

УДК 616.12-008.331.1-085-053.9

**А.Б. СУГРАЛИЕВ**

Центральная клиническая больница Медицинского центра Управления делами Президента РК, г. Алматы

## ВОЗМОЖНОСТИ ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТА В ПРОФИЛАКТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ. РЕШЕНИЕ НЕОПРЕДЕЛЕННЫХ ВОПРОСОВ В ПРАКТИКЕ



*Дабигатрана этексилат (далее упоминается как Дабигатран) относится к группе прямых пероральных антикоагулянтов и рекомендован международными авторитетными организациями для профилактики инсульта или системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) при наличии, по крайней мере, одного фактора риска развития инсульта. В связи с быстрым началом действия и предсказуемым антикоагулянтным эффектом, не требующим рутинного мониторинга параметров коагуляции, дабигатрана этексилат имеет практические преимущества над антагонистами витамина К в клинической практике. Однако у практических врачей нередко возникают вопросы относительно применения дабигатрана в реальных клинических ситуациях, включая его использование в острой фазе инсульта. Целью данной статьи является ответ на часто возникающие вопросы по использованию дабигатрана в особых ситуациях, таких как острый период ишемического инсульта, острый коронарный синдром и во время реваскуляризации, а также, по каким анализам можно оценить антикоагулянтную активность препарата при необходимости.*

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, профилактика инсульта, дабигатрана этексилат, прямые пероральные антикоагулянты.

**Фибрилляция предсердий (ФП)**, или мерцательная аритмия, является наиболее распространенной формой устойчивого нарушения ритма сердца [1], которая при отсутствии лечения является доказанным фактором риска для инсульта. Многочисленные результаты рандомизированных исследований подтверждают эффективность антагонистов витамина К (АВК) в снижении риска инсульта примерно у двух третей больных, включая пожилых пациентов с неклапанной ФП, у которых риск развития инсульта значительно выше по сравнению с молодыми [2, 3]. В то же время широкий спектр взаимодействия АВК с пищей и многими лекарственными препаратами [4] ограничивает их применение из-за трудности соблюдения режима и создает определенные неудобства, которые, в конечном счете, могут привести к нежелательным эффектам.

Согласно данным общепризнанной шкалы риска развития инсульта CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, все факторы риска (ФР) условно разделены на две категории: “большие”, которые оцениваются в два балла, и “клинически значимые небольшие”, удельный вес которых приравнивается к одному баллу. К “большим” ФР относятся: наличие в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА), или системной тромбоэмболии и возраст  $\geq 75$  лет. К “небольшим, но клинически значимым” ФР относятся наличие сердечной недостаточности (СН) с фракцией выброса левого желудочка  $\leq 40\%$ , артериальная гипертензия (АГ),

сахарный диабет (СД), а также ряд факторов, доказательств роли которых появились в последнее время, такие как: женский пол, возраст 65-74 года и наличие сосудистого заболевания: перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), наличие атеросклеротических бляшек в аорте и заболевание периферических артерий [5].

На рисунке 1 представлена в графическом виде значимость каждого из указанных ФР в развитии ишемического инсульта. Как видно из рисунка 1, перенесенный инсульт или транзиторные ишемические атаки являются более значимым ФР для развития повторных событий, что подчеркивает необходимость и целесообразность применения антикоагулянтной терапии для профилактики повторного более тяжелого ишемического инсульта [5].

Применение антикоагулянтной терапии (АКТ) всегда сопряжено с риском развития серьезного кровотечения, так как баланс между риском развития тромбоза и кровотечения является очень хрупким. Современные клинические рекомендации предлагают использовать простую шкалу оценки риска кровотечений HAS-BLED (табл. 1), с помощью которой возможно оценить не только риск кровотечения, но и возможна коррекция факторов для снижения риска кровотечений. Шкала HAS-BLED валидирована международными экспертами [5] и хорошо коррелирует с риском кровотечений, включая внутричерепные геморагии.

**Контакты:** Сугралиев Ахметжан Бегалиевич, канд. мед. наук, кардиолог-ангиолог, член рабочей группы по тромбозам Европейского Общества кардиологов, член Американской коллегии кардиологов, Центр инноваций и образования Центральной клинической больницы Медицинского центра Управления делами Президента РК, г. Алматы. Тел. + 7 701 710 29 76, e-mail: asugraliyev@gmail.com

**Contacts:** Akhmetzhan Begaliyevich Sugraliyev, MD PhD, Cardiologist and angiolist, member of Thrombosis Working Group of European Society of Cardiology, Member of American College of Cardiology, Center of Innovation and Education of Central Clinical Hospital of Medical Center of President's Affairs Administration of Republic of Kazakhstan, Almaty c. Ph. + 7 701 710 29 76, e-mail: asugraliyev@gmail.com

Как видно из таблицы 1, основными компонентами риска кровотечения согласно утвержденной шкале HAS-BLED являются ФР, которые уже указаны в риске развития инсульта согласно CHA2DS2-VASc, такие как неконтролируемая АГ >160 мм рт.ст., перенесенный инсульт, возраст >65 лет. В то же время наличие тяжелой патологии почек и печени с уровнем креатинина 200 мкмоль/л, уровнем билирубина больше, чем в 2 раза верхней границы нормы (ВГН), АЛТ, АСТ, ЩФ больше, чем в 3 раза, кровотечение в анамнезе, сопутствующее применение ацетилсалициловой кислоты (АСК), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), лабильное МНО также признаются как важные индикаторы кровотечения. Среди множества факторов риска перенесенный в анамнезе эпизод кровотечения является важным фактором риска для его повторения.

Если больной после анализа риска кровотечения набирает 1 балл, то считается, что у пациента низкий риск, при уровне 2 балла – промежуточный риск, при наличии  $\geq 3$  баллов больной относится к категории высокого риска развития кровотечения. Пациенты с количеством баллов по шкале HAS-BLED  $\geq 3$  требуют осторожного подхода, регулярного наблюдения и проведения мероприятий по коррекции потенциально обратимых ФР развития кровотечений. Шкала HAS-BLED сама по себе не должна использоваться для отказа от терапии пероральными антикоагулянтами, но она позволяет врачам обоснованно оценивать риск кровотечений и, что более важно, заставляет их задуматься о возможностях коррекции ФР кровотечений: например, добиться эффективного контроля при неконтролируемом уровне АД, отмена сопутствующего приема АСК/НПВП, нормализация уровня МНО и др.

#### Результаты третьей фазы по применению прямых пероральных антикоагулянтов для профилактики инсульта при неклапанной ФП

Необходимо справедливо отметить, что во время ежегодного саммита «Евротромбоз 2015», организованного рабочей группой по борьбе с тромбозами Европейского Общества кардиологов, были предложены новые пероральные антикоагулянты, которые следует называть более правильно прямыми пероральными антикоагулянтами (далее ПОАК),

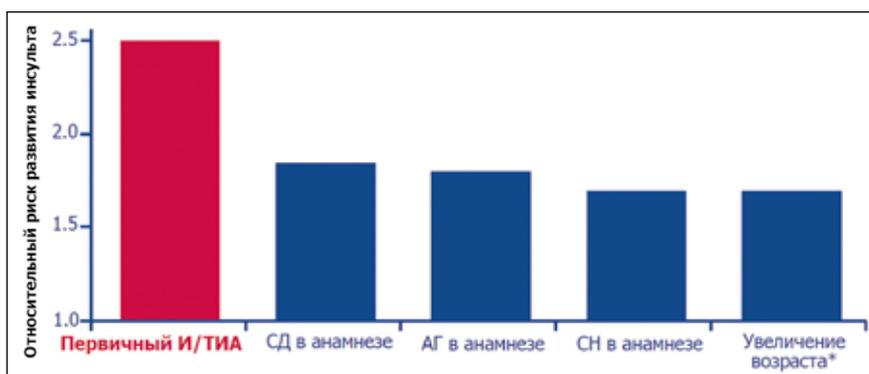


Рисунок 1 – Важность вторичной профилактики инсульта у пациентов после перенесенного события (инсульта или ТИА)

Примечание: И – инсульт, ТИА – транзиторные ишемические атаки  
\* увеличение возраста старше 65 лет.

Таблица 1 – Оценки риска кровотечений HAS-BLED

	Клиническая характеристика	Количество баллов
H	Систолическое АД >160 мм рт. ст.	1
A	Нарушение функции почек – диализ, трансплантация или сывороточный креатинин $\geq 200$ мкмоль/л. Нарушение функции печени – хроническое заболевание печени (например, цирроз) или биохимические признаки серьезного поражения печени (например, уровень билирубина >2 ВГН*, АЛТ**, АСТ***, ЩФ <sup>1</sup> >3)	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечению, например, геморрагический диатез, анемия и т.д.	1
L	Нестабильное МНО- или недостаточный срок сохранения МНО в целевом диапазоне (например, <60% времени)	1
E	Возраст >65 лет	1
D	Лекарства/алкоголь – сопутствующий прием лекарств, таких как антитромбоцитарные препараты, нестероидные противовоспалительные средства или злоупотребление алкоголем (по 1 баллу)	1 или 2
	Всего	7 или 9

Примечание: ВГН\* – верхняя граница нормы, АСТ\*\* – аспарагиновая трансаминаза, АЛТ\*\*\* – аланиновая трансаминаза, ЩФ<sup>1</sup> – щелочная фосфатаза, МНО – международное нормализованное отношение

так как они применяются в клинической практике более 5 лет. Результаты третьей фазы по применению прямых пероральных антикоагулянтов для профилактики инсульта при неклапанной ФП представлены на рисунке 2.

Данных по прямому сравнению прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) не существует [6, 7, 8]. Сравнить ПОАК между собой не совсем корректно, так как профили больных, включенных в исследования, отличались по количеству ФР и времени нахождения МНО в рамках терапевтического окна во время приема АВК. Тем не менее, как видно из рисунка 2, результаты непрямого сравнения между НОАК показывают, что дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в

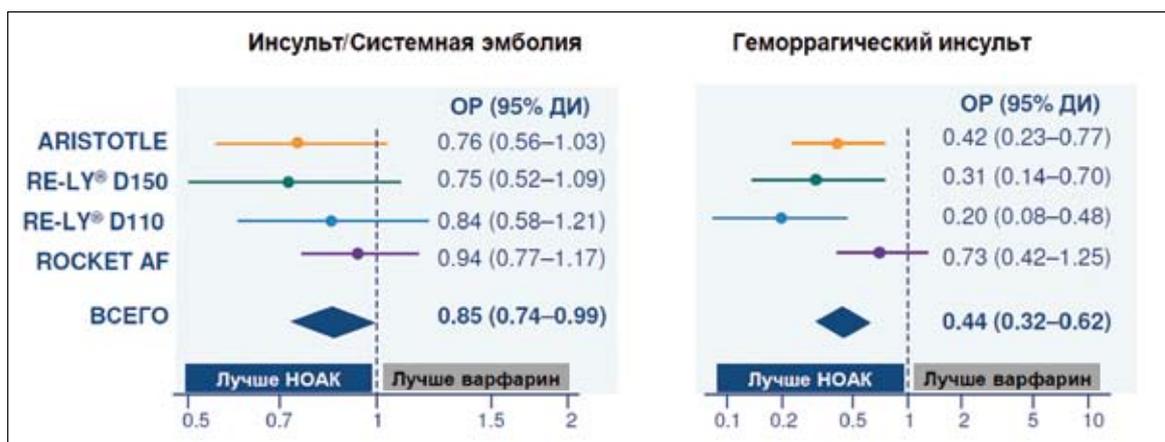


Рисунок 2 – Результаты клинических исследований ПОАК в сравнении с варфарином для профилактики инсульта при неклапанной ФП



Рисунок 3 – Сроки начала приема антикоагулянтов при инсульте

сутки доказал свое превосходство над классической терапией АВК в плане снижения частоты как ишемического, так и геморрагического инсульта при увеличении количества ЖК кровотечений [8]. Дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в день [8] и ривароксабан по данным исследования ROCKET-AF [7] оказались такими же эффективными, как терапия АВК в плане снижения инсульта и системных эмболий, однако дабигатран 110 мг 2 раза в день меньше вызывал крупные кровотечения. При применении ривароксабана отмечалось больше крупных кровотечений из ЖК тракта и кровотечений, требующих гемотранфузии. Апиксабан доказал превосходство в плане снижения общего количества инсульта и системных эмболий, а также крупных кровотечений, но не превзошел АВК в снижении ишемического инсульта [6]. Поэтому при развитии ишемического инсульта на фоне приема ривароксабана или апиксабана, которые не обеспечивали достоверного снижения частоты ишемического инсульта в сравнении с АВК, врач может рассмотреть возможность перевода пациента на дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки с учетом его возможности достоверно снижать частоту ишемических и геморрагических инсультов [9].

### Когда нужно начинать прием дабигатрана после транзиторной ишемической атаки или ишемического инсульта?

Сроки начала антикоагулянтной терапии при различных вариантах ишемического инсульта представлены на рисунке 3. Как видно из рисунка 3, время возобновления терапии зависит от размера инфаркта. Существует правило или закон Диенера 1 – 3 – 6 – 12 дней, согласно которому антикоагулянтную терапию при транзиторной ишемической атаке можно начинать на следующий день после события. В случае инсульта легкой степени с количеством баллов <8 по шкале Национального института (NIHSS) дабигатран можно начинать через 3-5 дней после события, при инсульте средней степени тяжести, когда количество баллов по шкале Национального института (NIHSS) составляет 8-16, дабигатран можно начинать через 5-7 дней после события. В случае тяжелого ишемического инсульта, когда количество баллов по шкале Национального института (NIHSS) составляет >16 баллов, дабигатран можно начинать через две недели от индексного события. Соблюдение этих сроков очень важно во избежание ге-

Таблица 2 – Применение антитромботических препаратов в исследованиях с ПОАК

	RE-LY Дабигатран	ROCKET-AF Ривароксабан	ARISTOTLE Апиксабан	ENGAGE Эдоксабан
Сопутствующее применение только аспирина	32%	37%	31%	29%
Сопутствующее применение только клопидогрела	2%	<2%	2%	2%
Сопутствующее применение двойной АТ терапии	5%	Были исключены	Были исключены	Были исключены

моррагической трансформации ишемического инсульта на фоне применения любой антикоагулянтной терапии [9, 10]. Поэтому в острый период ишемического инсульта, согласно международным рекомендациям, можно только использовать профилактические дозы антикоагулянтов, прежде всего НМГ или нефракционированного гепарина в дозе 5 000 МЕ 2 раза в сутки. При этом нельзя использовать лечебные дозы антикоагулянтов [11].

#### Тромболизис при остром ишемическом инсульте.

##### Возможности применения дабигатрана

В условиях острого ишемического инсульта внутривенное введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA) оправдано в течение 4,5 ч после появления симптомов [12]. Не рекомендуется проведение тромболизиса, если пациент принимал варфарин, однако при уровне МНО  $\leq 1.7$  возможно проведение тромболизиса. При этом необходимо учитывать повышенный риск симптоматического внутримозгового кровоизлияния после тромболитической терапии даже на фоне субтерапевтических уровней МНО [13].

Что касается возможности проведения тромболизиса у пациентов с инсультом, которые получали дабигатран, пока таких данных нет, однако имеются практические наблюдения, описанные в литературе. De Smedt et al. сообщили об успешном использовании (rtPA) у пациента в течение 4,5 ч после начала ишемического инсульта, но через 7 ч после приема дабигатрана [14]. Matute et al. [15] опубликовали результаты использования (rtPA) через 15 ч после приема дабигатрана, когда концентрация в плазме дабигатрана была низкой и АЧТВ было нормальным, что предполагало отсутствие антикоагулянтного эффекта препарата. Таким образом, в случае необходимости проведения тромболизиса на фоне приема дабигатрана в реальной клинической практике необходимо оценить антикоагулянтную активность с помощью определения уровня АЧТВ. У больных с низким риском кровотечения целесообразность тромболитической терапии необходимо решать индивидуально с учетом коморбидности больного. Информация относительно уровня АЧТВ, которая свидетельствует о высоком риске кровотечения, представлена ниже.

#### Возможности применения ПОАК при остром коронарном синдроме и чрескожном коронарном вмешательстве. Основные моменты из консенсусного документа 2014

Самой сложной и до конца нерешенной проблемой при применении ПОАК является возможность их применения в случае возникновения острого коронарного синдрома (ОКС) у больных с ФП, когда больные нуждаются в двой-

ной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) и добавлении перорального антикоагулянта, особенно у больных после ЧКВ с высоким риском коронарных осложнений и ишемического инсульта.

Что касается безопасности сочетания ПОАК и ДАТТ у больных с ФП, то существуют малочисленные и неоднородные данные в рамках известных исследований, ARISTOTLE [6], RE-LY [7], ROCKET-AF [8], ENGAGE [16]. Как видно из таблицы 2, имеются данные исследования RE-LY, где 5% пациентов продолжали принимать дабигатран с ДАТТ, что составляет 905 больных из общего количества участников – 18113. Поэтому многие клинические центры 951 из 44 стран, которые участвовали в исследовании RE-LY, в настоящее время используют дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки в комбинации с клопидогрелом и аспирином.

Результаты целенаправленного исследования апиксабана в группе больных с ОКС с высоким риском с СН, СД и почечной недостаточностью в рамках исследования APPRAISE-2 с применением 5 мг апиксабана 2 раза в сутки показали отсутствие дополнительной пользы применения апиксабана с ДАТТ. При этом исследование прекращено досрочно из-за высокого риска кровотечения (отношение риска 2,59, 95% ДИ 1.50-4.46,  $p = 0,001$ ) [17].

Многие доктора ошибочно полагают, что имеются данные относительно применения ривароксабана у больных с ОКС в сочетании с ФП. Исследование ATLAS ACS 2-TIMI 51 с ривароксабаном в дозе 2,5 мг или 5 мг 2 раза как компонентом тройной антитромботической терапии проводилось при стабилизации состояния пациентов только ОКС СПST и БП ST с меньшим риском по сравнению с исследованием APPRAISE-2 в течение 7-и суток с момента поступления. Однако, в данном исследовании не было больных с ФП. При этом применение ривароксабана привело к снижению комбинированных ишемических конечных точек при достоверном увеличении частоты кровотечений (отношение риска 3,96 95% ДИ: 2.46-6.38,  $p < 0,001$ ) [18].

В целом, эти данные подчеркивают необходимость проведения специального исследования для изучения роли ПОАК у пациентов на фоне ДАТТ с дабигатраном, ривароксабаном и эдоксабаном.

В связи с частыми вопросами относительно возможности применения ПОАК в группе больных с ОКС и ФП в августе 2014 года был опубликован консенсусный документ международных экспертов по применению ПОАК [19].

Общие положения антитромботической терапии у пациентов с ОКС при неклапанной ФП во время ЧКВ сводятся к следующим моментам.

1. Пока отсутствуют результаты конкретных рандомизированных исследований в этой подгруппе больных,

предпочтительно использовать радиальный доступ для коронарной ангиографии при ЧКВ, чтобы минимизировать риск развития кровотечений, связанных с доступом.

2. Предпочтительно использование поколения новых покрытых стентов по сравнению с металлическими, особенно у пациентов с низким риском кровотечения.

3. Нецелесообразно применение более сильных антагонистов АДФ-рецепторов, таких как прасугрел и тикагрелор, как компонентов тройной антитромбоцитарной терапии у больных ОКС с неклапанной ФП.

4. При применении тройной антитромботической терапии, т.е. комбинации ДАТТ и АК, необходимо использование ингибиторов протонной помпы для защиты слизистой желудка.

5. После стабилизации состояния больного через несколько дней можно начинать применение ПОАК как для пациентов с высоким риском кровотечения с учетом ДАТТ.

Более специфические моменты предлагаются ниже.

У больных с умеренным и высоким риском тромбоэмболических осложнений, принимающих АВК, нуждающихся в проведении ЧКВ, предпочтительной стратегией считается использование радиального доступа с последующим использованием АКТ без дополнительного болюсного применения гепарина при уровне МНО >2. В случае применения ПОАК необходимо отменить их за 48 часов до ЧКВ и перевести больных на парентеральные антикоагулянты, обычно на нефракционированный гепарин (НФГ) как терапии-«мостика» с применением стандартных доз во время ЧКВ.

При ОКС БПСТ и ФП предпочтительно ведение больного на ранней инвазивной стратегии (т.е., в течение 24 часов) с быстрой оценкой риска и своевременного начала оптимальной антитромботической терапии. Ранее применение ингибиторов P2Y<sub>12</sub> и блокаторов гликопротеидных рецепторов Пб / Ша до ЧКВ не рекомендуется.

В связи с применением многочисленных антитромботических лекарственных препаратов у данной категории больных представляется целесообразным отменить пероральные антикоагулянты и начинать применение нефракционированного гепарина или бивалирудина как «спасательной терапии» при уровне МНО <2, балансируя между острой необходимостью в дополнительной антитромботической терапии, избыточным риском кровотечения и возможным риском тромботических осложнений. Терапия-«мостик» с помощью НФГ может рассматриваться также у больных с ОКС БПСТ с низким риском кровотечения, которым не показана стратегия ранней инвазивной терапии. У пациентов с ОКС СП СТ регулярное или даже «рутинное» использование ингибиторов Пб / Ша не рекомендуется.

#### Подбор дозы

Дабигатран является пролекарством в виде дабигатрана этексилата, который в организме метаболизируется в активную форму дабигатрана. Около 80% дабигатрана выводится в неизменном виде с мочой [20]. Рекомендуемая доза составляет 150 мг два раза в день независимо от приема пищи. Снижение дозы до 110 мг рекомендуется у некоторых групп пациентов, прежде всего для больных с умеренной почечной недостаточностью (клиренс

креатинина от 30 до 50 мл/мин) или при одновременном применении с верапамилом, а также у пожилых людей с высоким риском развития кровотечения [21]. Согласно рекомендациям ЕНРА, дабигатран, как и все другие ПОАК, противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (с клиренсом креатинина <30 мл/мин), у больных с активным клинически значимым кровотечением. В США доза 75 мг дабигатрана 2 раза в сутки одобрена для использования у пациентов с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин и может применяться у пациентов с умеренными нарушениями функции почек [22]. Применение ПОАК не рекомендуются при одновременном применении с некоторыми ингибиторами Р-гликопротеина, такими как кетоконазол, итраконазол, циклоспорин и такролимус [21]. Полный перечень лекарственных взаимодействий ПОАК с лекарственными препаратами опубликован в рекомендациях ЕНРА 2013 [9].

До начала лечения необходимо оценить функцию почек у всех пациентов и рассчитать клиренс креатинина (КК) с помощью формулы Кокрофта-Гольца [23]. Рассчитать КК гораздо проще, так как уровень креатинина определяется у всех больных, по сравнению с контролем международного нормализованного отношения (МНО) во время применения АВК [24].

Во время лечения врачу необходимо мониторировать, чтобы пациенты внимательно следили за возможными признаками кровотечения, особенно у пожилых пациентов, больных с низким весом тела, с нарушением функции почек, а также при применении нескольких сопутствующих препаратов [25]. Кроме того, необходимо перепроверять КК периодически по клиническим показаниям или при подозрении на снижение функции почек (например, при гиповолемии, дегидратации, при применении некоторых препаратов).

#### Перевод с АВК на дабигатран

Вопрос перевода с одного антикоагулянта на другой является причиной для беспокойства многих врачей. Предлагаемые подходы перевода с АВК на дабигатран представлены в таблице 3. Перевод больного с АВК на дабигатран необходимо сделать при уровне МНО <2,0. В то же время при переводе с дабигатрана на АВК необходимо учитывать клиренс креатинина. Это связано с удлинением антикоагулянтного эффекта дабигатрана у пациентов с нарушенной функцией почек. Кроме того, допускается мониторинг активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) при высокой антикоагулянтной активности дабигатрана.

#### Мониторинг антикоагулянтного эффекта

Не требуется мониторинг антикоагулянтного эффекта во время лечения дабигатраном. Тем не менее, в определенных ситуациях возникает необходимость в мониторинге, в частности, при подозрении на передозировку, чрезвычайных ситуациях, в периоперационном периоде, в случае кровотечения или при высоком риске кровотечения, например, после применения тромболитической терапии у больных с ишемическим инсультом, а также при передозировке дабигатрана, особенно у пациентов с прогрессирующей

Таблица 3 – Рекомендуемые подходы по переводу других антикоагулянтов на дабигатран и наоборот (основаны по утвержденным схемам в Европейском Союзе)

Перевод	Рекомендуемое начало перевода
С АВК на дабигатран	Отменить АВК и начать прием дабигатрана при МНО <2
С дабигатрана на АВК *	Начало зависит от состояния функции почек При уровне КК ≥50 мл/мин начать АВК за 3 дня до отмены дабигатрана При уровне КК ≥30 мл/мин, но <50 мл/мин начать АВК за 2 дня до отмены дабигатрана При уровне креатинина 15-30 мл/мин, начать АВК за 1 день до отмены дабигатрана**
С дабигатрана на парентеральные АК	Начать парентеральные АК через 12 ч после последней дозы Дабигатрана
С парентеральных АК на дабигатран	Начать прием дабигатрана в аналогичное время или за 2 часа до времени применения следующей парентеральной дозы. В случае постоянной инфузии парентерального АК начать прием дабигатрана во время прекращения инфузии АК

\*В связи со способностью дабигатрана к большему увеличению МНО при совместном применении с АВК и для получения адекватных показателей требуется определение МНО через 2 дня после его отмены. \*\* Применимо для больных при снижении КК ниже 30 мл/мин.

Таблица 4 – Параметры для измерения антикоагулянтной активности дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки у больных с ФП\*

Анализ	Увеличивает риск кровотечения	Ожидаемый уровень на пике концентрации (через 2 ч после приема)
АЧТВ	>80 сек по остаточному уровню (2-3 нормы от исходного)	(>2-3 нормы от исходного уровня)
Разведенное тромбиновое время (Hemoclot)	>65 сек по остаточному уровню	
МНО	Не применимо (**)	
ЭТВ	3-4 нормы от исходного уровня	3 нормы от исходного уровня

Примечание:\* Доказательства основаны на специальном последовательном обзоре фармакокинетических свойств при изучении пациентов, включенных в исследования RE-NOVATE II [28] (АЧТВ и Hemoclot) и RE-LY (АЧТВ и ЭТВ) [7]. После применения Дабигатрана 150 два раза в сутки 90 перцентиль остаточной концентрации в плазме, чтобы удвоить риск кровотечения, составила приблизительно 215 нг/мл. Исходный уровень АЧТВ в исследовании RE-LY составил 22-40 сек. Исходный уровень ЭТВ у здоровых добровольцев составил 28-34 сек (данные из файла Boehringer Ingelheim); \*\* Показатель МНО является нечувствительным и недостоверным для определения уровня дабигатрана. АЧТВ – активированное частичное тромбoplastиновое время; ЭТВ – экариновое тромбиновое время; МНО – международное нормализованное отношение

или тяжелой почечной недостаточностью. В настоящее время существуют как качественные (возможность для выявления избыточного антикоагулянтной активности), так и количественные антикоагулянтные тесты. В таблице 4 представлены пороговые уровни для коагуляционных анализов, свидетельствующие о высоком риске кровотечения на фоне применения дабигатрана. Для оценки риска кровотечения на фоне приема дабигатрана необходимо взять образец крови через 2 часа (ч) после приема препарата (т.е. на пиковом уровне активности препарата) и сравнить с результатами остаточной активности препарата в образце, взятом через 10-12 ч после последнего приема.

Нет необходимости определения МНО для мониторинга активности дабигатрана, так как определение уровня МНО является нечувствительным методом для оценки его действия [25]. Тем не менее, иногда врачи используют, полагая, что антикоагулянты меняют активность МНО. Последние данные свидетельствуют о возможности ложного повыше-

ния уровня МНО у больных на дабигатране при измерении на некоторых портативных приборах по сравнению с данными лабораторного определения МНО [26, 27].

#### Интерпретация результатов качественных анализов на фоне приема дабигатрана

Показатели АЧТВ и тромбинового времени (ТВ) являются надежными лабораторными анализами при оценке антикоагулянтной активности дабигатрана [21, 25]. Увеличение АЧТВ в два раза по сравнению с исходным уровнем показывает избыточную активность при приеме 150 мг 2 раза, хотя имеется некоторая вариабельность показателя при применении различных реактивов [29]. Остаточный уровень АЧТВ >80 секунд(ы) или 2- или 3-кратное повышение уровня АЧТВ от исходного значения сопровождается более высоким риском кровотечения [21, 25]. ТВ является более чувствительным тестом и значительно повышается даже при применении терапевтической дозы, следовательно,

нормальные уровни ТВ или АЧТВ указывают на отсутствие клинически значимого антикоагулянтного эффекта дабигатрана. Имеется некоторая вариабельность показателей в зависимости от типа коагулометра и реагента тромбина, используемого для измерений.

#### Количественное измерение

Калиброванный анализатор ингибитора тромбина Hemoclot (Hyphen Bio Med, Neuville-sur-Oise, Франция) и экариновое время свертывания (ЭВС) являются более чувствительными количественными анализами для оценки антикоагулянтной активности [25, 30]. В ежедневной рутинной практике используются в основном качественные анализы для оценки антикоагулянтной активности дабигатрана. Определение уровня ингибирования тромбина в лабораторных условиях по длительности занимает такое же время, как определение АЧТВ. Пороговый уровень ингибции тромбина по Hemoclot 200 нг/мл (что соответствует тестовому анализу приблизительно >65 сек) указывает на высокий риск кровотечения [31]. Данный анализ может быть очень полезным при оценке концентрации и антикоагулянтной активности дабигатрана у пожилых тяжелых пациентов или у пациентов с нарушениями функции почек, хотя необходимы дальнейшие исследования для определения показателя нормального диапазона [24].

Таким образом, среди факторов, способствующих развитию ишемического инсульта, ФП является общепризнанной предупреждаемой причиной. В то же время наличие перенесенного ишемического инсульта является более значимым фактором риска для развития повторного инсульта. Среди множества факторов риска развития кровотечения перенесенный в анамнезе эпизод кровотечения является важным риском для его повторения. Установлено, что ПОАК (дабигатрана этексилат, ривароксабан и апиксабан) наряду с варфарином следует использовать для профилактики инсульта и системной тромбоемболии при неклапанной ФП. Среди ПОАК только у дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза получены результаты достоверного снижения частоты как ишемического, так и геморрагического инсультов. Кроме того, применение простого правила Диенера позволяет начать своевременную антикоагулянтную терапию в остром периоде инсульта.

#### Прозрачность исследования

*Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Статья опубликована при поддержке филиала Берингер Ингельхайм фарма Геселлшафт мбх.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur Heart J. – 2010. – N 31. – P. 2369–2429
- 2 Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // Ann Intern Med. – 2007. – N 146. – P. 857–867
- 3 Mant J., Hobbs F.D., Fletcher K., et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial // Lancet. – 2007. – N 370. – P. 493–503
- 4 Dewilde S., Carey I.M., Emmas C., et al. Trends in the prevalence of diagnosed atrial fibrillation, its treatment with anticoagulation and predictors of such treatment in UK primary care // Heart. – 2006. – N 92. – P. 1064–1070
- 5 Lane D.A., Lip G.Y.H. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in non-valvular atrial fibrillation // Circulation. – 2012. – N 126. – P. 860–865
- 6 Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 365(11). – P. 981–992
- 7 Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Salim Yusuf et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation // New England Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 361(12). – P. 1139–1151
- 8 Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // New England Journal of Medicine. – 2011. – N 365. – P. 883–891
- 9 Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // EHJ. – 2013. – N 15. – P. 625–651
- 10 Huisman M., G.Y. Lip, Hans-Christoph Diener; et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice // ThrombHaemost. – 2012. – N 107. – P. 838–847
- 11 Sandercock P., Niewada M., Czlonkowska A. International Stroke Trial Collaboration Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischemic stroke // Lancet. – 1997. – N 349. – P. 1569–1581
- 12 Adams H.P. Jr., del Zoppo G., Alberts M.J. et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association /American Stroke Association Stroke Council, Clinical, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists // Circulation. – 2007. – N 115: e478–e534
- 13 Seet R.C., Zhang Y., Moore S.A., et al. Subtherapeutic international normalized ratio in warfarin-treated patients increases the risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis // Stroke. – 2011. – N 42. – P. 2333–2335
- 14 De Smedt A., De Raedt S., Nieboer K., et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in a stroke patient treated with dabigatran // Cerebrovasc Dis. – 2010. – Vol. 30. – P. 533–534

15 Matute M.C., Guillan M., Garcia-Caldentey J., et al. Thrombolysis treatment for acute ischaemic stroke in a patient on treatment with dabigatran // *Thromb Haemost.* – 2011. – Vol. 106. – P. 178–179

16 Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 2093–104

17 Alexander J.H., Lopes R.D., James S., Kilaru R., He Y., Mohan P., Bhatt D.L., Goodman S., Verheugt F.W., Flather M., Huber K., Liaw D., Husted S.E., Lopez-Sendon J., De Caterina R., Jansky P., Darius H., Vinereanu D., Cornel J.H., Cools F., Atar D., Leiva-Pons J.L., Keltai M., Ogawa H., Pais P., Parkhomenko A., Ruzyllo W., Diaz R., White H., Ruda M., Ghalibaf M., Lawrence J., Harrington R.A., Wallentin L.; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 365: 699–708.

18 Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., Bassand J.P., Bhatt D.L., Bode C., Burton P., Cohen M., Cook-Bruns N., Fox K.A., Goto S., Murphy S.A., Plotnikov A.N., Schneider D., Sun X., Verheugt F.W., Gibson C.M.; ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome // *N Engl J Med* – 2012. – Vol. 366. – P. 9–19

19 Task Force Members, Lip G.Y., Windecker S., Huber K., Kirchhof P., Marin F., Ten Berg J.M., Haeusler K.G., Boriani G., Capodanno D., Gilard M., Zeymer U., Lane D., Storey R.F., Bueno H., Collet J.P., Fauchier L., Halvorsen S., Lettino M., Morais J., Mueller C., Potpara T.S., Rasmussen L.H., Rubboli A., Tamargo J., Valgimigli M., Zamorano J.L. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 3155–79

20 Blech S., Ebner T., Ludwig-Schwelling E., et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans // *Drug Metab Dispos.* – 2008. – Vol. 36. – P. 386–399

21 European Medicines Agency. Pradaxa. Summary of Product Characteristics. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR-Prod](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Prod)

22 U.S. Food and Drug Administration – Pradaxa® Prescribing Information. Nov, 2011. Available at: <http://www.pradaxa.com>

23 Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine // *Nephron.* – 1976. – Vol. 16. – P. 31–41

24 Legrand M., Mateo J., Aribaud A., et al. The use of dabigatran in elderly patients. // *Arch Intern Med.* – 2011. – Vol. 171. – P. 1285–1286

25 van Ryn J., Stangier J., Haertter S., et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anti-

coagulant activity // *Thromb Haemost.* – 2010. – Vol. 103. – P. 1116–1127

26 Baruch L., Sherman O. Potential inaccuracy of Point-of-Care INR in dabigatran-treated patients // *Ann Pharmacother.* – 2011. – Vol. 45:e40.

27 van Ryn J., Baruch L., Clemens A. Interpretation of point-of-care INR results in patients treated with dabigatran // *Am J Med.* – 2012. – Vol. 125. – P. 417–20

28 Eriksson B.I., Dahl O.E., Huo M.H., et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II). A randomised, double-blind, non-inferiority trial // *Thromb Haemost.* – 2011. – Vol. 105. – P. 721–729

29 Lindahl T.L., Baghaei F., Blixter I.F., et al. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays // *Thromb Haemost.* – 2011. – Vol. 105. – P. 371–378

30 Stangier J., Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 2012. – 23(2). – P. 138–43

31 European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report for Pradaxa. 9 June 2011. Available from [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR-Prod](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Prod)

## REFERENCES

1 Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31:2369–429

2 Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146: 857–67

3 Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 370:493–503

4 Dewilde S, Carey IM, Emmas C, Nightingale CM, Harris T, Whincup PH and Cook DG. Trends in the prevalence of diagnosed atrial fibrillation, its treatment with anticoagulation and predictors of such treatment in UK primary care. *Heart.* 2006;92: 1064–70

5 Lane DA, Lip GYH. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in non-valvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2012;126:860–5

6 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit C, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Ghalibaf M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Freck P, Verheugt

- WA, Zhu J, Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981-92
- 7 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139-51
- 8 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey G J, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KAA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365:883-891
- 9 Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz V, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, John Camm A, Kirchhof P. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *EHJ*. 2013;15(5):P. 625-651
- 10 Huisman MV, Lip GY, Diener HC, Brueckmann M, Van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost*. 2012;107:838-47
- 11 Sandercock P, Niewada M, Czlonkowska A. International Stroke Trial Collaboration Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet*. 1997;349:1569-81
- 12 Adams Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijndicks EF. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association. American Stroke Association Stroke Council, Clinical, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation*. 2007;115:478-534
- 13 Seet RC, Zhang Y, Moore SA. Subtherapeutic international normalized ratio in warfarin-treated patients increases the risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke*. 2011;42:2333-35
- 14 De Smedt A, De Raedt S, Nieboer K. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in a stroke patient treated with dabigatran. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30:533-34
- 15 Matute MC, Guillán M, García-Caldentey J, Buisan J, Aparicio M, Masjuan J, Alonso de Leciñana M. Thrombolysis treatment for acute ischaemic stroke in a patient on treatment with dabigatran. *Thromb Haemost*. 2011;106:178-9
- 16 Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104
- 17 Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Corne JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Ghalib M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L. APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365:699-708
- 18 Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM. ATLASACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9-19
- 19 Task Force Members, Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, Haessler KG, Boriani G, Capodanno D, Gilard M, Zeymer U, Lane D, Storey RF, Bueno H, Collet JP, Fauchier L, Halvorsen S, Lettino M, Morais J, Mueller C, Potpara TS, Rasmussen LH, Rubboli A, Tamargo J, Valgimigli M, Zamorano JL. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*. 2014;35:3155-79
- 20 Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwelling E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos*. 2008;36:386-99
- 21 European Medicines Agency. Pradaxa. Summary of Product Characteristics. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR-Prod](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Prod)
- 22 U.S. Food and Drug Administration-Pradaxa® Prescribing Information. Nov, 2011. Available at: <http://www.pradaxa.com>
- 23 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41
- 24 Legrand M, Mateo J, Aribaud A, Ginisty S, Eftekhari P, Huy PT, Drouet L, Payen D. The use of dabigatran in elderly patients. *Arch Intern Med*. 2011;171:1285-86
- 25 van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010;103:1116-1127
- 26 Baruch L, Sherman O. Potential inaccuracy of Point-of-Care INR in dabigatran-treated patients. *Ann Pharmacother*. 2011;45:40
- 27 van Ryn J, Baruch L, Clemens A. Interpretation of point-of-care INR results in patients treated with dabigatran. *Am J Med*. 2012;125:417-20
- 28 Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, Schnee JM, Friedman RJ, Dahl OE, Huo MH. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATEII). A

randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost.* 2011;105:721–29

29 Lindahl T, Baghaei F, Blixter IF, Gustafsson K, Stigendal L, Sten-Linder M, Strandberg K, Hillarp A. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thromb Haemost.* 2011;105:371–8

30 Stangier J, Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012;23(2): 138–43

31 European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report for Pradaxa. 9 June 2011. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR-Prod](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Prod)

#### Т Ұ Ж Ы Р Ы М

##### А.Б. СУГРӘЛИЕВ

Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы  
Медициналық орталығының Орталық клиникалық  
ауруханасы, Алматы қ.

#### ҚАҚПАҚШАСЫЗ ЖҮРЕКШЕ ФИБРИЛЛЯЦИЯСЫ БАР НАУҚАСТАРДА ИШЕМИЯЛЫҚ ИНСУЛЬТТИҢ АЛДЫН АЛУДА ДАБИГАТРАН ЭТЕКСИЛАТЫНЫҢ МҮМКІНДІКТЕРІ

Дабигатран этексилаты (бұдан әрі – Дабигатран) тікелей ауыз арқылы қабылданатын антикоагулянттар тобына жатады және беделді халықаралық ұйым қақпақшасыз жүрекше фибрилляциясы (ЖФ) бар ересек емделушілерде инсульттің немесе жүйелі эмболияның, тіпті болмаған жағдайда инсульттің даму қаупінің бір факторының алдын алуға ұсынған. Өрекеттің жылдам басталуымен және коагуляция параметрлерінің рутинді мониторингін талап етпейтін болжалды антикоагулянтты әсерге байланысты дабигатран этексилаты клиникалық тәжірибеде К дәруменінің антагонистерінен тәжірибелік басымдығы

бар. Алайда тәжірибеде қолданып жүрген дәрігерлерде дабигатранды нақты клиникалық жағдайда, сондай-ақ оның инсульттің жіті фазасында қолдануға қатысты сұрақтар туындайды. Бұл мақаланың мақсаты дабигатранды мынадай ерекше жағдайларда: ишемиялық инсульттің жіті кезеңі, жіті коронарлық синдром және ревазулярауда қолдану бойынша жиі туындайтын сұрақтарға жауап беру, сондай-ақ қажеттілігіне қарай препараттың антикоагулянтты белсенділігін қандай талдаулар бойынша бағалау мүмкін болатынын көрсету болып табылады.

**Негізгі сөздері:** жүрекше фибрилляциясы, инсульттің алдын алу, дабигатран этексилаты, тікелей ауыз арқылы қабылданатын антикоагулянттар.

#### SUMMARY

##### A.B. SUGRALIYEV

Central Clinical Hospital of Medical Center of President's  
Affairs Administration of Republic of Kazakhstan, Almaty c.

#### DABIGATRAN ETEXILATE FOR STROKE PREVENTION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION: RESOLVING UNCER- TAINITIES IN ROUTINE PRACTICE

Dabigatranetexilate is direct oral anticoagulant approved for prevention of stroke or systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) and at least one risk factor for stroke. With a fast onset of action and predictable anticoagulant effect obviating the need for coagulation monitoring, dabigatranetexilate offers practical advantages over vitamin K antagonists in clinical practice. However, clinicians may have questions about practical aspects of dabigatranetexilate use including usage in acute phase of stroke. This review article aims to address these concerns and provide guidance on use of dabigatranetexilate in special situations, such as acute ischemic stroke, acute coronary syndrome and revascularization.

**Key words:** atrial fibrillation, Stroke Prevention, Novel oral anticoagulants.

Для ссылки: Сугралиев А.Б. Возможности дабигатрана этексилата в профилактике ишемического инсульта у больных с неклапанной фибрилляцией. Решение неопределенных вопросов в практике // *Medicine (Almaty)*. – 2016. – No 2 (164). – P. 18–27

Статья поступила в редакцию 10.11.2015 г.

Статья принята в печать 12.02.2016 г.