МЕЖДУНАРОДНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ АССОЦИАЦИИ - ПАРТНЕРЫ НАШЕЙ КЛИНИКИ

МЕДИЦИНСКИЙ БЮЛЛЕТЕНЬ

КЛИНИКА Здоровье

№1 (12) Сентябрь 2017 год

ЛЕВОТИРОКСИН В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ: ПРИНИМАТЬ ИЛИ НЕТ?

LEVOTHYROXINE IN PREGNANCY? STILL NO CLEAR-CUT ANSWERS

ОДОБРЕНО В ПЕЧАТЬ

Согласно результатам нового исследования, опубликованным в журнале «New England Journal of Medicine», лечение субклинического гипотиреоза и гипотироксинемии в период беременности не приводит к значимому улучшению показателей когнитивных функций у родившихся детей по сравнению с результатами анализа при отсутствии лечения.

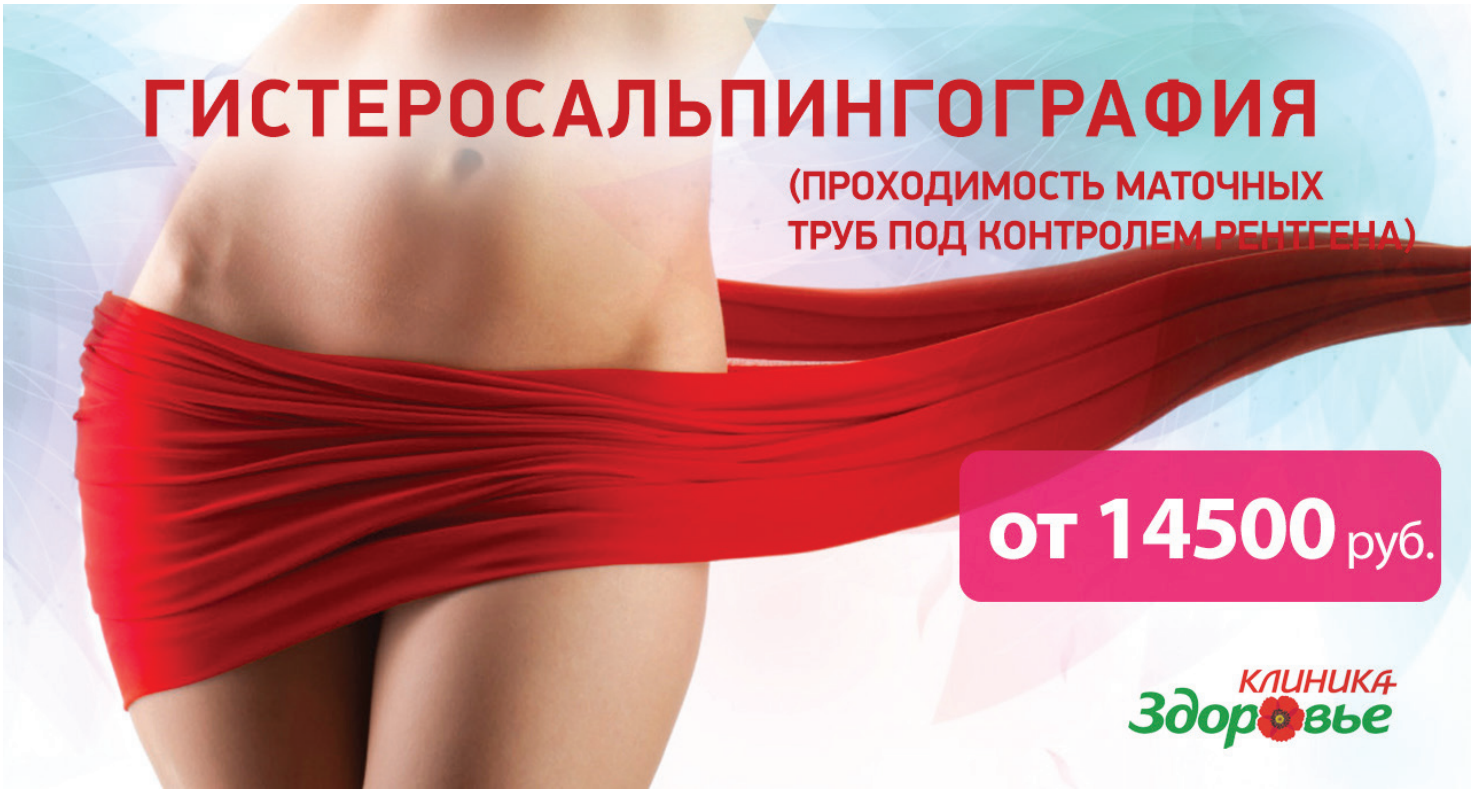
«Исходя из результатов огромного количества тестов, выполненных детьми до достижения пятилетнего возраста, мы не выявили значимого улучшения исходов неврологического развития детей, чьи матери получали тироксин при субклиническом гипотиреозе или гипотироксинемии во время беременности, по сравнению с детьми, матери которых не проходили данную терапию», — рассказал доктор медицинских наук из Юго-западного медицинского центра Техасского университета Брайан Кейси.

Исследование также показало, что лечение левотироксином не оказывает значимого влияния на исходы беременности или неонатальные конечные точки. Поэтому необходимость лечения субклинического гипотиреоза во время беременности остается пока предметом спора.

Позиция Американской коллегии акушеров и гинекологов (ACOG) заключается в том, что в настоящее время нет оснований рекомендовать рутинный скрининг, поскольку не существует клинических исследований, демонстрирующих улучшение исходов при лечении левотироксином.

С другой стороны, Американская тиреоидологическая ассоциация (ATA), признавая, что пока еще не достигнут четкий консенсус в отношении этого вопроса, предлагает практикую-

продолжение на стр. 2



ЛЕВОТИРОКСИН В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ: ПРИНИМАТЬ ИЛИ НЕТ?

LEVOTHYROXINE IN PREGNANCY? STILL NO CLEAR-CUT ANSWERS

продолжение, начало на стр. 1

щим врачам рассматривать вариант лечения субклинического гипотиреоза у беременных.

Раннее лечение может быть полезным и вряд ли навредит

Суть проблемы состоит в том, что в обсервационных исследованиях была выявлена связь субклинического гипотиреоза во время беременности с ее неблагоприятными исходами, в том числе с отслойкой плаценты, преждевременными родами, необходимостью госпитализации новорожденного в отделение интенсивной терапии и значением IQ ниже нормы у ребенка.

Но все предшествующие исследования показали противоречивые результаты по поводу лечения субклинического гипотиреоза, а также улучшения исходов.

Одно из выполненных с тех пор исследований продемонстрировало, к примеру, что лечение субклинического гипотиреоза достоверно снижает риск невынашивания беременности, но только у женщин с более высокими исходными уровнями тиреотропного гормона (ТТГ). Его результаты позволили предположить, что у многих женщин с субклиническим гипотиреозом лечение во время беременности является избыточным.

В статье, сопровождающей последнее исследование доктора Кейси и его коллег, доктор медицинских наук из Медицинской школы Университета Джонса Хопкинса в г. Балтимор, штат Мэриленд, Дэвид Купер, и доктор медицинских наук из Медицинской школы Бостонского университета, штат Массачусетс, Элизабет Пирс сравнили результаты своего исследования с результатами некоторых недавних исследований, в том числе CATS («Контролируемый антенатальный скрининг щитовидной железы», Controlled Antenatal Thyroid Screening). В последнем также не удалось продемонстрировать улучшения акушерских исходов или когнитивных функций у детей после лечения субклинического гипотиреоза во время беременности.

Доктор Купер и доктор Пирс отмечают, что результаты исследования под эгидой доктора Кейси и коллег оказались потому неудачные, что скрининг и лечение субклинического гипотиреоза были возможны во время второго триместра беременности.

Однако большинство женщин в США (свыше 75%) начинают наблюдение у врача в первом триместре, таким образом, раннее лечение может оказаться «подходящим».

«Мы поддерживаем выработанное Американской тиреоидологической ассоциацией (ATA) текущее руководство, учитывая, что при раннем начале лечения низкие дозы левотироксина могут быть полезными, причем это лечение стоит недорого и, скорее всего, не связано с какими-либо рисками», — подытожили доктор Купер и доктор Пирс.

Не существует различий в уровне IQ детей в возрасте 5 лет из группы левотироксина против группы плацебо

В недавно выполненном исследовании доктор Кейси и соавт. проводили скрининг беременных женщин на сроке от 8 до 20 недель гестации на предмет субклинического гипотиреоза (повышенный уровень ТТГ при нормальном уровне свободного тироксина [Т4]) и гипотироксинемии (нормальный ТТГ и низкие уровни свободного Т4). Затем женщины из этих двух диагностических категорий были распределены на два разных исследования: в исследовании субклинического гипотиреоза участвовали 677 пациенток, в исследовании гипотироксинемии — 526, далее женщины были рандомизированы на группы левотироксина и плацебо.

Во время беременности у женщин ежемесячно проверяли со-

ЛЕВОТИРОКСИН В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ: ПРИНИМАТЬ ИЛИ НЕТ?

LEVOTHYROXINE IN PREGNANCY? STILL NO CLEAR-CUT ANSWERS

продолжение, начало на стр. 1-2

стояние функции щитовидной железы и при необходимости корректировали дозы левотироксина. Дети до достижения пятилетнего возраста проходили ежегодное тестирование для оценки их развития и поведения.

В исследовании принимали участие 15 клинических центров в Национальном институте детского здоровья и развития человека имени Юнис Кеннеди Шрайвер.

К концу пятого года наблюдения было обследовано 92% испытуемых. В группе субклинического гипотиреоза целей лечения достигли 93% участниц, а в группе гипотироксинемии — 83%. Медиана времени достижения целевых уровней соответствовала 24-й неделе гестации.

В исследовании субклинического гипотиреоза у детей женщин из группы лечения левотироксином средний показатель IQ через 5 лет равнялся 97 баллам, а у детей из группы плацебо — 94 (P = 0,71). В исследовании гипотироксинемии у детей, чьи матери получали во время беременности левотироксин, медиана IQ составила 94 балла, а у детей из группы плацебо — 91 (P = 0,30).

Между группами левотироксина и плацебо не было выявлено достоверных различий по акушерским и неонатальным исходам. Все оценки поведенческих реакций и внимания у детей из всех групп также соответствовали нормативным значениям. Авторы пришли к выводу, что лечение левотироксином не оказывало влияния ни на одну из изучавшихся конечных точек.

Treating subclinical hypothyroidism and hypothyroxinemia during pregnancy does not significantly improve cognitive outcomes in offspring compared with no treatment, according to a new study published online in the New England Journal of Medicine.

«On the basis of a comprehensive battery of tests through 5 years of age, we did not find significantly better neurodevelopmental outcomes in children whose mothers had received thyroxine treatment for subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia during pregnancy than in children whose mothers did not receive such treatment,» write Brian Casey, MD, of the University of Texas Southwestern Medical Center, and colleagues.

The study also found that receiving levothyroxine did not significantly improve pregnancy or neonatal outcomes.

Whether to treat subclinical hypothyroidism during pregnancy is a matter of debate.

The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) says a recommendation for routine screening is premature due to lack of clinical trials demonstrating improved outcomes with levothyroxine treatment.

On the other hand, the American Thyroid Association (ATA), while acknowledging that no clear consensus yet exists, has said that providers may consider treating subclinical hypothyroidism during pregnancy.

Early Treatment May Be of Benefit, Unlikely to Be Harmful

The crux of the matter is that observational studies have linked subclinical hypothyroidism during pregnancy to adverse outcomes, including placental abruption and preterm birth, as well as admission to the neonatal intensive care unit and lower-than-normal IQ in offspring.

But past trials have produced conflicting evidence regarding treatment of subclinical hypothyroidism and whether this actually improves outcomes.

Results of a recent study, for example, showed that treating subclinical hypothyroidism significantly decreases the risk of pregnancy loss, but only in women with higher levels of thyroid-stimulating hormone (TSH) to start with. The results suggested that some women may be overtreated for subclinical hypothyroidism during pregnancy.

In an editorial accompanying this latest study by Dr Casey and colleagues, David Cooper, MD, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, and Elizabeth Pearce, MD, Boston University School of Medicine,

продолжение на стр. 4

LEVOTHYROXINE IN PREGNANCY? STILL NO CLEAR-CUT ANSWERS

ЛЕВОТИРОКСИН В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ: ПРИНИМАТЬ ИЛИ НЕТ?

окончание, начало на стр. 1-3

Massachusetts, compare their results with those of several past studies, including the Controlled Antenatal Thyroid Screening (CATS) trial. The latter also failed to show a benefit in obstetrical outcomes or cognitive function in offspring after treatment of subclinical hypothyroidism during pregnancy.

Drs Cooper and Pearce point out that the findings by Dr Casey et al indicate that screening and treating subclinical hypothyroidism, «if performed well into the second trimester,» as was the case in this trial, is «unlikely to be beneficial.»

However, most women in the United States — over 75% — have their first prenatal visit during the first trimester, making earlier treatment «feasible.»'

«We continue to endorse the recent guidelines of the American Thyroid Association, since the early initiation of low-dose levothyroxine therapy for subclinical hypothyroidism may be of benefit, is inexpensive, and is unlikely to be harmful,» they conclude.

No Difference in IQ Scores at 5 Years for Levothyroxine vs Placebo

In the new study, Dr Casey and colleagues screened pregnant women between 8 and 20 weeks' gestation for subclinical hypothyroidism (elevated thyrotropin and normal free-thyroxine [T4] levels). They also screened women for hypothyroxinemia (normal thyrotropin and low free-T4 levels). Next, they separated women into separate trials based on whether they had subclinical hypothyroidism (n = 677) or hypothyroxinemia (n = 526) and randomized women in each one to levothyroxine or placebo.

Women received monthly thyroid-function tests and had their doses of levothyroxine adjusted as necessary. Offspring received annual developmental behavioral testing for the first 5 years.

The trials took place at 15 centers in the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network.

At 5 years, the follow-up rate was 92%. Of women who received levothyroxine in the subclinical-hypothyroidism group, 93% met treatment goals, while 83% in the hypothyroxinemia group did. Women reached treatment goals at a median of 24 weeks' gestation.

In the subclinical-hypothyroidism study, children whose mothers received levothyroxine had a median IQ at 5 years of 97, compared with 94 in children whose mothers received placebo (P = 0,71).

In the hypothyroxinemia study, children whose mothers received levothyroxine had a median IQ of 94, compared with 91 in children whose mothers received placebo (P = 0,30).

No significant differences in pregnancy and neonatal outcomes existed between levothyroxine and placebo groups. Behavioral and attention assessments fell within normal limits for all groups. And treatment with levothyroxine did not affect any other pregnancy or neonatal outcomes, the authors conclude.

Author: Veronica Hackethal, MD

Original article:
http://www.medscape.com/viewarticle/876473

НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

NEW GUIDELINES UPDATE MDS ON CHILDHOOD OBESITY MANAGEMENT

Рабочая группа эндокринологического общества наконец выпустила рекомендации по диагностике, лечению и, самое главное, профилактике ожирения у детей и подростков, поскольку слишком долго их не обновляли.

«Ожирение в педиатрической практике остается актуальной международной медицинской проблемой, например, в США примерно 17% детей и подростков имеют данный диагноз, что ставит под угрозу их здоровье во взрослой жизни и долголетие», — поделился с журналом «Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism» доктор медицинских наук Дэннис Стайн из Калифорнийского университета в Дэвисе (Сакраменто). Новые объединенные рекомендации выработаны совместными усилиями Европейского эндокринологического общества и Педиатрического эндокринологического общества.

«С момента выхода предыдущей версии рекомендаций прошло уже восемь лет, за это время база данных PubMed пополнилась дополнительными 1778 публикациями по ожирению у детей и подростков, так что сейчас необходимо извлечь наиболее важную новую информацию», — сказал доктор Стайн.

Обнадеживает новость, что за последние годы в США частота детской заболеваемости ожирением стабилизировалась.

Тем не менее, плохие новости

НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

NEW GUIDELINES UPDATE MDS ON CHILDHOOD OBESITY MANAGEMENT

продолжение, начало на стр. 4

заключаются в том, что экспертам пришлось добавить новое определение «экстремального ожирения», поскольку распространенность таких пациентов продолжает расти.

Теперь считается, что дети старше двух лет имеют экстремальное ожирение, если их индекс массы тела (ИМТ) составляет ≥120% от 95-й процентили или ≥35кг/м², в зависимости от этнической принадлежности.

Ребенок или подросток, чей ИМТ находится в диапазоне от ≥85-й до <95-й процентили для своего возраста и пола, считается имеющим избыточную массу тела, а дети и подростки с ИМТ ≥95-й процентили для своего возраста и пола относятся к имеющим ожирение. Дети младше двух лет считаются имеющими ожирение, если по разработанной Всемирной организацией здравоохранения таблице соответствия длины тела и массы для соответствующего пола их масса для данной длины тела составляет ≥97,7-й процентили.

Оценка коморбидных состояний у детей с ожирением

По мнению экспертов, врачам следует в рутинном порядке обследовать детей и подростков в случае, если индекс массы их тела достигает или превышает 85-ю процентиль, на наличие таких коморбидных состояний, как явный сахарный диабет или преддиабетические состояния, дислипидемия и артериальная гипертензия.

С другой стороны, в новом руководстве не рекомендуется рутинное лабораторное обследование, направленное на выявление редких эндокринных причин педиатрического ожирения, за исключением характерных клинических симптомов, которые трудно не заметить.

Аналогичным образом, обследование для выявления генетических причин ожирения у детей и подростков следует начинать только в тех случаях, когда ожирение появилось в раннем возрасте, имеется семейный анамнез экстремального ожирения или гиперфагия (аномально повышенный аппетит).

Как и в предыдущем руководстве, особое внимание уделяется профилактике ожирения, тем самым подчеркивая, что достичь эффективных и долгосрочных результатов путем изменения образа жизни, когда ожирение уже существует, достаточно сложно.

Краеугольным камнем как в профилактике, так и в лечении, разумеется, является образ жизни.

Стратегия коррекции образа жизни должна быть комплексной и направляться не только на самого ребенка или подростка, но и на его семью, а также на его образовательное и социальное окружение.

Практикующие врачи должны рекомендовать, а также прививать здоровые привычки питания детям и подросткам; многие из таких привычек весьма очевидны: необходимость избегать продуктов питания и напитков с высокой энергетической плотностью, но низким содержанием питательных веществ. Еще пациентам рекомендуется воздерживаться от

постоянных «перекусов», особенно после школы или ужина, а родителям следует вместо этого планировать на это время полноценные приемы пищи.

Также важное значение для контроля массы тела в детском и подростковом возрасте имеет повышение физической активности. Минимальный необходимый уровень физической активности в этих возрастных группах составляет 20 минут (в идеале — час) интенсивной нагрузки не менее 5 дней в неделю.

Менее очевидным аспектом здорового образа жизни является здоровый сон. Родителям стоит ограничивать время, которое ребенок проводит за экраном телевизора, компьютера и с другими электронными устройствами, не более чем 2 часами в сутки (это время не включает в себя выполнение школьных заданий), а также не поощрять другие виды деятельности, выполняемые сидя.

продолжение на стр. 6

НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

NEW GUIDELINES UPDATE MDS ON CHILDHOOD OBESITY MANAGEMENT

продолжение, начало на стр. 4-5

Признавая факт, что ожирение зачастую сопровождается психологическими трудностями, детей и подростков следует обследовать на предмет подобных проблем при малейших подозрениях.

Специалисты, оказывающие помощь детям и подросткам, страдающим ожирением, должны учитывать семейную динамику и стараться выявить любые неадаптивные формы поведения, которые могут влиять на развитие ожирения.

Бариатрическая хирургия — последнее средство борьбы с ожирением

В противовес ранней версии руководства, в настоящий момент эксперты уже не рекомендуют грудное вскармливание в качестве профилактики ожирения, поскольку научные доказательства предыдущих рекомендаций оказались низкого качества.

«Почти все фармакологические препараты для лечения ожирения, за исключением одного, не разрешены к применению до достижения 16-летнего возраста», — предостерегают эксперты.

Однако, если терапевт убедится, что изменение образа жизни не работает, он может назначить пациенту пройти фармакотерапию, разумеется, если у него достаточно опыта в применении данных препаратов.

В настоящее время появилось много информации о преимуществах и рисках бариатрической хирургии у подростков, и в новых рекомендациях описаны различные варианты таких операций. Однако, если рассматривается проведение бариатрической процедуры, выполнять ее следует только достигшим полового созревания подросткам с тяжелыми осложнениями ожирения.

Как подчеркивают эксперты, пациент вместе со своей семьей должны иметь четкую мотивацию, направленную на снижение массы тела, а также осознавать значимость длительных ограничений, ассоциированных с бариатрической хирургией.

«Несмотря на значительное продвижение в исследовании ожирения в детском возрасте за восемь лет с момента выхода предшествующих рекомендаций, необходимы дополнительные исследования в области генетических и биологических факторов, которые повышают риск увеличения массы тела и влияют на реакцию на терапевтические вмешательства», — отметили доктор Стайн и его коллеги.

«Очень важно изучение способов воздействия на системные изменения пищевого окружения и общего уровня подвижности, а также методов поддержания качественных изменений ИМТ».

Clinical-practice guidelines for the assessment, treatment, and perhaps most important, prevention of obesity in childhood and adolescence have been issued by an Endocrine Society–appointed task force, in order to update previous recommendations released a number of years ago.

«Pediatric obesity remains an ongoing serious international health concern, affecting about 17% of US children and adolescents, threatening their adult health and longevity,» Dennis Styne, MD, University of California, Davis, Sacramento, and colleagues write in the new guidelines, published in the March issue of the Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. They were jointly formu-

NEW GUIDELINES UPDATE MDS ON CHILDHOOD OBESITY MANAGEMENT

НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

продолжение, начало на стр. 4-6

lated by the European Society of Endocrinology and the Pediatric Endocrine Society.

«Since the publication of the original guidelines 8 years ago, there have been an additional 1778 references added to PubMed concerning pediatric obesity, [and] we have incorporated the most relevant data from these to update and enhance the original text,» Dr Styne said.

The good news is, as previously reported by Medscape Medical News, rates of childhood obesity in the United States appear to have stabilized in recent years.

The not-so-good news is that task-force members were obliged to add new definitions for «extreme obesity,» a group that unfortunately continues to increase in prevalence.

Children over the age of 2 years are considered to be extremely obese if they have a body mass index (BMI) ≥120% of the 95th percentile or ≥35 kg/m2, depending on ethnicity.

A child or adolescent whose BMI puts them into the ≥85th percentile but under the 95th percentile for age and sex is considered overweight, while those whose BMI puts them into the ≥95th percentile for age and sex are considered obese. Toddlers under 2 years of age are considered obese if their sex-specific weight for recumbent length is ≥97.7th percentile on the World Health Organization charts, task-force members note.

Assess Obese Children for Comorbidities

The task-force members recommend that clinicians routinely evaluate children and adolescents once they reach a BMI at or above the 85th percentile for obesity-related common comorbidities such as prediabetes or overt diabetes, dyslipidemia, and hypertension.

On the other hand, they advise against doing routine lab evaluations in an attempt to identify the few rare endocrine etiologies that give rise to pediatric obesity, unless justified by telltale clinical features.

Similarly, for genetic drivers of childhood and adolescent obesity, genetic testing should be limited to children with early-onset obesity, a family history of extreme obesity, or hyperphagia, an abnormally heightened appetite, they advise.

As was true for earlier guidelines, task-force members place considerable emphasis on the prevention of obesity, arguing that «achieving effective, long-lasting results with lifestyle modification once obesity occurs is difficult.»

The cornerstone to both prevention and treatment of obesity is, of course, lifestyle.

Here, as task-force members detail, the strategy must be multipronged and directed not only at the child or adolescent themselves but at their family and indeed the educational and social context in which they live.

Clinicians, for example, need to prescribe and then support healthy eating habits, most of which are self-evident, including avoidance of calorie-dense, nutrient-poor foods and beverages. Patients should also be discouraged from constant «grazing,» especially after school and supper, and parents encouraged to plan for regular meals instead.

Boosting activity levels is also critical to weight control, and children and adolescents need to engage in a minimum of 20 minutes a day — and ideally 60 minutes — of vigorous physical activity at least 5 days a week.

Less obvious aspects contributing to an overall healthy lifestyle strategy include the promotion of healthy sleep patterns. Parents also should be encouraged to limit their child's screen time (outside of school-based assignments) to no more than 2 hours a day and discourage other digital-based, sedentary behaviors.

And acknowledging the psychological burden that often accompanies obesity, task-force members recommend that children and adolescents be evaluated for the presence of psychosocial problems if such issues are suspected.

And members of the healthcare team should also address family dynamics and attempt to diagnose any maladaptive rearing patterns that may be contributing to a child's obesity.

Bariatric Surgery Should Be Last Resort

In contrast to earlier guidelines, task-force members no longer recommend breastfeeding to prevent obesity, as evidence supporting earlier recommendations to do so was considered to be weak.

And «all but one of the pharmacological agents targeting obesity are not approved until 16 years of age,» task-force members caution.

However, if a physician determines that lifestyle interventions are simply not working, they may invoke pharmacological therapy provided they are experienced in the use of these agents.

продолжение на стр. 8

NEW GUIDELINES UPDATE MDS ON CHILDHOOD OBESITY MANAGEMENT

НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

окончание, начало на стр. 4-7

Finally, evidence has increasingly delineated both the benefits and the risks of bariatric surgery in adolescents, and task-force members detail various surgical options in the new guidelines.

However, if a bariatric procedure is considered, it must be executed only in mature pubertal patients with severe, obesity-related comorbidities.

The patient and their family must also be highly motivated to lose weight and commit to being adherent to the long-term exigencies that accompany any bariatric procedure, the task-force members emphasize.

«Despite a significant increase in research on pediatric obesity since the initial publication of these guidelines 8 years ago, further study is needed of the genetic and biological factors that increase the risk of weight gain and influence the response to therapeutic interventions,» Dr Styne and colleagues observe.

«Particular attention to determining ways to effect systemic changes in food environments and total daily mobility, as well as methods for sustaining healthy BMI changes,» is of paramount importance, they conclude.

Author: Pam Harrison

Original article:
http://www.medscape.com/viewarticle/875376

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДОТА ДАБИГАТРАНА. ИССЛЕДОВАНИЕ RE-VERSE AD

DABIGATRAN-REVERSAL AGENT FAST, EFFECTIVE IN RE-VERSE AD, BUT NOW WHAT?

На научных сессиях 2016 года Американской кардиологической ассоциации (AHA), которые прошли в Новом Орлеане (штат Луизиана, США), были представлены результаты исследования «Антидотное действие идаруцизумаба у пациентов, которые получают активный дабигатран» (Reversal Effects of Idarucizumab in Patients on Active Dabigatran, RE-VERSE AD). Результаты демонстрируют, что действующее вещество, немедленно нейтрализующее антикоагулянтное действие дабигатрана (активного ингредиента препарата Прадакса, производитель Берингер Ингельхайм), достигало необходимого эффекта сразу после его введения и сохранялось в течение двух дней. В исследование было включено почти 500 пациентов, принимающих пероральный прямой ингибитор тромбина дабигатран, на фоне чего у них развилось тяжелое кровотечение или появилась необходимость экстренного оперативного вмешательства.

У пациентов из данной когорты, которые встречались в реальной клинической практике, гемостаз достигался в течение почти 4 часов после введения антидота идаруцизумаба (Праксбайнд, производитель Берингер Ингельхайм), а показатели коагулограммы возвращались к норме практически во всех случаях. Большинство пациентов в течение нескольких дней возвращались к оральной антикоагуляции, как правило, снова используя дабигатран.

«Применение идаруцизумаба немедленно нейтрализует антикоагулянтное действие дабигатрана», — рассказал журналу «Medscape» Чарльз Поллак, главный исследователь анализа RE-VERSE AD из Университета Томаса Джефферсона в Филадельфии (США). Два последовательных болюса позволяют достичь антидотного действия в течение 10 минут и сохранить его в течение 48 часов.

Доктор Поллак представил новые результаты анализа RE-VERSE AD, которые совпадают с более ранними исследованиями меньшего числа пациентов.

Идаруцизумаб был одобрен для применения в прошлом году в США и Европе. В ближайшем будущем ожидается получение разрешения для андексанета альфа (AndexXa, производитель Portola Pharmaceuticals), антидота остальных новых оральных антикоагулянтов, то есть ингибиторов фактора Xa. К ним относятся апиксабан (Эликвис, производитель Bristol-Myers Squibb), эдоксабан (Савайса/Ликсиана, производитель Daiichi Sankyo) и ривароксабан (Ксарелто, производитель Bayer/Janssen Pharmaceuticals).

Применение в реальной практике

По мнению участника обсуждения доктора Кристиана Ти Раффа, результаты исследования RE-VERSE AD «чрезвычайно убедительны». «И что, несомненно, радует — идаруцизумаб безопасен в применении», — добавил доктор.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДОТА ДАБИГАТРАНА. ИССЛЕДОВАНИЕ RE-VERSE AD

DABIGATRAN-REVERSAL AGENT FAST, EFFECTIVE IN RE-VERSE AD, BUT NOW WHAT?

продолжение, начало на стр. 8

«На мой взгляд, он уже зарекомендовал себя как препарат первого выбора для пациентов, у которых могут возникать неотложные ситуации, как в виде кровотечений, так и в виде необходимости ургентных вмешательств в связи с другими жизнеугрожающими состояниями».

Доктор Рафф заявил, что критерии включения в исследование были широкими для пациентов из двух диагностических категорий; «это важно, так как результаты, таким образом, могут быть применимы к реальной клинической практике в целом».

В исследование включались две группы пациентов, отражающих два наиболее вероятных показания для назначения идаруцизумаба: 298 вошли в «группу А» (с неконтролируемыми кровотечениями), а 196 человек — в «группу В», которой требовались экстренные вмешательства и процедуры. Практически у всех участников показанием к назначению оральной антикоагуляции была фибрилляция предсердий. Медиана времени с момента приема последней дозы дабигатрана составила в двух группах 14,2 часа и 18 часов, соответственно. Примерно 62% участников в каждой группе получали препарат в дозе 110 мг два раза в сутки, практически все остальные принимали 150 мг 2 раза в сутки.

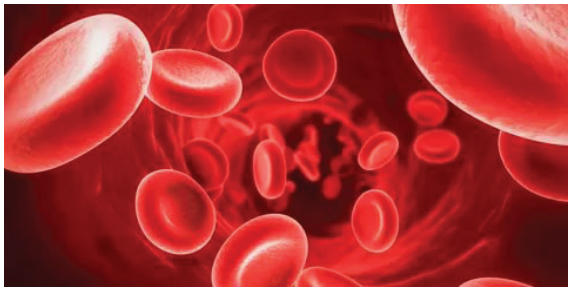
В группе А серьезные кровотечения отмечались в желудочно-кишечном тракте у 135 пациентов, еще у 97 — внутричерепные кровоизлияния, у всех остальных были самые разные локализации источника кровотечения. В группе В показаниями к экстренному вмешательству были: у 45 пациентов — острый живот, у 30 — переломы костей, у 20 — инфекции и у 10 — необходимость имплантации электрокардиостимулятора.

Каким образом его применять в клинической практике?

В отношении идаруцизумаба остаются нерешенные вопросы, и главный из них — каким именно пациентам с кровотечениями или необходимостью хирургического вмешательства на фоне дабигатрана действительно нужен антидот.

«Я считаю, он оказывает значительную пользу, [но] я уверен, необходимо получить больше опыта для его применения в клинической практике в ближайшем будущем», — рассказал врач неотложной медицинской помощи доктор Грэм Ничол из Вашингтонского университета в Сиэтле, не принимавший участие в исследовании.

«Суть проблемы заключается в дороговизне препарата, однако я бы все же применял его у пациентов с обширными травмами или внутричерепными кровоизлияниями. Мы наблюдаем все больше пациентов, которые переходят от варфарина к оральным антикоагулянтам».



Доктор Гордон Томазелли из Университета Джонса Хопкинса в г. Балтимор пояснил: «Когда речь идет о хирургическом лечении для остановки кровотечения, полагаю, проблема находится в самом васкулярном пространстве. В результате этого возникает повод для применения антидота».

Доктор Томазелли рассказал журналу «Medscape», что имплантация искусственного водителя ритма, которая входила в число показаний к идаруцизумабу в исследовании RE-VERSE AD, в повседневной практике нередко проводится на фоне полной антикоагуляции, и это не вызывает значительных проблем.

«Серьезную опасность представляют внутричерепные кровоизлияния. Не имеет значения, как быстро антидотное действие достигнет своего максимума, если это тяжелое внутричерепное кровоизлияние, то проблема состоит в том, что действие любого другого антидота будет практически одинаковым. Нет времени искать причину — это происходит мгновенно».

Доктор Томазелли уверен, что идаруцизумаб, вероятно, станет препаратом первого выбора для пациентов с кровотечениями или нуждающихся в хирургическом вмешательстве, получающих терапию дабигатраном. «Возни-

продолжение на стр. 10

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДОТА ДАБИГАТРАНА. ИССЛЕДОВАНИЕ RE-VERSE AD

DABIGATRAN-REVERSAL AGENT FAST, EFFECTIVE IN RE-VERSE AD, BUT NOW WHAT?

продолжение, начало на стр. 8-9

кает вопрос: неужели не существует антидота других НПОАК? Появятся в будущем».

Не менее важным является вопрос: «С появлением антидота собираемся ли мы назначать НПОАК менее отобранной популяции пациентов, таким образом увеличивая риск кровотечений у пациентов общей популяции, получающих антикоагулянты, так как существует антидот? Исходя из этого, поводов для применения антидота станет больше».

Доктор Рафф предположил, что, наконец, можно будет назначить антикоагуляцию тем людям (30-40%), которых раньше бы сочли слишком ослабленными для использования этих препаратов.

С другой стороны, по словам доктора, можно устранить антикоагуляцию, и, несомненно, это стоит сделать, однако, при этом мы не рассматриваем случаи нарушения целостности сосудов у пациентов с кровотечениями или другими состояниями здоровья, угрожающими жизни пациентов и требующих неотложной помощи.

Открытое исследование (без контроля плацебо)

Набор пациентов велся в 173 центрах из 39 стран. Включенным пациентам вводилось по 5 г идаруцизумаба, который назначался в виде двух последовательных внутривенных болюсов. После этого пациентов наблюдали в течение 90 дней. Дизайн исследования не предполагал наличия контрольной группы, что было связано с этическими соображениями.

Устранение антикоагуляции оценивалось двумя методами, при этом анализы выполняли в центральной лаборатории. Разведенное тромбиновое время (рТВ) вернулось к нормальным значениям в течение 4 часов у 98,7% пациентов из группы А и у 98,6% пациентов из группы В. Нормализация экаринового времени свертывания крови в течение 4 часов наблюдалась у 81,5% и 83,5%, соответственно. Время до достижения гемостаза, по оценке лечащих врачей, составляло в среднем 3,5 часа и 4,5 часа, соответственно.

Возобновление приема оральных антикоагулянтов после антидота с применением дабигатрана в двух третях случаев было зарегистрировано у 72% пациентов в группе А (медиана времени после введения идаруцизумаба составила 5,3 дня) и у 90% участников в группе В (медиана времени между введением антидота и возобновлением антикоагуляции составила всего 1,2 дня).

Значение показателя подтвержденных тромботических осложнений за 30 дней составило около 4,5%; большинство этих событий произошло в период после введения идаруцизумаба и до возобновления антикоагуляции. Среди них: восемь ишемических инсультов, семь случаев тромбоза глубоких вен, семь инфарктов миокарда, четыре тромбоэмболии лёгочной артерии, четыре случая совместного удара тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии.

Как отметил доктор Поллак, клинические исследования с экспериментальным антидотом ингибиторов фактора Ха андексанетом альфа не включали хирургических пациентов, хотя очень вероятно, что они будут включены в ближайшем будущем.

«Не было никаких аналогов группы «В», — сказал доктор, — так что поначалу этот препарат, скорее всего, будет зарегистрирован без хирургического показания».

Подтвержденные тромботические события после введения идаруцизумаба в исследовании RE-VERSE AD

Конечные точки	Группа А, n = 298 (%)	Группа В, n = 196 (%)
Тромботические события		
30 дней	4,4	4,6
90 дней	6,0	6,6
Смертность		
30 дней	12,3	12,4
90 дней	18,7	18,5

Группа А — неконтролируемые кровотечения
Группа В — неотложная хирургия

DABIGATRAN-REVERSAL AGENT FAST, EFFECTIVE IN RE-VERSE AD, BUT NOW WHAT?

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДОТА ДАБИГАТРАНА. ИССЛЕДОВАНИЕ RE-VERSE AD

продолжение, начало на стр. 8-10

NEW ORLEANS, LA —An agent that reverses the anticoagulation effect of dabigatran (Pradaxa, Boehringer Ingelheim) worked almost right away after infusion, with an effect lasting 2 days, in an analysis including almost 500 patients on the oral direct thrombin inhibitor when they developed severe bleeding or needed urgent surgery.

The patients in the cohort, said to be a broad reflection of «real-world» clinical practice, achieved hemostasis within about 4 hours after administration of the reversal agent, idarucizumab (Praxbind, Boehringer Ingelheim), with normalization of coagulation metrics in virtually every case. And most patients went back on oral anticoagulation within days, usually with dabigatran.

«When you give idarucizumab, literally within seconds you see reversal. It's almost instantaneous,» Dr Charles V Pollack (Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA), principal investigator of the Reversal Effects of Idarucizumab in Patients on Active Dabigatran (RE-VERSE AD) study, told heartwire from Medscape. Two bolus doses are given one after the other, and reversal is fully achieved within about 10 minutes, the effect still evident after 48 hours, he said.

Pollack presented the RE-VERSE AD analysis, an update in nearly all of the trial's patients that was consistent with earlier reports in far fewer of them, here at the American Heart Association 2016 Scientific Sessions.

Idarucizumab was approved in the US and Europe last year; approval of andexanet alfa (AndexXa, Portola Pharmaceuticals), a reversal agent for direct oral anticoagulants (DOACs) other than dabigatran—that is, the factor Xa inhibitors, is expected soon. Those agents include apixaban (Eliquis, Bristol-Myers Squibb), edoxaban (Savaysa/Lixiana, Daiichi Sankyo), and rivaroxaban (Xarelto, Bayer/Janssen Pharmaceuticals).

«Generalizable to Real-World Practice»

The results of RE-VERSE AD «are overwhelmingly convincing,» discussant Dr Christian T Ruff (Brigham and Women's Hospital, Boston, MA) said after Pollack's formal presentation of the study. And idarucizumab «is certainly safe, which is very reassuring,» he said.

«In my opinion, this really places it first line in the management of patients taking dabigatran who present with life-threatening emergencies, either serious bleeding or a patient who is not bleeding who requires urgent procedures or surgeries.»

Ruff said the study's entry criteria were broad within those two categories of patients; «this is important, because I think the results are therefore generalizable to real-world practice, clinical practice in general.»

The trial included two patient groups reflecting the likeliest indications for the agent: 298 in «group A» (with uncontrolled bleeding) and 196 in «group B» (requiring an emergency surgery or procedure). Nearly all had atrial fibrillation as their DOAC indication. The median time since their last dose was 14.2 hours and 18 hours, respectively. About 62% in each group had been on dabigatran at the 110-mg twice-daily dosage, virtually all the rest at 150 mg twice daily.

Serious bleeds in group A were gastrointestinal in 135 cases and intracranial in 97, with a variety of sites making up the rest. The emergent-surgery indication included acute abdomen in 45 patients, bone fracture in 30, infections in 20, and pacemaker implantation in 10.

How It Might Be Used in Practice

Questions remain about what kinds of patients with bleeds or need for emergent surgery with dabigatran on board would actually need to receive a reversal agent for effective management.

«I think it is useful, [but] I think we need a little more experience to know how useful it is in usual clinical practice,» emergency physician Dr Graham Nichol (University of Washington, Seattle), who isn't connected to the study, told heartwire .

«A challenge is that the medication is somewhat expensive, but I would use it in someone with major trauma or with an intracranial bleed,» Nichol said. «We are seeing more of these patients over time as they switch from warfarin to the oral anticoagulants.»

Dr Gordon F Tomaselli (Johns Hopkins University, Baltimore, MD) said, «When there's surgery to correct active bleeding, I guess that's a problem, in a very vascular space. I think that's probably at least a reason to consider using a reversal agent.»

Some of the urgent surgeries the RE-VERSE AD patients underwent «probably do require reversal,» but «we put in pacemakers all the time with people fully anticoagulated, so we don't really need to do that,» Tomaselli, who was not part of the trial, observed for heartwire.

продолжение на стр. 12

DABIGATRAN-REVERSAL AGENT FAST, EFFECTIVE IN RE-VERSE AD, BUT NOW WHAT?

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДОТА ДАБИГАТРАНА. ИССЛЕДОВАНИЕ RE-VERSE AD

окончание, начало на стр.8-11

«The serious clinical problem, in my mind, is intracranial bleeds. I don't care how fast the reversal agent is, if it's a serious intracranial bleed, then the difficulty is I don't think any reversal agent is going to make that much difference. You have very little time to fix that problem.»

Still, Tomaselli said, idarucizumab will likely «be used as first-line treatment for people who are on dabigatran who have bleeds or who need surgery. The question then becomes, the other [DOACs] don't have a reversal agent yet, but will. Are people going to be moved from some of those other agents to dabigatran now, in this interim, now that there's a reversal agent? Maybe.»

More importantly, «Knowing there's a reversal agent, are we going to be using [DOACs] in patients less well selected, therefore increasing the risk of bleeding overall in patients who are on these drugs because there's a reversal agent? That's a practice-pattern change that one could anticipate would occur.»

Ruff predicted that «one of the biggest impacts» of reversal-agent availability will be reassurance. Perhaps, he said, «We can finally tap into those unprotected patients, the 30% to 40% for whom we're not even trying anticoagulation because we think they're too frail.»

On the other hand, he cautioned, «You can remove the anticoagulant from the equation, and certainly there's an imperative to do that, but that doesn't address vessel integrity in a bleeding patient or the substantial comorbid conditions that exist in these patients who present with life-threatening emergencies.»

Open Label and Without Controls

The patients from 173 sites in 39 countries received 5-g idarucizumab in two sequential open-label IV bolus administrations and were followed for 90 days, without a control group, which the investigators said would have been unethical to include.

Reversal of anticoagulation was measured in two ways and evaluated at a core laboratory. The diluted thrombin time (dTT) normalized within 4 hours in 98.7% of patients in group A and 98.6% of patients in group B. Ecarin clotting time normalized within 4 hours in 81.5% and 83.5%, respectively. The time to hemostasis as judged by the clinicians averaged 3.5 hours and 4.5 hours, respectively.

Resumption of oral anticoagulation after the reversal period, using dabigatran in two-thirds of cases, occurred in 72% of group A patients after a median of 5.3 days from receiving the reversal agent; the rate was 90% in the surgical group B after a «remarkable» median of 1.2 days, said Pollack.

The adjudicated 30-day rate of thrombotic events was about 4.5%; most events were in the period after idarucizumab administration and before restart of anticoagulation. They included eight ischemic strokes, seven cases of deep-vein thrombosis (DVT), seven MIs, four pulmonary embolisms (PE), and four cases of both PE and DVT.

Studies of andexanet alfa, the investigational factor Xa inhibitor antidote, have not included presurgical patients, although they are likely to in the future, Pollack observed when interviewed.

«They don't have our equivalent of a group B,» he said, so approval may not at first include the urgent-surgery indication. For the time being at least, «ours is a little more 'one size fits all.'»

Author: Steve Stiles

Original article:
http://www.medscape.com/viewarticle/872024

Adjudicated Thrombotic Events After Idarucizumab in RE-VERSE AD

End points	Group A, n=298 (%)	Group B, n=196 (%)
Thrombotic events		
30 days	4,4	4,6
90 days	6,0	6,6
Mortality		
30 days	12,3	12,4
90 days	18,7	18,5

Group A — uncontrolled bleeding
Group B — Emergency surgery

Учредитель: ООО "Здоровье".
Лицензия ЛО-50-01-006662 от 20.05.2015

Адрес: 141071, Россия,
г. Королёв, пр-т Космонавтов, д.48
Сайт: www.z-clinic.ru

Над номером работали:
Носенкова С.И. (редактура),
Матвеенко Е.П. (перевод), Росляков К.Е. (вёрстка)