



# **Новые пероральные антикоагулянты: место в клинической практике**

**Ткачева Ольга Николаевна**

Проф., д.м.н., зам. дир. ГНИЦ ПМ

# Частота развития инсульта у пациентов с ФП увеличивается с возрастом



22-летний период наблюдения 75126 мужчин в рамках Датского Национального Регистра Пациентов  
Frost L et al. Neuroepidemiology 2007;28:109-15

# ФП и инсульт

- Частота заболеваемости ФП ежегодно возрастает
  - Согласно прогнозу распространенность заболевания удвоится к 2050 году<sup>1</sup>
- Инсульт является основным осложнением ФП
  - ФП в 5 раз повышает риск возникновения всех типов инсульта<sup>2</sup>
  - Риск инсульта возрастает независимо от формы ФП<sup>3,4</sup>
- Большинство инсультов при ФП - ишемические<sup>5</sup>
- Оценка риска развития инсульта при ФП является важной и необходимой для назначения антитромботической терапии
- Без профилактического лечения, у одного из 20 пациентов разовьется инсульт в течение года<sup>6</sup>

ФП = фибрилляция предсердий.

1. Miyasaka Y et al. Circulation 2006;114:119–25; 2. Savelieva I et al. Ann Med 2007;39:371–91;

3. Hart RG et al. J Am Coll Cardiol 2000;35:183–7; 4. Flaker GC et al. Am Heart J 2005;149:657–63;

5. Andersen KK et al. Stroke 2009;40:2068–72; 6. Atrial Fibrillation Investigators. Arch Intern Med 1994;154:1449–57.

# Ишемические инсульты при ФП (у 1092 пациентов контрольной группы)



# Оценка риска инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc критерии	Балл	Общий балл	Пациенты (n=7329)	Риск инсульта (%/в год)*
Congestive heart failure (ЗСН/ДЛЖ)	1	0	1	0.0
Hypertension (АГ)	1	1	422	1.3
Age (Возраст ≥75 лет)	2	2	1230	2.2
Diabetes mellitus (СД)	1	3	1730	3.2
Stroke (Инсульт/ТИА/ТЭО в анамнезе)	2	4	1718	4.0
Vascular disease (ИМ в анамнезе, заболевания периферических артерий или от атеросклероз аорты)	1	5	1159	6.7
Age (Возраст 65–74 лет )	1	6	679	9.8
Sex category (Женский пол)	1	7	294	9.6
		8	82	6.7
		9	14	15.2

\*Теоретический подсчет инсультов без терапии ОАК, основываясь на данных, что варфарин снижает риск развития инсульта на 64%, based on Hart RG et al. 2007

ЗСН = застойная сердечная недостаточность; ДЛЖ = дисфункция левого желудочка; АГ = артериальная гипертензия; СД = сахарный диабет; ТЭО = тромбоэмболические осложнения; ИМ = инфаркт миокарда

Lip G et al. Chest 2010;137:263-72; Lip G et al. Stroke 2010; 41:2731-8;

Camm J et al. Eur Heart J 2010; 31:2369-429; Hart RG et al. Ann Intern Med 2007;146:857-67

# Оценка риска кровотечения по шкале HAS-BLED

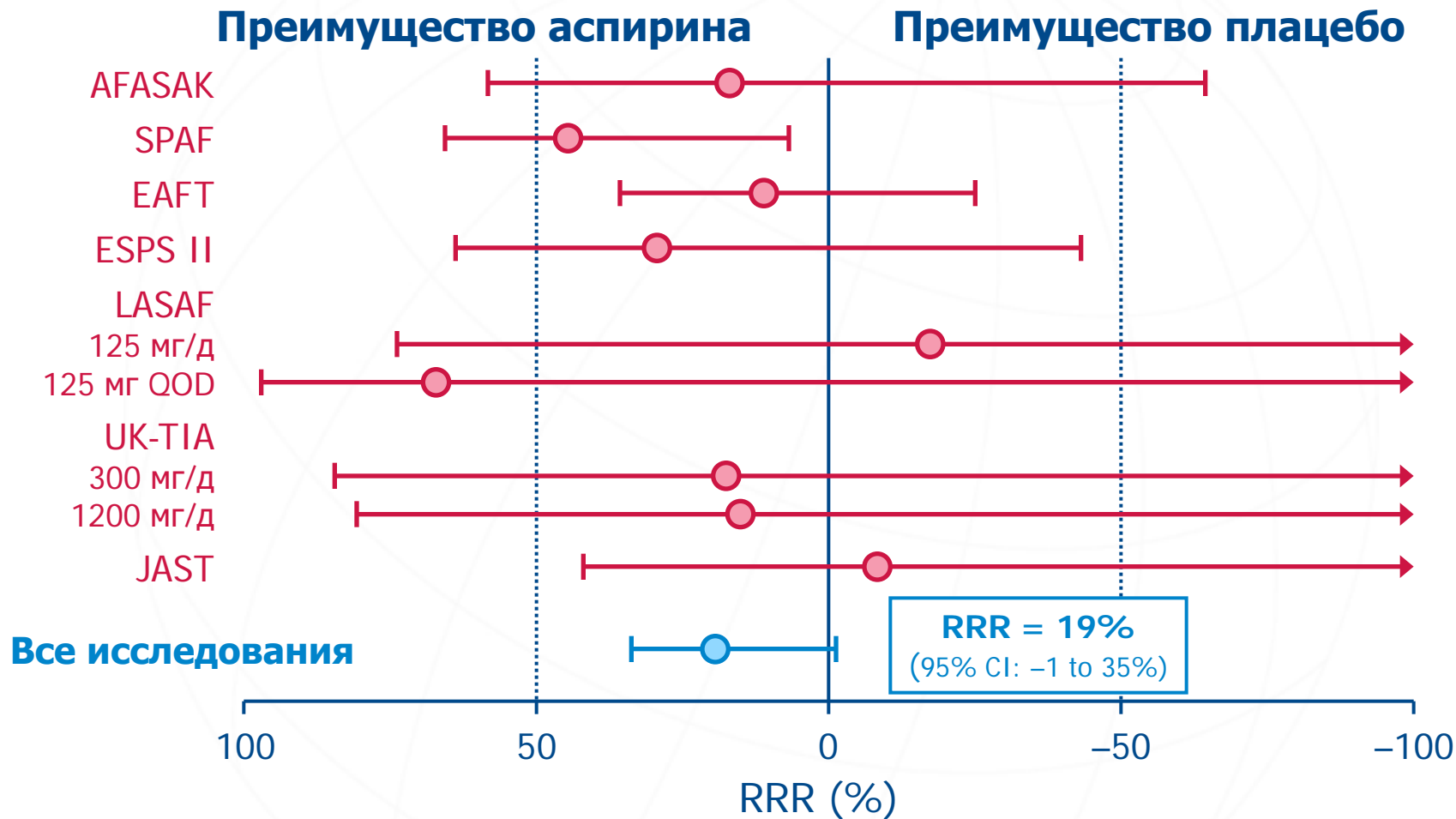
HAS-BLED критерии	Балл
<b>H</b> ypertension (АГ – 160/100 мм рт.ст.)	1
<b>A</b> bnormal renal or liver function (нарушение функции почек или печени, по 1 баллу за каждый пункт)	1 или 2
<b>S</b> troke (инсульт)	1
<b>B</b> leeding (активное кровотечение)	1
<b>L</b> abile INRs (лабильное МНО)	1
<b>E</b> lderly (Пожилой возраст >65 лет)	1
<b>D</b> rugs or alcohol (сопутствующий прием лекарств, которые увеличивают риск кровотечения, или алкоголя, по 1 баллу за каждый пункт)	1 или 2

HAS-BLED общий балл	Пациенты	Кол-во кровотечений	Частота кровотечений на 100 пациентов в год*
0	798	9	1.13
1	1286	13	1.02
2	744	14	1.88
3	187	7	3.74
4	46	4	8.70
5	8	1	12.5
6	2	0	0.0
7	0	–	–
8	0	–	–
9	0	–	–

\*P = 0.007

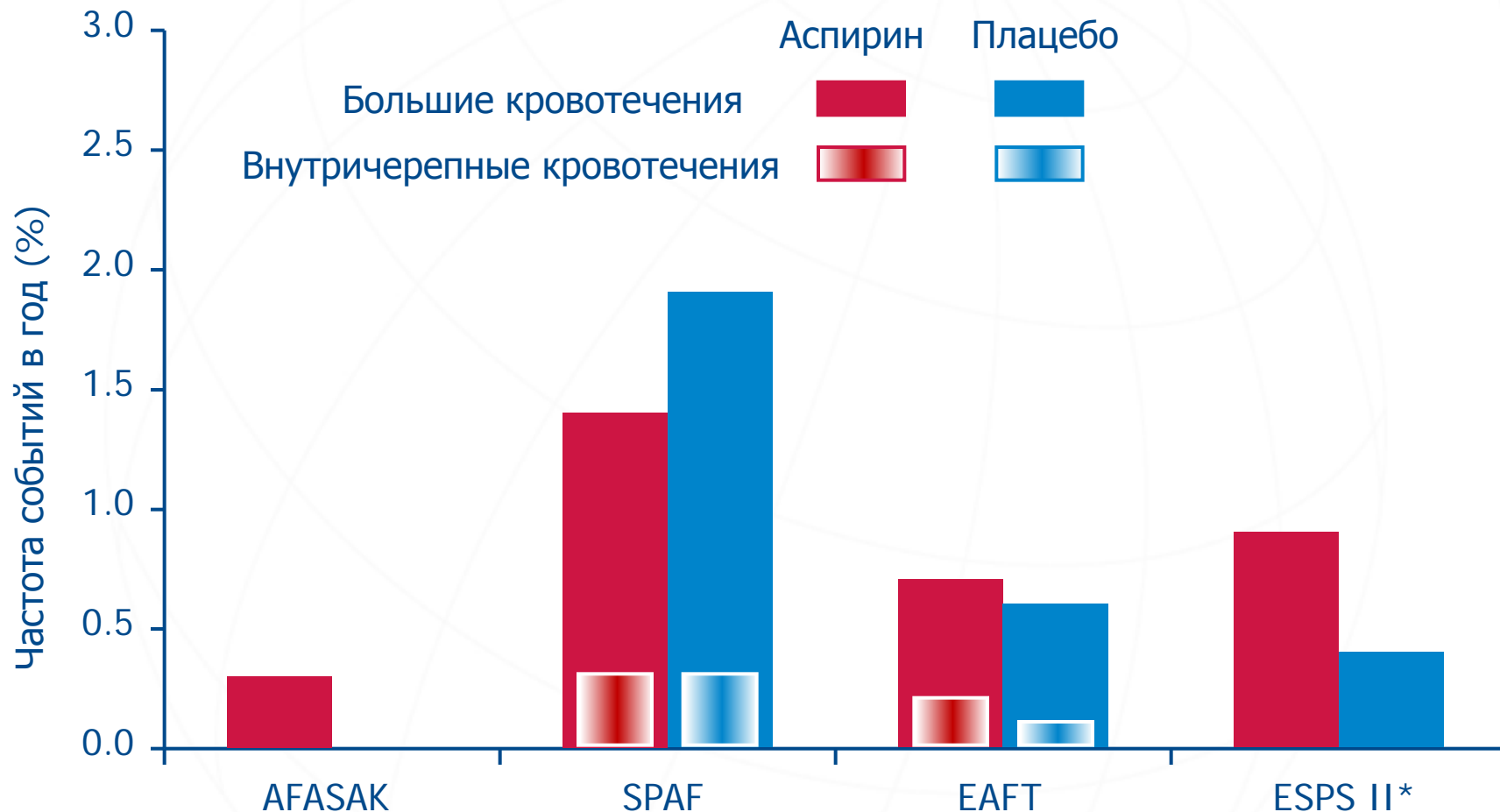
МНО = международное нормализованное отношение; АГ = артериальная гипертензия

# Ограниченная эффективность аспирина в отношении снижения риска инсульта при ФП



RRR = снижение относительного риска всех инсультов (ишемический и геморрагический), только для ишемического инсульта RRR составило 21% (95% CI: от -1 до 38%); QOD = каждый последующий день  
Hart RG et al. Ann Intern Med 2007;146:857-67

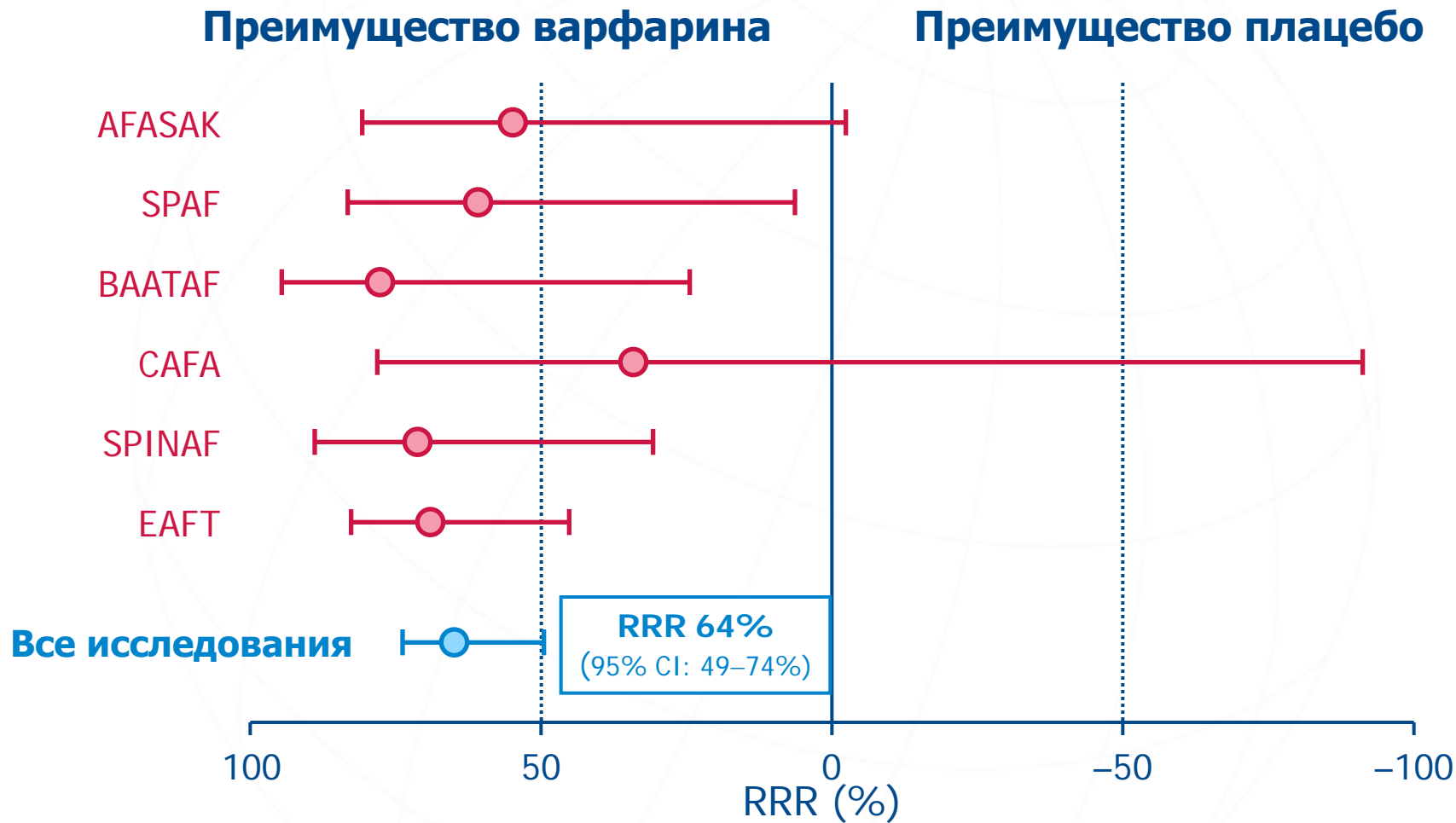
# Риск развития кровотечений на фоне аспирина по сравнению с плацебо



Большие кровотечения = потребовали трансфузий или госпитализации или локализованы в анатомически критичных областях (например, внутричерепные, периспинальные); не получено статистически достоверной разницы между исследованиями; \*Отсутствуют данные по внутричерепным кровотечениям в исследовании ESPS II



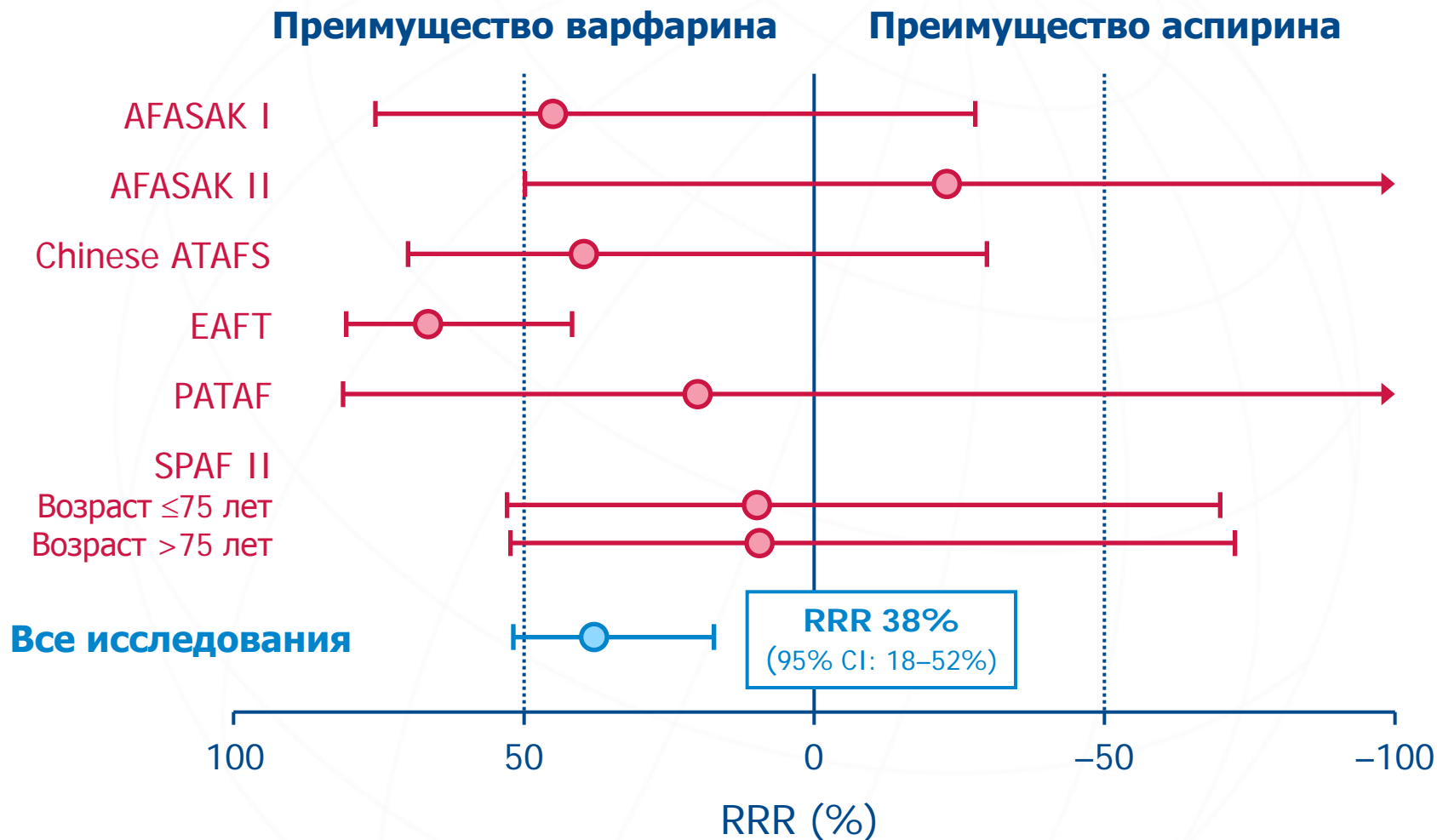
# Варфарин снижает риск инсульта у пациентов с ФП



RRR = снижение относительного риска всех инсультов (ишемический и геморрагический), только для ишемического инсульта RRR составило 67% (95% CI: 54-77%)

Hart RG et al. Ann Intern Med 2007;146:857-67

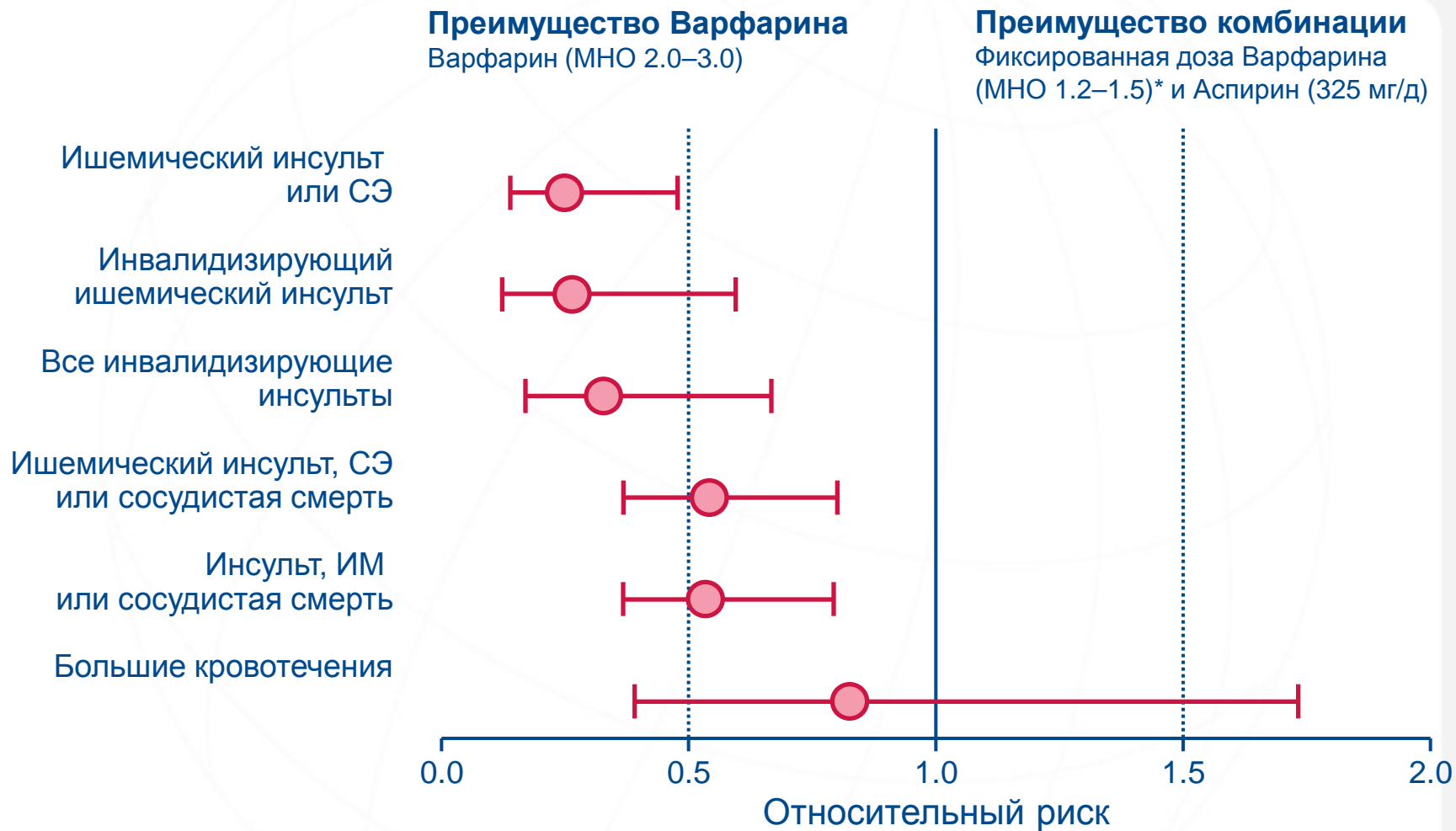
# Варфарин в сравнении с аспирином для профилактики инсульта при ФП



RRR = относительное снижения риска для всех типов инсультов (ишемический и геморрагический)

Hart RG et al. Ann Intern Med 2007;146:857-67

# Исследование SPAF III: терапия варфарином по сравнению с комбинацией низкой дозы варфарина и аспирина



\*Подбор дозы Варфарина производился в диапазоне от 0.5 до 3.0 мг/день до достижения МНО 1.2–1.5 в начале лечения и поддержания до конца исследования.

Относительный риск = 95% ДИ; ИМ = инфаркт миокарда; СЭ = системные эмболии.

SPAF Investigators. Lancet 1996;348:633–8

# Ограничения применения антитромбоцитарных препаратов для профилактики инсульта при ФП

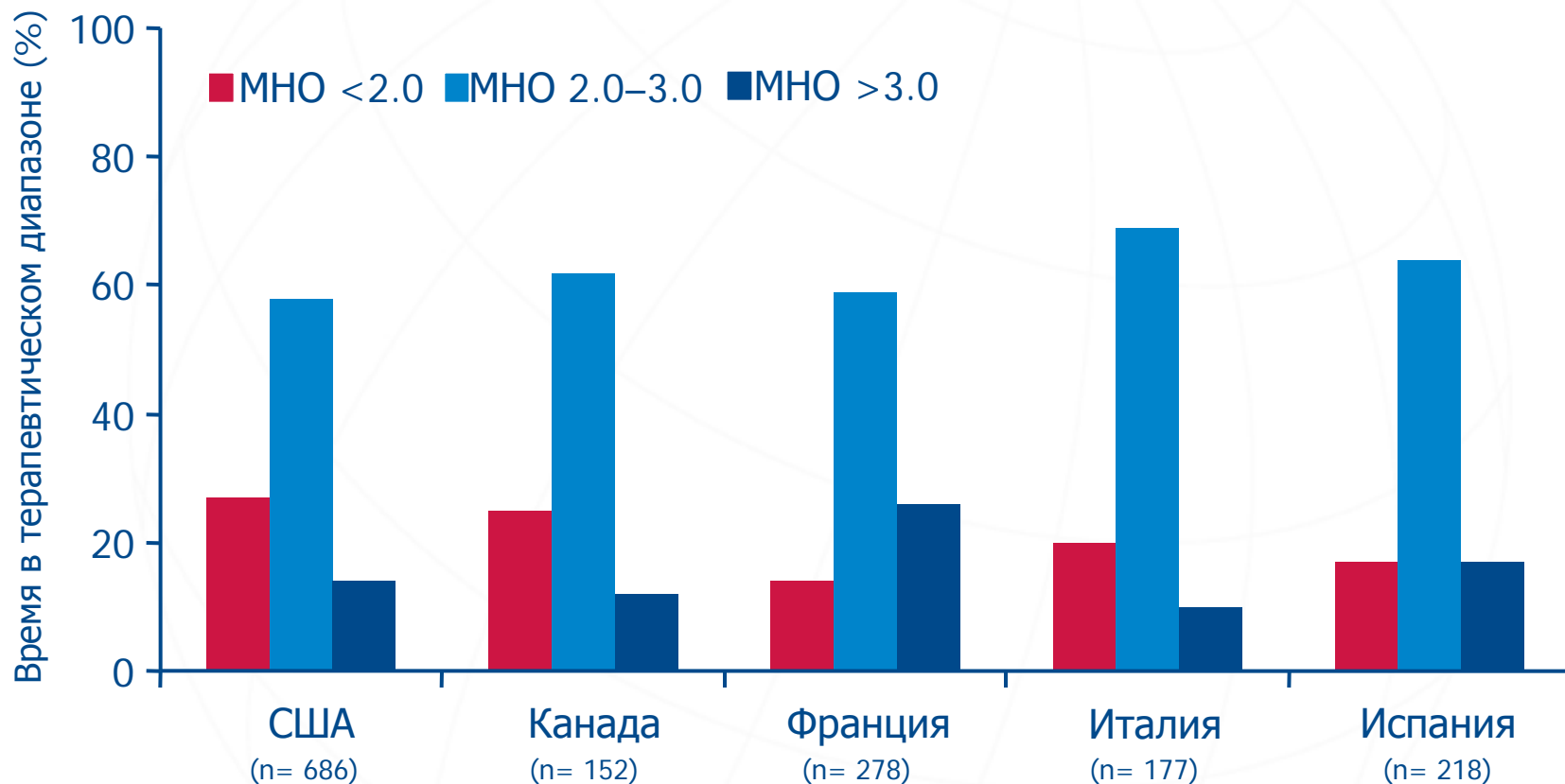
- Получая классическую антитромбоцитарную терапию, **большинство пациентов с ФП не получают адекватную профилактику ТЭО**
- АВК – имеют превосходящую эффективность, но неудобны в применении:<sup>1,2</sup>
  - Узкое терапевтическое окно
  - Вариабельная и непредсказуемая ФК/ФД
  - Широкий диапазон лекарственных и пищевых взаимодействий
  - Необходимость регулярного мониторинга антикоагулянтной активности и подбора дозы
  - Медленное начало и окончание действия

ФК/ФД = фармакокинетика / фармакодинамика; АВК = антагонисты витамина К; ТЭО = тромбоемболические осложнения

1. Turpie AG. Eur Heart J 2008;29:155–65;

2. Khoo CW et al. Int J Clin Pract 2009;63:630–41

# Показатель МНО на фоне терапии АВК часто находится вне терапевтического диапазона



МНО = международное нормализованное отношение  
Ansell J et al. J Thromb Thrombolysis 2007;23:83–91

# Требования к новым пероральным антикоагулянтам

---

Не меньшая эффективность по сравнению с варфарином

Предсказуемый ответ

Широкий терапевтический диапазон

Низкая частота и тяжесть нежелательных явлений

Фиксированная пероральная дозировка

Отсутствие необходимости регулярного мониторинга антикоагулянтной активности

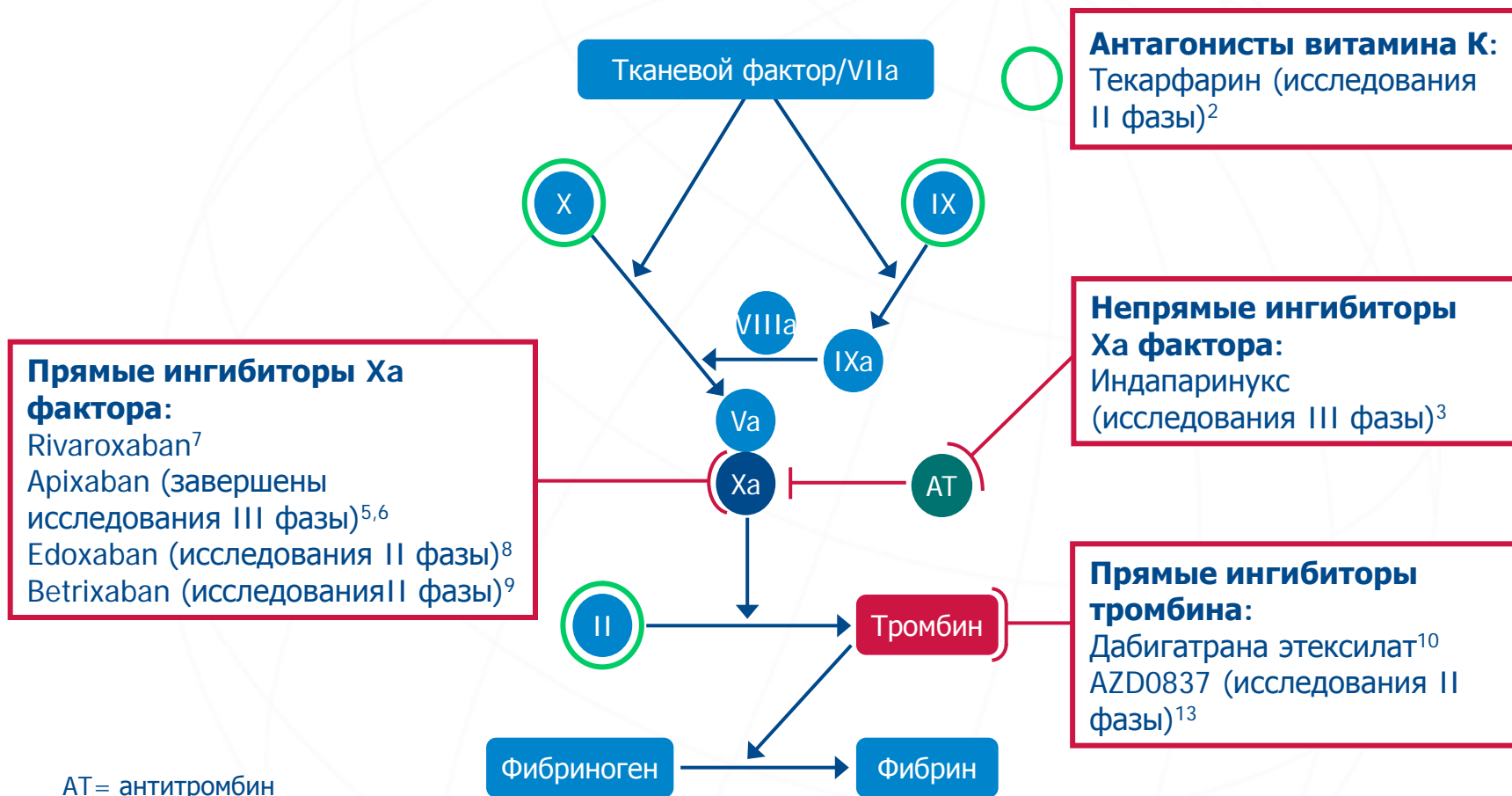
Низкий потенциал лекарственного и пищевого взаимодействия

Быстрое начало и окончание действия

Экономическое преимущество

---

# Мишени для новых антикоагулянтов<sup>1</sup>



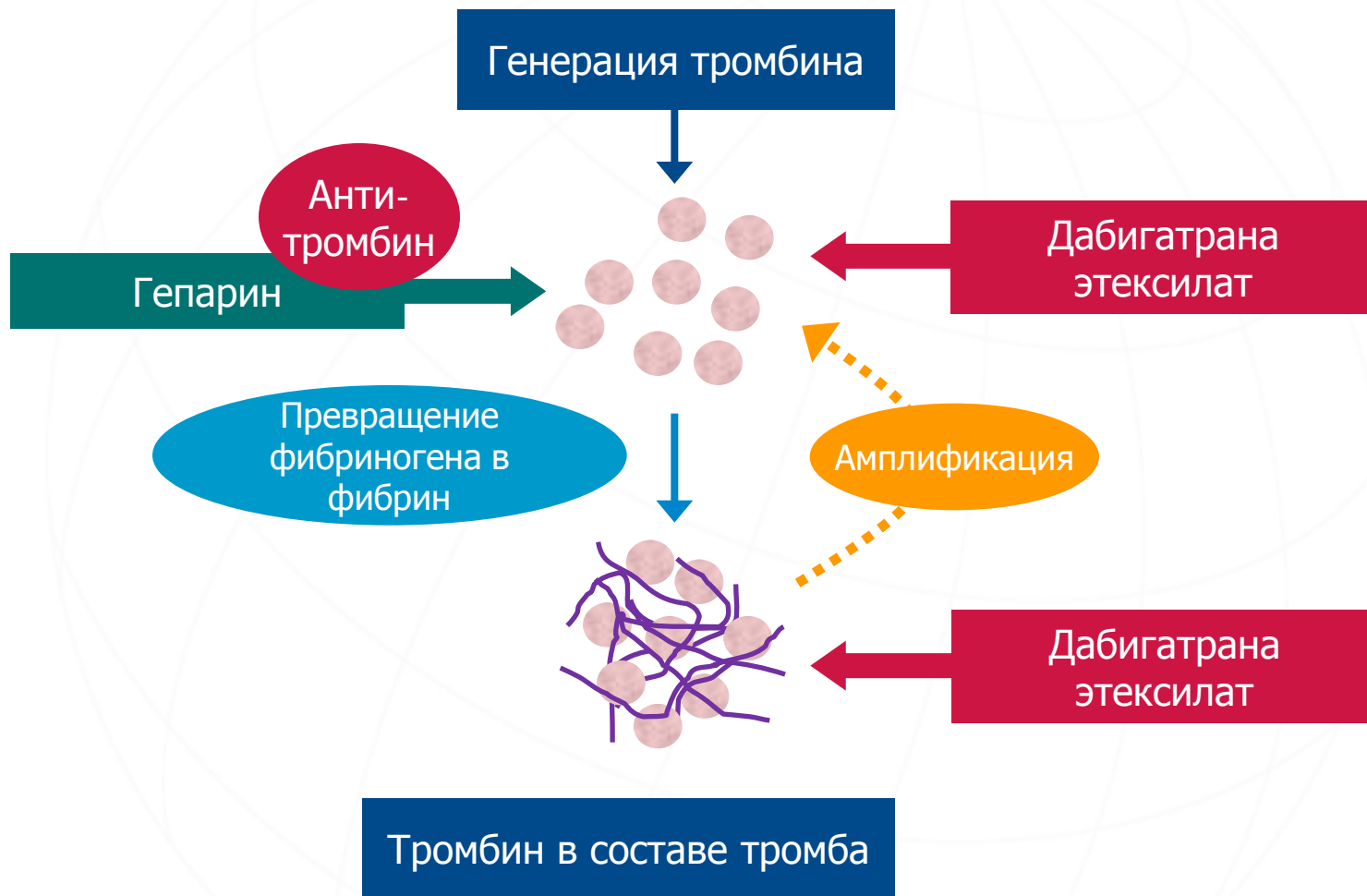
1. Adapted from Turpie AG. Eur Heart J 2008;29:155–65; 2. Ellis DJ et al. Circulation 2009;120:1029–35; 3. Bousser MG et al. Lancet 2008;371:315–21; 4. NCT00580216; available at [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov); accessed March 2012; 5. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2011;364:806–17; 6. Granger CB et al. N Engl J Med 2011;365:981–92; 7. Patel MR et al. N Engl J Med 2011;365:883–91; 8. NCT00781391; available at [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov); accessed March 2012; 9. NCT00742859; available at [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov); accessed March 2012; 10. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139–51; 11. Olsson SB et al. Lancet 2003;362:1691–8; 12. Albers GW et al. JAMA 2005;293:690–8; 13. Lip GY et al. Eur Heart J 2009;30:2897–907

# Тромбин – центральное звено каскада коагуляции

- Тромбин является важной мишенью для реализации антикоагулянтного эффекта\*
  - Преобразует растворимые фибриноген в фибрин (основной этап формирования тромба)
  - Активирует фактор XIII
  - Запускает дополнительную генерацию тромбина
  - Стимулирует ингибиторы тканевого активатора фибринолиза (ТАФИ)
  - Единичные стимулы активации тромбоцитов



Дабигатрана этексилат – прямой ингибитор тромбина, блокирует как свободный тромбин, так и тромбин в составе тромба





# Дабигатрана этексилат имеет ключевые преимущества для эффективной профилактики инсульта при ФП

---

Двукратный прием<sup>1</sup>

Предсказуемый и стойкий фармакокинетический профиль препарата<sup>2,3</sup>

Быстрое начало и окончание действия<sup>3,4</sup>

Не требуется рутинный мониторинг<sup>4</sup>

Низкий потенциал лекарственного и пищевого взаимодействия<sup>1,5</sup>

Метаболизм препарата не связан с ферментами системы CYP450 и не влияет на метаболизм препаратов, которые взаимодействуют с системой цитохрома<sup>1,5</sup>

Дозирование препарата не зависит от времени приема пищи, диетических особенностей состава пищи<sup>6</sup>

---

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Прадакса®. ЛП 000872-181011;

2. Stangier J et al. Clin Pharmacokinet 2008;28:47–59; 3. Stangier J Clin Pharmacokinet 2008;47:285–95;

4. Stangier J et al. Br J Pharmacol 2007;64:292–303; 5. Blech S et al. Drug Metab Dispos 2008;36:386–99;

6. Stangier J et al. J Clin Pharmacol 2005;45:555–63

# Исследование RE-LY<sup>®</sup>: дизайн



- Первичная цель: показать не меньшую эффективность дабигатрана по сравнению с варфарином
- Минимальный период наблюдения составил – 1 год, максимальный – 3 года, медиана наблюдения – 2 года

\*Тяжелые поражения клапанов сердца; инсульт  $\leq 14$  или тяжелый/геморрагический инсульт  $\leq 6$  месяцев до скрининга, повышенный риск развития кровотечений, клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин, заболевания печени в активной фазе, беременность, возраст моложе 18 лет

BID = два раза в день; МНО = международное нормализованное отношение

Ezekowitz MD et al. Am Heart J 2009;157:805–10; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139–5

# Рекомендации по профилактике ТЭО у больных с фибрилляцией предсердий – общие положения (2)

Рекомендации	Класс	Уровень
Пациентам с количеством баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 0 (т.е., возраст <65 лет и изолированная ФП), что соответствует низкому риску, с отсутствием других факторов риска, анти тромботическая терапия не рекомендуется	I	B
Пациентам с количеством баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥2 рекомендуется терапия ОАК при отсутствии противопоказаний: <ul style="list-style-type: none"><li>• антагонист витамина К (варфарин) в подобранной дозе (МНО 2-3); или</li><li>• прямой ингибитор тромбина (<b>дабигатран</b>);</li><li>• или пероральный ингибитор фактора Ха (например, ривароксабан или апиксабан)</li></ul>	I	A
	I	A

ОАК = пероральные антикоагулянты

# Рекомендации по профилактике ТЭО у больных с фибрилляцией предсердий – общие положения (3)

Рекомендации	Класс	Уровень
Пациентам с количеством баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 1 на основании оценки риска кровотечения и предпочтений пациента следует рассмотреть использование ОАК: <ul style="list-style-type: none"><li>• антагонист витамина К (варфарин) в подобранной дозе (МНО 2-3); или</li><li>• прямой ингибитор тромбина (<b>дабигатран</b>);</li></ul>	IIa	A
<ul style="list-style-type: none"><li>• или пероральный ингибитор фактора Ха (например, ривароксабан или апиксабан)</li></ul>	IIa	A

ОАК = пероральные антикоагулянты

Диагностика и лечение фибрилляции предсердий, Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012

# Рекомендации по профилактике ТЭО у больных с ФП: новые пероральные антикоагулянты (1)

## Рекомендации

## Класс Уровень

Если пациенту с ФП рекомендуется прием ОАК, но АВК в подобранной дозе (МНО 2-3) нельзя использовать из-за трудностей поддержания терапевтического уровня антикоагуляции, побочных эффектов АВК или невозможности контролировать МНО, рекомендуется один из НОАК:

- прямой ингибитор тромбина (**дабигатран**);
- или пероральный ингибитор фактора Ха (например, ривароксабан, апиксабан)

I	B
I	B

АВК = антагонисты витамина К; ОАК = пероральные антикоагулянты; НОАК = новые пероральные антикоагулянты

Диагностика и лечение фибрилляции предсердий, Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012

# Рекомендации по профилактике ТЭО у больных с ФП: новые пероральные антикоагулянты (2)

Рекомендации	Класс	Уровень
<p>В случаях, когда используется дабигатран, у большинства больных доза 150 мг 2 раза в сутки предпочтительнее дозы 110 мг 2 раза в сутки. Доза 110 мг 2 раза в сутки рекомендуется в следующих ситуациях:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• пожилые пациенты, возраст <math>\geq 80</math> лет;</li><li>• одновременный прием препаратов, вступающих в лекарственное взаимодействие (например, верапамила, амиодарона);</li><li>• высокий риск кровотечения (количество баллов по шкале HAS-BLED <math>\geq 3</math>);</li><li>• умеренная почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-49 мл/мин)</li></ul>	IIa	B

Инструкция по медицинскому применению препарата Прадакса®. ЛП 000872-181011

Диагностика и лечение фибрилляции предсердий, Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012



# Рекомендации по профилактике ТЭО у больных с ФП: новые пероральные антикоагулянты (3)

Рекомендации	Класс	Уровень
При назначении любого НОАК рекомендуется <b>исходная оценка функции почек</b> (по величине КК). В дальнейшем КК на фоне терапии НОАК следует определять ежегодно, а у пациентов с умеренной почечной недостаточностью 2-3 раза в год.	IIa	B
НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) не рекомендуются у больных с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин).	III	A

КК = клиренс креатинина; НОАК = новые пероральные антикоагулянты

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Прадакса®. ЛП 000872-181011.
2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий, Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012.

# Рекомендации по профилактике ТЭО у больных с ФП: профилактика повторного инсульта

Поскольку дабигатран в дозе 150 мг 2 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 ишемического инсульта в сравнении с варфарином),

врач может рассмотреть возможность перевода пациента на **дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки.**

# Выводы

- В ходе дополнительного лечения в течение 2,3 лет по завершении исследования RE-LY<sup>®</sup> (средний период наблюдения в общем составил 4,3 года) была продемонстрирована низкая частота инсультов и крупных кровотечений на дабигатране, сопоставимая с данными исследования RE-LY<sup>®</sup>
- Дабигатран 150 мг vs дабигатран 110 мг
  - На обеих дозах фиксировалась низкая частота геморрагических инсультов на протяжении более 4 лет наблюдения
  - На дабигатране в дозе 150 мг x 2 раза была отмечена более низкая частота ишемических инсультов, но большая частота крупных кровотечений
  - Смертность на обеих дозах препарата была сопоставимой

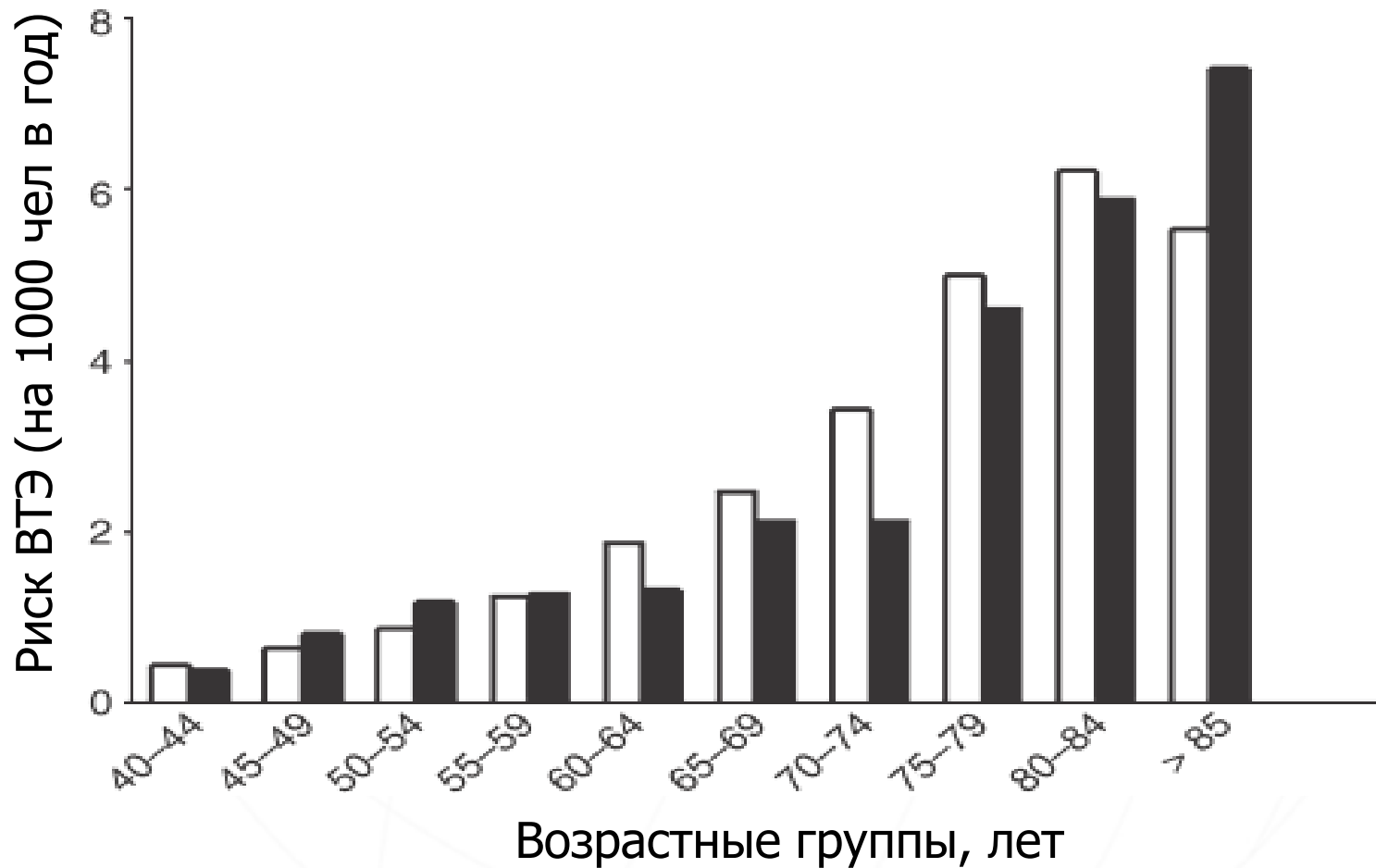
# Выводы

- В ходе дополнительного лечения в течение 2,3 лет по завершении исследования RE-LY<sup>®</sup> (средний период наблюдения в общем составил 4,3 года) была продемонстрирована низкая частота инсультов и крупных кровотечений на дабигатране, сопоставимая с данными исследования RE-LY<sup>®</sup>

Дабигатран – единственный новый пероральный антикоагулянт с долгосрочным периодом наблюдения по данному показанию

- Дабигатран 150 мг vs дабигатран 110 мг
  - На обеих дозах фиксировалась низкая частота геморрагических инсультов на протяжении более 4 лет наблюдения
  - На дабигатране в дозе 150 мг x 2 раза была отмечена более низкая частота ишемических инсультов, но большая частота крупных кровотечений
  - Смертность на обеих дозах препарата была сопоставимой

# Возраст – значимый фактор риска ВТЭ



- ❑ Примерно у 10% больных ТЭЛА развивается молниеносно и приводит к гибели в течение часа после появления первых симптомов
- ❑ Смертность при ТЭЛА 10-15%, *среди ССЗ третье место после инфарктов миокарда и инсультов*
- ❑ В течение месяца смертность при ТЭЛА 12%, ТГВ – 6%
- ❑ Большинство фатальных случаев остаются нераспознанными и диагностируются только на аутопсии: распространенность ТЭЛА у умерших в больницах 12-15%

# Стандартная схема лечения ВТЭ

Первоначальное  
лечение

5 - 7 дней

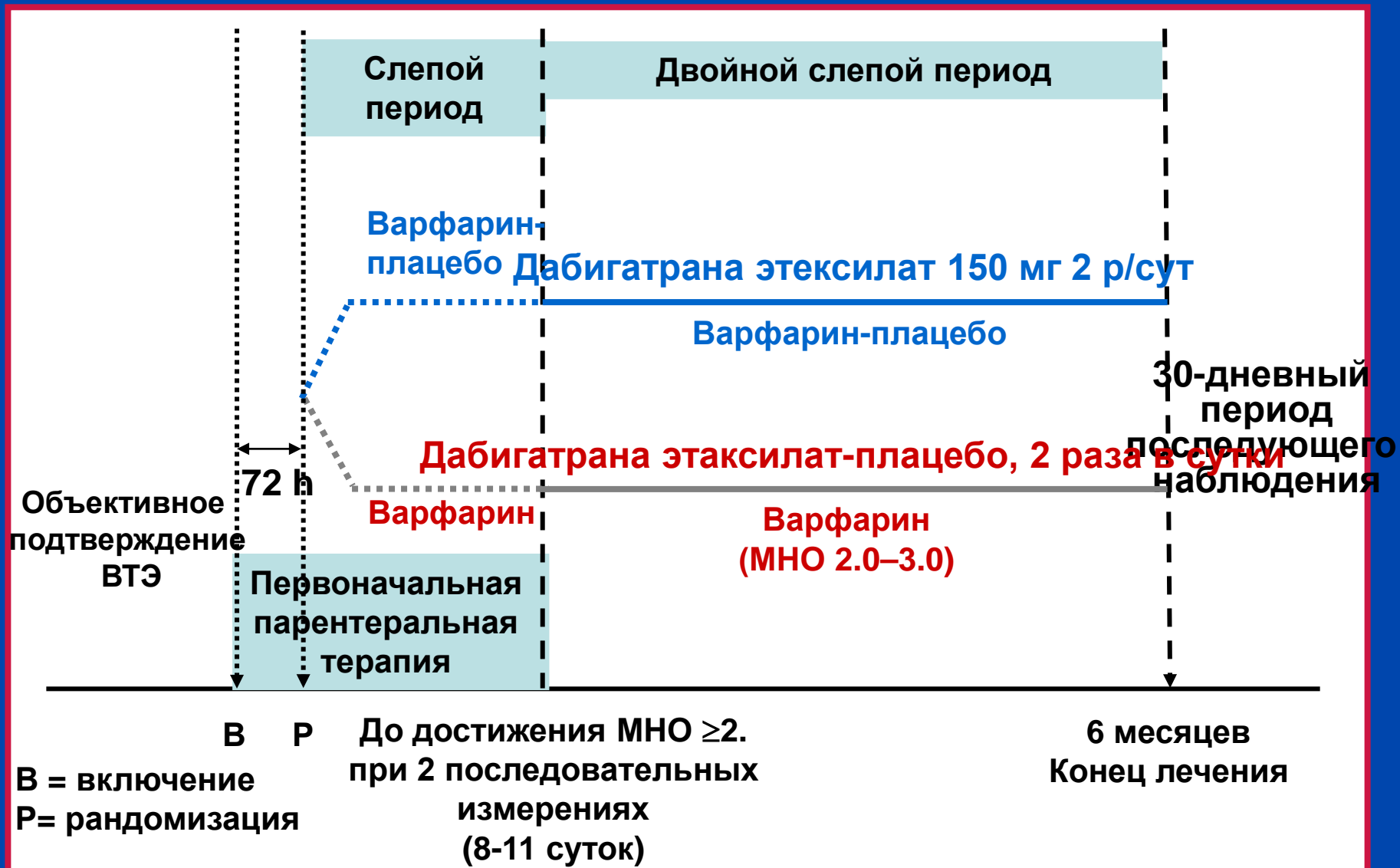
НМГ или Фондапаринукс или НФГ

Продленное лечение

≥ 3 мес

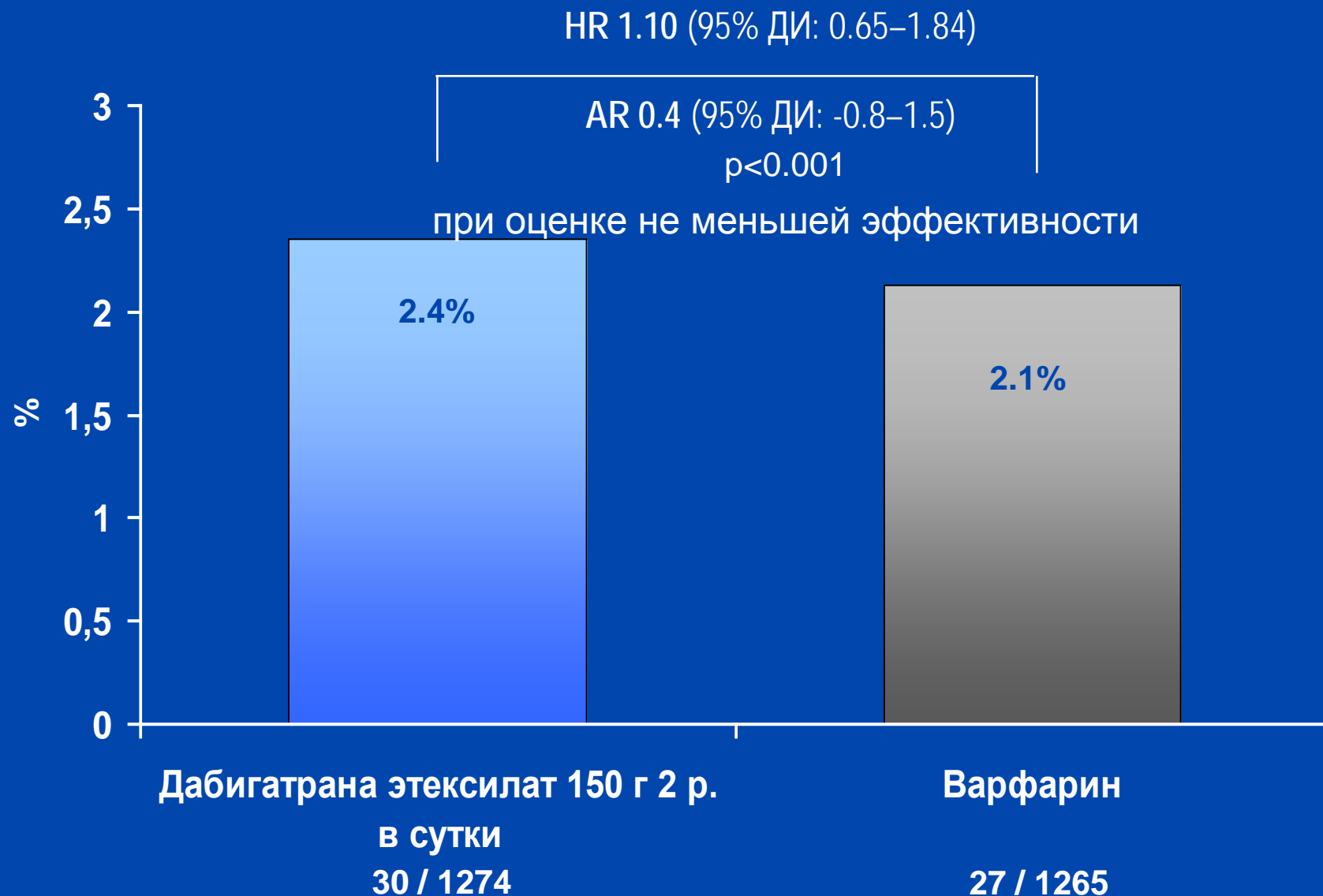
Антагонисты вит. К (МНО 2.0 - 3.0),  
начиная с 1-2 дня лечения

# План исследования RE-COVER™

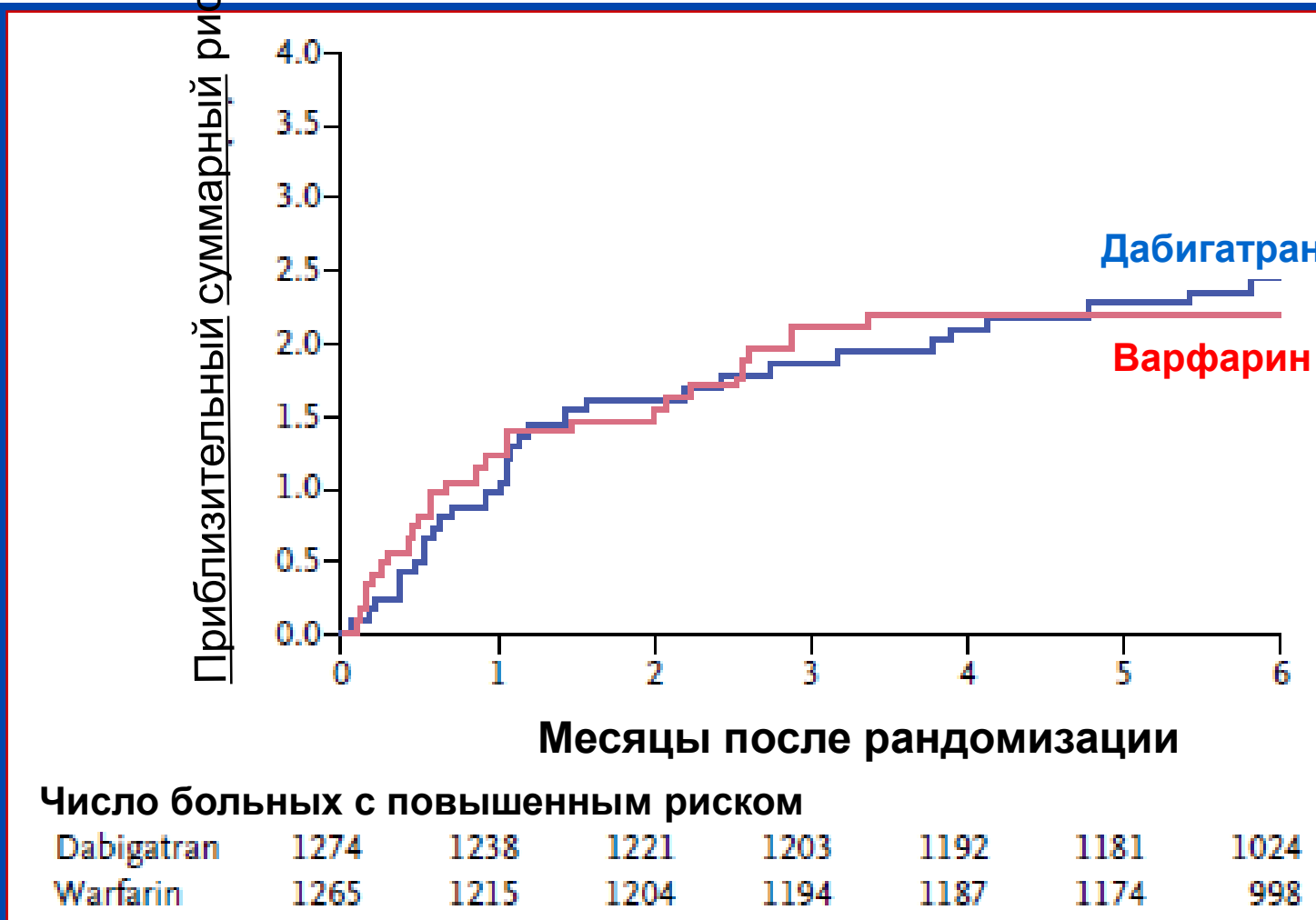




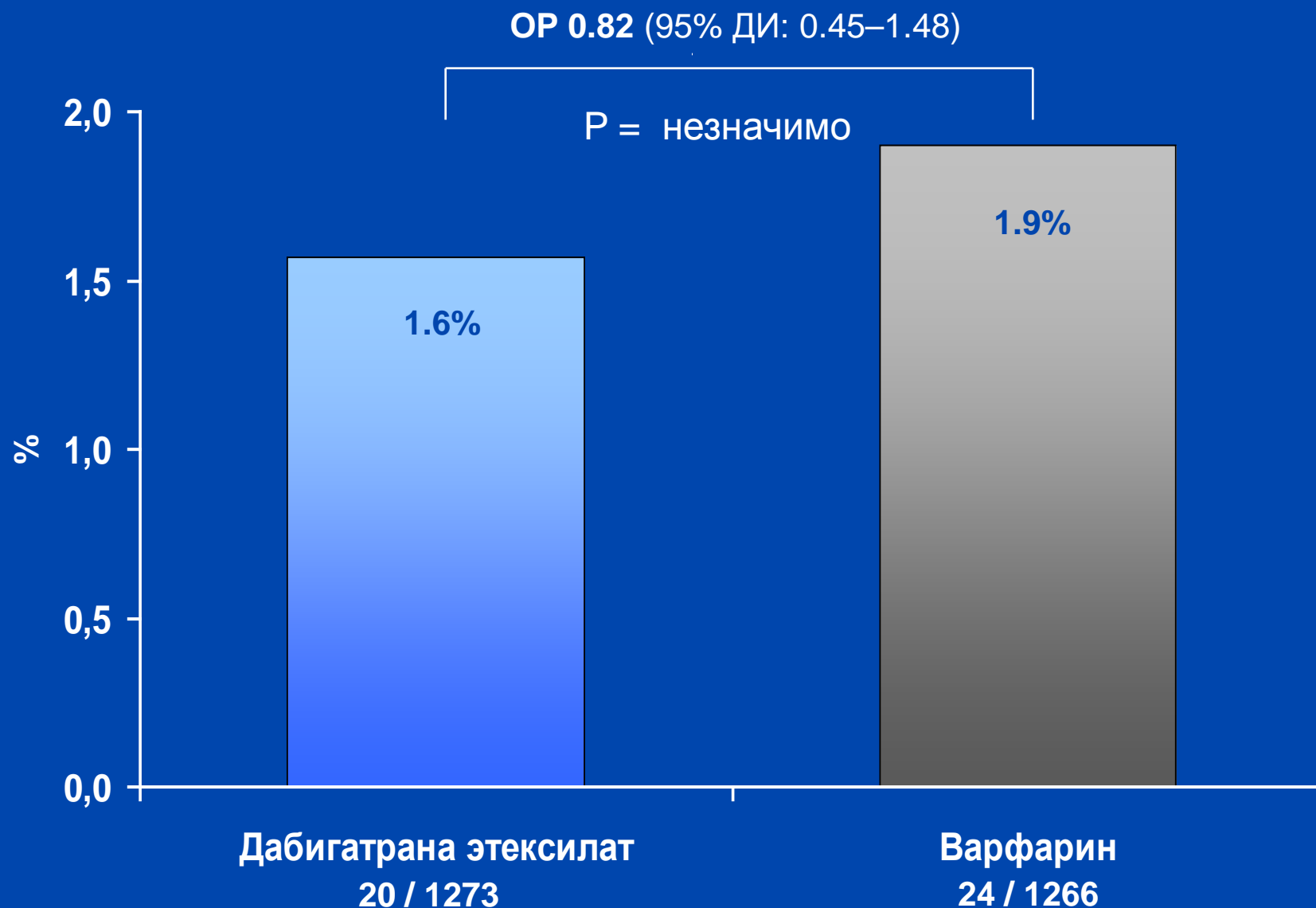
# Дабигатран показал эквивалентную эффективность в профилактике повторных ВТЭ и случаев смерти, связанных с ВТЭ



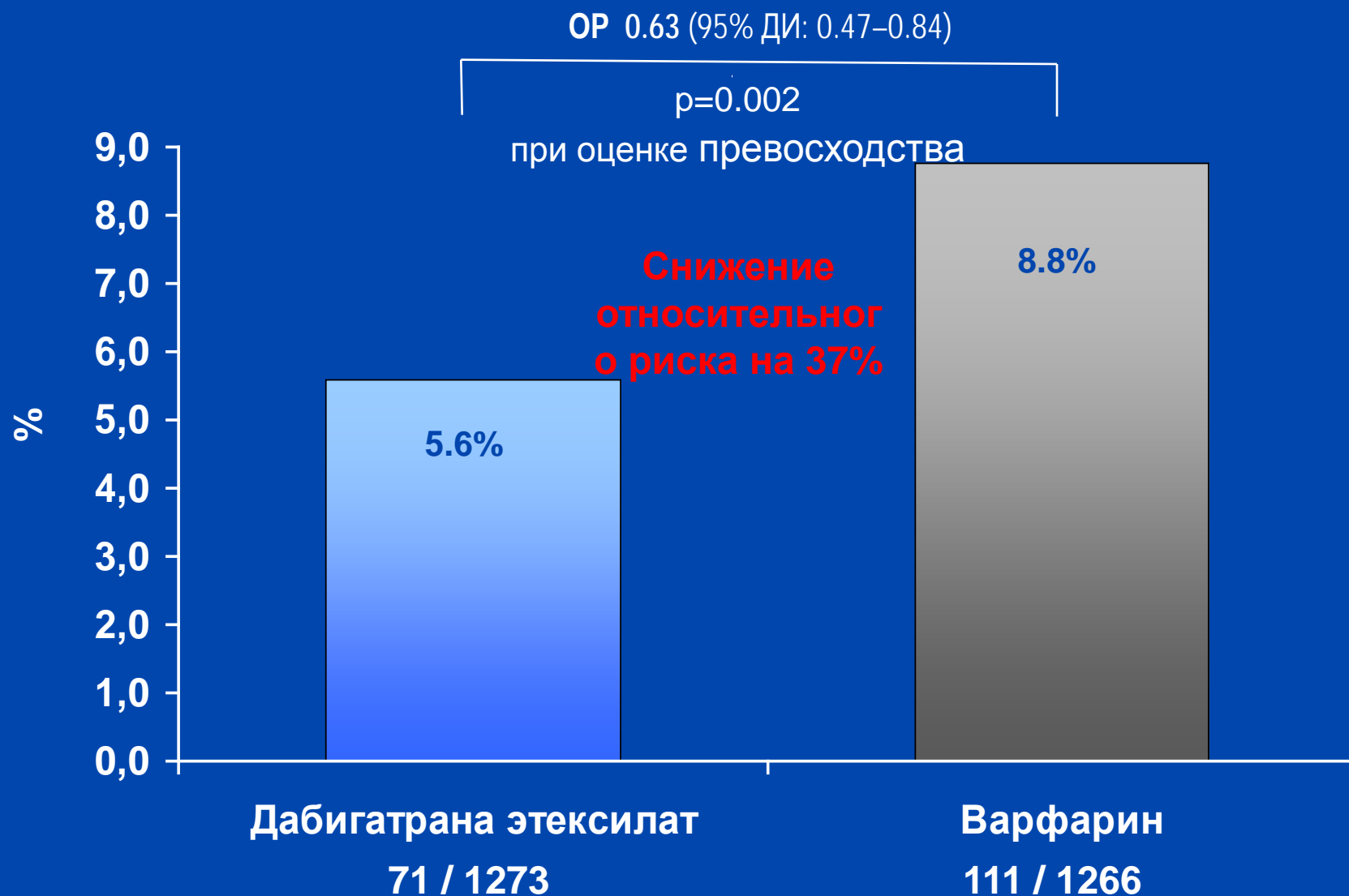
# Суммарный риск повторных ВТЭ и смертельных исходов, связанных с ВТЭ



Дабигатран показал эффективность, эквивалентную варфарину, в профилактике повторных ВТЭ и случаев ВТЭ с летальным исходом ( $P < 0.001$  для отношения рисков и различия рисков)



# Значительное снижение частоты больших / клинически значимых кровотечений



	Дабигатран n = 1273	Варфарин n = 1266
<b>Кровотечение с летальным исходом</b>	1	1
<b>Локализация</b>	1	9
<b>Внутричерепное</b>	0	3
<b>Гемартроз</b>	1	5
<b>Кровохарканье</b>	0	1

- **Эффективность дабигатрана этексилата сопоставима с эффективностью варфарина**
- **Частота развившихся на фоне дабигатрана этексилата кровотечений сопоставима или ниже таковой при лечении варфарином:**
  - **Сопоставимая частота больших кровотечений**
  - **Значимое снижение частоты больших или клинически значимых кровотечений**
  - **Значимое уменьшение частоты любых кровотечений**
- **Дабигатрана этексилат является удобным в использовании пероральным препаратом для лечения острых ВТЭ с фиксированным режимом дозирования. При этом заболевании препарат является потенциальной альтернативой варфарину**

## FDA (Mini-Sentinel Analysis)

- частота желудочно-кишечных и внутричерепных кровотечений на фоне дабигатрана не выше, чем на фоне варфарина
- дабигатран имеет высокий профиль безопасности при соблюдении всех правил его применения

SouthworthMR, Reichman ME and Unger EF. Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding. *N Engl J M* March 13, 2013 DOI: 10.1056/NEJMp1302834

# Датское когортное исследование

- Частота инсультов/системных тромбоэмболий и больших кровотечений на дабигатране (обеих дозах) и варфарине не отличалась.
- Смертность, внутричерепные кровотечения, тромбоэмболия легочной артерии и инфаркты миокарда были реже на фоне лечения дабигатраном в сравнении с варфарином (период наблюдения 12,6-15,2 мес.)

Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am CollCardiol.* 2013 Jun 4;61(22): 2264-73.





## **Изменение ориентиров:**

**к новым пероральным антикоагулянтам**  
**дабигатран – первый новый**  
**антикоагулянт с самым обширным**  
**опытом применения**  
**( более 2 млн пациентов)**  
**с широкими показаниями:**  
**профилактика кардиоэмболического**  
**инсульта, первичная профилактика ВТЭ**  
**при ортопедических операциях, лечение**  
**и вторичная профилактика ВТЭ**