

ЄДИНИЙ НОАК*, ЩО МАЄ
СПЕЦИФІЧНИЙ ПРЕПАРАТ
ЗВОРотної дії – ПРАКСБАЙНД**

(**В Україні, станом на квітень 2018 р.)

БЕЗПЕЧНЕ МАЙБУТНЄ

ПРАДАКСА®



Клінічно доведений
профіль безпеки²⁻¹³



Зворотня дія як додатковий
рівень безпеки¹

Прадакса®
дабігатрану етексилат

Праксбайнд®
ідаруцизумаб

Замикаючи коло

UKR/PRA-181114

*Не вітамін К оральний антикоагулянт.

1. Praxbind® Summary of Product Characteristics. 2. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151. 3. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2010;363(19):1875-1876. 4. Connolly SJ et al. Circulation. 2013;128(3):237-243. 5. Deitelzweig S et al. Curr Med Res Opin. 2016;32(3):573-582. 6. Graham DJ et al. Circulation. 2015;131(2):157-164. 7. Larsen TB et al. Am J Med. 2014;127(7):650-656. 8. Larsen TB et al. Am J Med. 2014;127(4):329-336. 9. Lauffenburger JC et al. J Am Heart Assoc. 2015;4(4):e001798. 10. Lin I et al. Poster presented at: European Society of Cardiology Congress; August 29-September 2, 2015; London, UK. 11. Seeger JD et al. Thromb Haemost. 2016;Oct 8:1-13. (Epub ahead of print). 12. Tepper P et al. Presented at: European Society of Cardiology Congress; August 30, 2015; London, UK. 13. Villines TC et al. Thromb Haemost. 2016;Oct 8:1-9. (Epub ahead of print).

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ПРАДАКСА®

Склад: діюча речовина: дабігатрану етексилат; 1 капсула містить дабігатрану етексилату (у вигляді мезилату) 110 мг або 150 мг; допоміжні речовини: акація, кислота винна, гіпромелоза, диметикон, тальк, гідроксипропілцелюлоза; оболонка капсули: кароліган (Е 407), калію хлорид, титану діоксид (Е 171), індигокармін (Е 132), жовтий захід FCF (Е 110), гіпромелоза, вода очищена; напис на капсулі чорнилами чорного кольору SW-9008; шелак, спирт бутиловий, спирт ізопропільовий, заліза оксид чорний (Е 172), вода очищена, пропіленгліколь (Е 1520), спирт етиловий безводний, розчин амонію концентрований, калію гідроксид. Лікарська форма. Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні агенти. Прямі інгібітори тромбіну. Код АТС B01A E07. **Показання.** Для дози 110 мг: Первинне запобігання венозним тромбоемболічним ускладненням у пацієнтів, які перенесли обширну ортопедичну операцію із заміни тазостегнового суглоба або колінного суглоба. Для дози 110 мг та 150 мг: Запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НФП) з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака (ТІА), вік ≥ 75 років, серцева недостатність (Нью-Йоркська Асоціація Кардіологів (НАК), клас $\geq II$), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) і легеневої емболії (ЛЕ) та запобігання рецидивуючому ТГВ і ЛЕ у дорослих. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до дабігатрану або дабігатрану етексилату, або до будь-якого з інгредієнтів препарату; тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»); активні клінічно значущі кровотечі; пошкодження або стан, який розглядається як істотний фактор ризику значних кровотеч, зокрема поточна або нещодавня шлунково-кишкова виразка, наявність злоякісних пухлин з високим ризиком кровотечі, нещодавнє пошкодження головного або спинного мозку, хірургічна операція на спинному мозку або офтальмологічна хірургічна операція, нещодавня внутрішньомозкова кровотеча, відоме або підозрюване езофагеальне варикозне розширення судин, артеріовенозні мальформації, судинні аневризми або значні інтраспінальні або інтрацеребральні судинні патології; одночасне застосування будь-якого антикоагуляційного лікарського засобу, такого як нефракціонований гепарин (НФГ), низькомолекулярні гепарини (еноксапарин, дальтепарин та ін.), похідні гепарину (фондапаринукс та ін.), пероральні антикоагулянти (варфарин, ривароксабан, апіксабан та ін.), за винятком випадків переходу із або на антикоагулянтну терапію (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або коли НФГ застосовують у дозах, необхідних для підтримання відкритого центрального венозного або артеріального катетера (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); порушення функції печінки або захворювання печінки, що може вплинути на виживання; одночасне лікування системним кетоконазолом, циклоспорином, ітраконазолом та дронедароном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); штучний клапан серця, що потребує антикоагулянтної терапії. **Спосіб застосування та дози.*** Капсулу можна приймати незалежно від вживання їжі. Капсулу слід ковтати цілою, запиваючи склянкою води для полегшення проглатування в шлунок. Пацієнтів слід попередити про те, що не можна відкривати капсулу, оскільки це може підвищити ризик кровотечі (див. розділ «Фармакокінетика»). **Побічні реакції.*** Загалом у 9 % пацієнтів, які перенесли обширну ортопедичну операцію із заміни тазостегнового або колінного суглоба (короткотермінове лікування до 42 днів), 22 % пацієнтів з фібриляцією передсердь, які лікувалися для запобігання інсульту та системній емболії (довготривале лікування більше 3 років), 14 % пацієнтів, які лікували ТГВ/ЛЕ, та 15 % пацієнтів, які лікувалися для запобігання ТГВ та ЛЕ, спостерігалися побічні реакції. Найчастішою побічною реакцією була кровотеча, що спостерігалася приблизно у 14 % пацієнтів з короткотривалим лікуванням з приводу заміни тазостегнового або колінного суглоба, у 16,6 % пацієнтів з фібриляцією передсердь, які тривалий час лікувалися для запобігання інсульту та системній емболії, та у 14,4 % пацієнтів, які лікували ТГВ/ЛЕ. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Germany. Реєстраційне посвідчення. UA/10626/01/02; UA/10626/01/03. *Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування препарату Прадакса®.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ПРАКСБАЙНД

Показання. Препарат ПРАКСБАЙНД є специфічним антидотом дабігатрану та призначений для дорослих пацієнтів, які отримують лікування препаратом ПРАДАКСА (дабігатрану етексилат), коли раптове скасування антикоагулянтного ефекту необхідне: для проведення невідкладної операції/ екстрених маніпуляцій; при виникненні загрози життю чи при неконтрольованій кровотечі. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовується тільки в умовах стаціонару. **Дози.** Рекомендована доза препарату ПРАКСБАЙНД становить 5 г (2x2,5 г/50 мл). У підгрупі пацієнтів повторення плазмових концентрацій незв'язаного дабігатрану та одночасна пролонгація часу згортання крові спостерігалися протягом 24 годин після застосування ідаруцизумабу (див. розділ «Фармакологічні властивості, Фармакокінетика»). Слід розглянути доцільність прийому другої дози 5 г препарату ПРАКСБАЙНД у таких випадках: рецидив клінічно значущої кровотечі разом з пролонгованим часом згортання; якщо можливий рецидив кровотечі становить загрозу для життя та спостерігається пролонгований час згортання; пацієнт потребує проведення другої невідкладної операції / екстреної маніпуляції та має пролонгований час згортання. Відповідними параметрами коагуляції є активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), розведений тромбіновий час (РТЧ) або еквіновий час згортання крові (ЕЧЗК) (див. розділ «Фармакологічні властивості, Фармакокінетика»). Максимальна добова доза досліджена не була. Повторне проведення антитромботичної терапії. Лікування препаратом ПРАДАКСА (дабігатрану етексилат) можна повторно розпочинати через 24 години після застосування препарату ПРАКСБАЙНД клінічно стабільним пацієнтом та після досягнення належного гемостазу. Після застосування препарату ПРАКСБАЙНД в будь-який момент може бути розпочата інша антитромботична терапія (наприклад, прийом низькомолекулярного гепарину) стабільним пацієнтом та після досягнення належного гемостазу. Відсутність антитромботичної терапії підвищує ризик розвитку супутньої протромботичної дії. Пацієнти з порушенням функції нирок. Пацієнтам з порушенням функції нирок корекція дози препарату не потрібна. Порушення функції нирок не впливає на зворотний ефект ідаруцизумабу. Пацієнти з порушенням функції печінки. Пацієнтам з порушенням функції печінки корекція дози препарату не потрібна (див. розділ «Фармакологічні властивості, Фармакокінетика»). Пацієнти літнього віку. Пацієнтам літнього віку (від 65 років) корекція дози препарату не потрібна (див. розділ «Фармакологічні властивості, Фармакокінетика»). **Спосіб застосування.** Для внутрішньовенного застосування. Препарат ПРАКСБАЙНД вводить внутрішньовенно у вигляді двох послідовних інфузій протягом 5–10 хвилин кожна або у вигляді болюсної ін'єкції. Перед застосуванням розчин потрібно перевірити візуально на механічні включення та зміну забарвлення. Потрібно використовувати окрему інфузійну систему для вливання препарату ПРАКСБАЙНД. Систему слід промити розчином хлориду натрію 9 мг/мл (0,9 %) для ін'єкцій до та після інфузії. Інші інфузії не слід вводити паралельно через один катетер для внутрішньовенного введення. Препарат ПРАКСБАЙНД не містить консервантів і призначений тільки для одноразового використання (див. розділ «Термін придатності»). **Протипоказання.** Відсутні. **Побічні реакції.** Безпека препарату Праксбайнд оцінювалася під час дослідження фази III, яке проводиться в даний час за участю 224 здорових добровольців, а також 123 пацієнтів при загрозі неконтрольованих епізодів кровотечі або у разі виникнення необхідності невідкладної операції або екстрених маніпуляцій та у пацієнтів, які отримують препарат ПРАДАКСА (дабігатрану етексилат). Не виявлено жодних побічних реакцій. Звіти про підозрювані побічні реакції. Звітуйте про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Для докладної інформації див. Інструкцію з медичного застосування препарату.

Р.П. в Україні № UA/15467/01/01. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах та інших наукових заходах з медичної тематики.

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingelheim.com.

Представництво «Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ Енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, проспект Степана Бандери, 28А, 3 поверх; тел.: (044) 494-12-75.

Оральные антикоагулянты в реальной клинической практике: время сравнивать и выбирать

Прямой ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы Ха фактора свертывания крови ривароксабан и апиксабан являются антикоагулянтами для перорального приема, не относящимися к антагонистам витамина К (АВК), и показаны для длительной профилактики инсульта и других тромбоэмболических событий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП).

В связи с принципиальными отличиями от АВК по механизму действия и удобству применения эти препараты получили название «новые оральные антикоагулянты» (НОАК). В рандомизированных контролируемых исследованиях, предшествовавших регистрации препаратов в США и Европе, все три НОАК не уступали референтному АВК (варфарину) по эффективности профилактики инсульта и тромбоэмболии при сопоставимой или меньшей частоте кровотечений. До сих пор не проводилось ни одного прямого сравнительного исследования НОАК между собой в отношении таких исходов, как инсульт, кровотечение или смерть. Тем не менее базы данных реальной практики, которые тщательно ведутся в развитых странах со страховой медициной, позволяют сравнить исходы на фоне приема разных НОАК и сделать определенные выводы относительно их эффективности и безопасности вне жестких протоколов клинических исследований.

Прямое сравнение ривароксабана с дабигатраном в ретроспективном анализе

В результате непрямого сравнения данных из исследований RE-LY (дабигатран против варфарина) и ROCKET-AF (ривароксабан против варфарина) был сделан вывод о том, что риск развития инсульта и системной эмболии и риск геморрагического инсульта были значимо ниже при применении дабигатрана по сравнению с применением ривароксабана (G.Y.H. Lip et al., 2012). Однако при проведении этого анализа не учитывались различия в исходном риске развития инсульта или в качестве антикоагулянтной терапии варфарином в этих исследованиях. Другое не прямое сравнение, выполненное на основе данных из этих исследований в подгруппе пациентов с высоким риском развития инсульта, показало, что при лечении дабигатраном риск развития инсульта и системной эмболии является более низким, но различие не было статистически значимым (S. Schneeweiss et al., 2012). Остается неясным, существуют ли клинически важные различия между этими НОАК, на основе которых врачи и пациенты отдадут предпочтение одному из них по сравнению с другим.

D.J. Graham и соавт. провели ретроспективное когортное исследование на данных 118 891 пациента с неклапанной ФП в возрасте от 65 лет и старше, участвовавших в страховой программе Medicare в США. Целью исследования было сравнить риски тромбоэмболического инсульта, внутричерепного кровоизлияния (ВЧК), массивного внечерепного кровотечения (включая массивные желудочно-кишечные кровотечения – ЖКК) и смерти у пожилых пациентов, которым были впервые назначены дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки или ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в сутки с целью профилактики инсульта.

В общей сложности в исследовании использованы данные 52 240 пациентов, которые начали лечение дабигатраном, и 66 651 пациента, которые начали лечение ривароксабаном, при этом последующее наблюдение в период лечения составило 15 524 и 20 199 человеко-лет соответственно.

За время наблюдения произошло 2537 клинических событий, включая 306 тромбоэмболических инсультов, 176 ВЧК, 1209 массивных внечерепных кровотечений, 1018 (84,2%) из которых относились к ЖКК, и 846 случаев смерти. На графиках Каплана-Мейера видно раннее расхождение частоты событий между когортами ривароксабана и дабигатрана с дальнейшим расхождением на протяжении всего периода последующего наблюдения по ВЧК, массивным ЖКК и смерти, но сближением по частоте тромбоэмболического инсульта после 240-го дня наблюдения (рис.).

При применении ривароксабана по сравнению с дабигатраном отмечалось статистически незначимое снижение частоты развития тромбоэмболического инсульта (отношение рисков, ОР 0,81; 95% доверительный интервал, ДИ 0,65-1,01; P=0,07); статистически значимое увеличение частоты развития ВЧК (ОР 1,65; 95% ДИ 1,20-2,26; P=0,002) и массивного внечерепного кровотечения (ОР 1,48; 95% ДИ 1,32-1,67; P<0,001), включая массивные ЖКК (ОР 1,40; 95% ДИ 1,23-1,59; P<0,001), а также статистически незначимое увеличение смертности (ОР 1,15; 95% ДИ 1,00-1,32; P=0,051).

Таким образом, при *прямом* сравнении хорошо сбалансированных когорт пациентов с неклапанной ФП, получавших стандартные дозы дабигатрана или ривароксабана, риски развития ВЧК и массивных внечерепных кровотечений, включая массивные ЖКК, были значимо выше у пациентов, получавших ривароксабан. По результатам основного анализа, риск смерти при применении ривароксабана во всех возрастных группах был выше, но разница не была статистически значимой. Однако у пациентов в возрасте 75 лет и старше и у пациентов с баллом CHADS₂*, превышающим 2, риск смерти был значимо выше по сравнению с таковым при лечении дабигатраном. Кроме того, при лечении ривароксабаном увеличение числа случаев ВЧК (исхода с самым высоким уровнем летальности) превысило уменьшение числа случаев тромбоэмболического инсульта.

Эти результаты отличаются от результатов, полученных в ходе *непрямого* сравнения данных из рандомизированных клинических исследований ROCKET-AF (ривароксабан против варфарина) и RE-LY (дабигатран против варфарина), указывающих на то, что при применении ривароксабана риск инсульта может быть выше, а риски смерти или кровотечения между этими двумя НОАК не различаются

(G.Y. Lip et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2012; 60 (8): 738-746. S. Schneeweiss et al. Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 2012; 5 (4): 480-486). Это подчеркивает важность проведения прямых сравнительных исследований для оценки эффективности и безопасности ривароксабана и дабигатрана, хотя такое исследование вряд ли будет проводиться производителем какого-либо из этих препаратов.

Источник: D.J. Graham, M.E. Reichman, M. Werneck 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 (11): 1662-1671.

Три НОАК против варфарина: национальный регистр Дании

T.B. Larsen и соавт. опубликовали результаты наблюдательного когортного исследования, основанного на анализе медицинских баз данных Дании. Его целью было оценить реальную эффективность и безопасность дабигатрана, ривароксабана и апиксабана по сравнению с варфарином у пациентов с ФП.

Всего в анализ включили 61 678 пациентов с неклапанной ФП, которым впервые назначали оральные антикоагулянты для профилактики инсульта. Из них 57% был назначен варфарин (n=35 436), 21% – дабигатран в дозе 150 мг (n=12 701), 12% – ривароксабан в дозе 20 мг (n=7 192), 10% – апиксабан в дозе 5 мг (n=6 349). При анализе эффективности профилактики только по частоте ишемических инсультов все НОАК не отличались статистически достоверно от варфарина. За 1 год наблюдения прием ривароксабана ассоциировался с меньшей годичной частотой комбинированной конечной точки «ишемический инсульт или системная эмболия» (3,0 против 3,3% соответственно) по сравнению с варфарином: ОР 0,83 (95% ДИ 0,69-0,99). ОР для дабигатрана и апиксабана (частота инсультов и эмболий – 2,8 и 4,9% соответственно) были недостоверными по сравнению с варфарином. Годичный риск смерти был достоверно меньшим на терапии апиксабаном (5,2%) и дабигатраном (2,7%): ОР 0,65 (95% ДИ 0,56-0,75) и ОР 0,63 (95% ДИ 0,48-0,82) соответственно по сравнению с варфарином (8,5%). В то же время снижения смертности в когорте ривароксабана (7,7%) по сравнению с варфарином не наблюдалось. Любые кровотечения в когортах апиксабана (3,3%) и дабигатрана (2,4%) возникали достоверно реже за год наблюдения, чем в когорте варфарина (5,0%). Варфарин и ривароксабан ассоциировались с сопоставимыми годовыми показателями частоты кровотечений (5,3%).

Авторы исследования сделали вывод, что все НОАК показали себя безопасной и эффективной альтернативой варфарину в условиях реальной практики без существенных различий по эффективности профилактики инсульта у пациентов с ФП. Риски смерти, любого кровотечения или массивного кровотечения были достоверно меньшими у пациентов, которые принимали апиксабан или дабигатран, по сравнению с варфарином, однако подобного снижения риска не происходило на фоне приема ривароксабана.

Источник: T.B. Larsen, F. Skjoth, P.B. Nielsen et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ, 2016; 353: i3189.

Сниженные дозы НОАК против варфарина

НОАК одобрены в Европе для применения при ФП в двух дозах: сниженная доза назначается пациентам с нарушением функции почек, а стандартная доза – всем остальным пациентам. P.B. Nielsen и соавт. в рамках вышеупомянутого национального когортного исследования в Дании отдельно изучали эффективность и безопасность сниженных доз: апиксабана в дозе 2,5 мг, дабигатрана в дозе 110 мг и ривароксабана в дозе 15 мг по сравнению с варфарином у пациентов с ФП без истории приема оральные антикоагулянтов.

Из 55 644 пациентов, соответствовавших критериям включения, 4400 принимали апиксабан, 8875 – дабигатран, 3476 – ривароксабан и 38 893 – варфарин. Средний возраст популяции составил 73,9 года (снижение функции почек обычно наступает в пожилом и старческом возрасте, что требует применения сниженных доз НОАК), при этом когорта апиксабана была старше когорты варфарина: 83,9 и 71,0 года соответственно.

За 1 год наблюдения апиксабан ассоциировался с более высокой частотой наступления конечной точки «ишемический инсульт / системная эмболия» (4,8%), в то время как в когортах дабигатрана, ривароксабана и варфарина этот показатель составил 3,3; 3,5 и 3,7% соответственно. Апиксабан в сниженной дозе 2,5 мг 2 раза в сутки ассоциировался с тенденцией к более высокой частоте ишемического инсульта или системной эмболии по сравнению с варфарином (ОР 1,19; 95% ДИ 0,95-1,49), в то время как для сниженных доз ривароксабана (15 мг 1 раз в сутки) и дабигатрана (110 мг 2 раза в сутки) показана тенденция к снижению частоты тромбоэмболических событий. Все эти различия не достигли статистической достоверности. При сравнении с варфарином частота кровотечений была достоверно ниже на фоне приема дабигатрана (ОР 0,80; 95% ДИ 0,70-0,92), но не апиксабана или ривароксабана.

Источник: P.B. Nielsen, F. Skjoth, M. Sogaard 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.

Таким образом, реальная практика показывает, что НОАК не являются эквивалентными и в зависимости от исходных характеристик пациентов (например, возраста, оценки по шкале риска инсульта) и применяемых доз могут существенно различаться по влиянию на конечные точки эффективности и безопасности при длительной профилактике тромбоэмболических событий у пациентов с ФП.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

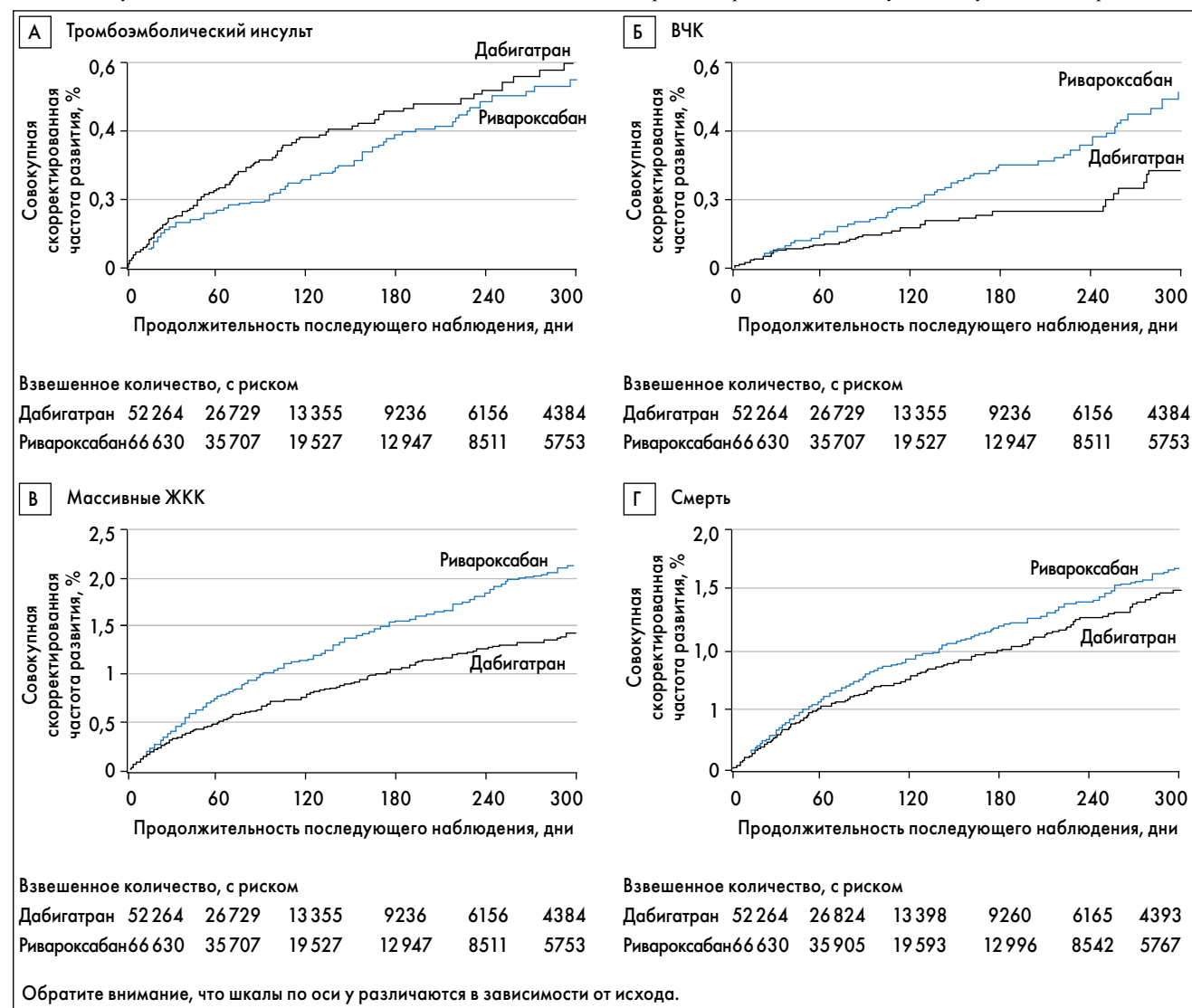


Рис. Графики взвешенной по методу Каплана-Мейера совокупной частоты развития тромбоэмболического инсульта, ВЧК, массивных ЖКК и наступления смерти у пациентов, получавших стандартную дозу дабигатрана или ривароксабана с целью профилактики инсульта при ФП

*CHADS₂ – шкала оценки риска инсульта у пациентов с ФП; на момент начала включения пациентов в это исследование усовершенствованная версия шкалы CHA₂DS₂VASc еще не была внедрена в практику (прим. ред.).