

Дабигатран по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) повышает риск инсульта и смерти. Антагонисты витамина К (АВК), в частности варфарин, у пациентов с ФП снижают риск инсульта и смерти, но повышают риск кровотечений по сравнению с контролем. Кроме того, широкое применение АВК ограничено в связи с их известными недостатками, прежде всего множественными взаимодействиями с продуктами питания и лекарственными препаратами и необходимостью частого лабораторного контроля. Поэтому указанные препараты обычно не применяются вовсе либо их назначение ассоциируется с высокой частотой прекращения терапии.

Дабигатрана этексилат — пролекарство, которое после перорального приема под воздействием сывороточной эстеразы быстро превращается в дабигатран — мощный прямой конкурентный ингибитор тромбина. Абсолютная биодоступность препарата составляет 6,5%; 80% принятой дозы экскретируется почкам; период полужизни — 12-17 ч. Регулярный мониторинг коагуляции при лечении дабигатраном не требуется. В пилотном исследовании с участием пациентов с ФП, а также в исследовании по профилактике венозной тромбоземболии были продемонстрированы обнадеживающие результаты при применении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки и 220 мг 1 раз в сутки соответственно. Целью крупного рандомизированного исследования RE-LY было сравнить эффективность и безопасность дабигатрана, принимаемого в дозе 110 мг 2 раза в сутки и 150 мг 2 раза в сутки, с таковыми варфарина.

Методы

В рандомизированном исследовании RE-LY проводилось сравнение двух фиксированных доз дабигатрана, назначаемых слепым методом, и открытого приема варфарина у больных с ФП и повышенным риском инсульта.

Набор пациентов осуществлялся в 951 клиническом центре 44 стран. Критериями включения было наличие электрокардиографически подтвержденной ФП и по крайней мере одного дополнительного фактора риска инсульта: инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, фракция выброса левого желудочка <40%, симптомы сердечной недостаточности II класса и выше по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), возраст 75 и более лет либо 65-74 года плюс сахарный диабет, артериальная гипертензия или ишемическая болезнь сердца. Критериями исключения служили наличие тяжелой патологии сердечных клапанов; инсульт в пределах 14 дней или тяжелый инсульт в пределах 6 мес до скрининга; состояния, повышающие риск кровотечений; клиренс креатинина <30 мл/мин; активное заболевание печени и беременность.

После получения письменного информированного согласия больных случайным образом распределяли для получения одной из двух доз дабигатрана либо варфарина. Дабигатран назначали в капсулах, содержащих 110 или 150 мг действующего вещества, для приема 2 раза в сутки. Варфарин использовали в таблетках по 1, 3 и 5 мг с поддержанием целевого международного нормализованного отношения (МНО) в диапазоне 2,0-3,0; при этом МНО определяли не реже 1 раза в месяц. Время, на протяжении которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне, рассчитывали по методу Rosendaal и соавт. (1993). Сопутствующий прием аспирина (в дозе <100 мг/сут) и других антитромбоцитарных препаратов допускался.

Контрольные визиты пациенты совершали через 14 дней после рандомизации,

через 1 и 3 мес, затем каждые 3 мес в течение первого года и впоследствии каждые 4 мес до завершения исследования.

Первичной конечной точкой было развитие инсульта или системной эмболии. В качестве главного показателя безопасности оценивали частоту больших кровотечений. Вторичными конечными точками были инсульт, системная эмболия и смерть. Кроме того, определяли частоту инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии, транзиторной ишемической атаки и госпитализации. Кумулятивную клиническую пользу оценивали по суммарной частоте инсульта, системной эмболии, тромбоэмболии легочной артерии, инфаркта миокарда, смерти и больших кровотечений.

Результаты

За период с 22 декабря 2005 по 15 декабря 2007 года в исследование было включено 18 113 больных. По исходным характеристикам 3 группы терапии были хорошо сбалансированными. Средний возраст пациентов составил 71 год, мужчин было 63,6%. Половина больных получила длительную терапию АВК. Средняя оценка по шкале CHADS₂ составляла 2,1.

Пациентов наблюдали в среднем 2 года. Полностью наблюдение завершили 99,9% больных. Частота досрочного прекращения приема дабигатрана 110 мг, дабигатрана 150 мг и варфарина составила соответственно 14,5, 15,5 и 10,2% через 1 год и 20,7, 21,2 и 16,6% через 2 года. Аспирин на протяжении всего исследования принимали 21,1, 19,6 и 20,8% больных соответственно. В группе варфарина средняя доля времени, в течение которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне, составила 64%.

Инсульт или системная эмболия были зарегистрированы у 182 пациентов, принимавших дабигатран 110 мг (1,53% в год), у 134 испытуемых, получавших дабигатран 150 мг (1,11% в год), и у 199 больных, которые принимали варфарин (1,69% в год). Обе дозы дабигатрана как минимум не уступали варфарину ($p < 0,001$). Кроме того, доза дабигатрана 150 мг была эффективнее варфарина (относительный риск — ОР — 0,66; $p < 0,001$) в отличие от дозы 110 мг (ОР 0,91; $p = 0,34$). Частота геморрагического инсульта составила 0,38% в год в группе варфарина по сравнению с 0,12% в год в группах дабигатрана 110 мг (ОР 0,31; $p < 0,001$) и 150 мг (ОР 0,26; $p < 0,001$).

Частота смерти от всех причин составила 4,13% в год в группе варфарина по сравнению с 3,75% в год в группах дабигатрана 110 мг (ОР 0,91; $p = 0,13$) и 150 мг (ОР 0,88; $p = 0,051$). Частота инфаркта миокарда равнялась 0,53% в год группе варфарина, 0,72% в год в группе дабигатрана 110 мг ($p = 0,07$) и 0,74% в год — дабигатрана 150 мг (ОР 1,38; $p = 0,048$).

Большие кровотечения развивались с частотой 3,36% в год при лечении варфарином, 2,71% в год при приеме дабигатрана 110 мг (ОР 0,80; $p = 0,003$) и 3,11% в случае

терапии дабигатраном 150 мг (ОР 0,93; $p = 0,31$). Частота жизнеугрожающих кровотечений, внутричерепных кровотечений (ВЧК), больших и малых кровотечений была выше в группе варфарина (1,80; 0,74 и 18,5% соответственно) по сравнению с таковой в группах дабигатрана 110 мг (1,22; 0,23 и 14,62% соответственно) и 150 мг (1,45; 0,30 и 16,42% соответственно). Частота больших гастроинтестинальных кровотечений в группе дабигатрана 150 мг была статистически значимо выше таковой в группе варфарина.

Суммарная частота больших сосудистых событий, больших кровотечений и смерти (показатель, отражающий кумулятивную клиническую пользу) составила 7,64% в год в группе варфарина, 7,09% в год в группе дабигатрана 110 мг (ОР 0,92; $p = 0,10$) и 6,91% в группе дабигатрана 150 мг (ОР 0,91; $p = 0,04$).

По сравнению с дозой 110 мг назначение дабигатрана в дозе 150 мг обеспечивало снижение риска инсульта / системной эмболии ($p = 0,005$). Эта разница достигалась преимущественно за счет снижения частоты инсульта ишемической и неустановленной этиологии, при этом по частоте геморрагического инсульта группы дабигатрана не различались. В то же время по сравнению с дозой 110 мг доза дабигатрана 150 мг ассоциировалась с тенденцией к повышению риска больших кровотечений ($p = 0,052$), а также с более высоким риском гастроинтестинальных, малых кровотечений и кровотечений в целом. По кумулятивной клинической пользе две дозировки дабигатрана практически не различались.

Единственным побочным эффектом, значительно чаще регистрировавшимся при лечении дабигатраном по сравнению с терапией варфарином, была диспепсия, которая развилась у 348 больных (5,8%) группы варфарина и у 707 (11,8%) и 688 (11,3%) пациентов групп дабигатрана 110 и 150 мг соответственно ($p < 0,001$ для обоих сравнений). Повышение сывороточных уровней аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы более чем в 3 раза от верхней границы нормы на фоне терапии дабигатраном встречалось не чаще, чем при лечении варфарином.

Анализ подгрупп показал, что эффективность обеих доз дабигатрана в снижении первичной конечной точки не зависела от характеристик пациентов, таких как длительная терапия АВК до включения в исследование, индекс массы тела, риск инсульта по шкале CHADS₂ и клиренс креатинина.

Обсуждение

В настоящем исследовании обе дозы дабигатрана по эффективности предотвращения первичной конечной точки (инсульт/системная эмболия) как минимум не уступали варфарину. Кроме того, доза дабигатрана 150 мг была эффективнее варфарина в отношении снижения риска инсульта / системной эмболии, а доза 110 мг

превосходила варфарин в отношении риска больших кровотечений.

Предыдущим исследованиям, посвященным поиску безопасной и эффективной альтернативы варфарину, были присущи определенные ограничения. Так, комбинация клопидогреля и аспирина по эффективности превосходила монотерапию аспирином, но уступала варфарину. Идропаринукс, назначаемый подкожно, был эффективнее варфарина, но ассоциировался со значительно более высоким риском кровотечений. Ксимелагатран (первый прямой ингибитор тромбина) демонстрировал эффективность, сопоставимую с таковой варфарина, однако впоследствии была установлена его гепатотоксичность. Примечательно, что в исследовании RE-LY каких-либо указаний на гепатотоксичность дабигатрана получено не было.

Наиболее тяжелым осложнением терапии варфарином является ВЧК, в частности геморрагический инсульт. По сравнению с аспирином варфарин удваивает риск ВЧК. Поэтому то, что частота данного осложнения при лечении обеими дозами дабигатрана составляла менее одной трети соответствующего показателя в группе варфарина без снижения эффективности профилактики ишемического инсульта, свидетельствует о важном преимуществе дабигатрана.

Преимущество дабигатрана частично можно объяснить его двукратным приемом в сутки. Дабигатран имеет период полужизни 12-17 ч, поэтому такая схема приема уменьшает вариабельность антикоагулянтного эффекта, особенно по сравнению с антикоагулянтным действием варфарина, которое трудно контролировать. Варфарин ингибирует несколько факторов коагуляции (II, VII, IX и X, протенины C и S). В то же время дабигатран, селективно ингибируя только тромбин, может проявлять необходимый антикоагулянтный эффект при сохранении ряда других механизмов гемостаза в системе коагуляции и, таким образом, уменьшать риск кровотечений.

По показателю, характеризующему кумулятивную клиническую пользу (т. е. соотношение «польза/риск»), две дозировки дабигатрана были сопоставимы благодаря более низкому риску ишемии на дозе 150 мг и более низкому риску кровотечений на дозе 110 мг. Этот результат указывает на то, что выбор дозы дабигатрана можно проводить индивидуализованно, учитывая факторы риска каждого пациента.

Выводы

В исследовании RE-LY дабигатран, назначаемый в двух дозировках, сравнивался с варфарином у пациентов с ФП и повышенным риском инсульта. По сравнению с варфарином дабигатран 110 мг ассоциировался с такой же частотой инсульта/системной эмболии и более низкой частотой больших кровотечений, а дабигатран 150 мг — с более низкой частотой инсульта/системной эмболии, но с такой же частотой кровотечений.

Список литературы находится в редакции. Статья печатается в сокращении.

New England Journal of Medicine 2009; 361 (12): 1139-1151.

Перевод с англ. Алексея Терещенко

