

О ПОВЫШЕНИИ БЕЗОПАСНОСТИ НОВЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Н. Ю. Вельц, М. А. Дармостукова, А. С. Казаков, Т. М. Букатина,
Е. О. Журавлева, Р. Н. Аляутдин, Б. К. Романов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерство здравоохранения Российской Федерации,
127051, Москва, Россия

Статья поступила 04.04.2016. Принята к печати 11.04.2016

Резюме: Одной из основных причин смертности и инвалидности в мире являются тромботические заболевания, эффективным средством профилактики которых являются антикоагулянты. Вместе с тем, использование антикоагулянтов сопровождается высоким риском развития кровотечений, в том числе и фатальных. Безопасность антикоагулянтов во многом определяется наличием антидотов. Оральные антикоагулянты прямого действия до настоящего времени не имели специфических антагонистов. Идаруцизумаб в настоящее время является специфическим антагонистом дабигатрана, что увеличивает безопасность использования последнего.

Ключевые слова: риск развития кровотечений, дабигатран, антидот, идаруцизумаб.

Библиографическое описание: Вельц НЮ, Дармостукова МА, Казаков АС, Букатина ТМ, Журавлева ЕО, Аляутдин РН., Романов БК. О повышении безопасности использования новых оральных антикоагулянтов прямого действия. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (2): 35–40.

Тромботические осложнения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями являются одной из основных причин инвалидности и смертности во всем мире.

Использование антикоагулянтов в настоящее время — это единственный эффективный метод профилактики тромбозов, имеющий бесспорные доказательства их эффективности при первичной и вторичной профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с высоким риском их развития и, прежде всего, ишемического инсульта. Наибольшей доказательной базой по эффективности в настоящее время обладает варфарин, который многие годы оставался единственным препаратом группы антикоагулянтов непрямого действия и фактически не имел альтернативы как средство профилактики тромбоэмболических осложнений.

Использование варфарина имеет множество особенностей: назначение препарата и дальнейший контроль необходимо осуществлять с помощью периодического определения МНО, тщательно соблюдать специфическую диету и учитывать взаимодействие варфарина с другими лекарственными препаратами. Также для варфарина характерны длительный латентный период и значительная про-

должительность действия. Кроме того, существует проблема резистентности и широкого диапазона индивидуальной чувствительности [1].

Несмотря на разработанные схемы подбора дозы варфарина, основной опасностью при его назначении является риск кровотечений, которые развиваются почти в 26% случаев, из них «серьезные» (т.е. приводящие к смерти, госпитализации или ее продлению) в том числе фатальные — почти в 4,2% [2].

В последние несколько лет были созданы три новых оральных антикоагулянта (НОАК) с механизмом действия, принципиально отличным от непрямых антикоагулянтов — дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Дабигатран является избирательным прямым ингибитором тромбина, ривароксабан и апиксабан относятся к избирательным прямым антагонистам активированного X фактора свертывания крови. Эти препараты отличаются большей предсказуемостью действия и не требуют индивидуального подбора дозы и регулярного контроля показателей, характеризующих состояние свертывающей системы крови при повседневном использовании, соблюдения диеты, имеют короткий латентный период и меньший период полувыведения.

Как и варфарин, все они снижают общий риск развития ишемического инсульта, однако кровотечение при их применении остается основной опасностью [3].

На основании клинических исследований, которые включали более 50000 пациентов со всего мира, FDA США пришло к выводу, что все три препарата были либо эквивалентны, либо более эффективны, чем варфарин в предотвращении ишемических инсультов, с приемлемым риском кровотечения. На настоящий момент нет единого мнения о том, что какой-либо из НОАК является более эффективным и/или безопасным, предпочтительность того или иного из них в клинической терапии определяется множеством факторов.

Дабигатран был первым за последние 50 лет новым пероральным антикоагулянтом, одобренным после варфарина. После того, как он появился на рынке, дабигатран стал активно использоваться и в настоящее время его ежегодный мировой оборот превышает 1 млрд. \$. Но вместе с ростом продаж дабигатрана начали появляться опасения по поводу фатальных кровотечений, особенно у пожилых людей, которые имеют более высокий риск развития этого грозного осложнения.

К концу 2011 года в регуляторных органах накопилось достаточно большое количество сообщений о случаях тяжелых кровотечений и смертности среди пациентов, принимавших дабигатран. В докладе QuarterWatch были проанализированы все неблагоприятные события, представленные в системе отчетности FDA США в 2011 году. Было зарегистрировано 2367 сообщений о кровотечении и 542 случая смерти пациентов, получавших дабигатран [4].

Несомненно, при использовании препарата в клинической практике факторы риска кровотечений могут контролироваться сложнее, чем в условиях клинических исследований. В ходе таких исследований производят регулярный контроль МНО, даже если пациент не входит в группу испытуемого препарата, а в клинической практике нет подобной необходимости. НОАК не имеют тех ограничений, которые присущи варфарину, что позволяет расширить группу пациентов. Так, новые антикоагулянты часто назначаются пожилым людям, у которых более высокий риск развития кровотечений. Также дополнительное повышение риска геморрагических

осложнений возможно в момент перехода с приема варфарина на НОАК.

Внутричерепные кровоизлияния — основная причина смертельных исходов всех геморрагических осложнений на фоне приема антикоагулянтов. В случае приема пероральных антикоагулянтов кровоизлияние протекает тяжелее спонтанного и ассоциировано с большим риском смерти. Это связано с возрастанием длительности кровотечения и большим объемом гематомы в сравнении со спонтанным кровоизлиянием. Спонтанная гематома в среднем продолжает увеличиваться в размерах в течение 6 ч, коагулопатическая — в течение 24 ч [5].

Несмотря на то, что на фоне приема «новых» антикоагулянтов интракраниальных кровоизлияний происходит меньше, их тяжесть сопоставима с варфарин-ассоциированными осложнениями, и частота фатального исхода (по крайней мере, в течение 30 суток после события) одинакова независимо от вида антикоагулянта.

Так, доля фатальных кровоизлияний в исследовании RE-LY в 2012 году на фоне приема варфарина составила 36%, 110 мг дабигатрана — 41%, 150 мг дабигатрана — 35% [6].

В 2013 году FDA завершило сравнительное исследование антикоагулянтных препаратов дабигатран и варфарин. Специалисты ведомства оценивали безопасность ЛС по показателям риска ишемического инсульта, внутричерепного и желудочно-кишечного кровотечений, инфаркта миокарда и смерти.

В исследование были включены пожилые пациенты, начавшие принимать дабигатран или варфарин через шесть месяцев после диагностирования фибрилляции предсердий. Все 134 тыс. человек (37,5 тыс. человеко-лет наблюдений) получали медицинскую помощь в рамках федеральной программы медицинского страхования Medicare.

Изучив информацию об обращении пациентов за медпомощью, специалисты FDA пришли к выводу, что на фоне приема дабигатрана, по сравнению с варфарином, у больных чаще развивается гастроинтестинальное кровотечение (34,2 и 26,5 случая на тысячу человеко-лет соответственно), но риск ишемического инсульта (11,3 и 13,9), внутричерепного кровотечения (3,3 и 9,6) и смерти (32,6 и 37,8) ниже, чем при приеме варфарина. Вероятность инфаркта миокарда на фоне приема дабигатрана и варфарина находится

на одном уровне, отмечается в отчете экспертов [7].

В России дабигатран зарегистрирован в 2010 году. По данным АИС Росздравнадзора с момента регистрации до марта 2016 года было выявлено 330 случаев нежелательных реакций при применении данного лекарственного средства, 43 из которых являлись кровотечениями. Наиболее часто у больных развивалось кровотечение различных отделов ЖКТ — 14 (32,56%), носовое — 8 (18,6%) и послеоперационное кровотечение — 7 (16,28%). Зарегистрирован 1 случай внутричерепного кровотечения, что составляет 2,33%. 5 случаев (11,62%) закончились летальным исходом.

Те не менее, дабигатран оказался высокоэффективным ЛС при профилактике ишемических инсультов у пациентов с мерцательной аритмией. В 2013 году FDA, а также Европейское агентство лекарственных средств (ЕМА) повторно подтвердили положительный профиль польза – риск препарата дабигатрана, и заявили, что этот лекарственный препарат обеспечивает важные преимущества для здоровья пациентов при надлежащем применении [8].

Вместе с тем, безопасность антикоагулянтов во многом определяется наличием антидотов, способных быстро и эффективно устранять возникающие геморрагические осложнения.

Для варфарина антидотом является витамин К, который способен снизить воздействие данного антикоагулянта на свертывающую систему крови. Отсутствие антагонистов новых оральных антикоагулянтов прямого действия в значительной степени снижало профиль их безопасности.

В июне 2015 года на Конгрессе Международного общества по тромбозу и гемостазу были представлены результаты промежуточного анализа III фазы клинического исследования, нового препарата идаруцизумаб (Praxbind), который приводит к быстрой и полной нейтрализации эффекта дабигатрана и сохраняется как минимум в течение 12 ч после применения.

Идаруцизумаб — это гуманизированный фрагмент антител, или Fab-специфический агент, разработанный для купирования эффектов дабигатрана. Идаруцизумаб связывается специфично только с молекулами дабигатрана, нейтрализуя его антикоагулянтный эффект, не влияя на каскад коагуляции [9].

Были изучены безопасность и эффективность идаруцизумаба в трех рандомизированных, плацебо-контролируемых испытаниях, включающих 283 здоровых добровольца, принимающих дабигатран. У здоровых добровольцев, которым был назначен идаруцизумаб, было немедленное снижение концентрации дабигатрана в крови, продолжающееся в течение не менее 24 часов. В этом исследовании, наиболее распространенным побочным эффектом от использования Praxbind была головная боль.

В другое исследование были включены 123 пациента, принимающих дабигатран, которые получали Praxbind из-за неконтролируемого кровотечения или потому, что они нуждались в срочной операции. Было показано, что эффект антикоагулянта дабигатран был полностью устранен у 89% пациентов в течение четырех часов с момента получения Praxbind. В этом исследовании наиболее частыми побочными эффектами были гипокалиемия, спутанность сознания, запор, лихорадка и пневмония.

В 2015 г. идаруцизумаб был представлен в соответствии со схемой ускоренной регистрации в FDA США, ЕМА и Управление здравоохранения Канады для применения пациентами, которым требуется срочное купирование действия дабигатрана. FDA США предоставило идаруцизумабу статус орфанного препарата и признало его применение инновационным решением [10].

Идаруцизумаб в настоящее время является единственным специфическим средством для купирования действия антикоагулянтов, представленным органам регулирования. Берингер Ингельхайм планирует зарегистрировать препарат идаруцизумаб во всех странах, в которых лицензирован дабигатран, так и наличие специфического антидота увеличивает безопасность использования дабигатрана в медицинской практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Задионченко ВС. Место Варфарина в лечении и профилактике тромбоэмболий. Русский медицинский журнал. 2011; 26: 1648–1657.
2. Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. Stroke, 2006; 37(1): 256–262.
3. Ellis, F. Unger Atrial fibrillation and new oral anticoagulant drugs. [Электронный ресурс]: F. Ellis. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm405148.htm> (дата обращения: 28.03.2016).
4. Donati M. The dabigatran case: the importance of transparency [Электронный ресурс]: Department

of Medical and Surgical Sciences, Pharmacology Unit, University of Bologna Focus Farmacovigilanza [Сайт]. URL: <http://www.pharmaco-vigilance.eu/content/dabigatran-case-importance-transparency> (дата обращения: 29.03.2016).

5. Aguilar MI, Brott TG. Update in Intracerebral Hemorrhage. *The Neurohospitalist*, 2011; 1(3): 148–159.
6. Cohen, D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses [Электронный ресурс]. URL: <http://www.bmj.com/bmj/section-pdf/761385/5> (дата обращения: 28.03.2016).
7. Neale, T. Pradaxa Safety as Expected in New FDA Study [Электронный ресурс]: URL: <http://www.medicpagetoday.com/Cardiology/Arrhythmias/45758> (дата обращения: 28.03.2016).
8. As the benefits and safety of Pradaxa® (dabigatran etexilate) are once again confirmed, Boehringer Ingelheim continues to look for new ways for Pradaxa® to help more patients [Электронный ресурс]. URL: https://www.boehringer-ingelheim.com/news/news_releases/press_releases/2014/15_may_2014_dabigatranetexilate.html (дата обращения: 28.03.2016).
9. Авдеева ЖИ, Солдатов АА, Алпатов НА и соавт. Лекарственные препараты моноклональных антител нового поколения (проблемы и перспективы). *Биопрепараты* 2015; (1): 21–35.
10. FDA approves Praxbind, the first reversal agent for the anticoagulant Pradaxa: Praxbind approved for specific emergency situations [пресс-релиз]. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm467300.htm> (дата обращения: 29.03.2016).

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2

Вельц Наталья Юрьевна. Научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. биол. наук

Дармостукова Мария Андреевна. Старший научный сотрудник Отдела экспертизы безопасности МИБП Центра экспертизы безопасности лекарственных средств

Казakov Александр Сергеевич. Начальник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук

Букатина Татьяна Михайловна. Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук

Журавлева Евгения Олеговна. Научный сотрудник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств

Аляутдин Ренад Николаевич. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р. мед. наук

Романов Борис Константинович. Заместитель генерального директора по научной работе

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Вельц Наталья Юрьевна,
Velts@expmed.ru

ON IMPROVING THE SAFETY OF NEW DIRECT ACTING ORAL ANTICOAGULANTS

N. Yu. Velts, M. A. Darmostukova, A. S. Kazakov, T. M. Bukatina,
O. E. Zhuravleva, R. N. Alyautdin, B. K. Romanov

*Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»,
Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Russia, Moscow*

Abstract: One of the main causes of death and disability in the world are the thrombotic complications. Using of anticoagulants is the effective method of preventing of these life-threatening conditions. However, the use of anticoagulants involves a significant risk of the bleeding. Safety of anticoagulants predominately are determined by the availability of specific antidotes. Until now new oral directly acting anticoagulants do not have any specific antagonists. Idarucizumab is the dabigatran-specific antagonist which increases its safety.

Key words: the risk of bleeding, dabigatran, antidote, idarucizumab.

For citation: Velts NYu, Darmostukova MA, Kazakov AS, Bukatina TM, Zhuravleva OE, Alyautdin RN, Romanov BK. On improving the safety of new direct acting oral anticoagulants. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; (2): 35–40.

REFERENCES

1. Zadionchenko, VS. Instead of warfarin in the treatment and prevention of thromboembolic. Russian Medical Journal. 2011; 26: 1648–1657.
2. Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. Stroke, 2006; 37(1): 256–262.
3. Ellis, F. Unger Atrial fibrillation and new oral anticoagulant drugs. [Electronic resource]: URL: <http://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm405148.htm> (Cited: 28.03.2016).
4. Donati, M. The dabigatran case: the importance of transparency [Electronic resource]. URL: <http://www.pharmaco-vigilance.eu/content/dabigatran-case-importance-transparency> (Cited: 29.03.2016).
5. Aguilar MI, Brott TG. Update in Intracerebral Hemorrhage. The Neurohospitalist. 2011; 1(3): 148–159.
6. Cohen, D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses [Electronic resource]. URL: <http://www.bmj.com/bmj/section-pdf/761385/5> (Cited: 28.03.2016).
7. Neale, T. Pradaxa Safety as Expected in New FDA Study [Electronic resource]. URL: <http://www.medicetoday.com/Cardiology/Arrhythmias/45758> (Cited: 28.03.2016).
8. As the benefits and safety of Pradaxa® (dabigatran etexilate) are once again confirmed, Boehringer Ingelheim continues to look for new ways for Pradaxa® to help more patients [Electronic resource]. URL: https://www.boehringer-ingelheim.com/news/news_releases/press_releases/2014/15_may_2014_dabigatranetexilate.html (Cited: 28.03.2016).
9. Avdeeva ZhI, Soldatov AA, Alpatova NA et al. Preparations of next generation monoclonal antibodies (issues and prospects). Biopreparation (Biopharmaceuticals) 2015; (1): 21–35.
10. FDA approves Praxbind, the first reversal agent for the anticoagulant Pradaxa: Praxbind approved for specific emergency situations [press release]. [Electronic resource]. URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm467300.htm>. (Cited: 29.03.2016).

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Petrovsky boulevard 8-2, Moscow, 127051, Russian Federation

Velts NYu. Research scientist of Centre of expertise of Drug Safety. PhD.

Darmostukova MA. Senior research scientist of Centre of expertise of Drug Safety.

Kazakov AS. Head of the Department of Science and Methodology of Centre of expertise of Drug Safety. PhD.

Bukatina TM. Senior research scientist of Centre of expertise of Drug Safety. PhD.

Zhuravleva OE. Research scientist of Centre of expertise of Drug Safety.

Alyautdin RN. Director of the Centre of expertise of drug safety. MD, PhD, DSc (Med), Prof.

Romanov BK. Deputy Director General of Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Application Products, PhD, DSc (Med).