

Новая эра в антикоагулянтной терапии



21-22 января в г. Вене (Австрия) состоялась научная конференция Академии антикоагуляции. Ведущие эксперты из Германии, Швейцарии, Австрии, Канады и других стран сосредоточились на обсуждении накопленного опыта из реальной клинической практики относительно лечения пациентов с использованием дабигатрана и других неантагонистов витамина К оральных антикоагулянтов (НОАК). Кроме того, были затронуты вопросы о роли специфического препарата нейтрализующего действия в отношении дабигатрана для повышении безопасности последнего и соответствующем изменении парадигмы лечения. В конференции, прошедшей под названием «Замыкая круг в антикоагуляции – начало новой эры», приняли участие 389 экспертов национального, регионального и местного уровня из 17 стран Центральной и Восточной Европы, включая Украину, а также из Израиля. Событие привлекло и объединило коллег – специалистов в области антикоагулянтной терапии, в частности кардиологов, ангиологов, неврологов, терапевтов, гематологов, сосудистых хирургов, реаниматологов, пульмонологов, аритмологов и врачей общей практики.

С приветственным словом к участникам конференции обратился **Джон Эйкельбум (Канада)**. Он провел аналогию между эрами антикоагулянтной терапии и жизненным циклом программного обеспечения. В антикоагулянтной терапии версии 1.0 применялись антагонисты витамина К (АВК), такие как варфарин. Прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) и ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан) ознаменовали «обновление» до версии 2.0. Наконец, с появлением в арсенале врачей идаруцизумаба началась новая эра антикоагулянтной терапии (версия 3.0). Идаруцизумаб (Праксбайнд, Boehringer Ingelheim) – препарат моноклональных антител, разработанный для нейтрализации эффектов дабигатрана.

Подробнее на изменении парадигмы применения НОАК с целью профилактики инсульта остановился **Георг Никениг (Германия)**. Он напомнил, что фибрилляция предсердий (ФП) остается ведущей причиной острого ишемического инсульта (ОИИ). При отсутствии антикоагулянтной терапии риск развития инсульта у пациентов с ФП составляет около 5% в год. По сравнению с большими инсультами, не имеющими ФП, инсульт у пациентов с ФП ассоциируется с более тяжелыми последствиями, такими как афазия, парез конечностей и снижение когнитивной функции. Для врачей, занимающихся ведением пациентов с ФП, главная задача заключается в снижении риска развития ишемического инсульта при минимальном риске кровотечений, при этом лучшую защиту обеспечивают оральные антикоагулянты. Профилактика ОИИ очень важна для больных, поскольку, как показало исследование Lahaye (2014), инсульт средней тяжести они приравнивают к смерти, а тяжелый инсульт считают хуже смерти.

Лечение АВК, изначально применявшимся с целью профилактики ОИИ, имеет ряд существенных ограничений. К последним относятся непредсказуемый ответ; узкое терапевтическое окно (международное нормализованное отношение – МНО – 2-3); необходимость в рутинном мониторинге коагуляции и частой коррекции дозы; медленные начало и конец действия; широкие взаимодействия с лекарственными препаратами и продуктами питания; вероятность развития резистентности.

Наиболее тяжелым геморрагическим осложнением оральной антикоагулянтной терапии является внутрисерепное кровоизлияние (ВЧК). Риск ВЧК у пациентов с ФП на фоне приема варфарина близок к 1% в клинических исследованиях и реальных условиях. Прием варфарина увеличивает риск ВЧК на 200%, при этом три четверти ВЧК происходят на фоне терапевтических или субтерапевтических значений МНО. Летальность вследствие ВЧК у пациентов, получающих варфарин, достигает 60%. Применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) повышает риск ВЧК в меньшей степени по сравнению с плацебо – на 40%, однако эффективность указанного препарата в снижении риска у пациентов с ФП ограничена (метаанализ 7 исследований). Двойная антитромбоцитарная терапия (АСК + клопидогрель) значительно уступает по эффективности оральной антикоагулянтной терапии в отношении снижения риска развития инсульта, инфаркта миокарда и сосудистой смерти у пациентов с ФП (исследование ACTIVE).

По сравнению с варфарином НОАК обладают многочисленными преимуществами:

- снижение частоты ВЧК на 30-70%;
- быстрое начало действия;
- предсказуемый и стабильный антикоагулянтный эффект;
- низкий потенциал лекарственных взаимодействий;
- низкий потенциал взаимодействий с продуктами питания;
- отсутствие необходимости в рутинном мониторинге коагуляции;
- короткий период полужизни в плазме по сравнению с варфарином.

Метаанализ исследований RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF, в которых у более чем 71 тыс. пациентов с ФП изучалось применение дабигатрана, ривароксабана, апиксабана и эдоксабана, показал, что НОАК снижают риск развития инсульта и системной эмболии на 19% (p<0,0001).

Относительно типов острых нарушений мозгового кровообращения в исследованиях III фазы все вышеуказанные НОАК по сравнению с варфарином достоверно снижали риск развития геморрагического инсульта. Однако статистически значимое снижение риска возникновения ишемического инсульта наблюдалось только при использовании дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки. Таким образом, дабигатран, назначаемый по 150 мг 2 раза в сутки, – единственный НОАК, который по сравнению с варфарином обеспечивает более эффективную защиту как от ишемического, так и от геморрагического инсульта (снижение риска на 24 и 74% соответственно).



Докладчики в ходе одного из заседаний: Джоан ван Рин, Георг Никениг, Джон Эйкельбум, Ганс-Кристоф Динер

В исследовании RE-LY дабигатран продемонстрировал благоприятный профиль эффективности и безопасности по сравнению с варфарином. Применение дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки ассоциировалось со снижением риска развития инсульта и системной эмболии на 35%, кардиоваскулярной смертности на 15%, частоты ВЧК – на 59% при одинаковой частоте больших кровотечений (риск больших желудочно-кишечных кровотечений повышался на 48%). При назначении дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки кардиоваскулярная смертность, частота инсульта и больших желудочно-кишечных кровотечений были такими же, как в группе варфарина, но при этом значительно снижалась частота ВЧК и всех больших

кровотечений – на 70 и 20% соответственно. Впоследствии в исследовании RELY-ABLE было подтверждено, что эффективность дабигатрана, проявляющаяся в низкой частоте развития инсульта и геморрагических событий, сохраняется в течение длительного времени – до 6 лет и более.

Доклад **Ганса-Кристофа Динера (Германия)** был посвящен персонализированному подходу к профилактике инсульта, при котором на первый план выходят потребности пациента. Важность индивидуализированного ведения больных с ФП подчеркивается в руководствах Европейского общества кардиологов (ESC), Национального института здоровья и клинического мастерства Великобритании (NICE) и Американской ассоциации сердца (AHA). При выборе орального антикоагулянта и его дозы необходимо учитывать риск развития инсульта и геморрагических осложнений; образ жизни и клинические характеристики пациента, в том числе коморбидность; прием сопутствующих препаратов; долгосрочные эффективность и безопасность. Правильно подобранная терапия обеспечивает оптимальный исход – предотвращение ишемических и геморрагических инсультов при максимальной безопасности лечения.

Персонализированный подход к ведению пациентов доктор Клаус проиллюстрировал двумя клиническими примерами.

Клаус, 72 года, страдает персистирующей неклапанной ФП и диабетом. На фоне терапии АВК (МНО в терапевтическом диапазоне – 55% времени) перенес ишемический инсульт. Во время беседы с пациентом выяснилось, что больше всего он опасается повторного инсульта.

Мария, 67 лет, имеет умеренную почечную недостаточность, направлена к кардиологу по поводу приступов сердцебиения. Диагностирована ФП неклапанного генеза, рекомендована пероральная антикоагулянтная терапия. Мария хочет быть уверенной, что принимаемый ею препарат для профилактики инсульта безопасный, «что ему можно доверять».

Почему обоим пациентам можно назначить дабигатран как препарат выбора?

Прежде всего, независимо от характеристик пациента, лечение должно быть высокоэффективным в профилактике инсульта и иметь благоприятный профиль безопасности, подтвержденный в клинических исследованиях и в реальной клинической практике.

Относительно эффективности в клинических исследованиях НОАК наблюдалась низкая частота ишемического инсульта. Тем не менее только дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки обеспечивал статистически значимое снижение риска на 24% по сравнению с варфарином. Субанализ исследования RE-LY показал, что преимущества дабигатрана – снижение риска развития инсульта и тяжелых кровотечений – сохраняются у пациентов с сахарным диабетом и соответствуют таковым в общей популяции исследования.

В исследовании RE-LY возраст 60% участников составил <75 лет. У таких больных дабигатран, назначаемый по 150 мг 2 раза в сутки, снижал риск развития инсульта/системной эмболии на 37%, кардиоваскулярную смертность – на 28%, частоту больших кровотечений – на 30%, частоту ВЧК – на 57% по сравнению

с варфарином. При этом частота больших гастроинтестинальных кровотечений была сопоставимой.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2012) при назначении любого НОАК необходимо оценить почечную функцию (клиренс креатинина – КК) у пациентов исходно, а затем с периодичностью 1 раз в год. У больных с умеренной почечной дисфункцией КК необходимо оценивать чаще – 2-3 раза в год. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК <30 мл/мин) применение НОАК ограничено (дабигатран не применяется при КК <30 мл/мин; ривароксабан и апиксабан – при КК <15 мл/мин).

В исследовании RE-LY был продемонстрирован благоприятный профиль эффективности и безопасности дабигатрана у пациентов с умеренной почечной дисфункцией. Субанализ, включивший больных с КК 30-50 мл/мин, показал снижение риска развития инсульта и системной эмболии на фоне приема препарата на 44% по сравнению с применением варфарина без увеличения частоты больших кровотечений. Дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки обеспечивал эффективность профилактики и частоту кровотечений, сопоставимые с таковыми при использовании варфарина. Таким образом, у пациентов с умеренной почечной дисфункцией (КК 30-50 мл/мин) назначение дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки обеспечивает оптимальную защиту от инсульта и системной эмболии, но препарат может применяться и в дозе 110 мг 2 раза в сутки.

Как показал post-hoc анализ исследования RE-LY, использование дабигатрана в обеих дозах ассоциировалось с достоверным замедлением снижения почечной функции по сравнению с применением варфарина за 30 мес ($p < 0,0002$ и $p < 0,008$ для 150 и 110 мг соответственно).

Таким образом, назначение дабигатрана отвечает различным приоритетам лечения Клауса и Марии. Клаусу, который «боится повторного инсульта», рекомендуется дабигатран в дозе 150 мг с учетом значительного снижения риска развития ишемического инсульта по сравнению с применением варфарина в исследовании RE-LY и в реальной клинической практике. Марии, для которой важны безопасность лечения и доверие к препарату, можно назначать любую из двух доз дабигатрана (110 или 150 мг 2 раза в сутки), основываясь на результатах крупнейшего клинического исследования и подтвержденной долгосрочной безопасности в рутинной практике.

О проблеме ведения острых ситуаций у пациентов, получающих НОАК, рассказал **Аристоменис Экзадактилос (Швейцария)**. Больные с ФП, находящиеся на антикоагулянтной терапии НОАК, подвержены таким же опасностям реальной жизни, как и все остальные люди. В исследовании RE-LY, включившем 18 113 пациентов, было проведено 359 неотложных хирургических или интервенционных вмешательств (ежегодная частота 1%); в исследовании ARISTOTLE такие вмешательства выполнялись с частотой 0,8% в год. В клинических исследованиях НОАК демонстрировали благоприятный профиль безопасности по сравнению с варфарином, в частности, их применение ассоциировалось со сниженной частотой больших кровотечений, опасных для жизни кровотечений и ВЧК. Низкая частота больших кровотечений, наблюдавшаяся в исследовании RE-LY с дабигатраном, была подтверждена в реальной клинической практике по данным анализа FDA/Medicare. Даже в случае развития кровотечения назначение дабигатрана ассоциировалось с достоверно более низкой 30-дневной летальностью по сравнению с варфарином, и это в отсутствие специфического нейтрализующего агента.

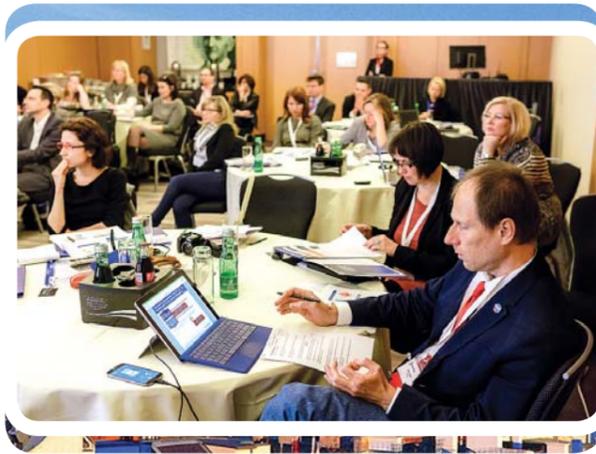
Многим пациентам, получающим НОАК, требуется временное прекращение терапии для проведения операции или другой подобной процедуры. Например, в исследованиях RE-LY и ROCKET-AF по крайней мере один раз на протяжении 2 лет наблюдения лечение было приостановлено у 25 и 33% больных соответственно.

В исследовании RE-LY временная отмена дабигатрана перед urgentными процедурами не приводила к повышению частоты ишемического инсульта и системной эмболии, при этом наблюдалась тенденция к более низкой частоте больших кровотечений по сравнению с применением варфарина.

Врач, занимающийся ведением пациентов, получающих оральные антикоагулянты, должен иметь план действий на случай развития геморрагических осложнений (спонтанных или связанных с травмой).

Рекомендуется, чтобы такими больными занималась мультидисциплинарная команда, включающая кардиолога, гемостазиолога и врача скорой помощи.

При развитии кровотечения или подозрении на него в первую очередь необходимо выяснить, принимает ли пациент оральные антикоагулянты, и если принимает, то какой препарат, в какой дозе, а также время последнего приема. Большое значение также могут иметь другие препараты, которые получает пациент, и наличие у него сопутствующих заболеваний. В случае приема любых НОАК принципиально важно оценить почечную функцию и провести коагуляционные тесты. Состояние коагуляции у пациентов, которые получали антагонисты фактора Ха (ривароксабан, апиксабан или эдоксабан), можно количественно оценить только с помощью специфических тестов на анти-ФХа. Если использовался дабигатран, коагуляционный статус можно оценить количественно путем определения тромбинового времени (ТВ), разведенного ТВ и времени образования сгустка в тесте с экаиномом, а также качественно по активированному частичному тромбопластиновому времени.



В отсутствие специфических нейтрализующих агентов пациентам, у которых развилось кровотечение на фоне терапии НОАК, показана поддерживающая терапия:

- снижение экспозиции препарата: отсрочивание приема следующей дозы или отмена НОАК; отмена антитромбоцитарной терапии, если она проводилась; назначение активированного угля перорально; гемодиализ (только для дабигатрана);
- поддержка кровообращения: инфузионная терапия, нормализация гемодинамики, переливание эритроцитарной массы, кислород;
- улучшение гемостаза: компрессия доступного источника кровотечения; назначение антифибринолитиков и десмопрессина; переливание тромбоцитарной массы; переливание свежзамороженной плазмы (при дилуционной коагулопатии); койлинг или регионарная эмболизация; хирургическое или эндоскопическое вмешательство; введение катехоламина.

Активированный уголь может назначаться в случае, если пациент недавно принял любой НОАК (когда с момента приема последней дозы прошло не более 1-3 ч). В исследованиях *in vitro* было установлено, что >99,99% дабигатрана успешно адсорбируется активированным углем при условии раннего приема. Стандартная доза активированного угля составляет 25-60 г или 1-2 г/кг каждые 2-6 ч при необходимости.

Благодаря низкому связыванию с белками плазмы (около 30%) и высокой водорастворимости дабигатран может быть выведен с помощью диализа. Клиренс дабигатрана посредством гемодиализа может быть особенно полезным у пациентов с почечной недостаточностью, жизнеугрожающим кровотечением или высоким риском рецидивного кровотечения. На сегодня накоплен клинический опыт успешной элиминации дабигатрана с помощью гемодиализа.

В некоторых протоколах по ведению пациентов с кровотечениями на фоне применения НОАК упоминается транексамовая кислота – антифибринолитический агент, ингибирующий действие плазмина. Препарат вводится внутривенно в дозе 1 г или 10 мг/кг либо назначается перорально по 25 мг/кг. Тем не менее клинические данные о применении транексамовой кислоты в указанной клинической ситуации ограничены.

В качестве мультимодального подхода к ведению пациентов с кровотечениями возможно использование свежзамороженной плазмы, однако такая тактика связана со значительными ограничениями. К последним относятся риск внутрисосудистой перегрузки

объемом и развития сердечной недостаточности; невозможность быстрого назначения и небольшая продолжительность действия, а также существенная вариабельность содержания витамин К-зависимых факторов коагуляции.

Ограниченная эффективность вышеуказанных методов поддерживающей терапии диктует необходимость создания препаратов – специфических нейтрализаторов НОАК. Идеальный нейтрализующий агент должен обладать следующими свойствами: отсутствие прокоагулянтного эффекта; специфичность в отношении НОАК; легкость в использовании; быстро проявляющийся, предсказуемый и продолжительный эффект. Всем этим критериям в полной мере отвечает идаруцизумаб – препарат моноклональных антител, нейтрализующий действие дабигатрана.

Подробнее об исследовании, посвященном изучению идаруцизумаба, рассказал **Курт Хубер (Австрия)**. В продолжающееся многоцентровое проспективное когортное исследование RE-VERSE AD планируется включить 300 пациентов из более чем 400 клинических центров 38 стран. Участники (пациенты в возрасте 18 лет и старше, получающие дабигатран) разделены на две группы. В группу А включают больных с явным неконтролируемым или угрожающим жизни кровотечением, которым, по мнению лечащего врача, требуется назначение специфического нейтрализующего агента. Группу В составляют пациенты, нуждающиеся в хирургическом или другом инвазивном вмешательстве, которое нельзя отложить по крайней мере на 8 ч и при котором необходим нормальный гемостаз. Эти критерии отражают популяцию пациентов в реальной клинической практике, у которых может использоваться идаруцизумаб.

По состоянию на начало 2016 г. в группы А и В включили 51 и 39 пациентов соответственно. Из 51 больного группы А 16 на момент включения были гемодинамически нестабильными с продолжающимся кровотечением. В группу В включали даже больных с очень неблагоприятным прогнозом – с расслоением аорты, перитонитом и т.п.

Пациенты получили идаруцизумаб 5 г внутривенно за 2 болюса по 50 мл, в каждом из которых содержалось 2,5 г препарата, с перерывом не более 15 мин. Было рассчитано, что эта доза полностью нейтрализует антикоагулянтное действие дабигатрана – на уровне 99% перцентилей уровней дабигатрана, зарегистрировавшихся у пациентов в исследовании RE-LY.

Уже после введения первого болюса разведенное ТВ возвращалось в нормальный диапазон. Восстановление коагуляции было полным у всех больных (за исключением 1 пациента) и продолжалось в течение 12 ч у 90% пациентов группы А и у 81% больных группы В. В группе А среднее время остановки кровотечения составило <12 ч; в группе В нормальный интраоперационный гемостаз был достигнут у 92% больных.

Идаруцизумаб хорошо переносился, случаев гиперчувствительности не отмечено. Признаки протромботического или иммунного действия отсутствовали.

Таким образом, промежуточные результаты исследования RE-VERSE AD показали, что идаруцизумаб позволяет безопасно и очень быстро, в течение нескольких минут, нейтрализовать действие дабигатрана. Практически у всех пациентов этот эффект является полным и стабильным.

В настоящее время идаруцизумаб зарегистрирован в США и других странах для назначения пациентам, находящимся на терапии дабигатраном, в случаях, когда требуется нейтрализация антикоагулянтного эффекта дабигатрана при угрожающих жизни кровотечениях или проведении urgentных хирургических вмешательств. Препарат поставляется в готовых для введения флаконах (2,5 мг/50 мл) и назначается в фиксированной дозе 5 мг. При условии клинической стабилизации состояния и достижения адекватного гемостаза лечение дабигатраном может быть возобновлено уже через 24 ч после введения идаруцизумаба. Любые другие антитромботические препараты (например, гепарин) могут назначаться независимо от введения идаруцизумаба.

Таким образом, после одобрения идаруцизумаба дабигатран является единственным НОАК, имеющим специфический нейтрализующий агент. Теперь пациентам можно назначать НОАК, имея возможность отменить его действие в течение нескольких минут.

Подготовил **Алексей Терещенко**

37