

© О.Л. БОКЕРИЯ, Т.И. КОПАЛИАНИ, 2016  
© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2016

УДК 615.273.53

DOI: 10.15275/annaritmol.2016.2.4

## ОТКАЖЕМСЯ ЛИ МЫ ОТ ВАРФАРИНА?

*Тип статьи: обзорная статья*

*О.Л. Бокерия, Т.И. Копалиани*

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Бокерия Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, гл. науч. сотр., зам. заведующего отделением Копалиани Теа Игоревна, ординатор, кардиолог, E-mail: t-kopaliani@list.ru

*Самым частым и грозным осложнением фибрилляции предсердий, приводящим в ряде случаев к инвалидизации населения, является ишемический инсульт. Ишемический инсульт при фибрилляции предсердий обусловлен развитием тромбоза левого предсердия или его ушка. Фибрилляция предсердий сопровождается увеличением риска развития ишемического инсульта в 5 раз и риска смерти в 2 раза. Ишемический инсульт развивается каждый год у 6% пациентов с фибрилляцией предсердий, часто являясь первым признаком ее бессимптомного течения. Адекватная антикоагулянтная терапия – это единственный эффективный метод предотвращения тромбообразования в левом предсердии и его ушке и, соответственно, развития ишемического инсульта. При наличии одного и более факторов риска, включенных в шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, больным с фибрилляцией предсердий необходима длительная терапия антагонистами витамина К либо новыми пероральными антикоагулянтами. Крупномасштабные исследования ARISTOTLE (апиксабан), RE-LY (дабигатран), ROCKET AF (ривароксабан) показали, что новые пероральные антикоагулянты не уступают варфарину в профилактике ишемического инсульта и не менее безопасны в плане возникновения кровотечений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Преимущество новых пероральных антикоагулянтов перед варфарином заключается в возможности приема фиксированной дозы препарата без необходимости контроля показателей свертывающей системы крови. Одним из главных их недостатков является отсутствие антидотов, а также стандартизированных тестов для точного измерения концентрации препарата в плазме и их антикоагуляционного эффекта. И конечно же, экономическая сторона вопроса. Высокая цена ксабанов и гатранов способствует дальнейшему широкому использованию варфарина в ближайшие годы. В его пользу говорят и удобство его однократного применения, высокая прогнозируемость терапевтического действия, адекватное сочетание эффективности и безопасности при тщательном контроле уровня МНО. Стоит также отметить, что использование новых антикоагулянтов ограничивается наличием имплантированных протезов клапанов сердца, клапанной патологии и выраженной почечной недостаточности. Таким образом, варфарин продолжает оставаться препаратом выбора у пациентов с протезами клапанов сердца, клапанной фибрилляцией предсердий и выраженной почечной недостаточностью. Предпочтение новым пероральным антикоагулянтам следует отдавать в случаях сложного подбора адекватной дозы варфарина у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий.*

*Ключевые слова: варфарин; фибрилляция предсердий; антикоагулянтная терапия, дабигатран; ривароксабан; апиксабан; ишемический инсульт.*

## CAN WE ABANDON WARFARIN?

*O.L. Bockeria, T.I. Kopaliani*

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Bockeria Ol'ga Leonidovna, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Research Associate, Deputy Chief of Department Kopalians Tea Igorevna, MD, Resident Physician, Cardiologist, E-mail: t-kopaliani@list.ru

*The most frequent and threatening complication of atrial fibrillation, leading in some cases to population disability, is ischemic stroke. The ischemic stroke in atrial fibrillation is caused by thrombosis of the left atrium or its appendage. Patients with atrial fibrillation have 5 times greater risk of the ischemic stroke and 2 times greater risk of death, than in other population. Ischemic stroke develops in 6% of patients with atrial fibrillation every year, frequently being the first sign of its asymptomatic course. Adequate anticoagulation therapy is the only effective method of the thrombus formation prevention in the left atrium and its appendage, and therefore, of the ischemic stroke prevention. If a patient with atrial fibrillation has one or more risk factors included in the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scale, the long-term therapy with vitamin K antagonists or new oral anticoagulants is needed. Large-scale studies ARISTOTLE (apixaban), RE-LY (abigatran), ROCKET AF (rivaroxaban) showed that the new oral anticoagulants are not inferior to warfarin in the ischemic stroke prevention and have the same safety profile in the terms of bleeding occurrence in patients with non-valvular atrial fibrillation. The advantage of the new oral anticoagulants over warfarin is the possibility of a fixed dose administration without monitoring of blood coagulation indicators. One of their main disadvantages is the lack of antidotes and standardized tests to accurately measure the plasma concentration of drugs and their anticoagulation effect. And, of course, the economic side of the issue. The high price of new drugs contributes to the further widespread use of warfarin in the coming years. There are some points in favor of warfarin: the convenience of its single administration, high predictability of therapeutic action, a good value for efficacy and safety with the careful INR level monitoring.*

*It should also be noted that the usage of new anticoagulants is limited by the presence of prosthetic heart valves, valvular pathology and renal failure. Thus, warfarin still remains the drug of choice in patients with prosthetic heart valves, valvular atrial fibrillation and severe renal failure. The preference to new oral anticoagulants should be given in cases of inextricable selection of adequate doses of warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation.*

*Keywords: warfarin; atrial fibrillation; anticoagulant therapy; dabigatran; rivaroxaban; apixaban; ischemic stroke.*

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к самым распространенным аритмиям, поражая 1–2% общей популяции. Стоит отметить, что эти цифры растут с каждым годом [1–4]. Количество случаев ФП после 55 лет с каждым десятилетием увеличивается и у людей старше 80 лет составляет около 8% [5]. В России ФП страдают сотни тысяч пациентов, что превышает 1/3 всех диагностированных аритмий [6]. Одним из самых частых и грозных осложнений ФП, приводящим в ряде случаев к инвалидизации населения, является ишемический инсульт. При ФП он обусловлен развитием тромбоза левого предсердия и наблюдается каждый год у 6% пациентов данной категории [7]. Ишемический инсульт часто является первым признаком бессимптомной ФП [8, 9]. Фибрилляция предсердий, в свою очередь, сопровождается увеличением риска развития ишемического инсульта в 5 раз и риска смерти в 2 раза [10]. Профилактика ишемического инсульта у пациентов с ФП основывается на приеме антикоагулянтов. При наличии одного и более факторов риска, включенных в шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, больным с ФП необходима длительная терапия антагонистами витамина К либо новыми оральными антикоагулянтами (НОАК).

На сегодняшний день варфарин является основным антикоагулянтным препаратом непрямого действия в профилактике тромбоэмболиче-

ских осложнений у пациентов с ФП различного генеза. Однако необходимость жесткого контроля показателей международного нормализованного отношения (МНО), зависимость эффективности препарата от рациона питания послужили поводом для разработки и поиска НОАК.

В данной статье представлен обзор современной литературы, касающейся темы антикоагуляционной терапии в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, и проведено сравнение варфарина и НОАК по данным рандомизированных исследований.

## Варфарин

В Северной Америке в XX в. было выявлено заболевание крупного рогатого скота, проявлением которого являлось кровотечение. Ветеринар L.M. Roderick первым отметил, что кровотечения возникали вследствие низкого уровня протромбина. В 1924 г. F. Schofield, канадский ветеринар-патологоанатом, заметил связь между кормлением коров заплесневелым силосом из донника и кровотечениями. В 1939 г. K. Link выделил первое вещество кумаринового ряда – 3-3'-метил-бис-4-гидроксикумарин (дикумарин или дикумарол), именно оно являлось причиной «болезни сладкого клевера» у коров, так как вызывало критическое снижение протромбинового комплекса. В дальнейшем K. Link и его ученики долгое время работали над созданием мощных кумариноподобных антикоагулянтов, которые

в течение продолжительного времени успешно использовались в качестве яда для грызунов. Таким образом в 1948 г. был получен варфарин.

Название warfarin происходит от аббревиатуры WARF (Wisconsin Alumni Research Foundation – Исследовательский фонд выпускников Висконсинского университета) и -arin от слова coumatin (кумарин). Варфарин и другие антикоагулянты непрямого действия тормозят синтез в печени зависимых от витамина К факторов свертывания, включая факторы II (протромбин), VII, IX, X и антикоагулянтные протеины S, C и Z. Исчезновение этих факторов напрямую зависит от времени их полураспада в плазме крови (табл. 1).

Варфарин в основном назначается внутрь. Препарат обладает высокой биодоступностью. Максимальная концентрация варфарина в плазме крови (у здоровых людей) достигается через 90 мин. Период полураспада препарата колеблется от 35 до 42 ч. В качестве антагониста витамина К в печени находится от 1 до 3% варфарина, остальная часть – в связанном с белками плазмы состоянии. Антикоагулянтное действие препарата проявляется через 24 ч, своего максимума достигает через 36 ч и продолжается до 5 дней. Его эффективность определяется показателем протромбинового времени.

Для удобного определения протромбинового времени в 1983 г. ВОЗ рекомендовала использовать показатель МНО, который, в свою очередь, учитывает влияние применяемого тромбoplastина на величину протромбинового времени. При приеме варфарина в большинстве случаев рекомендуется поддерживать МНО в пределах 2,0–3,0. Однако у пациентов с механическими протезами клапанов сердца значение МНО должно оставаться в диапазоне 2,5–3,5. В 1954 г. варфарин был одобрен FDA к использованию у больных с ФП и механическими протезами клапанов сердца.

В настоящее время показаниями к применению варфарина являются:

- фибрилляция предсердий;

- тромбоэмболия легочной артерии;
- протезирование клапанов сердца и сосудов (возможна комбинация с аспирином);
- вторичная профилактика тромбоза и тромбоэмболии после инфаркта миокарда и при фибрилляции предсердий.

Необходимость жесткого контроля показателей МНО, зависимость эффективности препарата от рациона питания послужили поводом для разработки и поиска НОАК. Они должны обладать набором качеств: отсутствие или снижение частоты лабораторного контроля, удобство режима приема препарата, прием фиксированной дозы препарата, наличие антидота, сведение к минимуму осложнений (главным образом кровотечений), а самое главное – доступная стоимость препарата.

Вторым после варфарина антикоагулянтом для перорального применения был ксимелагатран – прямой ингибитор тромбина (фактора IIa). В исследованиях SPORTIF III и SPORTIF V были определены фиксированная доза препарата, эффективность и безопасность в сравнении с варфарином. В этих исследованиях пациенты были рандомизированы на две группы: в 1-й группе назначался ксимелагатран в дозе 36 мг 2 раза в сутки, во 2-й группе – варфарин под контролем уровня МНО. Внимание исследователей привлекало удобство применения и отсутствие необходимости в лабораторном контроле при приеме ксимелагатрана. В 1-й группе было отмечено снижение риска развития инсультов, тромбоэмболических осложнений, тяжелых кровотечений и летальных исходов на 16% по сравнению со 2-й группой. Однако было выявлено, что ксимелагатран обладает выраженной гепатотоксичностью, в связи с чем его производство было прекращено [11, 12].

Еще одним аналогом варфарина был фенилин. Данный препарат относился к группе индадионов. Фенилин отличался от монокумаринов по строению, однако имел схожие механизмы действия. Препарат вызывал гипопротромбинемию, которая связана с нарушением процесса образования факторов VII, IX, X. Он имел крайне много недостатков: неустойчивый антикоагулянтный эффект, гепатотоксичность, угнетение кроветворения, побочные эффекты в виде окрашивания ладоней в оранжевый цвет и мочи в розовый цвет. В связи с этим фенилин в настоящее время назначают только при противопоказаниях к приему варфарина.

Таблица 1

#### Время полураспада факторов свертывания

Факторы свертывания	Время полураспада, ч
Фактор VII и протеин С	6–7
Фактор IX и X	24
Протеин S	30
Фактор II	90

## Новые пероральные антикоагулянты

Препараты нового поколения разрабатывались с целью сделать профилактику и лечение тромбозов и тромбоэмболий более эффективными и безопасными. В настоящее время в России зарегистрированы следующие антикоагулянты, которые с успехом используются в профилактике тромбозов: дабигатран, ривароксабан и апиксабан.

### *Дабигатран (Прадакса)*

Препарат является прямым пероральным ингибитором тромбина [13]. В отличие от варфарина, метаболизм дабигатрана не связан с системой цитохрома P-450. Стоит отметить, что эффективность препарата в меньшей степени связана с особенностями питания и не зависит от генотипа пациента, а главное — его применение не требует контроля МНО и титрования доз.

Дабигатран был разрешен к использованию FDA 19 октября 2010 г. Показаниями к его применению являются: профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с клапанной ФП; профилактика венозных тромбоэмболий у больных после ортопедических операций.

Препарат назначается 2 раза в сутки в фиксированных дозах 75, 110 и 150 мг. В связи с тем что 80% дабигатрана выводится почками, необходим особый подход при его назначении пациентам с нарушениями функции почек.

При клиренсе креатинина 30–50 мл/мин прием дабигатрана увеличивает риск кровотечения, поэтому максимально допустимая доза препарата — 150 мг. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин применение дабигатрана не рекомендовано в связи с отсутствием данных по его использованию [14]. Стоит отметить, что в возрасте старше 75 лет также требуется коррекция дозировки препарата вне зависимости от скорости клубочковой фильтрации.

### *Ривароксабан (Ксарелто)*

Ксарелто является высокоселективным прямым ингибитором фактора Ха [15]. При приеме данного препарата нет необходимости контроля показателей крови, титрования дозы и соблюдения определенной диеты. FDA одобрило использование Ксарелто 1 июля 2011 г. В настоящее время препарат применяется с целью профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП неклапанного про-

Таблица 2

### Увеличение концентраций ривароксабана в плазме крови (AUC) по классам Чайлда–Пью

Класс по шкале Чайлда–Пью	AUC
Класс А	Увеличение в 1,2 раза
Класс В	Увеличение в 2,3 раза
Класс С	Данные отсутствуют

Таблица 3

### Увеличение концентраций ривароксабана в плазме крови (AUC)

Клиренс креатинина, мл/мин	Увеличение AUC
15–29	в 1,5 раза
30–49	в 1,4 раза
50–80	в 1,6 раза

исхождения (в дозе 15 и 20 мг), а также венозной тромбоэмболии у больных, подвергающихся ортопедическим операциям на нижних конечностях (в дозе 10 мг). При пероральном приеме 2/3 препарата выводятся почками, 1/3 перерабатывается в печени. В связи с этим при назначении Ксарелто стоит оценивать выраженность печеночной и почечной недостаточности. Препарат противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией и характеризующимися клинически значимыми рисками кровотечения (табл. 2).

У больных с почечной недостаточностью наблюдалось увеличение экспозиции Ксарелто, обратно пропорциональное степени снижения выделительной функции почек, которая оценивалась по клиренсу креатинина (табл. 3).

На данный момент не существует данных о применении препарата у пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, поэтому его использование у этой категории больных не рекомендуется.

### *Апиксабан (Эликвис)*

Препарат является мощным прямым обратимым ингибитором фактора Ха [16]. Для реализации антитромботического эффекта не требуется антитромбин III. Препарат ингибирует свободный и связанный фактор Ха и активность протромбиназы. Апиксабан предотвращает образование тромбина и тромбов. В отличие от Ксарелто и Прадаксы, Эликвис перерабатывается преимущественно в печени, что делает его более безопас-



Таблица 4

**Увеличение концентраций аписабана в плазме крови (AUC)**

Клиренс креатинина, мл/мин	Увеличение AUC, %
51–80	16
30–50	29
15–29	44

Таблица 5

**Применение аписабана по классам Чайлда–Пью**

Класс по шкале Чайлда–Пью	Возможность применения препарата
Класс А	Применение с осторожностью
Класс В	Применение с осторожностью
Класс С	Применение не рекомендуется

ным при почечной недостаточности. Его назначают для профилактики ишемического инсульта и смертности у пациентов с неклапанной ФП.

Несмотря на то что препарат имеет непочечный характер выведения, наличие почечной недостаточности может оказывать влияние на его концентрацию в крови (табл. 4).

Исследования по применению аписабана при тяжелой печеночной недостаточности и активной патологии гепатобилиарной системы не проводились (табл. 5).

**Исследования****новых пероральных антикоагулянтов**

Эффективность и безопасность вышеперечисленных препаратов были изучены в рандомизированных многоцентровых исследованиях.

В исследовании RECOVER проведен анализ эффективности дабигатрана и варфарина при лечении острых венозных тромбозов: 2539 пациентов с острыми венозными тромбозами были рандомизированы на две группы. В 1-ю группу вошли 1274 пациента, принимавших дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день, во 2-ю – 1265 больных, принимавших варфарин 1 раз

в день в дозе, обеспечивающей поддержание целевого уровня МНО. В течение первых 6 дней все пациенты получали внутривенно гепарин или подкожно низкомолекулярные гепарины. Первичными конечными точками являлись повторные венозные тромбозы и фатальные тромбозы легочной артерии (табл. 6).

В итоге статистически значимых различий в двух группах по количеству больших кровотечений отмечено не было. Однако значимые отличия были получены при сравнении частоты любых кровотечений (ОР 0,71; 95% ДИ 0,59–0,85;  $p < 0,001$ ). То есть при приеме дабигатрана отмечалось снижение риска любых кровотечений на 29%. Стоит отметить, что дабигатран и варфарин показали одинаковую эффективность при применении у данной категории пациентов.

В исследовании RE-ALIGN изучалась возможность использования дабигатрана у больных с механическими протезами клапанов сердца. Сравнивались группы пациентов, принимавших варфарин и дабигатран. Исследование было прекращено в связи с тем, что было зафиксировано значительное увеличение частоты тромбоэмболических осложнений и больших кровотечений в группе приема дабигатрана.

Самые масштабные исследования по сравнению эффективности НОАК и варфарина проводились у пациентов с фибрилляцией предсердий.

В ходе клинического исследования ROCKET AF проводилось сравнение эффективности ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в сутки и варфарина в дозе, поддерживающей целевые значения МНО, у 14 264 пациентов с ФП. В исследование были включены больные с неклапанной ФП, у которых в анамнезе имели место ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, а также пациенты с как минимум двумя дополнительными факторами риска инсульта [17]. По шкале CHADS<sub>2</sub> средняя оценка в подгруппе вторичной профилактики составила 4 балла. Количество случаев ишемического инсульта и системных тромбозов составляло 2,2% в год у пациентов, получавших варфарин, и 1,7% в год у больных на ривароксабана (снижение риска на 12% в срав-

Таблица 6

**Конечные точки, кровотечения при сравнении дабигатрана и варфарина**

Препарат	Конечные точки, %	Количество кровотечений, %	Частота кровотечений, %
Дабигатран	2,4	1,6	16,1
Варфарин	2,1	1,9	21,9

нении с варфарином,  $p < 0,001$ ). Частота больших кровотечений — 3,4% случаев в год в группе варфарина против 3,6% в группе ривароксабана ( $p = 0,58$ ). У больных, получавших ривароксабан, отмечалось меньшее количество внутрисердечных кровотечений, но большее — желудочно-кишечных (ЖКК). Таким образом, общего клинического превосходства над варфарином по сумме всех неблагоприятных исходов, как и дабигатран в дозе 110 мг в исследовании RE-LY, ривароксабан не показал. Носовые кровотечения и гематурия значительно чаще встречались у пациентов, принимавших ривароксабан.

В итоге по полученным данным было выявлено, что ривароксабан (Ксарелто) практически не уступает варфарину, однако гипотеза о его превосходстве не подтвердилась. Ни по эффективности, ни по частоте больших кровотечений статистически значимых различий получено не было ( $p > 0,05$ ). Стоит отметить, что при сравнении ривароксабана с варфарином риск геморрагического инсульта при употреблении первого снижался до 35%, однако на общую смертность Ксарелто положительного влияния не оказывал. Стандартный статистический анализ по всем рандомизированным пациентам исследования ROCKET AF не показал превосходства ривароксабана над варфарином.

Критике экспертов был подвергнут низкий показатель времени нахождения в терапевтическом диапазоне (57,8%) пациентов, принимавших варфарин (то есть терапия варфарином оказалась плохо контролируемой). Видимо, это стало следствием двойного слепого плацебо-контролируемого дизайна исследования. Именно поэтому возникает вопрос: каковы были бы результаты при более тщательном контроле показателей МНО у пациентов, получавших варфарин? И возможно ли вообще достичь эффективного контроля МНО у большинства больных?

RE-LY — рандомизированное клиническое сравнительное исследование по оценке эффективности и безопасности длительной антикоагу-

лянтной терапии дабигатраном в двух фиксированных дозах (110 и 150 мг 2 раза в сутки) и варфарином у 18 113 пациентов с ФП и трепетанием предсердий [18]. Первичная конечная точка (инсульт или системная тромбоэмболия) регистрировалась с частотой 1,69% случаев в год при лечении варфарином, 1,53% в год — дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза в сутки и 1,11% в год — дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза в сутки. Риск тромбоэмболических событий в группе дабигатрана в дозе 110 мг снизился на 10% ( $p < 0,001$ ), а в группе дабигатрана в дозе 150 мг — на 35% ( $p < 0,001$ ). Частота больших кровотечений составила 3,36% случаев в год в группе варфарина, 2,71% в группе дабигатрана в дозе 110 мг (снижение риска на 20%,  $p = 0,003$ ) и 3,11% в группе дабигатрана в дозе 150 мг (снижение риска на 7%,  $p = 0,32$ ). Несмотря на перечисленные положительные свойства, у пациентов, получавших дабигатран, регистрировалось большее количество кровотечений из желудочно-кишечного тракта, а также в два раза чаще встречалась диспепсия.

ARISTOTLE — рандомизированное клиническое исследование, в котором сравнивались апиксабан и варфарин в профилактике ишемического инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с ФП [19]. В данном исследовании принимал участие 18 201 пациент с ФП с одним или более факторами риска инсульта по CHADS<sub>2</sub>. Больные были рандомизированы на две группы: в 1-й группе пациенты принимали апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки, во 2-й — варфарин с соблюдением целевых значений МНО. В итоге было выявлено, что апиксабан эффективнее и безопаснее варфарина, поскольку снижает риск ишемического инсульта и системных тромбоэмболий на 21%, а также риск больших кровотечений на 31%.

Результаты вышеперечисленных исследований не сильно отличались друг от друга. Все НОАК в значительной степени снижали риск геморрагического инсульта в сравнении с варфарином, а терапия апиксабаном приводила еще и к снижению частоты всех больших кровотечений.

Таблица 7

**Влияние на частоту событий новых антикоагулянтов при фибрилляции предсердий в сравнении с варфарином**

Препарат (исследование)	Инсульт или тромбоэмболия	Геморрагический инсульт	Большие кровотечения
Дабигатран (RE-LY)	Снижение 34%	Снижение 74%	Сопоставимо
Ривароксабан (ROCKET AF)	Не уступает варфарину	Снижение 40%	Сопоставимо
Апиксабан (ARISTOTLE)	Снижение 20%	Снижение 50%	Снижение 30%

Из ряда НОАК лишь дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки статистически значимо снижал риск ишемического инсульта в сравнении с варфарином (табл. 7).

Так, аликсабан показал значимое снижение риска смерти при сравнении с варфарином. Дабигатран (в дозе 150 мг) и ривароксабан при сопоставлении с варфарином продемонстрировали схожие тенденции. Во всех трех исследованиях, где НОАК сравнивали с варфарином в группах пациентов с ФП, снижение риска смерти от любых причин составило около 10%.

В проведенных исследованиях имелись существенные различия в дизайне и приеме препаратов. По возрастному и гендерному составу популяции были сопоставимы. Считаем важным отметить некоторые существенные отличия в характеристиках пациентов. Больные с ФП в исследовании ROCKET AF были более тяжелыми с клинической точки зрения: они имели больший риск инсульта и системных эмболий (средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> – 3,5), поскольку у них в анамнезе чаще присутствовали перенесенный инсульт, сердечная недостаточность и сахарный диабет. В исследовании RE-LY участвовало наибольшее число пациентов с пароксизмальной формой ФП. Не стоит забывать, что средний процентный показатель времени,

в течение которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне от 2,0 до 3,0, в исследовании RE-LY составлял 64, в ROCKET AF – 55 и в ARISTOTLE – 62 (табл. 8).

Таким образом, наиболее важным и принципиальным отличием ингибиторов тромбина и фактора Ха от варфарина является отсутствие необходимости в постоянном контроле показателей свертывания крови при сохранении сопоставимой эффективности. Несмотря на все проведенные исследования, остается открытым вопрос о том, будут ли НОАК результативнее, чем варфарин, у всех пациентов с ФП. И одним из наиболее важных моментов является стоимость новых групп препаратов. В будущем ожидается, что варфарин будет стоить намного меньше, чем новые антикоагулянты, даже с учетом затрат на регулярный контроль МНО. Между тем существуют исследования, которые свидетельствуют об обратном. Например, J.V. Friman et al. сообщают о том, что применение дабигатрана у больных с ФП может оказаться экономически даже более выгодным по сравнению с варфарином вследствие большей эффективности дабигатрана и, соответственно, снижения прямых и непрямых затрат [20].

Самыми частыми побочными реакциями у данных препаратов являются:

Таблица 8

**Влияние на показатель летальности новых антикоагулянтов при фибрилляции предсердий в сравнении с варфарином**

Препарат (исследование)	Отношение рисков	95% доверительный интервал	<i>p</i>
Аликсабан (ARISTOTLE)	0,89	0,80–0,99	0,047
Дабигатран, ривароксабан (RE-LY)	0,88	0,77–1,00	0,051
Ривароксабан (ROCKET AF)	0,92	0,77–1,00	0,15

Таблица 9

**Общие характеристики варфарина и новых антикоагулянтов**

Препарат	Доза, мг	Сочетание с приемом пищи	Режим приема, раз в день	Антидот	Контроль МНО	Цена
Варфарин	2,5	Независимо от времени приема пищи	1	Известен	Требует контроля МНО	Средняя
Дабигатран	75 110 150	Независимо от времени приема пищи	2	Не известен	Не требует регулярного контроля МНО	Высокая
Ривароксабан	10 15 20	Во время еды	1	Не известен	Не требует регулярного контроля МНО	Высокая
Аликсабан	2,5	Независимо от времени приема пищи	2	Не известен	Не требует регулярного контроля МНО	Высокая

- варфарин: повышение уровня МНО, ЖКК и кровотечения любой другой локализации;
- дабигатран: ЖКК, а также кровотечения любой другой локализации и диспепсия;
- ривароксабан: легочные эмболии, тромбозы глубоких вен, ЖКК.

Нельзя не отметить еще одно обстоятельство. Несмотря на то что НОАК, по сравнению с варфарином, характеризуются более быстрым началом и прекращением действия, препараты, устраняющие их антикоагулянтный эффект, в данный момент находятся на стадии разработки. Учитывая все вышесказанное, можно предположить, что у пациентов с хорошо контролируемым МНО на фоне приема варфарина в течение нескольких лет перевода на новый антикоагулянт может не потребоваться (табл. 9).

### Заключение

Пациентам с ФП необходим адекватный подбор антикоагулянтной терапии. В исследованиях ARISTOTLE и RE-LY апиксабан и дабигатран соответственно оказались эффективнее варфарина в профилактике инсульта и системной эмболии, а ривароксабан в ROCKET AF не уступил варфарину. Также апиксабан был единственным НОАК, который превзошел варфарин относительно общей летальности и кровотечений, однако остальные НОАК имели меньшую частоту геморрагических инсультов и внутричерепных кровотечений по сравнению с варфарином.

Варфарин продолжает оставаться препаратом выбора у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек. У больных с легкой или умеренной почечной недостаточностью возможно применение апиксабана и ривароксабана. У пациентов с клапанной ФП препаратом выбора однозначно является варфарин.

Данные о результатах назначения НОАК пациентам с печеночной недостаточностью ограничены. Поэтому в этой группе больных предпочтительнее прием варфарина.

При назначении НОАК пациентам пожилого возраста необходимо иметь в виду высокий риск нарушения функции почек. Также в обязательном порядке учитывается кратность приема препарата. То есть однократный прием ривароксабана более целесообразен, чем двукратный прием апиксабана или дабигатрана. Другая группа – это пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе. По результатам исследований, у больных данной категории следует использовать апиксабан и ривароксабан. В ROCKET AF

ривароксабан показал себя таким же эффективным, как варфарин, у пациентов с высоким риском инсульта. В исследованиях НОАК ривароксабан продемонстрировал более хорошие результаты у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, но также у этих больных возможно применение апиксабана и дабигатрана. Варфарин следует использовать у пациентов с пороками клапанов или механическими клапанами, учитывая досрочное прекращение исследования RE-ALIGN (сравнение варфарина с дабигатраном у пациентов с механическими клапанами) в связи с увеличением частоты тромбоэмболических и геморрагических осложнений в группе дабигатрана.

Результаты исследований с ривароксабаном в итоге не позволяют говорить о его эффективности и безопасности по сравнению с варфарином. По эффективности действия ривароксабан не уступает варфарину, однако частота геморрагических осложнений выше у варфарина. Также результаты метаанализа показывали, что прием ривароксабана у пациентов после острого коронарного синдрома сопровождается большими кровотечениями [21].

В пользу варфарина говорят удобство его однократного применения, высокая прогнозируемость терапевтического действия, адекватное сочетание эффективности и безопасности наряду с жесткой необходимостью тщательного контроля МНО и достижения целевого уровня показателя.

Одним из главных недостатков новых антикоагулянтов является отсутствие антидотов, а также стандартизированных тестов для точного измерения концентрации препарата в плазме и их антикоагуляционного эффекта. И конечно же, экономическая сторона вопроса говорит не в пользу НОАК. Высокая цена ксабанов и гатранов способствует дальнейшему широкому использованию варфарина в ближайшие годы.

Итак, можно сделать вывод, что широкое распространение НОАК возможно только при получении дополнительных данных – главным образом по их эффективности и безопасности. Немаловажным пунктом является и экономическое обоснование их более широкого использования. Результаты проведенных исследований позволяют возлагать на НОАК большие надежды. Однако необходимы новые крупные рандомизированные исследования для прояснения всех их перспектив. Возможно, именно сегодня мы находимся на пороге новой эпохи, когда НОАК полностью вытеснят варфарин с привычных позиций.



**Конфликт интересов**

Конфликт интересов не заявляется.

**Библиографический список**

- Струтынский А.В. Электрокардиограмма. Анализ и интерпретация. М.: Медпресс-информ; 2009: 123–224.
- Friberg J., Buch P., Scharling H., Gadsbphioll N., Jensen G.B. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology*. 2003; 14 (6): 666–72.
- Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., Chang Y., Henault L.E., Selby J.V., Singer D.E. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA*. 2001; 285 (18): 2370–5.
- Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001; 86 (5): 516–21.
- Furberg C.D., Psaty B.M., Manolio T.A., Gardin J.M., Smith V.E., Rautaharju P.M. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am. J. Cardiol*. 1994; 74 (3): 236–41.
- Camm A.G., Lip G.Y.H., De Caterina R., Savelieva I., Atar D., Hohnloser S.H. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur. Heart J*. 2012; 33: 2719–47.
- Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий 2012. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Выпуск 2. [http://scardio.ru/content/Guidelines/Recommendations\\_fibrillyacia\\_predserdii\\_2012.pdf](http://scardio.ru/content/Guidelines/Recommendations_fibrillyacia_predserdii_2012.pdf) (дата обращения 28.06.2013).
- Дедов Д.В., Иванов А.П., Эльгард И.А. Риск рецидива фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы. *Вестник аритмологии*. 2010; 59: 27–32.
- Cai H., Li Z., Goette A., Mera F., Honeycutt C., Feterik K. et al. Down regulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation: potential mechanisms for atrial thrombosis and stroke. *Circulation*. 2002; 106 (22): 2854–8.
- Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
- Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005; 4 (4, приложение 1): 1–42.
- Olsson S.B. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet*. 2003; 362 (9397): 1691–8.
- Blommel M.L., Blommel A.L. Dabigatran etexilate: a novel oral direct thrombin inhibitor. *Am. J. Health Syst. Pharm*. 2011; 68 (16): 1506–19.
- Зыков М.В. Патогенетическое обоснование выбора антитромботических препаратов больным с острым коронарным синдромом в сочетании с дисфункцией почек. *Креативная кардиология*. 2016; 10 (1): 5–12.
- Paikin J.S., Manolagos J.J., Eikelboom J.W. Rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a critical review of the ROCKET AF trial. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther*. 2012; 10 (8): 965–72.
- Nutescu E. Apixaban: a novel oral inhibitor of factor Xa. *Am. J. Health. Syst. Pharm*. 2012; 69 (13): 1113–26.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med*. 2011; 365 (10): 883–91.
- 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): 1139–51.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med*. 2011; 365 (11): 981–92.
- Freeman J.V., Zhu R.P., Owens D.K., Garber A.M., Hutton D.W., Go A.S. et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med*. 2011; 154 (1): 1–11.

- Mak K.H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomized trials. *BMJ Open*. 2012; 2 (5): e001592.

**References**

- Strutyynskiy A.V. Electrocardiogram. Analysis and interpretation. Moscow: Medpress-inform; 2009: 123–224 (in Russ.).
- Friberg J., Buch P., Scharling H., Gadsbphioll N., Jensen G.B. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology*. 2003; 14 (6): 666–72.
- Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., Chang Y., Henault L.E., Selby J.V., Singer D.E. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA*. 2001; 285 (18): 2370–5.
- Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001; 86 (5): 516–21.
- Furberg C.D., Psaty B.M., Manolio T.A., Gardin J.M., Smith V.E., Rautaharju P.M. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am. J. Cardiol*. 1994; 74 (3): 236–41.
- Camm A.G., Lip G.Y.H., De Caterina R., Savelieva I., Atar D., Hohnloser S.H. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur. Heart J*. 2012; 33: 2719–47.
- Sulimov V.A., Golitsyn S.P., Panchenko, E.P. et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation, 2012. RCS, RSSA and ACVS Recommendations. Issue 2. Available at: [http://scardio.ru/content/Guidelines/Recommendations\\_fibrillyacia\\_predserdii\\_2012.pdf](http://scardio.ru/content/Guidelines/Recommendations_fibrillyacia_predserdii_2012.pdf) (accessed 28 June 2013) (in Russ.).
- Dedov D.V., Ivanov A.P., El'gard I.A. Risk of recurrence of fibrillation of auricles at patients with coronary heart disease and arterial hypertension according to Holter monitoring of the electrocardiogram. *Vestnik Aritmologii*. 2010; 59: 27–32 (in Russ.).
- Cai H., Li Z., Goette A., Mera F., Honeycutt C., Feterik K. et al. Down regulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation: potential mechanisms for atrial thrombosis and stroke. *Circulation*. 2002; 106 (22): 2854–8.
- Belenkov Yu.N., Oganov R.G. Cardiology. National guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2010 (in Russ.).
- National guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2005; 4 (4, Suppl. 1): 1–42 (in Russ.).
- Olsson S.B. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet*. 2003; 362 (9397): 1691–8.
- Blommel M.L., Blommel A.L. Dabigatran etexilate: a novel oral direct thrombin inhibitor. *Am. J. Health Syst. Pharm*. 2011; 68 (16): 1506–19.
- Zykov M.V. Pathogenetic justification for choice of antithrombotic treatment patients with acute coronary syndrome and renal dysfunction. *Kreativnaya Kardiologiya*. 2016; 10 (1): 5–12.
- Paikin J.S., Manolagos J.J., Eikelboom J.W. Rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a critical review of the ROCKET AF trial. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther*. 2012; 10 (8): 965–72.
- Nutescu E. Apixaban: a novel oral inhibitor of factor Xa. *Am. J. Health. Syst. Pharm*. 2012; 69 (13): 1113–26.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med*. 2011; 365 (10): 883–91.
- 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): 1139–51.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med*. 2011; 365 (11): 981–92.
- Freeman J.V., Zhu R.P., Owens D.K., Garber A.M., Hutton D.W., Go A.S. et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med*. 2011; 154 (1): 1–11.
- Mak K.H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomized trials. *BMJ Open*. 2012; 2 (5): e001592.

Поступила 04.04.2016

Принята к печати 11.04.2016