

Апіксабан: огляд клінічної фармакокінетики та фармакодинаміки

Апіксабан – прямий інгібітор Ха-фактора згортання крові, який отримав схвалення у багатьох країнах за низкою показань. Підставою для реєстрації стали результати ключових клінічних досліджень фази III, які продемонстрували, що апіксабан є вдалою альтернативою наявним антикоагулянтам, таким як антагоністи вітаміну К (АВК) та гепарини низької молекулярної маси (ГНММ), завдяки покращеному профілю користь/ризик. Представляємо до вашої уваги огляд статті Byon et al. (2019), опублікованої у журналі *Clinical Pharmacokinetics*. У цьому матеріалі підсумовуються фармакокінетичні, фармакодинамічні характеристики та взаємодії апіксабану, а також обговорюється потенціал його практичного впровадження з урахуванням даних глобальної програми клінічних досліджень.

За даними досліджень, у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь (НКФП) апіксабан у дозі 5 мг двічі на день достовірно знижував ризик інсульту або системної емболії на 21%, значних кровотеч – на 31%, смерті – на 11% порівняно з варфарином (Granger et al., 2011). Подібним чином, в осіб із НКФП, які не відповідали на терапію АВК або не могли її отримувати, апіксабан зменшував ймовірність розвитку інсульту чи системної емболії більш ніж на 50% порівняно з ацетилсаліциловою кислотою (АСК), без суттєвого підвищення частоти значних кровотеч (Connolly et al., 2011). Апіксабан у дозі 2,5 мг двічі на день перевершив еноксапарин по 40 мг/добу і продемонстрував чисельно зіставну ефективність з еноксапарином у дозі 30 мг двічі на день, не підвищуючи частоти геморагічних подій. Препарати застосовували з метою профілактики венозного тромбоемболізму (ВТЕ) у пацієнтів, яким проводили операції з протезування колінних або кульшових суглобів (Lassen et al., 2009, 2010). Крім того, порівняно з терапією АВК, якій передували ін'єкції еноксапарину в дозі 1 мг/кг двічі на день, апіксабан у режимі 10 мг два рази на день сім днів, а потім 5 мг двічі на день упродовж шести місяців показав не меншу ефективність у лікуванні ВТЕ, але достовірно нижчий (на 69%) ризик значних кровотеч. Після завершення початкової терапії ВТЕ продовжена антикоагуляція схваленою дозою апіксабану 2,5 мг двічі на день достовірно знижувала ризик повторних ВТЕ порівняно із плацебо, не підвищуючи частоти значних кровотеч (Agnelli et al., 2013).

Механізм дії

Апіксабан – сильний прямий високо-селективний інгібітор фактора Ха (константа інгібування 0,08 нМоль [0,037 нг/мл] за температури 25 °C) зі зворотною дією, розроблений для перорального прийому (Pinto et al., 2007; Luettgen et al., 2011). Препарат не потребує наявності антитромбіну III для реалізації антитромботичної активності (Ansell, 2007). Апіксабан пригнічує вільний та зв'язаний у тромбі Ха, а також активність протромбінази, наслідком чого є обмеження росту тромбу (Jiang et al., 2009). Також він не має прямого впливу на агрегацію тромбоцитів, але опосередковано інгібує агрегацію, індуковану тромбіном (Wong, 2011). Зв'язок між концентрацією апіксабану в плазмі та його анти-Ха-активністю є лінійним у широкому діапазоні доз.

Фармакокінетика

Характеристики всмоктування, розподілу, метаболізації та виведення апіксабану наведені на рисунку. Експозиція апіксабану зростає пропорційно в діапазоні схвалених доз від 2,5 до 10 мг. При прийомі двічі на день стабільна концентрація у плазмі крові досягається на третій день (Frost et al., 2013, 2018).

Особливості фармакокінетики в окремих групах пацієнтів

Вік і стать
Дослідження за участю здорових добровольців обох статей віком 18–40 років (молоді) та 65–79 років (похилого віку) показали, що максимальна концентрація у плазмі (C_{max}) апіксабану була зіставною, але площа під кривою час/концентрація (AUC) – на 32% більшою в осіб похилого віку (Frost et al., 2015). Виявлено прямий зв'язок між кліренсом апіксабану та креатиніну, отже, відмінності між віковими групами найімовірніше зумовлені зниженням ниркової

функції. Субаналізи клінічних досліджень фази III апіксабану не підтвердили впливу віку на співвідношення користь/ризик, тому корекція дози лише з урахуванням віку не потрібна (Bristol-Myers Squibb, 2018; Agnelli et al., 2013; Halvorsen et al., 2014; Pineo et al., 2013; Ng et al., 2016).

C_{max} та AUC апіксабану були на 18 і 15% вищими у жінок, ніж у чоловіків відповідно. Ця відмінність розцінюється як клінічно незначуща (Frost et al., 2015).

Маса тіла

У здорових осіб із низькою масою тіла (≤ 50 кг) C_{max} та AUC апіксабану були на 27 та 20% вищими відповідно, ніж у групі порівняння (65–85 кг). І навпаки, у пацієнтів із надмірною масою тіла (≥ 120 кг) спостерігалися нижчі показники експозиції: на 31% C_{max} та на 23% AUC (Upreti et al., 2013). Субаналізи клінічних досліджень фази III не підтвердили впливу маси тіла на співвідношення користь/ризик, тому корекція дози за масою тіла не потрібна (Bristol-Myers Squibb, 2018; Agnelli et al., 2013; Sandhu et al., 2016).

Ураження нирок

Через обмежену участь нирок у виведенні апіксабану (~27%) вплив ниркової дисфункції на експозицію препарату був помірним. Ураження нирок не впливало на C_{max} . В осіб із легким зниженням функції (кліренс креатиніну [ККр] 65 мл/хв), помірною (ККр 40 мл/хв) та тяжкою (ККр 15 мл/хв) нирковою дисфункцією AUC апіксабану підвищувалася на 16, 29 та 44% відповідно порівняно зі здоровими особами (ККр 100 мл/хв) (Chang et al., 2016).

Рекомендації з дозування апіксабану мають локальну відмінності. У США не показана корекція дози з урахуванням функції нирок на підставі результатів дослідження фази I, в яких брали участь хворі на гемодіалізі (Bristol-Myers Squibb, 2018; Wang et al., 2016). Пацієнтам із НКФП знижена доза (2,5 мг двічі на день) рекомендована за відповідності принаймні двом із наступних критеріїв: вік ≥ 80 років, маса тіла ≤ 60 кг, креатинін сироватки $\geq 1,5$ мг/дл. В Європі знижену дозу (2,5 мг двічі на день) можна призначати лише пацієнтам із НКФП, які мають тяжку ниркову недостатність (ККр 15–29 мл/хв), а особам із ККр < 15 мл/хв або на діалізі апіксабан протипоказаний.

Ураження печінки

Легка (клас А за шкалою Чайлда – П'ю) та помірна (клас В) печінкова недостатність не впливає на фармакокінетику апіксабану. Оскільки пацієнти з тяжкою печінковою недостатністю можуть мати властиві цьому

стану порушення коагуляції, і наразі у них мало клінічного досвіду застосування препарату, цій категорії він протипоказаний (Bristol-Myers Squibb, 2018).

Фармакокінетичні взаємодії з іншими ліками

У досліджах *in vitro* апіксабан не активував і не пригнічував основних ферментів системи цитохрому, а також не втручався у транспортування субстратів Р-глікопротеїну (Wang et al., 2010). Отже, вплив апіксабану на фармакокінетику інших лікарських засобів мало ймовірний.

З іншого боку, апіксабан метаболізується за участю ферментів CYP3A4/5 та є субстратом для Р-глікопротеїнового транспортера (P-gp) (Wang et al., 2010; Zhang et al., 2013). Тому інші ліки, які є модуляторами CYP3A4 та P-gp, можуть впливати на його фармакокінетику. Найбільший ефект на експозицію апіксабану чинять кетоконазол – сильний інгібітор CYP3A4 і P-gp, та рифампіцин – сильний активатор CYP3A4 і P-gp. Таким чином, при одночасному прийомі з кетоконазолом C_{max} та AUC апіксабану збільшуються у 1,6 та два рази, а з рифампіцином – знижуються на 42 та 54% відповідно. Очікується, що інші потужні інгібітори CYP3A4 та P-gp (як-то ітраконазол, ритонавір) також можуть підвищувати концентрацію апіксабану в крові, а інші потужні індуктори вказаних ферментів (наприклад, карбамазепін, фенітоїн, трава звіробою) – обмежувати його експозицію (Vakkalagadda et al., 2016; Frost et al., 2015).

У клінічних дослідженнях апіксабану фази III заборонялося використання сильних інгібіторів та індукторів CYP3A4. З урахуванням обмеженого клінічного досвіду, відповідні рекомендації в інструкції з медичного застосування залежать від схвалених показань та регіону реєстрації. Одночасне призначення апіксабану з сильними інгібіторами CYP3A4 та P-gp здебільшого протипоказане, хоча в деяких країнах, зокрема у США, рекомендоване обмеження дози на 50%. Одночасне призначення апіксабану з сильними індукторами CYP3A4 та P-gp переважно протипоказане, особливо у пацієнтів, які отримують лікування ВТЕ, зважаючи на високий ризик зниження ефективності препарату. В деяких регіонах, зокрема у Європі, допускається одночасне застосування апіксабану з сильними індукторами ферментів з обережністю в осіб із НКФП та тих, яким призначають профілактику ВТЕ після ортопедичних операцій. Немає потреби в корекції дози апіксабану, якщо його використовують паралельно із препаратами, які не визнані сильними інгібіторами CYP3A4 та P-gp, як-от напроксен, дилтіазем, кларитроміцин (Bristol-Myers Squibb, 2018).

Фармакодинамічні взаємодії з антикоагулянтами та антитромбоцитарними препаратами

При комбінованому призначенні еноксапарину (одна доза 40 мг) з апіксабаном (одна доза 5 мг) спостерігався адитивний ефект анти-Ха-активності (Barrett et al., 2012). Через підвищення ризику кровотеч не рекомендоване одночасне застосування з апіксабаном нефракціонованого гепарину та похідних гепарину (зокрема ГНММ), олігосахаридів із Ха-інгібіторною активністю (фондапаринукс), прямих інгібіторів тромбіну II (дезирудин), тромболітичних агентів, антагоністів глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa, тієнопіридинів (клопідогрел), дипіридамолу, декстрану, АВК та інших оральних антикоагулянтів. Фармакокінетичні або фармакодинамічні взаємодії не виникали при паралельному призначенні апіксабану з АСК у дозі 325 мг. Одночасний прийом 500 мг напроксену з апіксабаном не викликав додаткового пригнічення агрегації тромбоцитів, окрім того, яке властиве напроксену (Frost et al., 2014). Подібним чином, одночасне призначення апіксабану з клопідогрелом (75 мг), прасугрелом (навантажувальна доза – 60 мг, потім по 10 мг/добу) або із комбінацією клопідогрел (75 мг) + АСК (162 мг) не викликало збільшення часу кровотечі або ще глибшого пригнічення агрегації тромбоцитів порівняно із прийманням антиагрегантів без апіксабану (Frost et al., 2014; AbuTariff et al., 2014). Незважаючи на ці результати, апіксабан слід застосовувати з обережністю, призначаючи одночасно з нестероїдними протизапальними (включно з АСК), а також іншими антиагрегантними препаратами, оскільки згаданим лікам властиве підвищення ризику кровотеч, а деякі особи можуть демонструвати виразнішу фармакодинамічну відповідь на одночасний прийом антитромбоцитарних засобів з апіксабаном.

Фармакокінетика у великих популяціях пацієнтів

За даними клінічних досліджень апіксабану I–III фази, був проведений популяційний аналіз його фармакокінетики при застосуванні щодо кожного з показань (Leil et al., 2014; Byon et al., 2017; Cirincione et al., 2018). Після врахування усіх значимих факторів впливу виявлено, що фармакокінетичні параметри апіксабану демонструють помірну міжіндивідуальну варіативність: у межах близько 40% для плазматичного кліренсу та десь 25% для об'єму розподілу. Залишкова варіативність, яку не можна було пояснити впливом різних чинників, становила приблизно 30%. Терапія апіксабаном не потребує рутинного моніторингу показників експозиції, хоча вони можуть бути корисними для прийняття рішень в індивідуальних клінічних випадках, наприклад, при передозуванні або виникненні потреби в екстремому хірургічному втручанні.

Підсумки

1. Апіксабан – прямий інгібітор фактора Ха з передбачуваними фармакокінетичними та фармакодинамічними характеристиками, які зберігають стабільність у різних вивчених підгрупах пацієнтів, зокрема в осіб похилого віку та з нирковою дисфункцією.

2. Швидкий початок дії, низький потенціал взаємодії з іншими ліками та продуктами харчування, відсутність потреби в рутинному моніторингу при клінічному застосуванні роблять апіксабан привабливою опцією для спрощення антикоагулянтної терапії.

Підготував **Сергій Романюк**

Стаття друкується за підтримки компанії «Пфайзер»

PP-ELI-UKR-0037

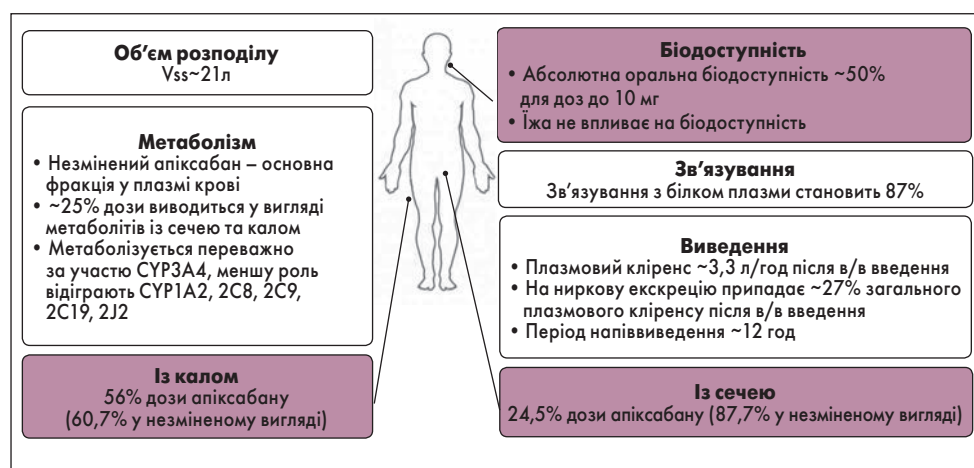


Рисунок. Фармакокінетичні характеристики апіксабану

Адаптовано за Bristol-Myers Squibb, 2018; Frost et al., 2013; Raghavan et al., 2009; Zhang et al., 2009.

ЯКЩО ОБИРАТИ ДЛЯ СЕБЕ, ЧИ РОЗГЛЯНУЛИ Б ВИ ПОЄДНАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ?



Для пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь Еліквіс - єдиний інгібітор Ха фактору, який поєднує:

- перевагу у зниженні ризику інсультів та системних емболій порівняно з варфарином¹
- перевагу у зниженні ризику великих кровотеч порівняно з варфарином¹

Оберіть поєднання ефективності та безпеки при застосуванні препарату Еліквіс

ЕЛІКВІС (апіксабан) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, таблетки по 5 мг, по 10 таблеток у блістері по 3, по 6 або по 10 блістерів у паці з картону. Таблетки по 5 мг, по 14 таблеток у блістері. По 2 блістери у паці з картону. Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у блістері. По 2 блістери у паці з картону. **Коротка інструкція для медичного застосування препарату. Показання до застосування.** Таблетки по 2,5 мг: профілактика венозної тромбоемболії у дорослих пацієнтів, які перенесли планову операцію з протезування колінного або кульшового суглоба. Таблетки по 2,5 та 5 мг: профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, у яких мають місце один або більше факторів ризику, таких як наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, вік ≥ 75 років і старше, гіпертонія, цукровий діабет, симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації). Лікування та профілактика рецидивів тромбозу глибоких вен та тромбоемболії легеневої артерії дорослих. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого допоміжного компонента. Клінічно значуща активна кровотеча. Патологія або стан, що супроводжується значним ризиком сильної кровотечі, у тому числі захворювання печінки. Одночасне застосування будь-яких інших антикоагулянтів або введення нефракціонованного гепарину. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовують перорально, запиваючи водою, з їжею чи без їжі. Рекомендована доза препарату для профілактики венозної тромбоемболії у разі протезування колінного або кульшового суглоба становить 2,5 мг перорально двічі на день. Першу дозу слід прийняти через 12-24 години після операції. Рекомендована тривалість лікування пацієнтів, що перенесли операцію з метою заміни кульшового суглоба становить 32-38 днів; колінного - 10-14 днів. Рекомендована доза препарату при профілактиці інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь становить 5 мг перорально двічі на день. Доза Еліквісу для лікування гострого тромбозу глибоких вен та легеневої емболії становить 10 мг перорально двічі на день протягом перших 7 днів. Потім препарат застосовують у дозуванні 5 мг перорально двічі на день. Тривалість лікування становить щонайменше 3 місяці. Для профілактики тромбозу глибоких вен та легеневої емболії доза становить 2,5 мг перорально двічі на добу. Якщо пацієнту показана профілактика рецидивів - дозу 2,5 мг двічі на добу слід починати приймати після завершення 6-місячного курсу лікування препаратом Еліквіс у дозі 5 мг двічі на добу або курсу лікування іншим антикоагулянтом. **Побічні реакції.** Частими небажаними реакціями були кровотеча, контузія, носова кровотеча та гематома. Застосування Еліквіс може бути пов'язане зі збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморагічної анемії (Див. повну інструкцію для медичного застосування). **Особливості застосування.** Даних про застосування апіксабану вагітним жінкам немає. На сьогоднішній день невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Ефективність та безпека застосування Еліквіс дітям до 18 років не встановлена. Пацієнтам з рівнем креатиніну сироватки ≥ 133 мкмоль/л і віком ≥ 80 років або з масою тіла ≤ 60 кг слід призначати меншу дозу апіксабану, а саме 2,5 мг двічі на добу. Пацієнти з ознаками тяжкого порушення функцій нирок (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв) також повинні приймати 2,5 мг двічі на день. Відомого антидоту до препарату не існує. У разі виникнення геморагічних ускладнень необхідно припинити лікування та провести обстеження джерела кровотечі. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Паралельне лікування пацієнтів будь-якими іншими антикоагулянтами протипоказане. Застосування одночасно з антитромбоцитарними препаратами підвищує ризик кровотечі. Слід проявляти обережність, при паралельному використанні нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи ацетилсаліцилову кислоту. Не рекомендовано застосовувати для лікування пацієнтів з тяжкими порушеннями функцій печінки, призначати пацієнтам, при системному лікуванні потужними інгібіторами одночасно СYP3A4 та P-гп або інгібіторами протеази ВІЛ. Одночасне застосування препарату Еліквіс та потужних препаратів-індукторів СYP3A4 та P-гп може призвести до зниження експозиції апіксабану приблизно на 50%. **Фармакологічні властивості.** Апіксабан є потужним зворотним прямим та високоселективним інгібітором активного сайту фактора Ха, призначеним для перорального прийому. За рахунок пригнічення фактора Ха апіксабан перешкоджає утворенню тромбіну та формуванню тромба. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. **Реєстраційні посвідчення МОЗ України** № UA/13699/01/01, UA/13699/01/02 від 27.06.2014, 1.10.2015, 01.12.2016; 02.03.2017, 10.08.2018

Еліквіс
апіксабан

Література: 1. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981 -992.

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Пфайзер Експорт.Бі.Ві.» в Україні:
03680, м. Київ, вул. Н. Амосова, 12. тел. (044) 391-60-50.

