

ПРЕСС-РЕЛИЗ

21-22 января 2016г в столице Австрии Вене состоялась конференция, организованная Академией антикоагуляции (основана компанией Boehringer Ingelheim) на тему: “Замыкая круг в антикоагуляции — начало новой эры”. Цель мероприятия — обсудить существующий опыт лечения пациентов с использованием дабигатрана этексилата (Прадакса®), прямого ингибитора тромбина, для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий (ФП), а также предоставить дополнительную возможность безопасного применения этого препарата в свете появления в клинической практике нового специфического нейтрализующего агента — идаруцизумаба (зарегистрированное название — Praxbind®).

На конференции присутствовали в качестве докладчиков следующие специалисты: John W. Eikelboom (McMaster University, Hamilton, ON, Canada), Georg Nickenig (University of Bonn Bonn, Germany), Hans-Christoph Diener (University of Essen, Essen, Germany), Joanne van Ryn (Boehringer Ingelheim, Biberach, Germany).

ФП — одна из основных проблем современной кардиологии, поскольку влечет за собой еще более тяжелую патологию — ишемический инсульт (ИИ). Около 2% общего количества населения подвержено развитию ФП, что составляет ~140 млн. человек [1, 2]. Около 5,1 млн. пациентов с ФП находятся в США, 4,5 млн. в странах Европы, и, как ожидается — к 2050г эти цифры удвоятся. Терапия антикоагулянтами, для профилактики ИИ, является обязательной у пациентов с ФП. Первым этапом в лечении таких больных стало применение антагониста витамина К (АВК) — варфарина. По данным исследований, назначение АВК снижает риск ИИ на 64% [3], а также смертность [4]. Однако существует много ограничений при назначении варфарина: риск развития внутримозгового кровотечения (ВЧК), который не превышал 1% в клинических исследованиях, но был выше в реальной практике; непредсказуемый антикоагулянтный ответ; узкое терапевтическое “окно”; частое превышение дозировок; пищевые и лекарственные взаимодействия; формирование устойчивости к препарату, что увеличивает риск ИИ [5].

Вторым этапом развития антикоагулянтной терапии стало появление новых оральных антикоагулянтов (НОАК), которые имеют явные преимущества перед АВК: снижение риска ВЧК на 30-70%; быстрый ответ на терапию; предсказуемые и последовательные антикоагулянтные эффекты; отсутствие пищевых и лекарственных взаимодействий; укороченный, по сравнению с варфарином, период полувыведения. Таким образом, современные

исследования показывают, что НОАК при ФП обеспечивают 19% снижение риска ИИ и системной эмболии, по сравнению с варфарином [6].

Третий этап — это использование НОАК с реверсивными агентами.

В чем заключается основная идея современной антикоагулянтной терапии? Как известно, при принятии решения о назначении НОАК в той или иной дозе, врач руководствуется своеобразной чашей весов: на одной стороне риск развития ИИ, на другой — риск кровотечений. На то, в какую сторону качнутся эти весы, влияют несколько факторов: сопутствующие заболевания, приверженность лечению, прием других лекарственных средств. Поэтому были разработаны две схемы лечения препаратом Прадакса® — 150 мг и 110 мг. Международное исследование RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators), в котором препарат Прадакса® сравнивали с варфарином у пациентов с ФП, продемонстрировало [7, 8]:

- достоверное снижение риска инсульта и системной эмболии, в т.ч. ИИ (в отличие от других НОАК) при назначении дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза в сут.,
- сходную частоту инсульта/системных эмболий при назначении дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 раза в сут.,
- достоверное снижение частоты больших кровотечений при назначении дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 раза в сут.,
- достоверное снижение жизнеугрожающих и ВЧК при назначении дабигатрана этексилата в обеих дозах,
- достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности при назначении дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза в сут.

Дабигатран в дозе 150 мг/сут. показал лучшие по сравнению с варфарином безопасность и эффективность у пациентов ≤75 лет [9, 10]: снижение риска ИИ на 37%, общей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 28%, развития ВЧК на 57%.

Увеличивающееся число пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, дает возможность изучить большое количество медицинских баз данных. Например, проведенный FDA (Food and Drug Administration) США анализ базы данных пациентов в системе Medicare, анализы баз данных страховых компаний, различные регистры. Это позволило получить информацию об эффективности и безопасности применения дабигатрана в реальной клинической практике (общее количество >250 тыс. пациентов) [11]. Согласно данным, полученным при независимом

анализе FDA в системе Medicare, дабигатран, назначаемый пациентам >65 лет, показал снижение риска ИИ на 20% и общей смертности на 14%, по сравнению с варфарином.

Таким образом, использование антикоагулянтной терапии расширяется, однако безопасность приема препаратов продолжает беспокоить врачей. Несмотря на то, что такие ситуации, как развитие неконтролируемого или угрожающего жизни кровотечения, а также необходимость в экстренном хирургическом вмешательстве возникают очень редко, важно иметь возможность быстро и эффективно отменить действие антикоагулянта, когда это необходимо [12]. Исследователи пошли по пути поиска реверсивных агентов, которые смогли бы в условиях неотложной помощи нивелировать воздействие НОАК. В настоящее время изучаются три препарата, с разным принципом направленного действия, но в клиническую практику внедрен только один — идаруцизумаб (Praxbind®) [13].

Идаруцизумаб является реверсивным агентом дабигатрана этексилата, и представляет собой моноклональные антитела, обладающие в >350 раз высоким сродством к дабигатрану, чем у дабигатрана к тромбину. При этом действие дабигатрана блокируется практически мгновенно, в течение 5 мин во время введения и не возобновляется до повторного приема дабигатрана [14]. Действие идаруцизумаба было подробно изучено в исследовании REVERSE AD [15], в котором принимали участие 500

пациентов, поступивших с неконтролируемым кровотечением или для экстренного хирургического вмешательства, на фоне приема дабигатрана. Исследование показало, что реверсивный агент полностью блокирует действие дабигатрана, не имеет побочных реакций, при этом, смертность зависела исключительно от причин первоначального обращения за скорой помощью. Идаруцизумаб прост в использовании: дозировка фиксирована (5 и 2,5 г), препарат находится в готовых для инфузии или инъекции флаконах (2,5 г/50 л). Более того, терапия дабигатраном может быть возобновлена через 24 ч после введения реверсивного агента.

В 2015г Praxbind® был одобрен FDA (США), а также получил регистрацию в странах Евросоюза. Европейским обществом кардиологов были опубликованы рекомендации по ведению больных с кровотечениями, принимающих НОАК, и в них был включен идаруцизумаб [16].

В заключение следует отметить, что появление специфического нейтрализующего агента дабигатрана в клинической практике важно для неотложной кардио- и нейрохирургии. Также препарат можно применять для помощи пациентам в случае развития внутримозгового кровотечения, эпидуральных/субдуральных гематом, при необходимости люмбарных пункций, при травмах и переломах, при неотложных вмешательствах, в т.ч. абдоминальных, сосудистых, ортопедических, при необходимости проведения люмбарных пункций.

Литература

- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042-6.
- Camm AJ, Al-Khatib SM, Calkins H, et al. A proposal for new clinical concepts in the management of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2012;164(3):292-302.e1.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI, et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-67.
- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *JACC* 2006;48:854-906.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):160S-98.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Antman EM. New oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation — Authors'reply. *Lancet*. 2014;384(9937):25-6.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1875-6.
- Connolly SJ, Wallentin L, Yusuf S. Additional events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1464-5.
- Lauw M, How CH, Loh C. PILL Series. Deliberate self-harm in adolescents. *Singapore Med J*. 2015;56(6):306-8.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363-72.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131(2):157-64.
- Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* 2013;128(21):2325-32.
- Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013;121(18):3554-62.
- Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet* 2015;386(9994):680-90.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, Bernstein R, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemostasis* 2015; 114(1):198-205.
- Niessner A, Tamargo J, Morais J. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management—a joint position paper of the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and Working Group on Thrombosis. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv676> First published online: 24 December 2015;114(1):198-205.