

Лечение и клинические исходы больших кровотечений при антикоагулянтной терапии дабигатраном и варфарином*

Клиническая и социальная значимость фибрилляции предсердий (ФП) определяется, в частности, высокой частотой развития кардиоэмболических инсультов, приводящих к увеличению смертности, инвалидизации населения и повышению затрат на здравоохранение.

К факторам риска тромбоэмболических осложнений при ФП относят возраст старше 65 лет, женский пол, артериальную гипертензию, застойную сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет, инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения в анамнезе. Эти факторы риска удобно оценивать с помощью шкалы CHA₂DS₂-VASc: при наличии 1 балла и более пациенту с ФП необходимо назначение антикоагулянтов.

Длительное время препаратами выбора для долгосрочной профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП являлись непрямыми антикоагулянтами (варфарин). Однако такие факторы, как медленное развитие и окончание антикоагулянтного эффекта, узкое терапевтическое окно, необходимость постоянного контроля международного нормализованного отношения (МНО), большое количество межлекарственных и пищевых взаимодействий, затрудняли подбор дозы препарата, снижали эффективность и безопасность его применения. Появление новых пероральных антикоагулянтов (гатранов и ксабанов), не требующих мониторинга параметров коагулограммы и обладающих более предсказуемым эффектом, открыло новые перспективы в улучшении прогноза пациентов с ФП.

Одним из первых препаратов этого класса стал антикоагулянт непрямого действия дабигатран, прямой ингибитор тромбина. Эффективность и безопасность дабигатрана были подтверждены в нескольких крупных рандомизированных исследованиях у пациентов с венозными тромбоэмболиями (RE-COVER, RE-COVER II, RE-MEDY, RE-SONATE).

Открытое сравнение эффективности и безопасности дабигатрана и варфарина в профилактике инсульта у пациентов с ФП было проведено в многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании RE-LY (Randomized

Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy With Dabigatran Etexilate). В него было включено 18 113 пациентов с ФП (средний возраст 71 год), имевших показания к антикоагулянтной терапии (79% больных страдали артериальной гипертензией, 23% – сахарным диабетом, 20% перенесли транзиторную ишемическую атаку или инсульт, средний балл по шкале CHADS₂ 2,1).

Пациенты были разделены на три группы: в 1-й группе был назначен дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день, во 2-й – дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в день, в 3-й – варфарин с поддержанием МНО в диапазоне 2,0–3,0. Также разрешалось применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе менее 100 мг/сут. Средний срок наблюдения составил 2 года, у пациентов в группе варфарина МНО находилось в терапевтическом диапазоне в среднем 64%.

У пациентов, принимавших дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки, частота инсульта/системной эмболии была такой же, как в группе варфарина, а большие кровотечения развивались реже. При приеме дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки инсульт/системная эмболия возникали реже при такой же частоте больших кровотечений, как в группе варфарина. По соотношению польза–риск обе дозировки дабигатрана были сопоставимы благодаря более низкому риску ишемии при использовании дозы 150 мг 2 раза в сутки и более низкому риску кровотечений при дозе 110 мг 2 раза в сутки, т.е. выбор дозы дабигатрана можно проводить индивидуализованно, учитывая факторы риска каждого пациента.

Факты, которыми можно аргументировать выбор антикоагулянта, были уточнены в исследовании A. Majeed et al., результаты которого были опубликованы в журнале *Circulation* в 2013 г. Основной целью исследования являлась ретроспективная оценка особенностей лечения и прогноза больших кровотечений, развившихся у пациентов в ходе крупных рандомизированных исследований на фоне применения дабигатрана в обеих дозах и варфарина. Для этого в метаанализе были объединены базы данных исследования RE-LY и исследований, включавших пациентов с венозными тромбоэмболиями, – RE-COVER, RE-COVER II, RE-MEDY и RE-SONATE (суммарно 27 419 пациентов).

Большие кровотечения определялись по критериям Международного общества тромбозов и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis), в группе дабигатрана они развились у 627 из 16 755 паци-

* Публикация подготовлена проф. Ю.А. Карповым по статье Majeed A., Hwang H., Connolly S.J. et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin // *Circulation*. 2013. V. 128. № 21. P. 2325–2332.

ентов, а в группе варфарина – у 407 из 10 002. Подробные данные об обстоятельствах их развития и лечения были доступны в отношении 1034 пациентов (1121 случай), на этой информации и были основаны заключения двух независимых экспертов, проводивших анализ.

Одной из главных находок этого метаанализа явилось то, что пациенты, у которых развились массивные кровотечения на фоне приема дабигатрана, были старше, имели более выраженное нарушение функции почек и чаще получали АСК или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), чем больные группы варфарина. Выявление этих отличий стало возможным только после объединения данных в метаанализ, в каждом конкретном исследовании из-за меньшего числа наблюдений достоверных различий между этими группами по каким-либо параметрам выявлено не было.

Обнаружены определенные различия и в тактике ведения пациентов, получавших разные антикоагулянты. В 1/3 случаев больших кровотечений компоненты крови или гемостатическая терапия не применялись независимо от вида антикоагулянта или дозы дабигатрана. Концентрации факторов свертывания крови использовались довольно редко, это также не зависело от вида назначенного антикоагулянта. Пациентам с большими кровотечениями, развившимися на фоне приема дабигатрана, чаще переливали эритроцитарную массу, чем в группе варфарина (423/696 (61%) и 175/425 (42%) соответственно, $p < 0,001$), в которой более часто применяли свежезамороженную плазму (19,8 и 30,2% соответственно, $p < 0,001$). В основном переливание компонентов крови осуществлялось в связи с желудочно-кишечными кровотечениями, чаще наблюдавшимися в группе дабигатрана, что, вероятно, и обуславливало более выраженное снижение уровня гемоглобина у этих больных. Внутричерепные кровоизлияния у пациентов, получавших дабигатран, встречались реже.

Возможно из-за более частого применения эритроцитарной массы, исходы больших кровотечений были несколько более благоприятными у пациентов, получавших терапию дабигатраном, чем в группе варфарина. Об этом свидетельствует более короткий срок пребывания в отделении интенсивной терапии (в среднем 1,6 дня в группе дабигатрана и 2,7 дня в группе варфарина, $p = 0,01$), а также тенденция к снижению 30-дневной смертности после состоявшегося кровотечения (9,1% в группе дабигатрана и 13,0% в группе варфарина, $p = 0,057$), которая становилась более выраженной после приведения групп к сопоставимости по возрасту, полу, массе тела, функции почек и частоте применения антиагрегантов.

Таким образом, большие кровотечения в группе дабигатрана развивались у пациентов с исходно более высоким риском по сравнению с группой варфарина. Учитывая это, можно предположить, что уменьшение дозы дабигатрана (что рекомендуется некоторыми руководствами) или прекращение приема НПВП или АСК будут способствовать снижению риска кровотечений. Затраты на лечение больших кровотечений и прогноз пациентов были сопоставимыми при применении дабигатрана и варфарина.

Главное клиническое значение проведенного исследования заключается в установлении того факта, что дабигатран представляет полноценную альтернативу варфарину, обеспечивая такую же или большую эффективность антикоагуляции. Риск геморрагических осложнений (и особенно внутричерепных кровоизлияний) при использовании дабигатрана более низкий или такой же, как при применении варфарина, их лечение в значительной части случаев может быть проведено с помощью простых мер (отмена препарата, переливание эритроцитарной массы). Смертность вследствие больших кровотечений при использовании дабигатрана была более низкой, чем при применении варфарина. Полученные данные позволяют назвать профиль безопасности дабигатрана более предпочтительным. ●



**Продолжается подписка
на научно-практический журнал**

“НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб. Подписной индекс 81610.

**Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Редакционную подписку на этот и любой другой журнал
издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru>
или по телефону: (495) 730-63-51**