

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ДАБИГАТРАНОМ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Н.М. Воробьева, Е.П. Панченко

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс», Москва

В обзоре представлены результаты исследования RELY-ABLE, в котором были изучены возможности длительной терапии дабигатраном при фибрилляции предсердий. RELY-ABLE является продолжением исследования RE-LY, спланированного для сравнения двух доз дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день) с варфарином у больных фибрилляцией предсердий с высоким риском инсульта. Согласно протоколу, участие в RELY-ABLE продолжили больные из RE-LY, получавшие дабигатран, поэтому в RELY-ABLE сравнили между собой эффективность и безопасность двух доз дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день). В целом частота ишемических, геморрагических и фатальных событий в RELY-ABLE оказалась вполне сопоставима с таковой в RE-LY. При сравнении двух доз дабигатрана в RELY-ABLE не выявлено существенных различий по частоте инсульта или уровню смертности, но отмечена более высокая частота больших кровотечений для дозы 150 мг. Таким образом, RELY-ABLE предоставляет дополнительную информацию об эффективности и безопасности длительной (в среднем 4,3 года) терапии дабигатраном в дозах 110 и 150 мг дважды в день у больных фибрилляцией предсердий. Также в обзоре представлены результаты обсервационного исследования Medicare, подтвердившего результаты RE-LY и RELY-ABLE в реальной клинической практике на более чем 130 тыс. больных фибрилляцией предсердий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, дабигатран, антикоагулянтная терапия

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным в клинической практике нарушением сердечного ритма, при котором существенно возрастает риск развития тромбоэмболических осложнений, главным образом ишемического инсульта, имеющего, как правило, кардиоэмболическое происхождение [1].

С целью профилактики тромбоэмболических осложнений обычно используют антитромботические препараты, которые ингибируют активацию либо тромбоцитов, либо кас-

када коагуляции [2]. До недавнего времени самыми эффективными антитромботическими средствами при ФП считались антагонисты витамина К, в частности варфарин. Эффективность варфарина в первичной профилактике инсульта убедительно продемонстрировали исследования AFASAK-1, SPAF-1, BAATAF, CAFA, SPINAF и EAFT, выполненные более 20 лет назад. Метаанализ этих 6 исследований, включивший 2 900 больных ФП, обнаружил снижение относительного риска (ОР) инсульта на 61% у принимавших варфарин [3]. Несмотря на высокую

эффективность, длительная терапия варфарином сопряжена с рядом сложностей, таких как 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. 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 для удобства будем называть его дабигатран) представляет собой пролекарство, являющееся низкомолекулярным предшественником активной формы дабигатрана, 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 [4]. 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 применения дабигатрана у больных ФП были изучены в исследовании RE-LY (The Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy), результаты которого опубликованы в 2009 г. [5]. Это было рандомизированное исследование, спланированное для сравнения двух фиксированных доз дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день), назначаемых слепым методом, с варфарином, который назначали открыто, у больных ФП с высоким

риском инсульта ($n = 18\,113$). В исследование включили пациентов старше 18 лет с наличием пароксизмальной, персистирующей или постоянной формы ФП и как минимум одного фактора риска сосудистых осложнений (инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, фракция выброса левого желудочка менее 40%, симптомы хронической сердечной недостаточности в рамках II–IV функционального класса по NYHA в предшествующие 6 мес., возраст старше 75 лет или 65–74 года в сочетании с одним из следующих заболеваний: сахарным диабетом, артериальной гипертонией или ишемической болезнью сердца). Критериями исключения служили тяжелое клапанное поражение сердца; любой инсульт в предшествующие 14 сут. или тяжелый инсульт в течение 6 мес. до включения в исследование; заболевания и состояния, повышающие риск кровотечений; клиренс креатинина менее 30 мл/мин; активное заболевание печени; беременность.

Медиана продолжительности наблюдения составила 2 года. Всего за время наблюдения из исследования выбыли 20 человек. Прием исследуемого препарата досрочно прекратили 20,7% больных в группе дабигатрана 110 мг, 21,2% — в группе дабигатрана 150 мг и 16,6% — в группе варфарина. У получавших варфарин значения международного нормализованного отношения соответствовали целевому диапазону (2,0–3,0) 64% времени.

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 [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.

Дабигатран стал первым из новых пероральных антикоагулянтов, одобренных для широкого использования у больных ФП в более чем 100 странах. Поскольку полученные в исследовании RE-LY результаты свидетельствовали о некоторых преимуществах дабигатрана над варфарином, закономерно возник вопрос о том, будет ли продление терапии дабигатраном на более долгий срок столь же эффективным и безопасным, сохранит ли препарат свои преимущества при длительном применении. Клинические испытания дабигатрана были продолжены.

Исследование RELY-ABLE (The Long-term Multicenter Extension of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation) было спланировано как продолжение RE-LY для получения дополнительной информации об эффективности и безопасности терапии дабигатраном, продленной в среднем еще на 2,3 года, у больных ФП, принимавших дабигатран в течение 2 лет в исследовании RE-LY [6]. В нем приняли участие 598 медицинских центров из 35 стран. Большинство участников исследования проживали в Северной Америке (38%) и Западной Европе (33%), 12% — в Азии, 11% — в Центральной Европе, 6% — в Австралии и Израиле, 1% — в Бразилии.

Пациенты имели право на включение в RELY-ABLE, если они участвовали в RE-LY, были рандомизированы к приему дабигатрана и не прекращали лечение во время заключительного визита в RE-LY. Критерии исключения, пересмотренные во время регистрации пациентов для участия в RELY-ABLE, дополнительно включали другие (кроме ФП) показания для назначения антикоагулянтов, планирующую абляцию устья легочных вен или другое хирургическое вмешательство в связи с ФП, документированную язвенную болезнь желудка или 12-перстной кишки в течение 30 дней перед началом антикоагулянтной терапии, анемию (содержание гемоглобина менее 100 г/л), тромбоцитопению (количество тромбоцитов менее 100×10^9 /л). После регистрации в исследование RELY-ABLE пациенты продолжали принимать ту же самую дозу дабигатрана (назначенного двойным слепым методом), которую они получали в RE-LY. Пациенты, рандомизированные к приему варфарина в исследовании RE-LY, не имели права участвовать в RELY-ABLE.

Заключительные визиты в исследовании RE-LY состоялись в период между 15 декабря 2008 г. и 15 марта 2009 г. Исследование RELY-ABLE было спланировано таким образом, чтобы пациенты могли начать участвовать в нем сразу после заключительного визита в RE-LY, не прекращая прием дабигатрана. Однако протокол RELY-ABLE допускал временное прекращение приема дабигатрана на срок максимум до 8 нед. после заключительного визита в RE-LY, в течение этого времени была возможна терапия другими антикоагулянтами. Контрольные визиты в RELY-ABLE осуществляли через 4, 8, 13, 18 и 23 мес. Заключительный визит происходил спустя 28 мес. после регистрации в исследовании.

Конечные точки эффективности в исследовании RELY-ABLE были аналогичны таковым в RE-LY: инсульт (ишемический или геморрагический), системные эмболии, инфаркт миокарда,

ТАБЛИЦА 1. Распределение больных ФП в исследованиях RE-LY и RELY-ABLE

Критерий	Дабигатран 150 мг	Дабигатран 110 мг
Рандомизированы к приему дабигатрана в RE-LY	6 076	6 015
Полностью завершили участие в RE-LY и продолжили прием дабигатрана	4 519	4 492
Зарегистрированы в RELY-ABLE	2 937	2 914

тромбоэмболия легочной артерии, сердечно-сосудистая и общая смертность. Конечные точки безопасности включали большое, жизнеугрожающее и малое кровотечения, а также тромбоз глубоких вен. Чистый клинический эффект определяли как суммарную частоту инсульта, системной эмболии, инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии, смерти или большого кровотечения. Большим кровотечением считали кровотечение, сопровождавшееся снижением уровня гемоглобина по крайней мере на 20 г/л или потребовавшее переливания как минимум 2 порций крови, а также симптомное кровотечение с вовлечением жизненно важных органов. Кровотечение классифицировали как жизнеугрожающее, если оно соответствовало какому-либо из следующих критериев: фатальное; симптомное внутричерепное; снижение уровня гемоглобина более чем на 50 г/л; потребность в переливании более 4 порций крови или хирургическом вмешательстве; необходимость внутривенной инотропной поддержки в связи с гипотонией. Малым считали любое другое кровотечение, которое не соответствовало критериям большого.

В *таблице 1* представлено распределение пациентов, рандомизированных к приему дабигатрана в RE-LY и продолживших участие в RELY-ABLE. Среди участников исследования 403 человека (13,8%) в группе дабигатрана 110 мг и

429 (14,6%) в группе дабигатрана 150 мг досрочно прекратили прием дабигатрана (до заключительного 28-месячного визита). Средняя продолжительность наблюдения в RELY-ABLE составила 2,3 года. Максимальная длительность лечения дабигатраном (от начала RE-LY до 28-месячного визита в RELY-ABLE) была 5,5 года. За время участия в RELY-ABLE временно прекращали прием препарата 1 244 человека (43%) в группе дабигатрана 110 мг и 1 294 (44%) — в группе дабигатрана 150 мг. Наиболее частыми причинами прекращения лечения были хирургические вмешательства и госпитализация в стационар (48 и 18% случаев соответственно).

Основные клинические характеристики пациентов — участников RE-LY, продолживших участие в RELY-ABLE, в целом были схожи с таковыми больных из RE-LY, не участвовавших в RELY-ABLE, но между ними были некоторые существенные различия (*табл. 2*). Среди больных, продолживших участие в RELY-ABLE, оказалось больше мужчин; чаще регистрировалась пароксизмальная, а не постоянная форма ФП; реже встречалась хроническая сердечная недостаточность. Сравнение подгрупп больных из RE-LY, продолживших и не продолживших участие в RELY-ABLE, по дозе дабигатрана не обнаружило между ними значимых различий по основным характеристикам, за исключением частоты встречаемости артериальной гипертензии. У пациентов, зарегистрированных для участия в RELY-ABLE, предполагалась меньшая вероятность развития неблагоприятных событий в RELY-ABLE по сравнению с участниками RE-LY, не отобранными для RELY-ABLE.

В исследовании RELY-ABLE (*табл. 3*) ежегодная частота инсульта или системных эмболий составила 1,46% и 1,60% в группах дабигатрана 150 и 110 мг соответственно (ОР 0,91; 95% ДИ 0,69–1,20). Ежегодная частота ишемического инсульта (включая инсульт неуточненного генеза) составляла 1,15 и 1,24% в группах дабига-

ТАБЛИЦА 2. Основные характеристики больных ФП и клинические исходы в исследовании RE-LY

Критерий	Пациенты из RE-LY, не участвовавшие в RELY-ABLE		Пациенты из RE-LY, зарегистрированные в RELY-ABLE		p	
	150 мг n = 3 139	110 мг n = 3 101	150 мг n = 2 937	110 мг n = 2 914	Не участвовавшие против зарегистрированных	110 против 150 мг
Возраст, годы, M (SD)	72 (9)	72 (9)	71 (8)	71 (8)	0,001	0,55
Систолическое АД, мм рт. ст., M (SD)	131 (18)	131 (18)	131 (18)	131 (18)	0,20	0,46
ЧСС, уд/мин, M (SD)	74 (15)	75 (15)	73 (15)	73 (15)	<0,001	0,08
Мужской пол, n (%)	1 929 (62)	1 951 (63)	1 911 (65)	1 914 (66)	0,03	0,64
Длительность ФП более 2 лет, n (%)	1 503 (48)	1 463 (47)	1 373 (47)	1 380 (47)	0,89	0,47
Персистирующая ФП, n (%)	1 004 (32)	1 017 (33)	905 (31)	933 (32)	0,52	0,81
Пароксизмальная ФП, n (%)	912 (29)	905 (29)	1 066 (36)	1 024 (35)	<0,001	0,47
Постоянная ФП, n (%)	1 222 (39)	1 177 (38)	966 (33)	955 (33)	<0,001	0,64
Инсульт или ТИА в анамнезе, n (%)	611 (20)	614 (20)	622 (21)	581 (20)	0,89	0,28
Терапия АВК в анамнезе, n (%)	1 524 (49)	1 475 (48)	1 525 (52)	1 536 (53)	<0,001	0,33
Артериальная гипертония, n (%)	2 505 (80)	2 417 (78)	2290 (78)	2 321 (80)	0,11	0,02
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	551 (18)	542 (18)	478 (16)	466 (16)	0,12	0,87
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	1 121 (36)	1147 (37)	813 (28)	790 (27)	<0,001	0,29
Сахарный диабет, n (%)	765 (24)	734 (24)	637 (22)	675 (23)	0,64	0,15
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	878 (28)	868 (28)	832 (28)	793 (27)	0,50	0,49
CHA2S2, баллы, M (SD)	2,2 (1,1)	2,2 (1,1)	2,2 (1,1)	2,2 (1,1)	<0,001	0,32
Терапия бета-блокаторами, n (%)	1 892 (60)	1 853 (60)	1 980 (67)	1 931 (66)	<0,001	0,68
Терапия статинами, n (%)	1 293 (41)	1 292 (42)	1 374 (47)	1 406 (48)	<0,001	0,60
Терапия ИАПФ, n (%)	2 118 (68)	2043 (66)	1 935 (66)	1 944 (67)	0,52	0,16
Неблагоприятные события в RE-LY						
Большие кровотечения, n (частота/год)	309 (5,3)	251 (4,3)	91 (1,5)	91 (1,5)	<0,001	0,21
Инсульт, n (частота/год)	106 (1,8)	140 (2,4)	17 (0,3)	31 (0,5)	<0,001	0,33
Инфаркт миокарда, n (частота/год)	67 (1,1)	60 (1,0)	22 (0,3)	28 (0,5)	<0,001	0,29
<p>Примечание. АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ФП — фибрилляция предсердий; ТИА — транзиторная ишемическая атака; АВК — антагонисты витамина К; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; M — среднее значение; SD — стандартное отклонение.</p>						

трана 150 и 110 мг соответственно (ОР 0,92; 95% ДИ 0,67–1,27). Частота геморрагического инсульта была практически одинаковой в обеих группах и довольно низкой — 0,13 и 0,14% в год в группах дабигатрана 150 и 110 мг соответственно. Ежегодная частота инфаркта миокарда

также была невысокой и подобной между этими двумя группами — 0,69% и 0,72%.

Ежегодная частота больших кровотечений (табл. 4) была 3,74 и 2,99% в группах дабигатрана 150 и 110 мг соответственно (ОР 1,26; 95% ДИ 1,04–1,53). Частота больших желудочно-ки-

ТАБЛИЦА 3. Частота неблагоприятных сосудистых событий и госпитализаций в исследовании RELY-ABLE

Показание	150 мг н (%/год)	110 мг н (%/год)	ОР (150 против 110 мг)	95% ДИ
Инсульт или системные эмболии	93 (1,46)	102 (1,60)	0,91	0,69–1,20
Все инсульты	79 (1,24)	88 (1,38)	0,89	0,66–1,21
Ишемический или неуточненный инсульт	73 (1,15)	79 (1,24)	0,92	0,67–1,27
Геморрагический инсульт	8 (0,13)	9 (0,14)	0,89	0,34–2,30
Инфаркт миокарда	44 (0,69)	46 (0,72)	0,96	0,63–1,45
Тромбоземболия легочной артерии	8 (0,13)	7 (0,11)	1,14	0,41–3,15
Госпитализация в связи с сердечно-сосудистым заболеванием	634 (9,96)	619 (9,74)	1,03	0,92–1,15
Любая госпитализация	1 204 (18,9)	1 170 (18,4)	1,04	0,96–1,12

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

шечных кровотечений была подобной между двумя группами — 1,54 и 1,56% в год для дабигатрана 150 и 110 мг соответственно. Уровень смертности был практически одинаковым для двух доз дабигатрана (3,10 и 3,02% в год для 110 и 150 мг соответственно) с относительным ри-

ском, очень близким к единице (ОР 0,97). Серьезные побочные эффекты имели место у 1 067 (36,3%) и 982 (33,7%) пациентов, получавших дабигатран 150 и 110 мг соответственно. О диспепсических расстройствах сообщил 141 (4,8%) человек в группе дабигатрана 110 мг и 156

ТАБЛИЦА 4. Геморрагические осложнения и чистый клинический эффект в исследовании RELY-ABLE

Критерий	150 мг н (%/год)	110 мг н (%/год)	ОР (150 против 110 мг)	95% ДИ
Большие кровотечения:	238 (3,74)	190 (2,99)	1,26	1,04–1,53
жизнеугрожающее	114 (1,79)	100 (1,57)	1,14	0,87–1,49
желудочно-кишечное	98 (1,54)	99 (1,56)	0,99	0,75–1,31
внутричерепное	21 (0,33)	16 (0,25)	1,31	0,68–2,51
внечерепное	218 (3,43)	179 (2,82)	1,23	1,01–1,49
фатальное	15 (0,24)	16 (0,25)	0,94	0,46–1,89
Малые кровотечения	617 (9,70)	521 (8,19)	1,21	1,07–1,36
Чистый клинический эффект				
Общая смертность	192 (3,02)	197 (3,10)	0,97	0,80–1,19
Сосудистая смертность	106 (1,67)	103 (1,62)	1,03	0,78–1,35
Инвалидизирующий инсульт	288 (4,53)	283 (4,45)	1,02	0,86–1,20
Жизнеугрожающее кровотечение или смерть, инсульт, системные эмболии, инфаркт миокарда, тромбоземболия легочной артерии, большое кровотечение или смерть	468 (7,36)	438 (6,89)	1,07	0,94–1,22

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

(5,3%) — в группе дабигатрана 150 мг. Повышение уровней аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз более чем в 3 раза от верхней границы нормы в сочетании с повышением уровня общего билирубина более чем в 2 раза от верхней границы нормы было отмечено у 4 и 1 пациента, получающих дабигатран 110 и 150 мг соответственно.

Таким образом, для обеих дозировок дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день) частота ишемических, геморрагических и фатальных событий, которые произошли в течение дополнительного периода наблюдения продолжительностью в среднем 2,3 года, была вполне сопоставима с таковой в RE-LY. Общая длительность наблюдения в RE-LY и RELY-ABLE у больных, получавших дабигатран, составила в среднем 4,3 года; у некоторых пациентов она достигала 5,5 года. Важно отметить, что частота геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния, имевших место в течение этого периода времени, оказалась достаточно низкой. В недавно опубликованном регистре [7] сообщается, что частота внутричерепных кровотечений на фоне терапии дабигатраном составляет 0,3% в год, что соответствует данным, полученным в RE-LY и RELY-ABLE для дозы дабигатрана 150 мг дважды в день.

Эффективность и безопасность дабигатрана в исследованиях RE-LY и RELY-ABLE оказались похожими. Ежегодная частота инсульта или системных эмболий в группах дабигатрана 150 и 110 мг составила соответственно 1,11 и 1,54% в RE-LY; 1,46 и 1,60% — в RELY-ABLE. Частота больших кровотечений в группах дабигатрана 150 и 110 мг составила 3,32 и 2,87% в год в RE-LY; 3,74 и 2,99% в год — в RELY-ABLE. Частота геморрагического инсульта и инфаркта миокарда в RELY-ABLE была очень низкой (менее 0,14% в год и менее 0,71% в год соответственно) и практически такой же, как в RE-LY. В исследовании RE-LY было выявлено, что доза дабигатрана 150

мг в большей степени снижала риск ишемического (или неуточненного генеза) инсульта по сравнению с дозой 110 мг (ОР 0,69; 95% ДИ 0,54–0,88; $p = 0,002$), но с тенденцией к увеличению риска больших кровотечений (ОР 1,16; 95% ДИ 1,00–1,34; $p = 0,04$). Уровень смертности (ОР 0,97; 95% ДИ 0,85–1,11; $p = 0,66$) и частота развития геморрагического инсульта также были практически одинаковыми для обеих доз дабигатрана. В RELY-ABLE преимущество более высокой дозы дабигатрана по отношению к дозе 110 мг в плане профилактики ишемического инсульта оказалось незначительным (ОР 0,92; 95% ДИ 0,67–1,27). При этом для дозы дабигатрана 150 мг был отмечен более высокий риск большого кровотечения по сравнению с дозой 110 мг (ОР 1,26; 95% ДИ 1,04–1,53). Различий по уровню смертности между двумя дозами дабигатрана не было выявлено ни в RE-LY, ни в RELY-ABLE. Аналогично анализ чистого клинического эффекта, определяемого как комбинация всех ишемических, геморрагических и фатальных событий, для двух доз дабигатрана (150 против 110 мг) обнаружил близкие величины относительного риска в RE-LY и RELY-ABLE (ОР 0,97; 95% ДИ 0,88–1,07 и ОР 1,07; 95% ДИ 0,94–1,22 соответственно).

Исследование RELY-ABLE имело некоторые ограничения. Так, только половина пациентов — участников RE-LY, принимавших дабигатран, была отобрана для участия в RELY-ABLE (тем не менее исследователям удалось сформировать практически равные по численности группы для каждой дозы дабигатрана). Многие больные не имели права продолжить участие из-за прекращения приема дабигатрана в RE-LY (напомним, что примерно пятая часть обследуемых досрочно прекратила лечение). Участие в RELY-ABLE продолжили пациенты с более низким риском осложнений, чем больные, не имевшие права на участие. Это обусловлено тем, что во время участия в RE-LY у пациентов с более вы-

соким риском осложнений чаще происходили неблагоприятные события, следствием которых мог быть летальный исход или прекращение лечения по тем или иным причинам, что, естественно, делало невозможным их дальнейшее участие в RELY-ABLE. У пациентов из RE-LY, продолживших участие в RELY-ABLE, частота неблагоприятных событий в период участия в RE-LY была меньше, поэтому исследователи вполне обоснованно прогнозировали у данных больных меньшую частоту событий и в RELY-ABLE, но их предположения не подтвердились. В отличие от RE-LY, протокол RELY-ABLE был менее строгим и не требовал обязательного документированного подтверждения и последующей проверки каждого неблагоприятного события, возможно, именно поэтому частота инсульта, системных эмболий и больших кровотечений оказалась немного выше, чем в RE-LY. Другой возможной причиной небольшого повышения частоты неблагоприятных событий исследователи считают увеличение возраста больных, поскольку в обоих исследованиях участвовали одни и те же пациенты, которые за время их проведения стали старше на 4 года. Также нужно отметить, что в RE-LY анализ полученных данных осуществляли по «намерению лечить», а в RELY-ABLE этого условия не придерживались.

Неоспоримыми преимуществами RELY-ABLE является длительный (более 4 лет) срок терапии дабигатраном, сохранение двойного слепого дизайна исследования, сравнительный анализ двух доз препарата. Среди новых пероральных антикоагулянтов, разрешенных к применению у больных ФП в нашей стране (дабигатран, ривароксабан и апиксабан), возможности столь продолжительного лечения на сегодняшний день изучены только у дабигатрана. В исследованиях ROCKET AF [8] с ривароксабаном и ARISTOTLE [9] с апиксабаном медиана продолжительности лечения антикоагулянтами составила 707 дней и 1,8 года соответственно.

Таким образом, исследование RELY-ABLE предоставляет дополнительную информацию об эффективности и безопасности длительной (в среднем 4,3 года) терапии дабигатраном в дозах 110 и 150 мг дважды в день у больных ФП. В течение дополнительных 2,3 лет терапии частота неблагоприятных событий была практически такой же, как и в RE-LY. При сравнении двух доз дабигатрана в RELY-ABLE не выявлено существенных различий по частоте инсульта или уровню смертности, но отмечена более высокая частота больших кровотечений для дозы дабигатрана 150 мг. Однако при анализе чистого клинического эффекта, определяемого как комбинация всех ишемических, геморрагических и фатальных событий, различий между дозами дабигатрана не обнаружено. Полученные результаты представляют собой ценный клинический опыт по длительному (свыше 4 лет) применению дабигатрана у больных ФП, расширяют наши представления о возможностях использования дабигатрана при данном заболевании и, несомненно, будут очень полезны практическим врачам.

Важно отметить, что результаты RE-LY и RELY-ABLE были подтверждены в реальной клинической практике на огромном количестве пациентов с ФП. Имеются данные, что в США за период с октября 2010 г. по декабрь 2013 г. дабигатран был назначен 934 тыс. пациентов, при этом было выписано приблизительно 6,2 млн рецептов на дабигатран [10]. Совсем недавно американское агентство FDA (Food and Drug Administration) проанализировало результаты обсервационного когортного исследования, в которое были включены амбулаторные пациенты с ФП, имеющие право на получение бесплатной медицинской помощи в системе Medicare [11]. Была проанализирована информация о более чем 134 тыс. больных, ранее не принимавших антикоагулянты, в возрасте старше 65 лет, у которых диагноз ФП был

ТАБЛИЦА 5. Частота неблагоприятных исходов у больных ФП, принимавших дабигатран и варфарин, в исследовании Medicare (по данным за 2010–2012 гг.)

Исход	Частота событий на 1 000 пациенто-лет		ОР (95% ДИ)*
	Дабигатран	Варфарин	
Ишемический инсульт	11,3	13,9 0,80	(0,67–0,96)
Внутричерепное кровоизлияние	3,3	9,6	0,34 (0,26–0,46)
Большое желудочно-кишечное кровотечение	34,2	26,5	1,28 (1,14–1,44)
Острый инфаркт миокарда	15,7	16,9	0,92 (0,78–1,08)
Смертность	32,6	37,8	0,86 (0,77–0,96)

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

установлен в пределах 6 месяцев до первого получения препарата (варфарина или дабигатрана). Результаты исследования показали, что по сравнению с варфарином терапия дабигатраном ассоциировалась с меньшим риском развития ишемического инсульта, внутричерепного кровоизлияния и смертельных исходов, но с более высоким риском желудочно-кишечных кровотечений (табл. 5). Риск инфаркта миокарда у принимавших дабигатран

и варфарин был практически одинаковым. Пока полученные в Medicare результаты доступны на официальном сайте FDA, но уже запланирована их публикация в печати. Таким образом, результаты Medicare в основном совпадают с таковыми RE-LY и RELY-ABLE и подтверждают высокую эффективность и безопасность дабигатрана у больных ФП в условиях реальной клинической практики.



ИСТОЧНИКИ

- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation — Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Committee for Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) [published correction appears in *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 50: 562]. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 48: 854–906.
- 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.
- Albers GW, Sherman DG, Gress DR. Stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a review of prospective randomized trials. *Ann. Neurol.*, 1991, 30: 511–518.
- 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.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361: 1139–1151.
- 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.
- Southworth MR, Reichman ME, Unger EE. Dabigatran and post-marketing reports of bleeding. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 368: 1272–1274.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 365: 883–891.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. For the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 365: 981–992.
- IMS, National Prescription Audit (NPA) and IMS, Vector One®: Total Patient Tracker (TPT) Databases. October 2010–December 2013. Extracted February 2014.
- FDA Drug Safety Communication: FDA study of Medicare patients finds risks lower for stroke and death but higher for gastrointestinal bleeding with Pradaxa (dabigatran) compared to warfarin. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm>.