

Сателлитный симпозиум, организованный Bayer Healthcare Pharma в рамках конгресса Европейского общества кардиологов (ESC-2012), 27 августа, г. Мюнхен, Германия



Гостей симпозиума приветствовал профессор Майкл Гибсон (Гарвардский медицинский университет, США). Он отметил, что пероральные антитромботические препараты применяются в клинической практике очень давно. За последние два десятилетия подходы к профилактике тромбозов значительно усовершенствовались благодаря появлению таких препаратов, как тиенопиридины и ингибиторы гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов П2/У3а. Однако не будет преувеличением сказать, что появление инновационных пероральных антикоагулянтов обеспечило качественно новый уровень антитромботической терапии. Доказательная база их использования поистине масштабна и охватывает такие клинические сценарии, как лечение и профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ), профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и ведение острого коронарного синдрома (ОКС).



Райнхольд Кройтц (кафедра клинической фармакологии и токсикологии Медицинского университета Шарите, г. Берлин, Германия) обосновал выбор дозировок новых антикоагулянтов.

— К новым оральным антикоагулянтам относятся прямой ингибитор тромбина дабигатран и ингибитор фактора Ха ривароксабан, аписабан и эдоксабан. Среди основных факторов, влияющих на выбор дозы и кратности приема этих препаратов, — фармакологические свойства, патофизиология образования тромба (артериальный vs венозный), клинические условия (первичная vs вторичная профилактика vs лечение), сопутствующая терапия (лекарственная, интервенционная) и сопутствующие заболевания, прежде всего почечная недостаточность.

От антагонистов витамина К новые антикоагулянты отличаются предсказуемой фармакокинетикой и фармакодинамикой: в исследованиях с участием здоровых добровольцев было продемонстрировано, что повышение плазменных концентраций новых антикоагулянтов сопровождается линейным увеличением протромбинового (ривароксабан, аписабан, эдоксабан) времени и активированного частичного тромбoplastинового времени. Благодаря предсказуемому эффекту новые антикоагулянты могут применяться в фиксированных дозах и не требуют рутинного мониторинга коагуляции.

Диапазон дозировок дабигатрана (150–300 мг/сут) значительно выше такового других препаратов, что объясняется его низкой биодоступностью (около 6%). Разная кратность приема в сутки (2 раза для аписабана, 1–2 раза для ривароксабана и дабигатрана и 1 раз для эдоксабана) не связана с различным временем полужизни препаратов в плазме, а в первую очередь зависит от клинических показаний (т. е. степени тромботического риска). Показатель AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время») при использовании новых антикоагулянтов в одинаковой дозе 1 или 2 раза в сутки практически не отличается, однако пиковая концентрация препарата в плазме (C_{max}) будет выше, а минимальная (C_{min}) — ниже в случае однократного приема.

Имеют ли эти особенности клиническое значение? Логично было бы предположить, что более высокий показатель C_{max} будет означать более высокую антикоагулянтную эффективность и одновременно более высокий риск кровотечений, а более низкий показатель C_{min} будет повышать вероятность тромбоземболических событий. Тем не менее в исследовании II фазы с эдоксабаном при использовании препарата в дозировке 30 мг 2 р/сут частота кровотечений была в 1,5 раза выше, чем при лечении по схеме 60 мг 1 р/сут. На основании результатов этого исследования эдоксабан одобрен для применения в фиксированной дозировке 1 р/сут. Следует отметить, что с точки зрения фармакокинетики дозировки эдоксабана 60 мг 1 р/сут и 30 мг 2 р/сут больше всего отличаются по показателю C_{min} , который во втором случае почти в два раза выше; по-видимому, это отличие и обусловило повышенный риск кровотечений в вышеупомянутом исследовании.

При изучении фармакокинетики и фармакодинамики ривароксабана было установлено, что в случае использования препарата в одобренных дозах (5–20 мг/сут) C_{max} несколько выше при однократном приеме, а C_{min} — при двукратном, что вполне ожидаемо. Однако значимость этих особенностей не была подтверждена в отношении основных конечных точек (частоты тромбоземболических и геморрагических событий) в клинических исследованиях.

Следующим фактором, влияющим на выбор антитромботических средств и их дозировок, является патофизиология образования тромба. Артериальный тромбоз обычно развивается вследствие разрыва атеросклеротической бляшки с последующим формированием белого (богатого тромбоцитами) тромба, как правило, в условиях нормальной или незначительно повышенной свертываемости крови. В то же время при венозных тромбозах, а также при формировании тромбов в предсердиях задействованы все три компонента триады Вирхова — нарушение кровотока, повреждение эндотелия сосудистой стенки и гиперкоагуляция; при этом формируется красный тромб, богатый фибрином и эритроцитами. С учетом указанных различий профилактика артериальных тромбозов должна включать длительную антитромботическую терапию, которая при необходимости может дополняться ангиопластикой. Гепарины и пероральные антикоагулянты, прерывающие каскад коагуляции, эффективны при обоих типах тромбоза. Исходя из схожей патофизиологии формирования тромбов в венах и предсердиях в лечении тромбоза глубоких вен (ТГВ) и профилактике инсульта при ФП применяются одинаковые дозы антикоагулянтов (при использовании варфарина — поддержание МНО в терапевтическом диапазоне 2,0–3,0).

В исследовании II фазы ODIXa-DVT при изучении ривароксабана в дозах 10, 20, 30 мг два раза в сутки и 40 мг один раз в сутки в лечении ТГВ первичные конечные точки эффективности и безопасности статистически не отличались и соответствовали таковым при применении стандартной терапии эноксапарином/антагонистом витамина К. Однако двукратный прием ривароксабана был связан с более выраженной регрессией тромба на 21-й день без рецидивов ТГВ. Аналогичные результаты были получены в отношении эффективности и безопасности различных доз ривароксабана в другом исследовании II фазы EINSTEIN-DVT. При использовании ривароксабана в дозах 20, 30 и 40 мг один раз в сутки частота больших кровотечений была очень низкой и сравнимой с таковой при применении эноксапарина/антагониста витамина К. Все три исследованные дозы продемонстрировали эффективность, сравнимую с таковой эноксапарина/антагониста витамина К; на этом основании в последующих исследованиях III фазы в лечении ТГВ/ТЭЛА и профилактике инсульта при ФП изучалась наименьшая эффективная доза ривароксабана — 20 мг, назначаемая 1 р/сут. Данные относительно оптимальной дозировки ривароксабана при ОКС были получены в исследовании II фазы ATLAS ACS TIMI 46.

При выборе дозировки новых антикоагулянтов следует учитывать наличие у пациента сопутствующих заболеваний, прежде всего почечной недостаточности, часто наблюдающейся у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Хроническая болезнь почек (ХБП) наблюдается у 10–15% пациентов с ФП и значительно повышает риск ассоциированных осложнений — как инсульта, так и кровотечений. Нарушение почечной функции влияет на фармакокинетику всех новых пероральных антикоагулянтов, однако наибольшее значение ХБП имеет при лечении дабигатраном, клиренс которого на 85% происходит через почки. В то же время выведение ривароксабана и других ингибиторов фактора Ха в меньшей степени зависит от почечного клиренса (на 25–35%), что делает их применение у пациентов с ХБП более безопасным.



Доклад профессора Александра Турпи (Университет Мак-Мастера, Канада) был посвящен применению новых антикоагулянтов в ведении ВТЭ.

— Среди заболеваний сосудов венозные тромбоземболические события, к которым относятся ТГВ и ТЭЛА, по распространенности занимают третье место. ТЭЛА, кроме того, является ведущей предотвратимой причиной смерти. Только в США ежегодно диагностируется более 200 тыс. случаев ТЭЛА, многие из которых являются фатальными.

Обширные ортопедические хирургические вмешательства ассоциируются с очень высоким риском ТГВ и ТЭЛА. В многочисленных клинических исследованиях было продемонстрировано, что антикоагулянты позволяют значительно снизить тромботический риск при таких вмешательствах. Наибольшая доказательная база в этой области накоплена для ривароксабана — перорального прямого ингибитора фактора Ха, одобренного для профилактики ВТЭ после планового эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава более чем в 120 странах мира.

Побеждая тромбоз: роль инновационных антикоагулянтов



Эффективность ривароксабана доказана в масштабной программе клинических исследований III фазы RECORD с участием более 12,5 тыс. пациентов, а лечение препаратом на сегодня получили около 2 млн больных. Объединенный анализ исследований RECORD 1–4 показал, что по сравнению с эноксапарином ривароксабан более чем в 2 раза снижал частоту комбинированной первичной конечной точки — симптомных ВТЭ и смерти от любых причин ($p < 0,001$). Более высокая эффективность ривароксабана достигалась без статистически значимого повышения частоты больших кровотечений (во всех исследованиях она была ниже 0,7%).

Результаты программы RECORD были убедительно подтверждены в открытом наблюдательном исследовании XAMOS, которое проводилось в условиях реальной клинической практики с участием более чем 17 тыс. пациентов из 37 стран мира. Пациентам, подвергавшимся эндопротезированию коленного или тазобедренного сустава, назначали ривароксабан или стандартную терапию — другие препараты для профилактики ВТЭ (в основном низкомолекулярные гепарины, а также фондапаринукс, дабигатран, аспирин и нефракционированный гепарин). Результаты показали, что по сравнению со стандартной терапией ривароксабан ассоциировался с достоверно более низкой частотой тромбоземболических событий. Частота всех кровотечений и больших кровотечений в условиях реальной клинической практики оказалась даже более низкой, чем в программе RECORD, что свидетельствует о высоком профиле безопасности ривароксабана.

Ранее стандартная терапия ТГВ и ТЭЛА состояла из низкомолекулярного гепарина, назначаемого в виде подкожной инъекции, с последующим приемом антагониста витамина К, что требовало регулярного мониторинга протромбинового времени и/или МНО (международного нормализованного отношения) с целью оптимизации эффективности и безопасности. В исследованиях III фазы EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE изучали новый монотерапевтический подход с использованием ривароксабана по сравнению со стандартным лечением.

В исследовании EINSTEIN-DVT у пациентов с острым симптомным ТГВ ривароксабан, принимаемый перорально, по главной конечной точке эффективности как минимум не уступал стандартной терапии, состоящей из эноксапарина с последующим назначением антагонистов витамина К (2,1 vs 3,0 % соответственно; $p < 0,0001$), и продемонстрировал сопоставимые результаты по главной конечной точке безопасности (8,1% в обеих группах лечения; $p = 0,77$). Результаты исследования EINSTEIN-PE у пациентов с ТЭЛА также показали сопоставимую эффективность ривароксабана и стандартной терапии, при этом лечение ривароксабаном ассоциировалось со значительным уменьшением частоты больших кровотечений (1,1 vs 2,2% в группе стандартной терапии; $p = 0,003$).

В исследовании EINSTEIN-Extension оценивали эффективность и безопасность ривароксабана по сравнению с плацебо во вторичной профилактике повторной симптомной ВТЭ путем продления профилактического лечения на 6–12 мес свыше ранее завершенного курса 6- или 12-месячной терапии примерно у 1200 пациентов с симптомным ТГВ или ТЭЛА. Результаты исследования показали, что у пациентов, получавших ранее терапию по поводу ТГВ или ТЭЛА, ривароксабан, принимаемый перорально в дозе 20 мг 1 р/сут, достоверно снижал риск рецидива симптомной ВТЭ на 82% по сравнению с плацебо. Частота больших кровотечений в исследовании была низкой.

В основном докладе профессор М. Гибсон рассмотрел современные стратегии тромбопрофилактики у пациентов с ОКС и сопутствующей ФП.

— По данным разных авторов, распространенность ФП у пациентов, перенесших ОКС, варьирует от 2 до 21%. ФП,

Роль инновационных пероральных антикоагулянтов

сопутствующая ОКС, чаще встречается у женщин и пациентов более старшего возраста, ассоциируется с наличием сердечной недостаточности и дисфункции левого желудочка, повышенной внутрибольничной и отдаленной смертностью, а также с повышенным риском развития ишемического инсульта во время пребывания в стационаре и после выписки. При сочетании ОКС и ФП риск смерти увеличивается в 5 раз. Как давно диагностированная, так и впервые развившаяся ФП значительно ухудшает прогноз ОКС.

Имеют ли новые антикоагулянты преимущества перед антагонистами витамина К у пациентов с ОКС и ФП?

В исследованиях с участием пациентов с ФП дабигатран (RE-LY), ривароксабан (ROCKET AF) и апиксабан (ARISTOTLE) по эффективности предотвращения первичной конечной точки (инсульт + системная эмболия) как минимум не уступали варфарину, при этом показатели относительного риска инсульта были ниже при лечении новыми антикоагулянтами. Кроме того было установлено, что использование новых антикоагулянтов вместо варфарина позволяет существенно снизить риск развития геморрагического инсульта – одного из наиболее фатальных и инвалидизирующих типов острого нарушения мозгового кровообращения.

Эти данные способствовали изменению подходов к профилактике инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий: таким больным новые антикоагулянты должны быть предложены в первую очередь. Антагонисты витамина К назначаются пациентам, отказывающимся принимать новые антикоагулянты (рис.).

Доказательства в пользу целесообразности применения новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с ОКС в настоящее время получены только для ривароксабана. В исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51 назначение ривароксабана в низкой дозе (2,5 мг 2 р/сут) больным, перенесшим ОКС, после 24 мес лечения сопровождалось значительным и статистически достоверным снижением риска комбинированной конечной точки (кардиоваскулярная смерть + инфаркт миокарда + инсульт; на 15%), кардиоваскулярной смерти (на 38%) и общей смертности (на 36%).

У пациентов, перенесших ЧКВ, риск тромбоза стента зависит прежде всего от агрегационной способности тромбоцитов. В то же время тромбин является мощным

активатором тромбоцитов, поэтому новые пероральные антикоагулянты в данном клиническом сценарии в определенной степени действуют и как антитромбоцитарные препараты. В этом отношении очень интересные результаты были получены Becker и соавт. (2010), изучавшими эффекты клопидогреля, аспирина, ривароксабана и их комбинации на модели тромбоза стента у экспериментальных животных. Авторы установили, что двойная антитромбоцитарная терапия (аспирин + клопидогрель) уменьшала массу тромба на 79%, комбинация аспирина и ривароксабана – на 86%, а комбинация всех трех препаратов – на 98% (p<0,01).

В исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51 применение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут на протяжении 2 лет после стентирования ассоциировалось со снижением вероятности тромбоза стента на 31%, общей смертности – на 44%, кардиоваскулярной смертности – на 49%.

Какую же дозу ривароксабана следует считать оптимальной у пациентов с сочетанием ОКС и ФП – 20 мг/сут, доказанно эффективную в снижении риска инсульта при ФП, или 2,5 мг 2 р/сут, которая продемонстрировала эффективность при ОКС? В ранних исследованиях с ривароксабаном было установлено, что на фоне двойной антитромбоцитарной терапии повышение суточной дозы ривароксабана с 5 до 20 мг не увеличивает эффективность лечения, но повышает риск кровотечений. В целом имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ОКС и ФП зависимость суммарной клинической пользы ривароксабана от применяемой дозы имеет вид U-кривой, как и в случае аспирина и варфарина; при этом более низкие дозы могут быть более эффективными.

В настоящее время инициировано проспективное рандомизированное исследование PIONEER AF-PCI (информация по этому исследованию впервые представлена на данном симпозиуме – *Прим. ред.*). Пациенты с пароксизмальной, персистирующей или постоянной ФП, перенесшие стентирование, на протяжении 1, 3 или 6 мес на фоне двойной антитромбоцитарной терапии (низкодозовый

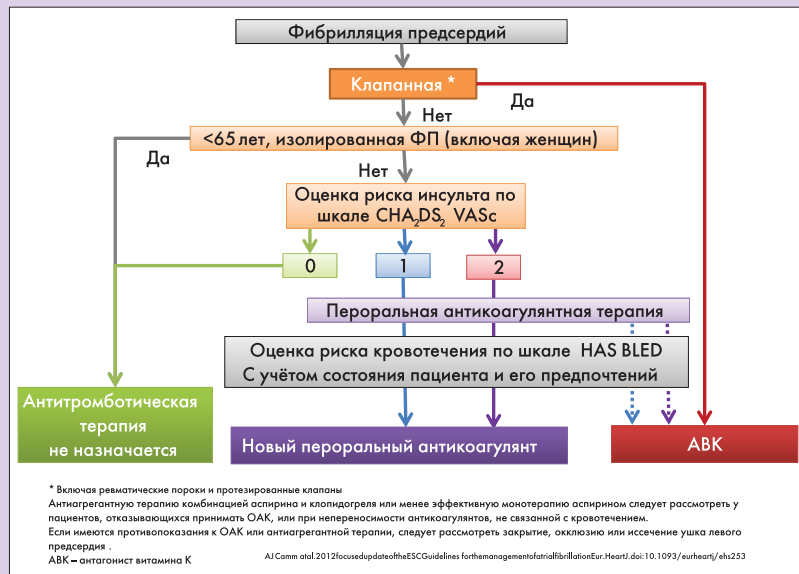


Рис. Рекомендации ESC 2012 выбору антикоагулянта при ФП

аспирин + клопидогрель) будут получать ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут или антагонист витамина К (целевое МНО 2,0-2,5) с последующим приемом низкодозового аспирина и ривароксабана 20 мг 1 р/сут (общая продолжительность лечения – 12 мес). Первичной конечной точкой является сумма всех случаев больших и малых кровотечений, а также кровотечений, требующих медицинского вмешательства, в конце периода двойной антитромбоцитарной терапии и по завершении исследования. Ожидается, что результаты PIONEER AF-PCI предоставят первые проспективные доказательства безопасности применения новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с ОКС и сопутствующей ФП и позволят оптимизировать ведение этой сложной популяции высокого кардиоваскулярного риска.

С видеорепортажем симпозиума (на англ. языке) можно ознакомиться на <http://spo.escardio.org/sessiondetails.aspx?eevid=54&fp=3727&doc=webcast>

Подготовил **Алексей Терещенко**



2012 ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА Національний конгрес

5 років в Україні



Реєструйтеся на сайті
www.chil.com.ua

Відеолекції з заходів дивіться на медичному інтернет-ресурсі www.chil.com.ua

Організатор: ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»
Адреса: м. Київ, вул. Боженка, 86-е, 2 під'їзд, офіс 7, тел./факс +38 (044) 200 17 73
Адреса для листування: а/с 72, Київ, 03150, e-mail: office@newvivo.com.ua

АНОНС



Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в 9-м Глобальном форуме по клиническим исследованиям в кардиологии (CVCT), который состоится в г. Париже 30 ноября – 1 декабря 2012 г.

Организаторами форума выступают профессора Файз Зеннад, Бертам Питт, Анна Эрбо, Кристоф О'Коннер совместно с Европейским обществом кардиологов (Рабочая группа сердечно-сосудистой фармакологии и лекарственной терапии) и Французским обществом кардиологов.

В этом году конгресс состоится в отеле «Пулман Монпарнас». Форум CVCT представляет собой наиболее всеобъемлющий и авторитетный в мире обзор текущих работ по клиническим испытаниям в области сердечно-сосудистых заболеваний.

Участники форума CVCT – эксперты, вовлеченные в клинические испытания лекарственных средств в кардиологии: врачи-кардиологи, научные сотрудники профильных научно-исследовательских учреждений, специалисты в области организации здравоохранения, представители фармацевтических компаний.

Цели форума CVCT

- Ознакомление практикующих врачей и молодых исследователей с научной базой клинических испытаний – от дизайна протокола клинического испытания до интерпретации результатов клинического испытания
- Получение базовых знаний, которые приводят к разработке дизайна основных клинических исследований
- Определение и понимание лучших доказательств, полученных в клинических испытаниях
- Изучение влияния результатов клинических испытаний на обновление руководств
- Определение наиболее важных положений в сердечно-сосудистой медицине
- Поиск новых направлений клинических исследований в кардиологии

- Зарегистрировавшись в качестве участника форума, Вы получаете возможность:
- посетить мероприятие и принять участие в пленарных заседаниях;
 - участвовать во всех основных секциях, дискуссиях и семинарах;
 - представить постерное сообщение.

Организационная поддержка конгресса в Восточной Европе осуществляется компанией East Site Management & Research: тел.: +38 057 702 63 76; факс: +38 057 702 63 77
Анна Терентьева E-mail: aterentyeva@esmar.com.ua,

www.globalcvctforum.com

