентном титровании дозы сделали препарат одним из лидеров среди антитромботических средств, используемых для профилактики кардиоэмболического инсульта. Богатый мировой опыт пострегистрационного клинического применения еще раз подтвердил эффективность и безопасность дабигатрана при условии соблюдения всех рекомендаций по режиму дозирования. Универсальные антитромботические качества препарата в перспективе позволяют надеяться на расширение показаний к применению дабигатрана, не ограничивающихся профилактикой и лечением венозных и предсердных тромбозов и тромбоэмболий. На сегодняшний день существует авторитетное мнение о возможности применения дабигатрана при остром ИМ и коронарном стентировании на фоне неклапанной ФП, при тромбозах левого желудочка, кардиомиопатиях. Несомненно, несколько лет клинического наблюдения не являются достаточным сроком для того, чтобы оценить все достоинства или недостатки лекарственного средства. Только увеличение числа пациентов, получающих адекватную терапию пероральными антикоагулянтами, будет способствовать накоплению глобального опыта и расширению показаний к повседневному применению этих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupasic A, et al. Prevalence, age distribution and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implication. *Arch Intern Med*. 1995;155(5):469–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1995.00430050045005>.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.18.2370>.
3. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*. 2009;104(11):1534–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.022>.
4. Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1987;147(9):1561–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1987.00370090041008>.
5. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и ACCX. 2012. 112 с. [*Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdii. Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKh*. [Diagnostics and treatment of fibrillation of auricles. PKO, BHOA and ACCX recommendations]. 2012. 112 p.
6. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 28; pii: S0735-1097(14)01739-2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.021>.
7. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>.
8. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med*. 2000;160(7):967–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.7.967>.
9. Baker W, Cios D, Sander S, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(3):244–52.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
11. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Новые возможности профилактики инсульта при фибрилляции предсердий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;(1):36–42. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. New possibilities in the prevention of stroke in atrial fibrillation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(1):36–42. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-359>.
12. Фонакин АВ, Гераскина ЛА. Новая эра антикоагулянтной терапии в профилактике инсульта при неревматической фибрилляции предсердий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;(3):15–9. [Fonyakin AV, Geraskina LA. A new era of anticoagulant therapy in the prevention of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology,*

- Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(3):15–9. (In Russ.)). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-396>.
13. European Medicines Agency updates on safety of Pradaxa. Available from: 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.
14. Pradaxa (dabigatran etexilate mesilate). EPAR summary for the public. Available from: 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.
15. Явелов ИС. Применение дабигатрана этексилата для профилактики кардиоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий: как сделать вмешательство наиболее эффективным и безопасным. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011;7(6):757–64. [Yavelov IS. Application of dabigatran etexilate for prevention the kardioembolicheskikh of complications at not valvate fibrillation of auricles: how to make intervention by the most effective and safe. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2011;7(6):757–64. (In Russ.)]
16. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1500–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs488>.
17. Wouters H, Thijs V, Annemans L. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation in Belgium. *J of Med Economic*. 2013;16(3):407–14. DOI: 10.1111/13696998.2013.766200.
18. Sorensen R, Gislason G, Torp-Pedersen C, et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2001: a nationwide study. *BMJ Open* 2013;3(5). pii: e002758. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002758.
19. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) vs. no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modeling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012;107(3):584–9. DOI: 10.1160/TH11-11-0784.
20. Connolly SJ, Walentin L, Ezekowitz MD, et al. The long-term multicenter observation study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. *Circulation*. 2013;128(3):237–43. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001139. Epub 2013 Jun 14.
21. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Geart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15(5):625–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/europace/eut083>.
22. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126(10):1185–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114967>.
23. Freek WA. Verheugt. Antithrombotic therapy during and after percutaneous coronary intervention in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2013;128(18):2058–61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002250.
24. Oldgren J, Budaj A, Granger ChB, et al. Dabigatran vs placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011;32(22):2781–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs113>.
25. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, 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(21):2363–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747>.
26. Huber K, Connolly SJ, Kher A, et al. Practical use of dabigatran etexilate for Stroke prevention in atrial fibrillation. *Int J Clin Pract*. 2013;67(6):516–26. DOI: 10.1111/ijcp.12147.
27. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 May 1. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024.
28. Гераскина ЛА. Кардиоэмболический инсульт: многообразие причин и современные подходы к профилактике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(4):60–5. [Geraskina LA. Cardioembolic stroke: a variety of causes and current approaches to its prevention. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;(4):60–5. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2457>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи одобрена автором.