

**ДАБИГАТРАН: КАК ВЫБРАТЬ ОПТИМАЛЬНУЮ ДОЗУ В РЕАЛЬНОЙ
КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ?***Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

Рассматриваются критерии выбора оптимальной дозы дабигатрана для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, антитромботическая терапия, непрямые антикоагулянты, варфарин, дабигатран

Criteria of selection of an optimal dose of Dabigartan for preventing thromboembolism in patients with atrial fibrillation are considered.

Key words: atrial fibrillation, thromboembolic complications, antithrombotic therapy, indirect anticoagulants, Warfarin, Dabigartan.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых часто встречающихся нарушений ритма сердца. Её распространенность значительно увеличивается с возрастом, достигая 8-10% у лиц, старше 70 лет [1]. Не являясь сама по себе (кроме редких исключений) аритмией, непосредственно угрожающей жизни пациента, ФП повышает смертность и инвалидизирует больных за счет сопряженных с ней осложнений, таких, как сердечная недостаточность и тромбоэмболии. Из тромбоэмболических осложнений (ТЭО) наибольшее значение имеет ишемический инсульт, приводящий во многих случаях к стойкой утрате трудоспособности и способности к самообслуживанию, а зачастую и к смерти пациента. По данным многочисленных исследований ФП существенно (до 7 раз) повышает риск развития инсульта. У пациентов с ФП до 75% инсультов имеют кардиоэмболическое происхождение, а в старшей возрастной группе по некоторым данным 40% всех инсультов обусловлено ФП [2, 3, 4].

Эффективным средством предотвращения развития тромбоза левого предсердия и его ушка и связанных с этим ТЭО до недавнего времени служили лишь антагонисты витамина К (АВК), наиболее используемым из которых в нашей стране был варфарин. Применение ацетилсалициловой кислоты для этих целей, как в виде монотерапии [5, 6], так и в сочетании ее с клопидогрелем было недостаточно эффективным [7].

Варфарин, являясь весьма эффективным средством предупреждения ТЭО у пациентов с ФП, имеет ряд существенных недостатков, ограничивающих его широкое практическое применение. На величину эффективной дозы варфарина влияют многие факторы: особенности диеты, раса, сопутствующая лекарственная терапия (статины, амиодарон, противогрибковые и противомикробные препараты), заболевания печени и почек. Кроме того, чувствительность к варфарину сильно зависит от генетических особенностей пациента, в частности, от носительства полиморфизмов генов, кодирующих цитохром P450 и витамин-К-эпоксид редуктазу. В силу вариабельной фармакокинетики и фармакодинамики эффективная и безопасная терапия варфарином и другими АВК возможна только при тща-

тельном контроле степени антикоагуляции с помощью определения уровня международного нормализованного отношения (МНО). Диапазон МНО в котором действие варфарина наиболее эффективно и безопасно достаточно узок и поддержание нужного уровня антикоагуляции является, зачастую, непростой задачей [8].

Сложности, возникающие при терапии варфарином, приводят к тому, что адекватная антитромботическая терапия назначается далеко не всем, нуждающимся в ней пациентам. По данным различных регистров оптимальную антитромботическую терапию получают лишь около 60% пациентов, а в нашей стране этот показатель еще ниже [9, 10, 11].

Реальные надежды на появление эффективного и удобного антитромботического препарата возникли у врачей в 2009 году, когда были опубликованы результаты исследования RE-LY, включившем более 18000 больных. В этом исследовании сравнивалась эффективность и безопасность контролируемой антитромботической терапии варфарином и ингибитором тромбина дабигатраном у пациентов с ФП, имеющими факторы риска развития инсульта.

Дабигатран является селективным конкурентным прямым ингибитором тромбина обратимого действия и назначается перорально в виде пролекарства дабигатрана этексилата, которое после всасывания быстро превращается под действием эстераз плазмы в активный дабигатран. Дабигатран связывается с активным сайтом молекулы тромбина гидрофобными связями, благодаря чему становится невозможным превращение фибриногена в фибрин, т.е. блокируется заключительный этап каскада коагуляции и образования тромба. Антитромботический эффект дабигатрана носит линейный дозозависимый и обратимый характер, что позволяет использовать препарат в фиксированной дозе на всем протяжении лечения и исключает потребность в рутинном лабораторном контроле терапии, что выгодно отличает его от варфарина и других АВК [12, 13].

В целом, результаты исследования RE-LY показали, что дабигатран в дозе 150 мг дважды в сутки превосходил варфарин в профилактике инсультов и

системных эмболий у пациентов с ФП, при этом риск развития кровотечений при использовании обоих препаратов оказался идентичным. Дабигатран в дозе 110 мг дважды в сутки был сопоставим по эффективности с варфарином, однако вызывал меньшее число геморрагических осложнений [12].

В конце 2010 г. был опубликован мета-анализ, сравнивающий дабигатран как с плацебо, так и с антитромботическими препаратами [14]. По данным этого непрямого сравнения дабигатран в любой дозировке был достоверно эффективнее плацебо в отношении снижения риска инсульта и системных эмболий и снижения смертности и не влиял на частоту возникновения инфарктов миокарда. При этом риск развития кровотечений, как экстра-, так и интракраниальных достоверно не различался.

При непрямом сравнении с АСК, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки был ожидаемо эффективнее в отношении предупреждения инсульта при сопоставимом риске развития кровотечений. Интересно отметить, что такая же картина была и при сравнении дабигатрана с комбинацией АСК+клопидогрел, причем в отношении внутричерепных кровоизлияний наблюдалось явное преимущество дабигатрана. При сравнении с АВК, результаты были схожи с исследованием RE-LY.

Полученные данные позволили зарегистрировать дабигатран в качестве средства профилактики ТЭО у пациентов с ФП. Причем в США FDA зарегистрировало только дозировку 75 и 150 мг, посчитав дозировку 110 мг не имеющей значения для практического применения. Между тем, имеется ряд пациентов, у которых вопросы безопасности использования препарата могут выходить на первый план, а доза 75 мг 2 раза в сутки представляется недостаточно эффективной с точки зрения предотвращения развития ТЭО. Кроме того, эта дозировка не была оценена в исследовании RE-LY.

В нашей стране, как и в ряде стран Европы в распоряжении врачей имеется две дозировки дабигатрана, 110 и 150 мг, зарегистрированные для предупреждения ТЭО у пациентов с ФП. Дозировка 75 мг, хотя и имеется на рынке, но она зарегистрирована для профилактики венозных тромбоземболических осложнений в ортопедии. Таким образом, перед врачом встает дилемма: кому назначать дабигатран в дозе 220, а кому - 300 мг в сутки?

При выборе оптимальной дозы следует учитывать результаты исследования RE-LY [12], в котором было показано, что на фоне приема дабигатрана в дозе 300 мг/сут ишемические инсульты возникали с частотой 0,92% в год, на фоне приема дабигатрана в дозе 220 мг/сут - с частотой 1,34% в год, а на фоне приема варфарина - с частотой 1,21% в год (рис. 1). При этом на фоне приема дабигатрана в дозе 220 мг/сут большие кровотечения возникали на 20% реже, чем на фоне приема варфарина. Важно учесть, что при использовании обеих дозировок дабигатрана геморрагические инсульты развивались достоверно реже, чем при использовании варфарина.

Как известно, возраст является важным фактором, повышающим риск развития кровотечений на фоне применения антитромботических препаратов, что находит отражение в шкале HAS-BLED (табл. 1) [15]. У пожилых пациентов снижается клиренс препарата, что коррелирует с возрастным снижением функции почек. Однако возраст сам по себе лишь один из факторов риска кровотечений и при выборе оптимальной дозы следует учитывать и другие позиции. Так у пациентов пожилого возраста (более 75 лет) с низким риском кровотечений (менее 3 баллов по шкале HAS-BLED) и с высоким риском развития инсульта следует отдать предпочтение дозировке 150 мг 2 раза в сутки (но таких пациентов не так много). При высоком риске кровотечений разумно использовать более низкую дозу дабигатрана (110 мг 2 раза в сутки) и в эту подгруппу попадает достаточно большое число пациентов старше 75 лет.

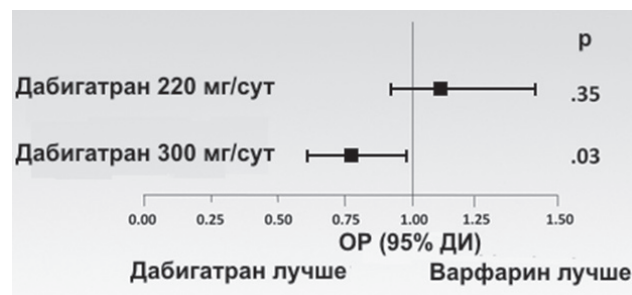


Рис. 1. Сравнительный риск развития ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне приема дабигатрана и варфарина.

Таблица 1.

Шкала оценки риска развития кровотечений HAS-BLED

Показатель	Значение
H Гипертензия (1 балл)	Систолическое АД > 160 мм Hg
A Нарушение функции печени или почек (1 балл за каждое)	Диализ, креатинин > 200 мкмоль/л, цирроз, билирубин > 2N, АСТ/АЛТ > 3N
S Инсульт (1 балл)	
B Кровотечение (1 балл)	Кровотечение в анамнезе или предрасположенность к нему (анемия, тромбоцитопения)
L Лабильное МНО (1 балл)	Нестабильное/высокое МНО или целевое МНО < 60% времени
E Возраст более 65 лет (1 балл)	
D Лекарства или алкоголь (1 балл)	Аспирин, НПВС, алкоголизм

При высоком риске развития инсультов и высоком риске кровотечений предпочтение стоит, видимо, отдавать более низкой дозе, так как соображения безопасности должны превалировать. До введения в практику дабигатрана у таких пациентов использовали варфарин, но эффективность дабигатрана в дозе 220 мг/сут сопоставима с эффективностью варфарина с точки зрения предупреждения ТЭО при ФП. К сожалению и безопасность дабигатрана у лиц старше 75 лет становится сопоставимой с варфарином, но учитывая сохранение снижения риска внутричерепных кровотечений и отсутствие необходимости контроля МНО, дабигатран остается более предпочтительным препаратом [16].

Одной из причин, по которой дабигатран должен с осторожностью применяться у пожилых пациентов, является снижение функции почек, часто развивающееся у этой группы больных. Оценка почечной функции и расчет клиренса креатинина по формуле Cockcroft-Gault или MDRD является обязательным мероприятием перед началом терапии дабигатраном и в процессе его использования. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин использование дабигатрана противопоказано. У лиц с клиренсом креатинина 30-50 мл/мин при наличии факторов риска развития кровотечений по шкале HAS-BLED по усмотрению врача можно использовать дабигатран в более низкой дозировке (220 мг/сут). При отсутствии факторов риска развития кровотечений правомерно использование высокой дозы дабигатрана (300 мг/сут), особенно при значительно повышенном риске возникновения ТЭО.

Коррекция дозы может потребоваться и у пациентов принимающих совместно с дабигатраном ингибиторы Р-гликопротеина, в частности, верапамил и амиодарон. Эти препараты могут увеличивать

АУС дабигатрана и, как следствие, усиливать его антикоагулянтный эффект. При совместном приеме дабигатрана и верапамила следует использовать более низкую дозировку первого - 220 мг/сут. Амиодарон в меньшей степени меняет фармакокинетику дабигатрана и в большинстве случаев коррекции дозы не требуется, однако у лиц с повышенным риском кровотечений дозу дабигатрана следует снизить до 220 мг/сут. Совместный прием дабигатрана и мощного ингибитора Р-гликопротеина кетоконазола противопоказан.

На более низкой дозировке дабигатрана - 220 мг/сут следует остановиться и у лиц, страдающих патологией верхнего отдела желудочно-кишечного тракта: эзофагитом, гастро-эзофагеальным рефлюксом, гастритом, язвенной болезнью. Совместное применение блокаторов протонной помпы существенно не изменяет биодоступность и фармакокинетику дабигатрана. Факторы, могущие потенциально усиливать риск кровотечений на фоне приема дабигатрана суммированы в табл. 2. При необходимости отмены препарата перед плановым хирургическим вмешательством следует исходить из клиренса креатинина у пациента (табл. 3). Возобновить прием препарата после проведенного оперативного вмешательства можно через 24-48 часов, в зависимости от хирургического риска развития кровотечений.

Подводя итог статьи, хочется сказать, что опыт применения дабигатрана пока еще очень невелик и дать рецепты по выбору оптимальной дозы при всем многообразии клинических ситуаций просто невозможно. С течением времени оптимальная дозировка препарата в различных ситуациях будет уточняться, и особенности использования дабигатрана в тех или иных сложных случаях наверняка будут раскрыты.

Таблица 2.

Факторы, повышающие риск развития кровотечений у пациентов, принимающих дабигатран

Фармакодинамические и фармакокинетические	Возраст ≥ 75 лет
Увеличивающие концентрацию дабигатрана в плазме	Большие (умеренное снижение функции почек - клиренс креатинина 30-50 мл/мин, совместный прием ингибиторов Р-гликопротеина); малые (вес < 50 кг)
Усиливающие эффект дабигатрана	Аспирин, клопидогрел, нестероидные противовоспалительные препараты
Заболевания и процедуры, повышающие риск развития кровотечений	Приобретенные и врожденные коагулопатии, тромбоцитопения и нарушения функции тромбоцитов, обострение язвы желудка или 12-перстной кишки, недавнее желудочно-кишечное кровотечение, недавняя биопсия или обширная травма, недавнее внутричерепное кровоизлияние, операции на головном, спинном мозге, септический эндокардит

Таблица 3.

Сроки отмены дабигатрана перед плановым хирургическим вмешательством

Клиренс креатинина, мл/мин	Период полувыведения дабигатрана, часы	Срок отмены дабигатрана перед операцией, часы	
		Высокий риск кровотечения	Низкий риск кровотечения
≥ 80	13	48	24
50 - 80	15	48 - 72	24 - 48
30 - 50	18	96	48 - 72

ЛИТЕРАТУРА

1. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. Guidelines for the management of atrial fibrillation. // *Eur. Heart J.*- 2010.- Vol. 31.- P. 2369 - 2429.
2. Conway D.S.G., Heeringa J., Van Der Kuip D.A.M. et al. Atrial Fibrillation and the Prothrombotic State in the Elderly: The Rotterdam Study // *Stroke.*- 2003.- Vol. 34.- P. 413 - 417.
3. Feinberg W.M., Blackshear J.L., Laupacis A. et al. Prevalence, Age Distribution, and Gender of Patients With Atrial Fibrillation: Analysis and Implications // *Arch. Intern. Med.*- 1995.- Vol. 155.- P. 469 - 473.
4. Flegel K.M., Shipley M.J., Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation // *The Lancet.*- 1987.- Vol. 329.- P. 526 - 529.
5. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation // *Ann. Intern. Med.*- 2007.- Vol. 146.- P. 857 - 867.
6. Olesen B., Lip G.Y.H., Lindhardsen J. et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study // *Thromb. Haemost.*- 2011.- Vol. 106.- P. 739 - 749.
7. The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation // *N. Engl. J. Med.*- 2009.- Vol. 360.- P. 2066 - 2078.
8. Hylek E.M., Skates S.J., Sheehan M.A. et al. An Analysis of the Lowest Effective Intensity of Prophylactic Anticoagulation for Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation // *N. Engl. J. Med.*- 1996.- Vol. 335.- P. 540 - 546.
9. Birman-Deych E., Radford M.J., Nilasena D.S. et al. Use and Effectiveness of Warfarin in Medicare Beneficiaries With Atrial Fibrillation // *Stroke.*- 2006.- Vol. 37.- P. 1070 - 1074.
10. Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., Саркисова Н.Д. и соавт. Оценка полноты соблюдения режима антитромботической терапии больными с фибрилляцией предсердий // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.*- 2011.- Т. 4.- С. 71 - 75.
11. Nieuwlaat R., Capucci A., Lip G.Y.H. et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation // *Eur. Heart J.*- 2006.- Vol. 27.- P. 3018 - 3026.
12. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation // *N. Engl. J. Med.*- 2009.- Vol. 361.- P. 1139 - 1151.
13. Gulseth M.P., Wittkowsky A.K., Fanikos J. et al. Dabigatran Etexilate in Clinical Practice: Confronting Challenges to Improve Safety and Effectiveness // *Pharmacotherapy.*- 2011.- Vol. 31.- P. 1232 - 1249.
14. Roskell N.S., Lip G.Y.H., Noack H. et al. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: A network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate // *Thromb. Haemost.*- 2010.- Vol. 104.- P. 1106 - 1115.
15. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey // *Chest.*- 2010.- Vol. 138.- P. 1093 - 1100.
16. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J. et al. Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation. Clinical Perspective // *Circulation.*- 2011.- Vol. 123.- P. 2363 - 2372.