

Дабигатран этексилат: новый антикоагулянт для перорального введения

Е.И. Синауридзе^{1, 2}, Т.А. Вуймо¹, Ф.И. Атауллаханов^{1, 2, 3}

Контактная информация:

Синауридзе Елена Ивановна,
д-р биол. наук, ведущий научный
сотрудник лаборатории биофизики,
Национальный медицинский исследова-
тельский центр детской гема-
тологии, онкологии и иммунологии
им. Дмитрия Рогачева Минздрава
России; старший научный сотрудник
лаборатории молекулярных меха-
низмов гемостаза Центра теорети-
ческих проблем физико-химической
фармакологии РАН.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,
ул. Саморы Машела, д. 1
Тел.: 8 (495) 287-6570, доб. 5601
E-mail: sinaurid@list.ru

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

² Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва

³ Физический факультет Московского государственного университета, Москва

В статье представлен обзор данных о новом оральном антикоагулянтном препарате дабигатран этексилате (ДЭ), который является пролекарством, но после перорального введения превращается в организме в действующее вещество – прямой низкомолекулярный ингибитор тромбина дабигатран. Представлены основные свойства дабигатрана и ДЭ, фармакокинетические параметры препарата, его взаимодействия с другими лекарственными соединениями, а также эффективность и безопасность его использования при различных патологиях. Представлен обзор фармакодинамики ДЭ и методов анализа его антикоагулянтной эффективности. Обсуждаются возможные преимущества ДЭ по сравнению с другими антикоагулянтами и вопросы клинических исследований ДЭ для применения в детской популяции.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия, дабигатран этексилат, ингибитор тромбина, мониторинг, новые оральные антикоагулянты, особенности антикоагуляции в детской популяции, фармакодинамика, фармакокинетика.

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-3-92-104

Correspondence:

Elena I. Sinauridze, PhD,
Leading Researcher, Laboratory of
Biophysics, Dmitriy Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology, Immunology
Ministry of Healthcare of Russian
Federation; Senior Researcher,
Laboratory of the Molecular Mechanisms
of Hemostasis, Center for Theoretical
Problems of Physicochemical
Pharmacology,
Russian Academy of Sciences.
Address: Russia, 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
Tel.: +7 (495) 287-7865, ext. 5601
E-mail: sinaurid@list.ru.

Dabigatran etexilate: a new oral anticoagulant

E.I. Sinauridze^{1, 2}, T.A. Vuimo¹, F.I. Ataulakhonov^{1, 2, 3}

¹ Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

² Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow

³ Department of Physics, Moscow State University, Moscow

The article presents a review of the data about a new oral anticoagulant dabigatran etexilate (DE), which is the pro-drug, but in the body converts after oral administration in the active compound, a direct low-molecular weight thrombin inhibitor dabigatran. The major properties of dabigatran and DE, pharmacokinetic parameters of the preparation and its interactions with the other drugs are examined. Efficiency and safety of this preparation's clinical use in different pathological states are discussed also. The review of pharmacodynamics and the methods for measurement of the DE anticoagulant activity are presented. The possible advantages of DE compare to other anticoagulants are discussed, also as the questions of clinical trials of DE for using in pediatric population.

Key words: anticoagulant therapy, dabigatran etexilate, monitoring, new oral anticoagulants, peculiarities of anticoagulation in pediatric population, pharmacodynamics, pharmacokinetics, thrombin inhibitor.

Антикоагулянты, применяемые в настоящее время в клинике, достаточно эффективны, однако все имеют определенные ограничения [1]. Так, гепарины – и нефракционированный (НФГ), и низкомолекулярные (НМГ) – не являются прямыми ингибиторами тромбина и для осуществления своего действия требуют присутствия природного ингибитора тромбина – антитромбина III. Они также не ингибируют тромбин, связанный со сгустком, и зачастую демонстрируют различный ответ на одинаковую дозу препарата у разных пациентов (особенно НФГ), что связано со многими причинами, в том числе наследственным полиморфизмом ферментов, метаболизирующих препарат, различными путями и скоростями его выведения из организма, нейтрализацией тромбозитами и т.д. Это требует достаточно частого мониторинга состояния системы свертывания у таких пациентов (в первую очередь, получающих НФГ).

Гепарины могут также вызывать гепарин-индуцированную тромбоцитопению [2], которая сопряжена с уменьшением количества тромбоцитов и в то же время с сильной их активацией, что требует антикоагулянтной терапии, но без применения гепаринов. Вводят гепарины только в виде инъекций (внутривенно или подкожно), что ухудшает качество жизни пациентов и не вполне подходит для долгосрочной профилактики тромботических осложнений.

Единственный тип антикоагулянтных препаратов, которые до недавнего времени использовали для длительной антикоагулянтной профилактики, – это препараты группы антагонистов витамина К (например, варфарин), которые вводят орально. Варфарин используется в клинической практике уже более 70 лет, однако, как и другие препараты этого типа, имеет серьезные недостатки [1, 3]. Механизм анти-тромботического действия витамин К-антагонистов

(ВКА) связан со снижением в печени синтеза полноценных витамин К-зависимых факторов свертывания. Отсутствие витамина К, необходимого на стадии посттрансляционного γ -карбоксилирования N-терминального конца молекул этих факторов, приводит к тому, что часть синтезируемых молекул не имеет таких γ -карбоксильных групп, а следовательно, не способна связываться с поверхностью активированных тромбоцитов через Ca^{2+} -мостики и не может участвовать в образовании полноценных протромбиназных и теназных комплексов, необходимых для эффективного прохождения свертывания [3]. Таким образом, ВКА не являются прямыми ингибиторами какого-либо из факторов свертывания и имеют непрямой механизм антикоагулянтного действия. Ответ на препарат развивается медленно и сильно отличается у разных пациентов при введении одинаковой дозы лекарства. На эффективность ВКА большое влияние оказывает совместный прием различных видов пищи или сопутствующих лекарств, а также узкое терапевтическое окно этих препаратов [3]. Таким образом, терапия варфарином требует систематического мониторинга состояния гемостаза. Кроме того, ВКА отрицательно влияют на синтез других, не связанных с коагуляцией, однако очень важных для организма ферментов, которые также нуждаются в посттрансляционном γ -карбоксилировании, таких как ингибитор кальцификации артерий – *Matrix Gla-Protein* (MGP) или участвующий в метаболизме костной ткани остеокальцин, а также белок *Gas6* (*growth-arrest sequence 6 protein*), участвующий в регуляции роста клеток [4].

Все вышесказанное заставляет исследователей постоянно искать новые «идеальные» антикоагулянты – не менее эффективные, но не обладающие недостатками стандартных препаратов.

И гепарины, и ВКА (варфарин) являются мультипотентными, то есть взаимодействуют в системе свертывания сразу с несколькими различными мишенями, что затрудняет прогнозирование воздействия таких препаратов на систему. Это привело к концепции разработки для антикоагулянтной терапии селективных ингибиторов отдельных факторов системы свертывания [5, 6].

Главный фермент коагуляционного каскада – тромбин. Он не только превращает растворимый фибриноген плазмы в фибриновый гель сгустка, но и участвует в осуществлении главных положительных (активация кофакторов V и VIII, а также фактора XI и тромбоцитов) и отрицательных (активация протеина C) обратных связей в системе. Любое тромботическое осложнение – это в конечном итоге результат возникновения избыточного количества тромбина. Это сделало тромбин первой актуальной мишенью для ингибирующего воздействия с целью предупрежде-

ния тромбоза [7] – чтобы его избежать, надо убрать из системы избыточную тромбиновую активность. Особое внимание уделяется также созданию таких ингибиторов, которые можно было бы применять орально, – это удобно для длительной профилактики тромбозомболических осложнений [8].

Основные свойства дабигатрана и дабигатран этексилата

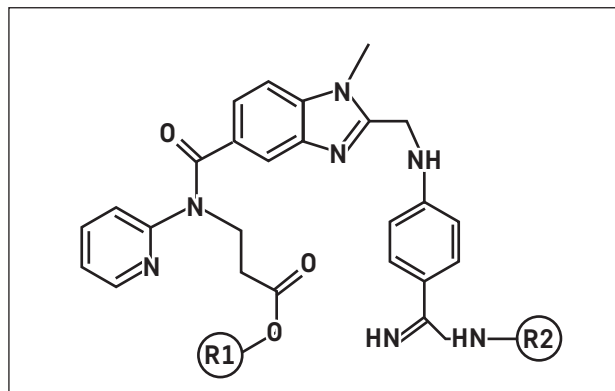
В настоящее время в клинике применяется ограниченное число прямых ингибиторов тромбина: это высокоспецифичный белок гирудин и гирудиноподобный пептид бивалирудин [9–11] (рекомбинантные препараты гирудина применялись редко из-за большой частоты осложняющих кровотечений, они запрещены к применению в Европе [12]), а также низкомолекулярный ингибитор аргатробан, применяемый в основном при возникновении гепарин-индуцированной тромбоцитопении [10, 13]. Все эти препараты предназначены только для внутривенного введения.

Недавно в клиническую практику вошел новый антикоагулянтный препарат на основе низкомолекулярного прямого ингибитора тромбина дабигатрана [14] (рис. 1).

Дабигатран – высокополярное соединение, которое может быть использовано для внутривенного введения, но не имеет биодоступности при оральном приеме. Однако при замене в молекуле ингибитора двух высокополярных групп на эфирные (путем замены R1 с -H на $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ и R2 с -H на $-\text{COO}-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$) (рис. 1) образуется дабигатран этексилат (ДЭ), который обладает гораздо более липофильной природой, что позволяет ему быстро всасываться после орального приема и повышает биодоступность модифицированного препарата. ДЭ (фирма *Boehringer Ingelheim GmbH*, Германия) является пролекарством, так как превращается в активный низкомолекулярный ингибитор тромбина дабигатран (рис. 1) только в результате отщепления защитных групп R1

Рисунок 1

Структурные формулы дабигатрана и его двойного пролекарства – дабигатран этексилата



Дабигатран (BIBR 953): $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_3$, М.в. 471.5 Да; R1 = -H; R2 = -H.
Дабигатран этексилат (BIBR 1048): $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_5$, М.в. 627.7 Да;
R1 = $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, R2 = $-\text{COO}-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$.

Таблица 1

Основные свойства дабигатрана и ДЭ*

Свойство	Характеристика
Механизм действия дабигатрана	Прямой конкурентный и обратимый моновалентный ингибитор тромбина, который связывается с активным центром фермента (константа ингибирования (K_i) составляет 4,5 нМ [18]). Ингибирует все процессы, в которых тромбин участвует: активацию факторов V, VIII, XI и XIII, расщепление фибриногена, активацию тромбоцитов и протеина C [19]
Селективность дабигатрана	Высокоселективен по отношению к тромбину в сравнении с другими ферментами системы свертывания. Ингибирует их по меньшей мере в 800 раз слабее, чем тромбин [18, 20]
Ингибирование дабигатраном тромбина, связанного со сгустком	Да
Связывание дабигатрана с белками плазмы	Относительно слабое (~ 35%) [21]
Растворимость ДЭ в воде	Относительно низкая (1,8 мг/мл, что соответствует концентрации примерно 2,87 мМ [22]), но повышается в кислой среде [20]
Фармакокинетические параметры:	ДЭ быстро всасывается и превращается в дабигатран [15]
1. Время достижения максимальной концентрации дабигатрана в плазме (t_{max}):	
прием натощак	1,5–2 ч [16, 23, 24]
прием с пищей	2–4 ч [17]
прием после ортопедических операций	~ 6 ч [25]
2. Объем распределения (после в/в введения)	50–70 л [26]
3. Образование конъюгатов с глюкуроновой кислотой	Примерно 20% дабигатрана образует конъюгаты с глюкуроновой кислотой [27], которые имеют антикоагулянтную активность, аналогичную дабигатрану, и выводятся печенью
4. Максимальная концентрация дабигатрана в плазме (C_{max})	C_{max} прямо пропорциональна дозе введенного ДЭ как при однократном, так и при многократном (3 раза/день, 6 дней) введении препарата для суммарных суточных доз от 10 до 1200 мг у здоровых добровольцев (рис. 2) [16, 28]
5. Выведение	Выводится в основном почками (на 80%), причем большая часть в неизменном виде; скорость выведения зависит от функции почек и может сильно увеличиваться при ее снижении [29]
Время полувыведения ($t_{1/2}$) при:	
$CL_{CR} > 80$ мл/мин	13,4 (11,0–21,6) ч (медиана и область)
CL_{CR} 50–80 мл/мин	15,3 (11,7–34,1) ч
CL_{CR} 30–50 мл/мин	18,4 (13,3–23,0) ч
CL_{CR} 15–30 мл/мин	27,2 (21,6–35,0) ч
6. Влияние на метаболизм ДЭ печеночной недостаточности	Печеночная недостаточность средней тяжести слабо влияет на метаболизм ДЭ [16, 30]
Взаимодействие дабигатрана с другими лекарственными препаратами	Дабигатран не метаболизируется изоферментами цитохрома P450 (CYP3A4 и CYP2C9) и не имеет пересечений с лекарственными препаратами, которые метаболизируются этими оксидоредуктазами. ДЭ (но не дабигатран) – субстрат Р-гликопротеина (Р-рр), транспортера многих лекарственных соединений через наружные и внутренние клеточные мембраны
Аторвастатин, диклофенак, дигоксин, ингибиторы протонной помпы	Практически не влияют на ФК дабигатрана и его безопасность [17, 20, 23, 25, 28, 31]
Сильные ингибиторы Р-рр (например, хинидин, кетоконазол, амиодарон или верапамил)	Противопоказаны пациентам на ДЭ, так как увеличивают плазменную концентрацию дабигатрана [19, 20]
Сильный индуктор Р-рр рифампицин	Понижает концентрацию дабигатрана в плазме [20]
	<i>На сегодняшний день изучено взаимодействие дабигатрана более чем с 520 лекарственными препаратами, однако других значимых взаимодействий практически не выявлено [17, 22]</i>

* ДЭ – дабигатран этексилат; t_{max} – время достижения максимальной концентрации дабигатрана в плазме; C_{max} – максимальная концентрация дабигатрана в плазме; $t_{1/2}$ – время полувыведения; CL_{CR} – клиренс креатинина; Р-рр – Р-гликопротеин.

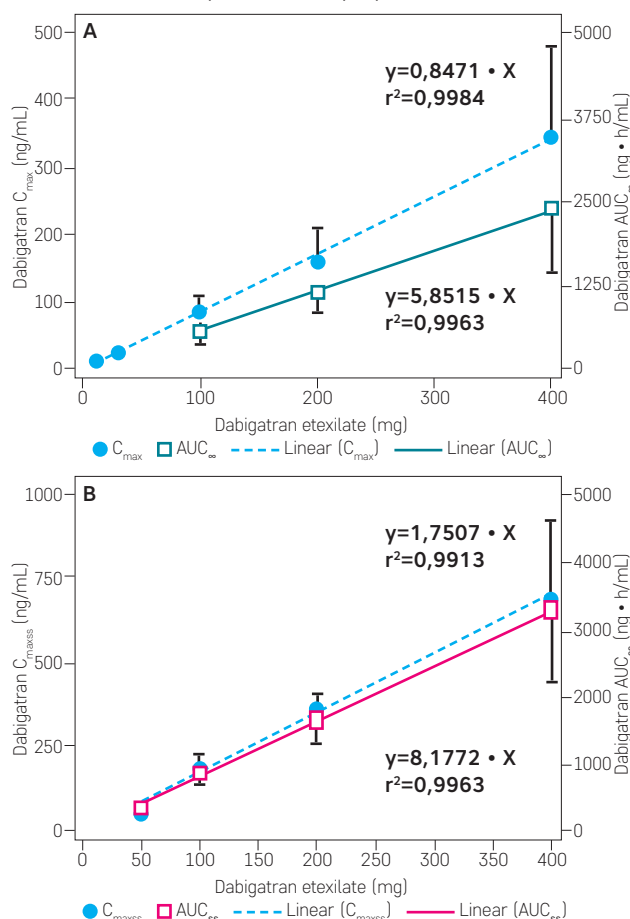
и R2 неспецифичными эстеразами, присутствующими в кишечнике, плазме и печени [15, 16]. Суммарная биодоступность ДЭ остается относительно низкой и составляет только ~ 6,5% (от 3 до 7%), поэтому необходимо вводить достаточно высокие дозы препарата, чтобы достигнуть в плазме терапевтических концентраций активного ингибитора [17]. Основные свойства дабигатрана и ДЭ, а также фармакокинетические параметры дабигатрана приведены в *таблице 1* и на *рисунке 2*.

Фармакодинамика ДЭ

Антикоагулянтное действие ДЭ было исследовано с помощью клоттинговых тестов: активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ), выраженного в виде международного нормализованного отношения (МНО), тромбинового времени (ТВ), разбавленного тромбинового времени (рТВ) и экаринового времени свертывания (ЭВС) [16, 23, 32–34]. В последнее

Рисунок 2

Пропорциональные дозе изменения: **А** – максимальной концентрации (C_{max}) и площади под кривой зависимости концентрации дабигатрана в плазме от времени ($AUC_{0-\infty}$) после однократного введения ($n = 6$ для каждой дозы) и **В** – C_{max} в стационарном состоянии (C_{maxss}) и AUC в стационарном состоянии (AUC_{ss}) после многократного введения (3 раза в день, 6 дней) ДЭ здоровым добровольцам в суммарной дозе от 10 до 1200 мг/сут ($n = 8$ для каждой дозы). Представлены средние значения $\pm$ SD (воспроизведено с разрешения издателя [28])



время эффективность дабигатрана начали успешно исследовать в тесте генерации тромбина [35, 36].

ДЭ, введенный орально, или дабигатран в опытах *in vitro* пролонгировали все исследованные времена свертывания дозозависимо. Было показано, что антикоагулянтный эффект наступает быстро, полностью совпадая по фазе с повышением концентрации дабигатрана в плазме [16]. А значит, можно сделать вывод, что этот эффект прямо связан именно с ингибированием тромбина. Отмена действия дабигатрана также происходит параллельно со снижением его концентрации в плазме (через 12 ч эффект ингибитора снижается примерно в 2 раза относительно максимального).

В работе [16] подробно изучены изменения различных времен свертывания после перорального введения различных доз ДЭ здоровым добровольцам (как однократного, так и многократного – 3 раза в день в течение 6 дней). В отличие от АЧТВ, где была получена нелинейная зависимость, ТВ, МНО и ЭВС изменялись практически прямо пропорционально концентрации дабигатрана в плазме.

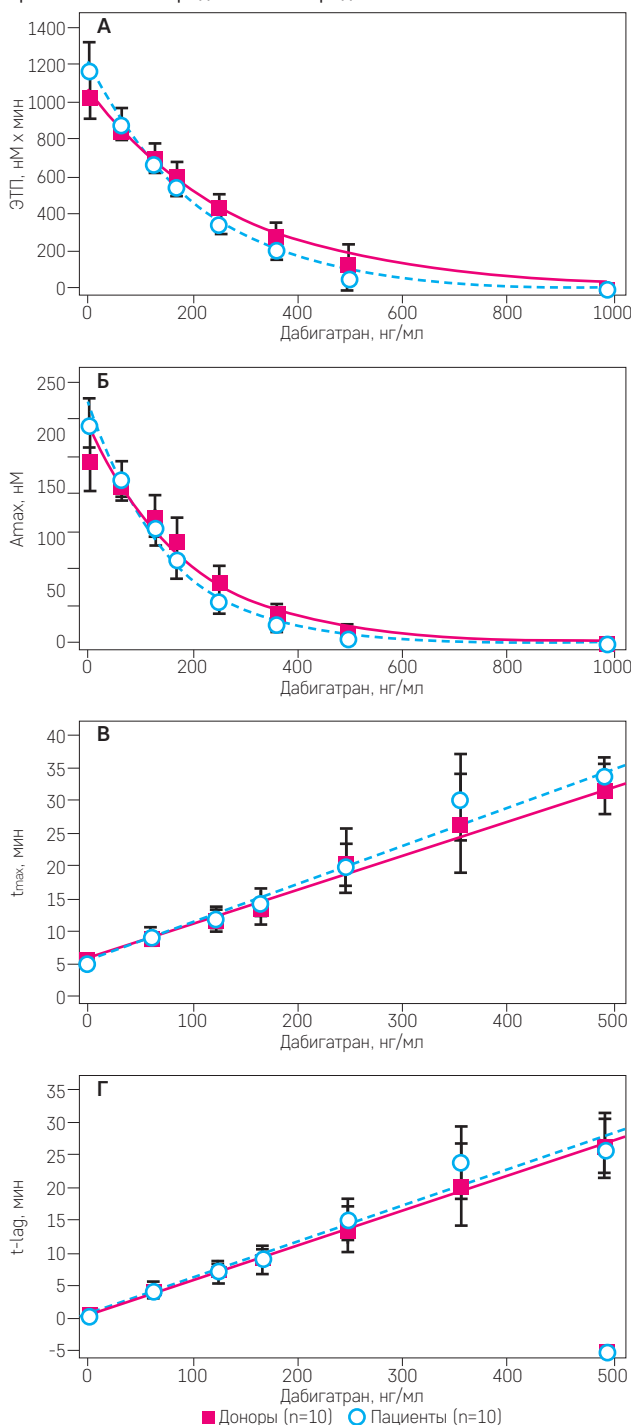
Наиболее чувствительными по отношению к дабигатрану в плазме оказались ТВ и ЭВС. При этом ТВ изменялось настолько сильно, что при концентрациях дабигатрана > 600 нг/мл пролонгация достигала иногда более 50 раз, а величина времени свертывания превосходила пределы измерения использованного коагулометра. Это делает данный тест не очень удобным для использования в клинике. Более удобным оказалось разбавленное тромбиновое время свертывания (рТВ) [33], в частности, измеряемое с помощью НТИ (*hemoclot thrombin inhibitor assay*) [34], а также ЭВС. В терапевтической области концентраций ингибитора ЭВС линейно увеличивалось до 5–10 раз.

Наименее чувствительными к дабигатрану были МНО и АЧТВ, которые в пределах терапевтической области его концентраций изменялись только в 2–3 раза.

При анализе аналогичных зависимостей АЧТВ и ЭВС у пациентов после ортопедических операций было установлено, что формы кривых аналогичны тем, что были получены у здоровых добровольцев [37]. Для АЧТВ при концентрации дабигатрана > 200 нг/мл чувствительность к дабигатрану снижалась (кривая становилась более плоской). Зависимость ЭВС от концентрации дабигатрана у пациентов после операции также была линейной. При этом было обнаружено, что наклон прямой изменяется в зависимости от времени, прошедшего после операции. Самая высокая чувствительность наблюдалась сразу после операции, затем она постепенно снижалась. Наклон прямой АЧТВ/концентрация ДЭ изменялся от 0,38 до 0,27 сек × нг/мл; $t_{1/2}$ – 1,1 дня [37]. Таким образом,

Рисунок 3

Влияние дабигатрана на параметры теста генерации тромбина. Различные концентрации дабигатрана были добавлены *in vitro* в плазмы здоровых добровольцев (■) ($n=10$) и пациентов после операции по замене тазобедренного сустава (○) ($n=10$). Свертывание было активировано раствором тромбопластина (концентрация тканевого фактора – 5 пМ). Кривые снижения эндогенного тромбинового потенциала (площадь под кривой зависимости концентрации активного тромбина в пробе от времени, ЭТП) (А) и максимальной концентрации тромбина в пробе (A_{max}) (Б) при повышении концентрации дабигатрана аппроксимированы спадающими экспонентами первого порядка. Времена достижения максимальной концентрации тромбина (t_{max}) (В) и лаг-периода до начала взрывного увеличения концентрации тромбина в пробе, за который было принято время достижения тромбином концентрации 10 нМ, ($t-lag$) (Г) возрастали при увеличении концентрации дабигатрана линейно. Представлены средние величины $\pm$ SD



препарат был наиболее эффективен сразу после операции, а значит, чтобы снизить риск кровотечения, первая вводимая после операции доза лекарства должна быть снижена примерно на 50% относительно выбранной для дальнейшей терапии.

Хорошей чувствительностью по отношению к дабигатрану обладает и тест генерации тромбина (ТГТ). Наиболее распространенный, стандартный вариант проведения данного теста – калиброванная автоматизированная тромбография (CAT) с использованием для калибровки сигнала специального калибратора (комплекс тромбина с α_2 -макроглобулином). Но у пациентов, получающих ДЭ [36], применять ТГТ в этой постановке для анализа генерации тромбина нельзя, поскольку у этих пациентов в плазме присутствует дабигатран в переменных концентрациях, который ингибирует активность калибратора, не позволяя точно откалибровать измеряемый сигнал флуоресценции. Разработана модификация метода ТГТ, которая использует другой способ калибровки флуоресцентного сигнала и может быть применена для анализа состояния гемостаза у пациентов, принимающих ДЭ [36]. На рисунке 3 представлена зависимость различных параметров ТГТ от концентрации дабигатрана в плазме здоровых доноров и пациентов после операции по замене тазобедренного сустава, измеренная с помощью данного модифицированного метода. Наиболее удобный параметр ТГТ для мониторинга дабигатрана – A_{max} (максимальная концентрация тромбина в пробе). При изменении концентрации дабигатрана от 0 до ~ 400 нг/мл (максимальный размах диапазона терапевтических концентраций дабигатрана, наблюдаемых у пациентов [36]) величина этого параметра изменяется примерно в 20 раз. Эндогенный тромбиновый потенциал (ЭТП) – площадь под кривой зависимости концентрации активного тромбина в плазме от времени – изменяется в этой области концентраций дабигатрана примерно в 5,5 раз. Снижение величин параметров A_{max} и ЭТП при повышении концентрации дабигатрана хорошо описывается спадающими экспонентами первого порядка (рис. 3). Такие параметры ТГТ, как время достижения максимальной концентрации тромбина (t_{max}) и лаг-период до начала взрывного образования тромбина (время, за которое тромбин в пробе достигает концентрации 10 нМ, $t-lag$), также изменяются в данной области концентраций дабигатрана достаточно сильно (примерно в 5,6 и 22,5 раза соответственно). При этом в терапевтической области концентраций дабигатрана изменение данных параметров при увеличении концентрации ингибитора линейны. Несмотря на это, данные параметры не очень удобны для мониторинга дабигатрана: с одной стороны, они имеют достаточно большие межиндивидуальные разбросы в популяции (особенно для $t-lag$), а с другой – их измерение свя-

зано с относительно большими экспериментальными ошибками.

И наконец, несмотря на то что и ЭВС, и ТГТ хорошо подходят для мониторинга дабигатрана, эти тесты пока не являются четко стандартизированными и доступными для любой клиники. Это относится и к тесту рТВ.

Обращение антикоагулянтного эффекта дабигатрана

Обязательное условие успешного клинического применения любого антикоагулянтного препарата – возможность в определенных ситуациях срочно отменить его антикоагулянтный эффект. Долгое время для дабигатрана таких специфичных антидотов не существовало. В октябре 2015 года в США, а в ноябре того же года в Европе было официально одобрено применение препарата идаруцизумаб (*idarucizumab*) фирмы *Boehringer Ingelheim* – первого антидота для обращения антикоагулянтного действия ДЭ [38]. Он представляет собой *Fab*-фрагмент гуманизированного мышиного антитела, который специфично связывается с дабигатраном. При этом сродство дабигатрана к идаруцизумабу ~ в 350 раз выше, чем его сродство к тромбину [39]. Связывание дабигатрана с антидотом полностью экранирует ингибитор и не позволяет ему взаимодействовать с тромбином [38]. Применяется идаруцизумаб в виде раствора для внутривенного введения. В разработке еще один антидот – цирапарантаг (*ciraparantag*), который способен обращать эффект оральных ингибиторов фактора Ха, а также дабигатрана [40]. В случае отсутствия данных антидотов терапия геморрагических осложнений у пациентов, принимающих ДЭ, должна быть индивидуальной – в соответствии с локализацией и тяжестью кровотечений.

Эффективность и безопасность клинического применения ДЭ

В настоящее время препарат ДЭ разрешен для применения в качестве антикоагулянта более чем в 75 странах. Он применяется для предупреждения и лечения венозной тромбозии (ВТЭ) после операций по тотальной замене тазобедренного или коленного суставов, а также для профилактики инсульта и системной эмболии у взрослых, страдающих неклапанной фибрилляцией предсердий (NVAF) – наиболее частым нарушением ритма сердца и одновременно имеющих один или несколько факторов риска развития тромбоза. Предварительные данные по безопасности и эффективности ДЭ, а также область доз препарата, которые эффективно подавляли бы тромботические осложнения в разных клинических ситуациях, но одновременно не увеличивали риск клинически значимых кровотечений, были определе-

ны в ряде клинических исследований фазы II. Последующие клинические испытания (фаза III) исследовали эффективность и безопасность выбранных доз ДЭ в сравнении со стандартными антикоагулянтами, которые обычно используются для борьбы с тромботическими осложнениями в аналогичных ситуациях. К настоящему моменту проведено большое количество подобных клинических исследований, однако не для всех из них полученные результаты обработаны и опубликованы. Наиболее важные из опубликованных результатов суммированы в *таблице 2*.

В качестве основных параметров, характеризующих терапевтическую эффективность ДЭ, обычно используют показатели, которые отражают частоту тромбозомболических осложнений, а также связанных с этими осложнениями смертей. В качестве показателей безопасности измеряют частоту массивных и других опасных для жизни кровотечений, возникающих при использовании данных антикоагулянтов. Подробный анализ результатов проведенных клинических исследований приведен в работах [41–52].

Крупномасштабные рандомизированные клинические испытания доказали, что использование ДЭ (в подобранных дозах) для лечения острой ВТЭ, а также первичного и вторичного предупреждения тромбозомболических осложнений является более эффективной терапией по сравнению со стандартными антикоагулянтами (эноксапарином и варфарином). При этом частота серьезных кровотечений, от отсутствия которых зависит безопасность терапии, обычно соответствует частоте аналогичных осложнений при использовании стандартных антикоагулянтов, а для более низких доз ДЭ оказывается даже ниже, чем у стандартного антикоагулянта (*табл. 2*). Единственным исключением являются желудочно-кишечные кровотечения, частота которых хоть и низка, но выше при применении ДЭ, чем для варфарина.

Те же испытания показали, что в результате более широкого, чем у стандартных антикоагулянтов, терапевтического окна, которое имеет ДЭ, а также в результате его более стабильной фармакокинетики, используемая для терапии доза ДЭ может быть одинаковой у большинства пациентов с одинаковой патологией, что отменяет необходимость мониторинга его действия. Такие свойства выгодно отличают ДЭ от традиционных антикоагулянтных препаратов (НФГ, НМГ или ВКА). Однако, несмотря на это, безусловно, существуют ситуации, когда измерение антикоагулянтного эффекта дабигатрана необходимо. Это касается в первую очередь групп пациентов, у которых в силу различных причин требуется коррекция дозы препарата, например, при наличии или постепенном развитии у пациента умеренной почечной недостаточности или при необходимости проведения срочного хирургического вмешательства.

Таблица 2

Клинические исследования эффективности и безопасности применения ДЭ во взрослой популяции [41–52]*

Исследование (№ регистрации, ссылки)	Длительность лечения, суммарное число участников, длительность наблюдения	Режимы введения ДЭ и стандартного антикоагулянта	Показатели, характеризующие эффективность (р для различий относительно стандартного антикоагулянта)	Показатели, характеризующие безопасность (р для различий относительно стандартного антикоагулянта)	Сравнение эффективности и безопасности
RE-MOBILIZE Предупреждения ВТЭ у пациентов после замены коленного сустава (NCT00152971) [41]	Лечение – 12–15 дней n = 1896 Наблюдение – 3 мес.	ДЭ: 150 или 220 мг 1 раз/день, начиная с 1/2 дозы через 6–12 ч после операции. Эноксапарин: 30 мг 2 раза/день, начало – на утро после операции (режим, принятый в США)	Все инциденты ВТЭ и смерть по любой причине: ДЭ _{150x1} 33,7% (219/649) (p<0,001) ДЭ _{3220x1} 31,1% (118/604) (p=0,02) Э _{30x2} 25,3% (163/643)	Массивные кровотечения: ДЭ _{150x1} 0,6% (5/871) ДЭ _{220x1} 0,6% (5/857) Э _{30x2} 1,4% (12/868)	ДЭ (в любой из исследованных доз) уступает эноксапарину (30 мг × 2 раза/день) по эффективности, но подобен ему по безопасности
RE-MODEL Предупреждение ВТЭ у пациентов после замены коленного сустава (NCT00168805) [42]	Лечение – 6–10 дней n = 2076 Наблюдение – 3 мес.	ДЭ: 150 или 220 мг 1 раз/день, начиная с 1/2 дозы через 1–4 ч после операции. Эноксапарин: 40 мг 1 раз/ день, начало – вечером накануне операции (режим, принятый в Европе)	Все инциденты ВТЭ и смерть по любой причине: ДЭ _{150x1} 40,5% (213/526) ДЭ _{220x1} 36,4% (183/503) Э _{40x1} 37,7% (193/512) Достоверных различий нет	Массивные кровотечения: ДЭ _{150x1} 1,3% (9/703) ДЭ _{220x1} 1,5% (10/679) Э _{40x1} 1,3% (9/694) Достоверных различий нет	Обе дозы ДЭ не хуже эноксапа- рина (40 мг × 1 раз/день) по эффективности и безопасности
RE-NOVATE Предупреждение ВТЭ после замены тазобедренного сустава (NCT00168818) [43]	Лечение – 28–35 дней n = 3494 Наблюдение в период лечения	ДЭ: 150 мг или 220 мг 1 раз/день, начиная с 1/2 дозы через 3–4 ч после операции. Эноксапарин: 40 мг 1 раз/день, начало – вече- ром накануне операции	Все инциденты ВТЭ и смерть по любой причине: ДЭ _{150x1} 8,6% (75/874) (p=0,71) ДЭ _{220x1} 6,0% (53/808) (p=0,33) Э _{40x1} 6,7% (60/897) Достоверных различий нет	Массивные кровотечения: ДЭ _{150x1} 1,3% (15/1163) ДЭ _{220x1} 2,0% (23/1146) Э _{40x1} 1,6% (18/1154) Достоверных различий нет	Обе дозы ДЭ не хуже эноксапа- рина (40 мг × 1 раз/день) по эффективности и безопасности
RE-NOVATE II Тромбопрофилактика после первичной замены тазобедренного сустава (NCT00657150) [44]	Лечение – 28–35 дней n = 2055 Наблюдение – 3–5 дней после операции	ДЭ: 220 мг 1 раз/день, начиная с 1/2 дозы через 1–4 ч после операции. Эноксапарин: 40 мг 1 раз/ день, начало – вечером в день перед операцией	Все инциденты ВТЭ и смерть по любой причине: ДЭ _{220x1} 7,7% (61/792) (p = 0,43) Э _{40x1} 8,8% (69/785) Достоверных различий нет	Массивные кровотечения: ДЭ _{220x1} 1,4% (14/1010) Э _{40x1} 1,7% (9/1003) Достоверных различий нет	ДЭ и эноксапарин (40 мг × 1 раз/день) достоверно по эффективности и безопасности
RE-COVER Лечение острой ВТЭ (NCT00291330) [45]	Лечение – 6 мес. после 8–11 дней терапии стандартными препаратами (НФГ, НМГ или фондапари- нукс), n = 2539 Наблюдение – 6 мес.	ДЭ: 150 мг 2 раза/день варфарин: в дозе, отъюстированной до уровня МНО 2–3	Повторные инциденты ВТЭ и связанная с этим смертность в течение 6 мес.: ДЭ _{150x2} 2,4% (30/1274) ВМНО 2–3 2,1% (27/1265) Достоверных различий нет	Массивные кровотечения: ДЭ _{150x2} 1,6% (20/1274) В _{МНО 2-3} 1,9% (24/1265) Достоверных различий нет	ДЭ не уступает варфарину по эффективности и безопасности
RE-COVER II Лечение острой ВТЭ (после 5–11 дней терапии стандарт- ными гепаринами (НФГ и/или НМГ) или фондапаринуксом (NCT00680186) [46]	Лечение – 6 мес n = 2589 Наблюдение – 6 мес и еще 30 дней после лечения	ДЭ: 150 мг 2 раза/день варфарин: в дозе, отъюстированной до уровня МНО 2–3	Повторные инциденты ВТЭ и связанная с этим смертность в течение 6 мес.: ДЭ _{150x2} 2,3% (30/1279) В _{МНО 2-3} 2,2% (28/1289) Достоверных различий нет	Массивные кровотечения: ДЭ _{150x2} 1,2% (15/1279) В _{МНО 2-3} 1,7% (22/1289)	ДЭ имеет подобную эффектив- ность, но лучшую безопасность (сниженную вероятность мас- сивных кровотечений) относи- тельно варфарина при лечении острой ВТЭ
RE-MEDY Вторичная долгосрочная профилактика ВТЭ (после успешного лечения острой ВТЭ в течение 3–12 мес. стандартным антикоагу- лянтам) (NCT00329238) [47]	Лечение – 18 мес. n = 2856 Наблюдение – 36 мес.	ДЭ: 150 мг 2 раза/день варфарин: в дозе, отъюстированной до уровня МНО 2–3	Повторные инциденты ВТЭ и связанная с этим смертность в течение 36 мес.: ДЭ _{150x2} 1,8% (26/1430) (p=0,24) В _{МНО 2-3} 1,3% (18/1426) Достоверных различий нет	Массивные и внутричереп- ные кровотечения (за весь период лечения + 6 дней после последнего введения лекарства): ДЭ _{150x2} 5,6% (80/1430) (p=0,056) В _{МНО 2-3} 10,2% (145/1426)	ДЭ и варфарин имеют подобную эффективность и безопасность при длительной профилактике ВТЭ
RE-SONATE Длительная профилактика повторной симптоматиче- ской ВТЭ (после 6–18 мес. успешного лечения ВКА) (NCT00558259) [47, 48]	Лечение 6 мес. n = 1343 Наблюдение – 6 мес.	ДЭ: 150 мг 2 раза/день Плацебо: 2 раза/день	Инциденты повторной ВТЭ и смертность в период профилактики: ДЭ _{150x2} 0,4% (3/681) (p<0,0001) Плацебо 5,6% (37/662)	Массивные и внутричереп- ные кровотечения в период профилактики (6 мес.): ДЭ _{150x2} 5,3% (36/684) Плацебо 1,8% (12/659)	ДЭ имеет большую эффектив- ность, но меньшую безопас- ность, чем плацебо, при долго- временной профилактике ВТЭ
RE-LY Предупреждение инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий, не связанной с болезнями сердечных клапа- нов (NVAF), и имеющих хотя бы 1 риск-фактор развития инсульта (NCT00262600) [49, 50]	Длительность лечения ~ 2 года (медиана) n = 18113 ДЭ _{110x2} n = 6015 ДЭ _{150x2} n = 6076 Варфарин n = 6022 Наблюдение до 36 мес.	ДЭ: 110 мг 2 раза/день ДЭ: 150 мг 2 раза/день Варфарин: в дозе, отъюстированной до уровня МНО 2–3	Инциденты инсульта или системной эмболии: ДЭ _{110x2} 1,54%/год (p<0,0001) ДЭ _{150x2} 1,11%/год (p<0,0001) В _{МНО 2-3} 1,71%/год	Массивные кровотечения: ДЭ _{110x2} 2,87%/год; (p=0,003) ДЭ _{150x2} 3,32%/год; (p=0,32) В _{МНО 2-3} 3,57%/год Желудочно-кишечные кровотечения: ДЭ _{110x2} 1,12%/год (p=0,43) ДЭ _{150x2} 1,51%/год (p<0,001) В _{МНО 2-3} 1,02%/год	ДЭ _{150x2} был более эффективным, а ДЭ _{110x2} не уступал варфарину по эффективности. Обе дозы ДЭ снижали частоту массивных кровотечений по сравнению с варфарином (для ДЭ _{110x2} – достоверно), однако частота желудочно-кишечных кровоте- чений с ДЭ была выше
RELY-ABLE Расширенное мультицен- тровое исследование срав- нительной эффективности двух доз дабигатрана для долгосрочного лечения пациентов с NVAF (NCT00808067) [51, 52]	Включены пациенты, закон- чившие RE-LY и продолжив- шие прием ДЭ в той же дозе без перерыва еще ~ 2,3 года. Общая длительность лечения в среднем ~ 4,6 года, n = 5851 Наблюдение на протяжении всего срока лечения	ДЭ: 110 мг 2 раза/день ДЭ: 150 мг 2 раза/день	Инциденты инсульта и системной эмболии: ДЭ _{110x2} 1,54%/год ДЭ _{150x2} 1,25%/год (p=0,02) Общая смертность: ДЭ _{110x2} 3,55%/год ДЭ _{150x2} 3,43%/год (p=0,54)	Массивные кровотечения: ДЭ _{110x2} 2,76%/год; ДЭ _{150x2} 3,34%/год (p=0,0008) Внутричерепные кровотечения: ДЭ _{110x2} 0,23%/год; ДЭ _{150x2} 0,32%/год (p=0,11)	Лучшую эффективность по всем показателям имела доза ДЭ _{150x2} . Меньше массивных кровоте- чений наблюдалось при дозе ДЭ _{110x2} , а частота внутричереп- ных кровотечений была низка при любой дозе ДЭ

* НФГ – нефракционированный гепарин; НМГ – низкомолекулярный гепарин; МНО – международное нормализованное отношение; ДЭ – дабигатран этексилат; Э – эноксапарин; В – варфарин; ВТЭ – венозная тромбоземболия. Суммарные события ВТЭ включают все случаи тромбоза глубоких вен (ТГВ) (документированного венографически или симптоматического), а также легочной эмболии (ЛЭ).

Тщательный клинический контроль рекомендован также у пациентов, имеющих сильно сниженную (< 50 кг) или, наоборот, увеличенную массу тела, беременных женщин, пациентов, переключающихся с одного антикоагулянта на другой, пожилых людей, а также у детей разных возрастных групп. В настоящем обзоре мы подробнее остановимся на возможности применения ДЭ в детской популяции.

Возможность применения ДЭ у детей

Частота развития ВТЭ у детей постоянно увеличивается, что связано с увеличением количества хирургических операций (ортопедических или по поводу наследственных сердечных патологий), а также с установкой катетерных линий доступа, которые часто приводят к возникновению катетер-ассоциированного тромбоза [53, 54]. Антикоагулянты, общепринятые в педиатрии, – гепарины и ВКА [55]. Ни один из этих препаратов на сегодняшний день не имеет официального одобрения регулирующих агентств США (*US Food and Drug Administration, FDA*) и Европы (*European Medicines Agency, EMA*), однако врачи вынуждены применять данные препараты по прямому назначению даже в отсутствие строго прописанных инструкций (*off-label*). Практика их применения во многом основана на рекомендациях применения для взрослой популяции пациентов, а также на небольшом количестве опубликованных работ, касающихся выбора необходимых доз препарата, а также результатов его применения у небольшого количества пациентов-детей. Большое значение в принятии решения о режиме антикоагулянтной терапии у детей имеет субъективный опыт врача. Это, как правило, связано с отсутствием крупномасштабных рандомизированных клинических исследований в педиатрической популяции.

Новые оральные антикоагулянты, включая ДЭ, представляются перспективными для применения у детей в основном по двум причинам – это возможность их приема через рот и возможность отказа от постоянного мониторинга эффективности действия антикоагулянта, что снижает потребность во внутривенном доступе.

При этом возникают дополнительные задачи и вопросы, которые надо решить до проведения необходимых клинических испытаний лекарства у детей. Во-первых, это разработка и испытание таких форм препарата, которые можно было бы использовать у новорожденных и детей младшего возраста, неспособных глотать капсулы с лекарством. Для ДЭ такой формой является раствор препарата. Попытки использования размельченного лекарства с полужидкой пищей (например, яблочным пюре) приводят к большим ошибкам в дозировке [56]. Во-вторых, необходимо установить дозы препарата, которые

требуются детям разного возраста для достижения терапевтического эффекта. Чаще всего подбор начинают с доз, используемых во взрослой популяции и отъюстированных с учетом веса ребенка. Однако данные, существующие для различных гепаринов и ВКА, четко показывают, что этого недостаточно [54–56], поскольку система свертывания крови изменяется (развивается) с увеличением возраста ребенка: у новорожденных и детей разного возраста, особенно в первые 6 месяцев жизни, имеются большие различия [57]. Дело не только в том, что концентрации основных факторов и ингибиторов системы свертывания в плазме детей разного возраста не одинаковы [57], но и в том, что фармакокинетические параметры, в частности, скорость абсорбции и/или выведения лекарства, объем его распределения также меняются с возрастом, и эти изменения малоизучены [56, 58]. Кроме того, сопутствующие заболевания, которые чаще других встречаются у детей, отличаются от основных сопутствующих заболеваний взрослых. Все это делает невозможным простой перенос рекомендаций по применению определенных доз лекарственного препарата с взрослой популяции на детей разного возраста с учетом только массы тела ребенка. Для НФГ, НМГ и варфарина показано, что доза препарата у детей младшего возраста должна быть выше, чем у взрослых (в расчете на 1 кг массы тела) [57]. Аналогичная картина наблюдается и для низкомолекулярного ингибитора фактора Ха эдоксана [56]. Это, однако, не означает, что ситуация будет похожей и для дабигатрана или других антикоагулянтов. Таким образом, клинические исследования именно в детской популяции крайне необходимы. Однако они сопряжены с целым рядом хорошо понятных трудностей. Вопросы правильной организации и дизайна клинических исследований у детей, в частности, исследований новых оральных антикоагулянтов, подробно обсуждаются сейчас исследователями [56]. Цель новых подходов – снизить необходимый размер групп при проведении клинических исследований и увеличить скорость набора необходимого количества пациентов.

Увеличение скорости набора пациентов осуществляется в основном за счет одновременного включения в испытания большого количества крупных медицинских центров, имеющих опыт проведения клинических исследований. При этом сильно возрастает роль специальных групп, которые занимаются общей координацией исследований и постоянно знакомят участников исследований с уже полученными промежуточными результатами. Иногда некоторые выводы становятся вполне очевидными уже на промежуточной стадии работы, что может сократить потребность в количестве включенных в исследование пациентов [56].

Очень важным подходом, который может облегчить установление необходимых доз лекарства у детей разного возраста, становится математическое моделирование фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) препарата, основанное на физиологических параметрах, от которых зависят эти процессы, и от свойств исследуемого препарата. Необходимые физиологические параметры, даже если они уже определены для взрослой популяции, должны быть также исследованы у детей разного возраста [58]. Такое, основанное на физиологических характеристиках, ФК/ФД моделирование уже было применено недавно для ривароксабана [59], но пока не описано для дабигатрана. Основное препятствие на пути использования этого подхода – отсутствие достаточного количества специалистов, имеющих необходимую подготовку для работы с такими моделями, а также недостаточно полное знание о величинах необходимых физиологических параметров как у детей разных возрастов, так и у взрослых [58].

Следующий подход – предварительное исследование эффективности определенных концентраций препарата с помощью специальных коагулологических тестов в опытах *in vitro*. В этих работах обычно можно увидеть ФД-эффекты при строго определенных концентрациях препарата в плазме (так как ФК-параметры при исследовании *in vitro* из рассмотрения исключены). Однако это не может служить точным определением необходимых для физиологического эффекта *in vivo* доз препарата, так как в организме, где процессы, определяющие ФК, включены, одинаковая доза препарата будет приводить к различным его концентрациям в плазме у пациентов разного возраста и массы тела. Тем не менее такие работы также очень важны для первоначальной оценки размаха диапазона возможных доз препарата при проведении последующих клинических исследований эффективности и безопасности лекарства.

В 2015 году была опубликована работа [54], в которой проведено исследование *in vitro* антикоагулянтного действия различных концентраций дабигатрана (0, 50, 250 и 450 нг/мл) в пулированной плазме здоровых детей разного возраста. Для оценки антикоагулянтного эффекта дабигатрана авторы использовали пять стандартных методов исследования гемостаза (АЧТВ, ПВ – в форме МНО, ЭВС, ТВ и рТВ свертывания), а также метод определения общего гемостатического потенциала плазмы, который позволяет оценить не только скорость формирования сгустка, но и скорость процессов его лизиса в данном образце плазмы. Для последнего теста в исходную пробу бедной тромбоцитами плазмы добавляли активатор процессов фибринолиза – тканевый активатор плазминогена (3 нМ). Исследовали следующие возрастные группы детей: от 0 до < 1 года; от 1 года

до < 5 лет; от 5 до < 10 лет и от 10 до < 17 лет, а также группу взрослых. Основные выводы данной работы: 1) наиболее подходящий тест для оценки концентрации дабигатрана в плазме – рТВ, что совпадает с выводами, сделанными для взрослой популяции; 2) несмотря на то что абсолютные величины измеряемых АЧТВ, ЭВС и ТВ были несколько больше в плазме у детей, чем у взрослых, изменения этих времен при повышении концентрации дабигатрана *in vitro* были одинаковы у детей всех возрастов, причем этот ответ не отличался от ответа в группе взрослых. Авторы сделали вывод: данные результаты позволяют надеяться на то, что ответ на одинаковую дозу дабигатрана *in vivo* у всех детей будет так же одинаков, как это происходит при применении одинаковых доз дабигатрана во взрослой популяции [54]. Однако, как упомянуто выше, данные исследования не учитывают возрастных изменений в ФК-параметрах у детей разного возраста, а потому не могут правильно определить дозы, необходимые в каждом возрасте для того, чтобы достичь определенной концентрации препарата в плазме. Таким образом, подбор необходимых доз ДЭ должен осуществляться *in vivo* в ходе клинических испытаниях препарата.

Клинические исследования безопасности и переносимости ДЭ у детей

К настоящему моменту в базе данных Американского института здоровья (на сайте *ClinicalTrials.gov*) зарегистрировано только три клинических испытания (фаза II) ДЭ у детей, которые закончены и имеют опубликованные результаты (табл. 3) [60–62]. Все они посвящены изучению безопасности и переносимости препарата ДЭ и проведены на незначительном числе пациентов-детей (разного возраста), которые имели документально подтвержденный диагноз «первичная ВТЭ». Во всех испытаниях указано, что доза препарата была отъюстирована в соответствии с возрастом и массой тела пациента таким образом, чтобы быть эквивалентной взрослой дозе 150 мг/70 кг (0,214 мг/кг). Однако точного описания процесса коррекции дозы в двух испытаниях (у детей в возрасте до < 12 лет [61, 62]) практически не приведено. Несколько подробнее процесс юстировки дозы описан в клиническом испытании с участием подростков (от 12 до < 18 лет) [60]. Здесь каждый пациент получал сначала 1 раз дозу препарата 1,71 мг/кг (~ 80% от взрослой дозы 150 мг у пациента с массой тела 70 кг). После этого доза была скорректирована с учетом измерения рТВ и клинических показаний (которые также не определены) так, чтобы соответствовать полной взрослой дозе 150 мг/70 кг.

Полученные результаты показали, что в выбранной дозе применение ДЭ безопасно (не вызывает кровотечений – как массивных, так и минорных),

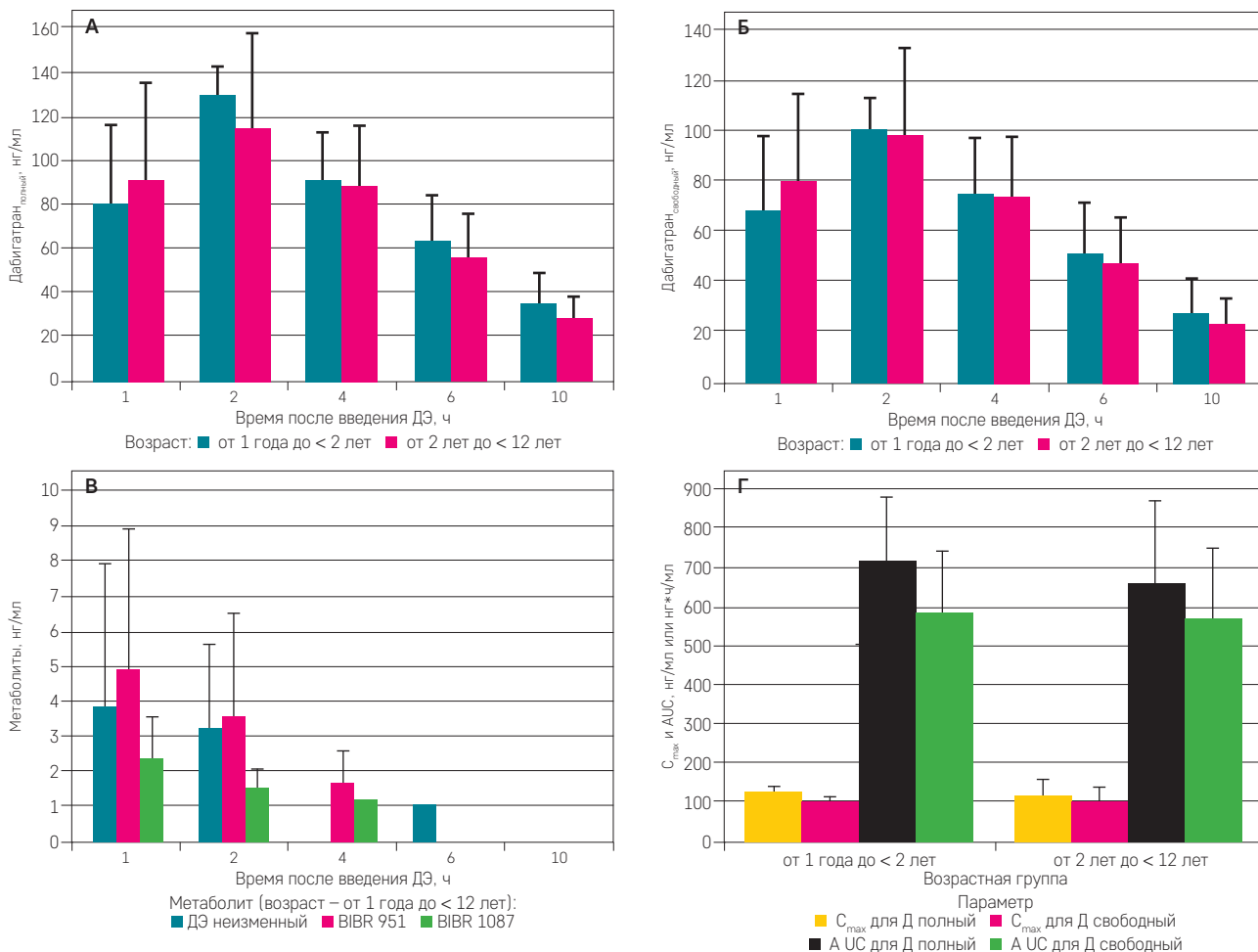
Таблица 3

Результаты клинических исследований безопасности и переносимости ДЭ у детей разного возраста с документально подтвержденной первичной ВТЭ (ДЭ был введен после окончания курса стандартной антикоагулянтной терапии)

NCT00844415 (фаза II) – Безопасность и переносимость ДЭ у подростков от 12 до <18 лет [60]			
Цель: исследовать безопасность и переносимость ДЭ (в капсулах) на малой группе подростков от 12 до < 18 лет			
Доза скорректирована по величинам рТВ и клиническим данным так, чтобы составлять дозу, эквивалентную взрослой, – 150 мг/70 кг: каждый пациент получил сначала одну дозу ДЭ 1,71 мг/кг (~80% дозы 150 мг в расчете на взрослого с массой тела 70 кг), которая затем была отъюстирована	Группа 1 Пациенты, получавшие после корректировки дозу ДЭ 100 мг (2,14 мг/кг) 2 раза в день, 3 дня	Группа 2 Пациенты, получавшие после корректировки дозу ДЭ 125 мг (2,14 мг/кг) 2 раза в день, 3 дня	Группа 3 Пациенты, получавшие после корректировки дозу ДЭ 150 мг (2,14 мг/кг) 2 раза в день, 3 дня
n – число пациентов, закончивших и прервавших (в скобках) испытание	n = 3 (+1) 1 пациент получил только первую дозу 75 мг (1,71 мг/кг)	n = 3	n = 2
Возраст (средний ± SD), лет	15,7 ± 1,3		
Число пациентов с любыми кровотечениями (массивными и минорными) в течение 30 дней после первого введения лекарства	0/9 (0%)		
Число пациентов с отрицательными событиями (ОС) и серьезными отрицательными событиями (СОС) в ходе лечения (до 72 ч после последнего введения) и после лечения (с 4-го до 30-го дня после первого введения препарата)	Всего пациентов: n = 9 В ходе лечения: ОС 2 СОС 0 После лечения: ОС 0 СОС 1		
ОС (не входящие в серьезные), наблюдаемые в ходе лечения (всего 2/9)	Желудочно-кишечные болезни		
	Дискомфорт в животе		1/9 (11,11%)
	Боль в желудке		1/9 (11,11%)
	Желудочно-пищеводный рефлюкс		1/9 (11,11%)
Пациенты с клинически значимыми нарушениями относительно исходных величин в любых лабораторных параметрах, ЭКГ или жизненных признаках (за 3 дня)	0/9 (0%)		
Число клинических исходов (повторная ВТЭ, посттромботический синдром (ПТС), ЛЭ, а также полная и ВТЭ-связанная смертность) за 3 дня	Повторная ВТЭ ПТС Смертность, связанная с ВТЭ Другая смертность Другие клинические исходы	1/9 (11/11%) 0/9 0/9 0/9 0/9	
NCT01083732 (фаза II) – Безопасность и переносимость раствора ДЭ у детей в возрасте от 1 года до < 12 лет [61]			
Цель: исследовать безопасность и переносимость раствора дабигатрана у детей; получить первичные фармакокинетические данные. Раствор ДЭ (6,25 мг/мл) был приготовлен путем растворения содержимого капсул (167,5 мг) в соответствующем растворителе для получения жидкой формы лекарства			
Корректировка дозы ДЭ до дозы, эквивалентной 150 мг/70 кг у взрослого пациента (2,14 мг/кг), была сделана на основании массы тела и возраста пациента (но не описана точно)	Группа 1 (однократная доза раствора ДЭ, возраст от 1 до < 2 лет)	Группа 2 (однократная доза раствора ДЭ, возраст от 2 до < 12 лет)	Группа 3 (многократная доза раствора ДЭ (2 раза/день, 3 дня); возраст от 2 до < 12 лет)
n (всего 18)	6	9	3
Средний возраст в каждой группе (годы ± SD)	1,0 ± 0,0	5,2 ± 2,6	8,3 ± 2,5
Процент пациентов с эпизодами любых кровотечений (за период лечения + 3 дня после последнего введения препарата)	0,0%	0,0%	0,0%
Процент пациентов с любыми отрицательными событиями (за период лечения + 3 дня после последнего введения препарата)	0,0%	0,0%	33,3%
Исследование переносимости вкуса препарата (сразу после введения)	Не исследовано 100,00%	Удовлетворительно 44,44% Очень плохо 33,33% Не исследовано 22,22%	Удовлетворительно 33,33% Плохо 66,67% Не исследовано 0,00%
Процент пациентов с изменениями в лабораторных и клинических параметрах (за период лечения + 3 дня после последнего введения препарата)	0,0%	0,0%	0,0%
Полное исследование переносимости препарата (сразу после введения)	Хорошо 33,33% Удовлетворительно 16,67% Неудовлетворительно 33,33% Плохо 0 Не исследовано 16,67%	11,11% 22,22% 44,44% 22,22% 0%	100% 0% 0% 0% 0%
NCT0223260 (фаза II) – Переносимость, ФК/ФД и безопасность ДЭ в виде перорально вводимого раствора у детей в возрасте < 1 года [62]			
Цель: исследовать безопасность и переносимость раствора ДЭ у детей в возрасте < 1 года; продемонстрировать сравнимые ФК и ФД у этих пациентов и более старших детей и взрослых; подтвердить алгоритм расчета дозы ДЭ для детей в возрасте < 1 года. Доза ДЭ была скорректирована (но не описано, как именно) с учетом возраста и массы тела пациента так, чтобы быть эквивалентной дозе для взрослых пациентов (150 мг/70 кг)			
n – число пациентов	8		
Средний возраст, мес. (среднее ± SD)	2,912 ± 1,694		
Инциденты всех кровотечений в период до 3 дней после введения	0/8 (0,0%)		
Инциденты всех отрицательных событий в период до 3 дней после введения препарата	0/8 (0,0%)		
Переносимость препарата (% пациентов)	Хорошая		75,0%
	Удовлетворительная		12,5%
	Неудовлетворительная		0,0%
	Плохая		12,5%
	Не исследована		0,0%

Рисунок 4

Фармакокинетические параметры ДЭ и его метаболитов у детей в разных возрастных группах (по опубликованным данным клинического испытания NCT01083732 [61]). ДЭ был введен в виде разовой дозы, эквивалентной дозе для взрослых, – 150 мг/70 кг (доза отъюстирована в соответствии с возрастом и массой тела каждого ребенка) пациентам двух возрастных групп: от 1 года до < 2 лет ($n=6$) и от 2 до < 12 лет ($n=9$). Измерены полная концентрация дабигатрана ($D_{\text{полн.}}$) в плазме (А) и концентрация свободного дабигатрана ($D_{\text{своб.}}$) (Б) в каждой возрастной группе, а также концентрации неизмененного ДЭ и его промежуточных метаболитов (BIBR 951 и BIBR 1087) суммарно для обеих групп (В) в разные моменты времени после введения препарата. Кроме того, были определены максимальные концентрации (C_{max}) и площади под ФК-кривыми (AUC) для $D_{\text{полн.}}$ и $D_{\text{своб.}}$ в плазме (Г). Время достижения C_{max} составило 2 ч для любой возрастной группы. Для всех концентраций представлены средние геометрические величины $\pm$ среднегеометрическое SD; для величин AUC представлены среднеарифметические величины $\pm$ SD



препарат достаточно хорошо переносится детьми разных возрастов (количество отрицательных и серьезных отрицательных событий минимально). Единственными зарегистрированными отрицательными событиями были достаточно плохая переносимость вкуса лекарства (особенно у младших детей), а также незначительное количество умеренных болезненных состояний со стороны ЖКТ (см. табл. 3).

Кроме изучения безопасности и переносимости ДЭ, в одном из исследований [59] были измерены также показатели его фармакокинетики в группах детей от 1 года до < 2 лет и от 2 до < 12 лет (рис. 4).

Полученные результаты показали, что при оральном введении раствора ДЭ он быстро превращается в организме в активный дабигатран (время достижения максимальной концентрации дабигатрана в плазме (t_{max}) составляло 2 ч в любой возрастной группе). При этом концентрации оставшегося неизмененным ДЭ и

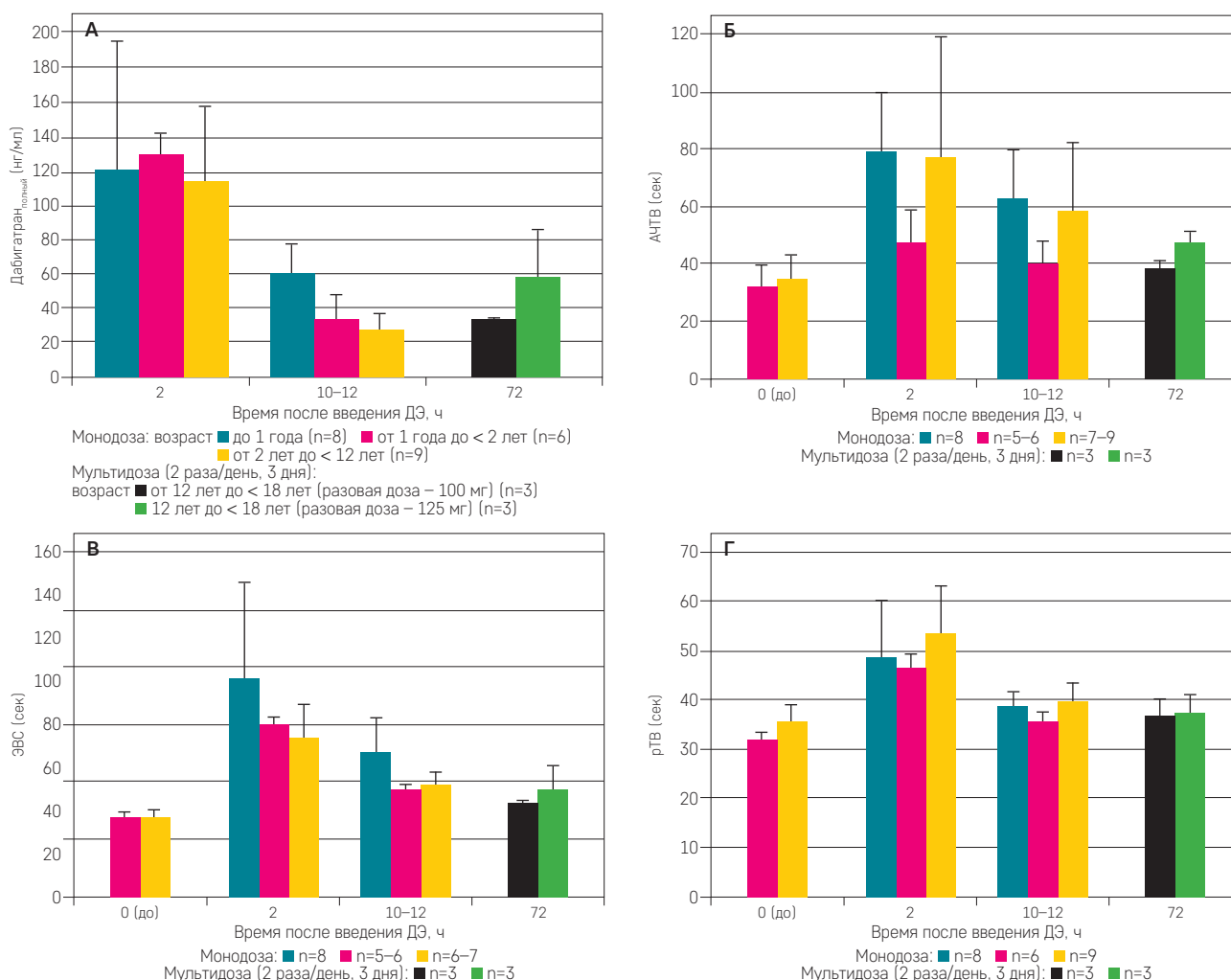
его промежуточных метаболитов составляли не более 2–5% уже через 1 час после введения препарата. Несмотря на то что сами авторы ничего не пишут о достоверности различий каждого из измеренных ФК-параметров в различных возрастных группах, из приведенных результатов видно, что концентрации дабигатрана – полная концентрация в плазме ($D_{\text{полн.}}$) и концентрация свободного дабигатрана ($D_{\text{своб.}}$) – в любое время после введения препарата, а также C_{max} и AUC для $D_{\text{полн.}}$ и $D_{\text{своб.}}$ в двух возрастных группах достоверно не различались.

Во всех трех упомянутых выше клинических исследованиях были измерены также времена свертывания (АЧТВ, ЭВС и рТВ), которые характеризовали ФД-эффекты ДЭ. Сумма полученных результатов представлена на рисунке 5.

Дети младше 12 лет получали одноразовую дозу ДЭ, которая была скорректирована с учетом воз-

Рисунок 5

Время свертывания, измеренное у детей разного возраста в различные моменты времени после введения препарата, и его корреляция с полной концентрацией дабигатрана в плазме. Детям в возрасте < 1 года, от 1 года до < 2 лет и от 2 до < 12 лет была введена одна доза ДЭ, отъюстированная с учетом веса и возраста так, чтобы быть эквивалентной взрослой дозе 150 мг/70 кг. Подростки (от 12 до < 18 лет) получали так же скорректированную дозу 2 раза/день в течение 3 дней. Представлены полная концентрация дабигатрана в плазме (А), АЧТВ (Б), ЭВС (В) и рТВ (Г) до, через 2 и 10–12 ч после введения разовой дозы, а также через 72 ч (для подростков) после введения первой дозы ДЭ. Для концентрации дабигатрана приведена средняя геометрическая величина $\pm$ среднегеометрическое SD. Для времен свертывания представлены среднеарифметические величины $\pm$ SD (построено по опубликованным данным [60–62])



раста и массы тела пациента так, чтобы быть эквивалентной взрослой дозе 150 мг/70 кг. Время свертывания в младших возрастных группах измеряли до, а также через 2 ч и 10–12 ч после введения этой дозы. Подростки (от 12 до < 18 лет) также получали скорректированную дозу (2,14 мг/кг), но многократно (2 раза в день, 3 дня). Измерения в этой группе проводили только через 72 ч после введения первой дозы лекарства. При этом, несмотря на одинаковую удельную дозу препарата, вводимая одноразовая доза у подростков составляла либо 100, либо 125 мг в зависимости от массы тела пациента (на рисунке 5 эти группы представлены раздельно).

Авторы клинических исследований ничего не пишут о достоверности различий, наблюдаемых при измерении параметров, представленных на рисунке 5. Однако исходя из приведенных стандартных отклонений, можно сделать вывод о том, что при небольшом

количестве пациентов в каждой группе разбросы в величинах всех параметров настолько велики, что определить достоверность различий исходя из приведенных графиков не удается.

Выводы

Данные, полученные в клинических исследованиях ДЭ для применения в детской популяции, в силу малого числа включенных в каждое исследование пациентов и больших разбросов в измеряемых величинах не могут служить строгим обоснованием для выбора терапевтически активных доз препарата у детей разного возраста. Фактически во всех законченных клинических исследованиях была изучена только одна доза препарата, эквивалентная взрослой дозе 150 мг/70 кг (при этом процедура коррекции дозы с учетом возраста пациента точно не описана).

Исследования показали, что эта доза достаточно безопасна у детей всех возрастов. Полученные результаты не могут пока подтвердить предположение о возможности использования фиксированной дозы ДЭ у детей разного возраста без мониторинга антикоагулянтной эффективности препарата. Вопрос о том, какие тесты лучше подходят для этой цели, частично был изучен [16], однако поиск оптимальных подходов для мониторинга терапии ДЭ продолжается [32–36], так как точного ответа на этот вопрос пока нет.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 16-14-00224 (для Ф.И. Атауллаханова).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Е.И. Синаурдзе <http://orcid.org/0000-0002-5948-3444>

Т.А. Вуймо <http://orcid.org/0000-0003-3491-1884>

Ф.И. Атауллаханов <http://orcid.org/0000-0003-3403-181X>

Литература

1. Sinauridze E.I., Panteleev M.A., Ataulakhonov F.I. Anticoagulant therapy: basic principles, classic approaches and recent developments. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012; 23 (6): 482–93.
2. Kouides P.A., Fricke W. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005; 3 (2): 335–45.
3. Tadros R., Shakib S. Warfarin – indications, risks and drug interactions. *Aust Fam Physician* 2010; 39 (7): 476–9.
4. Vermeer C. Vitamin K: the effect on health beyond coagulation – an overview. *Food Nutr Res.* 2012 Apr 2 [cited 2017 Feb 9]; 56:1, 5329 (6 p.). doi: 10.3402/fnr.v56i0.5329 Available from: <http://dx.doi.org/10.3402/fnr.v56i0.5329>.
5. Weitz J.I., Eikelboom J.W., Samama M.M. American College of Chest Physicians. New antithrombotic drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2): e120S–51S.
6. Eriksson B.I., Quinlan D.J., Eikelboom J.W. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Annu Rev Med* 2011; 62:41–57.
7. Weitz J.I. Factor Xa or thrombin: is thrombin a better target? *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl. 1): 65–7.
8. Saito H., Matsushita T., Kojima T. Historical perspective and future direction of coagulation research. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (Suppl. 1): 352–63.
9. Stone S.R., Hofsteenge J. Kinetics of the inhibition of thrombin by hirudin. *Biochemistry* 1986; 25(16): 4622–8.
10. Menear K. Direct thrombin inhibitors: current status and future prospects. *Expert Opin Investig Drugs* 1999; 8 (9): 1373–84.
11. Scatena R. Bivalirudin: a new generation antithrombotic drugs. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9 (5): 1119–27.
12. Summary of product characteristics (Revasc). 2007 Jul 9 [cited 2017 Feb 9]; (about 8 p.). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000104/WC500055498.pdf; and Summary of product characteristics (Refludan). 2007 Mar 05 [cited 2017 Feb 9]; (about 19 p.) Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000122/WC500049442.pdf.
13. Schwarz R.P. The preclinical and clinical pharmacology of Novastan (Argatroban). In: Pifarre R., editor. *New Anticoagulants for the Cardiovascular Patient*. Philadelphia, PA, US: Hanley and Belfus Inc.; 1997. p. 231–49.
14. Huel N.H., Nar H., Priepke H., Ries U., Stassen J.-M., Wienen W. Structure-based design of novel potent non-peptide thrombin inhibitors. *J Med Chem* 2002; 45 (9): 1757–66.
15. Blech S., Ebner T., Ludwig-Schwellinger E., Stangier J., Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008; 36 (2): 386–99.
16. Stangier J., Rathgen K., Stähle H., Gansser D., Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64 (3): 292–303.
17. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation* 2011; 123 (13): 1436–50.
18. Wienen W., Stassen J.-M., Priepke H., Ries U.J., Huel N. In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2007; 98 (1): 155–62.
19. Baetz B.E., Spinler S.A. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. *Pharmacotherapy* 2008; 28 (11): 1354–73.
20. Eisert W.G., Huel N., Stangier J., Wienen W., Clemens A., van Ryn J. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30 (10): 1885–9.
21. Lee K., Ansell J.E. Direct thrombin inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72 (4): 581–92.
22. Drug Bank: Dabigatran etexilate. (2010 May 03) [cited 2017 Feb 9]. Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB06695>.
23. Stangier J., Stähle H., Rathgen K., Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2008; 47 (1): 47–59.
24. Trocóniz I.F., Tillmann C., Liesenfeld K.H., Schäfer H.G., Stangier J. Population pharmacokinetic analysis of the new oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate (BIBR 1048) in patients undergoing primary elective total hip replacement.