

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АПИКСАБАНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ВЗГЛЯД КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА

Д.А. Сычев*, И.И. Сеницина, Г.Ю. Захарова, М.И. Савельева, А.В. Рябова, А.В. Крюков, А.Ю. Юровский

Российская медицинская академия последипломного образования
123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Апиксабан является «новым» оральным антикоагулянтом, прямым ингибитором Ха фактора, с хорошей доказательной базой эффективности в плане профилактики ишемических инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий. Статья посвящена практическим вопросам применения апиксабана: обследование перед применением апиксабана, проблемы лабораторного контроля и клинические ситуации, в которых он необходим, проблемы межлекарственных взаимодействий (на уровне CYP3A4, P-gp), проблемы ведения пациентов с кровотечениями на фоне апиксабана (в т.ч., проблемы антидотов), проблемы периоперационного ведения пациентов, принимающих апиксабан.

Ключевые слова: новые пероральные антикоагулянты, апиксабан, клиническая фармакология, межлекарственное взаимодействие, кровотечения, периоперационное ведение.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(2):209-216

Practical aspects of apixaban use in clinical practice: view point of clinical pharmacologist

D.A. Sychev*, I.I. Sinitina, G.Yu. Zakharova, M.I. Savel'eva, A.V. Ryabova, A.V. Kryukov, A.Yu. Yurovskii
Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barricadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

Apixaban is a "new" oral anticoagulant, direct Xa factor inhibitor with a good evidence base of the efficacy in the prevention of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. The article is devoted to apixaban use in clinical practice: examination before apixaban administration, clinical situation when laboratory control and monitoring are needed, drugs interactions (at the level of CYP3A4, P-gp), management of patients with bleeding because of apixaban therapy (including antidotes application), perioperative management of patients receiving apixaban.

Key words: new oral anticoagulants, apixaban, clinical pharmacology, drug-drug interactions, bleeding, perioperative management.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(2):209-216

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dimasychev@mail.ru

Введение

Пероральные антикоагулянты широко применяются для лечения и профилактики тромботических осложнений, а их эффективность доказана в рандомизированных клинических исследованиях и не подвергается сомнению. Так, в России с 2005 по 2010 г.г. продажи пероральных антикоагулянтов возросли с 20 миллионов до почти 35 миллионов средне установочных суточных доз (DDD) [1]. До сих пор в России наиболее широко применяемыми пероральными антикоагулянтами остаются антагонисты витамина К (АВК). Лидирующая позиция среди них принадлежит варфарину, реже приме-

няется аценокумарол и фениндион (Фенилин). Однако, ситуацию с применением АВК, в частности, для профилактики ишемических инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) нельзя назвать идеальной. По результатам проведенного нами фармакоэпидемиологического исследования применения непрямых антикоагулянтов в амбулаторной практике показано, что только 51% пациентов с постоянной формой ФП и высоким риском развития тромбоемболических осложнений, имеющих показания к приему антикоагулянтов (при отсутствии противопоказаний), в поликлинических условиях получают подобную терапию. При этом только 8% получают адекватную терапию варфарином в поликлинических условиях, т.е. доза варфарина подобрана по международному нормализованному отношению (МНО), эффективно поддерживается целевой уровень гипокоагуляции, регулярно осуществляется контроль МНО [2]. По данным российского регистра РЕКВАЗА антикоагулянты получают лишь 4,1% пациентов с ФП, средний бал по шкале CHA₂DS₂-VASc у которых составлял 4,62 (в большинстве случаев назначался именно варфарин) [3]. Хотя в условиях стационара частота назначения варфарина пациентам с ФП с 2 баллами и более по CHA₂DS₂-VASc, может составлять до 70,3%, целевой уровень МНО и в стационаре достигался только у 51% пациентов [4]. Следует отметить, что если даже

Сведения об авторах:

Сычев Дмитрий Алексеевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО

Сеницина Ирина Ивановна – д.м.н., доцент, профессор той же кафедры

Захарова Галина Юрьевна – к.м.н., доцент, доцент той же кафедры

Савельева Марина Ивановна – д.м.н., профессор той же кафедры, в.н.с. группы клинико-фармакологических технологий НИЦ РМАПО

Рябова Анастасия Владиславовна – н.с. группы клинико-фармакологических технологий НИЦ РМАПО

Крюков Александр Владимирович – аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии РМАПО

Юровский Артем Юрьевич – н.с. группы клинико-фармакологических технологий НИЦ РМАПО

Таблица 1. Принципы выбора между антагонистами витамина К и НОАК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [11, в модификации]

Выбор – варфарин	Выбор – НОАК
Стабильное и хорошо контролируемое МНО	Предшествующий прием варфарина с плохим контролем МНО
Клиренс креатинина <30 мл/мин	Нормальная почечная функция или средние ее нарушения
Низкая стоимость лекарства является для пациента критической	Стоимость не является определяющим фактором для пациента
Хороший комплаенс	Отсутствие возможности рутинного мониторинга МНО
	Необходимость в быстром начале действия
Сопутствующая терапия ингибиторами или индукторами CYP3A4 и P-gp	Носительство аллелей генов CYP2C9*2, CYP2C9*3 и A по VCORC1, изменяющих чувствительность к варфарину
	Предпочтения пациента

варфарин назначается, для эффективного снижения риска развития ишемического инсульта необходимо, чтобы время нахождения пациента в терапевтическом диапазоне МНО (2-3) составляло не менее 70%. Этого можно достигнуть в реальной клинической практике только в условиях наблюдения пациентов в антикоагулянтной клинике с использованием специального программного обеспечения, обеспечивающего централизованный мониторинг МНО [5]. В то же время в рандомизированных клинических исследованиях этот показатель составляет 50-65%, а в реальной клинической практике – не превышает 40% [6]. Кроме того, и среди пациентов, у которых МНО контролируется, возникают проблемы с безопасностью использования варфарина: частота развития кровотечений может достигать 25-30% случаев в год. При этом «большие» кровотечения (опасные для жизни, например, кровотечения в желудочно-кишечном тракте) встречаются с частотой до 4% в год [7]. По нашим данным при анализе базы спонтанных сообщений о развитии неблагоприятных побочных реакций (НПР) Росздравнадзора оказалось, что среди них преобладают «большие» кровотечения (32%), преимущественно на фоне использования варфарина (100%), что связано с тем, что из всех непрямых антикоагулянтов этот препарат применяется наиболее часто [8]. Большой проблемой при назначении варфарина является возможность большого количества межлекарственных взаимодействий как по фармакокинетическому, так и по фармакодинамическому типу. Так, у пациентов после имплантации механических протезов клапанов сердца в ранний послеоперационный период подбирались более низкие дозы варфарина, если пациенты принимали амиодарон, преднизолон, флуконазол. Показано, что чем дольше применялись антибактериальные препараты, тем ниже была подобранная доза варфарина. Была найдена обратная корреляционная зависимость между величиной подобранной дозы варфарина и количеством применяемых лекарственных средств ($r=-0,35$, $p=0,04$) [9].

Новые пероральные антикоагулянты

На сегодняшний день т.н. «новые» пероральные антикоагулянты (НОАК) являются в ряде случаев реальной альтернативой применения АВК (варфарина, аценокумарола, фенилина). Имеются данные об эффективности этих препаратов при профилактике тромбозов и системных эмболий, полученные в мультицентровых рандомизированных исследованиях в ортопедии, при неклапанной ФП (профилактика тромбоэмболических осложнений, в частности, кардиоэмболических инсультов), для лечения тромбоза глубоких вен и тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА), а также острого коронарного синдрома [10]. Сейчас российским врачам доступно три «новых» пероральных антикоагулянта (дабигантрата этексилат, ривароксабан и апиксабан). Новые пероральные антикоагулянты либо были сопоставимы или превосходили по параметрам эффективности и безопасности варфарин (как апиксабан при неклапанной ФП) [10]. Преимуществами применения НОАК по сравнению с варфарином являются: отсутствие необходимости в подборе дозы (есть необходимость в коррекции дозы при нарушениях функции почек) и рутинного лабораторного контроля (за исключением некоторых клинических ситуаций), также они вступают в клинически значимое взаимодействие с меньшим количеством лекарственных средств (ЛС) по сравнению с варфарином [10]. При этом в настоящее время осуществляются попытки разработки принципов выбора между варфарином и НОАК у пациентов с неклапанной ФП (табл. 1) [11].

Апиксабан – НОАК, механизм антикоагулянтного действия которого связан с ингибированием Ха фактора. В исследованиях ARISTOTLE и AVERROES продемонстрировано, что апиксабан в дозе 5 мг 2 р/сут у пациентов с неклапанной ФП более эффективен в отношении снижения риска инсульта и системной эмболии [по сравнению с варфарином и ацетилсалициловой кислотой (АСК)], общей смертности (по сравнению с варфарином), а также больших кровотечений (по сравне-

нию с варфарином) [12], при сходном со средней суточной дозой АСК в исследовании AVERROES (165 мг) риске кровотечений [13]. Применение апиксабана в дозе 5 мг 2 р/сут характеризовалось меньшей частотой отмены апиксабана по сравнению с варфарином и АСК, несмотря на отсутствие снижения частоты ишемических инсультов по сравнению с применением варфарина [12, 13]. Однако при применении этого препарата в реальной клинической практике врач может сталкиваться с рядом прикладных вопросов, которые будут обсуждаться в этой статье [13].

Почечная недостаточность

До начала применения апиксабана необходимо обследовать пациента на предмет возможного выявления нарушений функции печени и почек. В соответствии с Рекомендациями Европейского общества гематологов (2012) рекомендуется обязательно оценивать функцию почек (на основании рассчитанного значения клиренса креатинина) при применении всех НОАК, включая апиксабан. В последующем необходима ежегодная оценка функции почек у пациентов с исходно нормальной функцией почек (при клиренсе креатина ≥ 80 мл/мин) или легкой (при клиренсе креатинина в пределах 50-79 мл/мин) почечной дисфункцией, и 2-3 раза в год у пациентов с умеренной почечной дисфункцией (клиренс креатинина в пределах 30-49 мл/мин) [14]. При этом расчет клиренса креатинина возможен по формуле Кокрофта-Голта.

В исследовании ARISTOTLE у пациентов с почечной недостаточностью (≤ 80 мл/мин) наблюдался более высокий риск возникновения всех сердечно-сосудистых явлений, а частота массивного кровотечения достоверно увеличивалась пропорционально нарастанию почечной дисфункции [15]. При этом, независимо от функции почек, при применении апиксабана по сравнению с варфарином реже возникали инсульты и системная эмболия, преимущество апиксабана над варфарином в отношении снижения риска больших кровотечений даже возрастало у пациентов с более тяжелой степенью почечной [15]. При нарушении функции преимущество в снижении риска кровотечений у апиксабана было даже больше чем у варфарина.

Лабораторный контроль эффективности и безопасности апиксабана

При применении апиксабана в рекомендуемых дозах не требуется рутинный лабораторный мониторинг, в исключительных случаях определение анти-Ха активности (методом хромогенного анализа ингибирования фактора Ха) может быть целесообразно [16]:

- перед инвазивными вмешательствами (в частности, хирургическими операциями);
- при подозрении на передозировку.

На сегодняшний день нет валидированного метода оценки антикоагулянтного действия апиксабана. В результате ингибирования фактора Ха апиксабан увеличивает стандартные коагулологические показатели, такие, как протромбиновое время (ПВ), в меньшей степени – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), но при использовании разных реагентов для их определения отмечается высокая вариабельность получаемых результатов [17]. При терапевтических концентрациях апиксабана в плазме крови в лучшем случае отмечается небольшое увеличение времени свертывания, а ПВ при этом может оставаться в пределах референтных значений [17]. В связи с этим для оценки фармакодинамических эффектов апиксабана ориентироваться на ПВ и АЧТВ не рекомендуется [16]. Для оценки антикоагулянтного действия апиксабана могут использоваться более сложные коагулологические методы, в частности, определение анти-Ха активности. Анти-Ха активность имеет прямую корреляционную взаимосвязь с концентрацией апиксабана в плазме. При этом значения анти-Ха активности наиболее высоки при достижении максимальных концентраций апиксабана в плазме. Связь между концентрацией апиксабана в плазме и анти-Ха активностью линейна для всего диапазона доз апиксабана [18].

Межлекарственное взаимодействие

Потенциал межлекарственного взаимодействия у апиксабана гораздо меньше, чем у варфарина. Метаболизм апиксабана осуществляется, главным образом, изоферментом цитохрома P-450 (CYP3A4). Кроме того, апиксабан является субстратом т.н. эффлюксных («выкачивающих» из клетки) транспортных белков P-гликопротеина (P-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP) [16]. В связи с этим применение апиксабана противопоказано у пациентов, которые одновременно получают сильные ингибиторы CYP3A4 и P-gp, такие, как противогрибковые препараты азолового ряда (кетоназол, итраконазол, вориконазол) и ингибиторы ВИЧ-протеиназы (ритонавир) из-за опасности развития чрезмерного антикоагулянтного действия и повышения риска кровотечений [16]. При применении апиксабана вместе с менее сильными ингибиторами CYP3A4 и/или P-gp [16], такими как дилтиазем, напроксен, амиодарон, верапамил, кларитромицин или хинидин, коррекция дозы апиксабана не требуется.

Одновременное применение апиксабана и сильных индукторов CYP3A4 и P-gp может приводить к снижению концентраций апиксабана в плазме и ослаблению антикоагулянтного действия, снижению эффективности лечения. Коррекция дозы апиксабана при его одновременном применении с такими препаратами не требуется, однако необходимо соблюдать осторожность при одновременной терапии сильными индукторами

СУРЗА4 и P-gp [16], такими как рифампицин, фени-тоин, карбамазепин, фенобарбитал и препараты зверобоя.

Антисекреторный препарат из группы блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов фамотидин не влияет на фармакокинетику апиксабана [19]. Таким образом, маловероятно, что увеличение pH желудка в результате применения других препаратов (в частности, ингибиторов протонного насоса, таких как омепразол, эзомепразол, патопразол и т.д.), влияющих на кислотопродукцию в желудке, или, наоборот, на чрезмерно высокий уровень pH желудка (например, при заболеваниях, сопровождающихся ахлогидрией) будут влиять на фармакокинетику апиксабана [19].

На фоне применения апиксабана следует избегать применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) из-за повышения риска развития кровотечений, отдавая предпочтения «альтернативным» обезболивающим средствам (парацетамол) [16].

Переход на апиксабан с других антикоагулянтов и обратно

- *Переход с варфарина на апиксабан.* При переходе с варфарина на апиксабан важно избегать одновременного применения обоих препаратов в терапевтических дозах. Необходимо отменить варфарин, и далее ежедневно контролировать МНО после отмены варфарина. Не начинать применение апиксабана, пока МНО не достигнет уровня менее 2,0, что обычно происходит в течение трех дней после отмены варфарина [20].

- *Переход с низкомолекулярного гепарина (НМГ) на апиксабан и обратно.* Так как оба препарата одинаково быстро ингибируют Ха фактор и имеют схожий период полувыведения, при смене антикоагулянтной терапии НМГ (например, эноксапарином) на апиксабан (или наоборот) можно просто начать применение препарата во время следующего запланированного применения лекарственного средства [16].

- *Переход с апиксабана на варфарин.* Следует особо отметить, что в клинических исследованиях у пациентов с клапанной ФП при смене терапии апиксабаном на лечение варфарином наблюдалось увеличение риска инсульта [21]. При отмене апиксабана до наступления антикоагулянтного действия варфарина возможно увеличение риска тромбоза. При переводе пациентов с апиксабана на варфарин апиксабан следует продолжать применять в течение 48 час после первого применения варфарина. После двух дней одновременного применения апиксабана и варфарина необходимо оценить МНО до следующего планируемого применения апиксабана. Совместное применение апиксабана и варфарина необходимо продолжать до достижения значений МНО 2,0 и более.

Тактика ведения пациентов с кровотечением на фоне применения апиксабана

В исследовании ARISTOTLE частота возникновения массивного кровотечения при применении апиксабана в течение года составляла 2,13% в год по сравнению с 3,09% в год в группе варфарина ($p < 0,001$) [20]. Явления внутримозгового кровоизлияния в группе апиксабана наблюдались с частотой 0,33% в год по сравнению с 0,80% в год в группе варфарина ($p < 0,001$) [20].

Спонтанное кровотечение может возникать при применении любого антикоагулянта. В связи с отсутствием опубликованных данных о лечении пациентов с активным кровотечением на фоне терапии апиксабаном, после обсуждения в экспертной группе были составлены следующие согласованные рекомендации по ведению пациентов с явлениями кровотечения (рис. 1) [13]:

- Необходимо установить первичный источник кровотечения, если это возможно, а также обеспечить гемостаз с помощью применения местных средств.

- В большинстве случаев незначительное кровотечение прекращается после отмены препарата, проведения обычной поддерживающей терапии, в том числе после переливания крови, механического сдавления и других местных манипуляций.

- Если кровотечение возникло в течение 6 час после последнего применения апиксабана, применение активированного угля или других сорбентов может позволить снизить всасывание апиксабана, что приведет к снижению антикоагулянтного действия [16]. Также возможность приема активированного угля можно рассматривать в случае подозрения на передозировку или после случайного приема препарата.

- Специфический антидот для всех НОАКов на сегодняшний день отсутствует [16]. Проводятся первые стадии клинических исследований двух синтетических молекул для оценки их способности устранять действие апиксабана. Андексанет альфа (PRT064445) – это процессированная форма ферментативно неактивного Ха фактора, которая вызывает дозозависимое обратное развитие ингибирующего действия апиксабана и влияет на увеличение времени свертывания крови [22]. Еще одна синтетическая молекула, арипазин (PER977), имеет широкий спектр действия в отношении НОАК и устраняет антикоагулянтное действие дабигатрана, ривароксабана, апиксабана и эдоксабана в моделях кровотечения у крыс [23]. Апиксабан в значительной степени связывается с белками (около 87%), и поэтому не ожидается, что он будет выводиться при диализе [8]. Исходя из исследований других ингибиторов Ха фактора у здоровых добровольцев, концентраты факторов про-

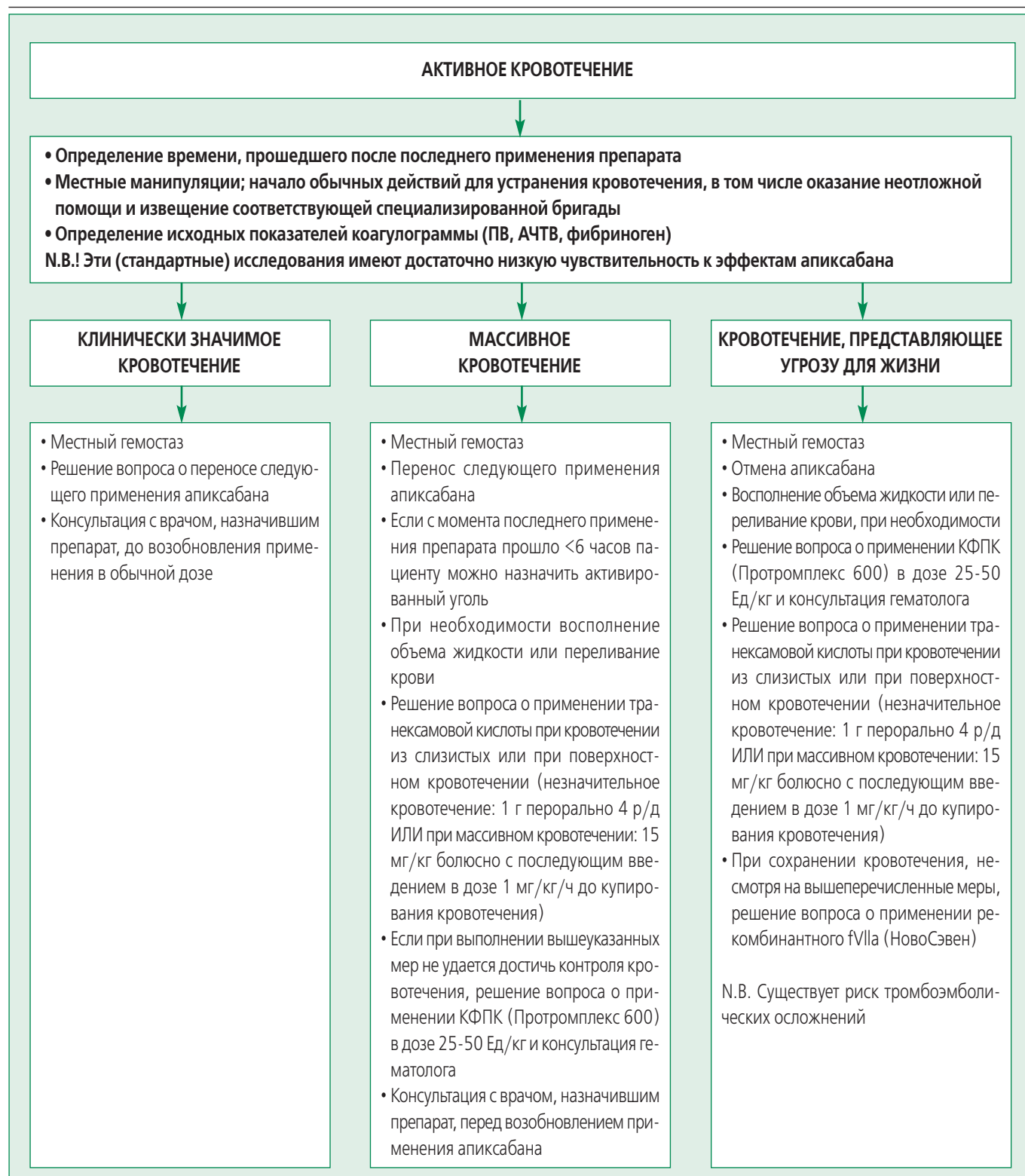


Рисунок 1. Рекомендации по ведению пациентов с кровотечениями на фоне применения апиксабана [13]

тромбинового комплекса (КФПК; в России доступен под торговым названием «Протромплекс 600») могут вызывать обратное развитие антикоагулянтного действия, однако влияние КФПК на клиническое кровотечение не доказано [24]. При добавлении апиксабана (в дозе 200 нг/мл) *in vitro* к крови здоровых доноров, КФПК и активированные КФПК эффективнее уве-

личивали образование тромбина, чем рекомбинантный фактор VIIa (rFVIIa) [25].

- Клинические данные по оценке применения rFVIIa (в России доступен под торговым названием «НовоСэвен») у пациентов с кровотечением, получающих апиксабан, отсутствуют. В модели кровотечения, вызванного апиксабаном, у кроликов при приме-

нении rFVIIa и КФПК не наблюдалось уменьшения кровопотери при стандартизированном печеночно-селезеночном поражении, хотя rFVIIa устранял увеличение протромбинового времени и сокращал продолжительность кровотечения из кожи [26]. При добавлении апиксабана (в концентрации 200 нг/мл) *in vitro* в кровь здоровых доноров rFVIIa более эффективно, чем КФПК восстанавливал время свертывания крови и показатели тромбоэластограммы [25]. В исследованиях *in vitro* у животных и у здоровых добровольцев эти препараты вызывали частичное обратное развитие антикоагулянтного действия апиксабана и других ингибиторов Ха фактора [27-31]. Решение о применении этих препаратов необходимо принимать при угрожающих жизни кровотечениях, но их применение связано с доказанным риском тромбоза.

- Клинические данные в поддержку применения свежемороженой плазмы (СЗП), кроме восполнения объема жидкости при незначительном кровотечении, отсутствуют [13].

Тактика периоперационного ведения пациентов, принимающих апиксабан

У пациентов в стабильном состоянии апиксабан имеет предсказуемый период полувыведения, составляющий 8-12 час. Препарат сохраняет свое «остаточное» антикоагулянтное действие 50% от максимального в течение 12 час, и менее 25% – до 24 час после отмены апиксабана [13]. Это означает, что перед инвазивными процедурами апиксабан может быть отменен за более короткий период времени, чем варфарин, и необходимость в «прикрытии» другими антикоагулянтами, такими как НМГ, отсутствует. При подготовке к плановым операциям или инвазивным процедурам необходимо взвешивать риск кровотечений, связанных с вмешательством, и риск тромбоза, связанный с прекращением антикоагулянтной терапии индивидуально у каждого пациента. «Безопасная» остаточная концентрация апиксабана перед оперативным вмешательством на сегодняшний день неизвестна, и каких-либо методов оценки, позволяющих установить ее уровень, не разработано. В связи с этим на сегодняшний день неизвестно какое-либо предельное значение, при котором имеющийся у пациента риск кровотечения мог бы быть сравним с риском у пациентов, не получающих апиксабан [32]. Как правило, апиксабан рекомендуют отменять за 2-3 дня до планового оперативного вмешательства или инвазивной процедуры [16]. У некоторых групп пациентов существует более высокий риск тромбоза (5 баллов и более по шкале CHADS₂, при недавно перенесенных транзиторных ишемических атаках или инсульте), им требуется индивидуальный подход для максимального сокращения периода «суб-

терапевтического» антикоагулянтного действия. В недавно опубликованном обзоре применения НОАК в периоперационном периоде отмечается важность контроля клиренса креатинина у пациентов, получающих ривароксабан и апиксабан, до отмены этих препаратов перед выполнением процедур, связанных с высоким риском [33]. Отмена апиксабана на более длительный период перед операцией (на срок до 5 дней) может рассматриваться у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью или с другими заболеваниями, связанными с угнетением выведения лекарственного средства. В таких ситуациях предложена «перекрывающая терапия» НМГ у пациентов с высоким риском тромбоза [32]. Учитывая предсказуемую фармакокинетику апиксабана, «прикрытие» другим антикоагулянтом в большинстве случаев не требуется.

Рекомендации по оценке применения препарата в периоперационном периоде:

- **Высокий риск кровотечения.** Вмешательства с высоким риском кровотечения (такие, как нейрохирургические, урологические операции, крупные вмешательства на органах брюшной полости или ортопедические вмешательства): цель заключается в устранении остаточного антикоагулянтного действия апиксабана на момент выполнения операции; последнее применение препарата должно осуществляться за 3 дня до операции (т.е. 5 пропущенных доз апиксабана, включая утро перед операцией) [34].

- **Низкий риск кровотечения.** Вмешательства с низким риском кровотечения (такие, как пластика паховой грыжи, чрескожная биопсия, экстракция зубов): цель заключается в достижении минимального остаточного антикоагулянтного действия апиксабана на момент выполнения процедуры; последнее применение препарата должно осуществляться за 2 дня до вмешательства (т.е. 3 пропущенные дозы, включая утро перед операцией) [34].

- **Минимальный риск кровотечения.** Для выбранных вмешательств с минимальным риском кровотечения (таких, как операции по поводу катаракты, иссечение кожи): антикоагулянтная терапия может продолжаться [34].

Возобновление применения апиксабана возможно только после эффективного хирургического гемостаза (обычно через 24 час после операции) [34]. В целом, при возобновлении антикоагулянтной терапии в течение первых 48 час после операции, необходимо соблюдать осторожность. При высоком риске послеоперационной венозной тромбоэмболии и риске кровотечения необходимо рассмотреть вопрос о применении препарата в сниженной дозе 2,5 мг 2 р/сут в ближайшем послеоперационном периоде. Если после операции пероральный прием препаратов запрещен, может

потребуется парентеральное введение антикоагулянтов (применение НМГ) до возобновления возможности перорального применения лекарственных средств. Постоянный эпидуральный или интратекальный катетер должен быть удален, по меньшей мере, за 5 час до возобновления применения апиксабана. Опыт применения препарата при нейроаксиальной анестезии ограничен, поэтому при применении апиксабана в этой ситуации необходимо соблюдать особую осторожность [16].

Заключение

- Широкое и адекватное применение антагонистов витамина К ограничивается рядом проблем, таких, как необходимость и сложность подбора дозы, высокая вариабельность антикоагулянтного действия, необходимость рутинного контроля МНО как при подборе дозы, так и в процессе длительного лечения, частое развитие кровотечений, большой потенциал межлекарственного взаимодействия.

- Апиксабан является прямым ингибитором Ха фактора, его высокая эффективность и безопасность для пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий подтверждена в исследованиях ARISTOTLE (по сравнению с варфарином) и AVERROES (по сравнению с ацетилсалициловой кислотой).

- Перед назначением апиксабана для выбора дозы следует оценить функцию почек (по расчетному клиренсу креатинина), а также кратности оценки функции почек.

- Рутинный коагулологический контроль при применении апиксабана не требуется. Однако в некоторых клинических ситуациях (перед инвазивными вмешательствами, при развитии кровотечения, при подозрении на передозировку, при снижении функции почек) антикоагулянтное действие апиксабана может оцениваться с помощью определения анти-Ха активности.

- Применение апиксабана противопоказано пациентам, которые одновременно получают сильные ингибиторы СYP3A4 и P-gp, но при одновременном применении апиксабана с менее сильными ингибиторами коррекция дозы препарата не требуется. При

одновременном применении апиксабана с сильными индукторами СYP3A4 и P-gp коррекция дозы апиксабана не требуется, но их одновременное применение может сопровождаться снижением концентрации апиксабана в плазме и снижением эффективности [14]. На фоне применения апиксабана следует избегать применения НПВП из-за повышения риска развития кровотечений, отдавая предпочтения «альтернативным» обезболивающим средствам (парацетамол).

- Специфический антидот апиксабана на сегодняшний день отсутствует, однако лекарственные средства, устраняющие ингибирование Ха фактора, и универсальные антидоты новых пероральных антикоагулянтов находятся на стадии клинических исследований [27,28].

- В связи с отсутствием опубликованных данных о лечении пациентов с активным кровотечением на фоне терапии апиксабаном рекомендуется отменить апиксабан и проводить стандартную поддерживающую терапию и другие местные манипуляции [5]. Активированный уголь может снизить всасывание апиксабана, если после последнего применения препарата прошло менее 6 час [26]. Не предполагается, что апиксабан будет выводиться при диализе, однако КФПК может устранять антикоагулянтное действие препарата, а применение рекомбинантного фактора VIIa может рассматриваться при угрожающем жизни кровотечении. Введение СЗП не вызывает обратного развития действия апиксабана, но может применяться для восполнения объема жидкости при массивном кровотечении.

- При подготовке к плановым операциям или к инвазивным процедурам необходимо взвешивать риск кровотечения, связанного с вмешательством, и риск тромбоза, связанного с прекращением антикоагулянтной терапии индивидуально у каждого пациента.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Tretyakov AY, Vydrina ND, Sychev DA, et al. Effect of polymorphisms of genes CYP2C9 and VKORC1 on anticoagulant effect and the maintenance dose phenindione in patients with atrial fibrillation (pilot study). *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2012; (2): 26-9. Russian (Третьяков А.Ю., Выдрина Н.Д., Сычев Д.А., и др. Влияние полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1 на антикоагулянтный эффект и поддерживающую дозу феноиндиона у пациентов с фибрилляцией предсердий (результаты пилотного исследования). *Клиническая Фармакология и Терапия* 2012; (2): 26-9).
2. Gavrisyuk EV, Ignatiev IV, Sychev DA, et al. Analysis of the application of indirect anticoagulant warfarin in patients with persistent atrial fibrillation in outpatient conditions. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2012; (1): 42-6. Russian (Гаврисюк Е.В., Игнатьев И.В., Сычев Д.А., и др. Анализ применения непрямого антикоагулянта варфарина у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в поликлинических условиях. *Клиническая Фармакология и Терапия* 2012; (1):42-6).
3. Lukyanov MM, Boytsov SA, Jakushin SS, et al. Diagnosis treatment, concomitant cardiovascular disease and comorbidities in patients with a diagnosis of "atrial fibrillation" in clinical practice (according to Register Cardiovascular Disease - REKVAZA). *Ration Pharmacother Cardiol* 2014; 10 (4): 366-77. Russian (Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., и др. Диагностика лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной клинической практики (по данным Регистра Кардиоваскулярных Заболеваний РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014; 10 (4): 366-77).
4. Petrov VI, Shatalova OV, Maslakov AS. Analysis of antithrombotic therapy in patients with persistent atrial fibrillation (pharmacoepidemiological study). *Ration Pharmacother Cardiol* 2014; 10 (2): 174-8. Russian (Петров В.И., Шаталова О.В., Маслаков А.С. Анализ антитромботической терапии у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (фармакоэпидемиологическое исследование). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014; 10 (2): 174-8).
5. Khruslov MV, Lobachyov VI, Ukhanova IY. Effectiveness of centralized monitoring of the international normalized ratio in the treatment of warfarin. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya* 2014; 57 (1): 36-40. Russian (Хруслов М.В., Лобачев В.И., Уханова И.Ю. Эффективность централизованного мониторинга международного нормализованного отношения при лечении варфарином. *Тромбоз, Гемостаз и Реология* 2014; 57(1): 36-40).
6. Serdechnaya EV, Churnak EL. Prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: Russian and international recommendations and their implementation in clinical practice. *Lechashchiy Vrach* 2013; 5: 80-3. Russian (Сердечная Е.В., Чумак Е.Л. Профилактика тромбозоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: международные и российские рекомендации и их реализация в реальной клинической практике. *Лечащий Врач* 2013;5: 80-3).
7. Kropacheva ES, Panchenko EP, Ataullahanova DM. Comparison of the efficacy and safety of long-term therapy with warfarin and acenocoumarol in patients with atrial fibrillation. *Klinicheskaya Meditsina* 2005; 83 (1): 24-7. Russian (Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Атауллаханова Д.М. Сравнение эффективности и безопасности длительной терапии варфарином и аценокумаролом у больных с мерцательной аритмией. *Клиническая Медицина* 2005; 83(1): 24-7).
8. Kukes IV, Sychev DA. Analysis of frequency and structure of adverse reactions from oral anticoagulants, recorded by spontaneous reporting in Russia. *J Basic and Clinical Pharmacology* 2011; 109 (Suppl 1): 76.
9. Goluhova EZ, Arslanbekova SM, Sychev DA, Kuznetsova EV. Features in warfarin dosing polyfarmakoterapii patient after implantation of artificial heart valves. *Kreativnaya Kardiologiya* 2013; (1): 58-65. Russian (Голухова Е.З., Арсланбекова С.М., Сычев Д.А., Кузнецова Е.В. Особенности дозирования варфарина в условиях полифармакотерапии у пациентов после имплантации искусственных клапанов сердца. *Креативная Кардиология* 2013; (1): 58-65).
10. Sulimov VA, Napalkov DA, Sokolova AA. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants. *Ration Pharmacother Cardiol* 2013; 9 (4): 433-8. Russian (Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А. Сравнительная эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2013; 9 (4): 433-8).
11. Gong IY, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol* 2013;29(7 Suppl):S24-33.
12. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J* 2010;159:331-9.
13. Ward C, Conner G, Donnan G, et al. Practical management of patients on apixaban: a consensus guide. *Thromb J* 2013;11(1):27.
14. Camm AJ, Lip GY, Caterina R, et al., ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33:2719-2747.
15. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012, 33:2821-30.
16. ELIQUIS® (Apixaban) Approved Product Information. Bristol-Myers Squibb Australia Pty Ltd and Pfizer Pty Ltd; 2013. Available at: <http://www.bmsa.com.au/products/pages/Home.aspx>. Accessed by 30.03.2015.
17. Douxfils J, Chatelein C, Chatelein B, et al. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost* 2013; 110(2):283-94.
18. Becker RC, Yang H, Barrett Y, et al. Chromogenic laboratory assays to measure the factor Xa-inhibiting properties of apixaban — an oral, direct and selective factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 32:183-7.
19. Upreti VV, Song Y, Wang J, et al. Effect of famotidine on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol: Advances and Applications* 2013; 5:59-66.
20. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators: apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2011; 365:981-92.
21. Granger CB, Alexander JH, Hanna M, et al., for the ARISTOTLE investigators: Events after discontinuation of randomized treatment at the end of the ARISTOTLE trial [abstract]. *Eur Heart J* 2012; 33(Abstract Supplement): 685-6.
22. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013; 19(4):446-51.
23. Lauicht B, Bakhru S, Lee C, et al. Small molecule antidote for anticoagulants [abstract]. *Circulation* 2012; 126:A11395.
24. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124:1573-9.
25. Escobar G, Arellano-Rodrigo E, Reverter JC, et al. Reversal of apixaban induced alterations of hemostasis by different coagulation factor concentrates: studies in vitro with circulating human blood [abstract]. *Circulation* 2012; 126:520-1.
26. Martin AC, Le Bonniec B, Fischer AM, et al. Evaluation of recombinant activated factor VII, prothrombin complex concentrate, and fibrinogen concentrate to reverse apixaban in a rabbit model of bleeding and thrombosis. *Int J Cardiol* 2013; 168:4228-33.
27. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol* 2012; 87(Suppl 1):S141-S145.
28. Bauer KA. Reversal of antithrombotic agents. *Am J Hematol* 2012; 87(Suppl 1):S119-S126.
29. Fukuda T, Honda Y, Kamisato C, et al. Reversal of anticoagulant effects of edoxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, with haemostatic agents. *Thromb Haemost* 2012; 107:253-29.
30. Marlu R, Hodaj E, Paris A, et al. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. *Thromb Haemost* 2012; 108:217-24.
31. Frost C, Nepal S, Wang J, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single-dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75(2):476-87.
32. Ferrandis R, Castillo J, de Andrés J, et al. The perioperative management of new direct oral anticoagulants: a question without answers. *Thromb Haemost* 2013; 110:515-22.
33. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Antithrombotic therapy and invasive procedures. *New Engl J Med* 2013; 368:1079-80.
34. Douketis JD. Pharmacologic properties of the new oral anticoagulants: a clinician-oriented review with a focus on perioperative management. *Curr Pharm Des* 2010; 16:3436-41.

Поступила: 05.12.2014

Принята в печать: 06.12.2014