Сравнительная эффективность приема дабигатрана и варфарина у больных с имплантированными механическими протезами клапанов сердца: результаты исследования RE-ALIGN (Randomized, Phase II Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Oral Dabigatran Etexilate in Patients after Heart Valve Replacement)

Источник: *Eikelboom J.W., Connolly S.J., Brueckmann M., et al.* Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. N Engl J Med 2013; 369: 1206—1214.

У больных с механическими протезами клапанов сердца прием дабигатрана по сравнению с приемом варфарина сопровождался увеличением риска развития тромбоэмболических осложнений и кровотечений, что свидетельствовало о неэффективности применения дабигатрана и увеличении риска развития осложнений при его использовании в такой ситуации.

МНО — международное нормализованное отношение
ПКС — протезы клапанов сердца
ФП — фибрилляция предсердий

Предпосылки к проведению исследования

Дабигатран представляет собой пероральный прямой ингибитор тромбина, эффективность применения которого была подтверждена в качестве альтернативы приему варфарина у больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Результаты исследования RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) [1] свидетельствовали об эффективности приема дабигатрана по сравнению с варфарином для лечения больных с ФП неклапанной природы, а данные, полученные в ходе выполнения экспериментальных исследований на животных, позволяли предположить эффективность применения дабигатрана для профилактики тромбоза протезов клапанов сердца (ПКС). Однако оставалась неустановленной эффективность применения дабигатрана у больных с имплантированными ПКС.

Цель исследования

Проверить обоснованность применения дабигатрана по новым показаниям для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных, которым были имплантированы механические ПКС.

Структура исследования

Международное многоцентровое проспективное рандомизированное открытое исследование II фазы с применением слепого метода при оценке клинических исходов; продолжительность наблюдения 12 мес.

Больные

В исследование включали больных в возрасте 18—75 лет, у которых была выполнена имплантация механического двухстворчатого протеза в аортальную и/или митральную позицию в течение предшествующих 7 дней (подгруппа А) или имплантация механического двухстворчатого протеза в митральную позицию (как в сочетании с имплантацией механического двухстворчатого протеза в аортальную позицию, так и в его отсутствие) более чем за 3 мес до рандомизации (подгруппа В).

Критерии исключения: ранее выполненная имплантация ПКС; протезирование корня аорты; протезирование восходящей аорты; одновременная имплантация биологического протеза или протезирование трикуспидального клапана или клапана легочной артерии с помощью механического протеза; наличие клинически значимых парапротезных фистул; инфекционный эндокардит; сложные врожденные пороки сердца; острый коронарный синдром в течение предшествующего месяца; недостаточно эффективно леченная артериальная гипертония; недавно выполненное по экстренным показаниям хирургическое вмешательство; предполагаемая хирургическая операция или вмешательство течение 1 мес после рандомизации; геморрагический инсульт в анамнезе; высокий риск развития кровотечения; активный гепатит или патологические изменения биохимических показателей функции печении со стойким повышением концентрации аланинаминотрансферазы, аспартатаминотансферазы или щелочной фосфатазы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; снижение клиренса креатинина менее 40 мл/мин; наличие определенных показаний к длительному применению двухкомпонентной антиагрегантной терапии или пероральных антикоагулянтов по другим показаниям, для которых прием дабигатрана не одобрен; недавно диагностированные злокачественные опухоли или применявшаяся лучевая терапия; сопутствующая терапия лекарственными средствами, которые могут взаимодействовать с дабигатраном; высокая вероятность беременности или указание на аллергические реакции на прием дабигатрана или варфарина.

Вмешательство

Больных в соотношении 2:1 распределяли в группы приема дабигатрана или варфарина. Рандомизацию выполняли с помощью доступной в течение 24 ч интерактивной голосовой системы. В группе дабигатрана выбор применяемых доз исследуемого препарата основывался на фармакокинетической модели, разработанной в ходе выполнения исследования RE-LY [1], а также на данных, полученных при изучении эффектов приема дабигатрана в других популяциях. На основании таких данных было определено, что для профилактики тромбоза клапана желательно достижение концентрации дабигатрана в крови 50 нг/мл или более. Начальная доза дабигатрана зависела от функции почек: у больных с клиренсом креатинина менее 70 мл/мин начальная доза составляла 150 мг 2 раза в сутки, при клиренсе креатинина от 70 до 109 мл/мин — 220 мг 2 раза в сутки, а при клиренсе креатинина 100 мл/мин или более — 300 мг 2 раза в сутки. Концентрацию дабигатрана в крови измеряли в пери-

од минимальной концентрации препарата в крови в заранее определенные периоды и дозу подбирали для обеспечения концентрации 50 нг/мл или более. В случаях, когда концентрация дабигатрана в крови была менее 50 нг/мл при приеме наивысшей дозы дабигатрана, больных переводили на прием антагониста витамина K, который не считался в таких случаях исследуемым препаратом. Кроме того, в ходе выполнения исследования регулярно оценивали функцию почек, и если клиренс креатинина снижался до менее 30 мл/мин или на 50% или более от исходного, больные прекращали прием дабигатрана и им назначался антикоагулянт, который не относился к исследуемым препаратам. В группе варфарина целевой уровень международного нормализованного отношения (МНО) соответствовал диапазону от 2 до 3 в случае, если риск развития тромбоэмболических осложнений считался низким (у больных с механическим протезом аортального клапана в отсутствие дополнительных факторов риска) и диапазону от 2,5 до 3,5 при среднем или высоком риске развития таких осложнений (у больных с механическим протезом аортального клапана и дополнительными факторами риска или механическим протезом митрального клапана) в соответствии с тактикой, принятой в каждом учреждении. МНО оценивали через заранее определенные периоды, и при необходимости доза варфарина подбиралась.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной показатель: концентрация дабигатрана в крови в период минимальной концентрации препарата в крови, которую оценивали с помощью жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. Дополнительные показатели эффективности и безопасности: частота развития инсульта, эмболий в сосуды большого круга кровообращения, преходящего нарушения мозгового кровообращения, тромбоза протеза, кровотечения, венозных тромбоэмболий, инфаркта миокарда, а также общая смертность.

Тромбоз протеза диагностировали в соответствии с критериями консорциума академических исследователей клапанов сердца. Все записи эхокардиограмм централизованно анализировали эксперты в отсутствие информации о результатах распределения больных в группу определенной тактики лечения. Тяжелые кровотечения диагностировали на основании критериев Международного общества специалистов по изучению тромбозов и свертывающей системы крови. Все изучаемые неблагоприятные клинические исходы были определены в протоколе исследования и подтверждались членами независимого комитета в отсутствие информации о результатах распределения больных в группу определенной тактики лечения.

Основные результаты

В целом в исследование было включено 252 больных: в группу дабигатрана и группу варфарина 168 и 84 больных соответственно. Исследование было прекращено досрочно в связи с увеличением частоты развития тромбоэмболий и кровотечений в группе дабигатрана по сравнению с группой варфарина. По данным анализа, выполненного в зависимости от реально применявшегося лечения, у 32% больных в ходе выполнения исследования требовался подбор дозы дабигатрана или стойкое прекращение его приема. Ишемический инсульт или инсульт неустановленного типа в группе дабигатрана развился у 5% больных, в то время как в группе варфарина такие неблагоприятные исходы не отмечались. Частота развития тяжелых кровотечений в группе дабигатрана и группе варфарина достигала 4 и 2% больных соответственно. Во всех случаях развития тяжелого кровотечения выявлялся геморрагический выпот в полость перикарда.

Выводы

У больных с механическими ПКС прием дабигатрана по сравнению с приемом варфарина сопровождался увеличением риска развития тромбоэмболических осложнений и кровотечений, что свидетельствовало о неэффективности применения дабигатрана и увеличении риска развития осложнений при его использовании в такой ситуации.

Комментарий

У больных с механическими ПКС в качестве антикоагулянта чаще всего применяется варфарин. Известны проблемы, возникающие при использовании варфарина, которые включают взаимодействие с пищевыми продуктами и лекарственными средствами и необходимость в наблюдении за МНО [2]. Вариабельность МНО относится к независимым прогностическим факторам снижения выживаемости больных после ПКС [3]. Таким образом, очевидна необходимость альтернативных варфарину антикоагулянтов, в связи с чем большие надежды связывали с применением новых пероральных антикоагулянтов, которые специфично действуют на определенные факторы свертывания крови.

Исследования II фазы RE-ALIGN было предпринято с целью установления оптимального режима дозирования дабигатрана для профилактики тромбоэмболий у больных с механическими ПКС. В контрольной группе больные принимали варфарин. Выбор изучаемых доз основывался на фармакокинетических моделях, которые были разработаны с использованием данных о больных с ФП. Начальная доза дабигатрана варьировала в зависимости от функции почек до операции с соответствующим подборы дозы дабигатрана в зависимости от минимальной концентрации в крови, которая должна была достигать 50 нг/мл. Примерно 80% больных начали прием дабигатрана в течение 3—7 дней после операции протезирования клапанов сердца (подгруппа А). Остальные больные были включены в исследование более чем через 3 мес после операции.

Исследование было прекращено досрочно в связи с увеличением частоты развития как тромбоэмболических осложнений, так и кровотечений при использовании дабигатрана по сравнению варфарином. В подгруппе больных, у которых имплантация ПКС была выполнена недавно, большая часть тромбоэмболических осложнений развивалась в течение первых 90 дней после рандомизации. Все тяжелые кровотечения (во всех случаях в полость перикарда) развивались именно в этой подгруппе. Изменение дозы препарата или стойкое прекращение его приема потребовалось у 32% больных.

По мнению автора редакционной статьи E.M. Hylek [4], результаты исследования RE-ALIGN могут быть объяснены некоторыми его особенностями. В первую очередь, они могли быть обусловлены тем, что около 80% больных включались в исследование в ранние сроки после операции. Следует отметить, что ранний послеоперационный период нельзя считать оптимальным временем

для оценки эффектов нового препарата, который используется в постоянных дозах, поскольку склонность к повышенному тромбообразованию характерна для такого периода. В ранние сроки после операции отмечаются выраженное воспаление, активация тромбоцитов и циркуляция в крови микрочастиц, переносящих прокоагулянтные тканевые факторы, которые рассматриваются в качестве альтернативных механизмов активации свертывания крови [5—7]. Учитывая, что в ранний послеоперационный период имеется повышенная склонность к тромбообразованию, в таких случаях до достижения терапевтического диапазона МНО рекомендуется временное применение гепарина в дозах, которые тщательно подбираются в зависимости от активированного частичного тромбопластинового времени. Таким образом, в этот период требуется частый индивидуальный подбор дозы антикоагулянта для того, чтобы противосвертывающее действие точно соответствовало изменяющимся условиям.

Кроме того, следует остановиться и на целевой концентрации дабигатрана в крови 50 нг/мл или более. В ходе выполнения исследования RE-LY [1] такой уровень дабигатрана в крови обусловливал эффективную профилактику инсульта у больных с ФП. Не представляется достаточно обоснованным переносить данные об эффективных дозах, которые были получены при использовании препарата по одним показаниям, на случаи его применения по другим показаниям, учитывая различные механизмы образования тромбов в разных участках системы кровообращения, а также различия по характеристикам кровотока и напряжения сдвига (например, в области имплантации аортального или митрального клапана и по характеристикам больных). Отсутствие связи между минимальной концентрацией дабигатрана в крови и риском развития неблагоприятных исходов, которое отмечалось в ходе выполнения исследования RE-ALIGN, по мнению E.M. Hylek [4], представляется вполне закономерным, учитывая индивидуальную вариабельность применяемых доз и терапевтической ответной реакции, а также недостаточный учет ряда вмешивающихся факторов, которые действовали в ранний послеоперационный период. Кроме того, могла играть роль продолжительность периода между измерением минимальной концентрации препарата в крови и развитием неблагоприятных клинических исходов. Следует отметить, что все тяжелые кровотечения развивались в течение первых 2 нед после операции и локализовались в перикарде, а это ставит вопрос о технических особенностях хирургического вмешательства и своевременности начала применения антикоагулянтов. Это особенно важно ввиду быстрого и отсроченного начала действия дабигатрана и варфарина соответственно.

Наконец, обращает внимание, что в течение первых 4 нед после рандомизации концентрация дабигатрана в крови была ниже предполагаемой. Экстраполяция фармакокинетических моделей, созданных на основании данных о пожилых амбулаторных больных с ФП, на молодых больных в ранние сроки после операции протезирования клапанов сердца может обусловливать увеличение доли больных с минимальной концентрацией дабигатрана в крови менее 50 нг/мл. Средний возраст больных, включенных в исследование RE-LY, достигал 71 года, в то время как средний возраст участников исследования RE-ALIGN составлял 56 лет. Очевидно, что у больных более молодого возраста функция почек в целом лучше, чем у больных пожилого возраста. Время начала терапии также играет важную роль. Поскольку концентрация препарата в крови зависит от его биодоступности и клиренса, нарушение функции кишечника в послеоперационном периоде за счет применения опиатов, метаболических нарушений и других факторов могло обусловливать снижение абсорбции дабигатрана. Это следует считать важным фактором, так как абсолютная биодоступность дабигатрана составляет от 3 до 7%.

Таким образом, причины отрицательных результатов исследования RE-ALIGN могли быть обусловлены следующим: 1) применением постоянных доз дабигатрана в период предполагаемой высокой вариабельности внутренних и внешних вмешивающихся факторов; 2) расчет минимальной допустимой концентрации препарата в крови на основании моделей развития тромбоза на фоне стаза крови; 3) экстраполяция режимов дозирования дабигатрана у больных с одними характеристиками и показаниями к его приему на режим дозирования у больных с другими характеристиками и показаниями. На основании полученных данных эксперты Администрации США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов и Европейское медицинское агентство не рекомендуют использование дабигатрана у больных с механическими ПКС [8, 9]. Применение дабигатрана у таких больных не по показаниям приведет к неоправданному риску развития осложнений и должно считаться запрещенным [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al.*; RELY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [published correction appears in N Engl JMed 2010;363:1877]. N Engl J Med 2009;361:1139—1151.
2. *Ageno W., Gallus A.S., Wittkowsky A., et al.* Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:Suppl:e44S—e88S.
3. *Butchart E.G., Payne N., Li H.H., et al.* Better anticoagulation control improves survival after valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 2002;123:715—723.
4. *Hylek E.M.* Dabigatran and Mechanical Heart Valves — Not as Easy as We Hoped. N Engl J Med 2013;369:1264—1266.
5. *Zwicker J.I., Trenor C.C. III, Furie B.C., Furie B.* Tissue factor-bearing microparticles and thrombus formation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2011;31:728—733.
6. *Nieuwland R., Berckmans R.J., Rotteveel-Eijkman R.C., et al.* Cell-derived microparticles generated in patients during cardiopulmonary bypass are highly procoagulant. Circulation 1997;96:3534—3541.
7. *Biró E., Sturk-Maquelin K.N., Vogel G.M., et al.* Human cell-derived microparticles promote thrombus formation in vivo in a tissue factor-dependent manner. J Thromb Haemost 2003;1:2561—2568.
8. Drug safety communication: Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) should not be used in patients with mechanical prosthetic heart valves. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, December 19, 2012 (http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafet y/ucm332912.htm).
9. Summary of opinion (post authorisation): Pradaxa (dabigatran etexilate). London: European Medicines Agency, December 12, 2012 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000829/WC500136258.pdf).