Фонякин А.В.

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

Актуальные вопросы эффективности и безопасности применения первого прямого ингибитора тромбина в реальной клинической практике

21 августа 2015 г. в Москве состоялся региональный совет экспертов, посвященный различным аспектам эффективности и безопасности применения первого прямого ингибитора тромбина дабигатрана этексилата в реальной клинической практике. В фокусе внимания находились сложные и дискуссионные вопросы профилактики системных тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП). Отмечено, что на протяжении 5 лет клинического применения положительный профиль безопасности и эффективности дабигатрана подтвержден в реальной практике более чем у 250 тыс. пациентов почти из 100 стран мира. Показано, что в группе дабигатрана по сравнению с варфарином риск ишемического инсульта, внутримозговых кровоизлияний, а также смерти был статистически значимо ниже. Частота больших кровотечений и инфаркта миокарда была сопоставима или даже меньше. Возрастание риска кровотечений связано, как правило, с нежелательными лекарственными взаимодействиями, полипрагмазией и недооценкой нарушения функции почек. Зарегистрировано, что у пациентов с сахарным диабетом, получавших дабигатран 150 мг 2 раза в день, функция почек по сравнению с лечением варфарином снижалась статистически значимо в меньшей степени. Особо подчеркнуто, что у больных с ФП и острым коронарным синдромом наряду с варфарином в качестве первоочередных средств допускается применение прямых пероральных антикоагулянтов. В заключение сказано, что богатый мировой опыт клинического применения дабигатрана подтвердил благоприятное соотношение польза/риск при условии соблюдения всех рекомендаций по режиму дозирования.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; инсульт; дабигатран; клиническая практика.

Контакты: Андрей Викторович Фонякин; fonyakin@mail.ru

Для ссылки: Фонякин АВ. Актуальные вопросы эффективности и безопасности применения первого прямого ингибитора тромбина в реальной клинической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(7)4:116–120.

Topical issues of the efficiency and safety of using the first direct thrombin inhibitor in real clinical practice

Fonyakin A.V.

Research Center of Neurology, Moscow, Russia
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367

A Regional Expert Council meeting was held in Moscow on August 21, 2015 to consider different aspects of the efficiency and safety of using the first direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in real clinical practice. The complex and debatable issues of prevention of systemic thromboembolic events in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) were the focus of attention. Five-year clinical use of dabigatran etexilate was noted to confirm its positive safety and efficacy profiles in real practice in more than 250,000 patients from nearly 100 countries of the world. The risk of ischemic stroke, intracerebral bleeding, and death was shown to be statistically significantly lower in the dabigatran group than in the warfarin group. The rate of major bleeding and myocardial infarction was comparable or even lower. An increased risk for bleeding was generally associated with undesirable drug interactions, polypragmasia, and underestimated kidney dysfunction. Renal function was recorded to decrease statistically less significantly in diabetic patients receiving dabigatran 150 mg twice daily than in those treated with warfarin. It was particularly emphasized that direct oral anticoagulants along with warfarin as first-line agents might be used in patients with AF and acute coronary syndrome. It has been concluded that rich international experience with clinically used dabigatran provides support for a favorable benefit/risk ratio if all dosage guidelines are followed.

Key words: atrial fibrillation; stroke; dabigatran; clinical practice.

Contact: Andrei Viktorovich Fonyakin; fonyakin@mail.ru

For reference: Fonyakin AV. Topical issues of the efficiency and safety of using the first direct thrombin inhibitor in real clinical practice. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2015;7(4):116–120.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-116-120>

21 августа 2015 г. в Москве состоялся региональный совет экспертов¹, посвященный различным аспектам эффективности и безопасности применения первого прямого ингибитора тромбина дабигатрана этексилата в реальной

клинической практике. Участие в работе совета приняли специалисты по проблеме антитромботической терапии, включая руководителей региональных сосудистых центров, представителей федеральных медицинских научно-иссле-

¹ Совет экспертов проходил при содействии фармацевтической компании ООО «Берингер Ингельхайм».

довательских учреждений и высших учебных заведений. В фокусе внимания находились сложные и дискуссионные вопросы ведения пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и коморбидной патологией.

Со вступительным словом выступил председатель совета экспертов *профессор Д.А. Затейщиков*. Он отметил, что ФП является наиболее распространенным нарушением ритма сердца и обуславливает треть госпитализаций, связанных с аритмиями. По различным оценкам, распространенность ФП достигает 1–2% в общей популяции, увеличиваясь до 8% у лиц пожилого возраста. ФП — важнейший фактор риска инсульта, сердечной недостаточности и смерти от любых причин.

Частота инсульта у пациентов с ФП в 4–5 раз выше, чем при синусовом ритме. Количество инсультов, связанных с ФП, возрастает с 1,5% в возрасте 50–59 лет до 23,5% в возрасте 88–89 лет. Основным способом профилактики тромбоэмболических осложнений является постоянная бессрочная пероральная антикоагулянтная терапия с помощью антагонистов витамина К (АВК) и новых прямых пероральных антикоагулянтов (НОАК), включая дабигатрана этексилат, ривароксабан и апиксабан. Однако в пожилом и старческом возрасте наряду с увеличением числа случаев неклапанной ФП появляются другие хронические заболевания, требующие соответствующей терапии. При этом увеличиваются риски полипрагмазии и нежелательных лекарственных взаимодействий. Кроме того, сопутствующая стабильная коронарная патология, острый коронарный синдром (ОКС), плановое или экстренное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), нарушение функции печени или почек могут внести коррективы в проводимую антикоагулянтную терапию. В связи с этим несомненную ценность приобретают данные о применении НОАК в реальной клинической практике, при этом могут быть учтены различные ситуации, не предусмотренные протоколом 3-й фазы рандомизированных клинических испытаний.

С докладом «Мировая клиническая практика применения прямого перорального ингибитора тромбина. Эволюция взглядов» выступил *профессор А.В. Фонакин*. Первым НОАК, доказавшим свою эффективность и безопасность в предотвращении тромбоэмболических осложнений и смертельных исходов при неклапанной ФП и получившим 19 октября 2010 г. одобрение Управления по пищевым и лекарственным продуктам США (The Food and Drug Administration, FDA) для клинического применения, стал прямой селективный конкурентный ингибитор тромбина дабигатрана этексилат. С этого времени начато широкое использование дабигатрана этексилата по всему миру. 7 декабря 2011 г. дабигатрана этексилат был зарегистрирован в России по показанию «профилактика инсульта и системных тромбоэмболических осложнений при ФП».

Несомненный интерес представляет реальная история практического применения НОАК. Одним из первых пострегистрационных исследований, в котором получена важная информация об эффективности и безопасности клинического использования дабигатрана, было крупное наблюдательное исследование RELY-ABLE. Оно было запланировано для дополнительной оценки долгосрочных эффектов лечения больных, участвующих в испытании RE-LY. RELY-ABLE доказало безопасность продолженного на протяжении последующих 2 лет лечения большой когорты пациен-

тов, страдающих неклапанной ФП. Сравнение двух доз дабигатрана не выявило статистически значимых различий в частоте инсульта и смертности. Показано сходство двух доз в отношении клинической эффективности дабигатрана с учетом частоты инсульта, кровотечений и смерти.

В последующих популяционных исследованиях, включая регистры, данные страховой медицины, наблюдательные программы, вопросам результативности лечения НОАК продолжало уделяться пристальное внимание. По мере накопления опыта и знаний становились все более отчетливыми клиническая эффективность и безопасность применения первого НОАК дабигатрана, имеющего наиболее длительную практическую историю. На протяжении 5 лет клинического применения положительный профиль безопасности и эффективности дабигатрана подтвержден в реальной практике более чем у 250 тыс. пациентов почти в 100 странах мира. Особого внимания заслуживает информация «Системы сообщений о частоте нежелательных побочных явлений» FDA, в которой с октября 2010 г. по декабрь 2011 г. в рамках наблюдательного исследования в системе «Medicare» фиксировали уведомления о частоте инсульта, инфаркта миокарда (ИМ), смерти, желудочно-кишечных и внутричерепных кровотечениях у больных с ФП, впервые начавших принимать дабигатран (12 182 пациента) и варфарин (120 020 пациентов). Была зарегистрирована меньшая частота сообщений об инсульте и смертельных исходах, а также желудочно-кишечных и внутричерепных кровотечениях при лечении дабигатраном по сравнению с варфарином. Это позволило сделать вывод, что применение дабигатрана в соответствии с рекомендациями способно принести существенную пользу при минимизации рисков геморрагических осложнений.

Одним из крупных динамических наблюдений за пациентами с ФП стало датское национальное когортное observational исследование (датский регистр), в котором отражены различные аспекты применения дабигатрана и варфарина в реальной практике. В отчетах о деятельности регистра отмечена сходная частота инсульта, системных эмболий и больших кровотечений при лечении дабигатраном (обе дозы) по сравнению с варфарином. При этом смертность, внутричерепные кровотечения, легочные тромбоэмболии и ИМ реже регистрировались в группе лечения дабигатраном. Не зафиксировано увеличения риска кровотечений и ИМ в подгруппе пациентов, получавших дабигатран 1 год и более.

Также в рамках датского регистра были проанализированы случаи ишемии миокарда у пациентов, получающих дабигатран или варфарин. Проводилось сравнение частоты развития ИМ, нестабильной стенокардии, остановки сердца и любых случаев ишемии миокарда, включая фатальные. По результатам исследования частота всех коронарных осложнений в группах, получавших дабигатран 110 и 150 мг 2 раза в день, была сопоставима с таковой при лечении варфарином. Таким образом, в очередной раз было продемонстрировано, что дабигатран обеспечивает эффективную профилактику инсульта без ущерба для коронарной безопасности.

Еще одной важной стороной датского регистра явился анализ частоты инсульта и системных тромбоэмболических осложнений у пациентов, перенесших ишемический инсульт и впервые начавших получать терапию антикоагулянт-

том в виде дабигатрана или варфарина либо переведенных с варфарина на дабигатран. Отмечено, что среди больных, впервые начавших прием дабигатрана, по сравнению с пациентами, инициированными на прием варфарина, частота инсульта/транзиторной ишемической атаки была ниже.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что профиль эффективности и безопасности дабигатрана в реальной клинической практике соответствует таковому в исследовании RE-LY. Дабигатран на протяжении нескольких лет пострегистрационного применения продолжает демонстрировать благоприятное соотношение польза/риск, при этом не требуется дополнительных изменений в действующей инструкции и рекомендациях по его использованию.

В докладе *к.м.н. В.Н. Шишковой* «Прямые пероральные антикоагулянты в реальной клинической практике: роль лекарственных взаимодействий» был затронут ряд важных вопросов, связанных с лекарственными взаимодействиями и фармакокинетикой НОАК. Известно, что пути всасывания и метаболизма различных НОАК существенно отличаются. Так, дабигатрана этексилат является низкомолекулярным пролекарством, не обладающим фармакологической активностью (что не умаляет его значимости). После приема внутрь он быстро всасывается и путем гидролиза, катализируемого эстеразами, превращается в дабигатран. Дабигатран — активный конкурентный обратимый прямой ингибитор тромбина, оказывающий действие в основном в плазме. Абсолютная биодоступность дабигатрана при приеме внутрь составляет около 6,5%. Фармакокинетический профиль дабигатрана в плазме крови характеризуется быстрым увеличением его концентрации с достижением максимальных значений в пределах 0,5–2 ч. Конечный период полувыведения дабигатрана не зависит от дозы и в среднем составляет около 14–17 ч у молодых и 12–14 ч у пожилых пациентов. Выделение препарата происходит в основном (85%) через почки. Во всасывании и почечном клиренсе участвует транспортный белок Р-гликопротеин (Р-гр). Другие НОАК (ривароксабан, апиксабан) представляют собой прямые ингибиторы Ха фактора, не являются пролекарствами, обладают большей биодоступностью и имеют преимущественно непочечный путь выведения из организма. При этом в печеночном выведении ривароксабана и апиксабана участвует цитохром P450 CYP3A4. Поэтому механизмы, лежащие в основе межлекарственных взаимодействий, для НОАК обусловлены индукцией или подавлением Р-гр (дабигатран) либо Р-гр и CYP3A4 (ривароксабан, апиксабан).

Так как дабигатрана этексилат не метаболизируется с участием системы цитохрома P450, при совместном применении с препаратами, влияющими на эту систему (аторвастатин, диклофенак, дигоксин, пантопразол), существенных взаимодействий не ожидается. Напротив, противопоказан одновременный прием дабигатрана с дронедазоном, хинидином и кетоконазолом. Следует соблюдать осторожность и корректировать дозу дабигатрана при совместном назначении с такими активными ингибиторами Р-гр, как верапамил и кларитромицин.

Ведущими причинами повышения риска кровотечений названы одновременный с дабигатраном прием тромботических антиагрегантов, нестероидных противовоспалительных препаратов, лечение системными глюкокортикоидами и другими антикоагулянтами. Для минимизации рисков нежелательных лекарственных взаимодействий при

назначении нескольких лекарственных средств необходимо ознакомиться с разделом «Взаимодействие» инструкции по применению дабигатрана. В заключение докладчик подчеркнул, что необходимо согласовывать назначения лекарственных средств разными специалистами и по-возможности уменьшить количество одновременно принимаемых препаратов.

С сообщением «Реальная клиническая практика применения первого прямого ингибитора тромбина: в фокусе пациенты с нарушением функции почек и печени» выступил *к.м.н. А.В. Родионов*. В начале доклада было обращено внимание на широкую распространенность хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с ФП. Так, по разным данным, более чем у 60% пациентов скорость клубочковой фильтрации (СКФ) не превышает 60 мл/мин/1,73м²; у пожилых пациентов с высоко нормальным уровнем креатинина СКФ всегда снижена. По данным датского регистра (1997–2008), ХБП повышает риск развития кровотечений и общую смертность у пациентов с ФП. При этом наиболее высокий риск инсульта, системной эмболии, кровотечений, ИМ и смерти от любых причин отмечается у пациентов с ХБП, требующей заместительной терапии (гемодиализ). Нарушение функции печени или почек занимает отдельную позицию и добавляет баллы в шкале оценки риска кровотечений HAS-BLED. Поэтому перед назначением антикоагулянтной терапии необходимо определить уровень гемоглобина, оценить функцию почек и печени. Далее автор осветил рекомендации по дозированию НОАК в зависимости от уровня СКФ и представил результаты ретроспективного анализа исследования RE-LY. В частности, в подгруппах больных сахарным диабетом (СД) оценивали изменения СКФ от момента включения до окончания исследования. Интерес к данной проблеме объясняется новыми сведениями о риске кальцификации почечных артерий, связанном с приемом варфарина, что самостоятельно может приводить к ухудшению экскреторной функции почек. Действительно, снижение СКФ к 30-му месяцу исследования RE-LY было достоверно меньше для обеих доз дабигатрана по сравнению с варфарином. Более того, самое значительное преимущество дабигатрана по сравнению с варфарином к 30-му месяцу наблюдения отмечалось в подгруппе пациентов с умеренным нарушением функции почек (СКФ 50–80 мл/мин) с разницей >2 мл/мин ($p < 0,0001$) для обеих доз. При этом у пациентов с СД, получавших дабигатран 150 мг 2 раза в день, функция почек по сравнению с пациентами, леченными варфарином, снижалась статистически значимо меньше, что говорит о нефропротективном действии препарата. Риск кровотечений прогрессивно увеличивался по мере уменьшения клиренса креатинина. Однако, несмотря на преимущественное выведение дабигатрана почками (без негативного влияния на функцию почек), при сниженной СКФ частота кровотечений в группах дабигатрана и варфарина была сопоставима.

При назначении НОАК больным с печеночной недостаточностью нужно учитывать ряд моментов. Во-первых, заболевания печени нередко сопровождаются нарушением белково-синтетической функции, что увеличивает риск коагулопатии (увеличение протромбинового времени). Больных с повышением уровня печеночных трансаминаз >2 верхних границ нормы в клинические исследования НОАК не включали. Теоретически преимущественно почечный путь выведения дабигатрана и метаболизм, не связанный с CYP3A4,

и возможность назначения у пациентов с нарушением функции почек могут послужить аргументом для его предпочтения прочим пероральным антикоагулянтам.

Внимание экспертов привлек доклад *профессора О.В. Аверкова* «Спорные вопросы антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом». Было отмечено, что при ФП, ОКС, экстренных или плановых ЧКВ традиционно предполагается проведение длительной тройной антитромбоцитарной терапии (ТАТ), включая аспирин, клопидогрел и варфарин. Однако данный подход имеет ряд «подводных камней», прежде всего существенно возрастающий риск кровотечений. В свою очередь сокращение времени ТАТ, отказ от одного из антиагрегантов может увеличить риск тромбоза стента. Поэтому по-возможности тактику ведения таких больных нужно индивидуализировать с учетом риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений, а также типа стента. С этой целью на практике при ОКС и ФП необходимо использовать шкалы риска коронарных ишемических событий (GRACE), системных тромбоэмболических событий при ФП (CHA₂DS₂-VASc) и кровотечений (HAS-BLED).

Уже в 2010 г., несмотря на отсутствие данных крупных рандомизированных клинических испытаний, посвященных оценке применения ТАТ при ФП в сочетании с ОКС и/или ЧКВ, в мире появились рекомендательные (согласительные) документы. В Европейском руководстве 2010 г. указывается, что ТАТ (АВК, аспирин, клопидогрел) у таких больных должна продолжаться относительно короткое время (3–6 мес). В последующий период до 1 года применяют сочетание АВК с клопидогрелом или аспирином 75–100 мг/сут на фоне гастропротекции, осуществляемой с помощью ингибиторов протонной помпы, H₂-блокаторов или антацидов. При использовании АВК с клопидогрелом или низкой дозой аспирина (75–100 мг/сут) следует проводить тщательный контроль международного нормализованного отношения (МНО), поддерживая его в диапазоне от 2 до 2,5. По окончании 1 года бессрочно долго продолжается монотерапия АВК (МНО 2–3).

По мнению экспертов американской коллегии торакальных врачей (2011 г.), при сочетании ФП и ЧКВ ТАТ сопряжена с высоким риском кровотечений. Тем не менее из-за вероятности тромбоза стента как минимум 1 мес после его установки необходимо использовать ТАТ. У больных с высоким риском кровотечения далее следует использовать АВК в сочетании с одним из двух антитромбоцитарных средств (лучше до 1 года), затем — только пероральный антикоагулянт.

И наконец, в Европейском согласительном документе 2014 г. по антитромботическому лечению больных с ФП и ОКС и/или ЧКВ был предложен алгоритм терапевтической тактики. Ключевым моментом является то, что ТАТ рекомендуется всем больным: при высоком риске кровотечений (HAS-BLED > 2) — не менее 4 нед, при низком и умеренном риске (HAS-BLED = 0–2) — не менее 6 мес. Определен потенциально «устраняемый элемент» ТАТ, которым является аспирин. В этом случае применяются клопидогрел + антикоагулянт до 1 года. При этом антикоагулянты используют у всех больных с самого начала терапии и бессрочно. Наряду с варфарином (МНО 2–2,5) в качестве первоочередных средств впервые допускается применение НОАК. Рекомендуется использовать меньшие из изучавшихся доз: для даби-

гатрана — 110 мг 2 раза в сутки, для ривароксабана — 15 мг 1 раз в сутки, для апиксабана — 2,5 мг 2 раза в сутки. Из трех НОАК дабигатран выглядит более предпочтительным, так как только в исследовании RE-LY допускалось сочетание дабигатрана с двойной антитромбоцитарной терапией у 812 пациентов. В исследованиях ROCKET-AF и ARISTOTLE необходимость в сопутствующей двойной антитромбоцитарной терапии служила критерием исключения из исследования. Доза дабигатрана 110 мг 2 раза в день, используемая как одна из двух изучавшихся у всех, кто подходил под критерии RE-LY, по эффективности не уступала варфарину и была более безопасна.

С заключительным сообщением «Оптимизация практических подходов к применению дабигатрана в реальной клинической практике: как эффективно и безопасно защитить пациента от инсульта» выступил *профессор Д.А. Затеищikov*. В первую очередь было отмечено, что, по данным RE-LY, в расчете на 1000 больных назначение дабигатрана по сравнению с варфарином позволило уберечь дополнительно 11 пациентов от инсульта, 10 — от системных эмболий, 11 — от геморрагического инсульта и 13 — от больших кровотечений. Однако для достижения максимальной эффективности в предупреждении инсульта необходимо преодолеть основной парадокс превентивной кардионеврологии — существующее несоответствие между данными, накопленными в ходе исследований, выполненными на принципах доказательной медицины, и реальным внедрением этих знаний в повседневную клиническую практику. Для преодоления указанного несоответствия необходимо привлечь прежде всего административные ресурсы, включая разработку стандартов ведения больных с ФП, внедрение специального контроля качества лечения больного с ФП, организацию «антикоагулянтных» подразделений, работу с экспертами страховых компаний. Порядок ведения больного с ФП подразумевает оценку показаний для терапии пероральными антикоагулянтами, целесообразности и возможности их назначения, выбор подходящего лекарства и режима приема. В основе решения об инициации терапии пероральными антикоагулянтами должен лежать системный подход с обоснованием лечебной тактики, оценки тромбоэмболического и геморрагического риска, а также противопоказаний к проведению длительной антикоагулянтной терапии. Базироваться в своем решении целесообразно на результатах рандомизированных клинических испытаний. Так, в исследовании RE-LY частота всех, крупных и жизнеугрожающих кровотечений, за исключением желудочно-кишечных кровотечений, на фоне терапии дабигатраном была ниже, чем при лечении варфарином. При выборе дабигатрана необходимо особо отметить существенно более низкую частоту внутричерепных кровотечений. Выбор одной из двух рекомендованных доз дабигатрана должен основываться на таких характеристиках, как возраст больного, сопутствующая медикаментозная терапия, наличие СД, желудочно-кишечных кровотечений в анамнезе и СКФ. При развитии кровотечения на фоне приема НОАК тактика базируется на специфических свойствах лекарства, с которым это кровотечение связано. Необходимо принять во внимание «необратимость» действия лекарства (непрямые антикоагулянты, аспирин, тиенопиридины), индивидуальные особенности всасывания, связь с белками плазмы (ривароксабан и апиксабан связываются, дабигатран — нет).

Для оценки эффективности и безопасности НОАК могут использоваться некоторые стандартные тесты, включая активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, МНО, анти-Ха-активность. К сожалению, традиционные коагуляционные тесты для измерения антикоагулянтной эффективности дабигатрана неспецифичны. Изменение лабораторных параметров указывает лишь на наличие в крови лекарства, помогает выявить передозировку и не коррелирует с параметрами эффективности и безопасности. При развитии кровотечения на фоне приема прямых ингибиторов тромбина в качестве главного антидота можно рассматривать прошедшее время с учетом 12-часового периода полувыведения препарата. В течение 3 ч после последнего приема дабигатрана может быть эффективен активированный уголь. В тяжелых случаях может потребоваться гемодиализ или хирургическая остановка кровотечения. Необходимо отметить, что серьезные кровотечения на фоне приема дабигатрана имеют несколько лучший прогноз, чем кровотечения на фоне терапии варфарином.

В настоящее время в США на этапе рассмотрения для клинического применения находится антидот для дабигатрана, представляющий собой высокоселективный фрагмент антитела к дабигатрану¹.

Препарат характеризуется коротким периодом полувыведения, простым способом внутривенного введения, немедленным началом действия и низким риском нежелательных реакций.

В заключение докладчик подчеркнул, что создание клинического протокола позволит оптимизировать ведение больного с ФП и уменьшить риск тромбоэмболических осложнений и кровоизлияний.

В развернувшейся дискуссии вновь были затронуты вопросы коморбидности и недостаток в финальных отчете

тах рандомизированных клинических испытаний исчерпывающей информации, что позволило бы найти ответ на многочисленные вопросы. В связи с этим еще раз подчеркнута важность хорошо спланированного пострегистрационного мониторинга эффективности и безопасности применения пероральных антикоагулянтов в повседневной клинической практике. Сегодня из всех НОАК у дабигатрана имеется самый обширный (более 250 тыс. пациентов) банк данных рутинного использования. Результаты регистров, данные страховых компаний свидетельствуют не только об эффективности, но и о безопасности применения первого прямого ингибитора тромбина в реальной клинической практике.

Итоги работы совета подвел профессор Д.А. Затеищikov. Он отметил, что профилактика инсульта и системных тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП за последние 5 лет вышла на новый качественный уровень. В настоящее время НОАК занимают ведущие позиции в качестве средств первого выбора при неклапанной ФП. Фиксированный режим дозирования, предсказуемая антикоагуляция, отсутствие необходимости регулярного контроля свертываемости крови и перманентного титрования дозы сделали эти препараты одними из лидеров среди антитромботических средств, используемых для профилактики ишемического инсульта. Богатый мировой опыт пострегистрационного клинического применения дабигатрана этексилата подтвердил благоприятное соотношение польза/риск при условии соблюдения всех рекомендаций по режиму дозирования. Дальнейшее увеличение числа пациентов, нуждающихся в адекватной терапии НОАК и получающих ее, будет способствовать накоплению глобального опыта и возможному расширению показаний к их повседневному применению.

¹ 16 октября 2015 г. FDA одобрило к клиническому применению антидот для дабигатрана — высокоселективный фрагмент гуманизированного антитела идаруцизумаб.

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