АНТИДОТЫ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

В. И. Петров, О. В. Шаталова, В. С. Горбатенко, А. С. Герасименко

Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ

Миллионы пациентов во всем мире получают антикоагулянтную терапию. До недавнего времени варфарин был безальтернативным вариантом для длительной противотромботической терапии пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, системной эмболией и/или тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), а также другими заболеваниями, которые подразумевают постоянное применение антикоагулянтов.

Основной задачей при лечении таких больных с использованием варфарина и/или прямых антикоагулянтов (НФГ, НМГ, синтетические пентасахариды) является поиск золотой середины между высокой эффективностью и их безопасностью.

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлены прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), оказывающие ингибирующее действие на факторы свертывания крови, в том числе фактор Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) или тромбин (дабигатран), которые составили конкуренцию стандартной терапии варфарином.

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК)
тран, ривароксабан, апиксабан и эдоксаименяются, прежде всего, для профилак-
…… ..шемического инсульта при фибрилляции предсердий и лечения венозных тромбозов и их тромбоэмболических осложнений. Безусловно, основные преимущества ПОАК перед варфарином не оспаримы.

Основные преимущества ПОАК перед варфарином:

- отсутствие необходимости мониторинга гипокоагулянтного эффекта;
- стандартная фиксированная дозировка;
- короткий период полувыведения;
- более низкий уровень взаимодействия с лекарственными средствами и продуктами питания;
- более высокая предсказуемость фармакологического эффекта.

В настоящее время завершены и опубликованы результаты III фазы РКИ – RE-LY (сравнительная эффективность и безопасность дабигатрана и варфарина при неклапанной ФП), ROCKET-AF (сравнительная эффективность и безопасность ривароксабана и варфарина при неклапанной ФП), ARISTOTLE (сравнительная эффективность и безопасность апиксабана и варфарина при неклапанной ФП), ENGAGE-AF TIMI (сравнительная эффективность и безопасность эдоксабана и варфарина при неклапанной ФП), которые последовательно доказали, что ПОАК имеют более благоприятный профиль безопасности, чем варфарин. Доказано снижение относительного риска частоты внутричерепного кровотечения на 52 %.

Опубликованы результаты III фазы РКИ по эффективности и безопасности ПОАК в лечении ВТЭО (EINSTEIN, RE-COVER, AMPLIFY), которые показали схожую эффективность ПОАК и стандартной терапии с достоверным снижением частоты больших кровотечений. Так, лечение ВТЭО ПОАК привели к уменьшению относительного риска массивного кровотечения на 39 % и снижению смертельных и внутричерепных кровоизлияний более чем на 60 %.

Результаты мета-анализа РКИ более 100 тыс. пациентов с ВТЭО и неклапанной ФП показали, что назначение ПОАК по сравнению с варфарином связано с меньшей частотой развития фатальных кровотечений на 47 % и интракраниальных на 57 % (табл. 1).

Однако в процессе лечения любым антикоагулянтом может развиться кровотечение. Во всех РКИ частота больших кровотечений сохранялась на уровне 2–3 % в год. Прием ПОАК характеризуется меньшей частотой больших и фатальных кровотечений, этот эффект достигнут за счет практически двукратного снижения частоты внутричерепных кровоизлияний, тогда как частота других больших кровотечений (в т. ч. желудочно-кишечных) сопоставима с таковой при приеме варфарина.

Таблица 1

Прямые оральные антикоагулянты

ЛП	Показания	Дозирование	Коррекция дозы	Противопоказания
Дабигатран	Профилактика инсульта и системной эмболии при неклапаной ФП, профилактика и лечение ТГВ и ТЭЛА	150 мг 2 р/день	110 мг 2 р/сут. (возраст ≥80 лет, повышенный риск кровотечения или совместное использование с верапамилом)	Клиренс креатинина <30 мл/мин печеночная недостаточность; активное кровотечение
Ривароксабан	Профилактика инсульта и системной эмболии при неклапанной ФП	20 мг 1 р/день	При клиренсе креатинина <50 мл/мин 15 мг 1 р/день	Клиренс креатинина <15 мл/мин; печеночная недостаточнось, связанная с коагулопатией; клинически значимый риск кровотечения
	Профилактика и лечение ТГВ и ТЭЛА	15 мг 2 р/день 3 недели далее 20 мг 1 р/день	15 мг 1 р/день при преобладании риска кровотечения над ТГВ и ТЭЛА	
	Профилактика атеротромботических событий при ОКС	2,5 мг 2 р/день	-	
Апиксабан	Профилактика инсульта и системной эмболии при неклапанной ФП	5 мг 2 р/день	2,5 мг 2 р/день при не менее двух показателях: возраст ≥80 лет; креатинин >1,5 мг/дл или вес <60 кг; клиренс креатинина 15–29 мл/мин	Клиренс креатинина < 15 мл/мин; печеночная недостаточнось
	Профилактика и лечение ТГВ и ТЭЛА	10 мг 2 р/день 7 дней, далее 5 мг 2 р/день	-	
	Профилактика повторных ТГВ и ТЭЛА	2,5 мг 2 р/день	-	
Эдоксабан	Профилактика инсульта и системной эмболии при неклапанной ФП	60 мг 1 р/день	30 мг 1 р/день при клиренсе креатинина 15–50 мл/мин	Клиренс креатинина <15 мл/мин; печеночная недостаточнось, связанная с коагулопатией; клинически значимый риск кровотечения
	Профилактика и лечение ТГВ и ТЭЛА			

Помимо этого, есть клинические ситуации, требующие резкой отмены ПОАК. Традиционно обсуждаемым специалистами узким местом ПОАК является отсутствие специфических антидотов. Это обстоятельство несколько сдерживает энтузиазм и врачей, и пациентов, зачастую предпочитавших привычный варфарин.

Абсолютное количество пациентов, получающих ПОАК, стремительно растет, расширяются показания к их приему. В большинстве случаев прекращение действия этих препаратов происходит в результате прекращения приема следующей дозы лекарства. Однако в ряде клинических ситуаций, таких как тяжелое или некупируемое кровотечение, серьезная травма, потребность в экстренном хирургическом вмешательстве, передозировка препарата, возникает необходимость быстрого, полного и безопасного (без развития тромботических осложнений) прекращения действия ПОАК. К настоящему времени созданы антидоты для ПОАК, позволяющие добиться быстрого восстановления нормальных коагулогических показателей плазмы.

В настоящее время разработаны и находятся на разной стадии изучения и внедрения в клиническую практику три антидота к ПОАК:

1) специфический для дабигатрана – идаруцизумаб; 2) класс-специфический препарат, прекращающий действие ингибиторов Ха-фактора – ан-

дексанет альфа; 3) универсальный антидот, связывающий нефракционированный (НФГ) и низкомолекулярный гепарины (НМГ), а также ингибиторы IIa и Xa факторов – цирапарантаг (табл. 2).

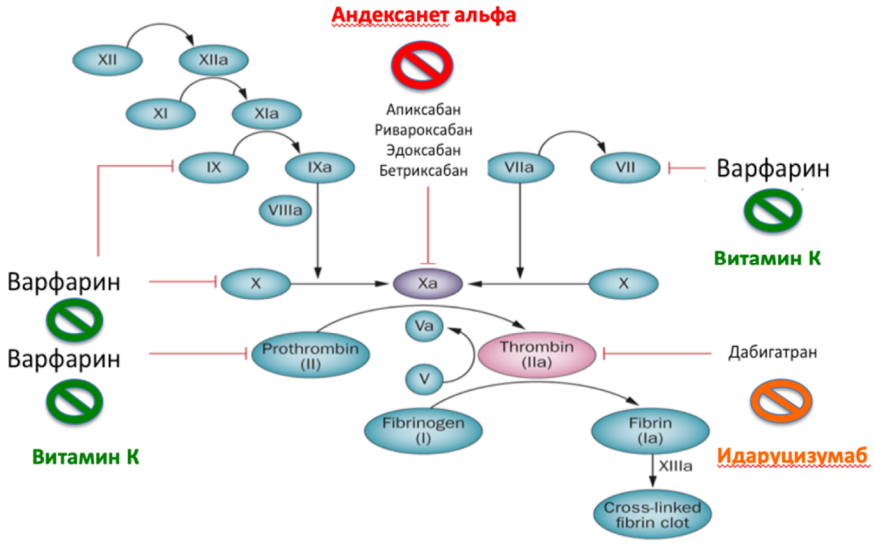

Рис. 1. Антидоты ПОАК

Таблица 2

Антидоты Прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК)

	Идаруцизумаб*	Андексанет**	Цирапантаг (арипазин)**
Мишень	Дабигатран	Ингибиторы фактора Xa (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан)	Все ПОАК, НМГ, НФГ
Молекула	Фрагмент гуманизированного моноклонального антитела	Рекомбинантная форма фактора Xa	Синтетическая молекула
Механизм действия	Взаимодействует со свободным, тромбинсвязанным дабигатраном и его метаболитом – глюкуронидом связывает дабигатран в 350 раз сильнее, чем дабигатран связывается с тромбином	Высокоаффинно связывает прямые ингибиторы фактора Xa и блокирует способность непрямых ингибиторов фактора Xa (фондапаринукса и НМГ) связываться с антитромбином III	Связывается со своими мишенями за счет ионных и водородных связей
Дозировка	болюс 2,5 мг в/в, дважды с интервалом в 15 минут	400 мг болюсно с продолжением инфузии 4 мг/мин в течение 2 часов	Однократно 100 мг внутривенно

**Имеются данные клинического применения – применяется на практике,*

***одобрен FDA.*

Идаруцизумаб

Идаруцизумаб является первым специфическим антидотом ПОАК, зарегистрированным в России в 2018 г., который немедленно прекращает антикоагулянтное действие дабигатрана. Ожидается, что в клинической практике идаруцизумаб будет редко применяться, но само наличие этого нейтрализующего агента даст лечащим врачам и их пациентам больше уверенности при выборе ПОАК – дабигатрана этексилата.

Идаруцизумаб представляет собой фрагмент моноклонального антитела, который необратимо связывает прямой ингибитор тромбина дабигатран в 350 раз сильнее, чем дабигатран связывается с тромбином, немедленно устраняя его антикоагулянтный эффект. Это свойство объясняет быстрое начало действия и медлен-

ное прекращение эффекта из-за почти необратимого связывания дабигатрана идаруцизумабом. Структура идаруцизумаба напоминает тромбин, но он не обладает энзиматической активностью. Идаруцизумаб специфически связывается только с молекулами дабигатрана, нейтрализуя их антикоагулянтный эффект без влияния на каскад свертываемости.

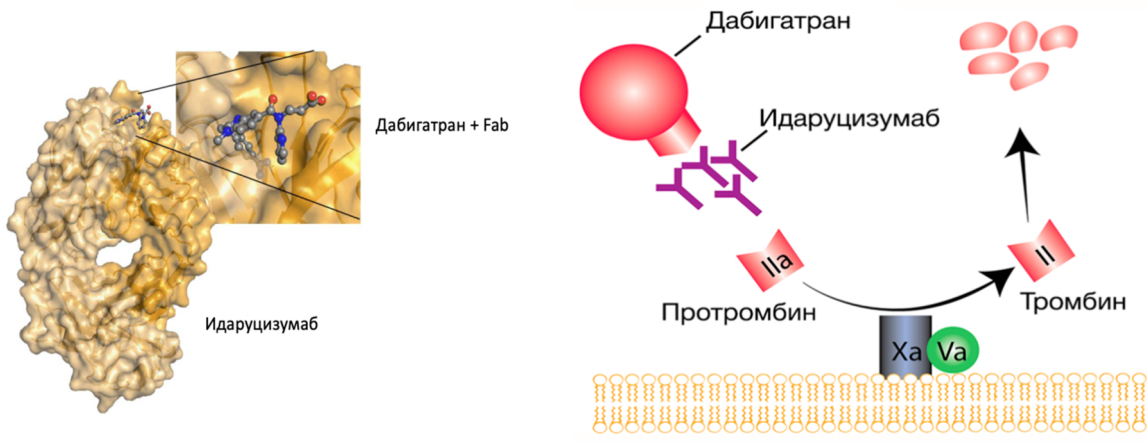

Рис. 2. Механизм действия идаруцизумаба

Решение о регистрации основано на данных, полученных с участием здоровых добровольцев, а также результатов анализа клинического исследования RE-VERSE AD. Это глобальное исследование III фазы, отбор пациентов в исследование RE-VERSE AD велся таким образом, чтобы его результаты можно было экстраполировать на принимающих дабигатран пациентов в реальной практике, у которых могут возникать неотложные ситуации, как в виде кровотечений, так и в виде необходимости ургентных вмешательств в связи с другими жизнеугрожающими состояниями.

Соответственно, в исследование включались две группы пациентов, отражающих два наиболее вероятных показания для назначения идаруцизумаба с неконтролируемыми кровотечениями, и пациенты, которым требовались экстренные вмешательства и процедуры. Практически у всех участников показанием к назначению оральной антикоагуляции была ФП. Медиана времени с момента приема последней дозы дабигатрана составила в двух группах 14,2 часа и 18 часов соответственно. В обеих группах 62 % участников получали препарат в дозе 110 мг два раза в сутки, все остальные принимали 150 мг 2 раза в сутки.

Первичная конечная точка, которой является прекращение антико-агулянтного эффекта дабигатрана в течение 4 часов, достигнута у 100 % пациентов (95 % CI, 100–100). Время до достижения гемостаза, по оценке лечащих врачей, составляло в среднем 3,5 часа и 4,5 часа соответственно. Тромботические события возникли у 6,3 % (31/494) пациентов в течение 90 дней после применения идаруцизумаба. Примерно $^{2}/_{3}$ этих пациентов не получали антикоагулянты до события. Смертность составила 12,3 % (группа А) и 12,4 % (группа Б) через 30 дней, и 18,7 % (группа А) и 18,5 % (группа Б) через 90 дней.

Вне зависимости от того, что с учетом профиля безопасности дабигатрана, идаруцизумаб будет применяться нечасто, эти результаты дополнительно подтверждают, что специфический препарат нейтрализующего действия представляет собой важную терапевтическую опцию для врачей и пациентов

Андексанет альфа

Андексанет альфа – рекомбинантный модифицированный человеческий фактор Xa без собственной антикоагулянтной активности, но с более высокой аффинностью к ингибиторам фактора Xa, чем природный аналог.

Андексанет альфа представляет собой молекулу каталитически неактивного модифицированного человеческого рекомбинантного Xa-фактора, которая высокоаффинно связывает прямые ингибиторы Xa-фактора, дозозависимо блокируя их действие. Также андексанет альфа блокирует способность непрямых ингибиторов Xa-фактора (фондапаринукса и НМГ) связываться с антитромбином III, тем самым нивелируя их антикоагулянтный эффект.

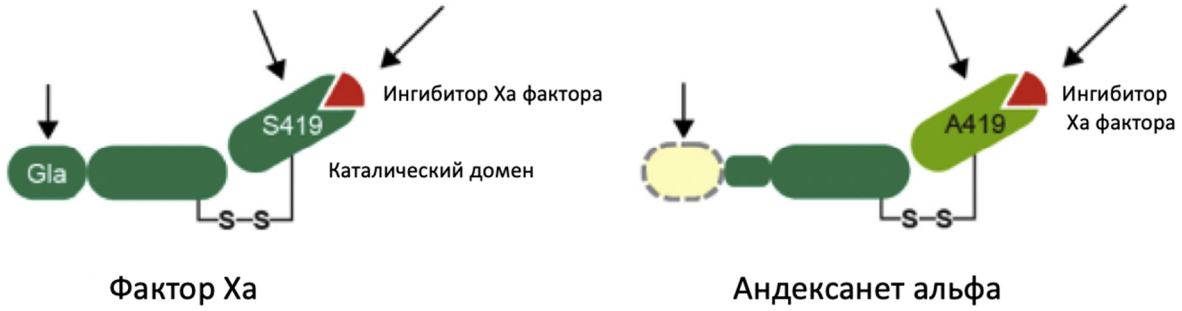

Рис. 3. Механизм действия Андексанет альфа

Основные замены:

1) в положении 419 в каталитическом центре аминокислота серин заменена на аланин, в связи с чем молекула утратила каталитическую активность и, соответственно, способность расщеплять протромбин;

2) удален участок, содержащий так называемые GLA-домены, без которого модифицированный Ха-фактор не может связываться с мембраной, встраиваться в протромбиназный комплекс и оказывать прокоагулянтное действие;

3) белок дополнительно модифицирован для снижения иммуногенности.

Препарат «Андексанет альфа» одобрен FDA в мае 2018 г. и показан в случае возникновения на фоне приема антикоагулянтов опасного для жизни или неконтролируемого кровотечения. Согласно инструкции к медицинскому применению, препарат вводить в двух дозировочных режимах. В первом случае болюсно вводят 400 мг со средней скоростью 30 мг/мин на протяжении 2 ч, во втором случае дозы увеличиваются вдвое. В исследовании ANNEXA на здоровых добровольцах андексанет показал себя эффективным антидотом в отношении апиксабана. Не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов, выработка тромбина восстанавливалась спустя 2–5 мин после введения андексанет альфа.

В первое клиническое исследование андексанет альфа ANNEXA-4 было включено 67 больных после зафиксированного потенциально жизнеопасного острого кровотечения (у 49 % участников исследования источником кровотечения был желудочно-кишечный тракт, у 42 % пациентов наблюдалось внутричерепное кровотечение). Андексанет альфа вводили в дозе 400 мг болюсно или болюсно с последующей инфузией 400 мг со скоростью 4 мг/мин на протяжении 2–2,5 часов. У всех вошедших в окончательный анализ больных отмечалось снижение в плазме активности анти-фактора Ха. У больных, получавших исходно ривароксабан, в конце 2-часовой инфузии активность анти-фактора Ха снизилась на 86 %, а через 4 ч она составляла 39 % от исходного уровня. У больных, получавших исходно апиксабан, в конце 2-часовой инфузии активность анти-фактора Ха снизилась на 93 %, а через 4 ч она составляла 30 % от исходного уровня, который сохранялся через 8 и 12 ч. Эти данные указывают, что продолжительное, на протяжении нескольких часов введение антидотов ингибиторов фактора Ха не требуется. Андексанет альфа эффективно противодействует антикоагулятному эффекту ингибиторов фактора Ха.

Тромботические осложнения развились у 18 % пациентов в течение 30 дней последующего наблюдения.

Цирапарантаг

Цирапарантаг (арипазин) – потенциальный универсальный антидот прямых и непрямых ингибиторов фактора Ха и прямых ингибиторов тромбина, а также гепарина и низкомолекулярного гепарина (например, эноксапарина). В настоящее время завершаются его клинические испытания, изучаемая доза – 100 мг однократно внутривенно. Препарат имеет быстрое начало действия, примерно в течение 10 мин, а его эффект сохраняется в течение суток.

Цирапарантаг – водорастворимая молекула малого размера, исходно синтезированная в качестве антидота к гепарину. Связывается со своими мишенями за счет ионных и водородных связей.

В исследованиях с применением тромбоэластографии на модели с нанесением повреждения на хвост крысы было показано, что цирапарантаг

блокирует антикоагулянтное действие всех антикоагулянтов, кроме антагонистов витамина К. Антидот не связывается с белками плазмы (в т. ч. с альбумином). Кроме того, было показано, что препарат не взаимодействует с основными сердечно-сосудистыми, противоэпилептическими и обезболивающими лекарственными средствами. В настоящее время два исследования продолжаются для подтверждения эффективности и безопасности цирапарантага для ривароксабана, апиксабана. Арипазин может представлять собой специфическую стратегию отмены для всех антикоагулянтов, кроме АВК.

Лечение ПОАК в последние годы расширяется, и многие медицинские специалисты должны не только знать основные фармакологические эффекты этих лекарственных препаратов, но и знать, как оценить их антикоагулянтный эффект в критических состояниях и как оптимально отменить эффект в случае необходимости. Наличие антидота является основным преимуществом их безопасного применения и разрешения критической ситуации. Первым антидотом, зарегистрированным на территории РФ, является идаруцизумаб (Праксбайнд) для устранения эффектов даби-гатрана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Геморрагические осложнения антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен / А. С. Маслаков [и др.]. – Текст : непосредственный // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – № S3. – 67. – С. 281 – 282.
2. Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов у больных венозными тромбоэмболическими осложнениями: мета-анализ / В. И. Петров [и др.]. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – № 1 – С. 31 – 39.
3. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof [et al.]. – Direct text // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 37. – P. 2893 – 2962.
4. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors / S. J. Connoly [et al.]. – Direct text // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 375. – P. 1131 – 1141.
5. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity / D. Siegal [et al.]. – Direct text // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 373. – P. 2413 – 2424.
6. Coagulation Factor Xa (Recombinant), Inactivated-zhzo (Andexanet Alfa) / DE Baker [et al.]. – Direct text // Hosp Pharm. – 2018. – Vol. 53. – P. 286 – 291.
7. Idarucizumab, a Specific Reversal Agent for Dabigatran: Mode of Action, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Safety and Efficacy in Phase I Subjects / P. A. Reilly [et al.]. – Direct text // Am J Med. – 2016. – Vol. 129. – Sup. – S. 64 – 72.
8. Major bleeding with old and novel anticoagulants: How to manage it. Focus on reversal agents / S. A. Di Fusco [et al.]. – Direct text // Int J Cardiol. – 2018. – Vol. 268. – P. 75 – 79.
9. Practical guidance on the use of laboratory testing in the management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants / H. Van Cate [et al.]. – Direct text // Vasc Health Risk Management. – 2017. – Vol. 13. – P. 457 – 467.
10. Safety and effectiveness of Factor Eight Inhibitir Bypassing Activity for direct oral anticoagulants-related hemorrhage reversal / J. M. Engelbart [et al.]. – Direct text // Am J Emerg Med. – 2018. – May 17. – S0735-6757(18)30400-5.
11. Safety, tolerability, and efficacy of idarubicizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomized, placebo controlled, double-blind phase 1 trial / S. Glund [et al.]. – Direct text // Lancet. – 2015. – Vol. 386. – P. 680 – 690.
12. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban / J. E. Ansell [et al]. – Direct text // Thromb Haemost. – 2017. – Vol. 117. – P. 238 – 245.
13. Systemic Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke after Dabigatran Etexilate Reversal with Idarubicizumab – A Case Report / D Tirely [et al.]. – Direct text // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2017. – Vol. 26. – E. 123 – 125.
14. Therapeutic plasma exchange for urgent rivaroxaban reversal / V. Kumar [et al.]. – Direct text // Texas Heart Institute Journal. – 2018. – Vol. 45. – P. 96 – 98.
15. *Villines T. D.* Safety of Direct Oral Anticoagulants: Insight from Postmarketing Studies / T. D. Villines, W. F. Peacock. – Direct text // Am J Med. – 2016. – Vol. 129, № 11. – S. 41 – 46.
16. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of ISTH / J Levi [et al.]. – Direct text // J Thromb Haemost. – 2015. – Vol. 14. – P. 623 – 627.