От гепарина к прямому ингибированию Ха фактора. В новый век с новым антикоагулянтом

По итогам научно-практической конференции, 4 сентября, г. Киев

4 сентября в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция «Современные подходы к профилактике и лечению тромбозов», организованная компанией «Байер» и приуроченная к выведению на украинский рынок принципиально нового препарата для антикоагулянтной терапии. Продукт многолетней работы исследовательского коллектива Bayer HealthCare – ривароксабан – является первым таблетированным прямым ингибитором Ха фактора свертывания крови и в Украине зарегистрирован под торговой маркой Ксарелто. В странах ЕС препарат одобрен к применению для профилактики послеоперационных тромбоэмболических осложнений с октября, а в нашей стране – с декабря 2008 г.

В рамках конференции проблему венозных тромбозов и клинические перспективы ривароксабана обсуждали ведущие отечественные специалисты в области ортопедии, травматологии, общей хирургии и терапии, а также специально приглашенные гости из России и Германии.

Заведующий отделом острых заболеваний сосудов Института общей и неотложной хирургии АМН Украины (г. Харьков), кандидат медицинских наук Виталий Александрович Прасол актуализировал проблему венозной тромбоэмболии (ВТЭ) в хирургии.

– ВТЭ, под которой понимают тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоэмболию ветвей легочной артерии (ТЭЛА), ежегодно в странах ЕС становится причиной смерти более чем 500 тыс. больных, что составляет около 10% всех госпитализированных пациентов.

Общеизвестно, что фактором высокого риска развития ВТЭ являются обширные ортопедические операции, число которых в развитых странах стремительно увеличивается. По данным W.H. Geerts и соавт. (Chest, 2004), частота развития ТГВ у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного (ТЭТС) или коленного сустава (ТЭКС), в отсутствие соответствующей профилактики тромбообразования составляет от 40 до 60%. При этом лишь у 5-15% пациентов ортопедического профиля выявляют симптомную ВТЭ (C.M. Samama et al., 2006), в большинстве же случаев тромбоз протекает бессимптомно. В исследованиях, проведенных в США и странах Европы в 80-90-х годах прошлого столетия, установлено, что фатальную ТЭЛА у 83% больных диагностируют лишь на аутопсии.

Причинами возникновения острого ТГВ являются:

– повреждение стенки сосуда (как прямое, обусловленное травмой или хирургическим вмешательством, так и непрямое, вследствие нарушения кровообращения, воспаления или иммунной реакции);

– иммобилизационная гиподинамия, способствующая застою крови в магистральных венах нижних конечностей;

– гиперкоагуляционные сдвиги в системе гемостаза, угнетение фибринолитической активности крови (приобретенная или врожденная тромбофилия).

Следует перечислить и факторы, препятствующие уменьшению частоты возникновения ВТЭ в клинической практике (по S.Z. Goldhaber):

– многообразие клинических проявлений;

– неспецифичность симптомов;

– недооценка врачами риска возникновения тромбоэмболических осложнений;

– неадекватная или несвоевременно начатая профилактика тромбоза.

В то же время есть и обнадеживающие данные. Так, W.H. Geerts отмечает, что благодаря широкому внедрению тромбопрофилактики частота фатальной ТЭЛА после эндопротезирования суставов уменьшилась.

Антитромботические стратегии в профилактике ВТЭ предусматривают применение физических методов (эластичное бинтование нижних конечностей), установку кава-фильтра, назначение антагонистов витамина К, нефракционированного гепарина (НФГ) или низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Наконец, с недавнего времени клиницисты получили возможность применять новый класс антикоагулянтов – прямые ингибиторы фактора Ха.

Профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Российского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук Геннадий Ефимович Гендлин подробно рассмотрел механизм действия, преимущества ривароксабана в профилактике и лечении тромбоза.

– Сегодня в разных областях медицины применяется несколько классов антикоагулянтов, представители которых различаются по точкам приложения в каскаде тромбообразования (рис. 1), параметрам фармакокинетики, эффективности и безопасности. Как сделать правильный выбор? «Идеальный» антикоагулянт должен быть удобен в применении (таблетированная форма), иметь прогнозируемую фармакокинетику, широкий терапевтический диапазон при фиксированной эффективной дозе без необходимости мониторинга гемостаза и коррекции дозы в зависимости от возраста, пола и массы тела, а также минимальные взаимодействия с другими препаратами и пищевыми продуктами.

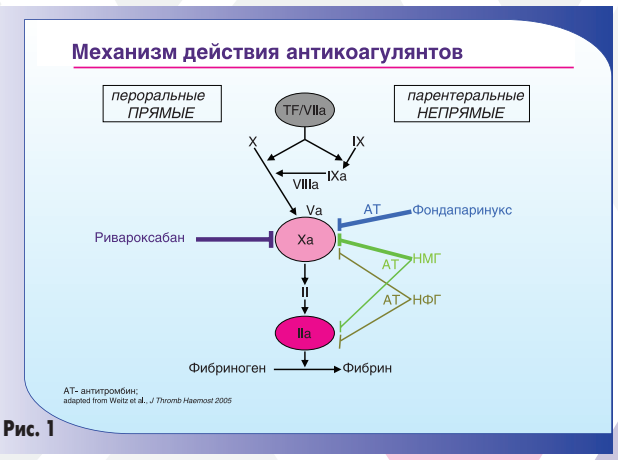

Рис. 1

В настоящее время вершиной эволюции антикоагулянтной терапии по праву можно считать ривароксабан – первый селективный ингибитор фактора Ха, который соответствует всем вышеперечисленным требованиям к препарату для рутинной профилактики ВТЭ. Селективное ингибирующее действие ривароксабана на фактор Ха обеспечивает достижение адекватного прогнозируемого и контролируемого клинического результата при высоком уровне безопасности.

Ривароксабан инактивирует свободный и связанный с фибрином фактор Ха, а также угнетает активность протромбиназного комплекса (Perzborn et al., 2005; Depasse et al., 2005). В то же время он не действует непосредственно на тромбин, не требует участия антитромбина в качестве кофактора и не изменяет агрегацию тромбоцитов, поэтому не оказывает прямого влияния на тромбоцитарно-сосудистый гемостаз (Kubitza et al., 2005; Fareed et al., 2005). Протромбиновое время линейно коррелирует с концентрацией ривароксабана в крови (Kubitza et al., 2005).

Установлено, что оптимальное соотношение эффективности и безопасности в профилактике ВТЭ достигается при назначении ривароксабана в дозе 10 мг/сут (Eriksson et al., 2006; Turpie et al., 2005). Эту дозу следует считать универсальной (фиксированной), коррекции дозы по возрасту, полу и массе тела пациентов не требуется.

Биодоступность ривароксабана составляет 80-100%. Фиксированная доза 10 мг, содержащаяся в 1 таблетке, обеспечивает достижение максимальной концентрации действующего вещества в плазме крови уже через 2-4 ч после приема. Таблетку можно принимать независимо от еды, так как препарат не взаимодействует с пищевыми продуктами. 92-95% ривароксабана связывается с белками плазмы. Ривароксабан не кумулируется в организме, существенное накопление препарата после многократного превышения дозы не наблюдалось. Метаболизм препарата происходит в печени, которая перерабатывает около 67% дозы в неактивные метаболиты. Остальные 33% выводятся почками в неизмененном виде. Таким образом, экскреция происходит двумя путями: с мочой и желчью. Период полувыведения ривароксабана при нормальной функции почек составляет 5-9 ч у лиц молодого возраста и 11-13 ч – у пожилых. Низкая почечная экскреция ривароксабана – важное преимущество для пациентов с заболеваниями почек: нет необходимости подбирать индивидуальную дозу, однако препарат не рекомендуется назначать при значении клиренса креатинина <15 мл/мин (Halabi et al., 2006).

Мониторинг гемостаза на фоне применения ривароксабана возможен, но необходимости в его постоянном проведении нет, поскольку протромбиновое время тесно коррелирует с концентрацией ривароксабана в плазме крови как у здоровых добровольцев, так и у пациентов, которым проводится хирургическое вмешательство. Следует помнить, что международное нормализованное отношение (МНО) откалибровано для кумаринов (варфарин). Предсказуемые фармакокинетика и фармакодинамика Ксарелто позволяют отказаться от регулярного мониторинга параметров свертывания крови и подбора дозы. Клиническое исследование ривароксабана III фазы проведено без мониторинга, при этом отмечены хорошие результаты по безопасности, а в исследованиях по подбору доз выявлено широкое терапевтическое окно препарата (до 90 мг). Если мониторинг коагуляции на фоне приема пациентом ривароксабана все же был случайно проведен, при повышении МНО или отклонении показателей протромбинового времени нет необходимости принимать какие-либо меры.

Важно отметить, что ривароксабан не проявляет каких-либо значимых межлекарственных взаимодействий, что свидетельствует в пользу его высокой безопасности. Так, при его одновременном назначении с ацетилсалициловой кислотой (АСК) отмечалось незначительное увеличение продолжительности кровотечения без кумулятивного эффекта в отношении агрегации тромбоцитов, на основании чего был сделан вывод о том, что сочетанное применение этих двух препаратов возможно и безопасно. При сочетании ривароксабана с эноксапарином продемонстрирована суммация эффектов только в отношении роста активности анти-Ха. Параллельное назначение ривароксабана и нестероидного противовоспалительного препарата напроксена приводило к незначительному увеличению частоты кровотечений без эффекта суммации в отношении агрегации тромбоцитов (Kubitza et al., 2005, 2006).

Продолжение на стр. 16.

От гепарина к прямому ингибированию Ха фактора. В новый век с новым антикоагулянтом

По итогам научно-практической конференции, 4 сентября, г. Киев

Продолжение. Начало на стр. 15.

Таким образом, на основании рассмотренных данных можно заключить, что фармакодинамика и фармакокинетика ривароксабана максимально приближены к очерченному в начале доклада идеалу антикоагулянта для эффективной и безопасной профилактики ВТЭ. Простой режим и легкость приема препарата позволяют применять его как в стационаре, так и амбулаторно, что, возможно, в скором времени оценят не только хирурги, но и врачи общей практики.

Главный врач отделения ортопедической хирургии городской клинической больницы г. Франкфурта-на-Майне (Германия), доктор медицины Патрик Мюре осветил практические аспекты использования ривароксабана для профилактики ВТЭ после операций на нижних конечностях и поделился собственным опытом применения Ксарелто в ортопедической клинике.

– Прежде всего, необходимо ответить на такие актуальные вопросы, как момент начала и длительность тромбопрофилактики после ортопедических операций. Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (American College Chest Physicians, ACCP) редакции 2008 г. предписывают разные варианты начала профилактики для разных антикоагулянтов.

- При использовании НМГ первую дозу следует вводить за 12 ч до операции или через 12-24 ч после нее (доза для высокого риска); или через 4-6 ч после операции 50% дозы для высокого риска и на следующие сутки – 100% обычной дозы для высокого риска.
- Варфарин в скорректированной дозе (с поддержанием МНО в пределах 2,0-3,0) необходимо применять до или сразу после операции.
- Фондапаринукс – через 6-8 ч после операции.
- Ривароксабан (Ксарелто) – по 1 таблетке (10 мг) 1 р/сут через 6-10 ч после операции.

Согласно этим же рекомендациям профилактику ВТЭ после обширных ортопедических вмешательств необходимо проводить курсом как минимум в течение 10 дней (рекомендация класса 1А для ТЭТС и ТЭКС). У взрослых пациентов после ТЭТС продолжительность тромбопрофилактики следует увеличивать до 35 сут (рекомендация класса 1А), а также рассмотреть вопрос о ее продлении до 35 сут у взрослых пациентов после ТЭКС (рекомендация класса 2В). Эти рекомендации основаны на результатах исследования (D. Warwick et al., 2007), в котором определена оптимальная длительность тромбопрофилактики у данной категории пациентов (рис. 2), и должны учитываться хирургами в их повседневной практике.

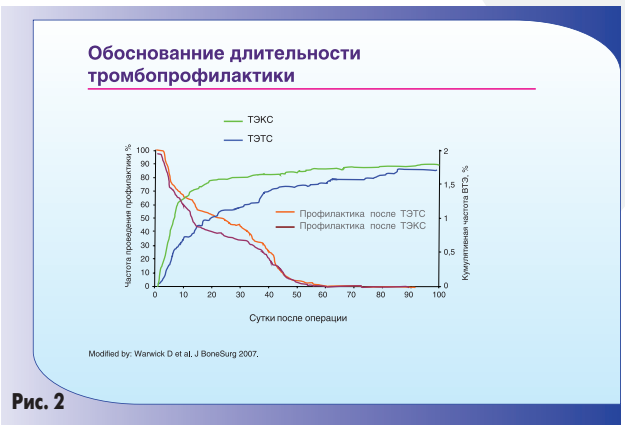

Рис. 2

В свете данных рекомендаций новый таблетированный антикоагулянт Ксарелто имеет значительные преимущества. Благодаря удобной форме для перорального приема удалось избежать ежедневных инъекций, травмирования тканей иглой и образования гематом, необходимости обучать пациентов самостоятельно делать себе инъекции дома, как в случае применения для тромбопрофилактики гепаринов. А по сравнению с варфарином на фоне приема Ксарелто нет необходимости проводить мониторинг гемостаза. Все это обеспечивает не просто удобство применения, но и экономические преимущества Ксарелто при использовании как в условиях стационара, так и после выписки прооперированных больных. Это экономия времени на инъекциях, обучении больных, пребывании в стационаре (пациентов, которым назначается ривароксабан, можно госпитализировать в день выполнения операции, а не за сутки до нее), мониторинге МНО, визитах медсестер для введения НМГ тем больным, которые не в состоянии самостоятельно выполнять инъекции. Кроме того, короткий период полувыведения ривароксабана позволяет быстро прекратить терапию в случае необходимости и облегчает использование местной анестезии.

Практические рекомендации по применению Ксарелто:

- В день операции первая доза принимается через 8 ч после вмешательства. Если операция проводится поздно вечером, то прием первой дозы следует перенести на следующее утро.
- При возникновении рвоты сразу после проглатывания таблетки следует повторно принять препарат через 2-4 ч; если же рвота началась более чем через 2 ч после проглатывания таблетки, нет необходимости в приеме дополнительной дозы. Если пациент по каким-либо причинам пропустил прием препарата, следует принять таблетку незамедлительно и продолжать применение по стандартной схеме.

Идеальный антикоагулянт должен обладать высокой эффективностью, подтвержденной данными масштабных клинических исследований. К настоящему времени ривароксабан всесторонне изучен в ортопедической хирургии и подтвердил свою эффективность в профилактике послеоперационных ВТЭ, о чем свидетельствует объединенный анализ результатов исследований RECORD 1-3.

RECORD – это глобальная исследовательская программа, в которую было включено более 12 500 пациентов. В рамках трех исследований сравнивалась эффективность Ксарелто в дозе 1 таблетка 10 мг 1 р/сут и эноксапарина, вводимого подкожно, для предотвращения ВТЭ у взрослых пациентов, которым выполнялось плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного суставов. По результатам исследований на фоне применения Ксарелто достоверно снизились частота симптомных ВТЭ (симптомного ТГВ и симптомной нефатальной ТЭЛА), а также общая смертность по сравнению с аналогичными показателями при использовании эноксапарина. При этом в группах Ксарелто и эноксапарина отмечена сопоставимая частота развития серьезных кровотечений (рис. 3). Обобщенный анализ результатов свидетельствует о том, что Ксарелто обеспечивает значительно лучшие показатели клинической эффективности в профилактике ВТЭ после эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов, чем эноксапарин.

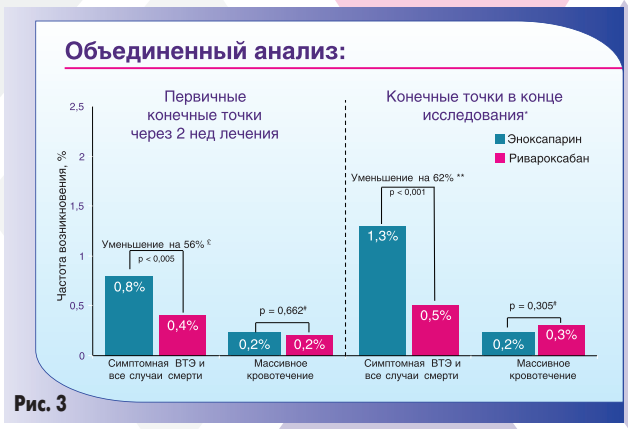

Рис. 3

В Германии Ксарелто применяется с октября 2008 г. За 11 мес в нашей клинике его получили в общей сложности 480 пациентов, из них у 250 препарат назначался после операции ТЭТС, у 200 – после ТЭКС, у 20 – после процедуры ревизии ТЭТС или ТЭКС, еще 10 больных принимали Ксарелто по поводу перелома шейки бедренной кости. Отмечу, что собственный опыт применения Ксарелто мы сравнивали с результатами терапии у 4657 пациентов группы ривароксабана в исследованиях RECORD и при этом не получили каких-либо различий в эффективности предотвращения ВТЭ и безопасности. Таким образом, реальная клиническая практика полностью подтверждает результаты исследований.

На основании собственного опыта можно сформулировать такие преимущества Ксарелто:

– послеоперационный период во всех случаях – без осложнений;

– уход за больными и ведение документации такие же, как при применении НМГ;

– выигрыш во времени – около 1 ч в сутки;

– менее трудоемкое наблюдение больных после выписки;

– отсутствие необходимости контролировать количество тромбоцитов;

– возможность применения у больных с поражением почек;

– наивысшее одобрение пациентами;

– наивысшая приверженность больных именно к такому методу профилактики тромбоза.

Остается пожелать украинским коллегам как можно скорее испытать все преимущества Ксарелто в своей практической деятельности.

Руководитель отдела сердечной недостаточности ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско», доктор медицинских наук, профессор Леонид Георгиевич Воронков рассмотрел перспективные направления использования ривароксабана.

– В настоящее время спектр показаний к проведению антитромботической терапии очень широк и не ограничивается профилактикой ВТЭ после ортопедических операций. Антикоагулянты применяются для первичной и вторичной профилактики инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с мерцательной аритмией, в абдоминальной и кардиохирургии, онкологии, в лечении уже развившихся ТГВ и ТЭЛА, а также для предупреждения ВТЭ у тяжелобольных пациентов, длительное время находящихся на постельном режиме. Благодаря своим уникальным характеристикам новый представитель класса пероральных антикоагулянтов ривароксабан претендует на позицию универсального средства профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у разных категорий пациентов, и сегодня в некоторых перспективных направлениях уже проводятся клинические исследования.

EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE – два независимых исследования, интегрированных в один протокол, в которых сравнивается эффективность ривароксабана и комбинации эноксапарина с антагонистами витамина К в лечении пациентов с острым симптомным ТГВ без симптомной ТЭЛА (EINSTEIN-DVT) и больных с острой симптомной ТЭЛА с симптомным ТГВ или без него (EINSTEIN-PE). В этой программе исследований принимают участие почти 6200 пациентов. Кроме того, планируется ее продолжение – EINSTEIN-Extension, в которое включены пациенты с симптомным ТГВ и ТЭЛА, прошедшие курс терапии продолжительностью 6 или 12 мес. Цель – оценить эффективность вторичной профилактики ВТЭ при дальнейшем длительном применении ривароксабана.

Исследование ROCKET AF с участием 14 тыс. пациентов проводится с целью доказать, что ривароксабан в дозе 1 таблетка 1 р/сут не уступает варфарину в скорректированной дозе по эффективности профилактики инсульта и системной тромбоэмболии сосудов большого круга кровообращения у пациентов с мерцательной аритмией, не связанной со стенозом митрального клапана.

В исследовании MAGELLAN (8 тыс. пациентов) сравнивается эффективность ривароксабана (1 таблетка 10 мг 1 р/сут) и эноксапарина (подкожно 40 мг 1 р/сут) в предотвращении ВТЭ у иммобилизованных пациентов терапевтического профиля, госпитализированных по поводу различных заболеваний.

Наконец, исследование ATLAS ACS TIMI 51 с общим количеством пациентов около 16 тыс. должно дать ответ на вопрос, способствует ли ривароксабан в сочетании с АСК или комбинация АСК и тиенопиридина снижению риска кардиоваскулярной смерти, инфаркта или ишемического инсульта у пациентов, недавно перенесших острый коронарный синдром.

Ожидается, что результаты этой масштабной исследовательской программы позволят существенно расширить спектр клинического применения ривароксабана и повысить эффективность профилактики и лечения тромбоэмболических событий.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***