

ЭРА НОВЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В ЛЕЧЕНИИ НЕКЛАПАННОЙ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ПЕРСПЕКТИВЫ И ПРОБЛЕМЫ

З.М.Сафиуллина^{1*}, С.В. Шалаев^{1,2}

¹ Тюменская государственная медицинская академия. 623023, Тюмень, ул. Одесская, 54

² Кардиологический диспансер Тюменской областной клинической больницы №1. 625023, Тюмень, 4 км Червишевского тракта, 7 корп. 1

Представлены данные исследований новых антикоагулянтов — прямого перорального ингибитора тромбина дабигатрана, прямых ингибиторов Ха фактора свёртывания ривароксана и апиксана в лечении клапанной формы фибрилляции предсердий. Анализируют механизмы влияния прямых ингибиторов тромбина и прямых ингибиторов Ха фактора свёртывания в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений по результатам различных исследований. Обсуждают перспективы их дальнейшего исследования.

Ключевые слова: антикоагулянты, прямой пероральный ингибитор тромбина, прямой ингибитор Ха фактора свёртывания.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(2):171–176

Era of new anticoagulants in the treatment of non-valvular atrial fibrillation: prospects and challenges

Z.M.Safiullina^{1*}, S.V. Shalaev^{1,2}

¹Tyumen State Medical Academy. Odesskaya ul. 54, Tyumen, 623023 Russia

²Cardiology Clinic, Tyumen Regional Clinical Hospital №1. Chervishevsky tract, 4 km, 7-1, Tyumen, 625023 Russia

Studies data on new anticoagulants, direct oral thrombin inhibitor (dabigatran) and direct inhibitors of coagulation factor Xa (rivaroxaban, apixaban), in the treatment of non-valvular atrial fibrillation are presented. Effects of these drugs on cardiovascular events in atrial fibrillation are analyzed based on the results of various studies. Prospects for further research are discussed.

Key words: anticoagulants, direct oral thrombin inhibitor, direct inhibitor of coagulation factor Xa.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(2):171–176

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): safiullina@tokb.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из ведущих причин развития тромбоэмболических осложнений, значительно ухудшая прогноз пациентов. Лица с ФП в пять раз более подвержены риску развития ишемического инсульта по сравнению с общей популяцией [1]. Данное нарушение ритма является причиной развития инсультов у 15% пациентов всех возрастов и у 30% пациентов старше 80 лет [2].

На протяжении более 50 лет антагонист витамина К варфарин оставался основным препаратом, используемым для снижения риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП. Несмотря на доказанную клиническую эффективность, варфарин имеет множество хорошо известных ограничений, включая лекарственные взаимодействия и необходимость регулярного контроля показателей свёртывания крови, коррекцию дозы. Это диктовало необходимость и потребность в новых пероральных антикоагулянтах для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП.

Сведения об авторах:

Сафиуллина Земфира Мидхатовна — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ТюГМА
Шалаев Сергей Васильевич — д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой; руководитель кардиологического диспансера Тюменской ОКБ №1, главный кардиолог Тюменской области

Прямые ингибиторы тромбина

Дабигатран — прямой пероральный ингибитор тромбина. Он выгодно отличается от варфарина тем, что его метаболизм не связан с системой цитохрома P-450, его эффективность менее подвержена влиянию принимаемой пищи и не зависит от генотипа больного, его применение не требует мониторингирования коагулограммы и титрования доз.

В исследовании RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate) [3–5] было включено 18113 пациентов с мерцательной аритмией и риском инсульта, которым в случайном порядке вслепую назначали дабигатран в фиксированных дозах (по 110 или 150 мг 2 р/д) или открыто подбирали дозу варфарина (МНО поддерживался на уровне 2–3). Медиана длительности наблюдения составила 2,0 года, первичными конечными точками были инсульт и системная эмболия. Частота первичной конечной точки составила 1,69% за год в группе варфарина, 1,53% — в группе пациентов, получавших дабигатран 110 мг [относительный риск (ОР) 0,91; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,74–1,11; $p < 0,001$ для гипотезы «не уступает») и 1,11% за год в группе дабигатрана 150 мг (ОР=0,66; 95% ДИ 0,53–0,82; $p < 0,001$ для гипотезы превосходства). Частота больших кровотечений за год составила 3,36% в группе варфарина, в сравнении с 2,71% на фоне 110 мг дабигатрана ($p=0,003$) и 3,11% на фоне 150 мг дабигат-

рана ($p=0,31$). Частота геморрагических инсультов была, соответственно: 0,38% в группе варфарина, 0,12% в группе дабигатрана 110 мг ($p<0,001$ в сравнении с варфарином) и 0,10% в группе дабигатрана 150 мг ($p<0,001$ в сравнении с варфарином). Уровень смертности за год составил 4,13% в группе варфарина в сравнении с 3,75% в группе дабигатрана 110 мг ($p=0,13$) и 3,64% в группе дабигатрана 150 мг ($p=0,051$ в сравнении с варфарином).

Таким образом, у пациентов с ФП применение дабигатрана в дозе 110 мг/сут ассоциировалось с аналогичным в сравнении с варфарином числом инсультов и системных эмболий. При этом число больших кровотечений было меньше на 20%. Применение дабигатрана в дозе 150 мг в сравнении с варфарином ассоциировалось с более низкой частотой инсультов или системных эмболий, но с аналогичной частотой больших кровотечений.

Анализ *post-hoc* [6] выявил, что у пациентов старше 75 лет частота больших кровотечений была одинакова в группе варфарина и дабигатрана 110 мг/сут, с тенденцией к увеличению в группе дабигатрана 150 мг, однако, количество геморрагических инсультов было ниже на обеих дозах дабигатрана. В группе принимавших дабигатран достоверно чаще развивались инфаркт миокарда (ИМ; $p<0,05$) и побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Частота ИМ составила 0,72%, 0,74% и 0,53% на фоне приема 110 и 150 мг дабигатрана и варфарина, соответственно. Это вызвало необходимость более детального анализа [7], который не выявил увеличения случаев госпитализации по поводу стенокардии или реваскуляризации на фоне лечения дабигатраном, при этом показатели сердечно-сосудистой смертности были в пользу дабигатрана. Мета-анализ 7 исследований дабигатрана (ФП, тромбоэмболия), включивший более 30 000 пациентов [8], показал значимое увеличение случаев инфаркта миокарда на 33%, но при этом общая смертность была на 11% ниже у пациентов, принимавших дабигатран в сравнении с принимавшими варфарин. Возможно, это является отражением более выраженного защитного эффекта варфарина в отношении инфаркта миокарда [9]. Вопрос о том, могут ли ингибиторы тромбина способствовать развитию инфаркта миокарда, остаётся неясным. Недавно были опубликованы результаты мета-анализа 28 рандомизированных исследований [10] новых пероральных антикоагулянтов в отношении развития острого коронарного синдрома и сердечно-сосудистых осложнений. Мета-анализ включил 138 948 пациентов, принимавших прямые ингибиторы тромбина (дабигатран или ксимелагатран) или прямые ингибиторы Ха фактора свёртывания (ривароксабан или апиксабан). Риск развития ИМ/острого коронарного синдрома был значимо выше для дабигатрана (ОР 1,30; 95% ДИ 1,04–1,63; $p=0,021$),

ниже для ривароксабана (ОР 0,78; 95% ДИ 0,69–0,89; $p<0,001$). Применение ксимелагатрана было связано с повышением риска развития ИМ/острого коронарного синдрома, которое не было статистически значимым, в то время как использование апиксабана продемонстрировало его статистически незначимое снижение. Общая смертность была ниже у пациентов, принимавших дабигатран, ривароксабан, апиксабан. Авторы мета-анализа подтвердили данные предыдущего исследования [8] о том, что применение дабигатрана ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений и делают предположение о том, что пациентам с увеличенным коронарным риском предпочтительнее рекомендовать прямые ингибиторы Ха фактора свёртывания, чем прямые ингибиторы тромбина. Анализируя механизмы влияния прямых ингибиторов тромбина и прямых ингибиторов Ха фактора свёртывания в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений по результатам различных исследований, следует учитывать, что, несмотря на одинаковое снижение активации тромбоцитов, генерации тромбина [11], эндогенного потенциала тромбина [12] ксимелагатраном и низкомолекулярными гепаринами, время снижения эндогенного потенциала тромбина было больше для дальтепарина в сравнении с ксимелагатраном [12]. Напротив, в ряде исследований ривароксабан превосходил дальтепарин в отношении генерации тромбина [13] и снижал уровень тканевого фактора, вызывающего агрегацию тромбоцитов [14]. Исследования *in vitro* [15] показали, что прямые ингибиторы тромбина ассоциируются с парадоксальной активацией процессов коагуляции в сравнении с прямыми ингибиторами Ха фактора свёртывания, что, возможно, опосредуется снижением тромбин-индуцированной активации протеина С. Кроме того, другие авторы [16] отмечают увеличение маркеров воспаления при длительном использовании прямых пероральных ингибиторов тромбина, повышение содержания 11-дегидротромбоксана β_2 в моче на дабигатране в сравнении с варфарином у 502 пациентов с ФП, не принимающих ацетилсалициловую кислоту (АСК) [17]. В то же время результаты субанализа RE-LY [18] не выявили активации тромбоцитов у пациентов с ФП, принимающих дабигатран. Тем не менее, все вышеперечисленные различия действия препаратов на механизмы тромбоза, процессы воспаления и активации тромбоцитов могут обуславливать различия во влиянии на коронарные события.

Основываясь на результатах RE-LY, дабигатран был одобрен FDA (Food and Drug Administration) и EMA (European Medicines Agency) для профилактики инсульта и системной эмболии при неклапанной форме ФП. Показания EMA включают пациентов с неклапанной формой ФП и наличием, по меньшей мере, 1 фактора риска из следующих: инсульт в анамнезе, преходящая ише-

мическая атака или системная эмболия, фракция выброса левого желудочка менее 40%, симптомная сердечная недостаточность, возраст ≥ 75 лет или возраст ≥ 65 лет с одним фактором из следующих: сахарный диабет, ИБС, артериальная гипертензия. FDA одобрена доза дабигатрана 150 мг 2 р/д, и доза 75 мг 2 р/д при наличии выраженной почечной недостаточности, в то время как EMA одобрил обе дозы дабигатрана: 110 мг 2 р/д и 150 мг 2 р/д.

Прямые ингибиторы Ха фактора свертывания

Препарат с другим механизмом антитромботического действия изучался в исследовании ROCKET AF [19] (Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) – проспективное рандомизированное двойное слепое, с двойным плацебо, с параллельными группами, сравнительное исследование по оценке прямого перорального ингибитора тромбина ривароксабана 20 мг (или 15 мг один р/д для пациентов с умеренной почечной недостаточностью при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин) в сравнении с варфарином в индивидуально подобранной дозе у 14 264 пациентов с неклапанной ФП, имеющих средний или высокий риск инсульта ($\text{CHADS}_2 > 2$) или системной эмболии вне пределов ЦНС. Следует отметить, что это исследование включало пациентов более высокого риска развития не только тромбоэмболических осложнений, но и кровотечений, при этом средний процент времени, в течение которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне 2,0–3,0, в исследовании ROCKET AF составил 55% (медиана 58), что значительно ниже, чем в других исследованиях. Медиана длительности лечения составила около 1,6 лет. Первичная конечная точка включала инсульты и системные эмболии. При анализе популяции, получающей лечение (on treatment), ривароксабан продемонстрировал свое превосходство над варфарином. В выборке пациентов, у которых отсутствовали серьезные нарушения протокола, частота первичной конечной точки составила 1,7% в год в группе ривароксабана и 2,2% в год в группе варфарина (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66–0,96; $p < 0,001$ для гипотезы «не уступает»). Но при последующем анализе популяции ITT (Intention-to-treat, «назначенное лечение») не было получено отличий в обеих лечебных группах. В исследовании не отмечалось значимого снижения смертности или случаев ишемического инсульта, но выявлено значимое снижение геморрагических инсультов (0,26% против 0,44%; $p = 0,024$) и внутричерепных кровоизлияний (0,49% против 0,74%; $p = 0,019$) в группе ривароксабана. В сравнении с варфарином в группе ривароксабана также продемонстрировано меньшее количество случаев

ИМ (0,91% против 1,12%; $p = 0,121$). В отношении развития больших кровотечений и небольших, имеющих клиническое значение (первичная композитная точка), статистически значимых различий между группами ривароксабана и варфарина выявлено не было, но в группе ривароксабана отмечалось значимое снижение фатальных кровотечений, а также увеличение желудочно-кишечных кровотечений и потребности в гемотрансфузиях. Известно, что у пациентов с ФП и почечной недостаточностью отмечается дополнительное увеличение риска как ишемического инсульта, так и геморрагических осложнений при антикоагулянтной терапии. Следует особо отметить, что у пациентов с нарушенной функцией почек результаты сравнения эффективности и безопасности ривароксабана и варфарина были сходными во всей выборке пациентов. Согласно результатам ROCKET AF, ривароксабан был одобрен FDA и EMA для профилактики инсульта и системной эмболии при неклапанной форме ФП.

Эффективность и безопасность ривароксабана у пациентов с ФП изучалась дополнительно в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании J-ROCKET AF [20], которое проводилось в Японии по аналогичному дизайну. 1 280 пациентов с ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений были рандомизированы в группы ривароксабана и варфарина, при этом доля пациентов с инсультом в анамнезе была существенно выше (54%), чем в основном исследовании (34%). Ривароксабан назначался в более низкой дозе – 15 мг один р/д или 10 мг для пациентов с умеренной почечной недостаточностью при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин (с учетом особенностей фармакинетики препарата у японцев). Длительность наблюдения составила 1,4 лет. В выборке пациентов, у которых отсутствовали серьезные нарушения протокола ($n = 1\,274$), частота первичной конечной точки составила 1,26% в группе ривароксабана и 2,61% в группе варфарина на 100 пациенто-лет (ОР 0,49; 95% ДИ 0,24–1,00). Таким образом, лечение ривароксабаном сопровождалось дополнительным снижением риска инсульта и системных тромбоэмболий на 51% по сравнению с применением варфарина. Снижение риска первичной конечной точки было в основном обусловлено уменьшением частоты ишемического инсульта – 0,80% в группе ривароксабана и 2,01% в группе варфарина на 100 пациенто-лет (ОР 0,40; 95% ДИ 0,17–0,96). В результате снижение риска ишемического инсульта в группе ривароксабана составило 60%. Значимых различий в отношении развития ИМ, смерти от сосудистых и других причин между группами выявлено не было. Доля времени, в течение которого МНО находилось в целевом диапазоне 2–3, составила в целом 66%, что указывало на адекватность антикоагуляции при лечении варфарином.

AVERROES (Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) [21] — двойное слепое исследование другого прямого ингибитора Ха фактора свёртывания — апиксабана показало, что препарат снижает риск инсульта и системных эмболий эффективнее, чем АСК, у пациентов с ФП, которым не показана терапия варфарином. На фоне приёма апиксабана не было отмечено повышения частоты больших или внутричерепных кровотечений. 5599 пациентов, у которых был повышен риск инсульта из-за наличия, по крайней мере, 1 фактора риска в дополнение к ФП, были рандомизированы для приёма апиксабана по 5 мг 2 р/д или АСК 81–324 мг/сут. Исследование было остановлено раньше срока из-за значительных преимуществ лечения апиксабаном. Апиксабан ассоциировался с 55% снижением первичных конечных точек (инсультов и системных эмболий) за период наблюдения 1,1 г. при отсутствии достоверных различий между группами апиксабана и АСК в отношении внутричерепных и больших кровотечений (табл. 1).

Исследование ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) [22] включало 18 201 пациента с неклапанной ФП и, как минимум, одним дополнительным фактором риска инсульта. Пациенты были рандомизированы в группу апиксабана (в дозе 5 мг 2 р/д) или варфарина (целевое МНО 2,0–3,0). Исследователи обнаружили, что апиксабан не только не менее эффективен, чем варфарин, но и превосходил его, снижая риск инсульта или системной эмболии на 21% и риск больших кровотечений на 31%. Количество геморрагических инсультов и внутричерепных кровоизлияний, но не ишемических инсультов, на фоне терапии апиксабаном было значительно ниже, чем в группе варфарина. Частота желудочно-кишечных кровотечений в обеих группах пациентов была одинаковой.

Эффективность апиксабана в профилактике инсульта у пациентов с неклапанной ФП и сниженной функцией почек была также продемонстрирована в субанализе [23] исследования ARISTOTLE. У 7 518 пациентов, включенных в это исследование, расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) превышала 80 мл/мин, у 7 587 — составляла 50–80 мл/мин, а у 3 017 — была менее 50 мл/мин. Частота сердечно-сосудистых исхо-

дов и кровотечений была выше у пациентов с нарушенной функцией почек (≤ 80 мл/мин). Апиксабан превосходил варфарин по эффективности в профилактике инсульта/системных эмболий и смерти независимо от функции почек. Частота больших кровотечений в группе апиксабана была ниже, чем в группе варфарина у пациентов с любыми значениями СКФ. Снижение относительного риска больших кровотечений было более выраженным у пациентов с СКФ ≤ 50 мл/мин.

Преимущество апиксабана перед варфарином было сопоставимым у пациентов с нормальной и сниженной функцией почек. У пациентов с нарушенной функцией почек лечение апиксабаном ассоциировалось с наиболее выраженным снижением риска больших кровотечений по сравнению с варфарином.

Особенно актуален анализ смертности. Апиксабан первым из новых пероральных антикоагулянтов показал значимое уменьшение риска смерти от всех причин в сравнении с варфарином (ОР 0,89; 95% ДИ 0,80–0,99; $p=0,047$). Дабигатран и ривароксабан в сравнении с варфарином показали одинаковые тенденции: в исследовании RE-LY отмечалось пограничное снижение риска смерти от всех причин на дабигатране 150 мг в сравнении с варфарином (ОР 0,88; 95% ДИ 0,77–1,00; $p=0,051$), ривароксабан в анализе intention-to-treat исследования ROCKET AF также показал статистически незначимое снижение риска смерти от всех причин (ОР 0,92; 95% ДИ 0,82–1,03; $p=0,15$). Таким образом, по данным 3 основных исследований новых пероральных антикоагулянтов, их применение у пациентов с ФП ассоциировалось со снижением смерти от всех причин на 10% в сравнении с варфарином.

Несмотря на эти сходства, есть существенные различия в дизайне исследований и назначении препаратов. В исследовании RE-LY распределение в группы дабигатрана или варфарина было открытым. Напротив, исследования ROCKET AF и ARISTOTLE были двойными слепыми. В исследованиях RE-LY и ARISTOTLE дабигатран и апиксабан назначали 2 р/д, в исследовании ROCKET AF ривароксабан назначали один р/д. У пациентов, включенных в исследования RE-LY и ARISTOTLE, допускалось наличие только одного дополнительного фактора риска инсульта, в то время как в исследовании ROCKET AF были включены пациенты с более высоким риском развития инсульта: больные были старше, имели большее

Таблица 1. Результаты исследования AVERROES [21]

Конечные точки	Апиксабан	АСК	Отношение рисков (95% ДИ)	p
Инсульт или системные эмболии (% в год)	1,6	3,7	0,45 (0,32–0,62)	< 0,001
Смертность (% в год)	3,5	4,4	0,79 (0,62–1,02)	0,07
Тяжелые кровотечения (% в год)	1,4	1,2	1,13 (0,74–1,75)	0,57
Внутричерепные кровотечения (n)	11	13	NA	NA
Первая госпитализация по кардиологическим причинам (% в год)	12,6	15,9	0,79 (0,69–0,91)	< 0,001

число баллов по шкале CHADS₂ (в среднем 3,2), и более половины популяции имели в анамнезе инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Средний процент времени, в течение которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне 2,0–3,0, в исследовании RE-LY составил 64%, в исследовании ROCKET AF — 55% и в исследовании ARISTOTLE — 62%. Эти факторы указывают на проблемы, связанные с перекрёстным сравнением исследований. Прямые сравнительные исследования позволят непосредственно оценить свойства этих препаратов в сравнении между собой.

Согласно Danish nationwide cohort study [24], при риске инсульта по шкале CHA₂DS₂–VASc = 1, апиксабан и обе дозы дабигатрана (110 мг 2 р/д и 150 мг 2 р/д) имели положительную клиническую пользу, в то время как у пациентов при риске инсульта по шкале CHA₂DS₂–VASc >2 все три пероральных антикоагулянта (дигататран, ривароксабан и апиксабан) превосходили варфарин в отношении клинической пользы, независимо от риска кровотечения.

Несмотря на то, что по данным исследования [25] у пациентов с ОКС применение низкой дозы ривароксабана (2,5 мг или 5 мг 2 р/д) ассоциировалось с некоторой пользой, в настоящее время отсутствуют данные о безопасности у пациентов с ОКС и ФП дозы ривароксабана 20 мг/сут, используемой для антикоагуляции при ФП. Применение апиксабана для профилактики инсульта в дозе 5 мг 2 р/д у пациентов ОКС в сочетании с АСК и клопидогрелом не уменьшило частоту сердечно-сосудистых осложнений, но вызывало большие кровотечения [26].

В табл. 2 представлены результаты основных исследований новых пероральных антикоагулянтов в сравнении с варфарином в отношении инсультов, тромбоэмболических осложнений и больших кровотечений.

Следует отметить, что все три препарата показали снижение частоты геморрагического инсульта в сравнении с варфарином, но дабигатран был единственным препаратом, показавшим значимое снижение ишемического инсульта, в то время как апиксабан был единственным препаратом, продемонстрировавшим снижение смертности и крупных кровотечений. Частота желудочно-кишечных кровотечений была увеличена на дабигатране и ривароксабана, но их увеличение было незначимым на апиксабана в сравнении с варфарином.

Эффективность и безопасность новых антикоагулянтов для предупреждения инсультов продемонстрированы в исследованиях у пациентов с неклапанной формой ФП, но в то же время исследование RE-ALIGN [27], включившее пациентов с механическими митральными или аортальными клапанами в Европе и Канаде, рандомизированных на получение варфарина или дабигатрана в течение 12 мес в дозах 150, 220, или 300 мг 2 р/д, не показало преимуществ дабигатрана перед варфарином и было прекращено преждевременно, так как тромбоэмболические события и большие кровотечения были значимо более частыми при лечении дабигатраном, чем варфарином [28–30]. В соответствующем заявлении FDA [29] указывалось, что клиническое исследование в Европе (RE-ALIGN) было остановлено, так как у пациентов, принимавших дабигатран, была большей вероятностью инсультов, ИМ и образования тромбов на механических клапанах сердца, чем у пациентов, принимавших варфарин. Кроме того, в группе дабигатрана чаще наблюдались кровотечения после операций на клапанах сердца, чем в группе варфарина. Вопрос о безопасности использования дабигатрана у пациентов с биологическими клапанами не изучался до настоящего времени, и его использование у таких пациентов не может быть рекомендовано. ЕМА рекомендовал внести в число противопоказаний к дабигатрану имплантированные механические протезы клапанов сердца [30].

Результаты мета-анализа 7 исследований новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабан, апиксабан, дабигатран) при ОКС [31], включившем 31 286 пациентов, позволили A.V.Hernandez [32] сделать вывод, что «для новых оральных антикоагулянтов в современном лечении острых коронарных синдромов места нет», поскольку использование антикоагулянтов нового поколения для приёма внутрь у пациентов, получающих антитромбоцитарную терапию после ОКС, ассоциировалось с увеличением крупных кровотечений (отношение шансов 3,03; 95% ДИ 2,20–4,16; p<0,001). Зарегистрировано достоверное, но умеренное уменьшение риска тромбоза стентов или комбинированных ишемических событий без значимого влияния на общую смертность. В отношении общей (конечной) клинической пользы (отношение шансов 0,98; 95% ДИ 0,90–1,06; p=0,57) преимуществ новых оральных антикоагулянтов над плацебо выявлено не было.

Таблица 2. Влияние на частоту событий по результатам 3-й фазы исследований новых антикоагулянтов при ФП в сравнении с варфарином [3, 19, 22]

Препарат (исследование)	Инсульт/тромбоэмболия	Геморрагический инсульт	Большие кровотечения
Дабигатран (RE-LY)	34% снижение	74% снижение	Сопоставим
Ривароксабан (ROCKET-AF)	Не уступает варфарину	40% снижение	Сопоставим
Апиксабан (ARISTOTLE)	20% снижение	50% снижение	30% снижение

Кроме того, в настоящее время нет данных проспективных рандомизированных исследований об использовании новых антикоагулянтов у пациентов с ОКС, принимающих дезагреганты (прасугрел или тикагрелор), у имеющих показания к длительному приёму антикоагулянтов (онкологическая патология, митральный стеноз, перенесенный инсульт без ФП). Котосси А. [33] предположил, что в определенной подгруппе пациентов с ОКС, например, при наличии ФП, новые пероральные антикоагулянты могут быть полезны, имея в виду, что эти пациенты были исключены из данного мета-анализа, в то время как их количество составило около 9–11% всех пациентов с ОКС.

Препятствием к широкому использованию новых препаратов также является их стоимость, отсутствие специфического антидота, ограниченность клинического опыта использования. Также остаётся актуальным вопрос о возможности их применения у очень пожилых пациентов (низкая приверженность к терапии, сопутствующая патология и т.д.).

Литература

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–8.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987;147: 1561–4.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
4. Gage BF. Can We Rely on RE-LY? *N Engl J Med* 2009; 361:1201–1202.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875–1876.
6. Oldgren J, Alings M, Darius H, et al.; RE-LY Investigators. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med* 2011;155:660–667.
7. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012;125:669–676.
8. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:397–402.
9. Lip GY, Lane DA. Does warfarin for stroke thromboprophylaxis protect against MI in atrial fibrillation patients? *Am J Med* 2010;123:785–789.
10. Mak KH. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open* 2012;2(5). pii: e001592.
11. Sarich TC, Wolzt M, Eriksson UG, et al. Effects of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, r-hirudin and enoxaparin on thrombin generation and platelet activation in healthy male subjects. *Jam Coll Cardiol* 2003;41:557–64.
12. Boström SL, Hansson GF, Kiaer M, et al. Effects of melagatran, the active form of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran, and dalteparin on the endogenous thrombin potential in venous blood from healthy male subjects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:457–62.
13. Green L, Lawrie AS, Patel S, et al. The impact of elective knee/hip replacement surgery and thromboprophylaxis with rivaroxaban or dalteparin on thrombin generation. *Br J Haematol* 2010;15:469–76.
14. Perzbon R, Harwardt M, Heitmeier S, et al. The effect of the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on tissue factor mediated in vitro platelet aggregation is enhanced by a P2Y receptor block (abstract). *J Thromb Haemost* 2011;9:74.
15. Furugohri T, Sugiyama N, Morishima Y, et al. Antithrombin-independent thrombin inhibitors, but not direct Xa inhibitors, enhance thrombin generation in plasma through inhibition of thrombin-thrombomodulin-protein C system. *Thromb Haemost* 2011;106:1076–83.
16. Christerson C, Oldgren J, Wallentin L, et al. Treatment with an oral direct thrombin inhibitor decreases platelet activity but increases markers of inflammation in patients with myocardial infarction. *J Intern Med* 2011;270:215–23.
17. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, et al. Dabigatran with and without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol* 2007;100:1419–26.
18. Eikelboom J, Oldgren J, Reilly P, et al. No evidence of platelet activation in patients with atrial fibrillation who are treated with dabigatran: a substudy of the RELY Trial (abstract). *J Thromb Haemost* 2011;9:346.

Информация о применении ещё одного прямого ингибитора фактора Ха эдоксабана у пациентов с ФП появится после завершения исследования ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction Study) [34].

Заключение

Таким образом, новые антикоагулянты обладают сходной или большей эффективностью по сравнению с варфарином. С другой стороны, они имеют значительно более благоприятный профиль безопасности и могут успешно применяться у пациентов с повышенным риском кровотечений и/или трудностями с постоянным контролем МНО, например, в амбулаторной практике.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

19. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
20. FDA Draft Briefing Document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC). Available at: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/ucm270796.pdf>. Date of access 18/04/2013.
21. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al.; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–817.
22. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992.
23. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821–2830.
24. 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 modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012;107:584–589.
25. Mega JL, Braunwald E, Wiwiot SD, et al.; ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9–19.
26. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al.; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699–708.
27. Price J, Hynes M, Labinaz M et al. Mechanical valve thrombosis with dabigatran. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(17):1710–1.
28. Boehringer Ingelheim discontinues Phase II trial in patients with artificial heart valves. Press release. Available at: http://www.boehringer-ingelheim.com/news/news_releases/press_releases/2012/11_december_2012dabigatranetexilate1.html. Date of access 18/04/2013.
29. FDA Drug Safety Communication: Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) should not be used in patients with mechanical prosthetic heart valves. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm332912.htm>. Date of access 18/04/2013.
30. Opinions on safety variations. Adopted at the CHMP meeting of 10–13 December 2012. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/12/WC500136445.pdf. Date of access 18/04/2013.
31. Komocsi A, Vorobcsuk A., Kehl D., Aradi D. Use of new-generation oral anticoagulant agents in patients receiving antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome. *Arch Intern Med* 2012; DOI:10.1001/archinternmed.2012.4026.
32. Hernandez AV. No place for novel oral anticoagulants in current treatment of acute coronary syndromes. *Arch Intern Med* 2012;172(20):1546–7.
33. Nainggolan L. No place for new anticoagulants in ACS, says new review. Available at: <http://www.the-heart.org/article/1450951.do>. Date of access 18/04/2013.
34. Ruff C.T., Giugliano R.P., Antman E.M., et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective Anticoagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010;160:635–41.

Поступила: 22.03.2013
Принята в печать: 07.04.2013