



Обзорная статья / Review article

Место дабигатрана в лечении больных фибрилляцией предсердий в свете современных рекомендаций

Е.С. Кропачева[✉], <https://orcid.org/0000-0002-3092-8593>, katekrab@list.ruЕ.П. Панченко, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

Резюме

Настоящий обзор посвящен аспектам антикоагулянтной терапии у больных фибрилляцией предсердий в свете современного представления об этом виде аритмии как о полиморбидном непрерывно развивающемся синдроме. По мнению экспертов, в основу стратегии ведения указанной категории пациентов положена интегрированная оценка, включающая риск инсульта, наличие симптомов, оценку структурного заболевания сердца и обязательный учет сопутствующей патологии. В таком подходе назначение антикоагулянтной терапии как профилактики инсульта у больного фибрилляцией предсердий поставлено на первое место. При этом эксперты подчеркивают потребность в динамической переоценке рисков, а также использовании мультидисциплинарной команды специалистов для принятия сложного решения. В обзоре кратко изложены основные понятия комплексного подхода, описаны различные варианты клинических сценариев, включая аспекты антикоагулянтного сопровождения кардиоверсии и катетерной абляции, многокомпонентную терапию после проведения чрескожного коронарного вмешательства. Отдельная глава посвящена современным алгоритмам периперационного ведения больного, получающего пероральные антикоагулянты, в основу которой положена стратегификация вмешательств по риску периперационных кровотечений и характеристика антикоагулянта, назначенного пациенту. Изложено место дабигатрана в первичной и вторичной профилактике инсульта и системных эмболий у больных фибрилляцией предсердий, приведены исследования, послужившие основой доказательной базы использования дабигатрана у больных фибрилляцией предсердий. Приведены данные регистровых наблюдений, метаанализов, посвященных оценке эффективности и безопасности дабигатрана у отдельных категорий пациентов (больных пожилого возраста, пациентов с хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом), которые составляют основу принятия решения в реальной клинической практике.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия, инсульт, кровотечения, абляция, периперационная тактика

Для цитирования: Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Место дабигатрана в лечении больных фибрилляцией предсердий в свете современных рекомендаций. *Атеротромбоз*. 2023;13(1):36–45. <https://doi.org/10.21518/at2023-002>.

Конфликт интересов: Е.С. Кропачева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.П. Панченко участвует в клинических исследованиях: Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Boehringer Ingelheim; SANOFI; AstraZeneca; Daiichi Sankyo Pharma Development; GlaxoSmithKline DMPK; является лектором: SANOFI, Takeda-NYCOMED, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Lilly, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, MEDICINES, Servier; является членом научного (консультативного) совета: SANOFI, Bayer, Lilly, AstraZeneca; Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Lilly; Servier.

The place of dabigatran in the treatment of patients with atrial fibrillation in the light of modern recommendations

Ekaterina S. Kropacheva[✉], <https://orcid.org/0000-0002-3092-8593>, katekrab@list.ruElizaveta P. Panchenko, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ru

National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

This review is devoted to the aspects of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation in the light of the modern understanding of this type of arrhythmia as a polymorbid continuously developing syndrome. According to experts, the management strategy of this category of patients is based on an integrated assessment, including the risk of stroke, the presence of symptoms, assessment of structural heart disease and mandatory accounting of concomitant pathology. In this approach, the appointment of anticoagulant therapy as a prevention of stroke in a patient with atrial fibrillation is put in the first place. At the same time, experts emphasize the need for a dynamic reassessment of risks, as well as the use of a multidisciplinary team of specialists to make a complex decision. The review summarizes the basic concepts of the integrated approach, describes various variants of clinical scenarios, including aspects of anticoagulant maintenance of cardioversion and catheter ablation, multicomponent therapy after percutaneous coronary intervention. A separate chapter is devoted to modern algorithms of perioperative management of a patient receiving oral anticoagulants, which is based on

the stratification of interventions according to the risk of perioperative bleeding and the characteristics of the anticoagulant prescribed to the patient. The place of dabigatran in the primary and secondary prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation is described, studies that served as the basis of the evidence base for the use of dabigatran in patients with atrial fibrillation are presented. The data of register observations, meta-analyses devoted to the evaluation of the efficacy and safety of dabigatran in certain categories of patients (elderly patients, patients with chronic heart failure, diabetes mellitus) are presented, which form the basis of decision-making in real clinical practice.

Keywords: anticoagulant therapy, stroke, bleedings, ablation, perioperative tactics

For citation: Kropacheva E.S., Panchenko E.P. The place of dabigatran in the treatment of patients with atrial fibrillation in the light of modern recommendations. *Atherothrombosis*. 2023;13(1):36–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/at2023-002>.

Conflict of interest: E.S. Kropacheva declares no conflict of interest. E.P. Panchenko takes part in the clinical trials of Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Boehringer Ingelheim; SANOFI; AstraZeneca; Daiichi Sankyo Pharma Development; GlaxoSmithKline DMPK; is a lecturer at SANOFI, Takeda-NYCOMED, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Lilly, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, MEDICINES, Servier; and is a member of the academic (advisory) boards of SANOFI, Bayer, Lilly, AstraZeneca; Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Lilly; Servier.

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с современными представлениями фибрилляция предсердий представляет собой полиморбидное непрерывно прогрессирующее заболевание. Основной стратегией ведения таких больных является комплексный интегрированный подход, внедрение которого продемонстрировало свое преимущество в отношении предотвращения тромбэмболических, геморрагических осложнений и показало положительное влияние на смертность, ассоциировалось со снижением затрат на систему здравоохранения [1–3].

В таком подходе назначение антикоагулянтной терапии (АКТ) как профилактики инсульта у больного ФП поставлено на первое место. При этом эксперты подчеркивают потребность в динамической переоценке рисков, а также использования мультидисциплинарной команды специалистов для принятия сложного решения [1].

Для первичной и вторичной профилактики инсульта и системных эмболий у больных с ФП – прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) или антагонисты витамина К. Для больных, не имеющих абсолютных показаний к использованию только варфарина (механический клапан сердца или митральный стеноз средней/тяжелой степени), необходимо отдавать предпочтение ПОАК. Помимо

профилактики инсульта и минимизации риска кровотечений, современный антикоагулянтный препарат должен иметь доказательную базу применения в различных клинических сценариях-кардиоверсиях: абляция, чрескожные коронарные вмешательства, периперационная тактика.

В РФ в настоящее время зарегистрировано четыре препарата, относящиеся к ПОАК: пероральный ингибитор тромбина дабигатран и три ингибитора Ха-фактора – апиксабан, ривароксабан и эдоксабан. В настоящем обзоре освещаются вопросы применения дабигатрана, а основные исследования, послужившие основой доказательной базы его применения, представлены в табл. 1 [4–8].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ RE-LY И RELY-ABLE

Дабигатран был первым препаратом из группы ПОАК, одобренным для использования больных ФП. Результаты исследования RE-LY были опубликованы в 2009 г. [4]. Дизайн исследования предусматривал сравнение двух фиксированных доз дабигатрана, назначаемых дважды в день (110 и 150 мг), с варфарином. Дозы дабигатрана были заслеплены, варфарин назначался открыто. По данным исследования RE-LY, дабигатран в дозе 150 мг x 2 p/сут продемонстрировал

ТАБЛИЦА 1. Исследования, послужившие основой доказательной базы использования дабигатрана у больных фибрилляцией предсердий [4–8]
TABLE 1. Studies that built the evidence base for administration of dabigatran in patients with atrial fibrillation [4–8]

Название исследования	Чему посвящено исследование	Некоторые аспекты дизайна	Основные результаты	Ссылка
RE-LY	Оценка эффективности и безопасности дабигатрана у больных ФП	Заслепленное сравнение двух фиксированных доз дабигатрана (110 или 150 мг дважды в день) с открытым сравнением с варфарином	Дабигатран 150 мг эффективнее варфарина предотвращал развитие инсульта и ССС при сопоставимой частоте кровотечений. Дабигатран 110 мг был сопоставим по эффективности с варфарином, но более безопасен. Обе дозы дабигатрана безопаснее варфарина в отношении ВЧК, но дабигатран 150 мг повышал относительный риск ЖКК	[4]
RELY-ABLE	Оценка длительной терапии дабигатраном у больных ФП	Двухлетнее наблюдение за больными, завершившими участие в исследовании RE-LY	Воспроизведены основные результаты исследования RE-LY	[5]
RE-ALIGN	Оценка использования дабигатрана у больных ФП, перенесших протезирование АК/МК	Рандомизация в группы дабигатрана (150, 220 или 300 мг два раза в день) или варфарина в соотношении 2:1	Исследование было досрочно прекращено из-за повышенного числа тромбозмобилических осложнений и кровотечений в группе дабигатрана	[6]
RE-CIRCUIT trial	Оценка эффективности и безопасности использования дабигатрана при проведении катетерной абляции	Сравнение перипроцедурального назначения дабигатрана и варфарина (рандомизированных в соотношении 1:1) у пациентов, подвергнутых катетерной абляции	Частота крупных кровотечений была ниже при применении дабигатрана, чем варфарина. Тромбозмобилических осложнений на фоне терапии дабигатраном не было	[7]
REDUAL-PCI	Оценка эффективности и безопасности использования дабигатрана в сочетании с антиагрегантом у больных ФП после ЧКВ	Сравнение дабигатрана в составе двойной терапии с варфарином в составе тройной антитромботической терапии	Обе дозы дабигатрана в составе двойной терапии, по сравнению с варфарином в составе тройной терапии, вызывали меньше кровотечений. При терапии дабигатраном 110 мг выявлена не достигшая статистической разницы тенденция к большей частоте тромботических осложнений и смерти	[8]

Примечание. АК/МК – аортальный клапан/митральный клапан, ВЧК – внутричерепные кровотечения, ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение, ССС – сердечно-сосудистая смерть, ФП – фибрилляция предсердий, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

преимущество перед варфарином в профилактике ишемического инсульта/системных эмболий, а также снижении сердечно-сосудистой смерти. Эффективность дабигатрана в дозе 110 мг дважды в день была сопоставима с варфарином.

Ежегодная частота больших кровотечений была сопоставима среди больных, получавших дозу дабигатрана 150 мг и варфарин. Тем не менее следует отметить, что число

жизнеугрожающих кровотечений и внутричерепных кровоизлияний было достоверно ниже среди больных, получавших обе дозы дабигатрана, по сравнению с больными, получавшими варфарин. Отдельная оценка показала, что дабигатран в дозе 150 мг повышает относительный риск кровотечений из желудочно-кишечного тракта.

Более чем двухлетнее наблюдение за больными, завершившими участие

в исследовании RE-LY, было предусмотрено исследованием RELY-ABLE [5]. Данное исследование фактически воспроизвело результаты, полученные ранее: для обеих доз дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день) частота ишемических, геморрагических и фатальных событий была сопоставима с таковой в исследовании RE-LY.

НАЗНАЧЕНИЕ ДАБИГАТРАНА У БОЛЬНЫХ С ПРОТЕЗИРОВАННЫМИ КЛАПАНАМИ СЕРДЦА

После полученных результатов о преимуществе дабигатрана у больных ФП, не имеющих поражения клапанов сердца, было запланировано исследование RE-ALIGN [6], в которое предполагалось включать больных, перенесших протезирование митрального и аортального клапанов с целью сравнения у них эффективности терапии дабигатраном по сравнению с варфарином. Исследование было досрочно прекращено из-за повышенного числа тромбоэмболических осложнений и кровотечений среди пациентов в группе дабигатрана. Именно исследование RE-ALIGN, а также ряд опубликованных клинических случаев о развитии тромбоза протезированного клапана сердца послужили основой для постулата, который записан во всех национальных рекомендациях: больным ФП, имеющим искусственный клапан сердца, назначение любого ПОАК противопоказано.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДАБИГАТРАНА У ОТДЕЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ

За последние несколько лет появились данные метаанализов, в т. ч. посвященные эффективности и безопасности применения ПОАК у отдельных категорий пациентов: пожилых, больных с различной функцией почек, с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), с сахарным диабетом и т. д.

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА НА ПРОФИЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ДАБИГАТРАНА

Субанализ исследования RE-LY выявил влияние возраста на безопасность терапии дабигатраном в дозе 150 мг x 2 р/сут. При отдельной оценке больных моложе 75 лет было выявлено преимущество дабигатрана, в том время как при отдельной оценке больных старше 75 лет частота больших кровотечений была сопоставима с варфарином [9]. Анализ наблюдательного когортного исследование Medicare, включившего более 67 000 больных, получавших дабигатран, показал подобные результаты: по сравнению с варфарином риск больших желудочно-кишечных кровотечений в группе дабигатрана был выше у женщин старше 75 лет и у мужчин старше 85 лет [10].

Таким образом, учитывая достоверное снижение ишемического инсульта на фоне терапии дабигатраном в дозе 150 мг и сопоставимый профиль безопасности у пациентов до 75 лет, предпочтение при назначении данного препарата следует отдавать полной дозе препарата как обеспечивающей максимальную защиту от тромбоэмболических осложнений.

ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК НА ПРОФИЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ДАБИГАТРАНА

Известно, что величина клиренса креатинина (КлКр) менее 30 мл/мин является противопоказанием для назначения дабигатрана.

Опираясь на известные ранее данные метаанализа [11], можно отметить, что у пациентов с нормальной функцией почек дабигатран в дозе 150 мг продемонстрировал себя наиболее эффективным препаратом по сравнению с другими антикоагулянтами. А наиболее безопасным у указанной категории пациентов показал себя

дабигатран в дозе 110 мг. Данная позиция дабигатрана подтвердилась и при отдельном субанализе больных с незначительным снижением почечной функции (КлКр 50–80 мл/мин).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДАБИГАТРАНА У БОЛЬНЫХ С ХСН

Данные ретроспективного когортного исследования [12], включившего около 50 000 больных, начавших принимать антикоагулянты с октября 2010 по август 2017 г., показали, что профиль безопасности у больных с ФП и ХСН достоверно лучше на фоне приема ПОАК по сравнению с варфарином. В целом у пациентов с ФП и ХСН апиксабан и дабигатран, но не ривароксабан были связаны с меньшим числом всех кровотечений и смертельных исходов, чем варфарин. Практически важным выводом данного исследования является выявление снижения функции почек как достоверного фактора риска кровотечений у указанной категории больных.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДАБИГАТРАНА У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Результаты метаанализа, посвященного отдельной оценке АКТ у больных ФП с сахарным диабетом, в целом воспроизвели результаты, известные ранее. Метаанализ подтвердил высокую эффективность дабигатрана в дозе 150 мг у указанной категории больных. Самым безопасным препаратом для предотвращения серьезных кровотечений у больных с сахарным диабетом оказался эдоксабан, за ним следовали дабигатран 110 мг и ривароксабан [13]. Тем не менее авторы подчеркнули необходимость учета и других аспектов (в первую очередь поражение почек), которые могут повлиять на результаты лечения у конкретного пациента.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДАБИГАТРАНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КАРДИОВЕРСИИ

Впервые доказательная база использования дабигатрана при проведении кардиоверсии была получена в исследовании RE-LY, в рамках которого было выполнено около 2 000 кардиоверсий, не показавших различий в частоте нормализационных тромбоемболий в группах дабигатрана и варфарина.

В дальнейшем метаанализ 2018 г., включивший четыре рандомизированных клинических исследований (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48), а также специально спланированные исследования (X-VerT, ENSURE-AF, EMANATE trials), подтвердил возможность использования ПОАК при кардиоверсии [14], что нашло свое отражение в обновленных клинических рекомендациях. ПОАК рекомендованы у пациентов с ФП при проведении кардиоверсии с такой же эффективностью и безопасностью, как и варфарин.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДАБИГАТРАНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АБЛЯЦИИ

Данные об эффективности и безопасности использования ПОАК доступны с 2015 г. Рандомизированное исследование the RE-CIRCUIT trial сравнивало перипроцедуральное назначение дабигатрана и варфарина у 635 пациентов, подвергнутых катетерной абляции [7]. Частота крупных кровотечений во время и в течение 8 нед. после абляции была ниже при применении дабигатрана, чем варфарина (1,6% против 6,9%, $p < 0,001$). Дабигатран ассоциировался с меньшим количеством перипроцедуральных тампонад и паховых гематом, чем варфарин. Одно тромбоемболическое событие произошло в группе варфарина.

С момента публикации исследований отдельных препаратов из группы ПОАК был

проведен метаанализ, включивший более 12 000 больных, получавших ПОАК во время катетерной абляции. Он подтвердил сопоставимую частоту тромбоэмболических и геморагических осложнений у больных, получающих ПОАК и варфарин [15]. Эффективность использования ПОАК указана во всех рекомендательных документах с самым высоким классом и уровнем доказанности [1, 2, 16].

У пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, все экспертные документы выступают за выполнение абляции без прерывания терапии [17, 18]. Этот подход получил название «истинно непрерывный», когда приняты все дозы препарата независимо от времени проведения абляции. При этом допустимым и принятым в ряде клиник является пропуск одной дозы апиксабана и дабигатрана (как препаратов, принимаемых дважды в сутки) с целью минимизации периперационных кровотечений (в первую очередь гемотампонады).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДАБИГАТРАНА В СОСТАВЕ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

В настоящее время все эксперты единодушны в том, что в составе многокомпонентной антитромботической терапии, назначаемой после стентирования как в связи с острым коронарным синдромом, так и при плановом ЧКВ, необходимо отдавать предпочтение ПОАК, если у больного нет противопоказаний к их использованию.

Известно, что риск кровотечений прямо пропорционален количеству используемых антитромботических препаратов [19]. Так, субанализ исследования RE-LY [20] показал, что риск кровотечений повышался в 2 раза при добавлении аспирина и был сопоставим для дабигатрана в дозах 110 и 150 мг 2 р/сут и варфарина.

Доказательной базой назначения дабигатрана у больных ФП после чрескожных коронарных вмешательств (в половине случаев в связи с острым коронарным синдромом) послужило исследование REDUAL-PCI [8], предусматривавшее сравнение дабигатрана в составе двойной терапии с варфарином в составе тройной антитромботической терапии. В качестве блокатора P2Y₁₂-рецепторов в подавляющем большинстве случаев назначался клопидогрел. Сроки многокомпонентной терапии (до 1 или 3 мес.) были регламентированы типом стента.

Двойная терапия (дабигатран в обеих дозах плюс аспирин), по сравнению с варфарином в составе тройной терапии, показала лучший профиль безопасности. Исключением явились пожилые пациенты старше 80 лет в США, получающие дабигатран в дозе 150 мг, т. к. доза 110 мг в США не зарегистрирована.

Данное исследование не обладало достаточной мощностью для достоверной оценки ишемических событий. При объединении обеих доз дабигатрана суммарная конечная точка эффективности дабигатрана и варфарина была сопоставима. При отдельной оценке больных, получавших дабигатран в дозе 110 мг в сутки, обращала на себя внимание тенденция к большей частоте тромбоэмболии или смерти и инфаркта миокарда, однако разница не была статистически значимой.

Основной мерой повышения безопасности комбинированной антитромботической терапии является минимизация длительности тройной терапии (сочетания перорального антикоагулянта с двумя антиагрегантами). Все рекомендательные документы последнего времени [1, 21, 22] выступают за раннее прекращение приема аспирина (≤ 1 нед.) как базовую стратегию. В случае решения о более долгом применении тройной терапии ее длительность не должна

превышать 1 мес. даже для больных, перенесших острый коронарный синдром.

До 2019 г. эксперты рекомендовали в составе многокомпонентной антитромботической терапии назначать ПОАК в уменьшенных дозах [23–25]. Современные рекомендательные документы [1, 21, 22] выступают за преимущество назначения полной дозы ПОАК, при этом сниженную дозу (дабигатран 110 мг дважды в сутки) можно рассмотреть у больных, имеющих повышенный риск кровотечений.

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНОГО, ПОЛУЧАЮЩЕГО ДАБИГАТРАН

В основу современного алгоритма периоперационного ведения больного, получающего пероральные антикоагулянты, положена стратификация вмешательств по риску периоперационных кровотечений и характеристика антикоагулянта, назначенного пациенту [1, 21].

Больному, получавшему дабигатран, инвазивные вмешательства с минимальным риском кровотечений разумно проводить без отмены препарата. В том случае если предстоит вмешательство, связанное

с низким риском кровотечений, разумным будет пропуск дабигатрана вечером накануне и утром в день вмешательства. При проведении диагностических или хирургических вмешательствах, ассоциированных с высоким риском кровотечений, все ПОАК должны быть отменены минимум за 48 ч. Это минимальное время отмены должно быть увеличено у больного, получавшего дабигатран на 12 ч при КлКр 50–79 мл/мин и на 24 ч при КлКр 30–49 мл/мин. После операции прием дабигатрана можно возобновить в интервале 24–48 ч в зависимости от стабильности пациента и адекватности гемостаза. Схемы периоперационной тактики у больного, получающего дабигатран, указаны в табл. 2.

ВЫБОР ДОЗЫ ПРЯМОГО ОРАЛЬНОГО АНТИКОАГУЛЯНТА

Данными больших наблюдательных исследований подтверждено, что необоснованное снижение дозы ПОАК повышает риск инсульта/системной эмболии, госпитализации и смерти, не имея преимуществ с точки зрения безопасности лечения [1, 21, 26]. В этой связи эксперты подчеркивают выбор полной дозы ПОАК в рутинных ситуациях,

ТАБЛИЦА 2. Схемы периоперационной тактики у больного, получающего дабигатран
TABLE 2. Schemes of perioperative management in a patient receiving dabigatran

Периоперационный риск кровотечений	Величина клиренса креатинина		
	≥80 мл/мин	50–79 мл/мин	30–49 мл/мин
Минимальный (стоматологические вмешательства, небольшие дерматологические операции, удаление катаракты)	Проводить без отмены препарата (возможен пропуск одной дозы препарата)		
Низкий (ЧКВ лучевым доступом, имплантация ЭКС/КВД, биопсия желудка/простаты/мочевого пузыря)	Прием за 24 ч до вмешательства	Прием за 36 ч до вмешательства	Прием за 48 ч до вмешательства
Высокий (кардиохирургические операции, операции на аорте и ее ветвях, операции на органах грудной, брюшной полости, органах малого таза, крупных суставах, сложная эндоскопия ЖКТ, биопсия печени/почки)	Прием за 48 ч до вмешательства	Прием за 72 ч до вмешательства	Прием за 96 ч до вмешательства

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ЭКС/КВД – электрокардиостимулятор/кардиовертер-дефибриллятор.

а назначение сниженной дозы ограничивать специальными показаниями.

Сниженную дозу 110 мг 2 раза в день разумно назначать больным ≥ 80 лет или при сопутствующей терапии верапамилом. Ранее величина клиренса креатинина 30–49 мл/мин сама по себе являлась основанием для выбора сниженной дозы дабигатрана. Но начиная с 2018 г. в рекомендательных документах [1, 21] имеется указание на то, что величина клиренса креатинина 30–49 мл/мин не является облигатным критерием снижения дозы выбора. Дозу 110 мг х 2 р/д разумно предпочесть при повышенном риске желудочно-кишечных кровотечений, у больных с клиренсом креатинина 30–50 мл/мин и у пациентов в возрасте 75–80 лет.

ПРЕПАРАТ ДАБИКСОМ

Компания КРКА разработала воспроизведенный препарат Дабиксом с подтвержденной биоэквивалентностью по отношению к референтному препарату Прадакса® "Берингер Ингельхайм". Биоэквивалентность была подтверждена рандомизированным четырехэтапным перекрестным с приемом препаратов в двух последовательностях (с периодом отмычки 7 дней) исследованием на 60 здоровых добровольцах мужского пола в возрасте от 18 до 55 лет, европеоидной расы, с индексом массы тела от 18,5 до 30 кг/м². Профили «концентрация – время», построенные

на основе средних арифметических значений концентрации неконъюгированного и общего дабигатрана, были схожими для исследуемого препарата и препарата сравнения, что позволяет говорить о том, что препарат Дабиксом, капсулы 150 мг (ООО «КРКА-РУС», РФ) имеет эквивалентную скорость и степень абсорбции в сравнении с референтным препаратом Прадакса®, капсулы 150 мг «Берингер Ингельхайм»¹.

Появление препарата Дабиксом расширяет возможности применения дабигатрана в реальной клинической практике за счет доступности препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современный антикоагулянтный препарат, назначаемый в большинстве случаев фибрилляции предсердий на неопределенно долгий срок, должен иметь доказательную базу и включать возможности использования в различных клинических ситуациях, что будет являться отражением интегрированного подхода к ведению указанной категории больных.

Поступила / Received 01.06.2023
Поступила после рецензирования / Revised 14.06.2023
Принята в печать / Accepted 15.06.2023

¹ Сравнительное фармакокинетическое исследование биоэквивалентности препаратов Дабигатран этексилат (ООО «КРКА-РУС», Россия) и Прадакса® "Берингер Ингельхайм" у здоровых добровольцев. Неопубликованные данные, ООО «КРКА-РУС» 2020.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
2. Lip G.Y.H. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(11):627–628. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.153>.
3. Yoon M., Yang P.S., Jang E., Yu H.T., Kim T.H., Uhm J.S. et al. Improved Population-Based Clinical Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation by Compliance with the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway

- for Integrated Care Management: A Nationwide Cohort Study. *Thromb Haemost.* 2019;119(10):1695–1703. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693516>.
4. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
 5. Connolly S.J., Wallentin L., Ezekowitz M.D., Eikelboom J., Oldgren J., Reilly P.A. et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation.* 2013;128(3):237–243. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001139>.
 6. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Brueckmann M., Granger C.B., Kappetein A.P., Mack M.J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1206–1214. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300615>.
 7. Calkins H., Willems S., Gerstenfeld E.P., Verma A., Schilling R., Hohnloser S.H. et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;376(17):1627–1636. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701005>.
 8. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1513–1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454>.
 9. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., Ezekowitz M., Healey J.S., Oldgren J. et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011;123(21):2363–2372. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747>.
 10. Graham D.J., Reichman M.E., Wernecke M., Zhang R., Southworth M.R., Levenson M. et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2015;131(2):157–164. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061>.
 11. Jin H., Zhu K., Wang L., Li Y., Meng J., Zhi H. Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Anticoagulants for Atrial Fibrillation in Relation to Different Renal Function Levels: A Network Meta-Analysis. *Cardiovasc Ther.* 2020;2020:2683740. <https://doi.org/10.1155/2020/2683740>.
 12. Jackevicius C.A., Lu L., Ghaznavi Z., Warner A.L. Bleeding Risk of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Heart Failure And Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2021;14(2):e007230. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007230>.
 13. Jin H., Zhu K., Wang L., Zhi H. A network meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and diabetes mellitus. *Acta Cardiol.* 2021;76(9):960–969. <https://doi.org/10.1080/00015385.2020.1869671>.
 14. Brunetti N.D., Tarantino N., De Gennaro L., Correale M., Santoro F., Di Biase M. Direct oral anti-coagulants compared to vitamin-K antagonists in cardioversion of atrial fibrillation: an updated meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2018;45(4):550–556. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1622-5>.
 15. Liu X.H., Gao X.F., Chen C.F., Chen B., Xu Y.Z. Thromboembolism and bleeding risk in atrial fibrillation ablation with uninterrupted anticoagulation between new oral anticoagulants and vitamin K antagonists: insights from an updated meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(1):201–210. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01989-5>.
 16. Calkins H., Hindricks G., Cappato R., Kim Y.H., Saad E.B., Aguinaga L. et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2017;14(10):e275–e444. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.012>.
 17. Kino T., Kagimoto M., Yamada T., Ishii S., Asai M., Asano S. et al. Optimal Anticoagulant Strategy for Periprocedural Management of Atrial Fibrillation Ablation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022;11(7):1872. <https://doi.org/10.3390/jcm11071872>.
 18. Nogami A., Harada T., Sekiguchi Y., Otani R., Yoshida Y., Yoshida K. et al. Safety and Efficacy of Minimally Interrupted Dabigatran vs Uninterrupted Warfarin Therapy in Adults Undergoing Atrial Fibrillation Catheter Ablation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2019;2(4):e191994. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.1994>.
 19. van Rein N., Heide-Jørgensen U., Lijfering W.M., Dekkers O.M., Sørensen H.T., Cannegieter S.C. Major Bleeding Rates in Atrial Fibrillation Patients on Single, Dual, or Triple Antithrombotic Therapy. *Circulation.* 2019;139(6):775–786. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036248>.
 20. Dans A.L., Connolly S.J., Wallentin L., Yang S., Nakamya J., Brueckmann M. et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2013;127(5):634–640. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115386>.

21. Steffel J., Collins R., Antz M., Cornu P., Desteghe L., Haeusler K.G. et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612–1676. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>.
22. Lawton J.S., Tamis-Holland J.E., Bangalore S., Bates E.R., Beckie T.M., Bischoff J.M. et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(3):e4–e17. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001039>.
23. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P., Costa F., Jeppsson A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213–260. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>.
24. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>.
25. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
26. January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C.Jr. et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125–e151. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000665>.

Информация об авторах:

Кропачева Екатерина Станиславовна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; katekrab@list.ru

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; lizapanchenko@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina S. Kropacheva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; katekrab@list.ru

Elizaveta P. Panchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; lizapanchenko@mail.ru