

Новые пероральные антикоагулянты в профилактике инсульта при фибрилляцией предсердий. Как выбрать оптимальный препарат?

д.м.н. И.С. Явелов

Лаборатория клинической кардиологии
ФГБУН НИИ физико-химической медицины ФМБА России

Апрель 2015

Профилактика тромбоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий Рекомендации Европейского кардиологического общества (2012)

| Рекомендация | Класс |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <p>Пациентам с количеством баллов по шкале $CHA_2DS_2-VASc = 1$ на основании оценки риска кровотечения и предпочтений пациента следует рассмотреть использование пероральных антикоагулянтов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • антагониста витамина К с МНО 2-3; или • прямого ингибитора тромбина (дабигатран); или • ингибитора фактора Ха (например, ривароксабан, апиксабан) | IIa A |
| <p>Пациентам с количеством баллов по шкале $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ рекомендуется терапия пероральными антикоагулянтами при отсутствии противопоказаний:</p> <ul style="list-style-type: none"> • антагониста витамина К с МНО 2-3; или • прямого ингибитора тромбина (дабигатран); или • ингибитора фактора Ха (например, ривароксабан, апиксабан) | IA |

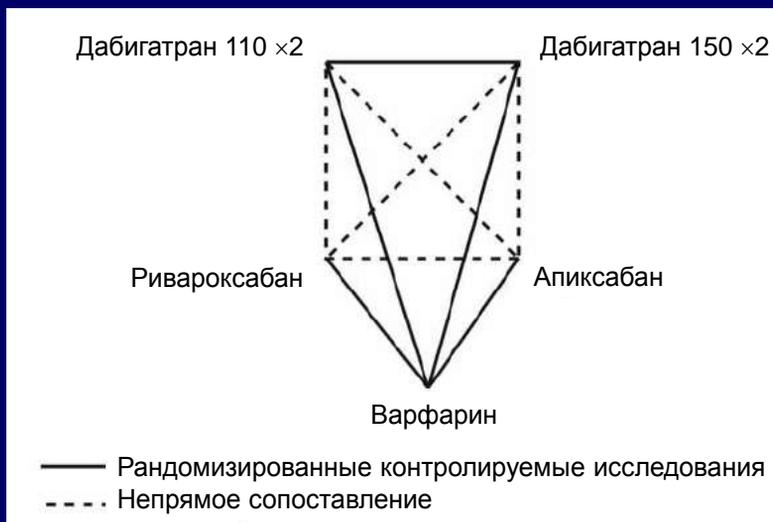
Eur Heart J 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehs353

Профилактика тромбоэмболических осложнений
при неклапанной фибрилляции предсердий
Рекомендации Европейского кардиологического общества (2012)

| Рекомендация | Класс |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Выбор антитромботической терапии должен быть основан на абсолютных рисках инсульта/тромбоэмболии и кровотечения, а также совокупного клинического преимущества для данного пациента | IA |

Eur Heart J 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehs353

Новые пероральные антикоагулянты
при неклапанной фибрилляции предсердий



Thromb Haemost 2012; 108: 476-84

Новые пероральные антикоагулянты при неклапанной фибрилляции предсердий: сравнение с варфарином

| | Критерии включения | Средняя CHADS ₂ | CHADS ₂ ≥3 | Инсульт/ТИА в анамнезе | Доза |
|--------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Дабигатран | ≥1 фактора риска | 2,1 | 32% | 20% | 110 мг ×2 <u>или</u> 150 мг ×2 (двойное слепое) |
| Апиксабан | ≥1 фактора риска | 2,1 | 30% | 19% | 5 мг ×2 <u>или</u> 2,5 мг ×2 если хотя бы два из трех: ≥80 лет, <60 кг, креатинин ≥133 мкмоль/л |
| Ривароксабан | Инсульт/ТИА/ системная ТЭ в анамнезе или ≥2 фактора риска | 3,5 | 87% | 52% | 20 мг ×1 <u>или</u> 15 мг ×1 при клиренсе креатинина 30-49 |

N Engl J Med 2011; doi: 10.1056/NEJMoa1007432. Engl J Med 2009; doi: 10.1056/NEJMoa0905561. N Engl J Med 2011; doi: 10.1056/NEJMoa1009638
Lancet Neurol 2012; 11: 315-22

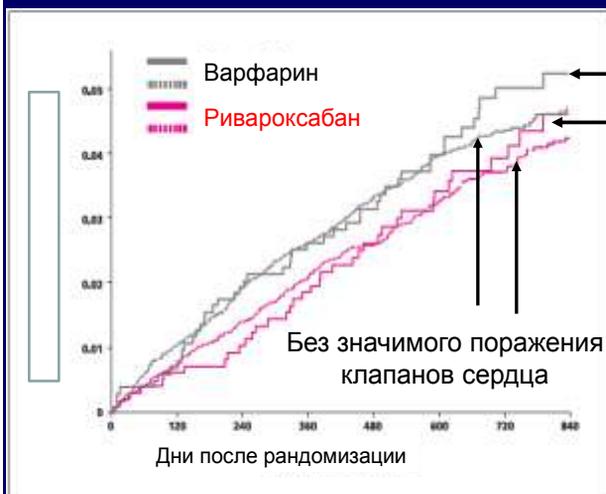
Новые пероральные антикоагулянты при неклапанной ФП: сравнение с варфарином

| | Апиксабан 5 (2,5) ×2 | Дабигатран 110 ×2 150 ×2 | | Ривароксабан 20 (15) ×1 |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------------|-----|----------------------------|
| Механические протезы клапанов | нет | нет | нет | нет |

| Новые пероральные антикоагулянты при неклапанной ФП: сравнение с варфарином | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|-----|---------------------------------------------------|
| | Апиксабан 5 (2,5) x2 | Дабигатран 110 x2 150 x2 | | Ривароксабан 20 (15) x1 |
| Механические протезы клапанов | нет | нет | нет | нет |
| Пороки клапанов | Без умеренного/тяжелого митрального стеноза | Без гемодинамически значимой патологии | | Без гемодинамически значимого митрального стеноза |

Ривароксабан при неклапанной фибрилляции предсердий Исследование ROCKET AF (n=14 264)

Инсульт или системная эмболия не в сосуды ЦНС



| Новые пероральные антикоагулянты при неклапанной ФП: сравнение с варфарином | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|-----|---------------------------------------------------|
| | Аликсабан 5 (2,5) x2 | Дабигатран 110 x2 150 x2 | | Ривароксабан 20 (15) x1 |
| Механические протезы клапанов | нет | нет | нет | нет |
| Пороки клапанов | Без умеренного/тяжелого митрального стеноза | Без гемодинамически значимой патологии | | Без гемодинамически значимого митрального стеноза |
| Клиренс креатинина | не <25 | не <30 | | не <30 |

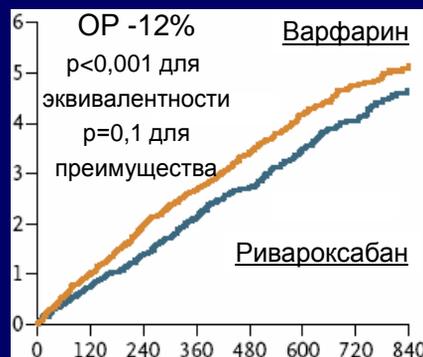
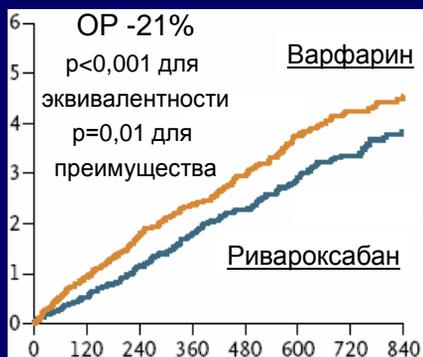
| Новые пероральные антикоагулянты при неклапанной ФП: сравнение с варфарином | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|-------|---------------------------------------------------|
| | Аликсабан 5 (2,5) x2 | Дабигатран 110 x2 150 x2 | | Ривароксабан 20 (15) x1 |
| Механические протезы клапанов | нет | нет | нет | нет |
| Пороки клапанов | Без умеренного/тяжелого митрального стеноза | Без гемодинамически значимой патологии | | Без гемодинамически значимого митрального стеноза |
| Клиренс креатинина | не <25 | не <30 | | не <30 |
| Инсульт/артериальная ТЭ | лучше | не хуже | лучше | не хуже |

Ривароксабан при неклапанной фибрилляции предсердий Исследование ROCKET AF (n=14 264)

Инсульт или системная эмболия не в сосуды ЦНС

у получивших как минимум 1 дозу,
наблюдение во время лечения
и 2 дня после его прекращения
(safety, on-treatment)

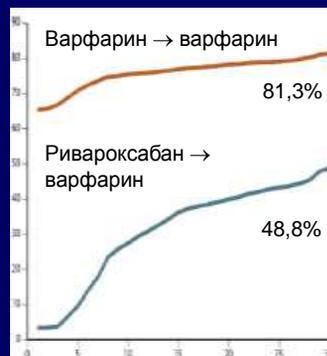
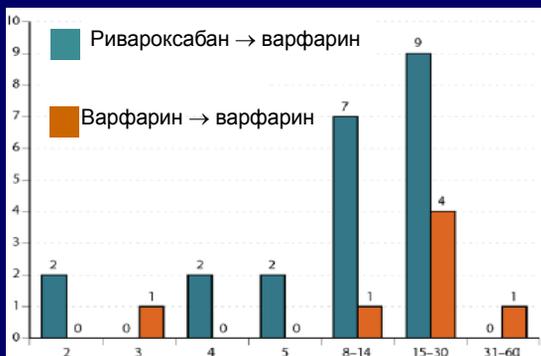
у всех включенных больных,
наблюдение до официального
окончания исследования
(intention-to-treat)



Ривароксабан и варфарин при неклапанной ФП Исследование ROCKET AF (n=14 264)

Инсульт или системна эмболия
после окончания исследования

Доля больных с МНО ≥ 2



Ривароксабан: n=22 ← p=0,004 → Варфарин: n=6

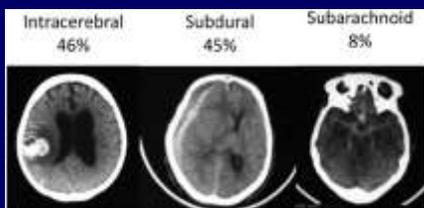
сутки после окончания
исследования

| Новые пероральные антикоагулянты при неклапанной ФП: сравнение с варфарином | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|-------|---------------------------------------------------|
| | Аликсабан 5 (2,5) x2 | Дабигатран 110 x2 150 x2 | | Ривароксабан 20 (15) x1 |
| Механические протезы клапанов | нет | нет | нет | нет |
| Пороки клапанов | Без умеренного/тяжелого митрального стеноза | Без гемодинамически значимой патологии | | Без гемодинамически значимого митрального стеноза |
| Клиренс креатинина | не <25 | не <30 | | не <30 |
| Инсульт/артериальная ТЭ | лучше | не хуже | лучше | не хуже |
| - геморрагический инсульт | лучше | лучше | лучше | лучше |
| - ишемический инсульт | не хуже | не хуже | лучше | не хуже |

| Новые пероральные антикоагулянты при неклапанной ФП: сравнение с варфарином | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|---------|---------------------------------------------------|
| | Аликсабан 5 (2,5) x2 | Дабигатран 110 x2 150 x2 | | Ривароксабан 20 (15) x1 |
| Механические протезы клапанов | нет | нет | нет | нет |
| Пороки клапанов | Без умеренного/тяжелого митрального стеноза | Без гемодинамически значимой патологии | | Без гемодинамически значимого митрального стеноза |
| Клиренс креатинина | не <25 | не <30 | | не <30 |
| Инсульт/артериальная ТЭ | лучше | не хуже | лучше | не хуже |
| - геморрагический инсульт | лучше | лучше | лучше | лучше |
| - ишемический инсульт | не хуже | не хуже | лучше | не хуже |
| Крупные кровотечения | лучше | лучше | не хуже | не хуже |

| Новые пероральные антикоагулянты при неклапанной ФП: сравнение с варфарином | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|---------|---------------------------------------------------|
| | Апиксабан 5 (2,5) ×2 | Дабигатран | | Ривароксабан 20 (15) ×1 |
| | | 110 ×2 | 150 ×2 | |
| Механические протезы клапанов | нет | нет | нет | нет |
| Пороки клапанов | Без умеренного/тяжелого митрального стеноза | Без гемодинамически значимой патологии | | Без гемодинамически значимого митрального стеноза |
| Клиренс креатинина | не <25 | не <30 | | не <30 |
| Инсульт/артериальная ТЭ | лучше | не хуже | лучше | не хуже |
| - геморрагический инсульт | лучше | лучше | лучше | лучше |
| - ишемический инсульт | не хуже | не хуже | лучше | не хуже |
| Крупные кровотечения | лучше | лучше | не хуже | не хуже |
| - внутричерепные кровотечения | лучше | лучше | лучше | лучше |

Структура внутричерепных кровотечений в исследовании RE-LY (n=154)



При развившихся внутричерепных кровотечениях смертность одинакова в группах варфарина и дабигатрана

| | ОР в сравнении с варфарином: | |
|---------------------|------------------------------|-------------------------|
| | дабигатран 110 ×2 | дабигатран 150 ×2 |
| Все | - 70% (p<0,001) | - 60% (p<0,001) |
| - внутримозговые | - 70% (p<0,001) | - 77% (p<0,001) |
| - субдуральные | - 73% (p<0,001) | - 45% |
| - субарахноидальные | - 63% | - 76% |
| Травматические | n=11 против 24 (p<0,05) | n=11 против 24 (p<0,05) |
| Смертельные | n=11 против 32 (p<0,01) | n=13 против 32 (p<0,01) |

Stroke 2012; http://stroke.ahajournals.org/content/early/2012/04/05/STROKEAHA.112.650614

| Новые пероральные антикоагулянты при неклапанной ФП: сравнение с варфарином | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|---------|---------------------------------------------------|
| | Аликсабан 5 (2,5) x2 | Дабигатран 110 x2 150 x2 | | Ривароксабан 20 (15) x1 |
| Механические протезы клапанов | нет | нет | нет | нет |
| Пороки клапанов | Без умеренного/тяжелого митрального стеноза | Без гемодинамически значимой патологии | | Без гемодинамически значимого митрального стеноза |
| Клиренс креатинина | не <25 | не <30 | | не <30 |
| Инсульт/артериальная ТЭ | лучше | не хуже | лучше | не хуже |
| - геморрагический инсульт | лучше | лучше | лучше | лучше |
| - ишемический инсульт | не хуже | не хуже | лучше | не хуже |
| Крупные кровотечения | лучше | лучше | не хуже | не хуже |
| - внутричерепные кровотечения | лучше | лучше | лучше | лучше |
| - желудочно-кишечные | не хуже | не хуже | хуже | хуже |

Ривароксабан при неклапанной фибрилляции предсердий Исследование ROCKET AF (n=14 264)

Получившие как минимум 1 дозу, наблюдавшиеся
во время лечения и 2 дня после его прекращения (**safety, on-treatment**)

| Событий за 1 год | Варфарин | Рива- | ОР | p |
|------------------------------------------------------|----------|-------|------|------|
| Крупные и клинически значимые некрупные кровотечения | 14,5% | 14,9% | 1,03 | 0,44 |
| Любые крупные | 2,4% | 2,1% | 1,04 | 0,58 |

Ривароксабан при неклапанной фибрилляции предсердий Исследование ROCKET AF (n=14 264)

Получившие как минимум 1 дозу, наблюдавшиеся
во время лечения и 2 дня после его прекращения (**safety, on-treatment**)

| Событий за 1 год | Варфарин | Рива- | ОР | р |
|---------------------------------------------------------|----------|-------|-------|--------|
| Крупные и клинически значимые некрупные кровотечения | 14,5% | 14,9% | 1,03 | 0,44 |
| Любые крупные | 2,4% | 2,1% | 1,04 | 0,58 |
| со снижением гемоглобина >2 г/дл | 14,5% | 14,9% | + 22% | 0,02 |
| требующие переливания крови | 2,3% | 2,8% | + 25% | 0,04 |
| крупные желудочно-кишечные (любые) | 2,2% | 3,2% | + 46% | <0,001 |

N Engl J Med 2011; doi: 10.1056/NEJMoa1009338

Ривароксабан при неклапанной фибрилляции предсердий Исследование ROCKET AF (n=14 264)

Получившие как минимум 1 дозу, наблюдавшиеся
во время лечения и 2 дня после его прекращения (**safety, on-treatment**)

| Событий за 1 год | Варфарин | Рива- | ОР | р |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------|-------|--------|
| Крупные и клинически значимые некрупные кровотечения | 14,5% | 14,9% | 1,03 | 0,44 |
| Любые крупные | 2,4% | 2,1% | 1,04 | 0,58 |
| со снижением гемоглобина >2 г/дл | 14,5% | 14,9% | + 22% | 0,02 |
| требующие переливания крови | 2,3% | 2,8% | + 25% | 0,04 |
| крупные желудочно-кишечные (любые) | 2,2% | 3,2% | + 46% | <0,001 |
| в критические анатомические области (внутричерепные, спинальные, внутриглазные, в перикард, в суставы, в мышцы со давлением, ретроперитонеальные) | 1,9% | 1,3% | - 31% | 0,007 |
| смертельные | 0,8% | 0,4% | - 50% | 0,003 |
| внутричерепные | 1,2% | 0,8% | - 33% | 0,02 |

N Engl J Med 2011; doi: 10.1056/NEJMoa1009338

Ривароксабан при неклапанной фибрилляции предсердий Исследование ROCKET AF (n=14 264)

Получившие как минимум 1 дозу, наблюдавшиеся
во время лечения и 2 дня после его прекращения (**safety, on-treatment**)

| Событий за 1 год | Варфарин | Рива- | ОР | р |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------|-------|--------|
| Крупные и клинически значимые некрупные кровотечения | 14,5% | 14,9% | 1,03 | 0,44 |
| Любые крупные | 2,4% | 2,1% | 1,04 | 0,58 |
| со снижением гемоглобина >2 г/дл | 14,5% | 14,9% | + 22% | 0,02 |
| требующие переливания крови | 2,3% | 2,8% | + 25% | 0,04 |
| крупные желудочно-кишечные (любые) | 2,2% | 3,2% | + 46% | <0,001 |
| в критические анатомические области (внутричерепные, спинальные, внутриглазные, в перикард, в суставы, в мышцы со вдавлением, ретроперитонеальные) | 1,9% | 1,3% | - 31% | 0,007 |
| смертельные | 0,8% | 0,4% | - 50% | 0,003 |
| внутричерепные | 1,2% | 0,8% | - 33% | 0,02 |
| Некрупные клинически значимые | 16,2% | 16,7% | 1,04 | 0,35 |

N Engl J Med 2011; doi: 10.1056/NEJMoa1009338

Новые пероральные антикоагулянты при неклапанной ФП: сравнение с варфарином

| | Аликсабан 5 (2,5) x2 | Дабигатран | | Ривароксабан 20 (15) x1 |
|-------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------|
| | | 110 x2 | 150 x2 | |
| Механические протезы клапанов | нет | нет | нет | нет |
| Пороки клапанов | Без умеренного/тяжелого митрального стеноза | Без гемодинамически значимой патологии | | Без гемодинамически значимого митрального стеноза |
| Клиренс креатинина | не <25 | не <30 | | не <30 |
| Инсульт/артериальная ТЭ | лучше | не хуже | лучше | не хуже |
| - геморрагический инсульт | лучше | лучше | лучше | лучше |
| - ишемический инсульт | не хуже | не хуже | лучше | не хуже |
| Крупные кровотечения | лучше | лучше | не хуже | не хуже |
| - внутричерепные кровотечения | лучше | лучше | лучше | лучше |
| - желудочно-кишечные | не хуже | не хуже | хуже | хуже |
| Сосудистая смертность | не хуже | не хуже | лучше | не хуже |
| Общая смертность | лучше | не хуже | не хуже | не хуже |

| Новые пероральные антикоагулянты при неклапанной ФП: сравнение с варфарином | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------|
| | Аликсабан 5 (2,5) x2 | Дабигатран | | Ривароксабан 20 (15) x1 |
| | | 110 x2 | 150 x2 | |
| Механические протезы клапанов | нет | нет | нет | нет |
| Пороки клапанов | Без умеренного/тяжелого митрального стеноза | Без гемодинамически значимой патологии | | Без гемодинамически значимого митрального стеноза |
| Клиренс креатинина | не <25 | не <30 | | не <30 |
| Инсульт/артериальная ТЭ | лучше | не хуже | лучше | не хуже |
| - геморрагический инсульт | лучше | лучше | лучше | лучше |
| - ишемический инсульт | не хуже | не хуже | лучше | не хуже |
| Крупные кровотечения | лучше | лучше | не хуже | не хуже |
| - внутричерепные кровотечения | лучше | лучше | лучше | лучше |
| - желудочно-кишечные | не хуже | не хуже | хуже | хуже |
| Сосудистая смертность | ОР -11% | ОР -10% | ОР -15% | ОР -11% (on-treatment) |
| Общая смертность | ОР -11% | ОР -9% | ОР -12% | ОР -8% (intention-to-treat) ОР -15% (on-treatment) |

Различные осложнения и смерть при ФП

Модель создана при анализе объединенной базы данных ACTIVE и RE-LY

ОР смерти при различных осложнениях с учетом различий по другим факторам риска

| Событие: | ОР |
|---------------------------|-------|
| ишемический инсульт | 6,46 |
| системная тромбоэмболия | 5,84 |
| геморрагический инсульт | 21,29 |
| субдуральное кровотечение | 5,08 |
| внечерепное кровотечение | 4,60 |
| инфаркт миокарда | 6,19 |

| Новые пероральные антикоагулянты при неклапанной ФП: сравнение с варфарином | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|---------|---------------------------------------------------|
| | Аликсабан 5 (2,5) ×2 | Дабигатран 110 ×2 150 ×2 | | Ривароксабан 20 (15) ×1 |
| Механические протезы клапанов | нет | нет | нет | нет |
| Пороки клапанов | Без умеренного/тяжелого митрального стеноза | Без гемодинамически значимой патологии | | Без гемодинамически значимого митрального стеноза |
| Клиренс креатинина | не <25 | не <30 | | не <30 |
| Инсульт/артериальная ТЭ | лучше | не хуже | лучше | не хуже |
| - геморрагический инсульт | лучше | лучше | лучше | лучше |
| - ишемический инсульт | не хуже | не хуже | лучше | не хуже |
| Крупные кровотечения | лучше | лучше | не хуже | не хуже |
| - внутричерепные кровотечения | лучше | лучше | лучше | лучше |
| - желудочно-кишечные | не хуже | не хуже | хуже | хуже |
| Сосудистая смертность | не хуже | не хуже | лучше | не хуже |
| Общая смертность | лучше | не хуже | не хуже | не хуже |
| Диспепсия | не хуже | хуже | хуже | не хуже |



| Новые пероральные антикоагулянты при неклапанной ФП: сравнение с варфарином | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|---------|---------------------------------------------------|
| | Аликсабан 5 (2,5) ×2 | Дабигатран | | Ривароксабан 20 (15) ×1 |
| | | 110 ×2 | 150 ×2 | |
| Механические протезы клапанов | нет | нет | нет | нет |
| Пороки клапанов | Без умеренного/тяжелого митрального стеноза | Без гемодинамически значимой патологии | | Без гемодинамически значимого митрального стеноза |
| Клиренс креатинина | не <25 | не <30 | | не <30 |
| Инсульт/артериальная ТЭ | лучше | не хуже | лучше | не хуже |
| - геморрагический инсульт | лучше | лучше | лучше | лучше |
| - ишемический инсульт | не хуже | не хуже | лучше | не хуже |
| Крупные кровотечения | лучше | лучше | не хуже | не хуже |
| - внутричерепные кровотечения | лучше | лучше | лучше | лучше |
| - желудочно-кишечные | не хуже | не хуже | хуже | хуже |
| Сосудистая смертность | не хуже | не хуже | лучше | не хуже |
| Общая смертность | лучше | не хуже | не хуже | не хуже |
| Диспепсия | не хуже | хуже | хуже | не хуже |
| Частота ИМ | не хуже | ? | ? | не хуже |

Новые пероральные антикоагулянты и варфарин при неклапанной фибрилляции предсердий

Частота инфарктов миокарда в год:

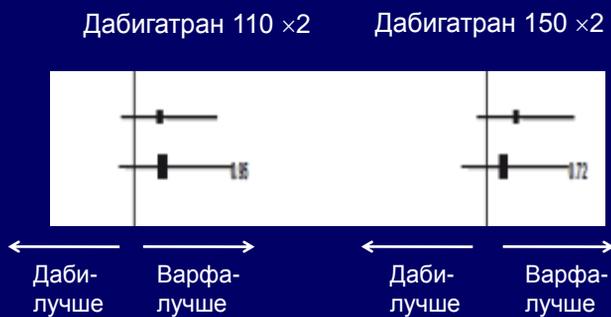
| | Против варфарина: | | | |
|-------------------|-------------------|-----------|-----|------|
| | ОР | Δ на 1000 | NNH | p |
| Дабигатран 110 ×2 | + 29% | + 1,8 | 555 | 0,09 |
| Дабигатран 150 ×2 | + 27% | + 1,7 | 588 | 0,10 |

Дабигатран и варфарин при неклапанной ФП Исследование RE-LY (n=18 113)

Инфаркт миокарда

КБС/ИМ в анамнезе:

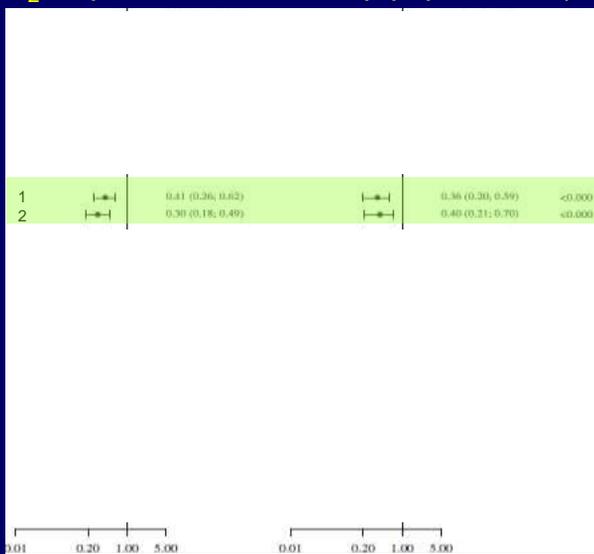
- имеется
- отсутствует



Circulation 2011; 125: 669-76

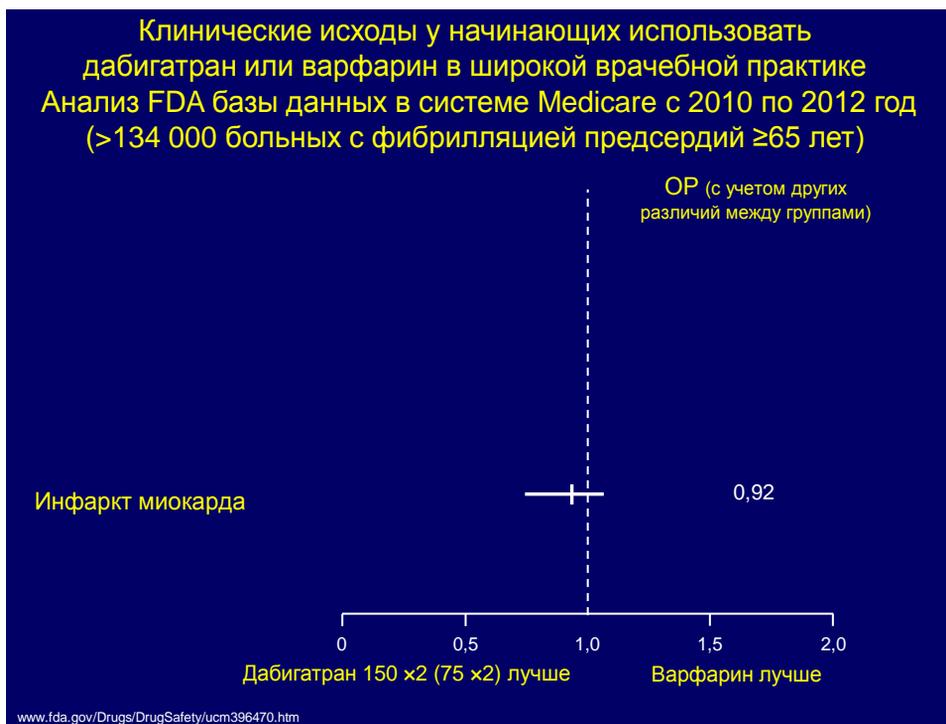
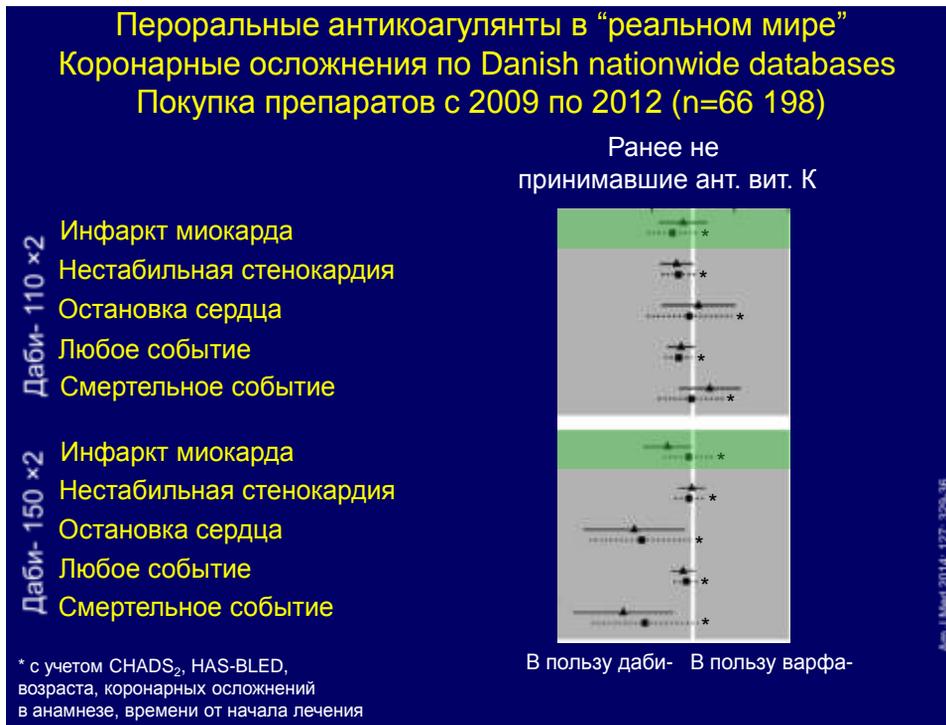
Пероральные антикоагулянты в “реальном мире” Моделирование на основе Danish nationwide databases (n=14 267, CHADS₂ в среднем 1,2, все варфарин-naive)

Инфаркт миокарда



- (1) В целом
- (2) 1:2 propensity matched дабигатран/варфарин

JACC 2013; 61: 2264-73



Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий у больных с острым коронарным синдромом и/или подвергнутых чрескожным вмешательствам на коронарных артериях или клапанах сердца

Консенсус рабочей группы по тромбозам Европейского кардиологического общества, Европейской ассоциации сердечного ритма, Европейской ассоциации ЧКВ, Европейской ассоциации неотложной кардиологии, одобренный Обществом сердечного ритма и Азиатско-тихоокеанским обществом сердечного ритма (август 2014)

Принимая во внимание отсутствие новых фактов из рандомизированных контролируемых исследований и данные об исходах из регистров в “реальном мире”, целесообразность учета потенциального риска инфаркта миокарда как критерия выбора наиболее приемлемого нового перорального антикоагулянта у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий представляется сомнительной.

При возникновении острого коронарного синдрома у больного с фибрилляцией предсердий, доступные данные не предполагают необходимости перехода с дабигатрана на другой новый пероральный антикоагулянт.

Eur Heart J 2014, doi:10.1093/eurheartj/ehu298

Новые пероральные антикоагулянты при неклапанной ФП: сравнение с варфарином

| | Аликсабан 5 (2,5) x2 | Дабигатран | | Ривароксабан 20 (15) x1 |
|-------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|---------|---------------------------------------------------|
| | | 110 x2 | 150 x2 | |
| Механические протезы клапанов | нет | нет | нет | нет |
| Пороки клапанов | Без умеренного/тяжелого митрального стеноза | Без гемодинамически значимой патологии | | Без гемодинамически значимого митрального стеноза |
| Клиренс креатинина | не <25 | не <30 | | не <30 |
| Инсульт/артериальная ТЭ | лучше | не хуже | лучше | не хуже |
| - геморрагический инсульт | лучше | лучше | лучше | лучше |
| - ишемический инсульт | не хуже | не хуже | лучше | не хуже |
| Крупные кровотечения | лучше | лучше | не хуже | не хуже |
| - внутричерепные кровотечения | лучше | лучше | лучше | лучше |
| - желудочно-кишечные | не хуже | не хуже | хуже | хуже |
| Сосудистая смертность | не хуже | не хуже | лучше | не хуже |
| Общая смертность | лучше | не хуже | не хуже | не хуже |
| Диспепсия | не хуже | хуже | хуже | не хуже |
| Частота ИМ | не хуже | ? | ? | не хуже |
| Кардиоверсия | возможна (США) | возможна (Европа, США) | | возможна (США) |

Дабигатран при неклапанной фибрилляции предсердий Исследование RE-LY (n=18 113)

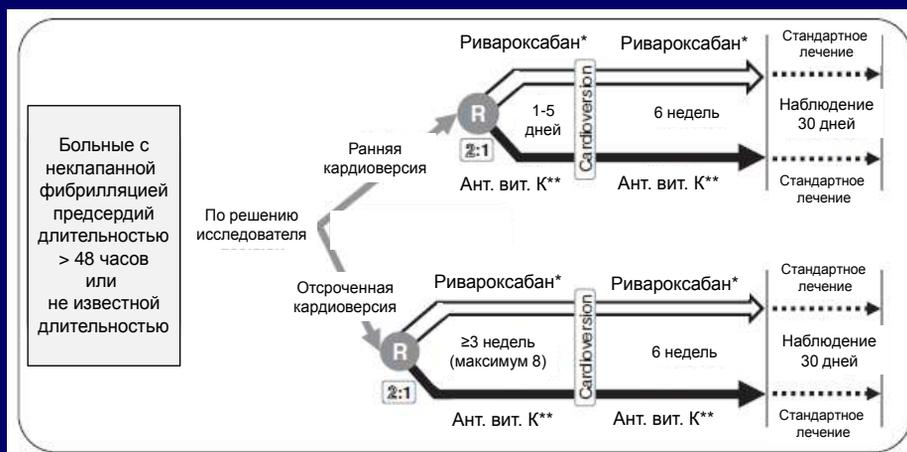
События до, во время и 30 суток после кардиоверсии (n=1983)

| | Варфарин | Дабигатран 110 × 2 | Дабигатран 150 × 2 |
|------------------------------|----------|-----------------------|-----------------------|
| Выполнено чреспищеводное ЭХО | 13,3% | 25,5% | 24,1% |
| • тромбы в ЛП | 1,1% | 1,8% | 1,2% |
| Инсульт и системные ТЭ | 0,6% | 0,8% | 0,3% |
| Крупные кровотечения | 0,6% | 1,7% | 0,6% |

Все различия не достоверны

Circulation 2011; 123: 131-6

Ривароксабан и кардиоверсия при неклапанной ФП Исследование X-VERT (n=1 504) Многоцентровое рандомизированное открытое фазы IIIb



* Ривароксабан 20 мг × 1 или 15 мг × 1 при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин

** Антагонист витамина К с целевым МНО 2-3

(до достижения целевого МНО разрешалось вводить парентеральный антикоагулянт)

Am Heart J 2014; 167: 646-52

Ривароксабан и кардиоверсия при неклапанной ФП Исследование X-VERT (n=1 504)

| Стратегии кардиоверсии | Основные критерии невключения |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Отсроченная | <p>Когда не было уверенности в адекватной антикоагуляции и не планировалось ЧП ЭХО</p> <p>В группе антагонистов витамина К антикоагуляция считалась адекватной при МНО в диапазоне 2-3 как минимум 3 недели подряд до кардиоверсии</p> <p>В группе ривароксабана антикоагуляция считалась адекватной при приема $\geq 80\%$ таблеток за 3 недели подряд до кардиоверсии</p> |
| Ранняя | <p>Если планировалось ЧП ЭХО или имелся стабильный уровень антикоагуляции</p> <p>При выявлении тромба в левом предсердии или его ушке больной исключался из исследования</p> <p>В группе ривароксабана прием первой дозы как минимум за 4 часа до кардиоверсии</p> |

Am Heart J 2014; 167: 646-52

Ривароксабан и кардиоверсия при неклапанной ФП Исследование X-VERT (n=1 504)

| | Варфарин | Рива- | ОР | 95% ДИ |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------|-------------|------------------|
| Все больные (n=1 504); электрическая кардиоверсия у 97,6% | | | | |
| Инсульт, ТИА, периферическая ТЭ, ИМ, сердечнососудистая смерть | 1,02% | 0,51% | 0,50 | 0,15-1,73 |
| Инсульт, ТИА, периферическая ТЭ, ИМ, общая смертность | 1,22% | 0,61% | 0,50 | 0,16-1,55 |
| Крупное кровотечение | 0,80% | 0,61% | 0,76 | 0,21-2,67 |
| Совокупное клиническое преимущество: сумма случаев инсульта, ТИА, периферическая ТЭ, ИМ, сердечно-сосудистой смерти и крупных кровотечений | 1,81% | 1,06% | 0,49 | 0,14-1,69 |

Eur Heart J 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu367

Ривароксабан и кардиоверсия при неклапанной ФП Исследование X-VERT (n=1 504)

| | Варфарин | Рива- | ОР | 95% ДИ |
|----------------------------------------------------------------|------------|------------|---------|-----------|
| Все больные (n=1 504) | | | | |
| Инсульт, ТИА, периферическая ТЭ, ИМ, сердечнососудистая смерть | 1,02% | 0,51% | 0,50 | 0,15-1,73 |
| Крупное кровотечение | 0,80% | 0,61% | 0,76 | 0,21-2,67 |
| Ранняя кардиоверсия (n=844) | | | | |
| Инсульт, ТИА, периферическая ТЭ, ИМ, сердечнососудистая смерть | 1,08% | 0,71% | | |
| Крупное кровотечение | 1,06% | 0,52% | | |
| Отсроченная кардиоверсия (n=626) | | | | |
| Возможность кардиоверсии (сутки) | медиана 30 | медиана 22 | p<0,001 | |
| Не готовы к кардиоверсии за 3 нед | n=95 | n=1 | p<0,001 | |
| Инсульт, ТИА, периферическая ТЭ, ИМ, сердечнососудистая смерть | 0,93% | 0,24% | | |
| Крупное кровотечение | 0,47% | 0,73% | | |

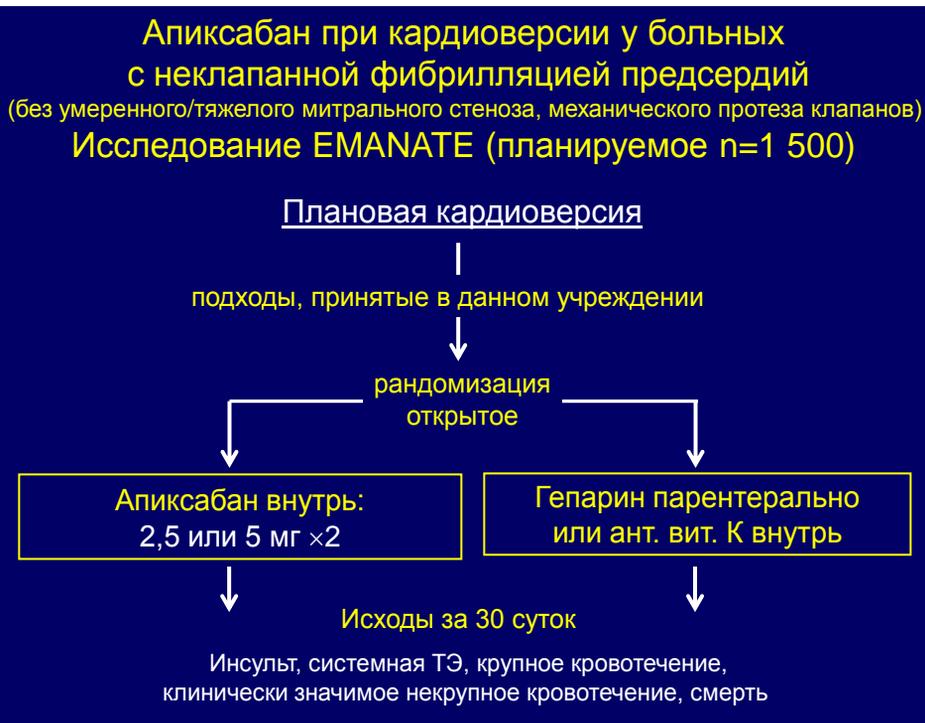
Eur Heart J 2014, doi:10.1093/eurheartj/ehu367

Апиксабан при фибрилляции и трепетании предсердий Исследование ARISTOTLE (n=18 201)

Кардиоверсия в процессе исследования у 577
с рекомендацией сохранить
двойной слепой прием апиксабана или варфарина
во время и после процедуры

| | Варфарин n=291 | Апиксабан n=286 |
|----------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|
| Срок после кардиоверсии (медиана) | 393 дня | 233 дня |
| Сумма случаев инсульта, системных ТЭ и инфаркта миокарда | n=6 | n=5 |

Eur Heart J 2012; 33 (Abstract Supplement): 686



| Новые пероральные антикоагулянты при неклапанной ФП: сравнение с варфарином | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------|
| | Апиксабан 5 (2,5) ×2 | Дабигатран 110 ×2 150 ×2 | | Ривароксабан 20 (15) ×1 |
| Механические протезы клапанов | нет | нет | нет | нет |
| Пороки клапанов | Без умеренного/тяжелого митрального стеноза | Без гемодинамически значимой патологии | | Без гемодинамически значимого митрального стеноза |
| Клиренс креатинина | не <25 | не <30 | | не <30 |
| Инсульт/артериальная ТЭ | лучше | не хуже | лучше | не хуже |
| - геморрагический инсульт | лучше | лучше | лучше | лучше |
| - ишемический инсульт | не хуже | не хуже | лучше | не хуже |
| Крупные кровотечения | лучше | лучше | не хуже | не хуже |
| - внутричерепные кровотечения | лучше | лучше | лучше | лучше |
| - желудочно-кишечные | не хуже | не хуже | хуже | хуже |
| Сосудистая смертность | не хуже | не хуже | лучше | не хуже |
| Общая смертность | лучше | не хуже | не хуже | не хуже |
| Диспепсия | не хуже | хуже | хуже | не хуже |
| Частота ИМ | не хуже | ? | ? | не хуже |
| Кардиоверсия | возможна (США) | возможна (Европа, США) | | возможна (США) |
| Другие особенности | Преимущество по кровотечениям при любом HAS-BLED, при сниженном клиренсе креатинина, наименее изучен при кардиоверсии | Большее значение функции почек для T _{1/2} ; есть данные о сочетании с аспирином и клопидогрелом, существенный опыт длительного применения | | Изучен у больных с наиболее высоким риском, хорошая доказательная база при КБС |

Основные ограничения для использования новых пероральных антикоагулянтов при ФП

- Пороки клапанов сердца (как минимум митральный стеноз)
- Механические протезы клапанов сердца
- Внутрочерепное кровотечение в анамнезе
- Недавний инсульт/ТИА (особенности у каждого препарата)
- Клиренс креатинина <30 мл/мин (<25 мл/мин для апиксабана)
- Одновременный прием сочетания аспирина с клопидогрелом (апиксабан, ривароксабан)
- Одновременный прием сочетания аспирина с тикагрелором или прасугрелом
- Острый коронарный синдром
- Некоторые лекарственные взаимодействия
- Необходимость мониторинга уровня антикоагуляции
- Плохая приверженность к лечению