

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

К ВОПРОСУ О ВЫБОРЕ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Е.Н. Бочанова*

Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Описывается сложная система регуляции гемостаза, недостаточные сведения о фармакокинетике лекарственных препаратов, множественные факторы, влияющие на результат лечения, в том числе приверженность пациента лечению, которые могут привести к необходимости уточнения режима дозирования.

Ключевые слова: фармакокинетика, режим дозирования, новые пероральные антикоагулянты

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(1):92-95

On the selection of drugs dosage regimen

E.N. Bochanova*

Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voino-Yasenetsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

A complex system of hemostasis regulation, insufficient data on drugs pharmacokinetics, multiple factors effecting treatment, including patient's adherence to therapy, that can lead to the need for the dosage regimen specification are presented.

Key words: pharmacokinetics, dosage regimen, new oral anticoagulants

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(1):92-95

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): bochanova@list.ru

Введение

Выбор оптимального режима дозирования лекарственных препаратов (ЛП) на основании фармакокинетических характеристик является одним из основных элементов клинической фармакологии. При этом анализ основных фармакокинетических характеристик и зарегистрированных режимов приема ЛП показывает, что схожие фармакокинетические характеристики не всегда приводят к регистрации схожих режимов их приема.

Препараты из группы новых пероральных антикоагулянтов (НОАК; ривароксабан, дабигатран) все шире применяются в клинической практике, вытесняя старые непрямые или прямые антикоагулянты за счет обеспечения эффективной и безопасной антикоагуляции более простым и удобным для врача и пациента образом. В то же время риск развития системных тромбоэмболических осложнений и фатальные при этом клинические исходы требуют дальнейшего изучения эффективности и безопасности применения НОАК для внедрения режима их приема, обеспечивающего максимальное снижение рисков.

Сведения об авторе:

Бочанова Елена Николаевна – к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсами клинической фармакологии, фармацевтической технологии и курсом последипломного образования КрасГМУ; доцент кафедры управления и экономики фармации с курсом последипломного образования КрасГМУ

Основные фармакокинетические параметры

Из параметров, описывающих поведение лекарственного средства (ЛС) в организме человека, практическое значение имеют такие параметры, как величина максимальной концентрации (C_{max}), время ее достижения (T_{max}), общий клиренс (Cl), период полувыведения ($T_{1/2}$), объем распределения (Vd), площадь под фармакокинетической кривой, биодоступность [1]. Клиническое значение основных фармакокинетических параметров представлено в табл. 1.

Основные фармакокинетические параметры ривароксабана, дабигатрана представлены в табл. 2.

Режим дозирования и комплайнс

Сравнение концентрации дабигатрана в плазме крови в случае режимов приема дабигатрана 150 мг 2 р/сут и 300 мг 1 р/сут показало, что в последнем случае концентрация дабигатрана может отличаться до 6 раз в течение суток, а двукратный прием в день обеспечивает более стабильные концентрации (рис. 1) [2]. Известно также, что увеличение разовой дозы при уменьшении кратности дозирования не способствует удержанию постоянной концентрации препарата в плазме крови в течение суток и приводит к значительным ее колебаниям [3].

Клиническое значение больших перепадов проявляется в более высоком риске как кровотечений, так и тромбоэмболий (например, ишемических инсультов).

Таблица 1. Клиническое значение основных фармакокинетических параметров

Параметр	Единицы измерения	Клиническое значение
Период полувыведения ($T_{1/2}$)	час (реже мин, дни)	Служит для определения промежутка времени, необходимого для достижения равновесной концентрации (обычно 3-5 периодов полувыведения)
Объем распределения (V_d)	л (л/кг)	Служит для подбора «нагрузочной дозы», необходимой для создания эффективной концентрации в плазме
Клиренс (Cl)	л/час мл/час л/мин мл/мин	Служит для подбора поддерживающей дозы, позволяющей достичь равновесной концентрации в крови. Клиренс более пригоден для оценки выведения ЛС, чем период полувыведения
Равновесная концентрация (C_{ss})	мкг/мл нг/мл	На фоне развития равновесной концентрации обычно развивается стабильный эффект ЛС
Время наступления максимальной концентрации (T_{max})	час, мин	Служит для прогнозирования времени, через который разовьется максимальный фармакологический эффект ЛС
Биодоступность (F)	%	Служит для подбора дозировки ЛС для перорального приема

Таблица 2. Основные фармакокинетические параметры ривароксабана и дабигатрана

Параметр	Ривароксабан	Дабигатран
Период полувыведения ($T_{1/2}$)	от 5 час до 9 час у молодых пациентов и от 11 час до 13 час у пожилых пациентов	11 час (12-14)
Объем распределения (V_d)	50 л	60-70 л
Время наступления максимальной концентрации (T_{max})	2-4 час	0,5-2 час
Биодоступность F (2,5 - 10 мг)	80-100%	6,5%
Степень связывания с белками плазмы крови	92-95%	34-35%

Поэтому является очень важным максимально снизить вероятность перепадов концентрации препарата в течение суток для поддержания баланса риск-польза на протяжении всего 24-часового периода [4].

В случае пропуска доз преимущественно обладают ЛС, требующие многократного приема в течение суток, так как утрата терапевтической концентрации происходит только при пропуске нескольких доз, равных суточной дозе [3]. Поэтому иногда предпочтительным является режим многократного приема препаратов с большим $T_{1/2}$. Необходимо учитывать, что вероятность пропустить одну дозу при однократном приеме в два раза выше, чем вероятность пропустить 2-3 последовательные дозы при режиме приема 2 р/сут [5].

Известно, что степень комплаентности обратно-зависима кратности назначения препаратов в течение суток [1].

Однако, в исследовании Zalesak M. пациенты, которые начали прием дабигатрана 2 р/сут в связи с впервые выявленным диагнозом неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) имели значительно более высокий уровень комплаентности на терапии дабигатраном в сравнении с пациентами, которые начали прием варфарина 1 р/сут (63% против 39%; $p < 0,001$) [6]. В исследовании Schulman S. приверженность к дабигатрану составила 88% и превысила приверженность к глипизиду, метформину и метопрололу (52%, 55% и 63-65%, соответственно) [7].

Уровень комплаентности определяется не только режимом дозирования ЛП, а зависит от большого количества факторов. Современные работы по изучению факторов, влияющих на комплаентность, посвящены как отсутствию у пациента представления о перспективе лечения, взаимодействию между врачом и пациентом, так и отсутствию понимания практическими врачами основ рациональной фармакотерапии [8].

Определение минимальной терапевтической концентрации

В доступной нам литературе отсутствуют сведения о величине минимальной терапевтической концентрации НОАК.

Известно, что механизм действия ривароксабана – это угнетение Ха фактора свертывания крови, а механизм действия дабигатрана связан с ингибированием тромбина.

Как тромбин, так и Ха-фактор образуются из предшественников (протромбин, X фактор), синтез которых продолжается на фоне приема этих лекарственных препаратов. Поэтому информация о минимальной терапевтической концентрации НОАК и степени ее достижения на фоне различных режимов дозирования этих препаратов необходима для определения характера связи между концентрацией ЛС и эффектом.

Предположение о связи продолжающегося синтеза X фактора свертывания крови на фоне низких кон-

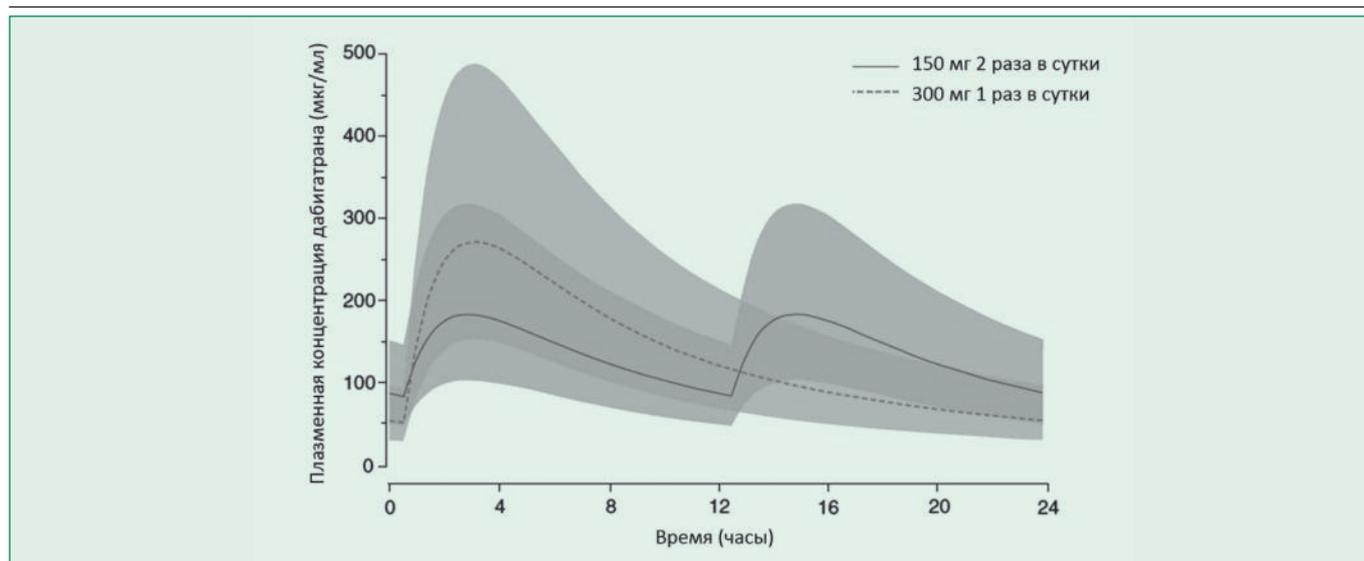


Рисунок 1. Концентрация дабигатрана в плазме крови [2]

центраций НОАК и увеличением риска тромбообразования требует изучения.

Оценка эффективности антитромботической терапии

Оценка эффективности антитромботической терапии в клинических исследованиях проводится по оценке частоты развития тромбоэмболических осложнений, а оценка безопасности — по зарегистрированным случаям развития кровотечений.

Оценка уровня D-димера в качестве показателя эффективности антитромботической терапии в настоящее время находится в стадии изучения, в связи с чем отдельные исследования, ориентированные в качестве маркера оценки эффективности применения НОАК на скрининговый тест определения D-димера, вызывают особый интерес.

В процессе активации свертывания и формирования фибринового сгустка в крови появляются молекулы, свидетельствующие о том, что этот процесс происходит. Они обозначаются как маркеры постоянно происходящего внутри сосудистого русла процесса микросвертывания крови, который может иметь различную степень интенсивности. Одним из таких важнейших маркеров этого процесса является D-димер. Уровень D-димера в плазме крови позволяет судить об интенсивности внутрисосудистой гемокоагуляции [9].

Оценка режимов дозирования НОАК у пациентов с фибрилляцией предсердий при проведении аблации

В исследовании Akinori Sairaku проведено прямое сравнение перипроцедуральной свертываемости при аблации на фоне антикоагуляции с использованием ривароксабана или дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий [10].

Целью исследования было сравнить степень эффективности ривароксабана и дабигатрана в процессе антикоагуляции и безопасность в перипроцедуральный период аблации при ФП.

При этом пациенты были в случайном порядке распределены в соотношении 1:1 для прохождения лечения ривароксабаном или дабигатраном в качестве антикоагулянтной терапии до и после процедуры

Пациентам назначался ривароксабан 15 мг один р/сут или дабигатран 110 мг 2 р/сут, при этом прием пероральных антикоагулянтов начинался как минимум за три недели до аблации. Принимая во внимание рекомендованный суточный режим дозирования каждого перорального антикоагулянта, пациенты приостанавливали прием ривароксабана утром в день до аблации, или прием дабигатрана накануне вечером. После того, как гемостаз в месте пункции был подтвержден через 4 часа после аблации, прием обоих антикоагулянтов был возобновлен.

В исследовании D-димер измерялся в следующих четырех временных точках:

- непосредственно перед первым доступом к бедренной вене;
- в конце процедуры перед снятием проводника;
- через 24 час после процедуры;
- через 48 час после процедуры.

В качестве первичной конечной точки оценивалась динамика уровня D-димера во времени, вторичная конечная точка — это незначительное кровотечение, которое не требовало переливания крови, хирургического вмешательства, а только медицинского наблюдения.

Уровень D-димера, замеренный сразу перед процедурой аблации, был одинаковым у пациентов обеих групп ($p=0,34$).

Более выраженное увеличение уровня D-димера после процедуры аблации было у пациентов, прини-

мающих ривароксабан, чем у принимающих дабигатран ($M \pm SD$ от $0,62 \pm 0,16$ до $1,09 \pm 0,38$ мкг/мл по сравнению с $0,59 \pm 0,08$ до $0,75 \pm 0,17$ мкг/мл; $p < 0,0001$).

У пациентов, принимающих ривароксабан, уровни D-димера продолжали увеличиваться через 48 час после аблации. У пациентов, принимающих дабигатран, уровень достиг своей высшей точки через 24 час после аблации.

Путем оценки маркера коагуляции D-димера было показано, что пациенты, получающие ривароксабан, были более подвержены состоянию гиперкоагуляции, чем принимающие дабигатран в течение раннего периода после проведения процедуры аблации при ФП.

Авторы делают вывод о вероятном развитии эффекта рикошета ривароксабана, или о несоответствии между периодом его полувыведения и режимом дозирования.

Литература

1. Belousov YB, Kukes VG, Lepahin VK, Petrov VI, eds. Clinical pharmacology. National guidance. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. Russian (Белоусов Ю.Б., Кукус В.Г., Лепехин В.К., Петров В.И., редакторы. Клиническая фармакология. Национальное руководство. М.: Гэотар-Медиа; 2014).
2. Clemens A, Haertter S, Friedman J, et al. Twice daily dosing of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: a pharmacokinetic justification. *Curr Med Res Opin* 2012;28:195-201
3. Belousov YB, Leonova MV, eds. Fundamentals of clinical pharmacology and rational pharmacotherapy: A Guide for practitioners. Moscow: Littera; 2002. Russian (Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., редакторы. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Руководство для практикующих врачей. М.: ЛитТерра; 2002)
4. Comté L1, Vrijens B, Tousset E, et al. Estimation of the comparative therapeutic superiority of QD and BID dosing regimens, based on integrated analysis of dosing history data and pharmacokinetics. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2007;34(4):549-58.
5. Zalesak M, Siu K, Francis K, et al. Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:567-74.
6. Schulman S, Shortt B, Robinson M, Eikelboom JW. Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting. *J Thromb Haemost* 2013;11:1295-9.
7. Reshet'ko OV, Lutsevich KA, Ardentova NN, Lutsevich TS. Lack of adherence to treatment as a problem of rational pharmacotherapy. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2010; 19 (2): 75-80. Russian (Решетько О.В., Луцевич К.А., Ардентова Н.Н., Луцевич Т.С. Отсутствие приверженности к лечению как проблема рациональной фармакотерапии. *Клиническая Фармакология и Терапия* 2010; 19 (2): 75-80)
8. Eriksson B Dahl OE, Büller HR, et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005;3(1):103-11.
9. Sairaku A, Yoshida Y, Ando M, A head-to-head comparison of periprocedural coagulability under anticoagulation with rivaroxaban versus dabigatran in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Clin Drug Investig* 2013;33(11):847-53.

Заключение

Вопрос режима дозирования НОАК требует дальнейшего изучения. Сложная система регуляции гемостаза, недостаточные сведения о фармакокинетике лекарственных препаратов, множественные факторы, влияющие на результат, в том числе приверженность пациента к лечению могут привести к необходимости уточнения режима дозирования.

Оптимизация терапии НОАК заключается в подборе режима введения и дозировки ЛП с целью повышения эффективности терапии и снижения числа побочных эффектов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Поступила: 18.11.2014
Принята в печать: 21.11.2014