

ПРЕСС-РЕЛИЗ



Революционные результаты исследования RE-LY®: инновационный пероральный антикоагулянт Прадакса® по эффективности и безопасности превзошел варфарин

По сравнению с варфарином, назначаемым под строгим контролем МНО, дабигатран этексилат (Прадакса®) продемонстрировал [1]:

- **значительное снижение риска системной эмболии и инсульта, в том числе геморрагического;**
- **значительное снижение риска кровотечений, в том числе жизнеугрожающих и внутричерепных;**
- **значительное снижение сосудистой смертности.**

30 августа 2009 г. на конгрессе Европейского кардиологического общества (ESC), который проходил в г. Барселоне (Испания), компания Boehringer Ingelheim впервые представила результаты важнейшего для клинической практики исследования RE-LY® – самого масштабного на сегодняшний день исследования с участием пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). В тот же день данные были опубликованы онлайн в журнале *New England Journal of Medicine* [1].

Результаты исследования показали, что у пациентов с ФП дабигатран этексилат в дозе 150 мг 2 раза в сутки снижает риск инсульта и системной эмболии на 34% ($p < 0,001$) по сравнению с варфарином, назначаемым под строгим контролем международного нормализованного отношения (МНО), без какого-либо увеличения риска крупных кровотечений. Дабигатран этексилат в дозе 110 мг 2 раза в сутки продемонстрировал такое же снижение риска инсульта и системной эмболии, как и варфарин под строгим контролем МНО, однако позволил сократить частоту крупных кровотечений на 20% ($p = 0,003$) по сравнению с варфарином.

Убедительное преимущество дабигатрана наблюдалось и по другим конечным точкам, включая значительное снижение частоты геморрагического инсульта при применении препарата в обеих дозах (150 и 110 мг 2 раза в сутки; относительное снижение риска на 74 и 69% соответственно; $p < 0,001$) и снижение сосудистой смертности при использовании дозы 150 мг 2 раза в сутки (относительное снижение риска на 15%; $p = 0,04$). В отношении безопасности обе дозы показали достоверное снижение риска жизнеугрожающих кровотечений, внутричерепных кровотечений и риска кровотечений в целом. Важно отметить, что благоприятные эффекты лечения дабигатраном не сопровождались гепатотоксичностью.

Один из главных исследователей RE-LY®, руководитель кардиологического отделения Научно-исследовательского института здравоохранения при Университете Мак-Мастера (г. Гамильтон, Канада), профессор Стюарт Конолли в своем комментарии отметил: «Эффективность дабигатрана в исследовании RE-LY® превзошла все наши ожидания. Арсенал врачей пополнился новым пероральным антикоагулянтом, который обеспечивает лучшую защиту от инсульта одновременно со снижением риска кровотечений и при этом не требует рутинного лабораторного мониторинга. Защищая своих пациентов от инсульта, клиницисты не должны забывать об инвалидизирующих, а порой фатальных кровотечениях, к которым может приводить варфарин вследствие узкого терапевтического окна. Помимо значительно более высокой эффективности, дабигатран зарекомендовал себя как очень безопасный препарат, позволяющий использовать более широкий диапазон дозировок».

От инсультов, связанных с ФП, ежегодно страдают около 3 млн человек во всем мире [2-4]. Данный тип инсульта характеризуется особой тяжестью и очень часто приводит к инвалидизации, при этом половина пациентов не проживает и года [5]. Учитывая только способность препарата снижать риск инсульта и внедрив результаты исследования RE-LY® в мировую клиническую практику, можно прогнозировать, что

назначение дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза в сутки позволит ежедневно предотвращать 3 тыс. инсультов по сравнению с варфарином, назначаемым под строгим контролем МНО.

«На протяжении десятилетий и врачи, и пациенты с нетерпением ожидали появления инноваций в этой области, – отметила врач общей практики Сара Джарвис из Великобритании. – Все эти годы мы возлагали большие надежды на появление нового препарата, который бы эффективно и предсказуемо снижал риск инсульта и при этом не ограничивал пациента в его повседневной активности. Необходимость пожизненного лабораторного контроля и частой коррекции дозы в сочетании с множественным взаимодействием с пищевыми продуктами и лекарственными препаратами при лечении варфарином значительно ухудшает качество жизни пациентов и подвергает многих из них повышенному риску инсульта и крупных кровотечений. Сегодня эту проблему уже можно считать достоянием прошлого».

Варфарин, как и другие антагонисты витамина К, обладает высокой эффективностью только при условии поддержания МНО в узком терапевтическом диапазоне – 2,0-3,0, который соблюдался в клинических исследованиях [6]. Однако в условиях реальной клинической практики вследствие известных недостатков варфарина лечение этим препаратом получают только 51% пациентов с ФП и высоким риском инсульта [7] и менее половины из них имеют целевое МНО [8].

Мощный антитромботический эффект, наблюдаемый при назначении прямых ингибиторов тромбина, осуществляется благодаря специфическому блокированию активности тромбина (свободного и связанного с тромбом) – ключевого фермента в процессе тромбообразования. В отличие от антагонистов витамина К, которые с неодинаковой силой влияют на разные факторы свертывания, дабигатран этексилат обеспечивает эффективную, предсказуемую и стойкую антикоагуляцию с низким потенциалом межлекарственных взаимодействий и независимо от приема пищи, а также без необходимости в рутинном мониторинге коагуляции и корректировке дозы.

RE-LY® – крупнейшее на сегодня исследование с участием пациентов с ФП [1, 13]

RE-LY® (Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy) – глобальное рандомизированное исследование III фазы, включившее 18 113 пациентов из более чем 900 клинических центров 44 стран мира. Основная цель исследования – доказать, что дабигатран в двух дозировках обладает, по крайней мере, такой же эффективностью в профилактике инсульта, как варфарин (титрация до МНО 2,0-3,0). У участников исследования была диагностирована неклапанная ФП в сочетании как минимум с одним из дополнительных факторов риска инсульта (инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная эмболия в анамнезе; дисфункция левого желудочка; возраст старше 75 лет; возраст старше 65 лет при наличии сахарного диабета, ишемической болезни сердца или артериальной гипертензии). Включение пациентов в исследование продолжалось в течение 2 лет с периодом наблюдения не менее 1 года.

Главной конечной точкой исследования была частота инсульта (в том числе геморрагического) и системной эмболии. Дополнительные конечные точки, характеризующие эффективность терапии, включали общую смертность, частоту инсульта (в том числе геморрагического), системной эмболии, эмболии легочной артерии, острого инфаркта миокарда и сосудистой смерти (в том числе смерти от кровотечения). Дополнительными конечными точками безопасности были большие и малые геморрагические события, внутричерепные кровотечения, внутримозговые кровоизлияния, а также случаи повышения печеночных трансаминаз, билирубина и развития печеночной недостаточности.

Статистический дизайн исследования позволял не только установить эквивалентную эффективность двух препаратов, но и доказать преимущество дабигатрана перед препаратом сравнения.

Программа клинических испытаний RE-VOLUTION®

Исследование RE-LY® является частью масштабной программы клинических испытаний RE-VOLUTION®, в рамках которой изучается эффективность и безопасность дабигатрана этексилата по сравнению со стандартным лечением у более чем 38 тыс. пациентов. Помимо профилактики кардиоэмболического инсульта в исследовании RE-LY® программа RE-VOLUTION® охватывает также следующие области:

- первичная профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ);
- лечение острой ВТЭ – результаты ожидаются уже в этом году (исследование RE-COVER™);
- вторичная профилактика ВТЭ – исследования RE-MEDY™ и RE-SONATE™;
- профилактика кардиальных событий у пациентов с острым коронарным синдромом – исследование RE-DEEM™.

О компании Boehringer Ingelheim

Компания Boehringer Ingelheim – одна из 20 ведущих фармацевтических компаний мира. Головной офис компании, расположенный в г. Ингельхайме (Германия), в настоящее время руководит деятельностью 138 представительств в 47 странах мира; общая численность сотрудников компании во всем мире превысила 41 300 человек. С момента основания в 1885 г. усилия независимой компании Boehringer Ingelheim, находящейся в собственности одной семьи, были направлены на исследование, разработку, производство и продвижение инновационных препаратов, обладающих высокой терапевтической ценностью в медицине и ветеринарии.

В 2008 г. чистая прибыль компании составила 11,6 млрд евро, при этом пятая часть прибыли в крупнейшем бизнес-сегменте «Рецептурные препараты» была направлена на научные исследования.

Литература

1. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Eng J Med* 2009; 361. Published online 30 Aug 2009.
2. Atlas of Heart Disease and Stroke, World Health Organization, September 2004. Viewed July 2009 at http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf.
3. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22(8): 983-988.
4. Lin H.J., Wolf P.A., Kelly-Hayes M., et al. Stroke severity in atrial fibrillation: the Framingham study. *Stroke* 1996; 27: 1760-1764.
5. Marini C., De Santis F., Sacco S., et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005; 36: 1115-1119.
6. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I., et al. Meta-Analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-867.
7. Hylek E.M., D'Antonio J., Evans-Molina C., et al. Translating the results of randomized trials into clinical practice. The challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2006; 37: 1075-1080.
8. Samsa G.P., Matchar D.B., Goldstein L.B., et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med* 2000; 160: 967-973.
9. Stewart S., Murphy N., Walker A., et al. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004; 90: 286-292.
10. Benyoucef S., Hughes M., Mehta N. Atrial Fibrillation. Decision Resources, December 2008 <http://www.decisionresources.com/stellent/groups/public/documents/abstract/09cv03atfib-abstract.hcsp>.
11. Lip G.H.Y. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet* 1995; 346: 1313-1314.
12. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S., Crijns H.J., Curtis A.B., Ellenbogen K.A., Halperin J.L., Le Heuzey J.Y., Kay G.N., Lowe J.E., Olsson S.B., Prystowsky E.N., Tamargo J.L., Wann S. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary. *Circulation* 2006; 114: 700-752.
13. Ezekowitz M.D., Connolly S., Parekh A., Reilly P.A., Varrone J., Wang S., Oldgren J., Themeles E., Wallentin L., Yusuf S. Rationale and design of RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009; 157: 805-810.

Подготовил Алексей Гладкий