

Ю.В. Фломин, к.м.н., И.Р. Гаврылив, к.м.н., Н.И. Самосюк, к.м.н., М.В. Гуляева, Л.Л. Кушнеренко, Ю.А. Матяш, МЦ «Универсальная клиника «Оберіг», г. Киев

Уникальные возможности дабигатрана в профилактике и лечении тромбэмболических осложнений

У пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) риск ишемического инсульта и системных тромбоэмболий примерно в 5 раз выше, чем у лиц без данного нарушения ритма, поэтому очень важно, что имеются высокоэффективные средства профилактики инсультов при ФП.

Началом новой эры в профилактике и лечении тромбозмболических осложнений, включая снижение риска инсульта у пациентов с ФП, стало появление новых оральных антикоагулянтов (НОАК). НОАК, как минимум, не уступают варфарину по эффективности и превосходят его по безопасности, не требуют мониторинга показателей свертываемости крови и коррекции дозы. Благодаря многочисленным преимуществам, включающим быстрое начало действия, стабильную фармакодинамику, низкий риск пищевых и лекарственных взаимодействий, а также более низкую вероятность геморрагических осложнений и смерти, применение НОАК растет во всем мире. Несколько последних клинических руководств при выборе оптимальной профилактики у пациентов с ФП отдают предпочтение использованию НОАК. В Украине официально доступны и имеют соответствующие показания дабигатран и ривароксабан.

Дабигатран

Прямой ингибитор тромбина дабигатран — первый НОАК, который был зарегистрирован как средство для профилактики инсультов у пациентов с ФП.

Как в развитых странах, так и в Украине, официально зарегистрированные показания для дабигатрана включают профилактику инсультов и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной ФП с одним и более нижеперечисленными факторами риска (перенесенный инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная эмболия; фракция выброса левого желудочка $<40\%$; симптоматическая сердечная недостаточность ≥ 2 класса по Нью-Йоркской ассоциации кардиологов; возраст ≥ 75 лет; возраст ≥ 65 лет в сочетании с одним из следующих состояний: сахарный диабет, заболевание коронарных артерий или артериальная гипертензия), а также

предотвращение венозных тромбоэмболических осложнений у больных, которые перенесли обширную ортопедическую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава.

Результаты клинических испытаний

Безопасность и эффективность дабигатрана оценивались в нескольких клинических исследованиях III фазы. Так, в крупном открытом клиническом исследовании RE-LY изучались безопасность и эффективность дабигатрана (110 или 150 мг 2 раза в день) по сравнению с варфарином (подбор дозы для поддержания МНО в диапазоне 2,0–3,0) у пациентов с неклапанной ФП и умеренным риском инсульта. При лечении дабигатраном в дозе 150 мг годичный риск инсульта или системной тромбоэмболии оказался существенно ниже (1,11%), а в дозе 110 мг значительно не отличался (1,53%) по сравнению

с варфарином (1,69%). Поскольку различия по частоте основной конечной точки при использовании дабигатрана в дозе 150 мг и варфарина были статистически высокосignификантными ($p < 0,001$), был сделан вывод, что дабигатран эффективнее варфарина в профилактике инсультов и системных тромбоэмболий у пациентов с ФП. Значительные преимущества дабигатрана были выявлены в подгруппе больных, у которых МНО находилось в терапевтическом диапазоне $< 65\%$ времени. Это важно для клинической практики в профилактике инсультов и системных тромбоэмболий у пациентов с ФП в развивающихся странах, включая Украину, где возможности мониторинга МНО и оперативной коррекции дозы варфарина очень ограничены. Что касается безопасности лечения, частота тяжелых кровотечений за год при использовании дабигатрана в дозе 150 мг значимо не отличалась (3,11%), а в дозе 110 мг была существенно ниже (2,71%), чем при приеме варфарина (3,36%). Следует подчеркнуть, что частота геморрагических инсультов при терапии дабигатраном и в дозе 150 мг, и в дозе 110 мг была значимо ниже, чем при лечении варфарином (0,1; 0,12 и 0,38% соответственно; $p < 0,001$). Риск внутричерепных кровотечений в группе дабигатрана также был существенно меньше, чем в группе варфарина (0,3; 0,23 и 0,74% соответственно; $p < 0,001$).

Недавно стали известны результаты клинического испытания RE-COVER, в ходе которого сравнивали лечение дабигатраном (150 мг 2 раза в сутки) и варфарином (поддержание МНО в диапазоне 2,0-3,0) в течение 6 мес после первоначального применения гепарина у пациентов с венозным тромбозом (ВТЭ). Согласно полученным данным, дабигатран не уступал варфарину по эффективности и безопасности. Таким образом, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки является достойной альтернативой антагонистам витамина К (АВК) при ВТЭ — осложнении, которое часто встречается у иммобилизованных больных (в том числе с тяжелым инсультом), особенно при недостаточной профилактике.

Специалисты нашей клиники часто выявляют признаки тромбозов глубоких вен и/или немассивной тромбэмболии легочной артерии у пациентов, поступающих из других стационаров, которым медикаментозная профилактика ВТЭ в остром периоде инсульта была назначена лишь на 7-10 дней, а затем отменена. Дабигатран можно считать средством выбора у пациентов с ВТЭ, если мониторинг МНО или консультиацию врача невозможно провести.

Рекомендации по дозированию

Когда рассматривается вопрос о назначении дабигатрана для профилактики инсультов при ФП, сначала необходимо



Ю.В. Фломин

исследовать функцию почек и печени. При нормальных значениях клиренса креатинина (ККр) показана доза дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки; при снижении ККр до 30–60 мл/мин – 110 мг 2 раза в сутки. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и ККр <30 мл/мин дабигатран используется с особой осторожностью. У пациентов в возрасте ≥80 лет следует использовать дозу 110 мг в сутки.

Острый ишемический инсульт

Если пациент с острым ишемическим инсультом поступает в рамках терапевтического окна (0-4,5 ч от начала заболевания), он является кандидатом для внутривенной тромболитической терапии альтеплазе. Безопасность тромболизиса на фоне лечения НОАК не установлена, поэтому проведение его пациентам, принимавшим эти препараты, не рекомендуется. Между тем имеются отдельные сообщения об успешном проведении тромболитической терапии у пациентов, которые принимали дабигатран. Однако если активированное частичное тромбопластиновое время увеличено более, чем вдвое, проведение тромболитической терапии противопоказано. Исходя из имеющихся данных, можно заключить, что лечение дабигатраном следует возобновить через 3-5 дней после транзиторной ишемической атаки или легкого инсульта и через 10-14 дней после тяжелого инсульта.

Выбор орального антикоагулянта

Эффективность НОАК и АВК (если МНО в терапевтическом диапазоне) у пациентов с ФП существенно не отличается, при выборе орального антикоагулянта для длительной профилактики инсультов и системных эмболий необходим индивидуальный подход. Исключением из этого правила является дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки — единственный НОАК, который продемонстрировал существенное превосходство над варфарином. В клинической практике стабильные показатели МНО встречаются редко. Кроме того, в Украине главным препятствием для адекватной профилактики инсультов и системных тромбозов у пациентов с ФП и ВТЭ является невозможность регулярно определять МНО. Появление НОАК избавляет от такой необходимости и позволяет значительно увеличить количество пациентов, получающих необходимое профилактическое лечение. Дабигатран считается наиболее эффективным из НОАК, поэтому в случае развития инсульта у пациента с ФП, принимающего АВК или другой НОАК, его можно перевести на дабигатран в дозе

150 мг два рази на добу

Прадакса®

дабігратану етексілат

Кращий захист мозку*

Єдиний Новий Оральний Антикоагулянт (НОАК), який продемонстрував значне зниження ризику захворюваності на ішемічний інсульт у хворих на миготливу аритмію¹⁻⁵

*у порівнянні з варфарином




Показання: згортання інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з некардиальною фібриляцією передсердя з одним або більше наступних факторів ризику: перенесений інсульт, транзиторна ішемічна атака або системна емболія; віртова швидкість лагору шлуночка < 40 %; симптоматична серцева недостатність < клас 2; Нью-Йоркська Асоціація Кардіологів клас >= 3; вік >= 75 років; вік < 65 років у поєднанні з одним із наступних факторів: історія діабету, захворювання коронарної артерії або артеріальної гіпертензії. **Спосіб застосування та дозу:** рекомендована доза препарату становить 150 мг по 1 капсулі 150 мг 2 рази на добу. Діагностику і лікування добова доза ПРАДАКСА становить 220 мг – по 110 мг 2 рази на добу – пацієнтам віком від 80 років – пацієнтам, які одночасно застосовують веропаміл.

Протипоказання: вадома підвищена чутливість до дабігратану або дабігратану етексілату або до будь-якого з інгредієнтів препарату; тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділ «Спосіб застосування та дозу»); острий клінічний зупин кровотоку; пошкодження або ризику пошкодження слизової оболонки шлунка; наявність захворювань, таких як високий ризик кровотеч, наявність пошкодження головного або спинного мозку, хірургічна операція на спинному мозку або офтальмологічна хірургічна операція, наявність внутрішньомозкової кровотечі, вадами або порушеннями ендокринної системи, розширення судин, артеріальні захворювання, судинні аневризми або значні інтракранильні або інтраабдомінальні судинні патології, одностороннє зупинення кровотоку антикоагулянтного лікування дубово, такого як нефрокоагулянтний папір (HbT), нуклеокоагулянтний папір (екоспандер), дотримуватися (ін), пошкодження (екоспандер), (ін), переривання антикоагулянту (варфарин, ривароксабан, апіксан та ін.) на виниклому переході із або на застосування препарату ПРАДАКСА (див. розділ «Спосіб застосування та дозу») або коли НОАК застосовують у разі, необхідній для підтримання відкритого центрального венозного або артеріального катетера (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); порушення функції нирок або захворювання печінки, що можуть впливати на фармакокінетику застосування орального нуклеокоагулянту, шлункової, кишечної та токсичності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); шлункові кровотечі, що потребують антикоагулянтної терапії. **Побічні реакції:** загострення у 1,2 % пацієнтів з фібриляцією передсердя, які дувалися для згортання інсульту та системної емболії (довготривале лікування біологічними засобами для згортання крові та системної емболії). Крім того, спостерігалися приблизно у 1,6 % пацієнтів з фібриляцією передсердя, які спостерігалися для згортання інсульту та системної емболії. Крім того, спостерігалися частота більш високого, мислимо, або тяжкі кровотечі можуть виникати, й деякі випадки, викликали втрату працездатності, згоріли для життя стани або важкі випадки кровотеч.

Ефективність доведена у дослідженні RE-LY, порівнянні варфарину з дабігратаном (НОАК). Простіше, рівномірне дослідження з відрізними призначеннями препарату та дослідженнями клінічних токсичностей III фази.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Прадакса
2. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1199-51.
3. Connolly SJ, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med. 2010;363:187-96.
4. Michelson T, et al. Sacco and Mauro Monographs. Progress for Stroke Prevention With Atrial Fibrillation: Emergence of Alternative Oral Anticoagulants. Circulation. 2012;125:1577-1583.
5. New long-term data reinforce safety profile of Pradaxa for stroke prevention in AF. <http://www.businessinsider.com/news/health/2013/06/17/005116/en/> long-term data-reinforce-safety-profile-Pradaxa's-C22-AE-stroke

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату ПРАДАКСА.

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.

Р.С. UA/10626/01/03

Представництво «Берінгер Інтернаціонал РЛБ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні.
57, Львів Талстоко, Київ, 01032, Україна, 17 поверх, тел.: +38 (044) 494-12-75

«Цінність для здоров'я»

Програма підтримки хворих Медікарт «Цінність для здоров'я» – це соціальна програма, спрямована на збільшення доступу до сучасних, ефективних препаратів.

Підвищення доступності препаратів стає можливим за рахунок встановлення спеціальних умов придбання препаратів пацієнтами, котрі цього потребують.

Подобриці про програму підтримки хворих Медікарт «Цінність для здоров'я» на сайті www.medicart.ua або за телефоном **БЕЗКОШТОВНОЇ** гарячої лінії 067 644 88 55.



На правах реклами.

150 мг. С учетом этих факторов на сегодняшний день Прадакса представляется нам оптимальным препаратом для профилактики инсультов и системных эмболий у пациентов с ФП.

Клинический случай № 1

Пациент К., 76 лет, обратился 16.05.2013 г. в Клинику профилактики инсульта в связи с приступами головокружения. При осмотре зафиксировано артериальное давление 152/85 мм рт. ст., пульс 85-90 уд/мин, аритмичный, частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в минуту, температура тела в норме. На электрокардиограмме — ФП. По результатам эхокардиографии — легкая гипертрофия левого желудочка, нормальная фракция выброса, незначительная митральная регургитация, размер левого предсердия — 4,5 см. При неврологическом осмотре — положительная проба Дикса-Холлпайка, что указывает на доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение. По лабораторным данным — клинический анализ крови, почечные и печеночные пробы, уровень тиреотропного гормона в пределах нормы.

? Каков риск инсульта у данного пациента?

В связи с выявленной ФП произведена оценка риска инсульта по шкале CHADS₂, который составил 2 балла. Это соответствует высокому риску инсульта (≥4% в год).

? Какое антитромботическое лечение показано в данном случае?

Согласно современным клиническим руководствам при высоком риске инсульта показано лечение пероральными антикоагулянтами, причем следует отдавать предпочтение НОАК перед варфарином. Учитывая тот факт, что одновременный прием антикоагулянта и аспирина связан со значительным увеличением риска кровотечений, у пациентов с ишемической болезнью сердца в случае отсутствия острого коронарного синдрома или стентирования в течение предшествующих 12 мес при назначении антикоагулянтов лечение аспирином можно прекратить.

? Каков риск геморрагических осложнений на фоне такого лечения?

Оценка по шкале HAS-BLED составляет 3 балла, что соответствует высокому риску геморрагических осложнений (около 6,5% в год). Пациенту следует регулярно измерять артериальное давление и поддерживать его на целевом уровне (<140/90 мм рт. ст.), а также отказаться от употребления алкоголя.

Дальнейшее наблюдение

Пациенту К. был назначен препарат Прадакса 150 мг 2 раза в сутки, аспирин отменен. Через 2 нед после начала приема больной сообщил о неприятных ощущениях в области желудка. Поскольку в инструкции данного лекарственного средства указано, что назначение ингибиторов протонной помпы не оказывает существенного влияния на эффективность лечения, был добавлен эзомепразол 20 мг 1 раз в сутки. До настоящего времени каких-либо иных осложнений или побочных действий не было.

Клинический случай № 2

Пациентка Н., 82 года, была доставлена в 14:25 04.06.2013 г. в наш Инсультный центр каретой скорой медицинской помощи из дома в связи подозрением на инсульт.

При осмотре — артериальное давление 130/80 мм рт. ст., пульс 116 уд/мин, аритмичный, ЧДД 24 в минуту, температура тела в норме. Отечность голеней и тыла стоп. При неврологическом осмотре — выявлены парез мимических мышц по центральному типу справа, снижение силы

мышц правой руки до 3 баллов, уменьшение речевой продукции, нарушение называния предметов и затруднения при понимании обращенной речи, сила мышц правой ноги и ходьба нарушены не были. Скрининг на дисфагию нарушений глотания не выявил. При магнитно-резонансной томографии — признаки небольшого инфаркта мозга в левой лобной доле. При электрокардиографии — ФП. По данным лаборатории — нарушения функции печени, почек, щитовидной железы или обмена глюкозы не выявлено. С учетом клинической картины и данных нейровизуализации был установлен клинический диагноз «Ишемический (кардиоэмболический) инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии с легким правосторонним гемипарезом и умеренной сенсомоторной афазией».

? Каков риск инсульта у данной пациентки?

Оценка по шкале CHADS₂ составляет 4 балла. Это соответствует очень высокому риску инсульта (≥8,5% в год).

? Какое антитромботическое лечение показано в данном случае?

После исключения геморрагического характера инсульта больной был назначен аспирин в дозе 325 мг в сутки. Поскольку пациентка могла ходить, риск тромбозов глубоких вен был низким, поэтому специфическая медикаментозная профилактика не назначалась. На 3-й день болезни после консультации кардиолога и обсуждения с родственниками стратегии вторичной профилактики инсульта больной был назначен дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки и отменен аспирин. Применение варфарина в данном случае противопоказано, так как пациентка не имеет возможности исследовать МНО. Лечение ривароксабаном было отклонено сыном пациентки по экономическим причинам. Помимо этого, были начаты терапия сердечной недостаточности и контроль частоты сердечных сокращений согласно рекомендациям кардиолога.

? Каков риск геморрагических осложнений на фоне такого лечения?

Оценка по шкале HAS-BLED составляет 2 балла, что соответствует умеренному риску геморрагических осложнений (до 5% в год). Пациентка была предупреждена о повышенном риске геморрагических осложнений и необходимости обратиться к врачу в случае появления примеси крови в стуле, мелены или других признаков кровотечения.

Дальнейшее наблюдение

По окончании 28-дневной индивидуальной реабилитационной программы больная была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии. У нее восстановились сила мышц и объем активных движений правой руки, регрессировали речевые нарушения. Осложнений не было. Пациентка была на контрольном осмотре в Клинике профилактики инсульта 15.07.2013 г. Она принимает назначенное лечение в полном объеме, чувствует себя нормально и продолжает заниматься с логопедом на дому.

Как известно, лучшим лечением инсульта является его профилактика. На базе Инсультного центра МЦ «Универсальная клиника «Оберіг» создается Клиника профилактики инсульта, которая предлагает больным возможность количественно оценить вероятность инсульта и получить соответствующие рекомендации. Согласно данным литературы и нашему опыту, дабигатран (Прадакса, «Берингер Ингельхайм») в дозе 150 мг 2 раза в сутки является оптимальным средством для профилактики инсультов у пациентов с ФП.

3v

**Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укріплення»!
За передплатними індексами:**

Здоров'я України

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПЕДІАТРІЯ»

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день