

ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ЧТО НОВОГО?

Российский геронтологический научно-клинический центр, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждаются вопросы профилактики инсульта у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий. Обсуждаются принципы выбора антикоагулянтной терапии в данной группе пациентов. Подчеркивается значимость профиля безопасности выбираемого антикоагулянта с учетом высокой распространенности сопутствующей патологии у пожилых пациентов. Детально разбирается профиль эффективности и безопасности дабигатрана этексилата, продемонстриро-

ванный в рандомизированных клинических исследованиях и реальной клинической практике. На основании обсуждаемых данных авторы делают вывод о том, что дабигатран может рассматриваться предпочтительным антикоагулянтом для длительного лечения у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: дабигатрана этексилат, антикоагулянт, НОАК, ишемический инсульт, пожилые пациенты, фибрилляция предсердий.

Сведения об авторах:

Ткачёва Ольга Николаевна	Д.м.н., профессор, главный внештатный гериатр Минздрава России, директор Российского геронтологического научно-клинического центра; 129226, г. Москва, ул. 1-ая Леонова, д. 16, тел. +7 (499) 187-64-67, clinicarnimu@mail.ru
Автор, ответственный за связь с редакцией: Воробьёва Наталья Михайловна	Д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории сердечно-сосудистого старения Российского геронтологического научно-клинического центра, 129226, г. Москва, ул. 1-ая Леонова, д.16, тел. +7 (499) 187-64-67, natalyavorobjeva@mail.ru

✉ natalyavorobjeva@mail.ru

Для цитирования: Ткачёва О.Н., Воробьёва Н.М. Дабигатрана этексилат у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий: что нового? Евразийский кардиологический журнал. 2017, Ноябрь 25; 4:114-117.

Фибрилляция предсердий (ФП) – самое распространённое нарушение сердечного ритма у лиц пожилого возраста, риск возникновения которого с возрастом только увеличивается. Как показало Фрамингемское исследование [1], если принять риск развития ФП у лиц в возрасте 50–59 лет равным 1,0, то с увеличением возраста на одну декаду (60–69 лет) он повышается почти в 5 раз [относительный риск (ОР) 4,98; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,49–7,10], а у лиц возрастной категории 80–89 лет – в 9 раз (ОР 9,33; 95% ДИ 6,68–13,0). При наличии ФП существенно возрастает опасность тромбозмболических осложнений, самым грозным среди которых считается кардиоэмболический инсульт. У больных ФП возраст является значимым фактором риска кардиоэмболического инсульта. Так, по данным Фрамингемского исследования [2], частота кардиоэмболического инсульта при ФП с возрастом заметно увеличивается и составляет 6,7% у лиц в возрасте 50–59 лет и 36,2% – у лиц возрастной категории 80–89 лет. В связи с этим пожилым пациентам чаще требуется назначение антикоагулянтных препаратов.

Однако с возрастом повышается риск не только инсульта, но и кровотечений, которые являются основным побочным

эффектом при лечении антикоагулянтами. При этом наибольшую опасность, особенно в пожилом возрасте, представляют геморрагический инсульт или внутримозговое кровоизлияние, которые нередко приводят к летальному исходу или стойкой инвалидизации. Исходя из этого, для длительного лечения пожилых пациентов с ФП важно выбрать антикоагулянт, который, с одной стороны, эффективно предотвращает тромбозмболические осложнения и в то же время наиболее безопасен в отношении развития любых кровотечений и геморрагического инсульта в частности. Поэтому к назначению антикоагулянтов лицам пожилого возраста следует подходить индивидуально, тщательно оценивая соотношение риск/польза.

Дабигатрана этексилат – пероральный антикоагулянт прямого действия, обратимый селективный ингибитор тромбина. После приёма внутрь дабигатрана этексилат быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и путём гидролиза в печени и плазме крови превращается в дабигатран, который является активным веществом. Дабигатран оказывает ингибирующее воздействие на свободный и связанный с фибриновым сгустком тромбин, а также на вызванную тромбином

агрегацию тромбоцитов. В экспериментальных исследованиях установлена прямая корреляция между концентрацией дабигатрана в плазме крови и выраженностью антикоагулянтного действия. После приёма внутрь антикоагулянтный эффект развивается быстро и достигает максимума в среднем через 3 ч. Препарат выводится из организма в неизменённом виде преимущественно через почки (80–85%). Период полувыведения составляет 12–14 ч, в связи с чем дабигатран назначают дважды в день. Дабигатран удлиняет активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), поэтому в неотложных ситуациях при помощи АЧТВ можно мониторировать его антикоагулянтный эффект.

Возможности применения дабигатрана при ФП были изучены в рандомизированном клиническом исследовании RE-LY [3] с участием 18 113 пациентов (средний возраст 72 года; 64% мужчин). Большинство (n=10 855; 59,9%) участников были моложе 75 лет, к возрастной категории 75–79 лет относились 4 231 человек (23,4%), 80–84 года – 2 305 (12,7%) больных, 722 (4,0%) пациента были старше 85 лет. Около 6 000 пациентов имели высокий риск инсульта (3–6 баллов по шкале CHADS2) и ряд сопутствующих заболеваний: артериальную гипертензию – 92% пациентов, хроническую сердечную недостаточность – 48%, ишемическую болезнь сердца (включая инфаркт миокарда) – 31%, сахарный диабет – 45% больных. Сравнили 2 фиксированные дозы дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день) с индивидуально подобранными дозами варфарина (целевые значения международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–3,0). Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день оказался эффективнее варфарина и снижал риск инсульта и системных эмболий на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,53–0,82; p<0,001) при сопоставимом риске больших кровотечений, а в дозе 110 мг 2 раза в день не обнаружил перед ним преимуществ в отношении профилактики инсульта (ОР 0,91; 95% ДИ 0,74–1,11; p=0,34) при меньшем риске больших кровотечений, при этом эффективность обеих доз дабигатрана не зависела от возраста пациентов.

Результаты опубликованного в 2017 г. субанализа по возрасту [4] продемонстрировали, что преимущества дабигатрана над варфарином в отношении профилактики инсульта сохраняются во всех возрастных подгруппах (диапазон ОР от 0,63 до 0,70 для дабигатрана 150 мг 2 раза в день и от 0,52 до 1,08 для дабигатрана 110 мг 2 раза в день). Риск внутричерепных кровотечений также был ниже у принимавших дабигатран вне зависимости от возраста и дозы препарата.

Согласно инструкции к препарату, показаниями для назначения дабигатрана в дозе 110 мг являются: 1) возраст ≥80 лет; 2) повышенный риск кровотечения (например, >3 баллов по шкале HAS-BLED); 3) постоянный приём верапамила. В остальных случаях рекомендован дабигатран в дозе 150 мг. Учитывая это, Lip G.Y.H. и соавт. [6] выполнили вторичный (post-hoc) анализ данных исследования RE-LY, цель которого заключалась в оценке эффективности и безопасности дабигатрана, дозируемого в строгом соответствии с инструкцией, по сравнению с варфарином. Так, среди 6 015 и 6 076 пациентов, получавших дабигатран 110 и 150 мг соответственно, только у 1 780 и 4 296 человек доза препарата соответствовала инструкции. Пациентов с избыточным или недостаточным дозированием дабигатрана из анализа исключили, после чего в группе дабигатрана оказалось 6 004 пациента. По сравнению с варфарином (n=6 022) лечение дабигатраном в дозах, соответствующих инструкции, было связано со снижением риска инсульта и системных эмболий на 26% (ОР 0,74; 95%

ДИ 0,60–0,91), геморрагического инсульта на 78% (ОР 0,22; 95% ДИ 0,11–0,44), общей смертности на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75–0,98) и сердечно-сосудистой смертности на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,68–0,95). Лечение дабигатраном также ассоциировалось с меньшей частотой больших (ОР 0,85; 95% ДИ 0,73–0,98), жизнеугрожающих (ОР 0,72; 95% ДИ 0,58–0,91), внутричерепных (ОР 0,28; 95% ДИ 0,17–0,45) и любых (ОР 0,86; 95% ДИ 0,81–0,92) кровотечений, тогда как риск ЖКК оказался сопоставим с таковым для варфарина (ОР 1,23; 95% ДИ 0,96–1,59). Полученные результаты указывают на то, что дозирование дабигатрана в соответствии с инструкцией к препарату повышает эффективность и безопасность лечения по сравнению с варфарином.

Нужно отметить, что на основании результатов исследования RE-LY эксперты Европейского кардиологического общества [7] предлагают рассмотреть назначение сниженной дозы дабигатрана (110 мг) у пациентов в возрасте 75–79 лет, оставляя этот выбор на усмотрение лечащего врача.

В настоящее время дабигатран имеет самую большую доказательную базу исследований реальной клинической практики среди всех новых оральных антикоагулянтов (НОАК) по лечению пожилых пациентов с ФП. Ещё в 2014 г. были опубликованы результаты выполненного в США крупного наблюдательного когортного исследования [8] с участием более 130 000 пациентов в возрасте ≥65 лет с ФП, имеющих право на получение бесплатной медицинской помощи в системе Medicare. Из более чем 300 000 человек, зарегистрированных в системе Medicare и удовлетворяющих критериям включения в исследование, были сформированы 2 когорты по 67 207 пациентов в каждой (группы варфарина и дабигатрана). Использовали 2 дозы дабигатрана – 75 и 150 мг 2 раза в день (доза 110 мг в США не зарегистрирована). Подавляющее большинство пациентов получали дабигатран в дозе 150 мг, а дозу 75 мг в основном назначали при нарушении функции почек.

По сравнению с варфарином терапия дабигатраном ассоциировалась со снижением риска развития кардиоэмболического инсульта на 20%, внутричерепного кровотечения на 66% и смерти на 14%.

В 2016 г. стали доступны результаты независимого наблюдательного исследования американской организации FDA (Food and Drug Administration) [9] на основе данных национальной страховой программы США Medicare, посвящённого сравнению эффективности и безопасности дабигатрана и ривароксабана у пожилых пациентов с ФП. На сегодняшний день это первое исследование реальной клинической практики, в котором сравнили между собой два НОАК. В него включили более 118 000 пациентов в возрасте ≥65 лет с ФП без предшествующего опыта лечения антагонистами витамина К, получавших полные дозы НОАК (дабигатран 150 мг 2 раза в день или ривароксабан 20 мг 1 раз в день). По сравнению с ривароксабаном терапия дабигатраном приводила к снижению риска внутричерепных кровотечений на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 1,20–2,26), больших внечерепных кровотечений на 32% (ОР 0,68; 95% ДИ 1,31–1,66) и больших ЖКК на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 1,22–1,58). В группе дабигатрана также был ниже показатель общей смертности – 22,2 против 24,7 на 1 000 пациенто-лет в группе ривароксабана (ОР для ривароксабана 1,15; 95% ДИ 1,00–1,32); при этом разница в уровне риска оказалась статистически значимой для пациентов в возрасте 75–84 года и с суммой баллов по шкале CHADS2 >2. Полученные данные позволяют судить о большей безопасно-

сти дабигатрана в подгруппе пациентов ≥ 65 лет с ФП.

Также в 2016 г. опубликованы результаты анализа программы Medicare, часть D [10]. В этой программе пожилые пациенты с ФП принимали дабигатран в дозе 150 или 75 мг 2 раза в день ($n=7\ 322$ и $n=1\ 818$ соответственно) или ривароксабан в дозе 20 или 15 мг 1 раз в день ($n=5\ 799$ и $n=2\ 568$ соответственно). Риск кардиоэмболического инсульта оказался практически одинаковым у пациентов, принимавших дабигатран 150 мг и ривароксабан 20 мг (ОР 1,05; 95% ДИ 0,97–1,13), а также у получавших дабигатран 75 мг и ривароксабан 15 мг (ОР 1,05; 95% ДИ 0,94–1,18). По сравнению с дабигатраном 150 мг терапия ривароксабаном в дозе 20 мг ассоциировалась с более высоким риском других (кроме инсульта) тромбоемболических событий (ОР 1,28; 95% ДИ 1,14–1,44), большого кровотечения (ОР 1,32; 95% ДИ 1,17–1,50) и смерти (ОР 1,36; 95% ДИ 1,19–1,56). Подобные результаты были получены и в подгруппах пациентов, принимавших дабигатран 75 мг и ривароксабан 15 мг. Анализ подгрупп показал, что преимущества дабигатрана в отношении снижения риска смерти от любых причин, большого или любого кровотечения особенно проявляются у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, имеющих хроническую болезнь почек или более 7 сопутствующих заболеваний. Таким образом, у пожилых пациентов дабигатран и ривароксабан продемонстрировали одинаковую эффективность в отношении профилактики кардиоэмболического инсульта, однако лечение ривароксабаном было связано с более высоким риском смерти, большого кровотечения и тромбоемболических событий (помимо инсульта).

Результаты этих двух работ, полученные в условиях реальной клинической практики, указывают на потенциально более привлекательные позиции дабигатрана у пациентов с ФП в возрасте ≥ 65 лет. Однако следует иметь в виду, что в отсутствии прямых сравнительных исследований НОАК результаты исследований реальной клинической практики следует интерпретировать с осторожностью, поскольку они должны рассматриваться в контексте имеющихся доказательств, полученных в рандомизированных контролируемых испытаниях, при этом наиболее важным является воспроизведение результатов, полученных в рандомизированных исследованиях, данными реальной клинической практики.

Совсем недавно стали доступны результаты наблюдательного когортного исследования, основанного на данных Национальных Датских регистров [11], в котором у больных с ФП оценили эффективность и безопасность сниженных доз дабигатрана, ривароксабана и апиксабана по сравнению с варфарином. Всего в исследование включили 55 644 больных, не получавших ранее пероральные антикоагулянты и имевших показания для назначения сниженных доз НОАК. Большинство пациентов ($n=38\ 893$) принимали варфарин (МНО 2,0–3,0); дабигатран 110 мг 2 раза в день получали 8 875 больных; ривароксабан 15 мг 1 раз в день – 4 400 больных; апиксабан 2,5 мг 2 раза в день – 4 400 больных. Средний возраст участников исследования – 74 года, при этом доля лиц в возрасте ≥ 80 лет составила 36% ($n=19\ 853$), из них чуть более половины ($n=10\ 176$) были старше 85 лет. Наблюдение за пациентами продолжалось в среднем 2,3 года.

В подгруппе пациентов ≥ 80 лет по сравнению с варфарином риск инсульта и системных эмболий оказался практически таким же в группе дабигатрана (ОР 0,98; 95% ДИ 0,82–1,17) и несколько ниже в группе ривароксабана (ОР 0,71; 95% ДИ 0,52–0,95), а в группе апиксабана была выявлена статистически незначимая тенденция к повышению риска (ОР 1,15;

95% ДИ 0,94–1,41). Риск любых кровотечений был несколько ниже в группах дабигатрана (ОР 0,89; 95% ДИ 0,76–1,04) и апиксабана (ОР 0,78; 95% ДИ 0,63–0,96) и чуть выше в группе ривароксабана (ОР 1,13; 95% ДИ 0,91–1,40). Риск смерти от любых причин в группе дабигатрана (ОР 1,00; 95% ДИ 0,91–1,10) не отличался от такового в группе варфарина, но оказался на 54% и 67% выше в группах апиксабана (ОР 1,54; 95% ДИ 1,40–1,70) и ривароксабана (ОР 1,67; 95% ДИ 1,49–1,87) соответственно. По сравнению с варфарином лечение каждым НОАК сопровождалось снижением риска геморрагического инсульта – на 54% в группе дабигатрана (ОР 0,46; 95% ДИ 0,27–0,78), на 18% в группе апиксабана (ОР 0,82; 95% ДИ 0,46–1,45) и на 46% в группе ривароксабана (ОР 0,54; 95% ДИ 0,23–1,29), при этом наибольшее снижение риска было отмечено у принимавших дабигатран. Таким образом, результаты данного исследования реальной клинической практики свидетельствуют о том, что у пациентов с ФП в возрасте ≥ 80 лет, получавших сниженные дозы НОАК, наиболее оптимальным соотношением польза/риск обладает дабигатран. Несмотря на то что эти результаты получены в условиях реальной клинической практики, а не в рандомизированном исследовании, они представляют большую ценность (особенно с учётом того, что специально спланированных рандомизированных клинических исследований по применению НОАК у пожилых пациентов до сих пор не проводили), поскольку в исследовании участвовало значительное (около 20 000) количество пациентов старше 80 лет (для сравнения – в RE-LY число таких больных составило 3 027). На сегодняшний день это самый большой клинический опыт использования НОАК у лиц старше 80 лет.

Таким образом, эффективность и безопасность дабигатрана у пожилых пациентов с ФП были продемонстрированы как в рандомизированном исследовании RE-LY, так и в нескольких исследованиях реальной клинической практики. При этом были изучены обе дозировки препарата – 110 и 150 мг. По результатам RE-LY рекомендуемой дозой дабигатрана является 150 мг 2 раза в день, которая более эффективна в снижении риска кардиоэмболического инсульта и системных эмболий, чем доза 110 мг 2 раза в день, и имеет подтверждённый в условиях реальной клинической практики профиль безопасности. Для дозы дабигатрана 110 мг абсолютным показанием к назначению является только возраст ≥ 80 лет. У пациентов в возрасте 75–79 лет врач свободен в выборе между двумя дозировками дабигатрана.

Во всех рассмотренных выше исследованиях у пациентов, принимавших дабигатран, было отмечено снижение риска геморрагического инсульта или внутричерепного кровотечения, а также общей и/или сердечно-сосудистой смертности по сравнению с варфарином. Более того, дабигатран – единственный из НОАК, лечение которым ассоциируется со снижением сердечно-сосудистой смертности на 15% по сравнению с варфарином, что было продемонстрировано в исследовании RE-LY. В исследовании Национальных Датских регистров общая смертность в группе дабигатрана оказалась аналогична таковой в группе варфарина, однако лечение другими НОАК (ривароксабаном и апиксабаном) было связано с достоверным увеличением смертности на 54–67% по сравнению с варфарином. Учитывая это, выбор дабигатрана в качестве антикоагулянта для длительного лечения у пожилых пациентов (особенно старше 80 лет) с ФП представляется предпочтительным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schnabel R.B., Yin X., Gona P. et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015; 386: 154–162.
2. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. *The Framingham Study. Arch Intern Med* 1987; 147: 1561–1564.
3. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
4. Lauw M.N., Eikelboom J.W., Coppens M. et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart* 2017; 103: 1015–1023.
5. 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: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–2372.
6. Lip G.Y.H., Clemens A., Noack H. et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost* 2014; 111: 933–942.
7. Andreotti F., Rocca B., Husted S. et al., on behalf of the ESC Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2015; 36: 3238–3249.
8. Graham D.J., Reichman M.E., Wernecke M. et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circulation* 2015; 131: 157–164. Epub 2014 Oct 30.
9. Graham D.J., Reichman M.E., Wernecke M. et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1662–1671.
10. Hernandez I., Zhang Y. Comparing Stroke and Bleeding with Rivaroxaban and Dabigatran in Atrial Fibrillation: Analysis of the US Medicare Part D Data. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017; 17: 37–47. Epub 2016 Sep 14.
11. Nielsen P.B., Skjoth F., Sogaard M. et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017; 356: j510.

DABIGATRAN ETEXILATE IN ELDERLY PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION: WHAT'S NEW?

Russian Gerontological Scientific and Clinical Center, Moscow, Russia

SUMMARY

The article discusses stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation. The principles of choosing anticoagulant therapy in this group of patients are discussed. The importance of the safety profile of the selected anticoagulant is emphasized considering the high prevalence of comorbidities in elderly patients. The efficacy and profile of dabigatran etexilate demonstrated in randomized

clinical trials and in real clinical practice is analyzed in detail. Based on the data discussed, the authors are coming to conclusion that dabigatran can be considered the preferred anticoagulant for long-term treatment in elderly patients with atrial fibrillation.

Key words: *dabigatran etexilate, anticoagulant, NOAC, stroke, elderly patients, atrial fibrillation.*

Information about authors:

Olga N. Tkacheva	MD, professor, chief geriatrist of the Ministry of Health of Russia, director of the Russian gerontological research and clinical center; 129226, Moscow, 1-st Leonova street, 16, tel. +7 (499) 187-64-67, clinicarnimu@mail.ru
Corresponding author: Natalia M. Vorobyeva	MD, Ph.D, Laboratory of Cardiovascular Aging of the Russian Gerontological Scientific and Clinical Center; 129226, Moscow, 1-st Leonova street, 16, tel. +7 (499) 187-64-67, natalyavorobjeva@mail.ru

✉ natalyavorobjeva@mail.ru

For citation: Tkacheva O.N., Vorobyeva N.M. Dabigatran etexilate in elderly patients with atrial fibrillation: what's new? Eurasian heart journal. 2017, November 25; 4:118-120 [in Russian].

Atrial fibrillation (AF) is the most common heart rhythm disorder in the elderly, with its incidence growing with age. As it has been shown in the Framingham study [1], if the risk of developing AF in individuals aged 50-59 years is assumed to be 1.0, then with an increase in age by one decade only (60-69 years) it goes as high as almost 5-fold [relative risk (RR) 4.98; 95% confidence interval (CI) 3.49-7.10], and in those in the nineties, almost – 9-fold (RR 9.33, 95% CI 6.68-13.0). AF is associated with a significant increase in the risk of thromboembolic complications, the most dangerous among which is cardioembolic stroke. In patients with AF, age is a significant risk factor for cardioembolic stroke. Thus, according to the Framingham study [2], the frequency of cardioembolic stroke with AF increases with age and comprises 6.7% in persons aged 50-59 years and 36.2% in those at the age of 80-89. Consequently, elderly patients more often need the administration of anticoagulants.

However, older age is associated not only with increased stroke risk, but also with that of bleeding, the main side effect of anticoagulant therapy. The greatest danger, especially in the elderly, is represented by hemorrhagic stroke or intracranial bleeding, which often result in death or persistent disability. Taking this into account, for long-term treatment of the elderly AF patients it is important to choose an anticoagulant which, on the one hand, would effectively prevent thromboembolic complications and on the other, would be the safest in terms of development

of any bleeding and hemorrhagic stroke in particular. Therefore, administration anticoagulants to the elderly individuals should be individualized and based on careful assessment of the risk / benefit ratio.

Dabigatran etexilate is an oral direct anticoagulant, a reversible selective thrombin inhibitor. After oral administration dabigatran etexilate is rapidly absorbed in the gastrointestinal tract and, by hydrolysis in the liver and plasma, is transformed into dabigatran, which is an active substance. Dabigatran exerts an inhibitory effect on free and fibrin-associated clotting of thrombin, as well as on thrombin-induced platelet aggregation. Experimental studies showed a direct correlation between plasma concentration of dabigatran and anticoagulant activity. After oral intake, the anticoagulant effect develops rapidly and reaches its maximum on average after 3 hours. The drug is excreted unchanged mainly through the kidneys (80-85%). Its half-life is 12 to 14 hours; therefore, dabigatran should be taken twice daily. Dabigatran prolongs the activated partial thromboplastin time (APTT), so in emergencies APTT value may help to monitor its anticoagulant effect with the help of APTT.

The potential of dabigatran in AF was studied in a randomized clinical study RE-LY [3] involving 18 113 patients (mean age, 72 years; 64% men). The majority (n=10 855, 59.9%) of the study participants were below 75 years of age. The age group of 75 to 79 years included 4 231 patients (23.4%), 80 to 84 years, 2 305

(12.7%) patients, and 722 (4.0%) of the patients were above 85 years of age. About 6,000 patients had a high risk of stroke (3-6 on the CHADS2 scale) and several concomitant diseases, such as arterial hypertension (92% of patients), chronic heart failure (48%), coronary heart disease including myocardial infarction (31%), and diabetes mellitus (45%). Two fixed doses of dabigatran (110 and 150 mg twice daily) were compared with individually titrated doses of warfarin (target values of the international standardized ratio (INR) 2.0 to 3.0). Dabigatran 150 mg twice daily was more effective than warfarin and reduced the risk of stroke and systemic embolism by 34% (RR 0.66, 95% CI 0.53-0.82, $p < 0.001$) with comparable risk of major bleedings. At dose of 110 mg twice a day dabigatran did not demonstrate any advantages in the prevention of stroke (RR 0.91, 95% CI 0.74-1.11, $p=0.34$) with a lower risk of major bleeding. Both doses of dabigatran were effective independently of the patient's age.

The results of the age-dependent subanalysis published in 2017 [4] demonstrated that the benefits of dabigatran over warfarin for stroke prevention persisted in all age subgroups (RR in the range from 0.63 to 0.70 for dabigatran 150 mg twice daily and from 0.52 to 1.08 for dabigatran 110 mg twice daily). The risk of intracranial hemorrhage was also lower in those taking dabigatran, regardless of their age and dose of the drug.

According to the prescribing information for the drug, it is indicated at a dose 110 mg for: 1) patients ≥ 80 years of age; 2) increased risk of bleeding (e.g. >3 points on the HAS-BLED scale); 3) continuous treatment with verapamil. In the remaining cases, dabigatran is recommended at a dose of 150 mg. Based on this, Lip G.Y.H. et al. [6] performed a post-hoc analysis of RE-LY study data, with the purpose to evaluate efficacy and safety of dabigatran dosed in strict compliance with the prescribing information, as compared to warfarin. This analysis showed that among 6 015 and 6 076 patients who received dabigatran 110 and 150 mg respectively, only in 1780 and 4296 patients the dose of the drug was in accordance with the prescribing information. Patients with excessive or insufficient dosing of dabigatran were excluded from the analysis, leaving 6 004 patients in the dabigatran group. Compared to warfarin ($n=6 022$), treatment with dabigatran at doses consistent with the prescribing information was associated with a 26% reduction in the risk of stroke and systemic embolism (RR 0.74, 95% CI 0.60-0.91), a 78% reduction in hemorrhagic stroke (RR 0.22, 95% CI 0.11-0.44), a 14% reduction in overall mortality (RR 0.86, 95% CI 0.75-0.98), and a 20% reduction in cardiovascular mortality (HR 0.80, 95% CI 0.68-0.95). Treatment with dabigatran was also associated with a lower incidence of large (RR 0.85, 95% CI 0.73-0.98), life-threatening (RR 0.72, 95% CI 0.58-0.91), intracranial (RR 0.28, 95% CI 0.17-0.45) and any (HR 0.86, 95% CI 0.81-0.92) bleeding, while the risk of gastrointestinal bleeding was comparable to that for warfarin (RR 1.23; 95% CI 0.96-1.59). The results indicate that dosing of dabigatran in accordance with the prescribing information helps to increase its efficacy and safety, compared to warfarin.

It should be noted that, based on the results of the RE-LY study, experts from the European Heart Society [7] propose to consider a reduced dose of dabigatran (110 mg) in patients aged 75 to 79 years, leaving this option to the discretion of the treating physician.

Currently, dabigatran has the largest evidence base obtained in the real-world studies among all new oral anticoagulants (NOACs) for the treatment of elderly patients with AF. As early as in 2014, the results of a large-scale observational cohort study in the United States [8] were published with more than 130,000 participants aged ≥ 65 years with AF who were eligible for free Medicare insurance.

Of the more than 300,000 people enrolled in the Medicare system and meeting the eligibility criteria, 2 cohorts were formed, with 67,207 patients in each (the warfarin and dabigatran groups). Two dabigatran doses were used, 75 and 150 mg twice daily (110 mg dose in the US has not been registered). The vast majority of the patients received dabigatran at a dose of 150 mg, and 75 mg dose was prescribed mainly in renal dysfunction.

In comparison with warfarin, dabigatran therapy was associated with a 20% reduction in the risk of cardioembolic stroke, 66% reduction in intracranial hemorrhage, and 14% reduction in death.

In 2016, the results of an independent observational study run by FDA (Food and Drug Administration) USA [9] became available, that were based on the data of the US National Medicare program. The study looked at effectiveness and safety of dabigatran and rivaroxaban in elderly AF patients. To date, this is the first real world study, in which two NOACs were compared. It included more than 118,000 AF patients ≥ 65 years of age without previous experience with vitamin K antagonists, who received full doses of NOACs (dabigatran 150 mg twice daily or rivaroxaban 20 mg once a day). Compared to rivaroxaban, dabigatran therapy reduced the risk of intracranial hemorrhage by 39% (RR 0.61, 95% CI 1.20-2.26), large extracranial hemorrhages by 32% (RR 0.68, 95% CI 1, 31-1.66), and massive gastrointestinal bleedings by 29% (RR 0.71, 95% CI 1.22-1.58). Overall mortality was also lower in the dabigatran group, being 22.2 vs. 24.7 per 1,000 patient-years in the rivaroxaban group (RR for rivaroxaban 1.15, 95% CI 1.00-1.32). The difference in the risk was statistically significant in patients aged 75 to 84 years and with a score on the scale CHADS2 >2 . The data obtained allows to conclude on the better safety of dabigatran in a subgroup of AF patients at ≥ 65 years of age.

Also in 2016, the results of the analysis of the Medicare program, Part D [10], were published. In this program, the elderly AF patients were taking dabigatran at a dose of 150 or 75 mg twice daily ($n=7,322$ and $n=1,818$, respectively) or rivaroxaban 20 or 15 mg once a day ($n=5,799$ and $n=2,568$, respectively). The risk of cardioembolic stroke was virtually similar in the patients taking dabigatran 150 mg and rivaroxaban 20 mg (RR 1.05, 95% CI 0.97-1.13), as well as in those receiving dabigatran 75 mg and rivaroxaban 15 mg (RR 1.05; 95% CI 0.94-1.18). Compared to dabigatran, 150 mg, rivaroxaban 20 mg was associated with a higher risk of other thromboembolic events (except for stroke) (RR 1.28, 95% CI 1.14-1.44), massive bleedings (RR 1.32; 95% CI 1.17-1.50) and death (RR 1.36, 95% CI 1.19-1.56). Similar results were obtained in the groups of patients taking dabigatran 75 mg and rivaroxaban 15 mg. Subgroup analysis has shown that the benefits of dabigatran in reducing the risk of death from any cause, massive or any bleeding are particularly obvious in the patients aged ≥ 75 years with chronic kidney disease or with more than 7 concomitant diseases. Thus, in the elderly patients, dabigatran and rivaroxaban showed similar efficacy in preventing cardioembolic stroke, but treatment with rivaroxaban was associated with a higher risk of death, massive bleeding, and thromboembolic events (other than stroke).

The results of these two real world studies indicate potentially more promising dabigatran positioning in the AF patients at ≥ 65 years of age. However, it should be borne in mind that in the absence of direct comparative studies between NOACs, the results of the real-world studies should be interpreted with caution, since they should be considered in the context of available evidence obtained in randomized controlled trials, with the most important issue being the reproducibility of the results obtained in randomized

trials in the real world clinical practice.

More recently, the results of an observational cohort study based on data from the National Danish Registries [11] have been made available, in which patients with AF were assessed for efficacy and safety of reduced doses of dabigatran, rivaroxaban and apixaban, all compared to warfarin. A total of 55,644 patients who had not previously received oral anticoagulants and had indications for prescribing reduced doses of the NOACs were included in the study. Most patients (n=38,893) took warfarin (INR 2.0-3.0); dabigatran 110 mg twice daily was administered to 8,875 patients; rivaroxaban 15 mg once daily, to 3,476 patients, and apixaban 2.5 mg twice daily, to 4 400 patients. The average age of the study participants was 74 years, while the proportion of people aged ≥ 80 years of 36% (n=19,853), with just over half of them (n=10,176) above 85 years of age. The follow-up continued for an average of 2.3 years.

Compared to the warfarin group, in the patients ≥ 80 years of age the risk of stroke and systemic embolism was almost the same in the dabigatran group (RR 0.98, 95% CI 0.82-1.17) and somewhat lower in the rivaroxaban group (RR 0.71, 95% CI 0.52-0.95). In the apixaban group, a statistically insignificant trend towards increased risk was found (RR 1.15, 95% CI 0.94-1.41). The risk of any bleeding was slightly lower in dabigatran (RR 0.89, 95% CI 0.76-1.04) and apixaban (RR 0.78, 95% CI 0.63-0.96) groups and slightly higher under rivaroxaban (RR 1.13, 95% CI 0.91-1.40). The risk of death from any cause in the dabigatran group (RR 1.00, 95% CI 0.91-1.10) did not differ from that in the warfarin group, but was 54% and 67% higher in the apixaban (RR 1.54 95% CI 1.40-1.70) and rivaroxaban (RR 1.67, 95% CI 1.49-1.87) groups, respectively. Compared to warfarin, treatment with each NOAC was associated with a reduction in the risk of hemorrhagic stroke by 54% in the dabigatran group (RR 0.46, 95% CI 0.27-0.78), 18% in the apixaban group (RR 0.82, 95% CI 0.46-1.45), and 46% in the rivaroxaban group (RR 0.54, 95% CI 0.23-1.29), with the greatest reduction in risk observed in those taking dabigatran. Thus, the results of this real-world study suggest that in patients with AF of age ≥ 80 years who received reduced doses of NOACs, dabigatran has the most optimal benefit / risk ratio. Even though these results were obtained in real clinical practice rather than in a randomized trial, they are of great value (especially given that no specially designed randomized clinical trials on the use of NOACs in the elderly patients have been conducted so far), since the study involved a significant number of patients older than 80 years (about 20 000, compared to 3,027 such patients in the RE-LY). To date, this is the largest clinical experience of using NOACs in people older than 80 years.

Thus, the efficacy and safety of dabigatran in the elderly patients with AF have been demonstrated both in the randomized RE-LY study and in several real-world studies. Both doses of the drug were studied – 110 and 150 mg. According to the results of RE-LY, the recommended dose of dabigatran is 150 mg 2 times a day, which is more effective in reducing the risk of cardioembolic stroke and systemic embolism than 110 mg twice daily, and has a safety profile confirmed in the real practice setting. The 110 mg dose of dabigatran 110 mg is absolutely indicated only at the age ≥ 80 years. In patients aged 75 to 79 years, the doctor is free to choose between the two doses of dabigatran.

In all of the studies reviewed above, a reduction in the risk of hemorrhagic stroke or intracranial bleeding, as well as overall and / or cardiovascular mortality was observed in patients taking dabigatran, compared to warfarin. Moreover, dabigatran is the only NOAC, whose administration is associated with a 15% reduction in

cardiovascular mortality compared to warfarin, as demonstrated in the RE-LY study. In the study of the National Danish Registers, the overall mortality in the dabigatran group was similar to that in the warfarin group, but treatment with other NOACs (rivaroxaban and apixaban) was associated with a significant increase in mortality by 54-67%, as compared to warfarin. Given this, the choice of dabigatran as an anticoagulant for long-term treatment in the elderly AF patients (especially over 80 years) looks preferable.

BIBLIOGRAPHY

1. Schnabel R.B., Yin X., Gona P. et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015; 386: 154–162.
2. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. *The Framingham Study. Arch Intern Med* 1987; 147: 1561–1564.
3. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
4. Lauw M.N., Eikelboom J.W., Coppens M. et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart* 2017; 103: 1015–1023.
5. 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: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–2372.
6. Lip G.Y.H., Clemens A., Noack H. et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost* 2014; 111: 933–942.
7. Andreotti F., Rocca B., Husted S. et al., on behalf of the ESC Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2015; 36: 3238–3249.
8. Graham D.J., Reichman M.E., Wernecke M. et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circulation* 2015; 131: 157–164. Epub 2014 Oct 30.
9. Graham D.J., Reichman M.E., Wernecke M. et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1662–1671.
10. Hernandez I., Zhang Y. Comparing Stroke and Bleeding with Rivaroxaban and Dabigatran in Atrial Fibrillation: Analysis of the US Medicare Part D Data. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017; 17: 37–47. Epub 2016 Sep 14.
11. Nielsen P.B., Skjoth F., Sogaard M. et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017; 356: j510.

ВАШ ВЫБОР — ЕГО БУДУЩЕЕ!

✓ ПРАДАКСА® — широко изученный
профиль безопасности¹⁻¹⁰

✓ ПРАДАКСА® 150 мг х2 —
единственный НОАК,
превзошедший варфарин
в снижении риска ишемического
инсульта у пациентов
с фибрилляцией предсердий^{9-13*}

* — неклапанная фибрилляция предсердий.
НОАК — новые оральные антикоагулянты

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® (Pradaxa)®¹. Регистрационный номер: ЛСР-007065/09 (для дозировок 75 мг и 110 мг); ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). **МНН:** дабигатрана этексилат. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** одна капсула содержит 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. **Показания:** профилактика венозных тромбозов и пациентов после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрану этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутричерепные или внутриглазные сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, дальтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, аписсабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременное назначение кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронадрона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. Особые указания при изъятии капсул из блистера: оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу. **Побочное действие.** Побочные эффекты, выявленные при применении препарата: с целью профилактики ВТЗ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Часто (от 1/100 до 1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, гематурия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Особые указания.** Риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, также как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяется не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** в сухом месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

000 «Берингер Ингельхайм», 125171 Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Телефон (495) 5445044. Факс (495) 5445620. www.boehringer-ingenheim.ru. Сообщить информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: 000 «Берингер Ингельхайм», Почтовый адрес: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел.: +7 495 544 50 44. Электронная почта: PV_local_Russia@boehringer-ingenheim.com

Литература: 1. Graham D et al *Circulation* 2015; 131: 157-164; 2. Villness T et al; *Thrombosis Haemostasis*: 2015; 114: 1290-1298; 3. Seeger J et al; *Thrombosis Haemostasis*: 2015; 114: 1277-1289; 4. Larsen T et al; *JACC* 2013;61:2264-2273; 5. Larsen T et al; *The American Journal of medicine*: 2014; 127: 329-336; 6. Lauffenburger JC et al; *J Am Heart Assoc* 2015; 7. Gorst-Rasmussen et al. *Pharmacoeconomics Drug Saf* 2016; doi:10.1002/pds.4034; 8. Graham DJ et al. *JAMA Intern Med*. 2016;176(11):1662-1671. doi:10.1001/jamainternmed.2016.5954; 9. Connolly SJ et al. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151; 10. Connolly SJ et al. *N Engl J Med* 2010; 363:1875-1876; 11. Granger CB et al. *N Engl J Med* 2011;365:981-992; 12. Patel M et al *N Engl J Med* 2011;365:883-91; 13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® РУ: 75мг/110 мг - ЛСР-007065/09; 150 мг - ЛП-000872; 13. Pradaxa, European SmPC; доступно по ссылке: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf 09 августа 2017