

Унікальні можливості дабігатрана в профілактиці та ліченні тромбоемболічних ускладнень

У пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) ризик ішемічного інсульту та системних тромбоемболій приблизно в 5 раз вище, ніж у осіб без данного порушення ритму, тому дуже важливо, що існують високоєфективні засоби профілактики інсультів при ФП. Початком нової ери в профілактиці та ліченні тромбоемболічних ускладнень, включаючи зниження ризику інсульту у пацієнтів з ФП, стало появлення нових оральних антикоагулянтів (НОАК). НОАК, як мінімум, не поступають варфарину за ефективністю та переважають його за безпекою, не потребують моніторингу показателів згортливості крові та корекції дози. Завдяки численним перевагам, включаючи швидке початок дії, стабільну фармакокінетику, низький ризик шлункової та лікарських взаємодій, а також більш низьку частоту геморагічних ускладнень та смерті, застосування НОАК розповсюдилося по всьому світу. Деякі останні клінічні керівництва при виборі оптимальної профілактики у пацієнтів з ФП надають перевагу використанню НОАК. В Україні офіційно доступні та мають відповідні показання дабігатран та ривароксабан.

Дабігатран

Прямий інгібітор тромбіна дабігатран – перший НОАК, який був зареєстрований як засіб для профілактики інсультів у пацієнтів з ФП.

Як і в розвинутих країнах, так і в Україні, офіційно зареєстровані показання для дабігатрана включають профілактику інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною ФП з одним або кількома нижченазваними факторами ризику (перенесений інсульт, транзиторна ішемічна атака або системна емболія; фракція викирота лівого шлуночка <40%; симптоматична серцева недостатність ≥2 класу по Нью-Йоркській асоціації кардіологів; вік ≥75 років; вік ≥65 років в поєднанні з одним з наступних станів: цукровий діабет, захворювання коронарних артерій або артеріальна гіпертензія). Спосіб застосування та дозування: рекомендована доза препарату становить 300 мг – по 1 капсулі 150 мг 2 рази на добу. Лікування повинно бути достатньою. Для визначення дози групи пацієнтів рекомендовано добувати дозу ПРАДАКСИ становить 220 мг – по 1 капсулі 110 мг 2 рази на добу; – пацієнти віком від 80 років; – пацієнти, які одночасно застосовують верапаміл. Протипоказання: гостра печінкова недостатність до дабігатрану або дабігатрану етесилат, або до будь-якого з інгредієнтів препарату; тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»); активна клінічна анемія; кровотеча; пошкодження або стан підвищеного ризику значної кровотечі, таких як: поточно або недавнє внутрішньомозкове чи внутрішньоочне кровоотеча, тяжка травма, операція на судинній системі, видалення гематоми або спінного мозку, хірургічна операція на спинному мозку або очній оболонці, хірургічна операція на внутрішньомозковій оболонці, відоме або підозрюване аортальне розривання, розрив аорти, аортальна дисекція, вагітність, лактація, вагітність або значні інтрацеребральні судинні патології; одночасне застосування будь-якого антикоагуляційного лікарського засобу, такого як неорганічний гепарин (НОГ), низькомолекулярний гепарин (НМОГ), гепарин, дабігатран та ін.), похідні гепарину (фундапрінукс та ін.), пероральні антикоагулянти (варфарин, ривароксабан, едоксабан та ін.), за винятком випадків переходу із або на застосування препарату ПРАДАКСА (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або коли НОАК застосовують у дозах, необхідних для лікування венозного, центрального венозного або артеріального тромбозу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); порушення функції печінки або захворювання печінки, що можуть впливати на виведення; одночасне застосування системного вазодилатора, циклоспорину, ітраконазолу та такролімусу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); вагітність, вагітність, що потребує антикоагуляційної терапії. **Побічні реакції:** загальною у 22% пацієнтів з фібриляцією передсердь, які лікувалися для запобігання інсульту та системній емболії (догатуривале лікування більше 3 років), спостерігалася побічна дія, переважно в формі легкого кровотеча, що спостерігалася приблизно у 16,5% пацієнтів з фібриляцією передсердь, які лікувалися для запобігання інсульту та системній емболії. Хоча у клінічних дослідженнях частота була низькою, мовляв або тяжкі кровотеча можуть виникати і, залежно від локалізації, викликати втрату праездатності, загрозливі для життя стани або летальні наслідки.

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

Результаты клинических испытаний

Безопасность и эффективность дабігатрана оценивались в нескольких клинических исследованиях III фазы. Так, в крупном открытом клиническом исследовании RE-LY изучались безопасность и эффективность дабігатрана (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 дабігатраном в дозе 150 мг годичный риск инсульта или системной тромбоемболии 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 дабігатрана в дозе 150 мг и варфарина были статистически высокозначимыми ($p < 0,001$), был сделан вывод, что дабігатран эффективнее варфарина в профилактике инсультов и системных тромбоемболий у пациентов с ФП. Значительные преимущества дабігатрана были выявлены в подгруппе больных, у которых МНО находилось в терапевтическом диапазоне <65% времени. Это важно для клинической практики в профилактике инсультов и системных тромбоемболий 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 дабігатрана в дозе 150 мг значительно не отличалась (3,11%), а в дозе 110 мг была существенно ниже (2,71%), чем при приеме варфарина (3,36%). Следует подчеркнуть, что частота геморагических инсультов при терапии дабігатраном и в дозе 150 мг, и в дозе 110 мг была значительно ниже, чем при лечении варфарином (0,1; 0,12 и 0,38% соответственно; $p < 0,001$). Риск внутричерепных кровотечений в группе дабігатрана 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 дабігатраном (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 тромбоемболизмом (ВТЭ). Согласно полученным данным, дабігатран не уступал варфарину по эффективности и безопасности. Таким образом, дабігатран 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 тромбоемболии 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. Дабігатран можно считать средством выбора у пациентов с ВТЭ, если мониторинг МНО или консультацию врача невозможно провести.

Рекомендации по дозированию

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



Ю.В. Фломин

исследовать функцию почек и печени. При нормальных значениях клиренса креатинина (ККр) показана доза дабігатрана 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 дабігатран 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 тромболитической терапии 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 дабігатран. Однако если активированное частичное тромбoplastинное время увеличилось более, чем вдвое, проведение тромболитической терапии противопоказано. Исходя из имеющихся данных, можно заключить, что лечение дабігатраном 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 дабігатран 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 тромбоемболий 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. Дабігатран считается наиболее эффективным из НОАК, поэтому в случае развития инсульта у пациента с ФП, принимающего АВК или другой НОАК, его можно перевести на дабігатран в дозе

150 мг два раза на добу

Прадакса®

дабігатрану етесилат

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: запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше наступних факторів ризику: перенесений інсульт, транзиторна ішемічна атака або системна емболія; фракція викирота лівого шлуночка <40%; симптоматична серцева недостатність, ≥2 класу по Нью-Йоркській асоціації кардіологів; вік ≥75 років; вік ≥65 років в поєднанні з одним з наступних станів: цукровий діабет, захворювання коронарних артерій або артеріальна гіпертензія. Спосіб застосування та дозування: рекомендована доза препарату становить 300 мг – по 1 капсулі 150 мг 2 рази на добу. Лікування повинно бути достатньою. Для визначення дози групи пацієнтів рекомендовано добувати дозу ПРАДАКСИ становить 220 мг – по 1 капсулі 110 мг 2 рази на добу; – пацієнти віком від 80 років; – пацієнти, які одночасно застосовують верапаміл. Протипоказання: гостра печінкова недостатність до дабігатрану або дабігатрану етесилат, або до будь-якого з інгредієнтів препарату; тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»); активна клінічна анемія; кровотеча; пошкодження або стан підвищеного ризику значної кровотечі, таких як: поточно або недавнє внутрішньомозкове чи внутрішньоочне кровоотеча, тяжка травма, операція на судинній системі, видалення гематоми або спінного мозку, хірургічна операція на спинному мозку або очній оболонці, хірургічна операція на внутрішньомозковій оболонці, відоме або підозрюване аортальне розривання, розрив аорти, аортальна дисекція, вагітність, лактація, вагітність або значні інтрацеребральні судинні патології; одночасне застосування будь-якого антикоагуляційного лікарського засобу, такого як неорганічний гепарин (НОГ), низькомолекулярний гепарин (НМОГ), гепарин, дабігатран та ін.), похідні гепарину (фундапрінукс та ін.), пероральні антикоагулянти (варфарин, ривароксабан, едоксабан та ін.), за винятком випадків переходу із або на застосування препарату ПРАДАКСА (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або коли НОАК застосовують у дозах, необхідних для лікування венозного, центрального венозного або артеріального тромбозу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); порушення функції печінки або захворювання печінки, що можуть впливати на виведення; одночасне застосування системного вазодилатора, циклоспорину, ітраконазолу та такролімусу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); вагітність, вагітність, що потребує антикоагуляційної терапії. **Побічні реакції:** загальною у 22% пацієнтів з фібриляцією передсердь, які лікувалися для запобігання інсульту та системній емболії (догатуривале лікування більше 3 років), спостерігалася побічна дія, переважно в формі легкого кровотеча, що спостерігалася приблизно у 16,5% пацієнтів з фібриляцією передсердь, які лікувалися для запобігання інсульту та системній емболії. Хоча у клінічних дослідженнях частота була низькою, мовляв або тяжкі кровотеча можуть виникати і, залежно від локалізації, викликати втрату праездатності, загрозливі для життя стани або летальні наслідки.

Ефективність доведена у дослідженні RE-LY проведеному відповідно до дизайну PROBE. Протипоказання: гостра печінкова недостатність до дабігатрану або дабігатрану етесилат, або до будь-якого з інгредієнтів препарату. **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;361:1139-51. **3.** Connolly SJ, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med. 2010;363:1879-86. **4.** Michael Katsnelson, Brian L. Sacco and Mauro Moscucci. 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 Praxida for stroke prevention in AF. <http://www.businesswire.com/news/home/20130617005116/en/long-term-data-reinforce-safety-profile-Praxida%26AE-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. P.C. UA/10626/01/03

Представництво «Берлінер Інтернаціонал» РІВ ГіФХ энд Ко КГ в Україні, 57, Львова Талстога, 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 пацієнтам, котрі цього потребують.

Подобиці про програму підтримки хворих Медікарт «Цінність для здоров'я» на сайті www.medicard.com.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 ($\geq 4\%$ 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 ($\geq 8,5\%$ 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 данной 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.