ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДАБИГАТРАНА У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ MEDICARE)

Н.М. Воробьева, Е.П. Панченко

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, Москва

В обзорной статье рассмотрены результаты наблюдательного когортного исследования Medicare, целью которого являлось получение дополнительной информации об эффективности и безопасности дабигатрана у более чем 130 тыс. пожилых (старше 65 лет) больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих право на получение бесплатной медицинской помощи в системе Medicare (США). Полученные результаты совпадают с данными, полученными ранее в исследованиях RE-LY и RELY-ABLE, и свидетельствуют о большей эффективности дабигатрана в отношении снижения риска инсульта, внутричерепного кровоизлияния и смерти в сравнении с варфарином. Вместе с тем терапия дабигатраном чуть менее безопасна, чем лечение варфарином, и ассоциируется с увеличением риска большого желудочно-кишечного кровотечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, дабигатран

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к наиболее часто встречающимся нарушениям сердечного ритма и ассоциируется с увеличением риска развития тромбоэмболических осложнений, самым грозным среди которых считается кардиоэмболический инсульт. Около $^1/_3$ госпитализаций больных в связи с нарушениями ритма сердца обусловлены именно ФП. Распространенность ФП в общей популяции составляет 1—2% [1—2]. Эксперты предполагают, что в ближайшие 50 лет этот показатель увеличится. Заболеваемость ФП зависит от возраста и составляет менее 0,5% у лиц в возрасте 40—50 лет, а у 80-летних возрастает до 5—15% [1—5]. Риск развития ФП на протяжении жизни у лиц старше 40 лет составляет около 25% [6].

С целью профилактики кардиоэмболического инсульта и системных эмболий при ФП без поражения клапанного аппарата сердца традиционно используют пероральные антикоагулянты, препаратами выбора среди которых до недавнего времени являлись антагонисты витамина К, в частности варфарин. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что у данной категории пациентов терапия варфарином снижает риск кардиоэмболического инсульта на 40—80% и смертности приблизительно на 30%, но при этом удваивает риск внутричерепного кровоизлияния и на $^2/_3$ увеличивает риск внечерепного кровотечения [7—9]. При несомненной эффективности терапия варфарином сопряжена с рядом сложностей. К ним относится необходимость подбора

индивидуальной дозы, «узкое» терапевтическое окно, множественные лекарственные и пищевые взаимодействия, потребность в регулярном лабораторном контроле над уровнем антикоагуляции, а также риск серьезных кровотечений, составляющий 1—3% в год. Отдельной проблемой при лечении варфарином является поддержание значений международного нормализованного отношения (МНО) в пределах целевых значений (2,0—3,0). По данным метаанализа [10], у больных ФП, получавших варфарин, значения МНО находились в терапевтическом диапазоне 61% времени. При этом значения МНО менее 2,0 были ассоциированы с 5-кратным увеличением риска инсульта, а значения МНО более 3,0 — с 3-кратным увеличением риска кровотечений. Указанные особенности несколько ограничивают рутинное использование варфарина и стимулируют исследователей и фармацевтические компании к поиску новых антикоагулянтов, лишенных данных недостатков. Одним из новых пероральных антикоагулянтов, появившихся на фармацевтическом рынке в последние годы, является прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат.

Дабигатрана этексилат (далее — дабигатран) представляет собой пролекарство, являющееся низкомолекулярным предшественником активной формы дабигатрана и не обладающее фармакологической активностью. После приема внутрь он быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и путем гидролиза, катализируемого эстеразами, в печени и плазме крови превращается в дабигатран, который имеет период полужизни 12—17 ч и выводится из организма почками [11]. В отличие от варфарина дабигатран назначают в фиксированных дозах без лабораторного контроля над уровнем антикоагуляции, что более удобно и менее обременительно и для врачей, и для пациентов.

Впервые возможности использования дабигатрана для профилактики кардиоэмболического инсульта у больных ФП были оценены в рандомизированном исследовании RE-LY [12], в котором у 18 113 больных ФП с высоким риском инсульта сравнили две фиксированные дозы дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день), назначаемые слепым методом, с индивидуально подобранными дозами варфарина, который назначали открыто. Медиана продолжительности лечения составила 2 года.

Результаты RE-LY свидетельствовали о том, что обе дозы дабигатрана были не хуже варфарина в отношении риска развития инсульта или системных эмболий: дабигатран в дозе 150 мг превосходил варфарин [относительный риск (ОР) 0,66; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,53—0,82; $p < 0,001$], а в дозе 110 мг не обнаружил перед ним преимуществ (ОР 0,91; 95% ДИ 0,74—1,11; $p = 0,34$). Ежегодная частота больших кровотечений составила 3,36% в группе варфарина, 2,71% — в группе дабигатрана 110 мг (ОР 0,8; 95% ДИ 0,69—0,93; $p = 0,003$) и 3,11% — в группе дабигатрана 150 мг (ОР 0,93; 95% ДИ 0,81—1,07; $p = 0,31$). Кроме того, обе дозы дабигатрана значительно снижали риск геморрагического инсульта. Однако, несмотря на более низкий риск геморрагических осложнений в целом, по сравнению с варфарином у принимавших дабигатран чаще возникали желудочно-кишечные кровотечения, а также диспепсические расстройства. Вероятной причиной данных осложнений может быть наличие в составе капсул с дабигатраном винной кислоты, которую добавляют для улучшения всасывания дабигатрана на фоне низкого pH желудка.

В дальнейшем было организовано исследование RELY-ABLE [13], ставшее продолжением RELY, целью которого являлось получение дополнительной информации об эффективности и безопасности дабигатрана у больных ФП при длительном (свыше 4 лет) применении. В исследовании RELY-ABLE приняли участие 5 851 человек, рандомизированных к приему дабигатрана

в RE-LY. В отличие от RE-LY в этой работе сравнили между собой две дозы дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день), а пациентов, принимавших варфарин в RE-LY, в RELY-ABLE не включали. Средняя продолжительность приема дабигатрана в RELY-ABLE была 2,3 года, а суммарная длительность терапии дабигатраном в RELY и RELY-ABLE составила 4,3 года (максимально 5,5 года).

В целом результаты RELY-ABLE оказались вполне сопоставимы с таковыми в исследовании RE-LY. Эффективность обеих доз дабигатрана в отношении профилактики кардиоэмболического инсульта и системных эмболий, а также других неблагоприятных событий (любой инсульт, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, сердечно-сосудистая смертность) была примерно одинаковой. Доза дабигатрана 150 мг не обнаружила значимых преимуществ перед дозой 110 мг в отношении профилактики неблагоприятных исходов, но ассоциировалась с более высоким риском больших кровотечений (ОР 1,26; 95% ДИ 1,04—1,53).

По результатам исследований RE-LY и RELY-ABLE дабигатран зарекомендовал себя как весьма эффективный и достаточно безопасный пероральный антикоагулянт при ФП. Между тем профиль безопасности дабигатрана в рутинной клинической практике может существенно отличаться от такового в хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследованиях. Кроме того, ФП значительно чаще возникает у лиц пожилого возраста, а эффективность и безопасность дабигатрана у данной категории больных ФП изучены недостаточно. Для уточнения профиля безопасности дабигатрана у пожилых больных с неклапанной ФП в США было выполнено крупное наблюдательное когортное исследование Medicare [14], результаты которого опубликованы в 2014 г. В нем участвовали пациенты с ФП в возрасте 65 лет и старше, имеющие право на получение бесплатной медицинской помощи в системе Medicare.

В исследовании участвовали как стационарные, так и амбулаторные пациенты с фибрилляцией или трепетанием предсердий, которым в период с 19 октября 2010 г. (дата одобрения дабигатрана в США) по 31 декабря 2012 г. (дата окончания исследования) был назначен варфарин или дабигатран. Критериями исключения из исследования являлись: 1) регистрация в программе оказания бесплатной медицинской помощи менее чем за 6 мес. до включения в Medicare; 2) возраст моложе 65 лет; 3) предшествующее лечение ривароксабаном или апиксабаном; 4) пребывание больного на реабилитации в санатории или в хосписе на момент назначения антикоагулянта; 5) пациенты, находящиеся на гемодиализе или являющиеся реципиентами донорской почки; 6) протезирование сердечных клапанов; 7) тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии или эндопротезирование крупного сустава в течение предшествующих 6 мес.

Данные о хронических заболеваниях, сердечно-сосудистых факторах риска и факторах риска кровотечений были получены для каждого пациента. Учитывали сопутствующую терапию сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний, а также прием препаратов, потенциально взаимодействующих с варфарином и дабигатраном и способных повлиять на их фармакокинетику. По мере возможности рассчитывали риск инсульта по шкале $CHADS_2$ [15] и риск кровотечений по шкале HAS-BLED [16—17] (для пациентов, леченных варфарином).

Первичными конечными точками были ишемический инсульт, большое кровотечение (особое внимание уделяли внутричерепным и желудочно-кишечным кровотечениям) и острый инфаркт миокарда. Вторичными конечными точками считали все эпизоды кровотечений, потребовавшие госпитализации, и смерть от любых

причин. К большим кровотечениям относили фатальное, кровотечение с потребностью в гемотрансфузии или с локализацией в критической зоне (внутричерепное, в спинной мозг, внутрисуставное, внутриглазное, перикардиальное, ретроперитонеальное или внутримышечное с синдромом сдавления) [12].

В общей сложности 67 494 пациента, получавших дабигатран, и 273 920 больных, леченных варфарином, имели право на включение в исследование. Среди этих больных для участия в исследовании было отобрано по 67 207 человек из каждой группы. Пациенты обеих групп были полностью сопоставимы по основным клиническим характеристикам *(табл. 1)*.

За период наблюдения зарегистрировали 2 715 первичных конечных точек, в т. ч. 475 ишемических инсультов, 1 628 случаев больших кровотечений и 612 инфарктов миокарда. По сравнению с варфарином терапия дабигатраном ассоциировалась со снижением риска развития ишемического инсульта на 20%, внутричерепного кровоизлияния на 66% и смерти на 14%, но сопровождалась увеличением риска больших желудочно-кишечных кровотечений на 28% *(табл. 2)*. По уровню риска инфаркта миокарда и всех кровотечений, потребовавших госпитализации, различий между группами дабигатрана и варфарина обнаружено не было.

Анализ подгрупп, стратифицированных по возрасту и полу, показал, что в сравнении с варфарином риск больших желудочно-кишечных кровотечений в группе дабигатрана был выше у женщин старше 75 лет и у мужчин старше 85 лет *(табл. 3)*. У женщин моложе 75 лет и у мужчин моложе 85 лет риск желудочно-кишечных кровотечений был сопоставим для обоих антикоагулянтов. Различий по уровню риска развития ишемического инсульта или внутричерепного кровоизлияния между подгруппами не было.

В исследовании Medicare использовали две дозы дабигатрана — 75 и 150 мг. Важно отме-

ТАБЛИЦА 1. Характеристика больных с ФП в исследовании Medicare (Graham D.J. et al., 2014)

Характеристики	Дабигатран (%) n = 67 207	Варфарин (%) n = 67 207
Возрастная группа, годы:		
65—74	42	41
75—84	43	43
≥ 85	16	16
Женский пол	51	52
Этническая принадлежность:		
Европеоидная раса	92	92
Негроидная раса	3	3
Другая	5	5
Сахарный диабет	33	34
Гиперхолестеринемия	74	74
Артериальная гипертония	87	87
Почечная недостаточность:		
Острая	5	5
Хроническая	13	13
Ожирение	11	11
Язвенная болезнь	< 1	< 1
Курение	16	16
Шкала $CHADS_2$, баллы:		
0—1	28	28
2	40	40
3	21	21
≥ 4	10	11
Шкала HAS-BLED, баллы:		
1	9	9
2	50	50
3	32	32
≥ 4	9	9
Острый инфаркт миокарда:		
В предшествующие 1—30 дней	1	1
В предшествующие 31—183 дня	1	1
Коронарная реваскуляризация	16	16
Сердечная недостаточность:		
У госпитализированных больных	4	4
У амбулаторных больных	14	14
Ишемическая болезнь сердца	48	49
Инсульт:		
В предшествующие 1—30 дней	2	2
В предшествующие 31—183 дня	1	2
Транзиторная ишемическая атака	7	7

ТАБЛИЦА 2. Первичные и вторичные конечные точки у больных ФП в исследовании Medicare (Graham D.J. et al., 2014)

	Количество событий		Частота событий на 1 000 пациенто-лет		ОР (95% ДИ)*	p
	Даби	Варф	Даби	Варф		
Первичные конечные точки						
Ишемический инсульт	205	270	11,3	13,9	0,80 (0,67–0,96)	0,02
Большое кровотечение:	777	851	42,7	43,9	0,97 (0,88–1,07)	0,50
Желудочно-кишечное	623	513	34,2	26,5	1,28 (1,14–1,44)	< 0,001
Внутричерепное	60	186	3,3	9,6	0,34 (0,26–0,46)	< 0,001
Внутримозговое	44	142	2,4	7,3	0,33 (0,24–0,47)	< 0,001
Инфаркт миокарда	285	327	15,7	16,9	0,92 (0,78–1,08)	0,29
Вторичные конечные точки						
Все кровотечения, потребовавшие госпитализации	1 079	1139	59,3	58,8	1,00 (0,92–1,09)	0,97
Смертность	603	744	32,6	37,8	0,86 (0,77–0,96)	0,006

Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; Даби – дабигатран; Варф – варфарин.
** Группа варфарина является референсной.*

ТАБЛИЦА 3. Влияние возраста и пола на риск неблагоприятных исходов у больных ФП, леченных дабигатраном и варфарином, в исследовании Medicare (Graham D.J. et al., 2014)

Исход	Возрастные группы (n)	Мужчины ОР (95% ДИ)*	Женщины ОР (95% ДИ)*
Ишемический инсульт	65–74 (55 761)	0,69 (0,42–1,14)	0,81 (0,51–1,31)
	75–84 (57 345)	0,98 (0,64–1,51)	0,89 (0,64–1,26)
	⩾ 85 (21 308)	0,89 (0,41–1,90)	0,60 (0,40–0,91)
Внутричерепное кровоизлияние	65–74 (55 761)	0,32 (0,15–0,68)	0,13 (0,04–0,44)
	75–84 (57 345)	0,27 (0,14–0,50)	0,59 (0,35–0,98)
	⩾ 85 (21 308)	0,51 (0,18–1,48)	0,26 (0,12–0,56)
Большое желудочно-кишечное кровотечение	65–74 (55 761)	0,83 (0,60–1,14)	0,99 (0,72–1,37)
	75–84 (57 345)	1,02 (0,79–1,31)	1,50 (1,20–1,88)
	⩾ 85 (21 308)	1,55 (1,04–2,32)	2,18 (1,61–2,97)
Смертность	65–74 (55 761)	0,81 (0,62–1,05)	0,72 (0,52–0,99)
	75–84 (57 345)	0,73 (0,58–0,92)	0,82 (0,65–1,03)
	⩾ 85 (21 308)	0,92 (0,64–1,33)	1,24 (0,96–1,60)

Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.
** Группа варфарина является референсной.*

тить, что по результатам исследования RE-LY в США была одобрена только одна доза дабигатрана — 150 мг. Доза 110 мг не была рекомендована в связи с тем, что не обнаружила преимуществ перед варфарином в отношении снижения риска инсульта в RE-LY. В Medicare у подавляющего большинства пациентов использовали 150 мг дабигатрана, а дозу 75 мг в основном назначали больным с заболеваниями почек и хронической почечной недостаточностью.

Терапия дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза в день оказалась эффективнее дозировки 75 мг 2 раза в день и в большей степени снижала риск ишемического инсульта, внутричерепного кровоизлияния и смерти, но ассоциировалась с увеличением риска большого желудочно-кишечного кровотечения *(табл. 4)*.

Таким образом, результаты исследования Medicare указывают на то, что у больных с неклапанной ФП в возрасте 65 лет и старше терапия дабигатраном более эффективна в отношении снижения риска ишемического инсульта, внутричерепного кровоизлияния и смерти, чем лечение варфарином, но сопровождается увеличением риска большого желудочно-кишечного кровотечения. Полученные данные в полной мере совпадают с результатами исследования RE-LY, касающихся терапии дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза в день.

Результаты Medicare, свидетельствующие об увеличении риска большого желудочно-кишечного кровотечения на фоне приема дабигатрана, значительно отличаются от данных постмаркетингового исследования [18], в котором сообщается о двукратном увеличении риска в группе варфарина по сравнению с дабигатраном. Возможная причина выявленных различий заключается в том, что постмаркетинговый анализ включал значительное количество более молодых пациентов, у которых риск кровотечений существенно ниже, чем в пожилом возрасте. Результаты, полученные в Medicare, также отличались и от данных двух небольших наблюдательных исследований, выполненных в Дании. В первом из них [19] не обнаружили никаких различий по частоте тромбоэмболических осложнений и кровотечений, потребовавших госпитализации, у 765 больных ФП, получавших дабигатран, по сравнению с леченными варфарином. Во втором исследовании [20] также не выявили отличий по уровню риска инсульта или желудочно-кишечного кровотечения у 2 239 больных, леченных дабигатраном, в сравнении с пациентами, получавшими варфарин.

В исследовании Medicare повышенный риск большого желудочно-кишечного кровотечения на фоне приема дабигатрана был обнаружен у женщин в возрасте старше 75 лет и у мужчин старше 85 лет, причем у женщин в возрасте

ТАБЛИЦА 4. Влияние дозы дабигатрана на риск неблагоприятных событий у больных ФП в исследовании Medicare (Graham D.J. et al., 2014)

Доза дабигатрана	Ишемический инсульт ОР (95% ДИ)	Большое желудочно-кишечное кровотечение ОР (95% ДИ)	Внутричерепное кровоизлияние ОР (95% ДИ)	Смертность ОР (95% ДИ)
75 мг 2 раза в день n = 10 522	0,88 (0,60–1,27)	1,01 (0,78–1,31)	0,46 (0,26–0,81)	0,95 (0,78–1,16)
150 мг 2 раза в день n = 56 576	0,70 (0,57–0,85)	1,51 (1,32–1,73)	0,30 (0,21–0,42)	0,76 (0,67–0,86)

Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

85 лет и старше риск желудочно-кишечного кровотечения был максимальным среди всех возрастных категорий. Положительное влияние дабигатрана в отношении снижения риска смерти было отмечено для всех возрастных подгрупп, за исключением женщин в возрасте 85 лет и старше, у которых выявлено увеличение риска на 24%. Поскольку эти различия по величине ОР между более молодыми и более старшими по возрасту женщинами были статистически значимыми, то у женщин в возрасте 85 лет и старше соотношение риск/польза для дабигатрана менее благоприятно, чем в других возрастных подгруппах. Скорее всего, у женщин в возрасте 85 лет и старше прием варфарина следует предпочесть терапии дабигатраном. Нужно отметить, что в исследовании RE-LY количество женщин в возрасте 85 лет и старше было небольшим, при этом исследователи не сообщают, проводился ли анализ взаимосвязей между возрастом пациентов и риском кровотечений и смерти.

Исследование Medicare представляет собой самый большой на сегодняшний день практический опыт использования дабигатрана в дозе 75 мг 2 раза в день, в котором данную дозу получали приблизительно 16% больных. Из них только третья часть пациентов имела хроническую болезнь почек, при этом тяжелая почечная недостаточность была всего у 20% из них. Кроме больных с заболеваниями почек, низкую дозу дабигатрана также получили более пожилые участники исследования и пациенты с более высоким уровнем риска по шкалам $CHADS_2$ и HAS-BLED. Нужно отметить, что доза дабигатрана 75 мг была одобрена для использования у больных с почечной недостаточностью на основании фармакокинетического моделирования, а не результатов рандомизированных исследований.

Поскольку Medicare не было специально организованным исследованием, то исследователям были недоступны некоторые клинические и лабораторные данные. Так, например, информация обо всех сопутствующих заболеваниях была представлена в виде кодов диагнозов из медицинских карт пациентов. Исследователи не были уверенны в точности кодировок заболеваний почек и не располагали данными по клиренсу креатинина, поэтому предполагают, что многие пациенты, получавшие низкие дозы дабигатрана, могли не иметь тяжелой почечной недостаточности и должны были принимать дабигатран в дозе 150 мг. Возможно, именно эта особенность исследования объясняет отсутствие различий по уровню риска ишемического инсульта, большого желудочно-кишечного кровотечения и смерти между больными, получавшими варфарин и дабигатран в дозе 75 мг.

Поскольку в США ацетилсалициловая кислота и нестероидные противовоспалительные препараты являются безрецептурными лекарственными средствами, то у исследователей не было возможности контролировать их применение пациентами, поэтому, вполне вероятно, что увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений могло быть связно с употреблением данных лекарств, одним из основных побочных эффектов которых также являются кровотечения. Кроме того, для них характерно неблагоприятное (ульцерогенное) воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, что в сочетании с приемом пероральных антикоагулянтов могло способствовать повышению риска желудочно-кишечных кровотечений.

Отсутствие у исследователей результатов лабораторных тестов, в частности значений МНО, не позволило оценить адекватность лечения в группе варфарина. Нельзя исключить, что преимущества дабигатрана в отношении снижения риска инсульта, внутричерепного кровоизлияния и смерти в некоторой степени могут быть связаны с низким временем нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне (2,0—3,0). Тем не менее это предположение не

объясняет снижение риска внутричерепного кровоизлияния у получавших дабигатран по сравнению с варфарином.

Таким образом, результаты исследования Medicare представляют собой ценный практический опыт использования дабигатрана в дозах 150 и 75 мг, в основном совпадают с данными, полученными в RE-LY и RELY-ABLE, и подтверждают высокую эффективность и безопасность дабигатрана у больных с неклапанной ФП в возрасте 65 лет и старше в условиях реальной клинической практики.

ИСТОЧНИКИ

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. Heart, 2001, 86: 516–521.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA, 2001, 285: 2370–2375.
3. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. Circulation, 2006, 114: 119–125.
4. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur. Heart. J., 2006, 27: 949–953.
5. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. Am. J. Cardiol., 2009, 104: 1534–1539.
6. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation, 2004, 110: 1042–1046.
7. Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. Cochrane Database Syst Rev. 2005: CD001927.
8. Lip GY, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Thromb. Res., 2006, 118: 321–333.
9. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann. Intern. Med., 2007, 146: 857–867.
10. Reynolds MW, Fahrbach K, Hauch O et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis. Chest, 2004, 126: 1938–1945.
11. 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: 1116–1127.
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N. Engl. J. Med., 2009, 361: 1139–1151.
13. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. Circulation, 2013, 128: 237–243.
14. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Non-Valvular Atrial Fibrillation. Circulation, published online October 30, 2014; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061.
15. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA, 2001, 285: 2864–2870.
16. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest, 2010, 138: 1093–1100.
17. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predispostion, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. J. Am. Coll. Cardiol., 2011, 57: 173–180.
18. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. N. Engl. J. Med., 2013, 368: 1274–1278.
19. Sorensen R, Gislason G, Torp-Pedersen C et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. BMJ Open, 2013, 3: e002758.
20. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in «real-world» patients with atrial fibrillation. J. Am. Coll. Cardiol., 2013, 61: 2264–2273.

Прадакса®

Защита, проверенная временем[1]



- Защита от ишемического инсульта: на 25% эффективнее варфарина[2,3]
- Защита от геморрагического инсульта: на 74% безопаснее варфарина[2,3]
- Снижение сердечно-сосудистой смертности: на 15% эффективнее варфарина[2,3]

ПРАДАКСА® – краткая инструкция по медицинскому применению[4]

Регистрационный номер: ПРАДАКСА® 75 мг/110 мг: ЛСР-005965/09/150 мг: ЛП-000872

АТХ: дабигатрана этексилат.

Показания. Профилактика венозных тромбозов у больных после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика опасных осложнений, вызванных этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) со смертельным исходом, вызванных этими заболеваниями.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ, тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное клиническое значимое кровотечение, геморрагический диатез, сопутствующие или фармакологически индуцированные нарушения гемостаза, поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавно излеченного язвенного образований с высоким риском кровотечения, недавних повреждений головного или спинного мозга, недавних операций на головном или спинном мозге или офтальмологических операций, недавнего внутричерепного кровоизлияния, наличие или подозрение на варикозно расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрисосудистые или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, дальтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА® или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременное назначение потенциальных для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедарона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют).

С осторожностью. При состояниях, повышающих риск кровотечения: возраст 75 лет и старше; умеренное снижение функции почек (КК 30-50 мл/мин); одновременное применение ингибиторов Р-гликопротеина (за исключением указанных в разделе «Противопоказания»); масса тела меньше 50 кг; спровоцированный прием ацетилсалициловой кислоты (АСК), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина, а также других препаратов, применение которых может нарушать гемостаз; проведение или проведенные заболевания центральной системы крови; тромбоцитопения или функциональные дефекты тромбоцитов; недавно проведенная биопсия или травматичная обширная травма; бактериальный эндокардит; сифилис; гастрит или гастроэзофагальная рефлюксная болезнь.

Способ применения и дозы. Капсулы следует принимать внутрь, независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. Особые указания при извлечении капсул из блистера: вывести капсулу из блистера, отслаивая фольгу, не выдавливайте капсулы через фольгу; удалите фольгу настолько, чтобы удобно вынуть капсулы. Применяемую у взрослых лечебную терапию острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактику смертельных исходов, вызванных этими заболеваниями: рекомендуется применение препарата ПРАДАКСА® в суточной дозе 300 мг (1 капсула по 150 мг 2 раза в день) после парентерального лечения в течение как минимум 5 дней. Терапию должна продолжаться до 6 месяцев. Профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) со смертельным исходом, вызванных этими заболеваниями: рекомендуется применение препарата ПРАДАКСА® в суточной дозе 300 мг (1 капсула по 150 мг 2 раза в день). Терапия может продолжаться пожизненно, в зависимости от индивидуальных факторов риска. Профилактика венозных тромбозов: у пациентов после ортопедических операций: рекомендуемая доза составляет 220 мг 1 раз в сутки (2 капсулы по 110 мг). У пациентов с умеренным нарушением функции почек и лиц с риском кровотечений рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в сутки (2 капсулы по 75 мг). Профилактика АФП после эндокринологической коленной артропластики: применение препарата ПРАДАКСА® следует начинать через 1-4 ч после завершения операции с приема 1 капсулы (110 мг) с последующим увеличением дозы до 2 капсул (220 мг) однократно в сутки в течение последующих 10 дней. Если гемостаз не достигнут, лечение следует отложить. Если лечение не началось в день операции, терапия следует начинать с приема 2 капсул (220 мг) 1 раз в сутки. Профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий: рекомендуется применение препарата ПРАДАКСА® в суточной дозе 300 мг (1 капсула по 150 мг 2 раза в день). Терапия должна продолжаться пожизненно.

Побочное действие. Частые побочные эффекты (от 1/100 до 1/10 случаев) – анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, гематурандальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, повышение гематологической амебрии, фрагментальные кровотечения, гематурия. Случаев иных побочных эффектов при работе в инструкции не необходимо применения.

Особые указания. Риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА®, также как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, которые предрасполагают к повышенному риску развития кровотечений. На время проведения терапии ПРАДАКСА® возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита и/или артериального давления АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА® не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться должен, поскольку есть длительно повышен увеличение уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или ядерного времени свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий повышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения.

Более информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

150 мг 2 раза в день

Прадакса®
дабигатрана этексилат

Защита от инсульта, подтвержденная практикой

Boehringer Ingelheim

ООО «Берингер Ингельхайм»
Россия, Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3,
телефон +7 495 544-50-44, факс +7 495 544-56-20

1. Connolly SJ, et al. The Long Term Multi-Center Extension of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) study. Circulation. Published online July 14 2011; http://circ.ahajournals.org/
2. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-51
3. Pradaxa®. EU SmPC, 2012
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Прадакса® РУ: ПЗ/110 от: ЛСР-005965/09: 150 мг: ЛП-000872
5. Connolly SJ, et al. Circulation. 128 (A), 2337-343 (2013).

RELY-ABLE 11.2014 г.