

Обзоры

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Тарасов В.В., Чубарев В.Н., Зыкова Е.С., Белослудцев А.С., Мокшанова Е.Г., Сологова С.С., Лебедева С.А., Григоревских Е.М., Зацепилова Т.А., Преферанская Н.Г., Мусина Н.З., Сологова Д.И.

ПРЯМЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ: СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ, ОШИБКИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИДОТОВ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», 119991, г. Москва

♦ Данная обзорная статья посвящена актуализации существующих представлений о фармакологии препаратов из группы прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК). Особое внимание уделено сравнению антикоагуляционных свойств ППОАК с традиционными (непрямыми) антикоагулянтами при различных режимах дозирования, а также изучению лекарственных взаимодействий ППОАК с препаратами из разных фармакологических групп. Широко проанализированы побочные эффекты, связанные с ошибками в применении ППОАК, и приведены рекомендации по их коррекции, включая антидотную терапию. Исходя из этого, представленная статья будет полезна клиницистам для ознакомления с современными медикаментозными стратегиями, основанными на применении препаратов из группы ППОАК, для профилактики и лечения заболеваний, связанных с повышенной свёртывающей способностью крови, а также применению специфических антагонистов ППОАК при их передозировке.

Ключевые слова: обзор; фармакология антикоагулянтов; сравнительная характеристика антикоагулянтов; прямые пероральные антикоагулянты; свёртывающая система крови; режимы дозирования; лекарственные взаимодействия; специфические антагонисты ППОАК.

Для цитирования: Тарасов В.В., Чубарев В.Н., Зыкова Е.С., Белослудцев А.С., Мокшанова Е.Г., Сологова С.С., Лебедева С.А., Григоревских Е.М., Зацепилова Т.А., Преферанская Н.Г., Мусина Н.З., Сологова Д.И. Прямые пероральные антикоагулянты: сравнение эффективности и безопасности, ошибки их применения и использование антидотов. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(2): 127-134. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-2-127-134>

Для корреспонденции: Чубарев Владимир Николаевич, кандидат биологических наук, профессор кафедры фармакологии Института Фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», 119991, Москва, E-mail: tchoubarov@mail.ru

Tarasov V.V., Chubarev V.N., Zyкова E.S., Belosludtsev A.S., Mokshanova E.G., Sologova S.S., Lebedeva S.A., Grigorevskikh E.M., Zatsopilova T.A., Preferanskaya N.G., Musina N.Z., Sologova D.I.

DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS: A COMPARISON OF EFFICACY AND SAFETY, ERRORS IN THEIR APPLICATION, AND THE USAGE OF REVERSAL AGENTS

I.M. Sechenov First State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

♦ This review is devoted to updating the existing knowledge about pharmacology of the drugs from the group of direct oral anticoagulants (DOACs). Special attention is paid to comparison of the anticoagulant properties of DOACs with traditional (indirect) anticoagulants at various dosage regimens and to study drug interactions of DOACs with drugs from different pharmacological groups. Widely analyzed the side effects associated with errors in the application of DOACs and provided recommendations for their correction, including the using of reversal agents therapy. Based on this, the presented article will be useful to clinicians to familiarize themselves with modern medical strategies based on the use of drugs from the DOACs group for the prevention and treatment of diseases associated with increased blood clotting ability and using of DOACs specific antagonists for treatment overdose of DOACs.

Keywords: review; pharmacology of anticoagulants; comparative characteristics of anticoagulants; direct oral anticoagulants; blood coagulation system; dosage regimens; drug interactions; DOACs specific antagonists.

For citation: Tarasov V.V., Chubarev V.N., Zyкова E.S., Belosludtsev A.S., Mokshanova E.G., Sologova S.S., Lebedeva S.A., Grigorevskikh E.M., Zatsopilova T.A., Preferanskaya N.G., Musina N.Z., Sologova D.I. Direct oral anticoagulants: a comparison of efficacy and safety, errors in their application, and the usage of reversal agents. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2019; 25(2): 127-134. (in Russ)
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-2-127-134>

For correspondence: Vladimir N. Chubarev, Ph.D, professor of the Department of Pharmacology «I.M. Sechenov First State Medical University (Sechenov University)», 119991, Moscow, Russian Federation, E-mail: tchoubarov@mail.ru

Information about authors:

Tarasov V.V., <https://orcid.org/0000-0002-9394-7994>
Chubarev V.N., <https://orcid.org/0000-0002-7047-1436>
Zyкова E.S., <https://orcid.org/0000-0003-4622-4934>
Belosludtsev A.S., <https://orcid.org/0000-0001-7173-0236>
Mokshanova E.G., <https://orcid.org/0000-0003-1674-4242>
Sologova S.S., <https://orcid.org/0000-0002-8526-7147>
Lebedeva S.A., <https://orcid.org/0000-0001-8769-1040>
Grigorevskikh E.M., <https://orcid.org/0000-0002-4290-4396>
Zatsopilova T.A., <https://orcid.org/0000-0001-7911-9570>

Preferanskaya N.G., <https://orcid.org/0000-0002-3461-716X>

Musina N.Z., <https://orcid.org/0000-0002-6914-6222>

Sologova D.I., <https://orcid.org/0000-0002-6376-7802>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The review is supported by Russian Academic Excellence Project 5-100.

Received 23.04.19

Accepted 29.04.19

Введение

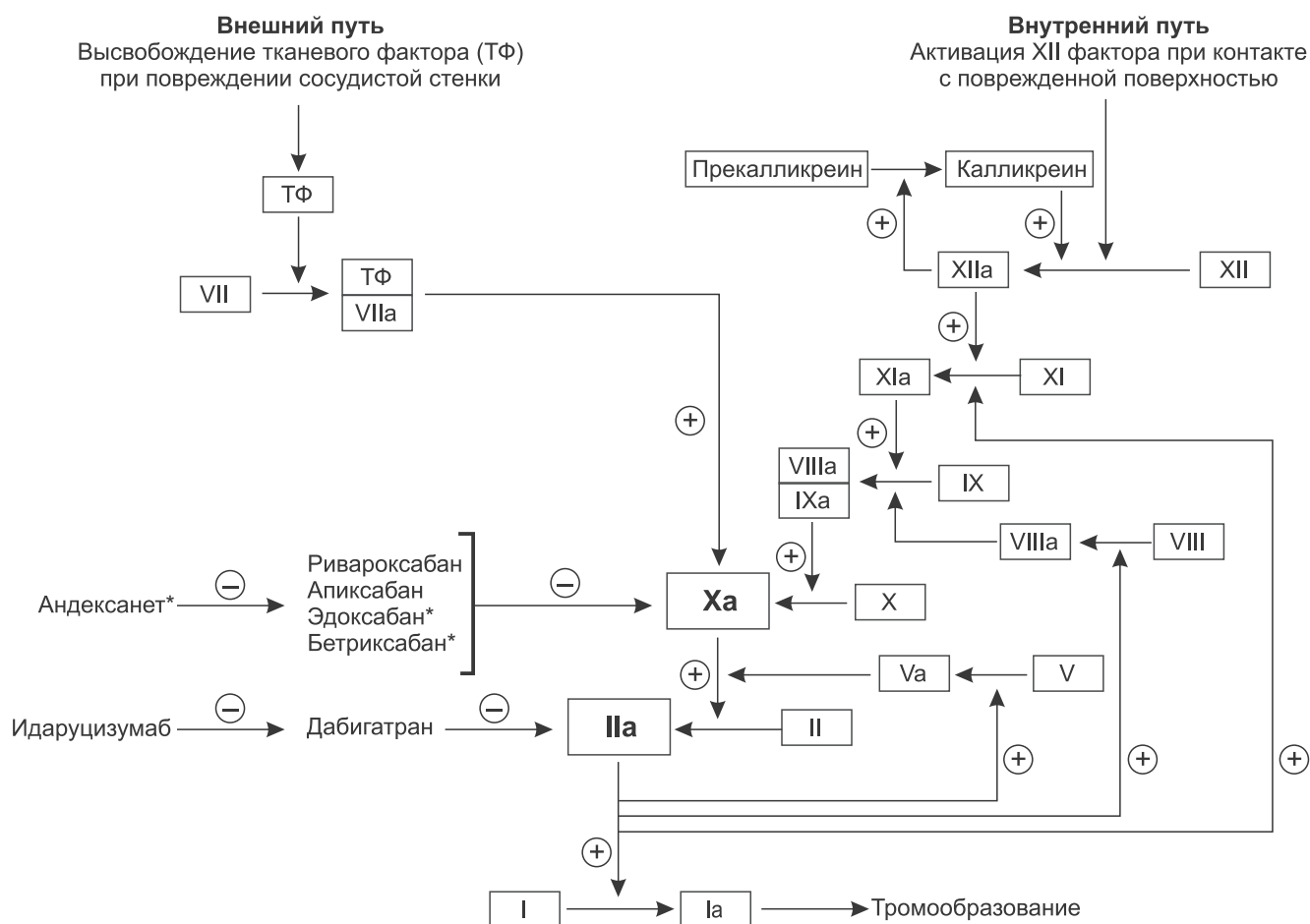
Недостатки антикоагулянтов из группы антагонистов витамина К (АВК) стали причиной разработки ППОАК в качестве альтернативного решения, направленного на специфическое ингибирование ферментов свёртывающей системы крови.

В настоящее время существует 5 одобренных FDA ППОАК: дабигатран – прямой ингибитор фактора IIa (тромбина) и ингибиторы фактора Ха (активированного фактора Стюарта-Прауэра): ривароксабан, аписабан, эдоксабан и бетриксабан (см. рисунок). Новая группа антикоагулянтов выгодно отличается от АВК удобством фиксированного дозирования, более широким терапевтическим индексом и предсказуемыми фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами.

Дабигатран в 2010 году стал первым ППОАК, одобренным FDA в США для клинического применения. Он представляет собой небелковый обратимый конкурентный ингибитор свободных и связанных форм тромбина в каскаде свёртывания крови, в связи с чем тормозит образование Iа фактора – фибрина (см. рисунок).

Дабигатран применяется для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА) у пациентов, прежде уже получавших парентеральный антикоагулянт в течение 5-10 дней; в целях снижения риска инфаркта/инсульта и тромбоэмболических состояний у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НКФП); уменьшения рисков возникновения рецидивов ТГВ и ТЭЛА у пациентов, которые уже проходили антикоагулянтную терапию и для предотвращения ТГВ и ТЭЛА у больных, ранее перенёсших эндопротезирование тазобедренного сустава [1].

Режимы дозирования дабигатрана для профилактики инфаркта/инсульта и системной эмболии у пациентов с НКФП предусматривают назначение его по 150 мг 2 раза в сутки в случае долгосрочной терапии. Для лечения ТГВ и ТЭЛА и профилактики их рецидивов дабигатран назначают по 150 мг 2 раза в сутки или 110 мг 2 раза в сутки при следующих факторах риска: возраст от 75 до 80 лет, умеренная почечная недостаточность, гастрит, эзофагит или ГЭРБ, повышенный риск кровотечения. Для профилактики ВТЭ используют по 110 мг 2 раза



Механизмы действия прямых пероральных антикоагулянтов и их антагонистов.

* – на данный момент не зарегистрированы в РФ.

в сутки в течение 10 дней при операции на бедре и по 110 мг 2 раза в сутки в течение 28-35 дней при операции на колене. При следующих факторах риска: умеренная почечная недостаточность, повышенный риск кровотечения, возраст ≥ 75 лет, дабигатран может использоваться первоначально однократно в дозе 75 мг с последующим увеличением дозы до 75 мг 2 раза в сутки, применяемой в течение 10 дней при операции на колене и 28-35 дней при операции на бедре. При появлении клинически значимых кровотечений лечение должно быть прекращено [2].

В сравнении с варфарином, у пациентов, получающих дабигатран, наблюдается меньшее количество рецидивов после инфарктов/инсультов и после обширного внутричерепного кровоизлияния (ВЧК) или другого кровотечения, а также снижение числа летальных исходов [3].

Дабигатрана этексилат (BIBR-1048), является пролекарством, которое при пероральном приёме превращается путём гидролиза эстеразами плазмы крови и печени в действующую форму – дабигатран. Биодоступность препарата составляет 6,5%, максимальная концентрация достигается через 0,5-2 часа, связывание с белками плазмы крови – 34-35%. Объём распределения находится в области 60-70 л, период полуэлиминации около 12-14 часов. После метаболизма в печени дабигатран выводится преимущественно через почки (80%) [4, 5].

Несмотря на то что дабигатран имеет меньшее число лекарственных несовместимостей по сравнению с АВК, их знание имеет большое значение для клиницистов. Поскольку действующее вещество препарата является субстратом Р-гликопротеиновой (Р-ГП) транспортной системы, то его применение противопоказано с индукторами Р-ГП [4], например рифампицином. С другой стороны, как было показано в ряде исследований, некоторые ингибиторы Р-ГП, включающие кетоконазол, амиодарон, верапамил и хинидин, не влияют на активность дабигатрана. Применение данного препарата следует также избегать у пациентов, принимающих АВК, другие ППОАК [1] или урокиназой.

Ривароксабан был одобрен FDA в 2011 г. Он является прямым ингибитором фактора Ха в каскаде свёртывания крови и подавляет активность протромбиназы. В конечном счёте это приводит к снижению активации тромбина и препятствует образованию тромбов (см. рисунок).

Ривароксабан применяется для лечения ТГВ и ТЭЛА, уменьшения риска возникновения инфаркта/инсульта и системной эмболии у пациентов с НКФП, профилактики ТГВ, которое может привести к ТЭЛА у пациентов с эндопротезированием тазобедренного или коленного сустава [6].

В сравнении с варфарином, ривароксабан приводит к уменьшению частоты возникновения внутричерепных и смертельных кровотечений у пациентов с НКФП [7].

Режим дозирования ривароксабана для профилактики инфаркта/инсульта и системной эмболии у пациентов с НКФП предусматривает назначение по 20 мг 1 раз в сутки. Для лечения ТГВ и ТЭЛА и предотвращения их рецидивов применяют по 15 мг 2 раза в сутки первые 3 недели, затем по 20 мг 1 раз в сутки. При умеренно-тяжёлой почечной недостаточности (CrCl 15-49 мл/мин) производят снижение дозы до 15 мг 1 раз в сутки. Для профилактики ВТЭ при операции на бедре ривароксабан назначают в дозе 10 мг 1 раз в сутки 35 дней и в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней при операции на колене. При появлении клинически значимых кровотечений лечение должно быть прекращено [2].

Изучение фармакокинетики показало, что ривароксабан разрушается путём окисления, катализируемого CYP3A4/5 и CYP2J2. При дозировке 10 мг биодоступность препарата составляет порядка 80-100%, максимальная концентрация достигается через 2-4 часа, связывание с белками плазмы крови – 92-95%. Объём распределения равняется 50 л, а период полуэлиминации находится в пределах 5-13 часов в зависимости от возрастной группы. Препарат выводится почками (35%) [5, 6].

В связи с тем, что ривароксабан является субстратом Р-ГП и белков множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), то на его активность влияют препараты, взаимодействующие с указанными протеинами (рифампицин, фенитоин, дронедазон и кетоконазол). Кроме того, ривароксабан не следует применять в сочетании с АВК, другими ППОАК [6], кобицистатом, индукторами и ингибиторами CYP3A4, геминном, мифепристоном, зверобоем и урокиназой.

Апиксабан – третий ППОАК, который был одобрен FDA в 2012. Он является обратимым селективным ингибитором свободных и связанных форм фактора Ха и подавляет активность фермента протромбиназы (см. рисунок).

Апиксабан применяется для профилактики ТГВ после операции по замене тазобедренного или коленного сустава, снижения риска инфаркта/инсульта, системной эмболии у пациентов с НКФП [8].

Если имеются минимум два фактора риска из представленных: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, сывороточный креатинин $\geq 1,5$ мг/дл, режим дозирования апиксабана для профилактики инфаркта/инсульта и системной эмболии у пациентов с НКФП предусматривает его назначение по 5 мг 2 раза в сутки или по 2,5 мг 2 раза в сутки. Для лечения ТГВ и ТЭЛА назначают по 10 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки, а для предотвращения их рецидивов назначают по 5 мг 2 раза в сутки, затем по 2,5 мг 2 раза в сутки. При операции на бедре для профилактики ВТЭ применяют по 2,5 мг 2 раза в сутки 32-35 дней и по 2,5 мг 2 раза в сутки 10-14 дней при операции на колене. При появлении клинически значимых кровотечений лечение должно быть прекращено [2].

Апиксабан метаболизируется в печени до неактивных метаболитов при участии CYP3A4/3A5/1A2/2C8/2C9/2C19/2J2. Биодоступность препарата составляет около 50%, максимальная концентрация достигается через 3-4 часа, а связывание с белками плазмы крови – 87%. Объём распределения равен 21 л, а период полуэлиминации находится в пределах 8-15 часов. Выводится апиксабан через почки (46,7-56,0%) и кишечник (24,5-28,8%) [9, 10]. Так же, как и в случае с дабигатраном и ривароксабаном, на действие апиксабана влияют препараты-ингибиторы и индукторы, влияющие на Р-ГП и CYP3A4 [11]. Он также является субстратом белков МЛУ [12]. Не следует комбинировать с АВК, другими ППОАК, индукторами CYP3A4, геминном, мифепристоном, зверобоем или урокиназой [8].

Эдоксабан на данный момент не зарегистрирован в РФ. Он был создан на основе DX-9065a, одного из первых парентеральных ингибиторов фактора Ха. Препарат одобрен FDA для клинического применения в 2015 году [13]. Эдоксабан селективно ингибирует фактор свёртывания крови Ха, за счёт чего снижает образование тромбов; он также ингибирует активность протромбиназы и

агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином (см. рисунок) [14].

Эдоксабан применяется для уменьшения рисков инфаркта/инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с НКФП, лечения ТГВ и ТЭЛА [13].

Режим дозирования эдоксабана для профилактики инфаркта/инсульта и системной эмболии у пациентов с НКФП предусматривает назначение 60 мг препарата 1 раз в сутки или 30 мг 1 раз в сутки при следующих факторах риска: умеренная или тяжёлая почечная недостаточность, масса тела ≤ 60 кг, повышенный риск кровотечения. Для лечения ТГВ и ТЭЛА применяют перорально 60 мг эдоксабана 1 раз в сутки после окончания предварительной 5-10-дневной терапии парентеральными антикоагулянтами или 30 мг препарата 1 раз в сутки при следующих факторах риска: умеренная или тяжёлая почечная недостаточность, масса тела ≤ 60 кг, высокая вероятность кровотечения. На данный момент нет достаточного количества данных о профилактике ВТЭ при помощи этого препарата. При появлении клинически значимых кровотечений лечение должно быть прекращено [13].

Наименьшая часть эдоксабана метаболизируется CYP3A4/3A5 путём гидролиза и окисления. Биодоступность препарата составляет около 62%, максимальная концентрация достигается через 1-2 часа, а связывание с белками плазмы крови – 40-59%. Объём распределения эдоксабана – 107 л, а период полуэлиминации находится в пределах 10-14 часов. Выводится с калом и мочой (50%) [5, 14].

Следует избегать одновременного применения эдоксабана с препаратами, влияющими на системы Р-ГП и CYP3A4, поскольку эдоксабан является субстратом для Р-ГП и CYP3A4 как и другие ингибиторы фактора Ха. Его использование также противопоказано при нарушении функции почек и патологических кровотечениях.

Эдоксабан не следует сочетать с АВК, другими ППОАК [14], геминном, мифепристоном, рифампицином или урокиназой.

Бетриксабан на данный момент не зарегистрирован в РФ и является новейшим ППОАК. Он одобрен FDA в июне 2017 [15]. Препарат подавляет свободный фактор Ха и активность протромбиназы, приводя к сокращению

образования тромбина, а также не влияет на агрегацию тромбоцитов и не требует наличия кофактора (анти-тромбина III) (см. рисунок).

Бетриксабан является первым антикоагулянтом, одобренным для долгосрочной профилактики ВТЭ у взрослых пациентов с острой клинической картиной, подверженных риску тромбоэмболических осложнений [15]. Данный препарат характеризуется низким почечным клиренсом и минимальным метаболизмом в печени, из-за чего может быть более удобным для применения у пациентов с функциональной недостаточностью этих органов [16].

Режимы дозирования бетриксабана предусматривают назначение начальной разовой дозы 160 мг с последующим переходом на поддерживающую дозу 80 мг 1 раз в сутки. Рекомендуемая продолжительность лечения составляет от 35 до 42 дней. Для пациентов с тяжёлой почечной недостаточностью (CrCl 15-29 мл/мин) начальная однократная доза бетриксабана – 80 мг, а затем 40 мг 1 раз в сутки [15, 16].

Бетриксабан минимально метаболизируется посредством гидролиза (CYP-независимый) до двух метаболитов. Биодоступность около 34%, максимальная концентрация достигается через 3-4 часа, а связывание с белками плазмы крови – 60%. Объём распределения составляет 32 л, а период полуэлиминации находится в пределах 19-27 часов. Элиминируется в первую очередь с калом и частично с мочой (11%) [4, 15, 16].

Как и в случае с другими ингибиторами Ха фактора, одновременное применение бетриксабана с ингибиторами Р-ГП противопоказано. Он также несовместим с приёмом АВК, другими ППОАК [16], геминном, мифепристоном или урокиназой.

В таблице приведена сравнительная характеристика основных фармакологических свойств различных ППОАК и варфарина, включая механизм действия и фармакокинетические показатели.

Ошибки в применении ППОАК

При индивидуальном подборе дозы ППОАК для конкретного пациента следует учитывать его физиологическое состояние и другие факторы (возраст, масса тела,

Сравнительная характеристика фармакологических свойств ППОАК и варфарина

Механизм действия	Варфарин Ингибитор синтеза II, VII, IX и X факторов	Дабигатран Ингибитор IIa фактора	Ривароксабан Ингибитор Ха фактора	Апиксабан Ингибитор Ха фактора	Эдоксабан Ингибитор Ха фактора	Бетриксабан Ингибитор Ха фактора
Пролекарство	Нет	Дабигатрана этексилат	Нет	Нет	Нет	Нет
Биодоступность	~100%	~ 6,5%	80-100%	50%	62%	~ 34%
Время достижения максимальной концентрации, ч	1-9	0,5-2	2-4	3-4	1-2	3-4
Связывание с белками плазмы	97%	34-35%	92-95%	87%	40-59%	~ 60%
Объём распределения, л	10	60-70	50	21	107	32
Метаболизм	CYP2C9/3A4/ 2C1/1A2	Глюкурониро- вание	CYP3A4/2J2	CYP3A4/3A5/ 1A2/2C8/2C9/ 2C19/2J2	CYP3A4/3A5	CYP- независимый (<1%)
Время полувыведения, ч	36-40	12-14	5-9 (молодые); 11-13 (пожилые)	8-15	10-14	19-27
Выведение с мочой	92%	80%	35%	27%	50%	11%

почечная недостаточность, лекарственные взаимодействия) [17]. Необходимость учёта этих параметров делает назначение ППОАК сложным [18].

Два исследования, проведённые Larock et al. в 2014 г. и Basaran et al. в 2015 г. с целью оценки целесообразности назначения дабигатрана и ривароксабана пациентам с НКФП в условиях клиники, показали, что неправильный выбор препарата и дозировки в соответствии с состоянием пациента являлся наиболее частой ошибкой применения ППОАК [19, 20]. Целесообразность назначения оценивалась по следующим критериям: показания, предпочитаемый препарат [21], условия и практическое удобство применения, лекарственные взаимодействия, учёт анамнеза по наличию сопутствующих заболеваний, повторное применение дозы, а также продолжительность использования согласно рекомендациям МАИ [8]. Рядом исследователей установлено, что ривароксабан и апиксабан наиболее часто назначаются в неверной дозировке [18]. Это может быть связано со спецификой дозирования у пациентов с нарушением функции почек или с лекарственными несовместимостями. Некоторые группы пациентов подвержены риску получения неверной дозы вследствие того, что их врачами не принимались во внимание преклонный возраст, крайние значения веса или гендерные различия (женский пол), и эти врачи ориентировались в основном на расчёт функциональной активности почек по методу Кокрофта-Голта без учёта упомянутых выше факторов риска у конкретных больных [8].

Несмотря на то что развитие побочных клинических эффектов, ассоциированных с ненадлежащим выписыванием ЛС, не было чётко установлено в ряде клинических исследований, в некоторых из них всё-таки выявились риски тромбозов и кровотечений, связанные с неоптимальным назначением [18]. В ретроспективном когортном исследовании из 168 принимающих ППОАК пациентов каждый третий имел рецидивирующую ВТЭ и крупное кровотечение, связанное с неадекватной дозой препарата [9]. В то же время Whitworth et al. установили, что шансы кровотечения удваиваются с каждым неверным применением препарата или неблагоприятным взаимодействием [18]. В целом, увеличение госпитализаций, связанных с осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы, отмечалось у пациентов, которые получали недостаточную дозу, в то время как передозировка чётко коррелировала с увеличением всех причин смертности, связанных с превышением рекомендуемой дозы [22].

Хотя широко распространённые и используемые в практике коагуляционные тесты (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и протромбиновое время (ПТВ)) доступны во всех медицинских учреждениях и просты в исполнении, они не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью, чтобы быть надёжными для мониторинга пациентов, находящихся на терапии ППОАК [23].

По результатам терапевтического контроля может потребоваться корректировка режима дозирования антикоагулянта, в том числе с учётом лекарственной несовместимости с другими препаратами, увеличивающими концентрацию ППОАК, что может увеличить риск кровотечения.

Мониторинг антикоагулянтной терапии является одним из методов предотвращения ошибок. При мониторинге дабигатрана необходимо оценить активированное

частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) или экариновое время свёртывания (ЭВС) [1, 24]. Разбавленное тромбоиновое время (РТВ), которое было установлено для дабигатрана, также может быть применимо, поскольку показывает линейную зависимость концентрации от времени конкретно этого антикоагулянта [24]. Следует отметить, что, несмотря на свою эффективность, РТВ не используется в ежедневной клинической практике из-за сложности выполнения методики [25]. Фармакодинамические эффекты дабигатрана проявляются в пролонгировании времени свёртывания в тестах АЧТВ, ЭВС и РТВ. Международное нормализованное отношение (МНО) не является идеальным методом оценки из-за нечувствительности к антикоагулянтной активности дабигатрана. Для ривароксабана основными лабораторными методами измерения активности являются протромбиновое время (ПТВ) и исследование анти-Ха-активности, причём последний тест предпочтительнее [7]. Однако, в большинстве клинических случаев он не способен дать результат за короткий промежуток времени, что может помешать своевременному принятию решения при тяжёлом для жизни кровотечении или в случае необходимости проведения срочного хирургического вмешательства. Несмотря на то что МНО идеально подходит для мониторинга препаратов АВК, оно не является оптимальным методом для оценки активности ривароксабана из-за его пониженной чувствительности и гипервариабельности. Аналогичным образом, АЧТВ демонстрирует нелинейную связь с плазменными концентрациями ривароксабана и является нечувствительным и сильно изменчивым, что также делает этот коагуляционный тест непригодным для измерения эффективности ривароксабана [26]. Концентрации апиксабана в плазме крови коррелируют с увеличением показателей ПТВ, АЧТВ и МНО [7]. ПТВ не может быть использовано из-за нелинейной связи с концентрациями апиксабана и гипервариабельности, а АЧТВ и МНО не являются надёжными для мониторинга действия этого ППОАК. Поэтому активность эдоксабана наиболее достоверно может контролироваться с помощью измерения анти-Ха-активности [25]. В настоящее время нет достаточного количества данных, которые бы в полной мере позволяли оценить антикоагулянтную активность бетриксабана, но можно утверждать, что, так как он относится к тому же классу ингибиторов фактора Ха, его действие может оцениваться исследованием анти-Ха-активности.

Специфические антитоды для коррекции побочных эффектов, возникающих при применении ППОАК

При возникновении непредвиденных и опасных для жизни ситуаций во время ППОАК-терапии (тяжёлые кровотечения) следует применять антитоды, которые были разработаны для устранения побочных эффектов ППОАК.

В 2015 г. первым антитодом, одобренным FDA для устранения антикоагулянтного эффекта дабигатрана, стал идаруцизумаб (зарегистрирован в РФ в 2018 году) [27]. Он является неконкурентным ингибитором, который связывается с дабигатраном приблизительно в 350 раз прочнее, чем тромбин (см. рисунок) [28]. Идаруцизумаб представляет собой человеческий фрагмент моноклонального антитела, обладающий высоким сродством и специфичностью связывания как к свободному, так

и к тромбин-связанному дабигатрану, а также к его активному метаболиту, ацилглюкурониду [27]. Высокое сродство препарата обеспечивается гидрофобными взаимодействиями и водородными связями [28]. Образование почти необратимого идаруцизумаб-дабигатранового комплекса нейтрализует действие данного антикоагулянта, который затем подвергается почечной элиминации [29]. Лабораторные и клинические исследования показали, что идаруцизумаб высокоэффективен по отношению к дабигатрану [30].

Исследования *in vitro* показывают, что активность идаруцизумаба не нарушается другими агентами, особенно неспецифическими антидотами ППОАК [27].

Недавно была проведена III фаза клинического исследования (REVERSE-AD) идаруцизумаба, среди двух групп пациентов, принимающих дабигатран [31]. Группа А состояла из 301 пациента с тяжёлым, неконтролируемым кровотечением (внутричерепное, желудочно-кишечное и другие кровотечения), а группа Б состояла из 202 пациентов, нуждавшихся в срочных инвазивных процедурах или хирургических вмешательствах [31, 32]. Когортное исследование в течение 26 месяцев (с июня 2014 г. по июль 2016 г.) проводилось на 503 пациентах (средний возраст 78 лет). Всем пациентам проводили две быстрых внутривенных инфузии по 5 г идаруцизумаба с перерывом в 15 минут между введениями, оценивали степень снижения активности дабигатрана и затем проводили наблюдение через 90 дней. Для оценки реакции пациентов на терапию идаруцизумабом были использованы 45 проб на ЭВС и РТВ, которые являются подходящими методами антикоагуляционного мониторинга активности дабигатрана. Лечение идаруцизумабом приводило к немедленному и полному устранению эффектов дабигатрана, при этом более 98% пациентов достигли медианы в 100% [31, 32].

Тромботические осложнения возникли у 24 из 503 пациентов в течение 30 дней лечения идаруцизумабом (14 в группе А и 10 в группе Б (4,8%)). Как и предполагалось, все пациенты в исследовании подвергались высокому риску развития тромботических осложнений при отсутствии антикоагулянта. В группе А 14 пациентов (4,6%) страдали тромботическими осложнениями, причём у 9 из 14 пациентов эти осложнения развились до возобновления антикоагулянтной терапии [31, 32]. Вероятно, эти осложнения возникли из-за основного заболевания пациентов, а не из-за лечения идаруцизумабом.

Исследователи также сообщают о возникновении нежелательных явлений в течение 5 дней после введения идаруцизумаба у 117 пациентов (23,3%; 66 в группе А и 51 в группе Б) [31, 32]. Среди них психиатрические, сердечно-сосудистые, лёгочные, цереброваскулярные, почечные и полиорганные, включая делирий, остановку сердца, ишемический инсульт и острое повреждение почек. У большинства пациентов чаще других негативных последствий возникали бред и сердечные приступы [31, 32]. Однако, неизвестно, были ли эти неблагоприятные реакции связаны с применением идаруцизумаба или были вызваны имеющимися у пациентов заболеваниями. Это клиническое исследование показало наличие антител к идаруцизумабу у 28 из 501 пациента (5,6%), что заставляет задуматься о проблеме возникновения гиперчувствительности [31, 32].

Андексанет альфа (андексанет) на данный момент не зарегистрирован в РФ и является антидотом, предназначенным для изменения антикоагулянтной активно-

сти как прямых, так и непрямых ингибиторов фактора Ха (Рис. 1). Он только недавно получил одобрение FDA для использования в клинической практике [33]. Андексанет представляет собой неактивный человеческий белок-имитатор фактора Ха, который связывается с его ингибиторами в их активном сайте с высокой аффинностью, но не обладает собственной каталитической активностью. Следовательно, активность фактора Ха повышается, а антикоагуляционная способность ППОАК ослабляется [34].

И хотя андексанет альфа является перспективным специфическим антидотом, существует ряд ограничений в его применении, например, не рекомендуется постоянная инфузия (обычно назначается пара коротких инъекций идаруцизумаба) [34].

Неспецифические дезинтоксикационные мероприятия. В отсутствие конкретного подходящего антидота для пациента с кровотечением, который получает лечение ППОАК, для его уменьшения могут быть рассмотрены другие стратегии. К ним относятся гемодиализ, изменение фармакокинетики путём простого прекращения лечения ППОАК или использование активированного угля, концентратов протромбинового комплекса и рекомбинантного активированного фактора VII.

Гемодиализ может подходить для лечения кровотечений у пациентов, получавших дабигатран, из-за его липофильного профиля и минимального связывания с белком [35]. Ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бетриксабан) имеют более высокий профиль связывания с белками плазмы, поэтому применение гемодиализа в данном случае может быть не лучшей стратегией лечения.

Согласно недавним исследованиям относительно эффективности гемодиализа при кровотечениях, связанных с применением дабигатрана, концентрация последнего в плазме крови после терапии снижалась до 33-98% [36]. Несмотря на свою эффективность, гемодиализ не является наиболее подходящим долгосрочным методом снижения антикоагулянтной активности дабигатрана в случаях сильного кровотечения и гемодинамической нестабильности из-за восстановления его концентрации в плазме в течение короткого периода времени [36]. Гемодиализ может быть наиболее подходящим в случаях передозировки дабигатрана или неотложной хирургической помощи у пациентов со стабильной гемодинамикой [37].

Активированный уголь уменьшает антикоагуляционные эффекты дабигатрана и апиксабана. Активность ривароксабана и эдоксабана также может снижаться после применения угля, но на этот счёт имеется мало данных [33, 38].

В контролируемом клиническом исследовании влияния активированного угля на концентрацию апиксабана в плазме здоровые участники получали по 25 мг апиксабана два раза в день в течение 7 дней или по 50 мг один раз в день в течение 3 дней. Активированный уголь затем вводили через 2 и 6 часов после терапии апиксабаном, снижая уровни концентрации апиксабана на 50% и 27% соответственно [7]. Таким образом, для максимального снижения антикоагуляционного эффекта, уголь необходимо применять в течение 1-2 часов после приёма препарата.

Однако, как и при гемодиализе, активированный уголь не является идеальным долгосрочным антидотом, и он может быть полезен в случаях передозировки ППОАК [38].

Концентраты протромбинового комплекса (КПК) – это производные плазмы человека, которые состоят из смеси неактивных факторов свёртывания крови II, VII, IX, X и XII. В настоящее время в РФ зарегистрирован препарат, содержащий факторы II, VII, IX и X в комбинации.

КПК чаще используются для устранения эффектов АВК [35]. В трёх контролируемых клинических испытаниях в I фазе данные агенты продемонстрировали снижение антикоагулянтной активности ингибиторов фактора Ха ривароксабана и эдоксабана [39]. Также было показано, что активированные КПК восстанавливают коагуляцию в большей степени, чем сами КПК [40].

Рекомбинантный фактор VIIa, полученный из плазмы человека, первоначально был разработан для лечения пациентов с гемофилией и антителами к фактору VIII [33, 41]. Для того, чтобы данное лекарство стало активным, должен быть иницирован внешний путь каскада коагуляции, тем самым приводя к образованию комплекса между рецепторным белком тканевого фактора IIIa и рекомбинантным фактором VIIa. Этот комплекс затем активирует фактор X [41].

Результаты клинических исследований, завершённых к настоящему времени, свидетельствуют о том, что рекомбинантный фактор VIIa лучше усиливает коагуляцию у пациентов, получавших ингибиторы фактора Ха, по сравнению с пациентами, получавшими прямые ингибиторы тромбина [42].

Заключение

Представленный выше анализ литературных данных показал, что следует обратить внимание на преимущества препаратов из группы прямых пероральных антикоагулянтов, постепенно вытесняющих антагонисты витамина К из клинической практики. Это объясняется рядом следующих достоинств ППОАК: возможность фиксированного дозирования, широкий терапевтический индекс и предсказуемые фармакодинамические и фармакокинетические свойства. Тем не менее, по мере увеличения опыта их клинического применения возрастает озабоченность по поводу нехватки специфических антидотов для предотвращения побочных эффектов, возникающих в результате ошибок дозирования, а также из-за отсутствия возможности повсеместного оптимального мониторинга их антикоагулянтной активности (оценки уровней анти-Ха). Специфические и неспецифические антидоты ещё изучаются. В настоящее время существуют два одобренных FDA антидота, идабизумаб для устранения эффекта дабигатрана (разрешён для клинического применения в РФ) и андексанет альфа для устранения эффектов ингибиторов фактора Ха. Эти антидоты необходимы для борьбы с такими осложнениями, вызванными ППОАК, как обширное кровотечение, а также при необходимости неотложного хирургического вмешательства у пациентов, принимающих ППОАК.

Финансирование. Статья написана при поддержке Проекта повышения конкурентоспособности ведущих российских Университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров 5-100.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1, 3 – 20, 22 – 42 см. REFERENCES)

2. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тромбозомболических осложнений (ВТЭО).

Москва, Россия: ООО «Издательство Медиа Сфера»; 2015. Доступно на: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/pe2015.pdf> (Дата обращения 29 Декабря, 2018).

21. Гайсенко О.В., Леонов А.С. Применение пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий: данные когортного исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016; 12(4): 376-9. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-376-379>

REFERENCES

1. *Pradaxa Prescribing Information*. Ridgefield, CT 06877 USA: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.; 2018. Available at: <https://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Pradaxa/Pradaxa.pdf>. (Accessed December 13, 2018)
2. *Russian clinical recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of VTE complications*. Moscow, Russia: Media Sfera; 2015 (in Russian). Available at: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/pe2015.pdf> (Accessed December 29, 2018).
3. Villines T.C., Schnee J., Fraeman K., Siu K., Reynolds M.W., Collins J. et al. Comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in a large health-care system. *Thromb Haemost*. 2015; 114(12): 1290-98. doi:10.1160/TH15-06-0453
4. Stacy Z., Richter S. Practical Considerations for the Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2016; 23(1): 5-19. doi:10.1177/1076029616634886
5. Ingrassiotta Y. Pharmacokinetics of new oral anticoagulants: implications for use in routine care. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018; 14(10): 1057-69. doi:10.1080/17425255.2018.1530213
6. *Xarelto Prescribing Information*. Titusville, NJ 08560 USA: Janssen Pharmaceuticals Inc.; 2018. Available at: <http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/XARELTO-pi.pdf>. (Accessed January 4, 2019).
7. Coleman C.I., Turpie A.G.G., Bunz T.J., Eriksson D., Sood N.A., Baker W.L. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients with a non-sex-related CHA2DS2-VASc score of 1. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2018; 5(2): 64-9. doi:10.1093/ehjcvp/pvy025
8. *Eliquis Prescribing Information*. Plainsboro, NJ 08536 USA: Bristol-Myers Squibb Company; 2014. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM333723.pdf>. (Accessed January 5, 2019).
9. Rose M. Pharmacological profile of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2017; 11(9): 125-36. doi:10.5897/ajpp2017.4744
10. Mavrakanas T., Samer C., Nessim S., Frisch G., Lipman M. Apixaban Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis Patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017; 28(7): 2241-8. doi:10.1681/asn.2016090980
11. Barr D., Epps Q. Direct oral anticoagulants: a review of common medication errors. *J Thromb Thrombolysis*. 2018; 47(1): 146-154. doi:10.1007/s11239-018-1752-9
12. Tran E., Duckett A., Fisher S., Bohm N. Appropriateness of direct oral anticoagulant dosing for venous thromboembolism treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2017; 43(4): 505-13. doi:10.1007/s11239-017-1487-z
13. *Savaysa (Edoxaban) Now Available In U.S. Pharmacies*. Tokyo, Japan: Daiichi Sankyo Inc.; 2015. https://www.daiichisankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/006247/20150209_559_E2.pdf. (Accessed January 13, 2019).
14. Proietti M., Lip G. Edoxaban in venous thromboembolism and stroke prevention: an appraisal. *Vasc Health Risk Manag*. 2016; 12:45-51. doi:10.2147/vhrm.s81569
15. *Bevyxxa Prescribing Information*. San Francisco, CA 94080 USA: Portola Pharmaceuticals; 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208383s000lbl.pdf. (Accessed January 23, 2019).
16. Thoenes M., Minguet J., Bramlage K., Bramlage P., Ferrero C. Betrixaban – the next direct factor Xa inhibitor?. *Expert Rev Hematol*. 2016; 9(12): 1111-7. doi:10.1080/17474086.2016.1256194
17. Viprey M., Jeannin R., Piriou V., Chevalier P., Michel C., Aulagner G. et al. Prevalence of drug-related problems associated with direct

- oral anticoagulants in hospitalized patients: a multicenter, cross-sectional study. *J Clin Pharm Ther.* 2016; 42(1): 58-63. doi:10.1111/jcpt.12473
18. Whitworth M.M., Haase K.K., Fike D.S., Bharadwaj R.M., Young R.B., MacLaughlin E.J. Utilization and prescribing patterns of direct oral anticoagulants. *Int J Gen Med.* 2017; 2017(10): 87-94. doi:10.2147/ijgm.s129235
 19. Larock A., Mullier F., Sennesael A., Douxfils J., Devalet B., Chatelain C. et al. Appropriateness of Prescribing Dabigatran Eteixilate and Rivaroxaban in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Annals of Pharmacotherapy.* 2014; 48(10): 1258-68. doi:10.1177/1060028014540868
 20. Basaran O., Basaran N.F., Cekic E.G., Altun I., Dogan V., Mert G.O. et al. PRescriptiOn PatTERns of Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation (PROPER study). *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2015; 23(4): 384-391. doi:10.1177/1076029615614395
 21. Gaisenk O., Leonov A. The use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: cohort study data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016; 12(4): 376-9. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-376-379 (in Russian)
 22. Steinberg B.A., Shrader P., Thomas L., Ansell J., Fonarow G.C., Gersh B.J. et al. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(24): 2597-2604. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.966
 23. Conway S.E., Hwang A.Y., Ponte C.D., Gums J.G. Laboratory and Clinical Monitoring of Direct Acting Oral Anticoagulants: What Clinicians Need to Know. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* 2017; 37(2): 236-48. doi:10.1002/phar.1884
 24. Cirus T., Sobczak S., Cichocka-Radwan A., Lelonek M. CARDIAC SURGERY New oral anticoagulants – a practical guide. *Polish Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2015; 12(2): 111-8. doi:10.5114/kitp.2015.52851
 25. Zehnder J. Clinical use of coagulation tests. Wolters Kluwer; 2019. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-use-of-coagulation-tests>. (Accessed February 19, 2019).
 26. Siegal D., Konkole B. What is the effect of rivaroxaban on routine coagulation tests?. *Hematology.* 2014; 2014(1): 334-336. doi:10.1182/asheducation-2014.1.334
 27. *Praxbind Prescribing Information.* Ridgefield, CT 06877 USA: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.; 2018. Available at: <https://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Praxbind/Praxbind.pdf>. (Accessed February 23, 2019).
 28. Sié P. Spotlight on idarucizumab and its potential for the reversal of anticoagulant effects of dabigatran. *Drug Des Devel Ther.* 2016; 2016(10): 1683-9. doi:10.2147/dddt.s94167
 29. Pollack C., Reilly P., Bernstein R., Dubiel R., Eikelboom J., Glund S. et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost.* 2015; 114(07): 198-205. doi:10.1160/th15-03-0192
 30. Reilly P., van Ryn J., Grottke O., Glund S., Stangier J. Idarucizumab, a Specific Reversal Agent for Dabigatran: Mode of Action, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, and Safety and Efficacy in Phase 1 Subjects. *Am J Med.* 2016; 129(11): 64-72. doi:10.1016/j.amjmed.2016.06.007
 31. Pollack C., Reilly P., van Ryn J., Eikelboom J., Glund S., Bernstein R. et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal g – Full Cohort Analysis. *New England Journal of Medicine.* 2017; 377(5): 431-41. doi:10.1056/nejmoa1707278
 32. Pollack C., Reilly P., van Ryn J., Eikelboom J., Glund S., Bernstein R. et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Supplementary Appendix. *New England Journal of Medicine.* 2015; 373(6): 511-20. doi:10.1056/nejmoa1502000
 33. Tummala R., Kavtaradze A., Gupta A., Ghosh R. Specific antidotes against direct oral anticoagulants: A comprehensive review of clinical trials data. *Int J Cardiol.* 2016; 214: 292-8. doi:10.1016/j.ijcard.2016.03.056
 34. Connolly S., Milling T., Eikelboom J., Gibson M., Curnutte J., Gold A. et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *New England Journal of Medicine.* 2016; 375(12): 1131-41. doi:10.1056/nejmoa1607887
 35. Crowther M. Antidotes for Novel Oral Anticoagulants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35(8): 1736-45. doi:10.1161/atvbaha.114.303402
 36. Chai-Adisaksopha C. Hemodialysis for the treatment of dabigatran-associated bleeding: a case report and systematic review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2015; 13(10): 1790-8. doi:10.1111/jth.13117
 37. Hu T., Vaidya V., Asirvatham S. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab. *Vasc Health Risk Manag.* 2016; 2016(12): 35-44. doi:10.2147/vhrm.s89130
 38. *Xarelto. Procedural Steps Taken And Scientific Information After The Authorisation.* London, E14 SEU UK: European Medicines Agency; 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/xarelto-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf. (Accessed February 15, 2019).
 39. Grottke O., van Ryn J., Spronk H., Rossaint R. Prothrombin complex concentrates and a specific antidote to dabigatran are effective ex-vivo in reversing the effects of dabigatran in an anticoagulation/liver trauma experimental model. *Critical Care.* 2014; 18(1): R27. doi:10.1186/cc13717
 40. Perzborn E., Heitmeier S., Laux V., Buchmüller A. Reversal of rivaroxaban-induced anticoagulation with prothrombin complex concentrate, activated prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII in vitro. *Thromb Res.* 2014; 133(4): 671-81. doi:10.1016/j.thromres.2014.01.017
 41. Schultz N., Tran H., Bjørnsen S., Henriksson C., Sandset P., Holme P. The reversal effect of prothrombin complex concentrate (PCC), activated PCC and recombinant activated factor VII against anticoagulation of Xa inhibitor. *Thromb J.* 2017; 15(6). doi:10.1186/s12959-017-0129-1
 42. Levy J., Levi M. New Oral Anticoagulant-Induced Bleeding. *Clin Lab Med.* 2014; 34(3): 575-86. doi:10.1016/j.cll.2014.06.004