

DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-147-158>

СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТАГОНИСТ ДАБИГАТРАНА ИДАРУЦИЗУМАБ: ЧТО ИЗВЕСТНО НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ

О.О. Шахматова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, 15А

Информация об авторе

Шахматова Ольга Олеговна – к.м.н., младший научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-67-80; e-mail: olga.shahmatova@gmail.com

Резюме

Идаруцизумаб (Праксбайнд®) – специфический антагонист дабигатрана, представляющий собой Fab-фрагмент человеческого моноклонального антитела. Препарат сразу после введения связывается с дабигатраном и его метаболитами, ингибируя 99% антикоагулянтной активности дабигатрана с первых же минут. В большинстве случаев после введения двух доз идаруцизумаба по 2,5 мг антикоагулянтное действие дабигатрана блокируется на 24 часа. Препарат безопасен, не обладает собственным протромботическим действием. Основа доказательной базы применения идаруцизумаба – открытое проспективное когортное исследование REVERSE-AD. В данном исследовании было показано, что идаруцизумаб эффективно блокирует антикоагулянтное действие дабигатрана у пациентов с жизнеугрожающими кровотечениями, а также у больных, которым показано экстренное инвазивное вмешательство. Особенностью исследования является отсутствие группы плацебо, что позволяет лишь косвенно оценивать клиническую эффективность данного препарата. Отсутствие группы плацебо было обусловлено этическими соображениями, не позволившими оставить пациентов с жизнеугрожающими состояниями без специфического антагониста дабигатрана. К настоящему времени опубликовано несколько небольших серий клинических случаев, описывающих применение идаруцизумаба в реальной практике. Помимо официальных показаний к применению препарата, описано его использование как ступени к тромболитису у пациентов, получающих дабигатран. Эксперты ведущих кардиологических сообществ считают, что имеющийся опыт применения идаруцизумаба достаточен для того, чтобы рекомендовать его использование у пациентов с жизнеугрожающими кровотечениями на фоне приема дабигатрана наряду с общими мерами, направленными на устранение источника кровотечения и поддержание гемодинамики.

Ключевые слова: идаруцизумаб, Праксбайнд, кровотечения, экстренные операции, специфический антагонист дабигатрана, антитот к дабигатрану

Для цитирования: Шахматова О.О. Специфический антагонист дабигатрана идаруцизумаб: что известно на сегодняшний день. *Атеротромбоз*. 2018; 2: 147-158. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-147-158>

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

IDARUCIZUMAB, A SPECIFIC REVERSAL AGENT FOR DABIGATRAN: THE PRESENT-DAY KNOWLEDGE

Olga O. Shakhmatova

National Medical Research Center of Cardiology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation: 15A 3rd Cherepkovskaya ul. Moscow, 121552

Author credentials

Olga Olegovna Shakhmatova – Cand. of Sci. (Med), Junior Researcher, Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel (495) 414-67-80; e-mail: olga.shahmatova@gmail.com

Abstract

Idarucizumab (Praxbind®) is a specific reversal agent for dabigatran, which is a humanized Fab fragment of a monoclonal antibody. Immediately after administration, the drug binds to dabigatran and its metabolites, inhibiting 99% of the anti-coagulant activity of dabigatran from the very first minutes. In most cases, after the administration of two doses of idarucizumab, 2.5 mg each, the anticoagulant effect of dabigatran is inhibited for 24 hours. The drug is safe, has no prothrombotic action on its own. The evidence-base administration of idarucizumab is supported by the open prospective cohort REVERSE-AD study. The study showed that

idarucizumab effectively inhibits the anticoagulant effect of dabigatran in patients with life-threatening bleeding, as well as in patients who required emergency invasive intervention. This study is characterized by the absence of a placebo group, which makes it possible to make only indirect evaluation of the clinical efficacy of this drug. The absence of the placebo group was due to ethical concerns that did not allow the investigators to leave patients with life-threatening conditions without a specific reversal agent for dabigatran. So far, several small series of clinical cases have been published, describing the use of idarucizumab in actual practice. In addition to official indications for the use of the drug, its use as a step to thrombolysis in patients receiving dabigatran has been described. The leading experts of cardiological communities believe that existing experience in using idarucizumab is sufficient to recommend its use in patients with life-threatening bleeding on the top of already administered dabigatran therapy along with general measures aimed at eliminating the source of bleeding and maintaining hemodynamics.

Keywords: idarucizumab, praxbind, bleeding, emergency operations, specific reversal agent for dabigatran, antidote to dabigatran

For citing: Shahkatomava O.O. Idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran: the present-day knowledge. *Atherothrombosis*. 2018; 2: 147-158. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-148-158>

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Дабигатрана этексилат – прямой пероральный ингибитор тромбина, применение которого ассоциируется с меньшей частотой кровотечений в сравнении с варфарином. Лучший профиль безопасности, относительная простота назначения и дальнейшего наблюдения пациентов в сравнении с варфарином привели к тому, что прямые пероральные антикоагулянты, в т. ч. дабигатран, стали назначаться значительно шире, чем ранее. Важно помнить, что большая безопасность дабигатрана в сравнении с варфарином не означает, что кровотечения не происходят вовсе. Так, по данным исследования RE-LY, за год приема дабигатрана на 1000 пациентов развивалось, в зависимости от дозы препарата, 27–34 больших кровотечений, в т. ч. 2–3 внутричерепных кровоизлияния и 12–15 жизнеугрожающих кровотечений [1]. Показания к приему дабигатрана расширяются: помимо профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, дабигатран признан одним из препаратов первой линии в лечении и профилактике венозной тромбоэмболии. По результатам исследования MANAGE дабигатран оказался эффективен в предотвращении ишемических осложнений у пациентов с повреждением миокарда после экстракардиальных операций [2], что создает новое потенциальное

направление для применения этого препарата в будущем. В результате практическое здравоохранение в ближайшее время теоретически может столкнуться с несколько парадоксальной ситуацией – в абсолютном выражении число кровотечений на фоне широкого внедрения более безопасных антикоагулянтов может увеличиться.

Помимо кровотечений, есть еще две группы urgentных клинических ситуаций, в которых антикоагулянтное действие дабигатрана будет существенно затруднять лечение пациента. Речь идет об экстренных хирургических вмешательствах и необходимости проведения тромболиза. Если для пациентов с острым коронарным синдромом есть альтернатива в виде чрескожных коронарных вмешательств, то для больных с ишемическим инсультом или массивной тромбоэмболией легочной артерии тромболизис является основным методом, позволяющим сохранить жизни пациентов. Проведение больших операций или тромболизиса на фоне действия дабигатрана ассоциируется с неприемлемым повышением риска геморрагических осложнений. В этой связи большое значение приобретают методы, направленные на экстренное прекращение действия дабигатрана.

С 2015 г. в США и Европе разрешен к применению в рутинной практике препарат

идаруцизумаб (Праксбайнд©) – специфический антагонист дабигатрана. В сентябре 2018 г. данное лекарственное средство зарегистрировано в Российской Федерации [3].

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРЕПАРАТА

Идаруцизумаб представляет собой Fab-фрагмент человеческого моноклонального антитела, моментально связывающийся с дабигатраном с высокой аффинностью, превосходящей связывающую способность дабигатрана с тромбином в 350 раз [4]. Идаруцизумаб связывает как свободный, так и связанный с тромбином дабигатран, а также все его метаболиты. Его действие высокоспецифично – препарат не связывается с другими факторами свертывания и тромбоцитами. Соответственно, идаруцизумаб не оказывает протромботического действия [5, 6]. Формирующиеся комплексы «дабигатран – идаруцизумаб» характеризуются большой устойчивостью и низкой скоростью распада.

После введения двух болюсов идаруцизумаба с интервалом времени, не превышающим 15 минут, концентрация свободного дабигатрана в плазме падает практически сразу (связывается 99% свободного препарата) [5], что влечет за собой быструю нормализацию показателей, отражающих антикоагулянтную активность дабигатрана. К специфичным лабораторным показателям, позволяющим оценить антикоагулянтный эффект дабигатрана, относятся разбавленное тромбиновое время (рТВ) и экариновое время свертывания (ЭВС), к неспецифическим, но более доступным в реальной клинической практике – тромбиновое время (ТВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Если значения этих показателей после введения идаруцизумаба превышают норму, следует думать об остаточной активности дабигатрана, поступающего в плазму из периферических тканей, или о других

клинических ситуациях, например, присутствии иных лекарств или трансфузионной коагулопатии. В большинстве случаев двух доз идаруцизумаба по 2,5 мг бывает достаточно, чтобы нейтрализовать действие дабигатрана на 24 часа. Однако у небольшого числа пациентов отмечается восстановление концентрации свободного дабигатрана и удлинение времени свертывания (и прочих показателей коагулограммы, описанных выше) в более ранние сроки.

Выведение препарата осуществляется в основном почками. Треть препарата выводится с мочой в неизмененном виде, остальная часть подвергается распаду (преимущественно в паренхиме почек). Время полужизни идаруцизумаба составляет 45 минут, удлиняясь у пациентов с нарушенной почечной функцией [6].

Идаруцизумаб представлен в виде флаконов объемом 50 мл (2,5 мг в каждом), готовых к введению, что очень удобно при экстренной потребности в назначении препарата. Идаруцизумаб вводят в виде двух инфузий длительностью 5–10 минут (или двух болюсов) по 2,5 мг с интервалом, не превышающим 15 минут, суммарная доза препарата составляет 5 г. Возобновление приема дабигатрана через 24 часа после введения специфического антагониста позволяет создать полноценную антикоагуляцию, поскольку действие идаруцизумаба к этому времени уже завершено.

Были опубликованы отдельные клинические случаи, указывающие на возможную неэффективность (или неполную эффективность) идаруцизумаба в стандартной дозе 5 г у пациентов с тяжелым нарушением почечной функции, в т. ч. с острым повреждением почек [7–9]. В таком случае время полувыведения дабигатрана может увеличиваться до 34 часов [10]. Возможно, подобные пациенты являются кандидатами для повторного введения идаруцизумаба либо проведения гемодиализа с целью удаления дабигатрана из плазмы.

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОДТВЕРДИВШИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИДАРУЦИЗУМАБА. ДАННЫЕ ИЗ РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКИ

Доказательная база для использования идаруцизумаба как специфического антагониста дабигатрана представлена серией рандомизированных исследований I фазы, выполненных на здоровых добровольцах, а также исследованием III фазы на пациентах, нуждающихся в экстренном прекращении действия дабигатрана.

Первое из опубликованных исследований было выполнено с участием 110 здоровых молодых мужчин с целью оценки безопасности идаруцизумаба, а также основных параметров его фармакокинетики [11]. Тестировались дозы идаруцизумаба от 20 мг до 8 г; кроме того, сравнивалось введение препарата в течение 5 минут или часа. Было показано, что максимальная концентрация идаруцизумаба достигается к концу инфузии. Период полувыведения препарата составляет 45 минут. В случае пятиминутной инфузии через 4 часа в плазме остается не более 5% от максимальной концентрации препарата. В отсутствие дабигатрана идаруцизумаб не оказывает какого-либо действия на коагуляционную активность плазмы.

В следующее исследование [4] было включено 47 мужчин в возрасте 18–45 лет, с нормальным индексом массы тела и без значимых сопутствующих заболеваний. Все добровольцы получали дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в день в течение 3 суток, а на четвертые сутки им вводился идаруцизумаб в одном из четырех режимов дозирования либо плацебо (действующее вещество получали 75% больных, плацебо – 25%). Все пациенты были поделены на 4 группы в зависимости от режима дозирования идаруцизумаба: пациенты первых трех групп получали идаруцизумаб в виде однократной пятиминутной внутривенной инфузии в дозе 1, 2 или 4 г, а пациенты четвертой группы – в виде

однократной инфузии в дозе 5 г и повторного введения 2,5 г препарата через час.

У всех добровольцев на фоне приема дабигатрана отмечалось повышение показателей тестов, отражающих антикоагулянтное действие препарата: рТВ, ЭВС, ТВ, АЧТВ, активированное время свертывания. Введение идаруцизумаба во всех тестируемых дозах приводило к немедленной и полной нормализации рТВ (его значения у большинства добровольцев снижались до минимальных значений). Повторное нарастание рТВ отмечалось только у добровольцев, получивших идаруцизумаб в минимальной дозе 1 г. Был продемонстрирован дозозависимый эффект идаруцизумаба в отношении блокирования антикоагулянтной активности дабигатрана: введение 1 г приводило к снижению рТВ в среднем на 74%, 2 г – на 94%, 4 г – на 98%, 5 + 2,5 г – на 99%. Аналогичная динамика была показана для всех контролируемых показателей коагулограммы. Каких-либо значимых побочных эффектов введения идаруцизумаба выявлено не было.

Той же группой авторов [12] было выполнено еще одно рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с расширенным спектром изучаемых вопросов. В исследование было включено 46 добровольцев среднего возраста обоих полов. Дабигатран назначался в течение 4 дней в дозе 220 р/сут (либо 150 мг 2 р/сут пациентам с начальным или умеренным снижением почечной функции). Через 2 часа после приема последней дозы дабигатрана вводился идаруцизумаб или плацебо. Тестировались 4 режима введения антагониста дабигатрана: однократная инфузия в течение 5 минут в дозе 1, 2,5, 5 г или две инфузии по 2,5 г с интервалом в час.

Было показано, что идаруцизумаб во всех тестируемых дозах безопасен и хорошо переносится. Измерение концентрации свободного дабигатрана, а также показателей коагулограммы показало, что назначение специфического антагониста у добровольцев различных возрастных категорий, в т. ч. с начальным

и умеренным нарушением экскреторной функции почек, приводит к очень быстрому и полному связыванию дабигатрана и прекращению его антикоагулянтной активности. После введения идаруцизумаба в дозе 1 г через 2–4 часа отмечалось частичное восстановление антикоагулянтной активности дабигатрана. Также было показано, что повторное введение идаруцизумаба через 2 месяца полностью нейтрализует действие дабигатрана, не приводя к каким-либо побочным эффектам.

В проспективном открытом когортном исследовании REVERSE-AD оценивалась эффективность идаруцизумаба в случае развития неконтролируемого или жизнеугрожающего кровотечения либо потребности в экстренном хирургическом вмешательстве у пациентов, принимающих дабигатран [13]. Авторы исследования посчитали, что в клинических испытаниях I фазы идаруцизумаб убедительно доказал свою безопасность, а также способность блокировать действие дабигатрана, поэтому по этическим соображениям не стали вводить группу плацебо.

В исследование включались пациенты старше 18 лет, получающие дабигатран. В группу А вошли пациенты с жизнеугрожающим или неконтролируемым кровотечением, которые, по мнению врача, нуждались в прекращении антикоагулянтного действия дабигатрана. В группу В включались пациенты, которые нуждались в экстренном оперативном вмешательстве или иной инвазивной процедуре, требующей нормального гемостаза, при отсутствии возможности отложить эту процедуру на 8 часов или более. Пациентам обеих групп вводился идаруцизумаб в виде двух инфузий по 2,5 г (50 мл) с интервалом времени, не превышающим 15 минут. Доза идаруцизумаба была выбрана таким образом, чтобы достичь полного связывания дабигатрана в концентрации не ниже 99-го перцентиля от уровня дабигатрана в плазме крови пациентов, участвовавших в исследовании RE-LY. Протокол исследования допускал

повторное введение идаруцизумаба в том случае, если предполагалась сохраняющаяся антикоагулянтная активность дабигатрана у пациентов с продолжающимся или рецидивировавшим кровотечением, либо в случае потребности в повторном хирургическом вмешательстве.

В качестве первичной конечной точки была выбрана максимальная нейтрализация антикоагулянтной активности дабигатрана, достигнутая в любой момент времени от окончания первой инфузии до 4 часов после окончания второй инфузии. Антикоагулянтное действие дабигатрана оценивалось по уровню рТВ и ЭВС. В качестве вторичных конечных точек оценивалась клиническая эффективность введения антагониста дабигатрана. Так, в группе А фиксировался факт остановки кровотечения и гемодинамическая стабильность через 0,5, 1, 2, 4, 12 и 24 часа. В группе В оценивался периперационный гемостаз (на усмотрение хирурга он расценивался как нормальный либо как легко, умеренно или сильно нарушенный). В течение 5 суток после введения идаруцизумаба оценивалась частота неблагоприятных событий, предположительно являющихся следствием введения исследуемого препарата. Также оценивалась частота тромботических осложнений и случаев смерти за 90 суток от момента включения в исследование.

Всего в исследование за 2 года было включено 503 пациента: 301 в группу А и 202 в группу В. Преобладающее большинство больных получали дабигатран с целью профилактики тромбоэмболических осложнений на фоне фибрилляции предсердий. Контингент пациентов был достаточно тяжелым: медиана возраста составила 78 лет, у 43,3% пациентов клиренс креатинина был ниже 50 мл/мин, большая часть из них имела множественную сопутствующую патологию. Причиной для введения идаруцизумаба в группе А в 45,5% случаев являлось желудочно-кишечное кровотечение, в 32,6% случаев – внутричерепное кровоизлияние, в 25,9%

случаев – кровотечение как следствие травмы. Кровотечение было расценено как большое или жизнеугрожающее в 88% случаев, в 20,3% случаев привело к хирургическому вмешательству, в 37,8% случаев отмечалась гемодинамическая нестабильность.

Среднее время от приема последней дозы дабигатрана до введения идаруцизумаба в группе А составило 14,6 часов, в группе В – 18,0 часов. Удлиненное рТВ или ЭВС как проявление сохраняющейся антикоагулянтной активности дабигатрана перед введением идаруцизумаба было выявлено у 91,7% пациентов. Именно эти больные были включены в дальнейшем в анализ эффективности антагониста дабигатрана. Было показано, что у всех пациентов в течение 4 часов после введения идаруцизумаба рТВ и ЭВС находились в пределах нормальных значений. В группе А лишь у отдельных пациентов через 12 и 24 часа отмечалось незначительное повышение уровня рТВ. В группе В такое незначительное повышение регистрировалось у некоторых пациентов лишь через 24 часа после введения идаруцизумаба. Исходное повышение уровня АЧТВ было выявлено у 74,1% пациентов (т.е. у 80,9% с повышенным рТВ). После введения идаруцизумаба динамика была аналогична таковой для рТВ – в первые 4 часа нормализация показателя была зафиксирована для всех пациентов обеих групп.

Исходная концентрация дабигатрана в плазме составляла 110 нг/мл в группе А и 76,3 нг/мл в группе В. После введения идаруцизумаба его концентрация снизилась до 20 нг/мл и ниже у всех пациентов (в такой концентрации дабигатран не оказывает значимого антикоагулянтного действия). У большей части пациентов концентрация дабигатрана сохранялась в таком диапазоне в течение 24 часов, однако у 23% больных было зарегистрировано повторное нарастание концентрации дабигатрана (у 13% – через 24 часа, у 10% – через 12 часов от введения антагониста дабигатрана).

У 10 пациентов из их числа повторное нарастание концентрации дабигатрана сопровождалось возобновлением кровотечения (трое из них идаруцизумаб вводился повторно). Всего дополнительную дозу идаруцизумаба получили 7 пациентов, 2 дополнительные дозы – 1 пациент, что было связано с возобновлением кровотечения или потребностью в повторном инвазивном вмешательстве.

Среди 203 пациентов группы А, у которых можно было достоверно судить о прекращении кровотечения, оно остановилось в течение 24 часов у 67,7% (медиана времени до прекращения кровотечения – 2,5 часа). В группе В среднее время от введения идаруцизумаба до начала оперативного лечения составило 1,6 часов. Периоперационный гемостаз был оценен как нормальный у 93,4% больных, ни у одного пациента не было выявлено тяжелого нарушения гемостаза.

Тромботические события в первые 30 суток были зарегистрированы у 4,8% пациентов, в течение 90 суток – у 6,8% (0,6% – фатальные). Большая часть ишемических событий произошла в первые 72 часа, пока дабигатран не был возобновлен. Смертность в соответствии с исходной тяжестью пациентов была достаточно высокой и составила за 90 дней 18,8% в группе А, 18,9% – в группе В. Большая часть смертей произошла в первые 5 суток. Поскольку группы плацебо в данном исследовании не было, сопоставить полученные результаты можно только с данными из других исследований. У принимающих дабигатран пациентов доступной для сравнения оказалась только смертность после внутричерепных кровоизлияний: в данном исследовании этот показатель в течение 30 дней составил 16,4%, по данным других когортных исследований (без использования идаруцизумаба) – порядка 20% [14, 15].

Что же показало исследование REVERSE AD? Убедительно было доказано, что идаруцизумаб эффективно блокирует антикоагулянтную

активность дабигатрана. Отсутствие группы контроля оставило открытым вопрос о том, приносит ли это очевидные клинические преимущества в ситуации, когда тяжелое кровотечение уже началось, запустив целый каскад патофизиологических механизмов в организме. Большое кровотечение в любом случае потребует общих мероприятий, в первую очередь своевременного местного гемостаза и поддержания стабильной гемодинамики. По-видимому, успешность этих мероприятий в большой степени определяет как вероятность остановки кровотечения, так и выживаемость пациента. Ожидать спонтанной остановки профузного кровотечения только за счет прекращения действия антикоагулянта можно далеко не всегда.

К настоящему времени опубликованы лишь небольшие серии клинических случаев применения идаруцизумаба в лечении кровотечений у принимающих дабигатран пациентов [16–18]. По сути, описанные случаи можно разделить на 5 основных групп: 1) проводились только консервативные мероприятия; применение идаруцизумаба расценено как эффективное, хотя препарат вводился, наиболее вероятно, уже после состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения; 2) ситуация, близкая к описанной в пункте «1»: идаруцизумаб вводился после выявления внутримозговой или относительно небольшой субарахноидальной гематомы, когда сложно было оценить, продолжается ли кровотечение или уже остановилось спонтанно; 3) идаруцизумаб вводился на фоне активного кровотечения непосредственно перед или одновременно с хирургическими мероприятиями, направленными на остановку кровотечения и устранение его последствий; применение препарата расценено как успешное в первую очередь из-за возможности проведения операции на фоне прекращения действия дабигатрана; собственно кровотечение остановлено хирургически; 4) идаруцизумаб вводился после инвазивного вмешательства в связи

с сохраняющимся кровотечением; кровотечение прекратилось не ранее чем через 1–4 часа после введения препарата, применение антагониста дабигатрана расценено как эффективное; 5) идаруцизумаб вводился на фоне активного кровотечения до инвазивных вмешательств, сам по себе не привел к остановке кровотечения; геморрагическое осложнение было купировано хирургически, врачи расценили применение идаруцизумаба как неэффективное. Кроме того, помимо идаруцизумаба пациентам с явно продолжающимся кровотечением проводилось разнообразное патогенетическое лечение: переливание тромбоцитарной массы, введение транексамовой кислоты, свежезамороженной плазмы, иногда еще и дополнительное введение факторов свертывания в виде активированного комплекса протромбина или активированного рекомбинантного VII фактора. Таким образом, не было продемонстрировано ни одного случая, когда явно активное большое кровотечение остановилось сразу после введения идаруцизумаба без каких-либо дополнительных мероприятий.

На наш взгляд, необходимо накопление достаточного практического опыта применения идаруцизумаба в разных ситуациях, чтобы вычленили типы кровотечений, при которых применение антагониста дабигатрана было бы отчетливо клинически эффективно. Из общих соображений представляется, что это могли бы быть, например, жизнеугрожающие кровотечения на фоне передозировки дабигатрана или нарушенной почечной функции, ассоциирующейся с замедленным выведением дабигатрана; неконтролируемые, несмотря на все стандартные методы лечения, кровотечения; кровотечения, которые не могут быть остановлены с помощью местных мероприятий (например, паренхиматозные кровотечения). Так, Shiroshita и соавт. описали случай успешного лечения альвеолярного кровотечения на фоне приема дабигатрана с использованием идаруцизумаба

[19]. (Отметим, что помимо идаруцизумаба пациент получал также иное лечение, в данном случае – пульс-терапию метилпреднизолоном для купирования явлений васкулита, а также свежезамороженную плазму.)

Также введение идаруцизумаба может приносить клинические преимущества в случае кровотечения, вред от которых определяется не объемом кровопотери, а повреждением органа от сдавления кровью. Речь идет о так называемых кровотечениях в закрытые пространства (внутричерепные кровоизлияния, интраспинальные, интраокулярные, ретроперитонеальные, внутримышечные кровотечения с развитием синдрома сдавления). Поскольку в этих ситуациях каждые несколько миллилитров кровопотери могут иметь необратимые последствия, быстрое прекращение антикоагулянтного действия может иметь принципиальное значение.

Значительно меньше вопросов и сомнений вызывает применение идаруцизумаба перед экстренными инвазивными вмешательствами. Немедленное прекращение действия дабигатрана за счет введения специфического антагониста позволяет своевременно провести принципиально важную процедуру или операцию, которые в противном случае были бы отложены на несколько часов. В опубликованных сериях клинических случаев [16] представлены данные об успешном применении идаруцизумаба для ингибирования действия дабигатрана, что позволило начать экстренно необходимое инвазивное вмешательство в пределах 2 часов от госпитализации пациента (в т. ч. в ситуациях, когда дабигатран был принят за 2,5 часа до поступления в стационар, а коагулологические показатели свидетельствовали об активном антикоагулянтном действии препарата).

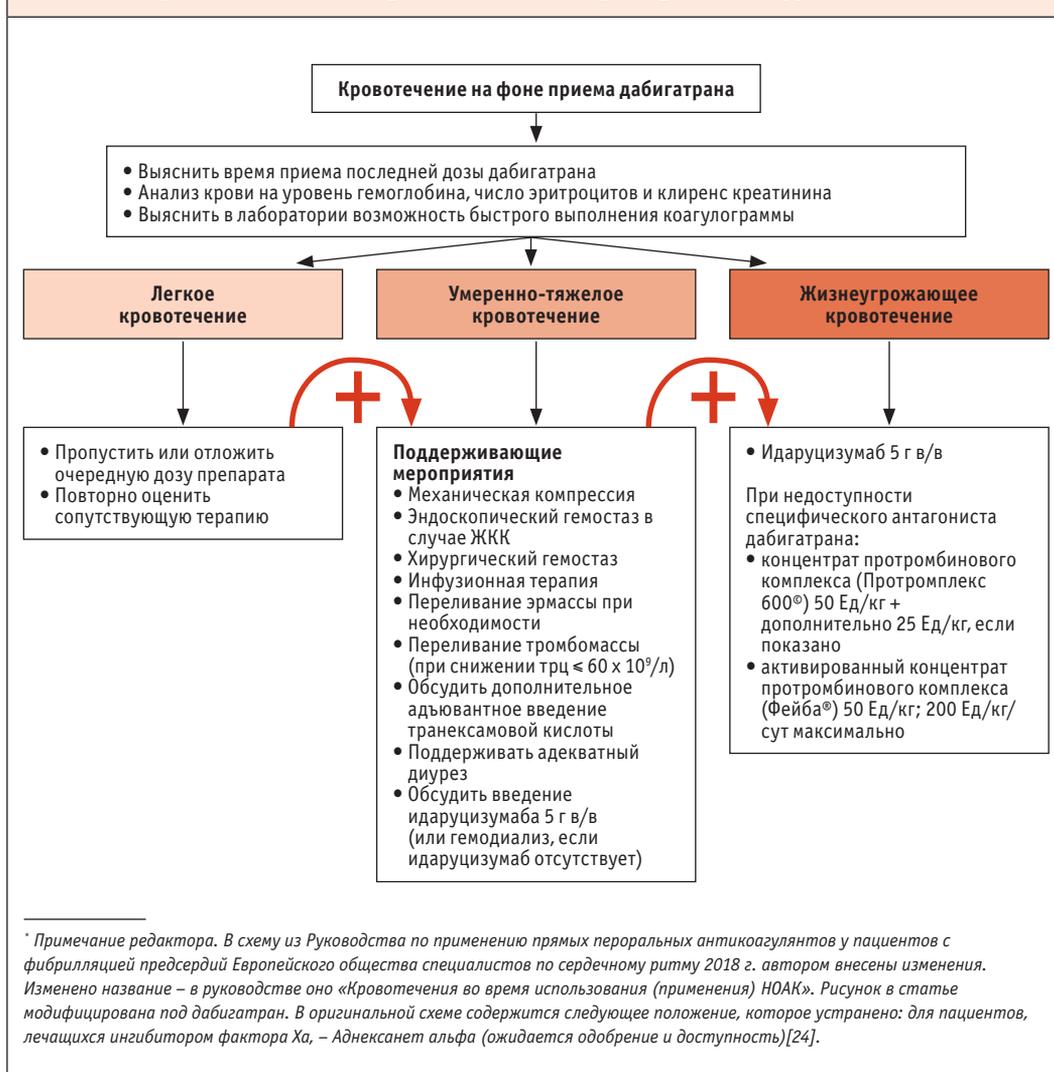
Хотя в официальной инструкции в качестве показаний к назначению заявлены только экстренные инвазивные вмешательства, представляется, что введение идаруцизумаба может быть оправданным также в случае срочных

хирургических вмешательств или манипуляций с высоким риском перипроцедурального кровотечения, если предполагается, что дабигатран еще действует. Речь идет о нейрохирургических операциях, люмбальной пункции, кардиохирургических вмешательствах, операциях на сосудах (диссекция аорты, протезирование аорты в связи с разрывом аневризмы), вмешательствах на печени и т.д.

Важно помнить, что резкое прекращение действия антикоагулянта у пациента с заведомо повышенным риском тромбозов осложненных может приводить к ребаунд-эффекту и клинически значимому повышению риска тромботических осложнений. Кроме того, экстренные операции сами по себе повышают риск тромбозов осложненных. Помня об этом, следует максимально рано, по возможности не позднее 72 часов после операции, возобновлять дабигатран, проводить профилактику венозной тромбозологии с использованием низкомолекулярных гепаринов в профилактической дозе.

Как мы упоминали в самом начале, теоретически крайне привлекательно использование идаруцизумаба для блокирования действия дабигатрана в случае тромботического осложнения, требующего тромболитика (чаще всего речь об ишемическом инсульте). Хотя идаруцизумаб не изучался в клинических исследованиях на такой когорте пациентов и в официальной инструкции потребность в тромболитике не значится как показание к введению идаруцизумаба, в литературе описан ряд подобных клинических случаев [16, 18, 20]. Недавно был опубликован метаанализ 55 таких случаев из реальной клинической практики [20]. Введение идаруцизумаба позволило выполнить тромболитик в среднем через 175 минут от манифестации симптомов, хотя при поступлении удлинение ряда коагулологических показателей, типичное для действия дабигатрана, было зарегистрировано у 96% больных. После проведения тромболитической

РИСУНОК. Тактика лечения кровотечений, возникших на фоне приема дабигатрана*
PICTURE. Strategies to control bleeding that occurred during dabigatran therapy*



терапии клиническое улучшение было зарегистрировано у 81,9% пациентов, а неблагоприятные исходы (смерть или инвалидизация) были зарегистрированы у 10,9% больных. По мнению авторов метаанализа, в случае потребности в тромболитической терапии введение идаруцизумаба оправдано в том случае, если последняя доза дабигатрана была принята менее 24

часов (или давность неизвестна), а также в том случае, если дабигатран был принят более 24 часов, но отмечается удлинение АЧТВ или тромбинового времени.

На наш взгляд, на сегодняшний момент не преодолено еще одно существенное ограничение для применения идаруцизумаба в соответствии с протоколом, применявшимся

в REVERSE AD, в реальной клинической практике. Речь идет об отсутствии в большинстве клиник возможности рутинного определения специфических показателей коагулограммы – разбавленного тромбинового времени и экаринового времени свертывания. Косвенные методы оценки антикоагулянтной активности дабигатрана – определение АЧТВ, тромбинового времени – имеют не стопроцентную чувствительность. В исследовании REVERSE AD у каждого пятого пациента с удлинённым рТВ АЧТВ сохранялось в пределах нормального диапазона [13]. В соответствии с инструкцией к препарату, врач перед введением идаруцизумаба не обязан подтверждать присутствие в крови дабигатрана в достаточно высокой концентрации. Однако высокая стоимость препарата, потенциально возможное увеличение частоты тромботических осложнений после его применения предполагают, что вводить его «на всякий случай» не вполне целесообразно. По-видимому, эти позиции требуют некоторого уточнения.

МЕСТО ИДАРУЦИЗУМАБА В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Применение антагонистов прямых пероральных антикоагулянтов регламентируется несколькими документами. В нашей предыдущей публикации, посвященной специфическим антагонистам прямых пероральных антикоагулянтов [21], мы относительно подробно освещали основные положения рекомендаций Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH) 2016 г. по применению антидотов к новым антикоагулянтам [22], касающиеся показаний

к назначению этих препаратов, а также лабораторных показателей, которые требуется определять перед их введением.

Согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению фибрилляции предсердий – 2016, применение идаруцизумаба целесообразно в случае развития тяжелого или жизнеугрожающего кровотечения на фоне приема дабигатрана. В случае развития умеренно тяжелого кровотечения эксперты посчитали достаточным применение активированного угля [23].

В Рекомендациях Европейского общества специалистов по сердечному ритму по применению прямых пероральных антикоагулянтов – 2018 [24] показания к назначению идаруцизумаба расширены: эксперты считают целесообразным рассмотреть его назначение при любом большом кровотечении на фоне приема дабигатрана, даже если оно не является жизнеугрожающим (*рис.*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Идаруцизумаб – препарат, эффективно ингибирующий антикоагулянтную активность дабигатрана. Основные показания для его применения – развившееся на фоне приема дабигатрана жизнеугрожающее или неконтролируемое кровотечение либо потребность в экстренном инвазивном вмешательстве. Этот препарат достаточно дорог, поэтому его назначение должно быть оправдано как клинической, так и экономической целесообразностью. Каждой клинике следует разработать локальные протоколы, в которых должны быть прописаны показания к назначению идаруцизумаба.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1139-51.
2. Devereaux P.J., Duceppe E., Guyatt G., et al., on behalf of the MANAGE Investigators. Dabigatran in

- patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 391: 2325-34.
3. Инструкция по применению к препарату Праксбайнд. Patient Information Leaflet for Praxbind https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_96610.htm.

4. Glund S., Stangier J., Schmohl M. et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet*. 2015; 386: 680–690.
5. Schiele F., van Ryn J., Canada K. et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2014; 121(18): 3554–3562.
6. Becker R.C. The biochemistry, enzymology and pharmacology of non-vitamin K anticoagulant drug reversal agents and antidotes. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2016; 41: 273–278.
7. Simon A., Domanovits H., Ay C., Sengoelge G., Levy J.H., Spiel A.O. The recommended dose of idarucizumab may not always be sufficient for sustained reversal of dabigatran. *J. Thromb. Haemost.* 2017; 15: 1317–21.
8. Steele A.P., Lee J.A., Dager W.A. Incomplete dabigatran reversal with dabigatran. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018; 56: 216–8.
9. Novak J.E., Alamiri K., Yee J. Dabigatran Reversal in a Patient with End-Stage Liver Disease and Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis*. 2017; 71(1): 137–141.
10. Stangier J., Rathgen K., Stahle H., Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group single-centre study. *Clin. Pharmacokinet*. 2010; 49(4): 259–268.
11. Glund S., Moschetti V., Norris S. et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb. Haemost.* 2015; 113: 943–951.
12. Glund S., Stangier J., Schmohl M. et al. Idarucizumab, a specific antidote for dabigatran: immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in elderly and renally impaired subjects. *Blood*. 2014; 124: 344 (abstract).
13. Pollack C.V. Jr., Reilly P.A., van Ryn J., et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – Full cohort analysis. *N. Engl. J. Med*. 2017; 377: 431–41.
14. Alonso A., Bengtson L.G., MacLehose R.F., et al. Intracranial hemorrhage mortality in atrial fibrillation patients treated with dabigatran or warfarin. *Stroke*. 2014 Aug; 45(8): 2286–91. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006016. Epub 2014 Jul 3.
15. Alonso A., Bengtson L.G.S, MacLehose R.F., et al. Intracranial Hemorrhage Mortality in Atrial Fibrillation Patients Treated With Dabigatran or Warfarin. *Stroke*. 2014; 45: 2286–2291.
16. Vosko M.R., Bocksrucker C., Drwila R., et al. Real-life experience with the specific reversal agent idarucizumab for the management of emergency situations in dabigatran treated. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2017; 43: 306–317.
17. Goriacko P., Yaghdjian V., Koleilat I., et al. The Use of Idarucizumab for Dabigatran Reversal in Clinical Practice: A Case Series. *P T*. 2017 Nov; 42(11): 699–703.
18. Tsai L.-K., Lin H.-J., Chua S.-K., et al. Real-World Experience with Idarucizumab to Reverse Anticoagulant Effect in Dabigatran-Treated Patients: Report of 11 Cases from Taiwan. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018; 27(2): e27–e33.
19. Shiroshita A., Nakashima K., Tanaka Y., et al. Successful treatment with idarucizumab for diffuse alveolar hemorrhage induced by dabigatran etexilate: a case report. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2018; 46: 271–273.
20. Giannandrea D., Caponi C., Mengoni A., et al. Intravenous thrombolysis in stroke after dabigatran reversal with idarucizumab: case series and systematic review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2018; 0: 1–5. doi:10.1136/jnnp-2018-318658.
21. Шахматова О.О. Специфические антидоты к новым пероральным антикоагулянтам. *Атеротромбоз*. 2016; 1: 81–94. [Shakhmatova O.O. Specific reversal agents for new oral anticoagulants. *Aterotromboz*. 2016; 1: 81–94.] (In Russ).
22. Levy J.H., Ageno W., Chan N.C., Crowther M., Verhamme P., Weitz J.I. for the Subcommittee on Control of Anticoagulation. 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: 623–627.
23. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016; 37(38): 2893–2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
24. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., 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. *European Heart Journal*. 2018 April 21; 39(16): 1330–1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>.

Поступила/Received 24.10.2018