

Риск инфаркта миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих прямой ингибитор тромбина: мифы и реальность

Борис Алексеевич Татарский^{1*}, Наталья Владимировна Казеннова¹,
Дмитрий Александрович Напалков²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Целью данного аналитического обзора является анализ результатов рандомизированных клинических исследований, проведенных мета-анализов наблюдательных когортных и обсервационных исследований реальной практики влияния дабигатрана этексилата на риск развития инфаркта миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий. В ключевом исследовании RE-LY по применению дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий не было отмечено статистически значимой разницы в частоте инфаркта миокарда какой-либо из доз дабигатрана в сравнении с варфарином, а риск коронарных событий не зависел от наличия у пациента ишемической болезни сердца, либо инфаркта миокарда в анамнезе. Впоследствии в ряде проведенных мета-анализов были представлены результаты, свидетельствующие о повышении риска развития инфаркта миокарда при назначении дабигатрана пациентам с фибрилляцией предсердий. Эти работы в основном характеризовались наличием противоречивых данных, что не позволяло сделать какие-либо определенные выводы по поводу риска развития инфаркта миокарда при использовании дабигатрана. Из двух наблюдательных когортных исследований FDA, опубликованных в 2014 и 2017 гг., первое подверглось значимой критике со стороны экспертов, а результаты второго исследования не дали окончательного ответа на вопрос о значимости влияния дабигатрана на развитие риска инфаркта миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий. Еще большая запутанность обсуждаемой проблемы возникла после публикации результатов мета-анализов рандомизированных исследований, где было показано, что риск инфаркта миокарда был повышен у лиц при лечении прямыми пероральными антикоагулянтами по сравнению с пациентами, получавшими варфарин. В обзоре предоставлены высококачественные доказательства эффективности дабигатрана в отношении профилактики инфаркта миокарда и других сосудистых осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: дабигатран, ривароксабан, апиксабан, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий.

Для цитирования: Татарский Б.А., Казеннова Н.В., Напалков Д.А. Риск инфаркта миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих прямой ингибитор тромбина: мифы и реальность. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):301-306. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-17

The Risk of Myocardial Infarction in Patients with Atrial Fibrillation Taking a Direct Thrombin Inhibitor: Myths and Reality

Boris A. Tatarsky^{1*}, Natalia V. Kazennova¹, Dmitry A. Napalkov²

¹Almazov National Medical Research Centre. Akkuratova ul. 2, St. Petersburg, 197341 Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

The purpose of this review is to analyze the results of randomized clinical trials, meta-analyses of cohort and observational studies in real clinical practice on the influence of dabigatran etexilate on the risk of myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. A pivotal RE-LY study on dabigatran use in patients with atrial fibrillation did not show statistically significant differences in the frequency of myocardial infarction between any of the doses of dabigatran and warfarin, and the risk of coronary events did not depend on the presence of coronary heart disease or myocardial infarction in the patient's history. Subsequently, a number of meta-analyses have reported an increased risk of myocardial infarction when dabigatran was administered to patients with atrial fibrillation. In general, these studies were characterized by conflicting data, which did not allow to draw any definite conclusions regarding the use of dabigatran in relation to the risk of myocardial infarction. Two FDA cohort observational studies were published in 2014 and 2017, and the former was significantly criticized by experts, and the results of the second study did not provide a definitive answer to the question about the importance of the effect of dabigatran on the development of myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. Even more "confusing" the problem arose after the publication of meta-analyses of randomized trials, which showed that the risk of myocardial infarction was increased in patients treated with direct oral anticoagulants compared to patients treated with warfarin. This review provides high quality evidence for the efficacy of dabigatran in preventing myocardial infarction and other vascular complications in patients with atrial fibrillation.

Keywords: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, myocardial infarction, atrial fibrillation.

For citation: Tatarsky B.A., Kazennova N.V., Napalkov D.A. The Risk of Myocardial Infarction in Patients with Atrial Fibrillation Taking a Direct Thrombin Inhibitor: Myths and Reality. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):301-306. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-17

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): btat@mail.ru

Введение

В течение многих лет антагонисты витамина К (АВК) использовались для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Появление в последнее десятилетие прямых пероральных антикоагу-

лянтов (ПОАК) в корне изменило подход к лечению и профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП. В многочисленных научных публикациях и учебных пособиях детально изложены результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных эффективности и безопасности ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) и возможности их применения у отдельных ка-

Received/Поступила: 09.09.2019

Accepted/Принята в печать: 12.09.2019

тегорий больных [1-5]. Сделан вывод, что ПОАК, по-видимому, являются: а) как минимум такими же эффективными, как и варфарин у пациентов с ФП; б) являются более безопасными у пациентов, получающих долгосрочное лечение; в) применение ПОАК по сравнению с варфарином связано с более простым приемом; г) выбор антитромботической терапии должен основываться на факторах риска тромбоэмболических осложнений и кровотечений, переносимости, лекарственных взаимодействий и клинических характеристиках; г) требуется дальнейшее изучение соотношения эффективности и безопасности ПОАК у разных подгрупп пациентов. Эти заключения поддерживаются основными руководящими принципами, постмаркетинговыми анализами эффективности, безопасности и «чистой клинической выгоды» ПОАК в крупных регистрах и моделирующих исследованиях [6,7].

Инфаркт миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий

Ранее проведенные исследования показали, что распространенность инфаркта миокарда (ИМ) наблюдалась у трети пациентов с наличием ФП, а больные с ФП имели повышенный риск развития ИМ [8-11]. Следует отметить, что ни одно РКИ, изучавшее эффективность и безопасность ПОАК, не было специально разработано и рассчитано на оценку ИМ в качестве одной из конечных точек (за исключением последних исследований у пациентов с ФП и острым коронарным синдромом (ОКС)/чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) – PIONEERAF, REDUALPCI и AUGUSTUS). В базовых исследованиях III фазы ARISTOTLE, ROCKET-AF, ENGAGEAF-TIMI48 не было получено данных о том, что ингибиторы фактора Ха – ривароксабан, апиксабан либо эдоксабан увеличивают число случаев ИМ по сравнению с варфарином [2-4].

Наиболее широкие дискуссии развернулись при анализе исследования RE-LY (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy), хотя дизайн данного исследования также не предполагал сравнения частоты возникновения ИМ при лечении дабигатраном или варфарином [1]. В этом базовом клиническом исследовании принимало участие 18113 пациентов с ФП. По сравнению с варфарином прием дабигатрана сопровождался увеличением числа случаев ИМ: 89 случаев при приеме дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут (0,74% в год), 86 – при приеме дабигатрана в дозе 110 мг 2 р/сут (0,72% в год) и 53 случаев при приеме варфарина (0,63% в год). Абсолютная разница была статистически незначимой. Вместе с тем после завершения исследования RE-LY исследователи провели ретроспективный анализ, в который были включены дополнительные сердечно-сосудистые исходы. При анализе не было получено доказательств того, что да-

бигатран в сравнении с варфарином повышал число случаев достижения комбинированной конечной точки ишемических осложнений со стороны миокарда [12]. Авторы констатировали, что в ключевом исследовании RE-LY по применению дабигатрана у пациентов с ФП не было отмечено статистически значимой разницы в частоте ИМ какой-либо из доз дабигатрана в сравнении с варфарином. Кроме того, риск коронарных событий, а также суммарный клинический результат терапии дабигатраном в сравнении с варфарином не зависели от наличия у пациента ишемической болезни сердца (ИБС)/ИМ в анамнезе.

Однако впоследствии дискуссия продолжилась, что послужило поводом к проведению ряда мета-анализов, результаты которых должны были дать ответ о возможном увеличении/снижении риска развития ИМ у пациентов с ФП, получающих дабигатран. Следует заметить, что результаты РКИ являются основополагающими для определения эффективности и безопасности новых лекарственных средств, а также служат основой для дальнейшего их внедрения в клиническую практику. Включенные в РКИ популяции пациентов с ПОАК существенно отличаются от больных в повседневной клинической практике, следовательно, результаты, полученные из различных баз данных, следует трактовать с осторожностью, но при этом следует учитывать выявленные повторяющиеся тенденции.

Прямые оральные антикоагулянты и риск инфаркта миокарда

Ряд проведенных работ [13-15] свидетельствовал о том, что риск развития ИМ или ОКС увеличивался при использовании дабигатрана по сравнению с варфарином. Вместе с тем, несмотря на общую тенденцию этих работ, полученные результаты были крайне вариabельны. Вне зависимости от увеличения относительного риска развития ИМ или ОКС при использовании дабигатрана по сравнению с контролем увеличение абсолютного риска было очень небольшим, и составляло 0,27%. Кроме того, вариabельность результатов работ можно объяснить такими недостатками, как, например, включение пациентов без ФП, применение иных препаратов сравнения кроме варфарина, а также различными критериями включения РКИ для дальнейшего анализа. Следует отметить, что в этих мета-анализах применение дабигатрана не сопровождалось сопутствующим повышением частоты госпитализаций по поводу ИБС и реваскуляризационных вмешательств. Также выявлено, что в подгруппе пациентов, уже имевших ИМ или установленный диагноз ИБС, не регистрировалось увеличение риска развития ИМ на фоне применения дабигатрана.

Полученные результаты трех аналитических работ [16-18] продемонстрировали наличие противоречивых

данных о риске ИМ при использовании дабигатрана: от его статистически значимого снижения на 60% до повышения на 38-70% в сравнении с другими препаратами или плацебо. Таким образом, приведенные данные о связи приема дабигатрана и повышения риска развития ИМ носят ограниченный характер, и по этим результатам невозможно сделать какие-либо выводы по применению дабигатрана относительно риска ИМ.

Дискуссия возобновилась после очередной публикации [19], в которой авторы подтверждают гипотезу о том, что прямые ингибиторы тромбина как класс могут вызывать увеличение числа ИМ, и это может быть связано не только с отсутствием защитного эффекта варфарина. Патофизиологическая концепция о том, что варфарин может более эффективно справляться с выбросом тромбина при ОКС в отношении прямых ингибиторов тромбина [20], очень привлекательна и подчеркивается результатами ряда исследований [13,21], дающими достаточное объяснение мета-аналитическим результатам – увеличение риска развития ИМ при назначении дабигатрана. Параллельно группа экспертов [22] выступила с обоснованной критикой этих заключений, их замечания сводились к тому, что заранее определенные критерии ИМ были ошибочно заявлены в исследованиях, включенных в любой мета-анализ. Такой подход представляет собой смешанный фактор с точки зрения однородности и, в конечном счете, при выявлении результатов сердечно-сосудистых заболеваний. Более того, повышение и отсутствие подъема сегмента ST являются двумя различными патофизиологическими образованиями. Следует учитывать, что отсутствие подъема сегмента ST часто может быть не связано с коронарным атеросклерозом. К сожалению, эта проблема не была точно определена в рандомизированных исследованиях с участием прямых ингибиторов тромбина.

В ранее опубликованных исследованиях утверждалось наличие прямой связи между приемом дабигатрана и увеличением риска развития ИМ. Такая связь, по мнению авторов этих работ, представлялась неоспоримой, и исследователи делали вывод, что клиницисты должны избегать назначения прямых ингибиторов тромбина. С другой стороны, эксперты настаивали на том, что такое утверждение основано на одностороннем подходе к анализу полученных результатов, и требуется более сбалансированный подход, основанный на тщательном обзоре текущих знаний, особенно, в отношении использования дабигатрана.

Прямые оральные антикоагулянты и антагонисты витамина К

В 2014 г. были опубликованы результаты обсервационного когортного исследования [23], проведенного Food and Drug Administration (FDA). Исследование проводилось в рамках текущей оценки безопасности даби-

гатрана и включало более 134 тысяч пациентов в возрасте ≥ 65 лет. Анализ данных показал, что применение дабигатрана было связано со сниженным риском ишемического инсульта, внутричерепных кровоизлияний и смерти по сравнению с варфарином, а риск ИМ не повышался: число случаев на 100 пациенто-лет составило 1,57 и 1,69, соответственно (отношение рисков [OR] 0,92; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 0,78-1,08). Показатели, полученные для дабигатрана, основаны на совместном анализе данных для доз 75 и 150 мг.

Эксперты отметили, что новые данные о пациентах национальной программы Medicare представляли бо́льшую по объему и более «старую» популяцию по сравнению с популяциями, представленными в более ранних анализах, проведенных FDA. При этом в последнем анализе использовались более сложные аналитические методы для сбора и анализа событий, вызывающих интерес. Следует отметить, что результаты, полученные в последнем анализе FDA, во многом сопоставимы с результатами клинического исследования RE-LY, ставшего основой для утверждения дабигатрана как препарата для профилактики тромбоэмболических событий у пациентов с ФП. Но, по мнению ряда исследователей [18], представленные результаты нельзя считать окончательными, поскольку корректировка риска в обсервационных исследованиях не может полностью объяснить различия между пациентами, которым, например, назначают ПОАК вместо варфарина. Кроме того, критике подвергалось и то обстоятельство, что в исследование включались только прежде не получавшие варфарин («наивные») пациенты. Известно, что при таком подходе увеличиваются тромботические события в первый месяц назначения варфарина из-за его особых фармакокинетических свойств [24], и при этом нивелируется разница между риском ИМ при приеме варфарина в сравнении с дабигатраном. Вместе с тем представляется, что при таком объеме пациентов и характере исследования важность влияния данных изменений можно рассматривать лишь как вариант добросовестных заблуждений.

В 2017 г. были опубликованы результаты повторного когортного исследования, проведенного по инициативе FDA [25]. Среди 25289 пациентов, начинающих терапию дабигатраном, и 25289 пациентов с сопоставимым баллом предрасположенности, начинающих терапию варфарином, частота ИМ у пациентов, получавших дабигатран, составляла 0,77 случая на 100 человеко-лет по сравнению с 0,43 случая на 100 человеко-лет у пациентов, получавших варфарин (OR 1,88; 95%ДИ 1,2-2,90). При анализе чувствительности с использованием различных подходов связь дабигатрана с инфарктом миокарда была меньше и статистически незначима по сравнению с использованием варфарина. В дополнительных анализах чувствительности с использованием

различных методов классификации лекарственного воздействия связь между использованием дабигатрана и инфарктом миокарда ослабевала (ОР 1,43; 95%ДИ 0,99-2,08). При анализе подгрупп получено значительное повышение риска у мужчин (ОР 2,09; 95%ДИ 1,17-3,64), но не у женщин. Также было отмечено увеличение риска у пациентов в возрасте от 75 до 84 лет (ОР 4,09; 95%ДИ 1,39-12,03) и в возрасте ≥ 85 лет (ОР 5,25; 95%ДИ 1,17-23,60), но доверительные интервалы были очень широкими. Авторы сделали вывод, что возможная связь между приемом дабигатрана и развитием ИМ требует дальнейшего изучения.

В проведенном исследовании представлены не все результаты данного анализа. Так, анализ чувствительности с использованием условно-аналитического подхода или метод сопоставления с переменным соотношением выявил отсутствие связи между развитием инфаркта миокарда и приемом дабигатрана (ОР 1,41; 95%ДИ 0,82-2,43). Следовательно, эти результаты позволяют говорить о неоднозначной интерпретации полученных данных.

Еще большая запутанность обсуждаемой проблемы возникла после публикации исследования [26], в котором были представлены результаты мета-анализов рандомизированных исследований, где оценивался риск острого ИМ на фоне приема трех антитромботических препаратов различных классов: аспирин, варфарин или ПОАК (ингибиторы факторов IIA и Xa). Были проанализированы данные 30146 пациентов, впервые начавших прием препаратов: ПОАК – 1266 (ривароксабан – 71,6%, дабигатран – 28,4%), варфарин – 13098, низкая доза аспирина – 15400, и 382 пациента получали различные комбинации препаратов. Средний возраст больных составил 72 года. Наблюдение за пациентами проводили в течение 1 года, если речь шла о ПОАК, и на протяжении 3 лет в случае приема варфарина и аспирина. Анализ показал, что:

- сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc была сравнима у пациентов различных групп; низкий риск (≤ 1) был у 25% пациентов, высокий риск (≥ 4) у 25-30% больных; у оставшихся пациентов сумма баллов составляла от 1 до 4.
- риск ИМ был повышен у лиц, получающих в настоящее время ПОАК, по сравнению с пациентами, получавшими варфарин (скорректированный ОР 2,11; 95%ДИ 1,08-4,12).
- повышение риска ИМ отмечено на фоне приема аспирина при сравнении с варфарином (ОР 1,91; 95%ДИ 1,45-2,51).
- при анализе по подгруппам продемонстрировано, что у мужчин, получавших аспирин, риск увеличивался в 1,6 раза, тогда как у женщин – в 2,33 раза.

Авторы делают вывод, что результаты мета-анализов рандомизированных исследований свидетельствуют о

повышении риска ИМ у пациентов с ФП, получающих ПОАК в сравнении с пациентами, которые используют варфарин, добавляя, что необходимы дополнительные исследования из-за растущего использования ПОАК. Следует отметить, что размер выборки являлся значимым ограничением данного исследования – несмотря на то, что в него было включено более 30000 пациентов, только около 1200 принимали ривароксабан или дабигатран. Зарегистрировано всего 10 острых форм ИМ в группе, получавшей ПОАК. Следовательно, для оценки развития ИМ у пациентов, принимающих ривароксабан и дабигатран, в проведенном исследовании было недостаточно событий.

Впечатляющие результаты были получены в недавно проведенном мета-анализе обсервационных исследований [27], в котором оценивался риск ИМ или смертности у пациентов с ФП, получавших в клинической практике дабигатран или АВК. Из 539559 пациентов 17365 (3%) принимали дабигатран по 110 мг 2 р/сут, 150948 (28%) принимали дабигатран по 150 мг 2 р/сут, а 371246 (69%) – АВК. Скорректированный риск ИМ для дабигатрана 110 мг 2 р/сут в сравнении с АВК составлял ОР 0,71 (95%ДИ 0,47-1,07; $p=0,10$), для дабигатрана 150 мг 2 р/сут – ОР 0,82 (95%ДИ 0,71-0,96; $p=0,01$). При переходе с АВК на дабигатран 110 мг 2 р/сут – ОР 1,40 (95%ДИ 1,04-1,88; $p=0,03$), а на дабигатране 150 мг 2 р/сут – ОР 1,28 (95%ДИ 0,88-1,87; $p=0,19$). Риск смерти у пациентов, получавших дабигатран 110 мг 2 р/сут был ниже, и составлял ОР 0,79 (95% 0,65-0,96; $p=0,02$), а при дозе 150 мг 2 р/сут – ОР 0,65 (95%ДИ 0,57-0,73; $p<0,00001$) по сравнению с АВК. Авторы заключили, что использование дабигатрана 150 мг 2 р/сут у пациентов с ФП было связано с более низким риском ИМ по сравнению с АВК, и более высоким риском ИМ у пациентов, переходящих с АВК на дабигатран 110 мг 2 р/сут. Риск смерти был ниже у пациентов с ФП, получавших любую дозу дабигатрана по сравнению с АВК.

Убедительный ответ на вопрос о возможной связи применения дабигатрана с риском развития ИМ получен в исследовании, где был проведен комплексный поиск в различных официальных базах данных для РКИ, в которых сообщалось о случаях ИМ, и в базах данных общенациональных исследований, где сообщалось о скорректированном ОР при лечении дабигатраном [28]. Кумулятивный мета-анализ был проведен для оценки результатов в виде континуума, а анализ подгруппы был проведен на основе типа исследования, показаний, контроля и дозировки. В анализ включено 24 исследования, что составило 588047 пациентов (44856 в 14 РКИ и 543191 в 10 наблюдательных исследованиях), отвечающим критериям включения, среди которых 222352 (37,5%) пациентов получали дабигатран и 365695 (62,2%) получали плацебо, либо

другой пероральный антикоагулянт. По сравнению с контролем не было выявлено значительной связи между использованием дабигатрана и более высоким риском ИМ (ОР 0,97; 95%ДИ 0,87-1,06; I^2 для гетерогенности 26,3%, $p=0,089$). Результаты были сопоставимы между ключевыми подгруппами (показания, контроль и дозировка, p для взаимодействия $>0,05$ для каждой), за исключением типа исследования (РКИ или исследования базы данных, p для взаимодействия $=0,046$). Сделан вывод, что проведенный мета-анализ подтверждает низкий риск возникновения ИМ у пациентов, подвергшихся воздействию дабигатрана, что, по-видимому, подтверждено при объединении более 580000 пациентов из РКИ и реальных исследований.

Принципиально новым ответом о роли взаимосвязи дабигатрана и риска ИМ стали опубликованные результаты датского общенационального группового исследования (2013-2016 гг.) [29], в которое было включено 31739 пациентов с ФП (средний возраст 74 года, 47% женщин). При включении 8913 (28%) пациентов получали АВК, 8611 (27%) – апиксабан, 7377 (23%) – дабигатран и 6838 (22%) – ривароксабан. Кроме общепринятых критериев включения в критерии исключения входили пациенты с хронической болезнью почек, что гарантировало возможность обработки каждой группы. Первичный результат – госпитализации по поводу ИМ в течение 1-го года после начала пероральной антикоагулянтной терапии. Вторичный результат был комбинированным – ИМ или сердечно-сосудистая смертность.

Стандартизованный абсолютный однолетний риск ИМ варьировался от 1,1% до 1,2% для ПОАК и 1,6% для АВК. Не отмечено существенных различий при сравнении дабигатрана, ривароксабана и апиксабана в риске развития ИМ. Каждый из ПОАК был связан со значимым снижением числа случаев ИМ по сравнению с варфарином. Стандартизованная абсолютная выживаемость пациентов без ИМ была самой высокой для дабигатрана и самой низкой для варфарина и ривароксабана. Для конечной точки (инфаркт миокарда или сердечно-сосудистая смертность) стандартизованный 1-летний риск был самым высоким для ривароксабана (9,04%), за которым следовали АВК (8,61%), апиксабан (6,25%) и дабигатран (5,75%). Ривароксабан имел численно более высокий риск исхода по сравнению с АВК (0,44%; $p=0,512$), который вырос до статистической значимости по сравнению с апиксабаном (2,79%; $p<0,001$) и дабигатраном (3,29%; $p<0,001$).

При анализе чувствительности были получены сходные результаты, учитывая более длительный период наблюдения продолжительностью 3 года, стратификацию по дозе ПОАК у пациентов с наличием ИБС в анамнезе и без таковой, наличие/отсутствие сопутствующей антитромбоцитарной терапии для комбинированной конечной точки ИМ и сердечно-сосудистой

смертности. Эти результаты также соответствуют результатам вторичного ретроспективного анализа результатов исследования RE LY.

По мнению экспертов [29], у данного исследования имеется несколько сильных сторон. Во-первых, оно является одним из наиболее крупных исследований в рамках реальной практики, где сравнивалось влияние ПОАК и варфарина на риск развития ИМ. Во-вторых, для анализа использовались тщательно обоснованные датские общенациональные регистры системы здравоохранения. В-третьих, в исследование были включены данные, полученные у последовательно включенных пациентов, многие из которых были бы исключены из рандомизированных исследований из-за наличия сопутствующей патологии и общей ослабленности. Следовательно, клиницисты могут иметь информацию в отношении влияния ПОАК на развитие ИМ у пациентов с наивысшим риском возникновения событий, являющихся клиническими конечными точками. В-четвертых, хотя данные являются наблюдательными, все расчеты были тщательно выверены, а результаты были полностью сопоставимы при всесторонне проведенном вторичном анализе и анализе чувствительности. Наконец, полученные результаты в отношении дабигатрана и риска ИМ соответствуют другим крупным наблюдательным исследованиям в рамках повседневной практики, проведенным в совокупности у более чем 200000 пациентов [13,30,31].

Дополнительные данные, освещающие эту проблему, были недавно представлены в исследовании MANAGE (Management of Myocardial Injury After Noncardiac Surgery). В исследование было включено 1754 пациента (средний возраст 69,9 лет; ИМ в анамнезе у 12,9% пациентов) с повреждением миокарда после некардиологических хирургических вмешательств, получающих либо дабигатран в дозе 110 мг 2 р/сут, либо плацебо на срок до 2 лет. У больных с повреждением миокарда, обусловленным некардиальной хирургической операцией, прием дабигатрана 110 мг 2 р/сут приводил к снижению риска тяжелых осложнений (нефатальный ИМ, частота смерти от осложнений сосудистых заболеваний, негеморрагический инсульт, тромбоз периферических артерий, ампутация конечностей, венозные тромбозы с клиническими проявлениями) и, главное, в отсутствие риска тяжелых кровотечений [32]. Прием дабигатрана по 110 мг 2 р/сут может быть полезным (по мнению экспертов, не менее, чем у 8 млн взрослых лиц с повреждением миокарда, обусловленным хирургической операцией без вмешательства на сердце) для снижения риска тяжелых осложнений сосудистых заболеваний.

Заключение

Представленные результаты расширяют данные, полученные в наблюдательных исследованиях в рамках

реальной практики у пациентов с ФП, и предоставляют высококачественные доказательства в пользу того, что дабигатран эффективен в отношении профилактики ИМ и других сосудистых осложнений у лиц из группы высокого риска. Следовательно, учитывая доступную в настоящее время широкую, понятную и предсказуемую доказательную базу, практикующие врачи могут применять дабигатран у пациентов с ФП с большей уверенностью, в том числе, и у пациентов с ИБС в анамнезе или перенесенным ИМ.

References / Литература

1. Connolly S., Ezekowitz M., Yusuf S., et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
2. Patel M., Mahaffey K., Garg J., et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-89. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
3. Granger C., Alexander J., McMurray J. et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
4. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104. DOI:10.1056/NEJMoa1310907
5. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.
6. Banerjee A., Lane D.A., Torp-Pedersen C., et al. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nation-wide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012;107:584-89. DOI:10.1160/TH11-11-0784.
7. Pisters R., Nieuwlaar R., Lane D., et al. Potential net clinical benefit of population-wide implementation of apixaban and dabigatran among European patients with atrial fibrillation. A modelling analysis from the Euro Heart Survey. *Thromb Haemost*. 2013;109:328-36. DOI:10.1160/TH12-08-0539.
8. Soliman E.Z., Safford M.M., Muntner P., et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2014;174:107-14. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.11912.
9. Violi F., Soliman E.Z., Pignatelli P., Pastorì D. Atrial fibrillation and myocardial infarction: a systematic review and appraisal of pathophysiologic mechanisms. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003347. DOI:10.1161/JAHA.116.003347.
10. Krale V., Schneider K., Lang S., et al. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One*. 2011;6:e24964. DOI:10.1371/journal.pone.0024964.
11. Lee C.J.Y., Pallisgaard J.L., Olesen J.B., et al. Antithrombotic therapy and first myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2901-9. DOI:10.1016/j.jacc.2017.04.033.
12. Hohnloser S.H., Oldgren J., Yang S., et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation*. 2012;125:669-76. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055970.
13. Uchino K., Hernandez A.V. Dabigatran Association With Higher Risk of Acute Coronary Events: Meta-analysis of Noninferiority Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med*. 2012;172:397-402. DOI:10.1001/archinternmed.2011.1666.
14. Mak K.H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2:e001592. DOI:10.1136/bmjopen-2012-001592.
15. Douxfils J., Buckinx F., Mullier F., et al. Dabigatran etexilate and risk of myocardial infarction, other cardiovascular events, major bleeding, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000515. DOI:10.1161/JAHA.113.000515.
16. Larsen T.B., Rasmussen L.H., 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(22):2264-73. DOI:10.1016/j.jacc.2013.03.020.

About the Authors:

Tatarsky B. Alekseevich – MD, PhD, Professor, Head of Clinical Arrhythmology Research Laboratory, Almazov National Research Medical Center

Natalia V. Kazennova – MD, PhD, Researcher, Clinical Arrhythmology Research Laboratory, Almazov National Research Medical Center

Napalkov D. Alexandrovich – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №1, Sechenov University

Конфликт интересов. Б.А. Татарский, Н.В. Казеннова – конфликт интересов отсутствует. Д.А. Напалков – лекции и исследовательская работа для компании Boehringer Ingelheim, лекции для компаний Bayer и Pfizer.

Disclosures. B.A. Tatarsky – nothing to declare. N.V. Kazennova – nothing to declare. D.A. Napalkov – lectures and research work for Boehringer Ingelheim, lectures for Bayer and Pfizer.

17. O'Riordan M. Two new analyses link dabigatran to MI risk. *Medscape*. [cited by Jul 10, 2019]. Available from: www.medscape.com/viewarticle/807621.
18. Sipahi I., Celik S., Akyol A. Letter to the editor for «Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in 'real world' patients with atrial fibrillation» by Larsen et al. *Am Coll Cardiol*. 2013;62(10):945-6. DOI:10.1016/j.jacc.2013.03.020.
19. Artang R., Rome E., Nielsen J.D., Vidallet H.J. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on Risk of Myocardial Infarction from the Use of Oral Direct Thrombin Inhibitors. *Am J Cardiol*. 2013;112(12):1973-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2013.08.027.
20. Dale B., Eikelboom J.W., Weitz J.L., et al. Dabigatran attenuates thrombin generation to a lesser extent than warfarin: could this explain their differential effects on intracranial hemorrhage and myocardial infarction? *J Thromb Thrombolysis*. 2013;35(2):295-301. DOI:10.1007/s11239-012-0857-9.
21. Lip G.Y.H., Lane D.A. Does warfarin for stroke thromboprophylaxis protect against MI in atrial fibrillation patients? *Am J Med*. 2010;123(9):785-9. DOI:10.1016/j.amjmed.2010.01.031.
22. Giglio A.F., Basile E., Santangeli P., et al. Increased risk of myocardial infarction with dabigatran: Fact or fiction? *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2014;15:19-26. DOI:10.1016/j.pan.2015.03.007.
23. 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. [cited by Jul 10, 2019]. Available from: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm396470.htm>.
24. Nazarian R.M., Van Cott E.M., Zembowicz A., Duncan L.M. Warfarin-induced skin necrosis. *Am Acad Dermatol*. 2009;1:325-32. DOI:10.1016/j.jaad.2008.12.039.
25. Go A.S., Singer D.E., Toh S., et al. Outcomes of Dabigatran and Warfarin for Atrial Fibrillation in Contemporary Practice: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2017;167(12):845-854. DOI:10.7326/M16-1157
26. Stolk L.M., de Vries F., Ebbelaar C., et al. Risk of myocardial infarction in patients with atrial fibrillation using vitamin K antagonists, aspirin or direct acting oral anticoagulants. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(8):1835-43. DOI:10.1111/bcp.13264.
27. Darwiche W., Bejan-Angoulvant T., Angoulvant D., et al. Risk of myocardial infarction and death in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or vitamin K antagonists Meta-analysis of observational analyses. *Thromb Haemost*. 2016;116:1150-8. DOI:10.1160/TH16-06-0483.
28. Wei A.H., Gu Z.C., Zhang C., et al. Increased risk of myocardial infarction with dabigatran etexilate: fact or fiction? A critical meta-analysis of over 580000 patients from integrating randomized controlled trials and real-world studies. *Int J Cardiol*. 2018;267:1-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.05.048.
29. Lee C.J.Y., Gerds T.A., Carlson N., et al. Risk of myocardial infarction in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:17-26. DOI:10.1016/j.jacc.2018.04.036.
30. Lauffenberger J.C., Farley J.F., Gehl A.K., et al. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world US patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001798. DOI:10.1161/JAHA.115.001798.
31. Graham D.J., Reichman M.E., Wernecke M., et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131:157-64. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061.
32. Devereaux P.J., Duceppe E., Guyatt G., et al. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;39:2325-34. DOI:10.1016/S0140-6736(18)30832-8.

Сведения об авторах:

Татарский Борис Алексеевич – д.м.н., профессор, зав. научно-исследовательской лабораторией клинической аритмологии, НМИЦ им. В.А. Алмазова

Казеннова Наталья Владимировна – к.м.н., н.с., научно-исследовательская лаборатория клинической аритмологии, НМИЦ им. В.А. Алмазова

Напалков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1, Сеченовский Университет