

КОГДА И КАК ПРИМЕНЯТЬ ДАБИГАТРАН ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

С.В. Моисеев^{1,2*}

¹ Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. 119991, Москва, Ленинские горы, ГСП-1

Когда и как применять дабигатран при фибрилляции предсердий

С.В. Моисеев^{1,2*}

¹ Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. 119991, Москва, Ленинские горы, ГСП-1

Дабигатрана этексилат (в тексте также именуемый как дабигатран) — это новый пероральный антикоагулянт, оказывающий прямое ингибирующее действие на тромбин (фактор IIa). В исследовании RE-LY более чем у 18000 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) дабигатран в дозе 150 мг два раза в сутки превосходил варфарин по эффективности в профилактике инсульта и системных тромбоэмболий и не уступал ему по безопасности. Обсуждаются практические аспекты применения дабигатрана при ФП, в том числе показания к назначению, выбор дозы и т.д.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, профилактика, дабигатран.

РФК 2012;8(6):819–825

How to use dabigatran in patients with atrial fibrillation

S.V. Moiseev^{1,2*}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medial University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991, Russia

² Lomonosov Moscow State University. GSP-1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

Dabigatran is the new oral anticoagulant that directly inhibits thrombin (factor IIa). In RE-LY clinical trial dabigatran 150 mg b.i.d was more effective than warfarin in prevention of ischemic stroke and systemic embolic events in more than 18000 patients with nonvalvular atrial fibrillation. At that time dabigatran and warfarin showed similar safety. Practical issues of dabigatran treatment, e.g. therapeutic indications, choice of dosage etc. are discussed.

Key words: atrial fibrillation, ischemic stroke, prevention, dabigatran.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(6):819–825

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): clinpharm@mtu-net.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) примерно в 5 раз увеличивает риск инсульта, который у пациентов с ФП характеризуется более тяжелым течением, чаще рецидивирует и приводит к смерти. Для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий большинство пациентов с ФП нуждаются в пожизненной тромбопрофилактике. По данным мета-анализа контролируемых рандомизированных исследований лечение антагонистами витамина К привело к достоверному снижению не только риска ишемического инсульта на 67%, но и общей смертности на 26% по сравнению с контролем [1]. По эффективности в профилактике инсульта у пациентов с ФП варфарин превосходил ацетилсалициловую кислоту (АСК) [2] и комбинированную терапию АСК и клопидогрелом [3].

Недостатки варфарина (непредсказуемость эффекта, необходимость постоянного мониторингирования международного нормализованного отношения [МНО], высокий риск взаимодействия) послужили основанием для разработки новых пероральных антикоагулянтов, оказывающих прямое ингибирующее действие на факторы свертывания крови — тромбин (дабигатрана

этексилат) или фактор Ха (ривароксабан, апиксабан). Дабигатрана этексилат (далее дабигатран; Прадакса) — это пролекарство, которое быстро превращается в активный препарат. В отличие от варфарина дабигатран дает быстрый эффект (в течение 2 ч) и редко взаимодействует с другими лекарственными средствами. При его применении не требуется контроль МНО. Эффективность и безопасность этого препарата у пациентов с ФП были установлены в крупном контролируемом исследовании RE-LY [4].

Результаты исследования RE-LY

В открытое рандомизированное исследование RE-LY были включены 18113 пациентов с неклапанной ФП, у которых имелся, по крайней мере, один дополнительный фактор риска инсульта (инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная эмболия в анамнезе, фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$ или застойная сердечная недостаточность II–IV функционального класса по NYHA в течение последних 6 мес, артериальная гипертония, возраст ≥ 75 лет или возраст 65–74 года в сочетании с сахарным диабетом или коронарной болезнью сердца). Пациенты двух основных групп получали дабигатран в дозах 110 или 150 мг два раза в день, а пациенты контрольной группы — варфарин, дозу которого подбирали на основании МНО (целевой диапазон 2,0–3,0). Средний возраст пациентов составил 71 год. Среди них было 63,6% мужчин.

Сведения об авторе:

Моисеев Сергей Валентинович — д.м.н., профессор кафедры терапии и профболезней медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова; профессор кафедры внутренних болезней МГУ им. М.В. Ломоносова

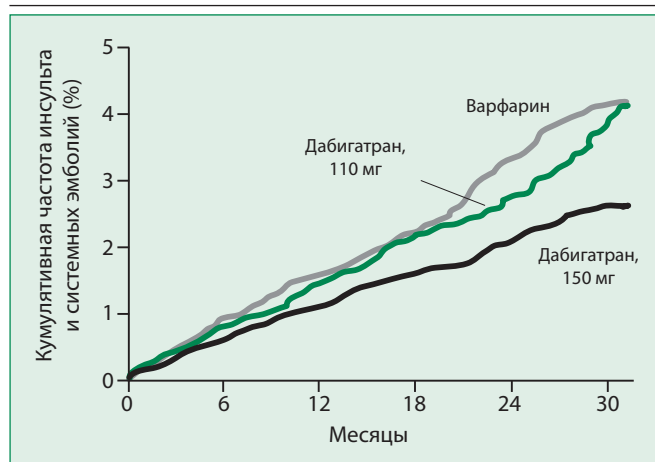


Рисунок 1. Частота инсульта и системных эмболий при лечении дабигатраном и варфарином в исследовании RE-LY [4]

Половина пациентов до исследования получали длительную терапию антагонистами витамина К, при этом индекс CHADS₂ составил в среднем 2,1.

В течение 2 лет (медиана длительности наблюдения) частота инсульта (ишемического или геморрагического) и системных тромбоэмболий при лечении дабигатраном в дозе 150 мг два раза в день снизилась на 35% ($p < 0,001$; относительный риск [ОР] 0,66; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,52–0,81) (рис. 1). В дозе 110 мг два раза в день дабигатран не уступал варфарину по эффективности в профилактике инсульта и системных тромбоэмболий (ОР 0,90; 95% ДИ 0,74–1,10). Применение дабигатрана в дозе 150 мг два раза в день привело к значимому снижению частоты как геморрагического ($p < 0,001$), так и ишемического ($p = 0,03$) инсульта (рис. 2), в то время как при назначении препарата в меньшей дозе было отмечено статистически значимое снижение риска больших кровотечений ($p < 0,001$). Кроме того, лечение дабигатраном в дозе 150 мг два раза в день ассоциировалось со значимым снижением сердечно-сосудистой смертности и тенденцией к снижению общей смертности на 12% ($p = 0,051$).

При лечении дабигатраном в дозе 150 мг два раза в день частота больших кровотечений была сопоставимой с таковой в группе варфарина, а при применении препарата в дозе 110 мг два раза в день она снизилась на 20% по сравнению с контролем ($p < 0,003$). Лечение дабигатраном в обеих дозах сопровождалось снижением частоты угрожающих жизни внутричерепных и любых кровотечений по сравнению с варфарином.

Таким образом, исследование RE-LY подтвердило эффективность дабигатрана в обеих дозах в профилактике инсульта и системных тромбоэмболий. В дозе 150 мг два раза в день дабигатран превосходил варфарин по влиянию на риск инсульта и системных тромбоэмболий,

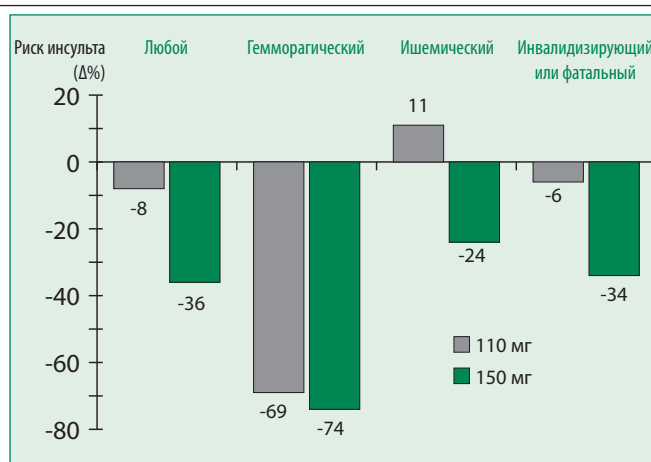


Рисунок 2. Снижение риска (%) различных типов инсульта при лечении дабигатраном в двух дозах по сравнению с варфарином [4]

а в дозе 110 мг два раза в день реже вызывал большие кровотечения. Результаты лечения были сопоставимыми в различных подгруппах пациентов, выделенных с учетом исходных показателей (рис. 3). В ноябре 2012 г. на сессии Американской ассоциации сердца были представлены результаты дополнительного наблюдения в течение 2,3 лет более 5800 пациентов, которые после завершения исследования RE-LY продолжили лечение дабигатраном в дозах 150 или 110 мг два раза в сутки (исследование RELY-ABLE). Полученные данные подтвердили сохранение благоприятного эффекта дабигатрана. При длительном лечении частота инсульта и системных эмболий оставалась низкой и сопоставимой с таковой в первичном исследовании.

Roskell N. и соавт. [5] на основании мета-анализа и непрямого сравнения контролируемых исследований пероральных антикоагулянтов у пациентов с ФП сделали вывод, что лечение дабигатраном в дозе 150 мг два раза в день приведет к снижению риска любого инсульта на 75% по сравнению с плацебо, на 63% по сравнению с аспирином и на 61% по сравнению с аспирином и клопидогрелом, а также к снижению общей смертности на 36% по сравнению с плацебо.

Показания к терапии дабигатраном

Риск тромбоэмболических осложнений повышен у больных с любыми формами ФП. Например, в исследовании SPAF ($n = 2012$) ежегодная частота инсульта у пациентов с непостоянной и постоянной формами ФП составила 3,2% и 3,3%, соответственно [6]. Сопоставимое увеличение риска инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с пароксизмальной или персистирующей/постоянной формами ФП было выявлено и в исследовании ACTIVE W ($n = 6706$) [7]. Следует отметить, что в исследование RE-LY включали пациентов с любыми формами ФП, а процент больных с пароксизмальной, персистирующей и постоянной фор-

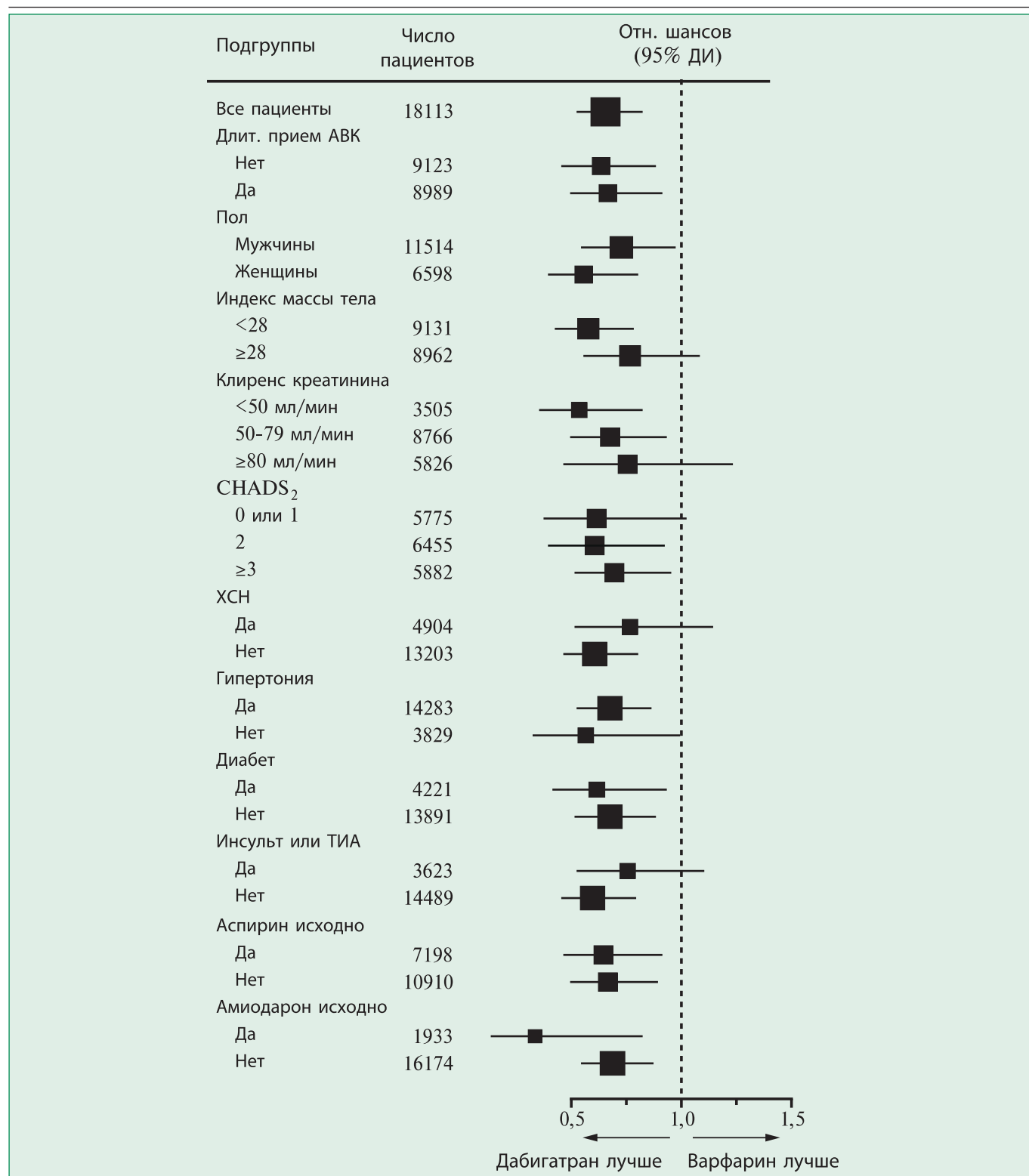


Рисунок 3. Отношение шансов развития инсульта и системных эмболий при применении дабигатрана в дозе 150 мг два раза в день в различных подгруппах пациентов [4].

АВК — антагонисты витамина К; ТИА — транзиторная ишемическая атака

мами аритмии был сопоставимым (около трети, соответственно). При этом эффективность дабигатрана не зависела от типа ФП [8].

При оценке целесообразности тромбопрофилактики у больных с неклапанной ФП в первую очередь учитывают дополнительные факторы риска. Для объ-

ективной оценки риска тромбоэмболических осложнений и кровотечений европейские и российские эксперты рекомендуют рассчитывать индексы CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, соответственно [9–11]. При расчете индекса CHA₂DS₂-VASc [застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертония, возраст ≥75 лет

(удвоение риска), сахарный диабет, инсульт (удвоение риска), сосудистое заболевание, возраст 65–74 лет и женский пол] каждому фактору риска присваивают 1 или 2 балла, а затем рассчитывают суммарный индекс. Если значение последнего составляет 2 и более, пациентам с любой ФП необходимо назначать пероральные антикоагулянты. При значении суммарного индекса 1 возможно лечение не только пероральными антикоагулянтами, но и АСК, хотя в рекомендациях отмечена меньшая эффективность последнего. Таким образом, тромбопрофилактика показана всем пациентам в возрасте старше 75 лет, а также всем больным, перенесшим инсульт, транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или тромбоэмболию в анамнезе. У пациентов в возрасте от 65 до 74 лет профилактика тромбоэмболий обоснована при наличии еще хотя бы одного фактора риска (например, женский пол или артериальная гипертензия), а в более молодом возрасте — по крайней мере, двух факторов риска.

Для оценки риска кровотечений у пациентов с ФП разработан простой индекс HAS-BLED (артериальная гипертензия, нарушение функции почек/печени, инсульт, кровотечения в анамнезе или склонность к кровоточивости, лабильное МНО, возраст >65 лет, прием лекарств/алкоголя) [12]. Значение индекса ≥ 3 указывает на высокий риск кровотечения.

Зависит ли эффективность дабигатрана от степени увеличения риска тромбоэмболических осложнений? Diener H.S. и соавт. [13] проанализировали результаты лечения дабигатраном в исследовании RE-LY у пациентов, перенесших инсульт или ТИА в анамнезе ($n=3623$). Как и ожидалось, у таких пациентов риск развития повторного нарушения мозгового кровообращения был значительно выше, чем у пациентов без инсульта или ТИА в анамнезе (2,38% и 1,22% в год, соответственно; $p<0,0001$). В этой выборке терапия дабигатраном в дозе 150 мг два раза в день привела к снижению риска развития инсульта или системных эмболий на 25% по сравнению с варфарином, хотя разница не достигла статистической значимости (вследствие недостаточной статистической силы анализа). Частота первичной конечной точки была сходной при применении дабигатрана в дозе 110 мг два раза в день и варфарина. Риск развития больших кровотечений был сопоставимым при применении дабигатрана в дозе 150 мг два раза в день и варфарина, и значительно ниже при назначении дабигатрана в дозе 110 мг два раза в день. Таким образом, эффективность и безопасность дабигатрана у больных с инсультом или ТИА в анамнезе соответствовали таковым в исследовании в целом. У пациентов с ТИА лечение дабигатраном можно начинать сразу после того, как исключено внутричерепное кровоизлияние [14]. Согласно дизайну исследования дабигатран на-

значали через 14 дней пациентам с легким и среднетяжелым инсультом и через 6 мес после тяжелого инсульта [14].

Сходные данные были получены и при анализе результатов лечения в зависимости от индекса CHADS₂ (0–1, 2 или 3–6) [15]. Таким образом, дабигатран можно рассматривать как альтернативу варфарину при первичной и вторичной профилактике инсульта и системных эмболий у больных с ФП, а также у пациентов с любым значением индекса риска тромбоэмболических осложнений.

ФП часто развивается у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В исследовании RE-LY признаки ХСН имелись у 4904 пациентов. В этой выборке частота инсульта и системных эмболий была выше, чем у пациентов без ХСН. Однако результаты анализа эффективности и безопасности дабигатрана соответствовали таковым во всей выборке исследования [16]. Взаимодействия между ХСН и относительным риском инсульта и системных эмболий или геморрагических осложнений при лечении дабигатраном выявлено не было. Таким образом, наличие ХСН не отражалось на эффективности или безопасности нового антикоагулянта.

Пациенты с пороками сердца и механическими протезами клапанов

В исследование RE-LY не включали пациентов с пороками клапанов сердца, что не позволяет судить об эффективности и безопасности дабигатрана у таких больных. У пациентов с неоперированными пороками клапанов сердца и ФП рекомендуемый уровень антикоагуляции при лечении варфарином (МНО 2,0–3,0) соответствует таковому у пациентов с неклапанной ФП. В таких случаях дабигатран, вероятно, может быть альтернативой варфарину. Однако пациентам с протезированными клапанами сердца необходима более интенсивная антикоагуляция, поэтому до завершения сравнительных исследований [17] предпочтение следует отдавать варфарину.

Схема дозирования дабигатрана

Наиболее эффективная доза дабигатрана составляет 150 мг два раза в сутки. В этой дозе в исследовании RE-LY препарат значительно снижал риск развития инсульта по сравнению с варфарином и не отличался от него по риску больших кровотечений. В указанной дозе препарат следует назначать большинству пациентов с ФП. Выбор менее эффективной, но более безопасной дозы 110 мг два раза в сутки возможен у пациентов с потенциально высоким риском больших кровотечений, например, возраст 75 лет или старше, умеренное снижение функции почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин), индекс HAS-BLED ≥ 3 , одновременное при-

менение ингибиторов Р-гликопротеина, желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе.

Eikelboom J. и соавт. [18] проанализировали безопасность тромбопрофилактики в исследовании RE-LY в зависимости от возраста пациентов. С возрастом отмечалось значительное увеличение риска развития не только инсульта, но и больших кровотечений, частота которых у пациентов в возрасте ≥ 75 лет была в несколько раз выше ($>4\%$ в год), чем в возрасте <75 лет. При применении дабигатрана в дозе 110 мг два раза в день у пациентов старческого возраста (≥ 75 лет) частота больших кровотечений была сопоставимой с таковой в группе варфарина (4,43% и 4,37%, соответственно), в то время как при увеличении дозы дабигатрана до 150 мг два раза в день была отмечена тенденция к повышению риска больших кровотечений (5,10%). Следует отметить, что лечение дабигатраном в обеих дозах ассоциировалось со снижением частоты внутричерепных кровоизлияний у пациентов любого возраста, в том числе старше 75 лет (в этой группе частота геморрагического инсульта при применении дабигатрана в дозах 110 и 150 мг два раза в день была более чем в 2 раза ниже по сравнению с группой варфарина). По мнению авторов, различия риска внутричерепных кровотечений могут быть связаны с особенностями механизмов действия двух препаратов. В ткани головного мозга определяется высокая концентрация тканевого фактора (трансмембранного рецептора фактора VIIa), который обеспечивает дополнительный гемостаз в случае повреждения. Варфарин подавляет связывание фактора VIIa и тканевого фактора, в то время как дабигатран не оказывает на него действия, что может способствовать снижению риска внутричерепных кровотечений.

Снижение функции почек сопровождается увеличением риска кровотечений, а дабигатран выводится в основном почками, поэтому снижение клиренса креатинина до 30–50 мл/мин считают еще одним показанием к назначению дабигатрана в дозе 110 мг два раза в день [14], хотя при субанализе результатов исследования RE-LY не было выявлено зависимости результатов лечения от функции почек после внесения поправки на возраст пациентов [19].

При лечении дабигатраном не требуется мониторинг показателей свертывания крови. МНО не является информативным показателем антикоагулянтного действия дабигатрана [20]. Если необходима оценка антикоагуляции при лечении дабигатраном (предполагаемая передозировка, неотложные ситуации, периперационный период), возможно определение активированного частичного тромбопластинового времени [14]. Следует отметить, что дабигатран достаточно быстро выводится из организма, поэтому временной

отмены препарата обычно достаточно для устранения избыточной антикоагулянтной активности.

Кардиоверсия на фоне лечения дабигатраном

Если ФП сохраняется более 48 ч, то в течение, по крайней мере, 3 нед до и 4 нед после кардиоверсии рекомендуется проводить антикоагуляцию. Недостатки антагонистов витамина К в этой ситуации включают в себя замедленное начало действия и трудности достижения и удержания адекватного уровня подавления свертывания крови. Результаты исследования RE-LY показали, что дабигатран можно применять вместо варфарина у пациентов с неклапанной ФП, которым планируется кардиоверсия [21]. Во время исследования кардиоверсия была выполнена у 1270 пациентов. Частота инсульта и системных эмболий в течение 30 дней после вмешательства составила 0,8% и 0,3% в группах дабигатрана в дозах 150 и 110 мг два раза в день и 0,6% в группе варфарина, а частота больших кровотечений — 1,7%, 0,6% и 0,6%, соответственно. Следовательно, перед кардиоверсией нет необходимости заменять дабигатран на другие антитромботические препараты.

Сопутствующая терапия ацетилсалициловой кислотой или клопидогрелом

У многих пожилых пациентов с ФП имеются сопутствующие заболевания, обусловленные атеросклерозом, поэтому они принимают антиагреганты. Во время исследования RE-LY 38,4% пациентов получали сопутствующую терапию АСК или клопидогрелом. В дозе 150 мг два раза в день дабигатран превосходил по эффективности варфарин у пациентов, как не получавших (отношение шансов 0,52), так и принимавших (отношение шансов 0,80) антиагреганты [22]. Сопутствующая терапия антиагрегантами ассоциировалась с некоторым уменьшением преимущества дабигатрана перед варфарином, однако разница была незначительной. Общая частота больших кровотечений при сочетанной антиагрегантной терапии увеличилась в 1,6 раза, примерно в сопоставимой степени при применении дабигатрана в двух дозах и варфарина. Абсолютный риск больших кровотечений был самым низким при лечении дабигатраном в дозе 110 мг два раза в день. Результаты субанализа не зависели от длительности лечения антиагрегантами или их числа (только аспирин или клопидогрел или комбинация двух препаратов).

Таким образом, лечение антиагрегантами само по себе не является основанием для снижения дозы дабигатрана и, тем более, для отказа от антикоагуляции. Применение дабигатрана в дозе 110 мг два раза в день при сопутствующем приеме аспирина и/или клопи-

догрела обосновано при более высокой угрозе развития кровотечения, например, у пациентов в возрасте 65–74 года или с нарушенной функцией почек.

Переход на лечение дабигатраном с других антикоагулянтов

Примерно половина пациентов, включенных в исследование RE-LY, ранее получали длительную терапию пероральными антикоагулянтами. Преимущества дабигатрана перед варфарином в этой выборке были сходными с таковыми в исследовании в целом [23]. Переход на лечение дабигатраном в первую очередь обоснован в тех случаях, когда пациент испытывает проблемы при применении варфарина (не удается поддерживать МНО в требуемом диапазоне, необходим прием лекарственных средств, которые взаимодействуют с варфарином, пациент не может или не хочет регулярно контролировать МНО и т.п.). После отмены варфарина рекомендуется контролировать МНО и начинать терапию дабигатраном, когда МНО снизится $<2,0$ [14]. Если пациент ранее получал лечение стандартным или низкомолекулярным гепарином, то после его отмены первую дозу дабигатрана назначают вместо очередной инъекции гепарина (или за 2 ч до нее). При непрерывной инфузии стандартного гепарина лечение дабигатраном может быть начато сразу после ее прекращения.

Нежелательные эффекты и взаимодействие с другими препаратами

Основной побочный эффект дабигатрана, как и любых других антитромботических препаратов — кровотечения. При развитии серьезного кровотечения препарат следует немедленно отменить. Антидота дабигатрана не существует, однако, как указано выше, действие его прекращается быстро. При небольших кровотечениях (например, кровоточивости десен) можно попытаться снизить дозу дабигатрана с 300 до 220 мг/сут.

В исследовании RE-LY у 5–10% пациентов, получавших дабигатран, наблюдались диспептические нарушения. Частота прекращения лечения дабигатраном и варфарином из-за диспепсии составила 2% и 0,6%, соответственно. Диспепсия чаще всего была легкой, возникала в начале лечения и нередко проходила при продолжении терапии. Чтобы уменьшить диспепсию, капсулы дабигатрана рекомендуется принимать во время еды и запивать большим количеством воды. Возможно также применение ингибиторов протонной помпы [14]. Причиной диспепсии может быть винная кислота, которая содержится в пеллетах дабигатрана и вызывает снижение pH, необходимое для всасывания препарата.

Неожиданным результатом исследования RE-LY оказалась незначимо более высокая частота инфаркта миокарда в обеих группах дабигатрана [24]. При этом ежегодная частота ишемических осложнений в целом (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, остановка сердца и сердечная смерть) была практически одинаковой в группах дабигатрана 110 и 150 мг два раза в сутки и варфарина (3,16%, 3,33% и 3,41% в год). Риск развития ишемических исходов при лечении дабигатраном по сравнению с варфарином был сходным у пациентов, страдавших и не страдавших ИБС. Следует учитывать, что в исследовании RE-LY дабигатран сравнивали не с плацебо, а с варфарином, поэтому в любом случае было бы неправильно говорить об увеличении риска развития инфаркта миокарда при лечении дабигатраном (скорее, полученный результат следует расценивать как менее значительное снижение риска этого исхода). Нельзя исключить, что этот эффект мог быть случайным. Общая частота инфаркта миокарда во время исследования была очень низкой, хотя около трети пациентов, включенных в него, страдали ИБС.

Дабигатран не оказывает действие на изоферменты цитохрома P450 и характеризуется низким риском взаимодействия с другими лекарственными веществами, что выгодно отличает его от варфарина. Дабигатрана этексилат является субстратом Р-гликопротеина и может взаимодействовать с ингибиторами (амиодароном, верапамилом и кетоконазолом) и индукторами (рифампицином, карбамазепином и фенитоином) этого транспортера. Тем не менее, в исследовании RE-LY сочетанное применение ингибиторов гликопротеина-Р, в основном амиодарона и верапамила, сопровождалось небольшим увеличением концентраций дабигатрана в плазме (на 12%) [25]. Согласно инструкции, дабигатрана этексилат нельзя назначать одновременно с кетокенозолом. Совместное применение с верапамилом, хинидином и амиодароном при профилактике инсульта у пациентов с ФП не требует снижения дозы. В дозе 110 мг два раза в день дабигатрана этексилат следует назначать пациентам старше 80 лет и больным с высоким риском кровотечения.

Заключение

Дабигатрана этексилат — это новый пероральный антикоагулянт, оказывающий прямое ингибирующее действие на тромбин. Эффективность и безопасность дабигатрана в профилактике инсульта и системных эмболий у больных с ФП установлены в крупном рандомизированном контролируемом исследовании RE-LY. Большинству больных дабигатран следует назначать в дозе 150 мг два раза в день, в которой препарат превосходил варфарин по эффективности и был сопоставим по риску развития больших кровотечений. При повышенном риске кровотечений, например, у пациен-

тов в возрасте старше 75 лет или с клиренсом креатинина 30–50 мл/мин, дабигатран можно назначать в более безопасной дозе 110 мг два раза в день. При лечении дабигатраном в обеих дозах риск геморрагического инсульта и внутричерепных кровотечений был значительно ниже, чем при применении варфарина. Эффективность дабигатрана была сопоставимой в различных подгруппах пациентов, выделенных с учетом пола, возраста, наличия инсульта или ТИА в анамнезе, сердечной недостаточности, нарушения функции почек, сопутствующей терапии антиагрегантами и других

факторов. При переходе с лечения варфарином на дабигатран необходимо дожидаться снижения МНО < 2,0. При лечении дабигатраном не следует контролировать МНО, так как этот показатель не отражает антикоагулянтное действие препарата. Дабигатран может безопасно применяться в сочетании с большинством лекарственных препаратов, включая амиодарон.

Конфликт интересов. Автор не сообщил об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Hart R., Pearce L., Aguilar M. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–67.
- Mant J., Hobbs F., Fletcher K. et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493–503.
- Connolly S., Pogue J., Hart R. et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–12.
- Connolly S., Ezekowitz M., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
- Roskell N., Lip G., Noack H. et al. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: A network meta-analyses and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2010; 104(6):1106–15.
- Hart R., Pearce L., Rothbart R. et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (1): 183–7.
- Hohnloser S., Pajitnev D., Pogue J. et al. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (22): 2156–61.
- Flaker G., Ezekowitz M., Yusuf S. et al. Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin in patients with paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation: results from the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (9): 854–855.
- The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–2429.
- National guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation. М.: ВНОК; 2011. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. М.: ВНОК; 2011).
- Yavelov I.S., Moiseev S.V. Antithrombotic therapy in current recommendations for the treatment of atrial fibrillation. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2011; 20 (3): 64–70. Russian (Явелов И.С., Моисеев С.В. Анти тромботическая терапия в современных рекомендациях по лечению фибрилляции предсердий. *Клиническая Фармакология и Терапия* 2011; 20 (3): 64–70).
- Pisters R., Lane D., Nieuwhat R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138(5):1093–100.
- Diener H.S., Connolly S., Ezekowitz M. et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1157–63.
- Huisman M., Lip G., Diener H.S. et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice *Thromb Haemost* 2012; 107: 838–47.
- Oldgren J., Alings M., Darius H. et al. 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 (10): 660–667.
- Ferreira J., Ezekowitz M., Connolly S. et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and symptomatic heart failure: a subgroup analysis of the RE-LY trial. 84th Sci Sess 2011 of the American Heart Association (AHA), Orlando, 12–16 Nov 2011. *Circulation* 2011; 124 (21 Suppl): Abstract 10956.
- Van de Werf F., Brueckmann M., Connolly S.J. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J* 2012; 163(6):931–937.
- Eikelboom J., Wallentin L., Connolly S. 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.
- Healey J., Eikelboom J., Wallentin L. et al. Effect of age and renal function on the risks of stroke and major bleeding with dabigatran compared to warfarin: an analysis from the RE-LY study. ACC. 10, 59th Ann Sci Sess of the American College of Cardiology, Atlanta, 14–16 Mar 2010 (Poster).
- van Ryn J., Stangier J., Haertter S. et al. Dabigatran etexilate — a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 11116–27.
- Nagarakanti R., Ezekowitz M., Oldgren J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123: 131–36.
- Dans A., Connolly S., Bruckmann M. et al. RE-LY: concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. 33rd Cong of the European Society of Cardiology (ESC), Paris, 27–31 Aug 2011.
- Ezekowitz M., Wallentin L., Connolly S. et al. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation* 2010; 122 (22): 2246–53.
- Hohnloser S., 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 (5): 669–76.
- Reilly P., Conrad C., Faaij R. et al. Concomitant use of P-glycoprotein inhibitors with dabigatran or warfarin in the RE-LY trial (abstract 129). *Eur Heart J* 2011; 32 (Suppl. 1): 6.

Поступила: 25.11.2012
Принята в печать: 28.11.2012