

# Специальное обновление рекомендаций по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий АССФ/АНА/НРС 2011 г. (обновление, посвященное дабигатрану)

**Главная задача при создании клиничко-практических руководств состоит в том, чтобы они соответствовали новым данным, лежащим в основе рекомендаций. Для обеспечения возможности быстро реагировать на появление новых доказательных данных Рабочая группа по практическим руководствам Американской коллегии кардиологии/Американской ассоциации сердца (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association – АССФ/АНА) внедрила процесс «специального обновления» – пересмотр существующих рекомендаций руководства, на которые могут повлиять новые данные или экспертное мнение. До внедрения этого сфокусированного подхода периодические обновления и пересмотры существующих руководств занимали до 3 лет. В настоящее время этот процесс значительно оптимизирован с целью более эффективного реагирования на новые научные открытия и тенденции в лечении [1].**

## 1. Вступление

### 1.1. Методология и обзор доказательств

Публикация результатов исследования RE-LY (Randomised Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) была признана достаточно важной для того, чтобы в короткие сроки издать специальное обновление руководства АСС/АНА/ESC (European Society of Cardiology – Европейское общество кардиологов) 2006 г. по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий [2]. С целью предоставления клиницистам максимально полных данных в руководстве будут представлены такие показатели, как различие абсолютного риска, NNT (number needed to treat – количество пациентов, которым необходимо назначить терапию для предотвращения одного неблагоприятного события), NNH (number needed to harm – количество пациентов, которым необходимо назначить терапию для развития одного осложнения), 95% доверительные интервалы (ДИ), а также данные, описывающие относительные эффекты терапии (отношение шансов, относительный риск – ОР, коэффициент риска, коэффициент заболеваемости).

Врачебная тактика в клинических ситуациях, не описанных в данном специальном обновлении, представлена в полной версии и основных положениях Руководства по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий АСС/АНА/ESC 2006 г. [2]. Отдельные рекомендации данного специального обновления будут включены в будущие пересмотры и/или обновления полнотекстового руководства.

### 1.2. Организация Рабочего комитета, ответственного за написание специального обновления

Для участия в написании данного специального обновления были приглашены члены Рабочего комитета по фибрилляции предсердий 2006 г.; давшие согласие на участие специалисты должны были подтвердить отсутствие связей с фарминдустрией, имеющих значение для анализируемых данных. В качестве партнера было приглашено Общество сердечного ритма (Heart Rythm Society, HRS), от имени которого участвовали три представителя.

### 1.3. Рецензия и утверждение документа

Настоящий документ был рецензирован 2 официальными рецензентами от каждой организации – АССФ, АНА и НРС, а также 5 рецензентами особого контента (включая членов комитетов АССФ по электрофизиологии, функциональным критериям фибрилляции предсердий и стандартам данных фибрилляции предсердий). Полученная информация о наличии/отсутствии связей рецензентов с фарминдустрией была предоставлена членам Рабочего комитета.

Настоящий документ утвержден для публикации руководящими органами АССФ, АНА и НРС.

## 8. Ведение

Данное обновление руководства посвящено применению дабигатрана – нового антитромботического препарата, недавно одобренного Управлением по продуктам питания и лекарственным средствам США (FDA) для ведения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).

### 8.1.4.2.5. Рекомендации по применению антикоагулянтов – пероральных прямых ингибиторов тромбина (табл. 2)

Таблица 2. Рекомендации для новых антитромботических препаратов		
Рекомендация в специальном обновлении 2011 г.	Комментарий	
Класс I		
1.	Дабигатран можно использовать в качестве альтернативы варфарину для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с формами ФП от пароксизмальной до постоянной и факторами риска инсульта или системной эмболии, не имеющих искусственного клапана сердца, гемодинамически значимого порока сердечного клапана, тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <15 мл/мин) и болезни печени поздних стадий (нарушенная базовая функция свертывания) [3]. (Уровень доказательств В)	Новая рекомендация

Дабигатрана этексилат – пролекарство, которое быстро превращается в активный прямой ингибитор тромбина (фактора IIa) дабигатран. Это превращение не зависит от цитохрома P450, что уменьшает вероятность взаимодействий с пищей и другими лекарственными препаратами. Дабигатран выводится преимущественно почками.

Дабигатран изучался в крупном открытом рандомизированном исследовании (RE-LY), в котором он сравнивался с варфарином (целевое международное нормализованное отношение – МНО – 2,0-3,0) у 18 113 пациентов с неклапанной ФП [3]. Дабигатран назначался в фиксированных дозах без лабораторного мониторинга интенсивности антикоагуляции. Для соответствия критериям включения пациенты должны были иметь минимум 1 фактор риска инсульта (инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная эмболия в анамнезе; фракция выброса левого желудочка <40% или симптомная сердечная недостаточность – класс IIa и выше по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца – в последние 6 мес; артериальная гипертензия; возраст ≥75 лет либо 65-74 года при наличии сахарного диабета или ишемической болезни сердца). Критериями исключения из исследования RE-LY были искусственный клапан сердца или гемодинамически значимый порок сердца у пациента; тяжелый или недавно перенесенный инсульт; недавнее или запланированное в ближайшее время хирургическое вмешательство; недавние или заведомо известные геморрагические

изучались две дозы дабигатрана (110 и 150 мг 2 р/сут). Средний возраст участников – 71 год; мужчины составили 63,6%; половина пациентов ранее получила длительную терапию антагонистами витамина К; средняя оценка риска по шкале CHADS<sub>2</sub> (Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes, prior Stroke – застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст, диабет, ранее перенесенный инсульт) составила 2,1. Первичной конечной точкой были все случаи инсульта (ишемического или геморрагического) и системной эмболии; безопасность оценивали по частоте кровотечений, дисфункции печени и других неблагоприятных событий.

Результаты исследования RE-LY были опубликованы в 2009 г. [3]. В группе варфарина частота достижения первичной конечной точки (ишемический или геморрагический инсульт либо системная эмболия) составила 1,71% в год. Дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 р/сут снизил этот показатель на 34% (до 1,11% в год; p<0,001 для превосходства; ОР 0,65; 95% ДИ 0,52-0,81) без повышения риска крупных кровотечений [3]. Дабигатрана этексилат в дозе 110 мг 2 р/сут по частоте инсульта и системной эмболии (1,54% в год) не уступал варфарину (p<0,001 для меньшей эффективности) (ОР для дабигатрана 0,90; 95% ДИ 0,74-1,10), и применение этой дозы ассоциировалось со снижением риска крупных кровотечений на 20% по сравнению с варфарином (p=0,003 для превосходства). Частота крупных кровотечений составила 3,57% в год у больных, которые принимали варфарин; 2,87% – у пациентов группы дабигатрана 110 мг 2 р/сут (p=0,003) и 3,32% – у получавших дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут (p=0,32). В группе варфарина значения МНО находились в целевом диапазоне на протяжении 64,4% времени [4].

Результаты исследования также показали преимущества дабигатрана по вторичным клиническим исходам и побочным эффектам. В отношении безопасности обе дозы препарата продемонстрировали снижение частоты жизнеугрожающих, внутричерепных и всех кровотечений, в том числе

Продолжение на стр. 16.

# Спеціальное обновление рекомендаций по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий ACCF/AHA/HRS 2011 г. (обновление, посвященное дабигатрану)

Продолжение. Начало на стр. 15.

уменьшение частоты внутримозговых кровотечений: с 0,38% в год в группе варфарина до 0,12% в год в группе дабигатрана 110 мг 2 р/сут ( $p < 0,001$ ) и 0,10% в год в группе дабигатрана 150 мг 2 р/сут ( $p < 0,001$ ). Диспепсия чаще развивалась при лечении дабигатраном — у 11,8 и 11,3% пациентов, получавших низкую (110 мг) и высокую (150 мг) дозу соответственно, — по сравнению с варфарином (у 5,8% больных). Инфаркт миокарда чаще диагностировался при лечении дабигатраном; частота его развития составила 0,82% (ОР 1,29; 95% ДИ 0,96-1,75;  $p = 0,09$ ) и 0,81% (ОР 1,27; 95% ДИ 0,94-1,71;  $p = 0,12$ ) в группах дабигатрана 110 и 150 мг 2 р/сут соответственно и 0,64% в группе варфарина [3, 4]. В исследованиях с другими прямыми ингибиторами тромбина в различных популяциях пациентов сообщалось о повышении [3] или снижении [5] частоты инфаркта миокарда; тем не менее повышение частоты его развития, наблюдавшееся в исследовании RE-LY, в группах дабигатрана не было статистически значимым [4]. В исследовании RE-LY дабигатран не вызывал гепатотоксичности [3]. Частота отмены препарата была несколько выше в группах дабигатрана по сравнению с варфарином. Различия в уровне смертности между дабигатраном и варфарином отсутствовали. Обе дозы дабигатрана не уступали варфарину в отношении первичной конечной точки, оценивавшей эффективность (инсульт или системная эмболия). Кроме того, доза 150 мг 2 р/сут превосходила варфарин в профилактике инсульта и системной эмболии, а доза 110 мг 2 р/сут превосходила варфарин в снижении риска крупных кровотечений. Специфического антидота дабигатран не имеет; период его полужизни составляет 12-17 ч. Поддерживающая терапия при тяжелом кровотечении может включать трансфузии свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы или хирургическое вмешательство по показаниям.

С учетом двукратного приема в сутки и более высокого риска негеморрагических побочных эффектов дабигатрана перевод больных, уже получающих варфарин с хорошим контролем МНО, на дабигатран может быть нецелесообразным. При отборе пациентов с ФП и как минимум 1 дополнительным фактором риска инсульта, которые могут получить пользу от лечения дабигатраном вместо варфарина, следует учитывать индивидуальные особенности больных, включая способность придерживаться режима приема 2 р/сут, доступность программы ведения антикоагуляции для обеспечения рутинного

мониторинга МНО, предпочтения пациента, стоимость лечения и другие факторы [6].

19 октября 2010 г. дабигатрана этексилат был одобрен FDA для маркетинга в США с целью профилактики инсульта и системной эмболии у больных с неклапанной ФП. Доза 150 мг 2 р/сут была одобрена для пациентов с клиренсом креатинина  $> 30$  мл/мин; у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-30 мл/мин) рекомендуемая доза составляет 75 мг 2 р/сут (эта доза в настоящее время доступна в Европейском Союзе, однако не изучалась в исследовании RE-LY). Для пациентов с клиренсом креатинина  $< 15$  мл/мин и больных на гемодиализе рекомендации относительно дозирования дабигатрана отсутствуют. Доза 110 мг 2 р/сут, изучавшаяся в исследовании RE-LY, не получила одобрения FDA. Ее одобрение требует приложения инструкции к каждому рецепту на лекарственный препарат, в которой бы указывался риск тяжелых кровотечений у пациентов, получавших дабигатран в данном открытом («неослепленном») исследовании [7]. Дабигатран является первым новым пероральным антикоагулянтом, одобренным для клинического применения за последние более чем 50 лет.

## Литература

1. ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines. Methodologies and Policies from the ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines. Available at: [http://assets.cardiosource.com/Methodology\\_Manual\\_for\\_ACC\\_AHA\\_Writing\\_Committees.pdf](http://assets.cardiosource.com/Methodology_Manual_for_ACC_AHA_Writing_Committees.pdf) and <http://circ.ahajournals.org/manual/>. Last update July 20, 2010. Accessed January 3, 2011.
2. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on 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). *Circulation*. 2006; 114: e257-e354.
3. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139-1151.
4. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1875-1876.
5. Wallentin L., Wilcox R.G., Weaver W.D., et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:789-797.
6. Gage B.F. Can we rely on RE-LY? *N Engl J Med*. 2009; 361: 1200-1202.
7. Dabigatran medication guide. Available at: <http://bidocs.boehringeringelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing+Information/Pis/Pradaxa/Patient+Info/PradaxaMedGuide.pdf>. Last update November 23, 2010. Accessed January 3, 2011.

Статья печатается в сокращении.

*Journal of American College of Cardiology*  
2011; Vol. 57, №11, March 15

Перевел с англ. Алексей Терещенко



## АНОНС

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»  
Харківська медична академія післядипломної освіти  
Харківський національний медичний університет

55-та науково-практична конференція з міжнародною участю

# Українська школа ендокринології

1-3 червня, м. Харків

## Пріоритетні програмні питання

- Чинники і механізми формування ендокринопатій
- Епідеміологія, прогнозування поширеності та перебігу ендокринних захворювань
- Сучасні технології діагностики, терапії і реабілітації хворих на ендокринну патологію
- Удосконалення спеціалізованої ендокринологічної допомоги населенню

## Місце проведення конференції:

Харківський національний медичний університет  
(пр. Леніна, 4Б).

## Оргкомітет забезпечує:

— видання тез і рекламних матеріалів;  
— технічні засоби для демонстрації матеріалів доповідей.

## Телефони оргкомітету:

+38 (057) 700-45-39

+38 (057) 700-45-42

тел./факс: +38 (057) 700-45-38

## НОВОСТИ

### Препарат Ксарелто® стал лауреатом премии «Приз Галена»

Препарат компании «Байер» Ксарелто® (ривароксабан) отмечен в специальном выпуске журнала «Хроники Нью-Йоркской академии наук», представляющем победителей премии «Приз Галена» в 2010 году.

В статье под названием «Открытие и разработка ривароксабана» описывается масштабная программа доклинической и клинической разработки ривароксабана — первого таблетированного антикоагулянта, а также описывается его будущий клинический потенциал.

Ксарелто — первый прямой ингибитор фактора Ха, принимаемый один раз в сутки, одобренный для профилактики венозной тромбоземболии (ВТЭ) у взрослых пациентов после обширных ортопедических вмешательств на нижних конечностях, — удостоен Международной премии «Приз Галена» в номинации «Лучший лекарственный препарат».

Результаты исследований показывают, что преимущества ривароксабана, такие как пероральный прием, прогнозируемый эффект, низкий риск взаимодействия с другими лекарственными препаратами, широкое терапевтическое окно и отсутствие необходимости в рутинном мониторинге показателей свертывающей системы крови, позволят сделать профилактику ВТЭ и лечение тромбоза простыми, эффективными и удобными.

## О премии «Приз Галена»

Премия «Приз Галена» вручается за выдающиеся достижения в сфере разработки инновационных методов лечения. Награда считается аналогом Нобелевской премии в области биофармацевтических исследований. Церемония награждения состоялась в «Американском музее естественной истории» в г. Нью-Йорке (США) в сентябре 2010 г. В марте 2011 г. в честь лауреатов вышел в свет специальный выпуск престижного издания «Хроники Нью-Йоркской академии наук», с публикацией «Фармацевтическая наука во благо здоровья людей: Приз Галена 2010 года».

## О ривароксабане

Инновационный таблетированный антикоагулянт ривароксабан (торговое название Ксарелто®) применяется для профилактики ВТЭ у взрослых пациентов, которые перенесли протезирование коленного или тазобедренного сустава. Сегодня это единственный пероральный антикоагулянт, демонстрирующий эффективность, превосходящую таковую эноксапарина. Компания Bayer HealthCare успешно вывела Ксарелто® на рынок более чем 80 стран мира; препарат одобрен более чем в 100 странах.

Ривароксабан является наиболее изученным прямым ингибитором фактора Ха. В программе исследований, охвативших более 65 тыс. пациентов, оценивается эффективность препарата в профилактике и лечении широкого спектра острых и хронических заболеваний, включая профилактику инсульта у пациентов с мерцательной аритмией, вторичную профилактику острого коронарного синдрома, лечение тромбоземболии.

## О компании Bayer HealthCare

Байер — крупный международный концерн, занимающий ключевые позиции в таких областях, как здравоохранение, защита растений и производство высокотехнологичных материалов.

Байер HealthCare, подразделение концерна Bayer AG со штаб-квартирой в г. Лёверкузене (Германия), занимается исследованием, разработкой, производством и реализацией новых продуктов для профилактики, диагностики и лечения заболеваний. Цель Bayer HealthCare — открывать, разрабатывать и производить инновационные продукты для улучшения здоровья людей и животных.

Подробная информация доступна на [www.bayerhealthcare.com](http://www.bayerhealthcare.com).