

Новые стандарты безопасности антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердийБаранова Е. И.^{1,2}

Обзорная статья посвящена безопасности и эффективности применения прямых оральных антикоагулянтов: ингибитора тромбина дабигатрана этексилата и ингибиторов Ха фактора свертывания крови аликсабана, ривароксабана и эдоксабана в сравнении с антагонистом витамина К варфарином у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. Подчеркивается преимущество прямых оральных антикоагулянтов: при сопоставимой или большей эффективности, большая безопасность. Особое внимание в статье уделено дабигатрану этексилату, который продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в рандомизированных клинических исследованиях и в реальной клинической практике у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. Кроме того, дабигатран этексилат в составе двойной антитромбоцитарной терапии у больных ишемической болезнью сердца после стентирования коронарных артерий продемонстрировал безопасность — меньшую частоту кровотечений, чем тройная антикоагулянтная терапия, в состав которой входил варфарин. Новый этап безопасности при лечении дабигатраном открывает регистрация в России антагониста действия этого препарата — идаруцизумаба, который быстро и эффективно блокирует действие дабигатрана при необходимости экстренных хирургических вмешательств или процедур, при травмах и больших кровотечениях. В статье изложены показания для применения идаруцизумаба и методика его введения.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):136–144
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-136-144>

Ключевые слова: прямые оральные антикоагулянты, фибрилляция предсердий, дабигатран этексилат, идаруцизумаб.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании Берингер Ингельхайм. Факт поддержки не оказал влияние на мнение автора.

¹ФГБУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Баранова Е. И. — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии, директор научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра, зав. лабораторией метаболического синдрома ОФГБУ, ORCID: 0000-0002-8788-0076.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 baranova.grant2015@yandex.ru

АВК — антагонисты витамина К, аЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, РТВ — разведенное тромбоновое время, НОАК — не антагонисты витамина К оральные антикоагулянты, МНО — международное нормализованное отношение, РКИ — рандомизированные клинические исследования, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭВС — экариновое время свертывания.

Рукопись получена 04.09.2018
 Рецензия получена 21.09.2018
 Принята к публикации 28.09.2018

New safety standards for anticoagulant therapy in the treatment of atrial fibrillation

Baranova E. I.

The review article study the safety and efficacy of using direct acting oral anticoagulants: thrombin inhibitor dabigatran etexilate and inhibitors Xa of the blood clotting factor apixaban, rivaroxaban and edoxaban compared with the vitamin K antagonist warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation. The advantage of direct oral anticoagulants is emphasized. Particular attention is paid in the article to dabigatran etexilate, which demonstrated high efficacy and safety in randomized clinical trials and in actual clinical practice in patients with non-valvular atrial fibrillation. In addition, dabigatran etexilate in the composition of dual antiplatelet therapy in patients with coronary heart disease after stenting of the coronary arteries demonstrated greater safety than triple antithrombotic therapy, which included warfarin. The article shows indications for the use of dabigatran antagonist idarucizumab and the method of its administration.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):136–144
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-136-144>

Key words: direct oral anticoagulants, atrial fibrillation, dabigatran etexilate, idarucizumab.

Conflicts of interest: the paper was prepared with the support of Boehringer Ingelheim. The fact of support had not a bearing on the opinion of the author.

¹Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ²Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Baranova E. I. ORCID: 0000-0002-8788-0076.

Received: 04.09.2018 **Revision Received:** 21.09.2018 **Accepted:** 28.09.2018

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее частое устойчивое нарушение ритма сердца ФП, распространенность которого в последние десятилетия неуклонно возрастает. В 2010г у 33,5 млн людей в мире была зарегистрирована эта аритмия [1]. По данным популяционного Фремингемского исследования, опубликованном в 2015г, распространенность ФП за 50-летний период наблюдения увеличилась у мужчин в 4,7 раз, а у женщин — в 3,6 раз [2]. ФП — при-

чина развития 25% ишемических инсультов [3]. Наличие ФП в 5 раз увеличивает частоту развития кардиоэмболического инсульта и системных тромбоэмболий [4].

Применение антикоагулянтов у пациентов с ФП значительно улучшает прогноз, в частности, на фоне лечения антагонистом витамина К (АВК) варфарином частота инсультов снижается на 64% [5]. Прямые антикоагулянты, не относящиеся к антагонистам

витамина К (НОАК) — прямой ингибитор тромбина (блокатор IIa фактора свертывания крови) дабигатрана этексилат или ингибиторы Xa фактора свертывания крови (апиксабан, ривароксабан и эдоксабан) имеют преимущество по сравнению с варфарином. Риск геморрагического инсульта при терапии НОАК ниже, чем на фоне лечения варфарином. НОАК не требуют титрования дозы и не нуждаются в лабораторном контроле эффективности [6]. Установлено, что каждый НОАК обладает определенными преимуществами перед варфарином в условиях конкретного клинического испытания. После успешного завершения рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы RE-LY, ARISTOTLE, ROCKET AF и ENGAGE AF-TIMI 48 дабигатрана этексилат, апиксабан, ривароксабан и эдоксабан¹ были одобрены к клиническому применению у пациентов с клапанной ФП. При наличии высокого риска инсульта и системных эмболий (2 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc у мужчин и 3 и более баллов у женщин) терапия антикоагулянтами (НОАК или АВК), несомненно, показана больным с клапанной ФП (класс IA) [6, 7]. В настоящее время увеличивается доказательная база пользы назначения оральных антикоагулянтов у пациентов с одним клиническим фактором риска инсульта и системных тромбоемболий. Исходя из этого, назначение антикоагулянтов должно рассматриваться у мужчин с риском 1 балл и у женщин с риском 2 балла с учетом предполагаемого снижения риска инсульта, риска кровотечений и предпочтений пациента (класс IIa, уровень доказанности B) [6]. Следует подчеркнуть, что эффективность и безопасность НОАК у больных с ФП с таким числом факторов риска инсульта исследована в РКИ только для дабигатрана этексилата и апиксабана. В рекомендациях по ведению пациентов с ФП Европейского общества кардиологов 2016г и в Практических рекомендациях по использованию НОАК Европейской ассоциации по изучению аритмий сердца 2018г уточняется, что при возможности следует назначать препараты из группы прямых пероральных антикоагулянтов: дабигатран, апиксабан, ривароксабан. Именно эти препараты должны рассматриваться в первую очередь, а не варфарин (класс I) [6, 8].

Ключевое положение. Риск геморрагического инсульта при терапии НОАК ниже, чем на фоне лечения варфарином.

Прямой оральный антикоагулянт, наиболее длительно использующийся в клинической практике — дабигатрана этексилат, опыт его применения при ФП составляет 8 лет. Эффективность и безопасность дабигатрана этексилата была изучена в рандомизированном клиническом исследовании RE-LY, в кото-

ром препарат сравнивался с варфарином в отношении профилактики инсульта и артериальных тромбоемболий у больных с ФП [9]. В исследование было включено 18113 пациентов с ФП, имевших факторы риска инсульта. В исследовании проведено сопоставление эффективности и безопасности двух доз дабигатрана этексилата (110 мг и 150 мг 2 раза/сут.) с традиционным лечением варфарином с целевым значением МНО 2,0-3,0. Период наблюдения в исследовании составил в среднем 2 года. Дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза/сут. оказался эффективнее варфарина в отношении снижения частоты первичной конечной точки — суммарной частоты ишемических, геморрагических инсультов и артериальных тромбоемболий (ОР 0,66; p<0,001). При этом, у больных, получавших дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут., частота ишемического инсульта и инсульта неуточненной этиологии была достоверно ниже, чем у пациентов, получавших варфарин, что составило 0,92 и 1,20% в год, соответственно (p=0,03). Частота больших кровотечений в группах существенно не различалась (ОР 0,93; p=0,31) [9].

Необходимо особо отметить, что дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. — единственный НОАК, который превзошел варфарин в профилактике ишемического инсульта и в снижении сердечно-сосудистой смертности у больных с клапанной ФП [9-12].

Ключевое положение. Единственный НОАК, снижающий риск ишемического инсульта лучше, чем варфарин у больных с клапанной ФП, — дабигатрана этексилат 150 мг 2 раза/сут.

Дабигатрана этексилат в дозе 110 мг 2 раза/сут. сравним по эффективности с варфарином — частота развития первичной конечной точки эффективности достоверно не различалась (ОР 0,91; p=0,34). Однако терапия дабигатрана этексилатом в этой дозе была более безопасна, чем лечение варфарином, так как частота больших кровотечений была существенно ниже у больных, получавших дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут. — 2,71% и 3,6% в год, соответственно (ОР 0,8; p=0,003) [9].

Особенность исследования RE-LY заключалась в том, что все пациенты с ФП были рандомизированы в три группы: получавшие лечение варфарином, дабигатраном 150 мг 2 раза/сут. и дабигатраном 110 мг 2 раза/сут. При этом не учитывался возраст пациентов, риск кровотечений и сопутствующая терапия. В 2014г Lip G, et al., был проведен анализ эффективности и безопасности дабигатрана у пациентов, включенных в РКИ RE-LY, получавших дозу в соответствии с современной Европейской инструкцией [13]. Этот анализ показал не только высокую эффективность дабигатрана, но и безопасность этой терапии. На фоне терапии дабигатраном в сравнении

¹ Эдоксабан не зарегистрирован в РФ.

с варфарином внутричерепные кровотечения встречались на 72% реже, угрожающие жизни кровотечения — на 28% реже, большие кровотечения — на 15%, а любые кровотечения — на 14% реже. При этом, частота больших желудочно-кишечных кровотечений на фоне лечения дабигатраном и варфарином не различалась [13].

Эффективность и безопасность дабигатрана в настоящее время доказана не только в рандомизированных клинических исследованиях, но и в реальной клинической практике. Крупнейший на данный момент независимый ретроспективный анализ, проведенный Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), включавший 134000 пациентов страховой программы Medicare, получавших дабигатран или варфарин, продемонстрировал снижение риска развития ишемического инсульта, внутричерепного кровоизлияния, общей летальности на фоне терапии дабигатраном [14]. В другом анализе данных страховой компании Medicare, проведенном Hernandez I и Zhang Y в 2017г, показано, что на фоне лечения дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза/сут. (n=7322) наблюдалась более низкая частота больших кровотечений, любых и желудочно-кишечных кровотечений и смерти от всех причин по сравнению с ривароксabanом в дозе 20 мг 1 раз/сут. (n=5799), при сопоставимом риске ишемического инсульта и внутричерепных кровоизлияний [15]. Закономерности, обнаруженные в общей популяции, отмечены также и в группах пациентов старше 75 лет, у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и у пациентов, имеющих 7 и более сопутствующих заболеваний.

Ключевое положение. Эффективность и высокая безопасность дабигатрана при ФП доказана в РКИ и в реальной клинической практике.

В настоящее время эффективность и безопасность дабигатрана доказана у различных категорий пациентов — у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), у больных с ХБП, у пациентов с сахарным диабетом. В частности, в исследовании RE-DUAL PCI убедительно показано, что у больных ИБС после чрескожного коронарного вмешательства со стентированием дабигатран в сочетании с антиагрегантом (ингибитором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов) был не менее эффективным в предупреждении конечной точки, включавшей смерть, тромбоэмболическое событие и незапланированную реваскуляризацию, чем тройная терапия (варфарин, аспирин и ингибитор P2Y₁₂ рецепторов) [16]. Кроме того, двойная терапия, основанная на дабигатране, была значительно более безопасной — большие кровотечения и клинически значимые небольшие кровотечения наблюдались на 48% реже при использовании дабигатрана

в дозе 110 мг 2 раза/сут. и на 28% реже при применении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут. в составе двойной терапии, чем при лечении варфарином в составе тройной терапии [16]. По мнению экспертов Европейской ассоциации по изучению аритмий сердца EHRA (European Heart Rhythm Association) 2018г, учитывая результаты исследований RE-LY и RE-DUAL PCI, терапия дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза/сут. в настоящее время представляется предпочтительным выбором для большинства пациентов по сравнению с тройной терапией после чрескожных коронарных вмешательств [8].

По мнению экспертов EHRA (2018), при легкой и умеренной ХБП все НОАК в сравнении с варфарином продемонстрировали эффективность и безопасность [8]. Это мнение основано на результатах РКИ и на данных реальной клинической практики. В частности, при субанализе исследования RE-LY установлено, что при клиренсе креатинина от 30 до 49 мл/мин эффективность и безопасность дабигатрана в обеих терапевтических дозах была сопоставима с данными, полученным в исследовании в целом, а именно, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. при ХБП более эффективно предупреждал инсульт и системные эмболии, а дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут. при ХБП был столь же эффективен, как и варфарин. Частота больших кровотечений на фоне терапии дабигатраном в обеих терапевтических дозах и варфарином у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин не различалась. Мета-анализ пяти рандомизированных клинических исследований применения НОАК у пациентов с умеренной ХБП (клиренс креатинина 30-50 мл/мин), проведенный в 2017г Ando G. и Capranzano P. с помощью метода построения площади под кривой кумулятивного ранжирования (SUCRA) для создания иерархии эффективности и безопасности НОАК, показал, что наибольшая эффективность — у дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут., а безопасность — у эдоксабана, далее следуют апискабан и дабигатран в обеих используемых дозах (110 и 150 мг 2 раза/сут.) [17]. Следует отметить, что обе дозы дабигатрана изучены как при клиренсе креатинина 30-50 мл/мин, так и при клиренсе >50 мл/мин. Крайне важно, что при клиренсе креатинина от 30 до 50 мл/мин можно использовать обе дозы дабигатрана в зависимости от других клинических факторов (возраста пациента, риска кровотечения и др.) [8].

Ключевое положение. Эффективность и безопасность дабигатрана при ФП доказана у больных ИБС, ХБП и в составе двойной антитромботической терапии после чрескожного коронарного вмешательства.

Больным с ФП показана длительная терапия антикоагулянтами, которая обычно продолжается

пожизненно, нередко десятилетия. Применение антикоагулянтной терапии повышает риск кровотечений, вероятность этого осложнения наиболее высока у «хрупких» пациентов пожилого и старческого возраста, у больных с ХБП, сахарным диабетом. На фоне терапии всеми НОАК частота внутричерепных кровотечений меньше, чем при лечении варфарином [6, 7]. Частота больших кровотечений при использовании дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут. и апиксабана меньше, чем на фоне лечения варфарином ($p=0,003$ и $p<0,001$, соответственно), а при терапии ривароксабаном и максимальной дозой дабигатрана частота больших кровотечений сопоставима с риском этого осложнения при лечении антагонистом витамина К [18]. Следует также отметить, что выбор дозы дабигатрана в соответствии с инструкцией позволяет обеспечить снижение риска инсульта/системных эмболий и меньший риск больших кровотечений в сравнении с варфарином [13], что крайне важно для пациента, получающего длительную антикоагулянтную терапию. Вместе с тем, на фоне длительной терапии велика вероятность развития ситуаций, когда у больного возникают показания для экстренного хирургического вмешательства или экстренной инвазивной процедуры. У людей пожилого и старческого возраста существенно повышен риск падений, травм и переломов, в частности, перелома шейки бедра, субдуральной гематомы. В условиях урбанизации, увеличения количества автомобилей повышается риск развития дорожно-транспортных происшествий, что также повышает риск травм и кровотечений, в том числе у пациентов с ФП, получающих антикоагулянты.

НОАК уменьшают риск развития кардиоэмболических инсультов у больных с ФП, но не исключают вероятность возникновения ишемического инсульта. Современная тактика лечения острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу подразумевает проведение тромболитической терапии в течение 4,5 часов после появления симптоматики и после исключения геморрагии методом компьютерной томографии. У больных, получающих терапию антикоагулянтами, проведение тромболитического лечения невозможно. Сходная ситуация возникает у больных с ФП, получающих антикоагулянты, в случае развития острого коронарного синдрома. При невозможности выполнения чрескожного коронарного вмешательства в течение 120 минут больным показано проведение тромболитического лечения, однако применение антикоагулянтов делает это вмешательство невозможным. Также невозможно проведение срочного коронарного шунтирования при остром коронарном синдроме у больных, получающих антикоагулянты.

Ключевое положение. На фоне длительной терапии НОАК возможны ситуации, требующие немед-

ленного прекращения антикоагулянтного эффекта препаратов: необходимость экстренных хирургических вмешательств, инвазивных процедур, тромболитического лечения (травмы). Совокупная частота таких событий по некоторым данным может достигать 3,5% в год [19].

Все эти клинические ситуации создают предпосылки для экстренного прекращения действия антикоагулянта. НОАК в сравнении с варфарином характеризуются значительно более коротким периодом полувыведения и через 24–48 часов у больных с нормальной функцией почек препараты в организме практически отсутствуют. При ХБП экскреция НОАК может быть замедлена, но все препараты этого класса выводятся из организма быстрее, чем варфарин [8]. Однако в экстренной ситуации промедление, длящееся даже несколько часов, может закончиться фатально для больного.

Исходя из этого, возникла идея создания препаратов, блокирующих действие НОАК — антагонистов, к числу которых относятся идаруцизумаб, андексанет альфа и цирапарантаг) [20].

Андексанет альфа — рекомбинантный белок — дериват человеческого Ха фактора, связывает ингибитор Ха фактора с большим сродством и может блокировать действие НОАК, инактивирующих Ха фактор свертывания крови. Перспективным представляется препарат цирапарантаг, созданный с помощью генной инженерии, способный связывать ингибиторы тромбина, Ха фактора и гепарины. В настоящее время клинические исследования андексанета альфа и препарата цирапарантага продолжаются [20], однако на территории Российской Федерации не проводятся, в связи с чем возможности и сроки их регистрации в Российской Федерации на сегодняшний день неизвестны.

Ситуация с применением НОАК принципиально изменилась после создания идаруцизумаба (Праксбайнд®) — специфического антагониста дабигатрана (Прадакса®).

Праксбайнд® — фрагмент гуманизированного моноклонального антитела (Fab), показан для применения у больных, получающих препарат Прадакса®, когда необходимо прекращение антикоагулянтного эффекта препарата:

- при наличии показаний для неотложных хирургических вмешательств или процедур;
- в случае угрожающего жизни или неконтролируемого кровотечения [21].

Механизм действия идаруцизумаба — специфическое необратимое связывание дабигатрана этексилата, циркулирующего в крови и находящегося в тканях. Связь идаруцизумаба с дабигатраном более чем в 300 раз выше, чем связь дабигатрана с тромбином

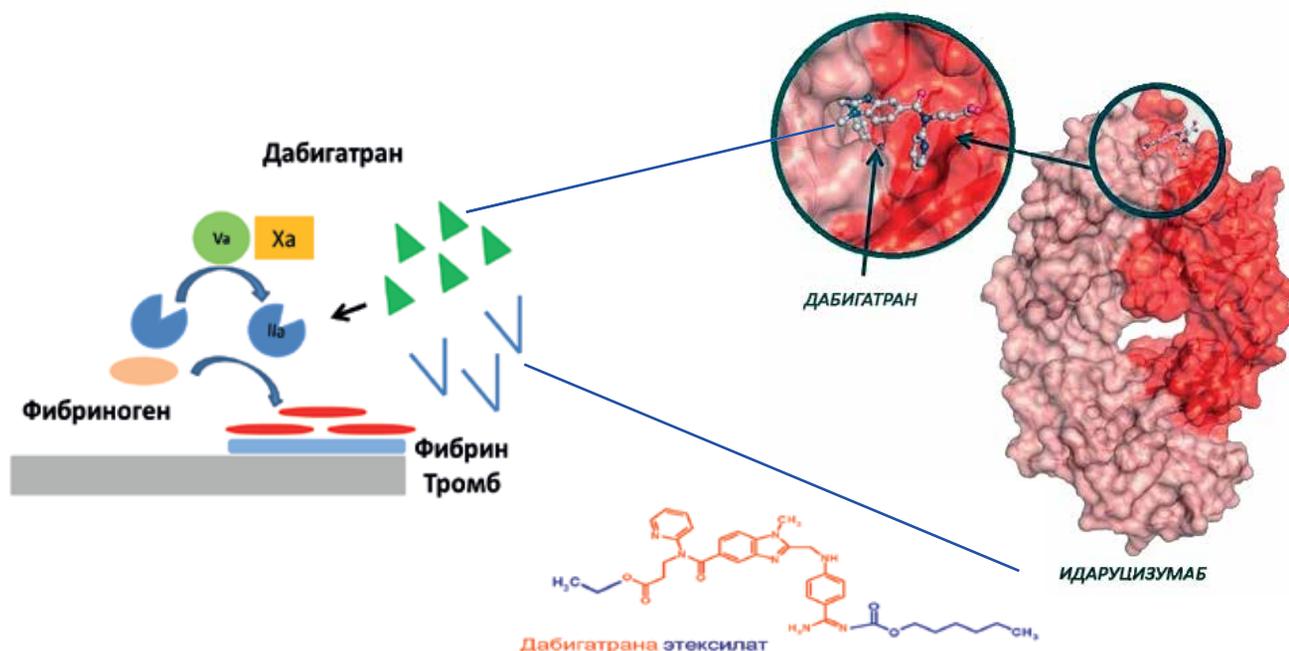


Рис. 1. Структура тромбина, дабигатрана и идаруцизумаба.

Адаптировано из Proietti M, Boriani G. Therapeutic and Clinical Risk Management. 2018;14:1483-8 [22].

(рис. 1) [22]. Идаруцизумаб вводится внутривенно — две дозы по 2,5 г болюсно в двух флаконах по 50 мл или в течение 15 мин капельно. Действие идаруцизумаба (Праксбайнда®) начинается немедленно и продолжается до 24 часов. Клинические исследования, проведенные у здоровых добровольцев молодого и пожилого возраста, в том числе у обследованных с клиренсом креатинина 44–79 мл/мин, продемонстрировали на фоне лечения идаруцизумабом дозозависимое снижение показателей свертываемости крови: активированного частичного тромбопластинового времени (аЧТВ), разведенного тромбинового времени (РТВ) и экаринового времени свертывания (ЭВС) [23]. В доклинических исследованиях было показано, что идаруцизумаб быстро прекращает антикоагулянтный эффект дабигатрана и останавливает кровотечение, обусловленное применением дабигатрана, у различных видов животных без прокоагулянтного эффекта.

Эффективность и безопасность применения идаруцизумаба (Праксбайнд®) — антагониста дабигатрана, исследована у 503 пациентов, получающих терапию дабигатрана этексилатом, в многоцентровом проспективном открытом когортном наблюдательном исследовании 3 фазы RE-VERSE AD (REVERSal Effects of Idarucizumab in Patients on Active Dabigatran). В исследование был включен 301 пациент с неконтролируемым или угрожающим жизни кровотечением (группа А) и 202 больных, которым необходимо было выполнить экстренное хирургическое вмешательство или инвазивную процедуру, при которой требуется нормальный гемостаз (группа В) [24]. Идаруцизумаб вводили внутривенно в дозе 5 грамм (в виде двух флаконов по 50 мл, содержащих по 2,5 г

реверсивного агента). Первичной конечной точкой была оценка обратимого действия идаруцизумаба на антикоагулянтный эффект дабигатрана. Вторичная конечная точка — оценить степень уменьшения кровотечения или его прекращения, определить клинические исходы, безопасность и фармакокинетику идаруцизумаба и дабигатрана в присутствии блокатора его действия. Наблюдение в течение 90 дней после введения идаруцизумаба позволило исследовать кровь пациентов на наличие антител к реверсивному агенту. Среди пациентов группы А у 45,5% больных было диагностировано желудочно-кишечное кровотечение и у 32,6% — внутричерепное кровотечение. У пациентов группы В, которым выполнялось хирургическое лечение или инвазивная процедура, гемостаз как нормальный был определен у 93,4% больных, слабо нарушенный — у 5,1% и умеренно нарушенный — у 1,5% пациентов. У особых групп пациентов — больных пожилого возраста, пациентов с ХБП и с печеночной недостаточностью коррекция дозы идаруцизумаба не требовалась. Клинические исследования не выявили дозозависимых побочных эффектов и серьезных нежелательных эффектов на фоне лечения идаруцизумабом [24]. Повторное введение идаруцизумаба показано в следующих ситуациях: повторение клинически значимого кровотечения, угроза повторного кровотечения, представляющего угрозу для жизни больного, а также в тех случаях, когда требуется повторная операция или процедура. Кроме этого, условие для повторного введения реверсивного агента больному — повышение значений параметров крови, характеризующих гипокоагуляцию — аЧТВ, РТВ, ЭВС.

ВАШ ВЫБОР — ЕЕ БУДУЩЕЕ!

ПРАДАКСА® —
ниже риск больших
кровотечений^{1,2*}

ПРАДАКСА® —
единственный НОАК,
имеющий свой
специфический
антагонист^{3-5**}

* У пациентов с фибрилляцией предсердий по сравнению с варфаринем при выборе дозы в соответствии с инструкцией.
** Разработанный специально для конкретного НОАК и действующий только в отношении него.

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Прадакса® (PRADEXA®), МНН: дабигатрана этексилат. Лекарственная форма: капсулы. **Состав:** одна капсула содержит действующее вещество: 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. **Показания:** профилактика венозных тромбозов и пациентов после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбозов глубоких вен (ТГВ) и профилактика смертельных исходов, вызванных этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбозов глубоких вен (ТГВ) и смертельных исходов, вызванных этими заболеваниями; **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрану этексилату или к любому из вспомогательных веществ, тяжелой степени почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза, поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавнее операции на головном или спинном мозге или орбитально-лицевых операциях, недавнее внутримозговое кровоизлияние, наличие или подозрение на выходящее из вены псевдоаневризма, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или другие внутримозговые или внутримозговые сосудистые нарушения, одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) [эноксапарин, далтепарин и др.], производных гепарина (фондапаринум и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, биваро-сабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременное назначение ветококсазона для системного применения, ципрофлоксацина, итраконазола, такролимуса и дронедонара; нарушение функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выeliminируемость; наличие протезированного клапанного сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день (в зависимости от показаний) независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. **Особые указания:** при введении капсулы из блистера открыть один индивидуальный блистер от блистера-упаковки по линии перфорации; вынуть капсулы из блистера, опуская фольгу; не выдавливать капсулы через фольгу. **Побочные эффекты:** выделенные при применении препарата с целью профилактики ВТЗ после ортопедических операций, для профилактики инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбозов глубоких вен (ТГВ) и профилактика смертельных исходов, вызванных этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбозов глубоких вен (ТГВ) и смертельных исходов, вызванных этими заболеваниями. Частота (≥10%, ≤10 случаев): анемия, носовое кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения, респираторные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, гематурия. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания:** Риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при спонтанном, характеризующемся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяется не допустим, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или экраничного времени свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превращение уровня АТВ в >3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** Хранить в оригинальной упаковке (блистер). Хранить в недоступной для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Полная информация** представлена в инструкции по медицинскому применению.

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Праксбайнд®, Международное непатентованное наименование: идаруцизумаб. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Состав на 1 флакон:** действующее вещество: идаруцизумаб 2,50000 г. **Фармакогруппа/фармакологическая группа:** антикоагулянты. **Код АТХ:** V03AB37. **Показания к применению:** препарат ПРАКСБАЙНД® — это специфический антагонист дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно при: экстремном хирургическом вмешательстве/неотложной процедуре; жизнеугрожающем или неконтролируемом кровотечении. **Противопоказания:** Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата. **С осторожностью:** наследственная intolerance фруктозы (содержит сорбитол); тромбозы; беременность и период грудного вскармливания; почечная недостаточность. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Данные о применении препарата ПРАКСБАЙНД® у беременных женщин отсутствуют. Исследования по изучению токсического действия препарата на репродукцию и развитие, которые разрешены бы его свободное клиническое применение у беременных женщин, отсутствуют. Применение при беременности возможно только в случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Нет данных о выведении идаруцизумаба с грудным молоком. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл). Препарат (2 флакона по 2,5 г/50 мл) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5-10 мин каждая или в виде болюса. У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумаба наблюдается восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и сопутствующее пролонгация тестов на свертывание. Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙНД® в следующих ситуациях: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания или пациент нуждается во второй неотложной операции/срочной процедуре при увеличении времени свертывания. Соответствующие параметры коагуляции — активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), разведенное тромбиновое время (ТВ) и экраничное время свертывания (ЭВС). Лекарственные дозы препарата для парентерального введения перед назначением следует проверить на наличие механических включений и изменение цвета. **Препарат ПРАКСБАЙНД® не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.** Введение препарата может быть осуществлено через ранее установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 0,9% до и после инфузии препарата. **Одновременное введение других препаратов через тот же венозный доступ не разрешается.** До начала использования запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (25 °С), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света, и не более 6 часов, если подвергается воздействию света. При комнатной температуре вне флакона идаруцизумаб теряет свои физические и химические свойства в течение 1 часа. ПРАКСБАЙНД® — препарат для однократного использования и не содержит консервантов. **Возможное взаимодействие с другими препаратами:** Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 часа после введения препарата ПРАКСБАЙНД®. При стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Другие антигемостатические препараты (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться в любое время при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Отсутствие антигемостатической терапии подвергает пациентов риску тромбообразования вследствие имеющихся у них заболеваний или патологических состояний. **Почечная недостаточность.** У пациентов с нарушенной функцией почек коррекция дозы не требуется. Почечная недостаточность не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаба. **Побочные действие, безопасность и химические свойства** а также у 123 пациентов в продолжении исследования III фазы, у которых во время приема препарата ПРАДАКСА развивалось неконтролируемое кровоизлияние или потребовалось экстренное хирургическое вмешательство или экстренная процедура. Побочные реакции на вводимые **Особые указания:** Гиперчувствительность. Риск назначения препарата ПРАКСБАЙНД® пациентам с известной гиперчувствительностью (например, анафилактические реакции) к идаруцизумабу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в его состав, должен быть тщательно взвешан в сравнении с возможной пользой от такого срочного лечения. При развитии анафилактической реакции или других тяжелых аллергических реакций введение препарата должно быть незамедлительно прекращено и следует назначить соответствующую терапию. **Наследственная intolerance фруктозы:** Рекомендуемая доза препарата содержит 4 г сорбитола в качестве вспомогательного вещества. У пациентов с наследственной intolerance фруктозы парентеральное введение сорбитола может сопровождаться развитием гипогликемии, гипотензии, метаболическим ацидозом, повышением уровня мочевой кислоты, острой почечной недостаточностью с выключением экскреторной и синтетической функций почек и смертью. Таким образом, риск назначения препарата ПРАКСБАЙНД® пациентам с наследственной intolerance фруктозы должен быть тщательно взвешан с учетом возможной пользы от такого срочного лечения. Пациенты, получающие лечение дабигатраном, имеют основное заболевание, predisposing к развитию тромбозов/тромбоэмболических событий. Прекращение терапии дабигатраном повышает риск тромбозов. Для снижения риска тромбоэмболии необходимо возобновить антикоагулянтную терапию, как только это будет возможно с медицинской точки зрения. **Почечная недостаточность:** Почечная недостаточность не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаба. **Общий клиринс** в зависимости от степени нарушения функции почек снижается по сравнению со здоровыми людьми, что приводит к увеличению действия идаруцизумаба. **Условия хранения:** Хранить при температуре 2-8 °С в картонной пачке для защиты от света. Не замораживать! Хранить в недоступной для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не применять после истечения срока годности. **Условия отпуска:** Отпускают по рецепту. **Полная информация** представлена в инструкции по медицинскому применению.

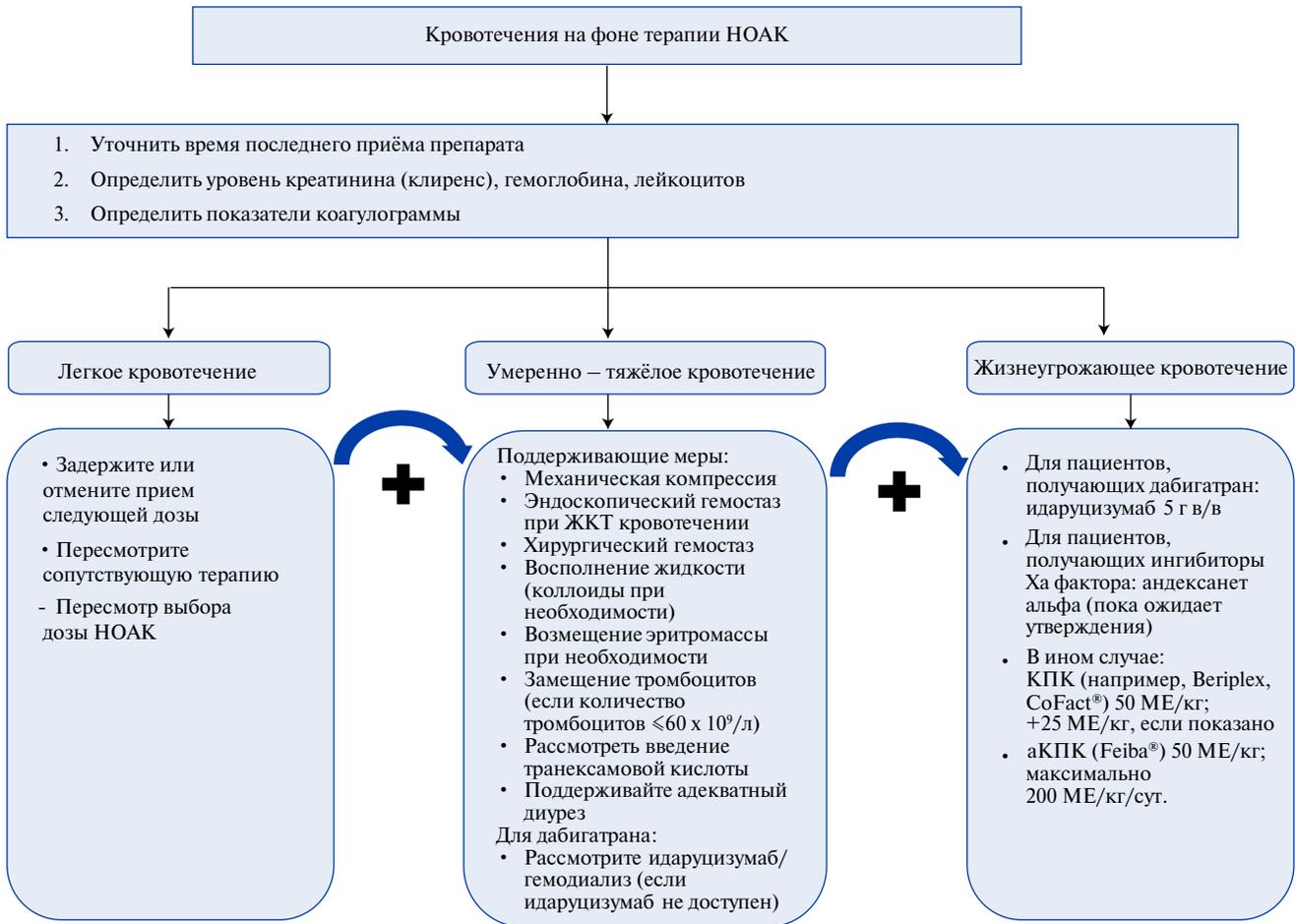


Рис. 2. Лечение кровотечений у пациентов, принимающих НОАК. Адаптировано из Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. *Europ. Heart J.* 2018;00:1-64 [8].

Критерии большого кровотечения (International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Bleeding Scale):

- Очевидное кровотечение, сопровождающееся снижением гемоглобина как минимум на 2 г/дл или требующее как минимум инфузии 2 доз крови/эритромассы;
- Симптомное кровотечение в критическую область или орган: интраокулярное, интракраниальное, интраспинальное, интрамышечное с синдромом сдавления, ретроперитонеальное, внутрисуставное, в полость перикарда.

Критерии большого кровотечения, угрожающего жизни (International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Bleeding Scale):

- Смертельное (фатальное);
- Симптомное внутричерепное кровотечение;
- Снижение гемоглобина как минимум на 5 г/дл (50 мг/л);
- Переливание как минимум 4 доз крови/эритро-массы;
- Кровотечение, ассоциированное с гипотензией, требующей внутривенного введения инотропных препаратов;

- Кровотечение, требующее хирургического вмешательства.

В каких ситуациях целесообразно использование идаруцизумаба (Праксбайнда®)? [25]

- При угрожающем жизни кровотечении:
 - внутричерепное кровоизлияние,
 - симптомное или распространяющееся субдуральное кровоизлияние,
 - неконтролируемое кровотечение.
- Кровотечение в области жизненно важного органа: спинальное, интраокулярное, перикардальное, легочное, ретроперитонеальное, внутримышечное с синдромом сдавления.
 - Продолжающееся большое кровотечение, несмотря на местный гемостаз, риск повторения кровотечения из-за замедленного клиренса или передозировки НОАК
 - Необходима экстренная операция или процедура с высоким риском кровотечения, которую нельзя отложить как минимум на 8 часов:
 - нейрохирургия (интракраниальная, экстрадуральная или спинальная);
 - люмбальная пункция;

- кардиальная или сосудистая хирургия (диссекция аорты, аневризма);
- хирургия печени или другого крупного органа;
- острый живот, в том числе ущемление вентральной грыжи.

- Острый ишемический инсульт (есть показания для тромболизиса и нет других противопоказаний, кроме применения НОАК)

- Острый инфаркт миокарда (нельзя выполнить ЧКВ за 120 мин и нужен тромболизис, но есть противопоказание — применение НОАК)

Клинические ситуации, когда не следует применять Идаруцизумаб (Праксбайнд®) у пациента, получающего дабигатран (Прадакса®) [25]:

- необходимо выполнить операцию или инвазивную процедуру, которые могут быть отложены до момента выведения дабигатрана из организма;

- желудочно-кишечное кровотечение, которое можно остановить иными методами;

- высокая концентрация препарата или необычно высокие лабораторные параметры, характеризующие гипокоагуляцию, без кровотечения.

Преимущества идаруцизумаба — немедленный эффект блокирования антикоагулянта, отсутствие протромботического эффекта и отсутствие аутоиммунизации, так как не формируются новые персистирующие антитела [2].

Ключевое положение. Идаруцизумаб (Праксбайнд®) — специфический антагонист, прекращающий действие дабигатрана немедленно после внутривенного введения без серьезных побочных эффектов и без протромботического действия.

Особенно следует подчеркнуть тот факт, что препарат не обладает прокоагулянтной активностью и не сопровождается повышением генерации тромбина в сравнении с плацебо. После прекращения кровотечения или после хирургического лечения терапия дабигатраном может быть возобновлена в зависимости от риска тромбоза и кровотечения.

Тактика лечения больных с кровотечениями изложена в Рекомендациях по ведению больных, получающих прямые оральные антикоагулянты (рис. 2) [8].

Таким образом, идаруцизумаб (Праксбайнд®) в экстренных ситуациях быстро, безопасно и достаточно продолжительно оказывает реверсивное действие на антикоагулянтный эффект дабигатрана этексилата. Клиническое применение идаруцизумаба сделало лечение больных дабигатраном еще более безопасным и открыло новый этап в применении оральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий.

Исходя из вышесказанного, очевидно, что врачу следует учитывать наличие специфического антагониста у назначаемого антикоагулянта. По всей видимости, можно выделить отдельные группы пациентов, которым может быть особенно показано назначение антикоагулянта, имеющего свой специфический антагонист. Это пациенты с наибольшими рисками возникновения ситуаций, в которых может потребоваться нейтрализация антикоагулянтного эффекта. В частности, к ним можно отнести пациентов, ведущих активный образ жизни (что может быть ассоциировано с повышенным травматизмом), пожилых пациентов с высоким риском падения, пациентов с ИБС, у которых могут возникнуть показания для выполнения экстренного коронарного шунтирования или тромболизиса, пациентов с высоким риском ишемического инсульта, которым может потребоваться тромболизис, а также пациентов с высоким риском кровотечений.

В настоящий момент, среди всех НОАК только у дабигатрана в Российской Федерации зарегистрирован специфический антагонист. Следовательно, для пациентов, которым с целью длительной антикоагулянтной терапии врач выбрал дабигатран, в случае необходимости выполнения экстренных хирургических вмешательств и процедур есть возможность быстрой и эффективной нейтрализации антикоагулянтного эффекта, а, следовательно, для этих пациентов есть возможность своевременного оказания необходимой медицинской помощи, что позволит обеспечить наилучшие исходы лечения.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании Берингер Ингельхайм. Факт поддержки не оказал влияние на мнение автора.

Литература/References

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129(8):837-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
2. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386(9989):154-62. doi:10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
3. Fisher M, Hill JA. Ischemic stroke mandates cross-disciplinary collaboration. *Circulation*. 2018;137(2):103-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032903.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:982-8. doi:10.1161/01.STR.22.8.983.
5. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 2007;146:857-67. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europ. Heart J.* 2016;37(38):2893-962. doi:10.1002/ehfj.592.
7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(7):7-86. (In Russ.) Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS Российский кардиологический журнал. 2017;22(7):7-86. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-86.
8. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral

- anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europ. Heart J.* 2018;00:1-64. doi:10.1093/eurheartj/ehy136.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
 10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91. doi:10/1056/NEJMoa1009638.
 11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
 12. Pradaxa; EU, SmpC, доступно по ссылке http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf 09 аэрысга 2017.
 13. Lip GYH, Clemens A, Noack H, et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb. Haemost.* 2014;111:933-42. doi:10.1160/TH13-09-0734.
 14. 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;131:157-64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061.
 15. Hernandez I, Zhang Y. Comparing stroke and bleeding with rivaroxaban and dabigatran in atrial fibrillation: analysis of the US Medicare. Part D data. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017;17:37-47. doi:10.1007/s40256-016-0189-9.
 16. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. for the RE-DUAL PCI steering committee and investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;377:1513-24. doi:10.1056/NEJMoa1708454.
 17. Ando G, Capranzano P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017; 231:162-9. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.303
 18. Desai JC, Chatterjee P, Friedman K, et al. Incidence and clinical presentation off gastrointestinal bleeding in patients taking direct oral anticoagulants. *Am J Gastroenterol.* 2016;3:13-21. doi:10.1038/ajgsup2016.3
 19. Andresen K, Atar D, Gjertsen E, et al. Mechanisms of action and clinical use of specific reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Scand Cardiovasc J.* 2018;52(3):156-162. doi:10.1080/14017431.2018.1453613
 20. Niessner A, Tamargo J, Morais J, et al. 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 European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur. Heart J.* 2017;38:1710-6. doi:10.1093/eurheartj/ehv676.
 21. Diener HC, et al. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: Expert opinion. *Intern. J of Stroke.* 2017;12(1):9-12. doi:10.1177/1747493016669849.
 22. Proietti M, Boriani G. Use of idarucizumab in reversing dabigatran anticoagulant effect: a critical appraisal. *Therapeutic and Clinical Risk Management.* 2018;14:1483-8. doi:10.2147/TCRMs140377.
 23. Pollack CV, 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. *Thrombosis and Haemostasis.* 2015;114(1):198-205. doi:10.1160/TH15-03-0192.
 24. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal — full cohort analysis. *New Engl J Med.* 2017;377:431-41. doi:10.1056/NEJMoa1707278.
 25. Levy JH, Ageno W, Chan NC, et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14:623-7. doi:10.1111/JTH.13227.