DOI: 10.18087/cardio.n951

Вавилова Т. В.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Антикоагулянтная активность прямых ингибиторов фактора Ха свертывания крови как инструмент обеспечения эффективности и безопасности приема препаратов

Ключевые слова: антикоагулянты; ривароксабан; апиксабан; фармакокинетика; фармакодинамика; генерация тромбина

Ссылка для цитирования: Вавилова Т. В. Антикоагулянтная активность прямых ингибиторов фактора Ха свертывания крови как инструмент обеспечения эффективности и безопасности приема препаратов. Кардиология. 2019;59(11S):28–35

Резюме

В тематическом обзоре представлены современные решения при использовании пероральных антикоагулянтов с фокусом на прямые ингибиторы фактора X свертывания. Содержатся сведения о фармакодинамике и фармакокинетике апиксабана и ривароксабана на фоне отличающихся режимов приема препаратов – двукратном и однократном. Показаны исследования динамики концентраций и соответствующий им функциональный ответ, измеренный с помощью интегрального метода – теста генерации тромбина, который широко используется в научно-исследовательских работах для описания гемостатических процессов на основании объективной количественной оценки формирования ключевой сериновой протеазы коагуляционного каскада – тромбина. Прослежена логическая связь между фармакодинамикой антикоагулянтного действия и клиническим представлением об эффективности и безопасности препаратов. В обзоре даны ссылки на современную литературу и актуальные клинические рекомендации.

Vavilova T. V.
Almazov Federal Medical Research Centre, Akkuratova 2, St. Petersburg 197341

Anticoagulant activity of direct factor Xa inhibitors as a tool to ensure the effectiveness and safety of drugs intake

Keywords: anticoagulants; rivaroxaban; apixaban; pharmacokinetics; pharmacodynamics; thrombin generation

For citation: Vavilova T. V. Anticoagulant activity of direct factor Xa inhibitors as a tool to ensure the effectiveness and safety of drugs intake. Kardiologiia. 2019;59(11S):28–35

Summary

The thematic review presents modern solutions using oral anticoagulants with a focus on direct coagulation factor X inhibitors. It contains information about the pharmacodynamics and pharmacokinetics of apixaban and rivaroxaban against the background of different drug intake regimens – twice and once per day. There are shown studies of concentration dynamics and the corresponding functional response, measured using the integral method – the thrombin generation test, which is widely used in scientific research to describe hemostatic processes based on an *objective* quantitative assessment of the thrombin formation – a key coagulation cascade serine protease. The logical relationship between the pharmacodynamics of anticoagulant action and the clinical presentation of the effectiveness and safety of drugs is traced. The review provides links to actual literature and current clinical guidelines.

Information about the corresponding author: Vavilova T. V., e-mail: vtv.lab.spb@gmail.com

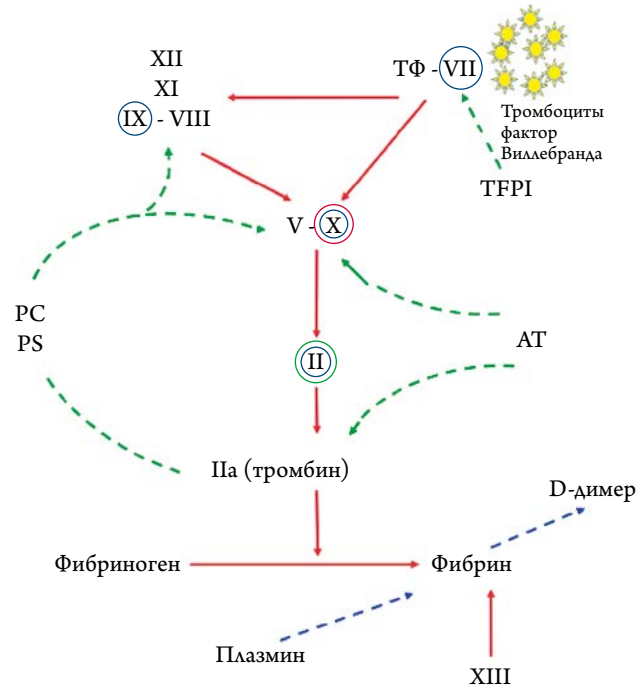
Последнее десятилетие ознаменовалось революционным изменением возможностей антикоагулянтной терапии за счет разработки и внедрения в клиническую практику прямых ингибиторов факторов свертывания крови для перорального приема [1]. Накоплена доказательная база, позволяющая использовать эти лекарственные средства в лечебных и профилактических целях как альтернативу или даже приоритетно относительно антивитамин К препаратов, в частности варфарина [2, 3]. В настоящее время в Российской Федерации разрешены к использованию три препарата из группы прямых ингибиторов факторов свертывания крови для перорального приема: апиксабан, дабигатран и ривароксабан. Апиксабан и ривароксабан точечно и обратимо ингибируют активную форму фактора X (фактор Ха), а дабигатран инактивирует тромбин.

Согласно результатам многочисленных исследований, подтвержденным практикой применения, эти препараты имеют целый ряд преимуществ перед варфарином: использование в фиксированной стандартной или сниженной дозе, отсутствие необходимости постоянного лабораторного мониторинга для подбора дозы, малое количество лекарственных и пищевых взаимодействий, хороший профиль безопасности, особенно в отношении внутричерепных кровоизлияний и больших кровотечений, сопоставимость или даже превышение (дабигатран в дозе 150 мг х 2 раза в сутки, апиксабан) эффективности по сравнению с варфарином в отношении конечной точки, включающей инсульт и системные эмболии, привлекательные фармакокинетические свойства с отсутствием продленного эффекта, то есть большая управляемость.

Клинические ситуации, в которых прямые ингибиторы факторов свертывания занимают приоритетные позиции по сравнению с антивитамин К препаратами: профилактика венозных тромбоэмболических осложнений после больших ортопедических операций, профилактика кардиоэмболического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий (на основании исследований RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE), лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии в остром периоде и профилактика рецидивов на определенном отрезке времени (на основании исследований RE-COVER, EINSTEIN DVT/PE, AMPLIFY).

Преимущества, а также особенности применения, которые были изучены в ходе клинических исследований, и легли в основу инструкций по использованию препаратов и клинических рекомендаций, обеспечиваются их фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, которые представлены в таблице 1 [4–6].

Рисунок 1. Схема плазменных гемостатических реакций и действия пероральных антикоагулянтов



Синие круги – точки влияния варфарина; красный круг –влияние апиксабана и ривароксабана; зеленый круг – влияние дабигатрана. TFPI (tissue pathway inhibitor) – ингибитор пути тканевого фактора; AT – антитромбин; PC – протеин C; PS – протеин S.

Фармакодинамические свойства антикоагулянтных препаратов определяются механизмом их действия, результатом которого является снижение коагуляционного потенциала крови. С этой точки зрения эффект действия варфарина и прямых ингибиторов свертывания существенно различается (рис. 1).

Таблица 1. Характеристика пероральных прямых ингибиторов факторов свертывания*

Показатель	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Белок-мишень	Тромбин	Фактор Ха	Фактор Ха
Кратность приема	2 раза в день	1 раз в день	2 раза в день
Биодоступность	6–7%	80%	50%
Время достижения пиковой концентрации	2–3 часа	2,5–4 часа	3–4 часа
Приблизительный период полувыведения плазмы	12–14 часов, >24 часов, если СКФ <30 мл/мин	5–9 часов (9–13 часов у пожилых)	8–15 часов
Метаболизм/выведение	С помощью транспортера Р-гликопротеина/80% экскреции почками	С помощью цитохрома Р-450 (30%) и транспортера Р-гликопротеина/33% экскреции почками	С помощью цитохрома Р-450 (15%) и транспортера Р-гликопротеина/27% экскреции почками
Лекарственные взаимодействия	С ингибиторами и индукторами Р-гликопротеина	С ингибиторами и индукторами Р-гликопротеина; CYP 3A4-CYP 2J2-ингибиторами	С ингибиторами и индукторами Р-гликопротеина; CYP 3A4-CYP 2J2-ингибиторами
Мониторирование дозы	При необходимости – с помощью теста разведенного тромбинового времени	При необходимости – с помощью теста на анти-Ха активность	При необходимости – с помощью теста на анти-Ха активность

* – приводится по H. Mani, E. Lindhoff-Last, 2014; M. Mookadam et al., 2015) в модификации [7].

Многокомпонентный (опосредованный через блокаду активации витамин К-зависимых факторов свертывания) механизм действия варфарина распространяется на несколько фаз активации коагуляционного каскада, начиная со стартовой активации фактора VII при его выделении из поврежденной сосудистой стенки. Это дает варфарину определенные преимущества в проявлении защитных свойств у самых тяжелых с точки зрения тромботической готовности пациентов, имеющих механические искусственные клапаны сердца. Многоуровневая система гемостаза отвечает на прием варфарина снижением генерации тромбина и уменьшением риска патологического тромбообразования. Именно этот универсальный механизм определяет в итоге клиническую эффективность действия антикоагулянтов.

Прямые ингибиторы факторов свертывания «выстреливают» точечно, адресуя свои ингибиторные свойства одному из факторов свертывания – тромбину (дабигатрана этексилат) или активированному фактору X – фактору Xa (ривароксабан, апиксабан). Эти фармакодинамические свойства позволяют лекарственным препаратам не зависеть от скорости синтеза факторов свертывания (в отличие от действия варфарина), а работать непосредственно с циркулирующими в кровотоке факторами. Причем, эффект действия препаратов зависит от концентрации в плазме, и это позволяет ориентироваться в их исследовании на фармакокинетические свойства, как результат взаимодействия лекарственного препарата и макроорганизма (освобождение из лекарственной формы, всасывание (абсорбция), распределение, метаболизм, экскреция). Количественные характеристики фармакокинетических свойств представлены широко известными параметрами: C_{max} – максимальная концентрация лекарственного средства в плазме (взятие крови осуществляется в момент достижения предполагаемой максимальной концентрации), C_{min} – минимальная остаточная концентрация и C_{trough} (trough, англ. – провал, корыто), которая соответствует равновесной концентрации перед приемом следующей дозы препарата, AUC – площадь под фармакокинетической кривой. Временной промежуток между C_{max} и C_{trough} зависит от кратности приема препарата – один или 2 раза в сутки. Определение концентрации препаратов, прямо ингибирующих факторы свертывания, в рутинной лабораторной практике затруднено.

Учитывая вполне конкретную задачу снижения активности коагуляционных реакций, параллельно с изучением фармакокинетики антикоагулянтных препаратов, крайне важно исследование функционального ответа на их прием, то есть фармакодинамики. Формируемое снижение активности плазменного гемостаза должно быть достаточным для купирования патологического тромбообразования и защиты от рецидивов (эффективность) и не быть чрезмерным, обеспечивая приемлемый профиль безопасности. Пожалуй, соблюдение такого рода баланса является самой трудной задачей антитромботических воздействий.

Таблица 2. Средние сывороточные концентрации апиксабана и их соотношения на 7-й день приема различных доз внутрь

Режим дозирования	C_{max} (нг/мл) Среднее геометрическое (коэффициент вариации, %)	C_{min} (нг/мл) Среднее геометрическое (коэффициент вариации, %)	C_{max}/ C_{min}
2,5 мг х 2 раза в сутки	62,3 (37)	21,0 (17)	3,0
5 мг х 2 раза в сутки	128,5 (10)	49,6 (20)	2,6
10 мг х 1 раз в сутки	201,4 (15)	26,8 (43)	7,5

Функциональная оценка гемостатических реакций таит в себе много сложностей. К сожалению, для этой цели мало пригодны скрининговые тесты (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген). Только 5% генерации тромбина отражается на результатах этих исследований, и они не могут быть использованы для характеристики гиперкоагуляционного состояния и его купирования [8]. В многочисленных исследованиях показано отсутствие прямой линейной зависимости результатов скрининговых тестов от концентрации ингибиторов факторов свертывания. К тому же результат зависит от используемых реагентов. Оценка функционального результата возможна на основании специальных тестов: для ингибиторов фактора Xa – анти-Xa активности, для дабигатрана – теста разведенного тромбинового времени с использованием автоматического коагулометра [9]. Такие исследования не используются для рутинного мониторинга терапии, но целесообразны в экстренных случаях при необходимости неотложной хирургической помощи. Представленные данные еще раз подтверждают сложность и многокомпонентность системы гемостаза, необходимость использования методов интегральной оценки гемостатических реакций у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, и сопоставления их результатов с фармакокинетическими и клиническими данными.

Одним из интегральных тестов оценки коагуляционного каскада является тест генерации тромбина [10], количественные характеристики которого (Lag time – время инициации свертывания, мин; Peak thrombin – пиковое количество тромбина в образце после активации процесса, нмоль/л; ttPeak – время достижения пикового количества, мин и ETP – эндогенный тромбиновый

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(11S).

потенциал, нмоль/л х мин, измеренный как площадь под кривой генерации тромбина) отражают конечный и наиболее функционально значимый результат – снижение генерации тромбина и последующего фибринообразования под действием антикоагулянтов. Использование теста генерации тромбина для характеристики активности процессов свертывания, в том числе у больных, получающих антикоагулянты, является привлекательным, а подчас и приоритетным перед молекулярными маркерами активации – фрагментами 1+2 протромбина, тромбин-антитромбиновым комплексом, D-димером, фактором Виллебранда, фактором VIII и другими.

У здоровых добровольцев, а также в группах пациентов изучены не только клинические исходы, но и характеристики антикоагулянтного эффекта на фоне прямых ингибиторов факторов свертывания крови. Подтверждена бесполезность рутинного использования скрининговых тестов и отсутствие необходимости постоянного лабораторного мониторинга [11].

Показано, что анти-Ха активность плазмы на фоне стартового приема прямых ингибиторов фактора Ха сопоставима с кривой ее нарастания при введении эноксапарина в лечебной дозе и для ривароксабана, и для апиксабана [12, 13]. Эти данные позволили обосновать возможность применения обоих препаратов с самого первого дня лечения тромбоза глубоких вен без инъекционной фазы.

Кратность приема прямых ингибиторов факторов свертывания крови, а также доза выбирались изначально по фармакокинетическим параметрам, а в дальнейшем правильность выбора подтверждалась в клинических исследованиях. Так, для апиксабана получены одинаковые фармакокинетические кривые в случае приема 5 мг и 10 мг, что позволило сделать выбор в пользу дозировки 5 мг с предположительно меньшим геморрагическим риском по сравнению с 10 мг. Кроме того, при приеме апиксабана в дозе 2,5 мг или 5 мг два раза в сутки здоровыми добровольцами наблюдалось меньшее соотношение пиковая/минимальная концентрация, чем при приеме 10 мг 1 раз в сутки [14]. Результаты исследования представлены в таблице 2.

Логично предположить, что более плавное изменение концентрации препарата в течение 24 часов может обеспечивать более стабильный антикоагулянтный эффект, позволяя избегать как чрезмерной гипокоагуляции, чреватой геморрагическими осложнениями, так и «излишней нормализации» в области наименьшей концентрации (так называемая концентрация «trough» – провал, англ.) перед приемом следующей дозы.

Прямое рандомизированное открытое перекрестное сравнение фармакокинетики и анти-Ха активности ривароксабана (20 мг/сутки однократно) и апиксабана (2,5 мг х 2 раза/сутки) было проведено в 2 этапа с переменой принимаемого препарата после 4–5 дневного перерыва для полного выведения первого лекарственного вещества [15]. Несмотря на небольшое количество включенных в исследование добровольцев (n=14), результаты были репрезентативными в связи с хорошо организованным дизайном исследования в соответствии с принципами качественной клинической практики (GCP) и Европейской Директивы для Клинических исследований 2001/20/EC. Результаты исследования показали сопоставимые для обоих препаратов значения суточной экспозиции по уровню AUC0–24 (1094 нг х час/мл для ривароксабана и 935 нг х час/мл для апиксабана), но различия в 3,6 раза соотношений C_{max}/C_{min} (4,7 для двукратного приема апиксабана и 16,9 для однократного приема ривароксабана). Показатели AUC0–24, C_{max} и C_{min} были более стабильными для апиксабана, демонстрируя коэффициент вариации 20–24% против 29–46% для ривароксабана. В соответствии с высказанным ранее предположением, двукратный прием препарата приводил к меньшим колебаниям показателей анти-Ха активности в течение суток. На фоне приема ривароксабана это соотношение было в 3,5 раза больше. В то же время концентрация «trough» и анти-Ха активность апиксабана были выше. Авторы расценили результаты как проявления более стабильной антикоагуляции при использовании двукратного приема апиксабана, оставив окончательное решение о влиянии таких характеристик за результатами клинических наблюдений.

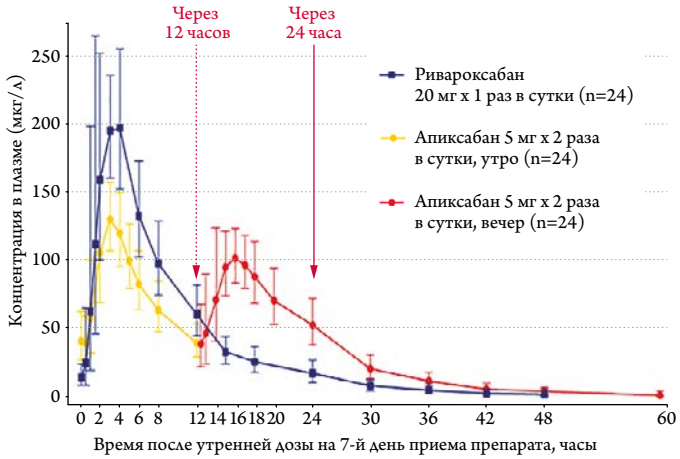
Исследование с похожим дизайном было проведено в 2017 году [16]. Авторы сравнили фармакокинетические и антикоагулянтные эффекты ингибиторов фактора Ха свертывания крови в дозах, принятых для профилактики кардиоэмболического инсульта у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. В открытое перекрестное исследование были включены 24 добровольца. Критериями исключения были состояния и терапия, влияющие на процессы коагуляции и изучаемые лабораторные тесты: указания на геморрагические состояния в анамнезе, нарушения функции щитовидной железы, клиренс креатинина <90 мл/мин, острые заболевания в последние 4 недели, указания на активное курение, употребление наркотиков или злоупотребление алкоголем. Наблюдение включало 3 периода: 7 дней насыщения ривароксабаном в дозе 20 мг однократно или апиксабаном в дозе 5 мг х 2 раза в сутки, прекращение приема препаратов по меньшей мере на 7 дней (период вымывания) и следующие 7 дней – перекрестная смена лекарственного средства. Лабораторные исследования выполнялись в период стабильного насыщения и после прекращения приема лекарства. Измеряли концентрацию ривароксабана в крови в 1-й день (фон включения в исследование)

и на 7-е сутки – перед приемом таблетки (through концентрация), через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 15, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 60 и 72 часа после последней принятой дозы; концентрацию апиксабана – в 1-й день (фон включения в исследование) и 7-е сутки перед приемом утренней дозы (through концентрация), через 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 часов после утренней дозы и через 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 18, 24, 30, 36, 48 и 60 часов после последней вечерней дозы. Исследование проводили методом жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (LC–MS/MS). Результаты оценивали по стандартным фармакокинетическим параметрам. В качестве фармакодинамических показателей были выбраны скрининговые тесты коагулограммы – протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время; анти-Ха активность плазмы и тест генерации тромбина. Результаты исследований были представлены по основным параметрам в виде средней геометрической и сопровождались данными о коэффициенте вариации.

Результаты измерения фармакокинетических параметров подтвердили данные I–II фазы исследований препаратов. Суммарная суточная AUC для ривароксабана и апиксабана существенно не отличались (1830 против 1860 мкг × час/л, p=0,6334) так же, как не отличалась AUC после утреннего и вечернего приема апиксабана (944 против 914 мкг × час/л, p не представлено) с коэффициентом вариации в обоих случаях 19,5–22,6%. C_{max} была выше у лиц, принимавших ривароксабан (p<0,0001), а C_{trough} перед приемом очередной дозы – при приеме апиксабана. В целом ривароксабан демонстрировал большие перепады концентраций – от 227 мкг/л до 14,4 мкг/л (C_{max} и C_{min}), чем апиксабан – 139 мкг/л и 40,5 мкг/л соответственно. То есть распределение действующего вещества в течение суток при соблюдении режима приема у ингибитора фактора Ха апиксабана было более плавным (рис. 2) [16].

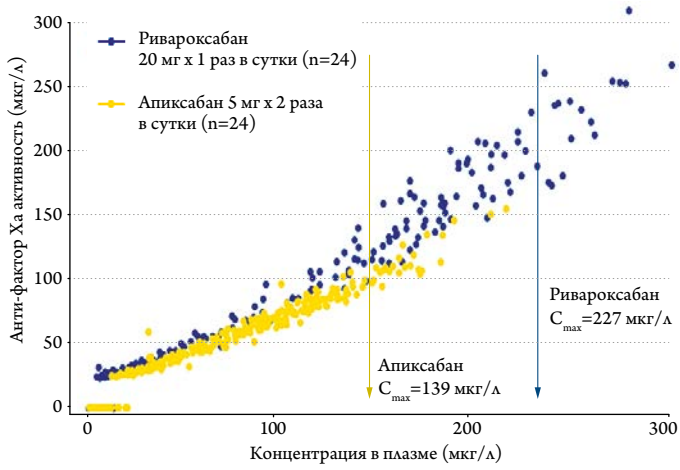
Соотношение концентрации препаратов и анти-Ха активности представлено на корреляционном графике (рис. 3). На графике видно, что в зонах максимальной концентрации (помечено автором) ривароксабан демонстрирует более высокую, но вариабельную анти-Ха активность, что вполне соответствует клинической эффективности препарата. Фармакодинамический параметр анти-Ха активности апиксабана в зоне C_{max} был ниже (84,9 мкг/л против 210 мкг/л для ривароксабана), так же как и AUC ее распределения (1450 мкг х час/л против 1860 мкг х час/л), но дельта между AUC распределения анти-Ха активности в первые 12 часов (AUC0-12) и во второй половине дня (AUC12-24) для апиксабана составила всего 21 мкг х час/л, в то время как для ривароксабана – 833 мкг х час/л. Этот эффект стабильности

Рисунок 2. Фармакокинетическая кривая концентрации прямых ингибиторов фактора Ха ривароксабана и апиксабана в течение 60 часов после последнего дня терапии



Стрелками отмечены уровни концентраций, соответствующие 12 и 24 часам последнего дня терапии (по R. Kreutz с соавт., 2017 в модификации).

Рисунок 3. Корреляционные связи анти-Ха активности от концентрации в плазме крови прямых ингибиторов фактора Ха ривароксабана и апиксабана

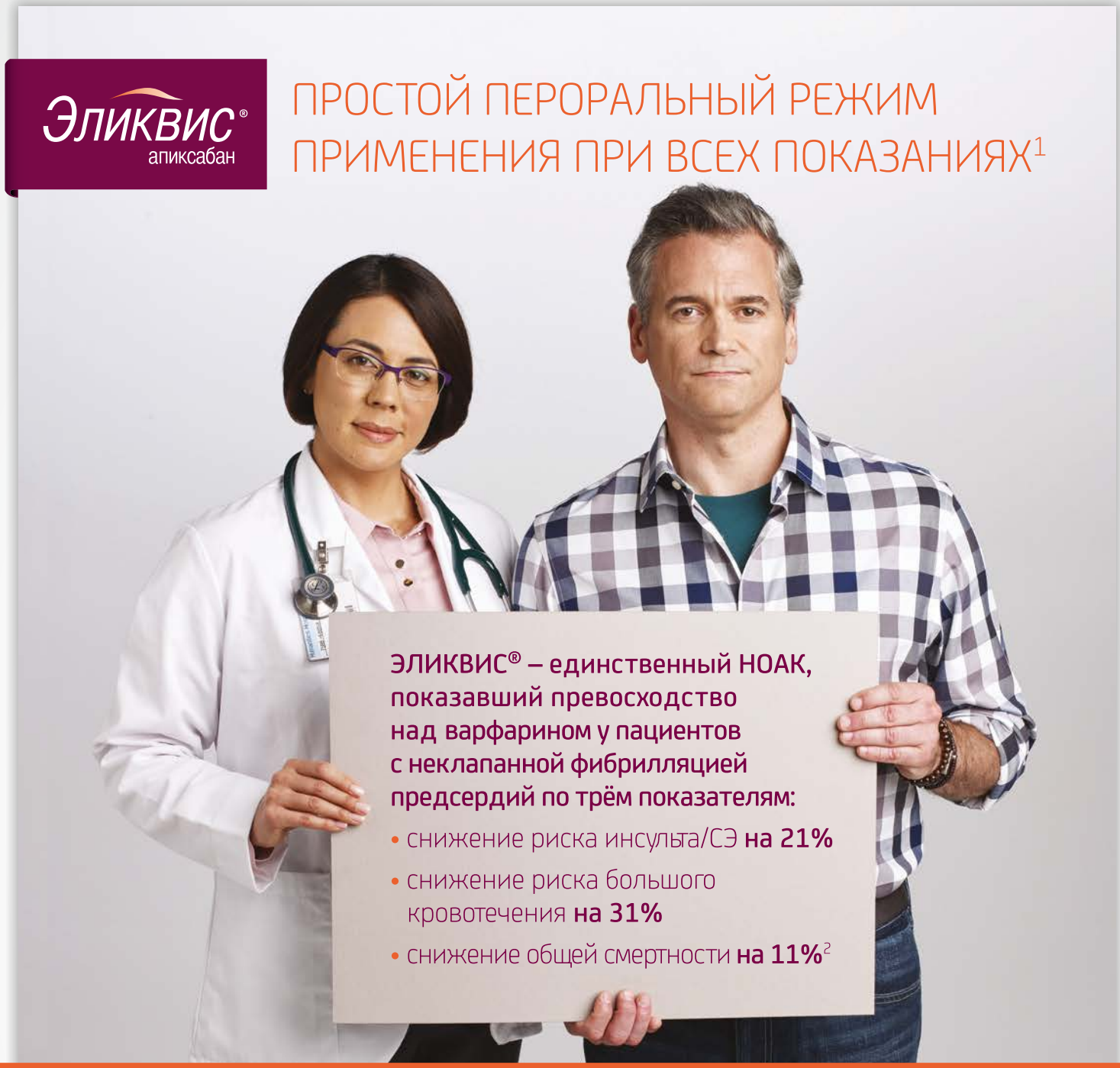


Стрелками отмечены уровни концентраций, соответствующие средним геометрическим значениям C_{max} для каждого препарата (по R. Kreutz et al., 2017 в модификации).

полностью повторил результаты суточной динамики концентрации препаратов.

Результаты измерения теста генерации тромбина как характеристики функционального ответа на прием препаратов представлены авторами в виде сопоставления с базовыми значениями и наглядно демонстрируются на графиках (рис. 4).

Основной показатель ETP полностью повторяет динамику изменения концентрации в 24-часовом интервале сопоставления: резкое подавление генерации тромбина ривароксабаном с максимумом, соответствующим фармакокинетическим характеристикам, и плавное двух-



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®

Торговое название: Эликвис®. **МНН:** апиксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** одна таблетка содержит 2.5 мг или 5 мг апиксабана. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; – Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; – Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Частыми нежелательными реакциями были кровотечение различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови ≥1,5 мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение, по крайней мере, 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг, по крайней мере, за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. **Регистрационные удостоверения:** ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо знакомиться с полным текстом Инструкции. Дата версии: 31.05.2019.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®. 2. Granger C.B. et al. N J Med. 2011; 365: 981–992.

ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00. www.pfizer.ru

Реклама

Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет – сайте www.pfizermedinfo.ru

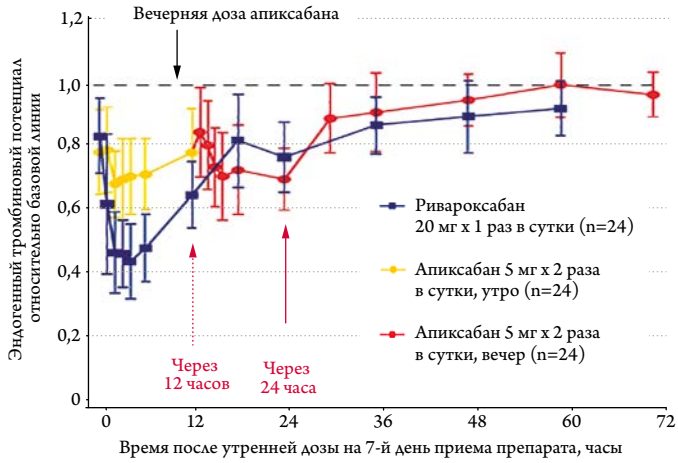
PP-ELI-RUS-0774 19.11.2019

волновое ингибирование апиксабаном, сопоставимое или даже превышающее таковое у ривароксабана в точке 24 часа.

Полученные результаты находят свое отражение в практике использования ингибиторов фактора Ха свертывания крови у разных групп пациентов: эффективность ривароксабана позволяет использовать его у больных с венозными тромбозами с первого дня терапии и предупреждать рецидивы, а также защищать больных с фибрилляцией предсердий от кардиоэмболических событий. Аналогичным эффектом в соответствии с клиническими исследованиями обладает апиксабан; его антикоагулянтного потенциала вполне хватает для решения поставленных клинических задач. Однако выравненная концентрация и фармакодинамические характеристики без резких перепадов и с сохраненным уровнем функционального действия перед приемом очередной дозы (trough зона) позволяет препарату демонстрировать высокие параметры безопасности. Так, в исследовании ARISTOTLE применение апиксабана сопровождалось снижением риска возникновения внутричерепных кровоизлияний на 58% (относительный риск (ОР) 0,42; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,30–0,58; p=0,001), уменьшением частоты возникновения фатального кровотечения, включая геморрагический инсульт (ОР 0,27; 95% ДИ: 0,13–0,53) по сравнению с варфарином [17]. Кроме того, апиксабан демонстрирует и уникальную способность уменьшения частоты возникновения больших желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с варфарином (ОР 0,89; 95% ДИ: 0,70–1,15; p=0,37). В исследовании AMPLIFY апиксабан показал превосходящую безопасность (p<0,0001) со стандартной терапией эноксапарином/варфарином, снижая относительный риск развития «больших кровотечений» на 69% (ОР 0,31; 95% ДИ: 0,17–0,55), а в исследовании AMPLIFY-EXT – отсутствие увеличения риска больших и клинически значимых небольших кровотечений даже в сравнении с плацебо.

Препараты однократного приема в сутки чрезвычайно привлекательны с точки зрения приверженности больного к лечению. Особенно важно это для лиц молодого возраста, ведущих активный образ жизни, или при использовании одновременно нескольких лекарственных средств. Тем не менее рациональный и взвешенный подход позволяет выбрать в каждой конкретной клинической ситуации препарат или режим дозирования препарата, оптимально обеспечивающий соотношение потенциальной пользы и предполагаемого риска его приема. Так, ранний период терапии венозных тромбоэмболических осложнений потребовал более интенсивной антикоагуляции в связи с большим тромботическим риском и наличием клинических данных о рекуррентных тромбозах именно в это время. Основное исследование по лечению венозных тромбозов ривароксабаном EINSTEIN DVT показало клиническую

Рисунок 4. Динамика эндогенного тромбинового потенциала (ETP) в течение 60 часов после последней принятой дозы ривароксабана и апиксабана



Стрелками отмечен уровень ETP, соответствующий 12 и 24 часам последнего дня терапии (по R. Kreutz с соавт., 2017 в модификации).

эффективность за счет более интенсивной антикоагуляции при использовании препарата в режиме дозирования 15 мг х 2 раза в сутки с дальнейшим переходом на однократный прием 20 мг [18]. Также на основании исследования III фазы лечение венозных тромбоэмболических осложнений апиксабаном было оптимальным с повышенной дозировкой препарата в течение 1 недели – 10 мг х 2 раза с последующим переходом на дозу 5 мг х 2 раза [14].

Заключение

Клинические исследования и последующий опыт практического использования прямых ингибиторов факторов свертывания крови, предназначенных для перорального приема, в частности ингибиторов фактора Ха, показал их высокую эффективность для профилактики в ситуациях риска патологического тромбообразования и для лечения тромбозов. Целый ряд фармакологических преимуществ делает препараты привлекательными для приема и тем самым увеличивает приверженность больных к лечению: возможность использования фиксированной дозы, отсутствие необходимости лабораторного контроля, более редкое взаимодействие с другими лекарственными средствами и пищевыми продуктами по сравнению с варфарином. Эти же свойства, а также хороший профиль безопасности обеспечивает и большую уверенность врачей в работе с данной группой лекарственных средств, позволяя не отказываться от их применения, а использовать активно в соответствии с международными и отечественными рекомендациями, что особенно актуально для больных с фибрилляцией предсердий. Проблема безопасности и соотношение эффект/нежелательное осложнение выходят в таком случае на первый план. Понимание основных

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(11S).

антикоагулянтных механизмов, их «визуализация» посредством лабораторных исследований имеют большое значение для правильного использования препаратов. В этом отношении важнейшее значение имеют данные о соотношении концентрации препаратов и их функционального действия на гемостаз, а также суточные колебания этих двух параметров. Снижение эндогенной генерации тромбина характерно для ингибиторов фактора Ха и обеспечивает антитромботический эффект. Ривароксабан достоверно в большей степени «всплеском» купирует генерацию тромбина после приема таблетки с последующим закономерным снижением эффекта в течение суток; апиксабан создает гипокоагуляцию более ровную, а меньшие суточные перепады концентраций и функционального эффекта уверенно обеспечивают безопасность препарата с сохранением клинической эффективности, что позволяет рассматривать его как препарат выбора для пациентов с вероятными геморрагическими проблемами.

Список сокращений

АТ – антитромбин; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ТГТ – тест генерации тромбина; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ETP (endogenous thrombin potential) – эндогенный тромбиновый потенциал; PC (protein C) – протеин С; PS (protein S) – протеин S; TFPI (tissue pathway inhibitor) – ингибитор пути тканевого фактора.

Конфликт интересов.
Статья подготовлена при поддержке компании Пфайзер. Факт поддержки не оказал влияние на мнение автора.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Novikova TN. A new era of anticoagulant therapy in patients with non-valvular arterial fibrillation. Effective Pharmacotherapy. 2013; 33:42–50. [Russian: Новикова Т.Н. Новая эра антикоагулянтной терапии при неклапанной фибрилляции предсердий. Эффективная фармакотерапия. 2013; 33:42-50]
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines on management of atrial fibrillation developedin collaboration with EACTS. Russian Journal of Cardiology. 2017;22(7):7–86. [Russian: Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Российский кардиологический журнал. 2017;22(7):7-86]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86
3. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). European Heart Journal. 2019; ehz405. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405
4. Register of medicines of Russia. Dabigatrani etexilas – description of the substance, instructions, use, contraindications and formula. [Russian: Регистр лекарственных средств России. Дабигатрана этексилат – описание вещества, инструкция, применение, противопоказания и формула] [Internet] Available at: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_5498.htm
5. Register of medicines of Russia. Rivaroxabanum – description of the substance, instructions, use, contraindications and formula. [Russian: Регистр лекарственных средств России. Ривароксабан – описание вещества, инструкция, применение, противопоказания и формула] [Internet] Available at: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_5514.htm
6. Register of medicines of Russia. Apixabanum- description of the substance, instructions, use, contraindications and formula. [Russian: Регистр лекарственных средств России. Апиксабан - описание вещества, инструкция, применение, противопоказания и формула] [Internet] Available at: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6095.htm
7. Mani H, Lindhoff-Last E. New oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life, and cost effectiveness. Drug Design, Development and Therapy. 2014; 8:789–98. DOI: 10.2147/DDDT.S45644
8. Dolgov V.V., Vavilova T.V., Svirin P.V. Laboratory diagnosis of hemostatic disorders. -Tver: Triada;2019. - 400 p. [Russian: Долгов В.В., Вавилова Т.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. – Тверь: Триада, 2019. – 400с]. ISBN 978-5-94789-877-4
9. Douxfils J, Ageno W, Samama C-M, Lessire S, ten Cate H, Verhamme P et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2018;16(2):209–19. DOI: 10.1111/jth.13912
10. Tripodi A. Thrombin Generation Assay and Its Application in the Clinical Laboratory. Clinical Chemistry. 2016;62(5):699–707. DOI: 10.1373/clinchem.2015.248625
11. Hillarp A, Gustafsson KM, Faxälv L, Strandberg K, Baghaei F, Fagerberg Blixter I et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor apixaban on routine coagulation assays and anti-FXa assays. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2014;12(9):1545–53. DOI: 10.1111/jth.12649
12. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Replacement. New England Journal of Medicine. 2010; 363(26): 2487–98. DOI: 10.1056/NEJMoa1006885
13. Kubitza D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2005;78(4):412–21. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.06.011
14. Frost C, Nepal S, Wang J, Schuster A, Byon W, Boyd RA et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects: Apixaban multiple dose safety, PK and PD. British Journal of Clinical Pharmacology. 2013;76(5):776–86. DOI: 10.1111/bcp.12106
15. Frost C, Song Y, Barrett YC, Wang J, Pursley J, Boyd R et al. A randomized direct comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban and rivaroxaban. Clinical Pharmacology: Advances and Applications. 2014; 6:179–87. DOI: 10.2147/CPAA.S61131
16. Kreutz R, Persson PB, Kubitza D, Thelen K, Heitmeier S, Schwers S et al. Dissociation between the pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-daily rivaroxaban and twice-daily apixaban: a randomized crossover study. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2017;15(10):2017–28. DOI: 10.1111/jth.13801
17. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. New England Journal of Medicine. 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
18. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2010;363(26):2499–510. DOI: 10.1056/NEJMoa1007903

Статья поступила 17.11.19 (Received 17.11.19)