



Алгоритм индивидуального выбора нового перорального антикоагулянта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на основе имеющейся доказательной базы

Д.А. Напалков, А.А. Соколова

Адрес для переписки: Дмитрий Александрович Напалков, dminap@mail.ru

В данной статье подводится базис под стратегию персонифицированного выбора нового перорального антикоагулянта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на основе ключевых исследований RE-LY, ROCKET AF и ARISTOTLE, в которых дабигатран, ривароксабан и апиксабан соответственно сравнивали с варфарином. Авторы предлагают «портретные» характеристики пациентов в качестве ключевого детерминирующего фактора.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, варфарин, новые пероральные антикоагулянты

В последнее время вокруг класса новых (или, как чаще упоминается в англоязычной литературе, прямых) пероральных антикоагулянтов часто разворачиваются ожесточенные дискуссии. Какой из препаратов лучше для профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП)? Дело в том, что исследования с прямыми срав-

нениями отсутствуют. В то же время логика ряда авторов вполне ясна: поскольку в качестве препарата сравнения применяли варфарин с хорошим контролем международного нормализованного отношения (55–67% времени пребывания в целевом диапазоне), с определенными допущениями подобные сравнения возможны.

Если сегодня анализировать популяцию пациентов с ФП

в целом, можно сделать лишь несколько очевидных выводов. Все новые оральные антикоагулянты (НОАК) превосходят варфарин по снижению риска геморрагических инсультов – общее и значимое преимущество класса. Дабигатран и апиксабан достоверно снижают риск инсультов и системных эмболий по сравнению с варфарином, и только дабигатран снижает риск ишемических и неуточненных инсультов (табл. 1). В максимальной дозе 150 мг два раза в сутки (снижение риска на 25%; отношение рисков (ОР) 0,75; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,97) дабигатран – единственный НОАК, снижающий риск ишемических (в подавляющем большинстве кардиоэмболических) инсультов [1]. Таким образом, по всем трем оцениваемым позициям единственным препаратом с достоверным преимуществом перед варфарином по эффективности оказывается дабигатран [2].



На этом можно было бы поставить точку в дискуссии о предпочтении в выборе, но антикоагулянтная терапия представляет собой баланс эффективности и безопасности. И здесь возникают сложности.

Только в исследовании ARISTOTLE число крупных кровотечений на фоне применения апиксабана оказалось достоверно ниже, чем при использовании варфарина. В отличие от варфарина на фоне применения дабигатрана (относится преимущественно к максимальной дозе 150 мг) и ривароксабана существенно чаще регистрировались желудочно-кишечные кровотечения (табл. 2). Это не вполне понятно, поскольку ни один НОАК не обладает ulcerогенным действием в отношении слизистой оболочки желудка и кишечника. Данные подлежат тщательному анализу, необходима оценка приема сопутствующих препаратов, поскольку и в ряде крупных наблюдательных исследований в меньшей степени (на 25–27%), но частота данного геморрагического осложнения была выше

при использовании дабигатрана и ривароксабана. Однако это не перечеркивает другие преимущества НОАК. Например, такой класс-эффект, как снижение риска внутримозгового кровоизлияния, присущ всем НОАК [2].

Вероятно, анализ «портретных» характеристик пациентов – ключ к подбору персонализированной терапии. Тем не менее надо с осторожностью оценивать имеющиеся данные, поскольку в литературе уже встречаются спекуляции на эту тему. Долгое время, особенно после публикации метаанализа S. Chatterjee и соавт. [3], антикоагулянт выбора у пациентов с ФП и сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС) считался ривароксабан. В метаанализ были включены данные исследований ATLAS ACS 2-TIMI 51, ATLAS ACS TIMI 46, Einstein-DVT, Einstein-PE, RECORD 1, RECORD 2, RECORD 3, RECORD 4 и ROCKET AF. Если рассматривать исследования в отдельности, только в ATLAS ACS 2-TIMI 51 продемонстрировано достоверное снижение числа инфарктов

на 17%. Те, кто пытается экстраполировать эти данные на популяцию с ФП (в отличие от авторов данного метаанализа, которые констатируют только факт и воздерживаются от подобных суждений), забывают, что в данное исследование пациенты с ФП не включались (это был критерий исключения). Кроме того, в исследовании ROCKET AF (единственное из приведенных выше, в котором участвовали пациенты с ФП и ИБС) не продемонстрировано достоверных различий между группами ривароксабана и варфарина. К сожалению, до сих пор практикующие врачи, основываясь на подобных интерпретациях, считают ривароксабан препаратом выбора при ФП и ИБС, что абсолютно безосновательно. В ключевых рекомендациях все три препарата – дабигатран, ривароксабан и апиксабан могут применяться у пациентов с повышенным коронарным риском, а также после перенесенного острого коронарного синдрома и/или имплантации стентов, когда возможно назначение НОАК в качестве монотерапии.

Таблица 1. Снижение риска различных видов инсульта в ключевых исследованиях НОАК в сравнении с варфарином (только достоверные различия)

Вид инсульта	RE-LY (дабигатран 150 мг), ОР	ROCKET AF (ривароксабан), ОР	ARISTOTLE (апиксабан), ОР
Инсульты и системные эмболии	Меньше на 35% 0,65 (0,52–0,81)	=	Меньше на 21% 0,79 (0,66–0,95)
Ишемические и неуточненные инсульты	Меньше на 24% 0,76 (0,60–0,98)	=	=
Геморрагические инсульты	Меньше на 74% 0,26 (0,14–0,49)	Меньше на 41% 0,59 (0,37–0,93)	Меньше на 49% 0,51 (0,35–0,75)

Таблица 2. Снижение риска крупных геморрагических событий в ключевых исследованиях НОАК в сравнении с варфарином (только достоверные различия)

Крупные геморрагические события	RE-LY (дабигатран 150 мг), ОР	ROCKET AF (ривароксабан), ОР	ARISTOTLE (апиксабан), ОР
Крупные кровотечения	=	=	Меньше на 21% (0,66–0,95)
Желудочно-кишечные кровотечения	Больше на 50% 1,50 (1,19–1,89)	Больше на 47% 1,47 (1,20–1,81)	=
Внутричерепные кровоизлияния	Меньше на 60% 0,40 (0,27–0,60)	Меньше на 33% 0,67 (0,47–0,93)	Меньше на 58% (0,30–0,58)



Согласно ключевым рекомендациям все три препарата – дабигатран, ривароксабан и апиксабан могут применяться у пациентов с повышенным коронарным риском, а также после перенесенного острого коронарного синдрома и/или имплантации стентов, когда возможно назначение НОАК в качестве монотерапии

Остановимся на «портретных» характеристиках пациентов с ФП и подгрупп, отвечающих этим признакам, взятых только из ключевых исследований НОАК: ARISTOTLE (апиксабан), RE-LY (дабигатран) и ROCKET AF (ривароксабан).

Фибрилляция предсердий и нарушение функции почек (СКФ < 50 мл/мин)

Как видно из табл. 3, в данной подгруппе пациентов достоверными преимуществами перед варфарином характеризуются дабигатран и апиксабан. Дабигатран в дозе 150 мг два раза в сутки достоверно эффективнее, а апиксабан достоверно безопаснее варфарина. Однако не стоит забывать, что согласно инструкции у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений (3 балла и выше по шкале HAS-BLED) исходно должна быть назначена снижен-

ная доза дабигатрана 110 мг, которая этим преимуществом уже не обладает (табл. 3).

Преимущество дабигатрана перед варфарином у пациентов с нарушенной функцией почек с позиции ее прогрессирующего ухудшения посвящен субанализ М. Böhm и соавт., проведенный на основании данных исследования RE-LY [4]. Оказалось, что в данной когорте пациентов (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 50 мл/мин) за 2,5 года наблюдения прогрессирующее ухудшение функции почек отмечалось достоверно в меньшей степени в группе дабигатрана 150 мг (-2,46 ± 0,23 мл/мин; p = 0,0002) и в группе дабигатрана 110 мг (-2,57 ± 0,24 мл/мин; p = 0,0009) по сравнению с группой варфарина (-3,68 ± 0,24 мл/мин). При этом особенно выраженный нефропротективный эффект дабигатрана проявился у пациентов с сахарным диабетом (СД): на фоне приема обеих доз дабигатрана снижение СКФ происходило достоверно медленнее, чем на фоне применения варфарина (p < 0,005). Авторы статьи объясняют это тем, что антагонисты витамина К неизбирательно блокируют такой белок, как матриксная гамма-карбоксиглутамиловая кислота. В результате нивелируется ее ингибирующее действие в отношении атеросклеротического поражения стенок сосудов, в частности почечных. Как следствие – у пациентов со сниженной СКФ, особенно с СД, терапия варфарином способна усугублять по-

чечную функцию. Между тем дабигатран, прицельно ингибируя тромбин, этим свойством не обладает. В настоящее время нет информации об аналогичных находках в исследованиях ривароксабана (ROCKET AF) и апиксабана (ARISTOTLE). Поэтому у пациентов с ФП, сниженной СКФ и СД дабигатран (причем и в максимальной дозе 150 мг, и в сниженной дозе 110 мг) может рассматриваться как препарат с доказательной базой применения.

Фибрилляция предсердий и перенесенное цереброваскулярное событие (транзиторная ишемическая атака или инсульт)

Ведущие неврологи, такие как профессор Ханс-Кристоф Динер (Hans-Christoph Diener) из Германии, считают назначение НОАК приоритетным по сравнению с назначением варфарина на основании общей тенденции «эффективность/безопасность» в исследованиях НОАК [5]. У пациентов с ФП, имеющих в анамнезе цереброваскулярные события, апиксабан и дабигатран в обеих дозах снижали риск развития геморрагического инсульта. И только дабигатран в дозе 110 мг среди всех НОАК по сравнению с варфарином уменьшал сердечно-сосудистую и общую смертность в данной когорте пациентов (табл. 4 и 5) [6]. Необходимо также отметить, что в рекомендациях Российского кардиологического общества, Всесоюзного научного общества аритмологов и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов высказано следующее экспертное мнение. Поскольку дабигатран в дозе 150 мг два раза в сутки приводит к достоверному снижению частоты как ишемического, так и геморрагического инсульта, при развитии ишемического инсульта на фоне приема ривароксабана или апиксабана (ни один из этих препаратов в соответствующих исследованиях не обеспечивал достоверного снижения частоты ишемическо-

Таблица 3. Преимущества в эффективности и безопасности НОАК перед варфарином у пациентов со сниженной СКФ в ключевых исследованиях (только достоверные различия)

Препарат (исследование)	Риск инсультов и системных эмболий, ОР	Риск крупных и клинически значимых некрупных кровотечений, ОР
Апиксабан (ARISTOTLE)	=	Меньше на 50% 0,50 (0,38–0,66)
Дабигатран 150 мг (RE-LY)	Меньше на 50% 0,50 (0,25–0,80)	Н/д
Дабигатран 110 мг (RE-LY)	=	Н/д
Ривароксабан (ROCKET AF)	=	=



го инсульта в сравнении с варфарином) врач может рассмотреть возможность перевода пациента на дабигатран этексилат в дозе 150 мг два раза в сутки [7].

Пациенты с фибрилляцией предсердий старше 75 лет

Достаточно уязвимая, но очень обширная группа пациентов, которым только в силу возраста при наличии ФП обязательно показаны антикоагулянты. Ситуация двойственная. В ключевых исследованиях НОАК эффективностью дабигатрана в максимальной дозе 150 мг два раза в сутки достовер-

но превзошла таковую варфарина, но в данной возрастной группе безопасность дабигатрана сопоставима с безопасностью варфарина.

Не стоит забывать, что согласно инструкции пациентам в возрасте 80 лет и старше дабигатран должен назначаться в сниженной (110 мг) дозе, при которой его указанное преимущество утрачивается. Поэтому у пациентов старше 80 лет препаратом выбора можно считать аписабан, который имеет преимущества перед варфарином как по эффективности, так и по безопасности (табл. 6).

Пациенты с фибрилляцией предсердий, имеющие в анамнезе кровотечение из ЖКТ или его повышенный риск

Как известно, сами антикоагулянты не вызывают эрозивно-язвенных изменений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Различия в частоте кровотечений из ЖКТ четко показаны в ключевых исследованиях, но далеко не все можно объяснить. Некоторые факты пока приходится принимать как данность. У пациентов этой уязвимой когорты препаратом выбора среди НОАК можно считать аписабан

Таблица 4. Преимущества в эффективности НОАК перед варфарином у пациентов, перенесших инсульт или транзиторные ишемические атаки, в ключевых исследованиях (только достоверные различия)

Препарат (исследование)	Геморрагические инсульты	Сердечно-сосудистая смертность	Общая смертность
Аписабан (ARISTOTLE)	Меньше на 58% 0,42 (0,23–0,77)	=	=
Дабигатран 150 мг (RE-LY)	Меньше на 69% 0,31 (0,14–0,70)	=	=
Дабигатран 110 мг (RE-LY)	Меньше на 80% 0,20 (0,08–0,48)	Меньше на 37% 0,63 (0,44–0,92)	Меньше на 30% 0,70 (0,52–0,95)
Ривароксабан (ROCKET AF)	=	=	=

Таблица 5. Преимущества в безопасности НОАК перед варфарином у пациентов, перенесших инсульт или транзиторные ишемические атаки, в ключевых исследованиях (только достоверные различия)

Препарат (исследование)	Риск крупных и клинически значимых некрупных кровотечений, ОР
Аписабан (ARISTOTLE)	=
Дабигатран 150 мг (RE-LY)	=
Дабигатран 110 мг (RE-LY)	Меньше на 34% 0,66 (0,48–0,90)
Ривароксабан (ROCKET AF)	=

Таблица 6. Преимущества в эффективности и безопасности НОАК перед варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет в ключевых исследованиях (только достоверные различия)

Препарат (исследование)	Риск инсультов и системных эмболий, ОР	Риск крупных и клинически значимых некрупных кровотечений, ОР
Аписабан (ARISTOTLE)	Меньше на 29% 0,71 (0,53–0,95)	Меньше на 36% 0,64 (0,52–0,79)
Дабигатран 150 мг (RE-LY)	Меньше на 33% 0,67 (0,49–0,90)	=
Дабигатран 110 мг (RE-LY)	=	=
Ривароксабан (ROCKET AF)	=	=



Таблица 7. Сравнительная желудочно-кишечная безопасность новых пероральных антикоагулянтов и варфарина

Препарат (исследование)	Общее число крупных кровотечений из ЖКТ, ОП	Кровотечения из верхних отделов ЖКТ, ОП	Кровотечения из нижних отделов ЖКТ, ОП
Апиксабан (ARISTOTLE)	=	=	=
Дабигатран (RE-LY)	Больше на 29% 1,29 (1,07–1,55)	=	Больше на 152% 2,52 (1,52–4,17)
Ривароксабан (ROCKET AF)	Больше на 45% 1,45 (1,19–1,78)	Больше на 45% 1,45 (1,13–1,86)	=

бан, на фоне применения которого кровотечения происходят с такой же частотой, как и при использовании варфарина. Что касается дабигатрана и ривароксабана, эти препараты повышают риск геморрагических осложнений со стороны ЖКТ, но по-разному (табл. 7). При использовании дабигатрана достоверно чаще, чем на фоне приема варфарина, возникают кровотечения из нижних отделов ЖКТ, то есть в основном геморроидальные. Частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ при применении дабигатрана и варфарина в исследовании RE-LY была сопоставимой. На фоне примене-

ния ривароксабана наблюдалась обратная картина: одинаковое число кровотечений по сравнению с варфарином из нижних отделов ЖКТ и достоверно большее из верхних отделов.

С точки зрения клинициста, геморроидальное кровотечение (к тому же обычно типичное для пациента) распознать можно быстрее, и правильно ориентированный пациент, самостоятельно отменяющий дабигатран в такой ситуации, сам способен справиться с проблемой. Кровотечения же из желудка и двенадцатиперстной кишки могут долгое время протекать латентно на фоне продолжающегося приема ривароксабана.

Поэтому с позиции безопасности со стороны ЖКТ препараты следует расположить так: варфарин = апиксабан, далее – дабигатран, на последнем месте ривароксабан. В практике работы кабинета контроля антикоагулянтной терапии, созданного на базе УКБ № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, на основе всего изложенного мы предложили алгоритм персонализированного подбора НОАК в зависимости от конкретных характеристик пациентов (см. рисунок). Отсутствие у ривароксабана преимуществ перед варфарином, за исключением более низкой частоты геморрагических инсультов, в исследовании

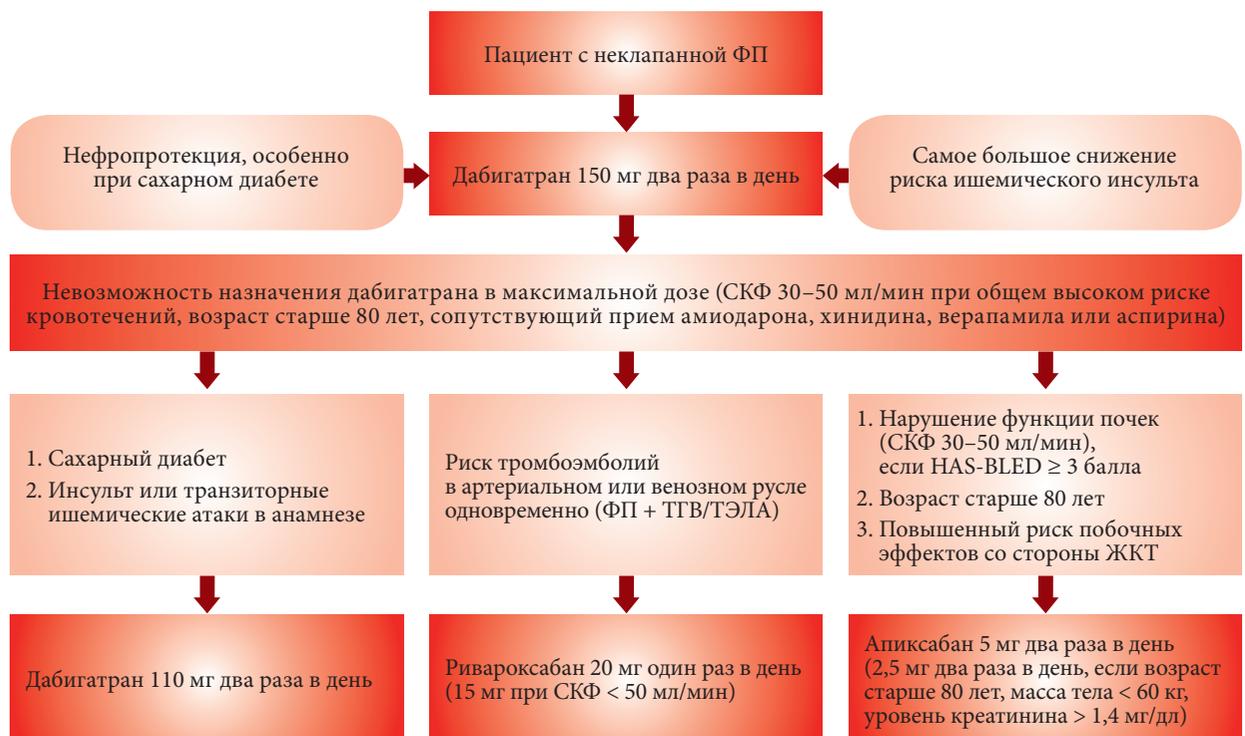


Рисунок. Алгоритм индивидуального подбора нового перорального антикоагулянта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (Напалков Д.А., 2015)

Прадакса® – лучшая защита от инсульта, которой Вы можете доверять¹⁻⁶

Только Прадакса® 150 мг снижает
риск ишемического инсульта лучше,
чем варфарин¹

Высокий уровень безопасности
Прадакса® подтвержден в реальной
клинической практике (более 200 000
пациентов)²⁻⁶

«Я хочу быть активной
и не нуждаться в помощи других людей»

Литература:

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139-1151; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875-1876. 2. Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061. 3. Seeger JD et al. Presented at AHA 2014; Villines TC et al. Presented at AHA 2014. 4. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:650-656. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.031. 5. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:329-336. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.005. 6. Eizekowitz M. et al. Presentaion # 10684 at AHA Scientific sessions; 16-20 Nov 2013; Dallas; available at <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?mID=3281&Key=ddce9ce-016b-467b-8a5f-f368a928f645&Key=c2d1f570-0c15-4fb3-a538-e0b82e8f8310>

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® (Pradaxa®)⁴

Регистрационный номер: ЛСР-007065/09 (для дозировок 75 мг и 110 мг); ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). МНН: дабигатрана этексилат. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** одна капсула содержит 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. **Показания:** профилактика венозных тромбозов и/или тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение 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 недавнего изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно расширенные вены пищевода, врожденные артерио-венозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрипозвоночные 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 кетоконазола 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). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения проглатывания препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. **Особые указания при приеме капсул из блистера:** выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу; удалите фольгу настолько, чтобы удобно вынуть капсулы. **Побочные эффекты.** Побочные эффекты, выявленные при применении препарата: с целью профилактики ВТЭ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов этими заболеваниями. Часто (от 1/100 до 1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, ургентальные кровотечения, гематурия.

Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания. Риск развития кровотечения. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты недоступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** в сухом месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация** представлена в инструкции по медицинскому применению.

150 мг 2 раза в день

Прадакса®
дабигатрана этексилат

Защита от инсульта, подтвержденная практикой²⁻⁶

 **Boehringer
Ingelheim**

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



Доказано, что дабигатран в дозе 150 мг два раза в сутки достоверно снижает частоту как ишемического, так и геморрагического инсульта. Поэтому при развитии ишемического инсульта на фоне приема ривароксабана или апиксабана врач может рассмотреть возможность перевода пациента на дабигатрана этексилат в дозе 150 мг два раза в сутки

ROCKET AF не позволило ему занять более широкую нишу. Тем не менее в одной из регистровых публикаций – анализе данных крупнейшей базы врачебных назначений США Sym-

phony Health Solutions' (SHS) Patient Transactional Datasets (май 2011 г. – июль 2012 г.) сказано, что при назначении пациентам с ФП ривароксабана в дозе 20 мг в сутки отмечались аналогичные варфарину эффективность (ОР 0,77; 95%-ный ДИ 0,55–1,09) и безопасность (ОР 1,08; 95%-ный ДИ 0,71–1,64). Однако число венозных тромбоемболий (тромбоз глубоких вен (ТГВ) + тромбоемболия легочной артерии (ТЭЛА)) оказалось на 64% ниже, чем при использовании варфарина (ОР 0,36; 95%-ный ДИ 0,24–0,54; $p < 0,001$) [8]. Это позволяет рассматривать ривароксабан как препарат выбора при риске ТЭО как в артериальном (ФП), так и венозном (ТГВ + ТЭЛА) русле. В результате применения данной схемы за

2,5 года наблюдения более чем 100 пациентов, принимавших НОАК, не зафиксировано ни одного тромбоемболического события. Наблюдалось лишь одно крупное кровотечение.

В настоящее время мы, как и большинство экспертов, склоняемся к двукратному режиму дозирования пероральных антикоагулянтов. Кажущееся удобство однократного приема может быть существенным недостатком из-за того, что в реальной жизни пропуски дозы при однократном приеме дают гораздо большие «окна» без антикоагулянтной терапии [9]. Тем не менее необходимо продолжать анализ данных по применению НОАК в рутинной клинической практике, чтобы не упустить потенциальные сигналы безопасности. ☺

Литература

1. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 12. P. 1139–1151.
2. Rao M.P., Pokorney S.D., Granger C.B. Atrial fibrillation: a review of recent studies with a focus on those from the duke clinical research institute // Scientifica (Cairo). 2014. [Epub 2014. Aug. 19].
3. Chatterjee S., Sharma A., Uchino K. et al. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials // Coron. Artery Dis. 2013. Vol. 24. № 8. P. 628–635.
4. Böhm M., Ezekowitz M.D., Connolly S.J. et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial // J. Am. Coll. Cardiol. 2015. Vol. 65. № 23. P. 2481–2493.
5. Diener H.C. Pro: 'The novel oral anticoagulants should be used as 1st choice for secondary prevention in patients with atrial fibrillation' // Thromb. Haemost. 2013. Vol. 110. № 3. P. 493–495.
6. Ntaios G., Papavasileiou V., Diener H.C. et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Stroke. 2012. Vol. 43. № 12. P. 3298–3304.
7. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ // Российский кардиологический журнал. 2013. № 4 (102). Приложение 3.
8. Laliberté F., Cloutier M., Nelson W.W. et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients // Curr. Med. Res. Opin. 2014. Vol. 30. № 7. P. 1317–1325.
9. Vrijens B., Heidbuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence // Europace. 2015. Vol. 17. № 4. P. 514–523.

An Algorithm of Individualized Selection of Novel Oral Anticoagulant in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation According to Available Evidence-Based Medicine

D.A. Napalkov, A.A. Sokolova

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Contact person: Dmitry Aleksandrovich Napalkov, dminap@mail.ru

Here we provide a background for a strategy on individualized selection of a novel oral anticoagulant in patients with non-valvular atrial fibrillation according to the crucial studies RE-LY, ROCKET AF and ARISTOTLE comparing dabigatran, rivaroxaban and apixaban with warfarin. 'Signature' characteristics of patients to be used as a key determination factor are proposed.

Key words: atrial fibrillation, warfarin, novel oral anticoagulants