

ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ: АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ НОАК

ДУ «Національний Інститут терапії ім. Л.Т. Малої
НАМН України»

Відділ клінічної фармакології та фармакогенетики
неінфекційних захворювань

Пивовар С.М.
кардіолог, д-р.мед.н.



КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ: відсутній

- Апіксабан
- Дабігатран
- Ривароксабан



Medscape



ЗАРЕЄСТРОВАНІ ПОКАЗИ ДО НОАК

Профілактика інсульту при ФП
Лікування ТГВ/ТЕЛА
Тривала профілактика рецидивів ТГВ/ТЕЛА (після 3-6 міс.)
Профілактика ВТЕ після великих ортопедичних операцій
Профілактика інсульту після ТКІ у хворих із ФП
Профілактика смерті внаслідок СС причин та інфаркту міокарда у хворих після ГКС*
Вторинна профілактика СС випадків у хворих із стабільною ІХС

ОБЛАСТІ ЗАСТОСУВАННЯ НОАК ПРИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

Клінічні ситуації	Можливість призначення ПОАК	Альтернатива ПОАК
Механічний клапан серця	Протипоказано	Антагоністи вітаміну К (АВК)
Помірний та тяжкий стеноз мітрального клапану (ревматичного генезу)	Протипоказано	АВК
Вагітність	Протипоказано	1 триместр – НМГ 2 триместри – АВК 3 триместр - НМГ
Хіміотерапія	Протипоказано (обговорити можливість з фахівцем із хіміотерапії)	АВК / НМГ
Легка / помірна вроджена вада клапанів (наприклад, аортальний стеноз або регургітація, дегенеративна мітральна регургітація)	Пацієнти включалися до реєстраційних досліджень НОАК	
Тяжкий аортальний стеноз	Обмежені дані (виключалися з RE-LY) Більшість пацієнтів піддаються втручанню	
Біологічний протез клапана серця (через > 3 місяців після операції)	Не рекомендується, якщо протез встановлено внаслідок ревматичного мітрального стенозу	АВК
	Прийнятно, якщо протез встановлено внаслідок мітральної регургітації або замість аортального клапана	
Реконструкція мітрального клапана (через > 3 місяців після операції)	Пацієнти включалися до деяких досліджень НОАК	
Черезшкірна транскатетерна пластика аортального клапана або транскатетерна імплантація аортального клапана	Відсутні проспективні дослідження Може знадобитися комбінація з антиагрегантів або ДААТ	
Гіпертрофічна кардіоміопатія	Обмежені дані, але пацієнти можуть мати показання до НОАК	

Механізми в основі взаємодії НОАК з іншими



Швидкість кровоплину в печінці

Температура тіла

Рівень транспортних протеїнів

Кровоплин в нирках

Концентрація низки гормонів

ських взаємодій НОАК

Р-глікопротеїновий транспортер (Р-гп)

Бере участь у процесах
всмоктування та ниркового
кліренсу - індуктори або
інгібітори Р-гп можуть впливати
на рівень НОАК в плазмі

Цитохром Р450 СYP3A4

Бере участь в печінковому
кліренсі **ривароксабану** та
апіксабану. Індуктори або
інгібітори СYP3A4 можуть
впливати на рівень НОАК у
плазмі

Фармакокінетика та основні міжлікарські взаємодії НОАК (2018) I

	Механізм	Дабігатран	Апіксабан	Едоксабан	Ривароксабан
Субстрат Р-гп		Так	Так	Так	Так
Субстрат CYP3A4		Ні	Так (~25%)	Ні (<4%)	Так (~18%)
Антиаритмічні препарати					
Аміодарон	Помірна дія Р-гп	+12-60 %	Немає ФК даних	+40%	Незначно
Дігоксин	Р-гп	Немає ефекту	Немає ефекту	Немає ефекту	Немає ефекту
Ділтіазем	Р-гп та слабке CYP3A4	Немає ефекту	+40%	Немає даних	Немає ефекту
Дронедарон	Р-гп та CYP3A4	+70-100%*	Немає ФК/ФД даних	+85%	Помірний ефект, доцільно уникати
Хінідин	Р-гп	+53%	Немає даних	+77% (не потребує зниження дози)	Підвищення, рівень невідомий
Верапаміл	Р-гп (та слабке CYP3A4)	+12-180%	Немає ФК даних	+53% (не потребує зниження дози)	Немає ефекту
Інші ЛЗ для лікування СС захворювань					
Аторвастатин	Р-гп и CYP3A4	Немає ефекту	Немає даних	Немає ефекту	Немає ефекту
Тикагрелор	Р-гп	+25% (навантажувальна доза, через 2год. після прийому дабігатрана)	Немає даних	Немає даних	Немає даних

Фармакокінетика та основні міжлікарські взаємодії НОАК (2018) II

	Механізм	Дабігатран	Апіксабан	Едоксабан	Ривароксабан
Антибіотики					
Кларитроміцин, еритроміцин	Помірне Р-гп та сильне CYP3A4	+15-20%	+60% AUC +30% C _{max}	+90%	+34% (Еритроміцин)/ +54% (Кларитроміцин)
Рифампіцин	Р-гп/BCRP та CYP3A4/CYP2J2	Мінус 66%	Мінус 54%	-35%, але компенсується збільшеннями активності метаболітів	До мінус 50%
Противірусні препарати					
Інгібітори протеази ВІЛ	Р-гп та BCRP; CYP3A4	Немає даних	Значуще підвищення	Немає даних	До +153%
Протигрибкові препарати					
Флуконазол	Помірне CYP3A4	Немає даних	Немає даних	Немає даних	+42% (якщо застосовується постійно)
Ітраконазол; Кетоконазол; Вориконазол	Сильне Р-гп та BCRP; CYP3A4	+140-150%*	+100%	+87-95% (знижити дозу на 50%)	До +160%
Позаконазол	Слабе-помірне Р-гп	SmPC	SmPC		SmPC

Фармакокінетика та основні міжлікарські взаємодії НОАК (2018) III

	Механізм	Дабігатран	Апіксабан	Едоксабан	Ривароксабан
Інші препарати					
Напроксен	Р-гп, ФД взаємодія	Немає ефекту	+55%	Немає ефекту	Немає ефекту
Блокатори H ₂ ; ІПП; AlMgOH	Всмоктування в ШКТ	Мінус 12-30%	Немає ефекту	Немає ефекту	Немає ефекту
Звіробій	Р-гп/BCRP та CYP3A4/CYP2J2				
Інші препарати					
Вік ≥ 80 років	Потенційне підвищення концентрації у плазмі крові				
Вік ≥ 75 років					
Вага ≤ 60 кг					
Функція нирок	підвищення концентрації у плазмі крові	Розглянуто окремо (див. відповідний слайд)			
Інші фактори ризику кровотечі		- Спільне застосування з антитромбоцитарними препаратами, НПЗЗ, системна стероїдна терапія, інші антикоагулянти, - ШК кровотеча в анамнезі - Недавня операція на критичному органі - Ослаблені пацієнти / пацієнти з ризиком падіння - Схильність до кровотеч (анемія, тромбоцитопенія)			

Класифікація Fit fOR The Aged (FORTA)

Клас А
(абсолютно)

Незамінний препарат, чітка користь в плані відношення ефективність/безпека доведена у літніх пацієнтів з даним показанням

Клас В
(корисно)

Препарати з доведеною або очевидною ефективністю у літніх пацієнтів, однак обмежений ступінь ефекту або питання безпеки

Клас С
(обережно)

Препарати з сумнівними профілями ефективності/безпеки у літніх людей, їх слід уникати за умови прийому занадто великої кількості ліків або через побічні ефекти; розглянути/знайти альтернативи

Клас D
(не вживати)

Уникати у літніх людей; спочатку пропустити для розгляду, розглянути/знайти альтернативи



Результати Дельфійського методу для маркування ОАК відповідно до класифікації FORTA – для пацієнтів літнього віку від 65 років (2019 р.)

Препарат	Клас FORTA	Кількість голосів				Коментарі
		FORTA-A	FORTA-B	FORTA-C	FORTA-D	
Аценокумарол	C			9	1	Немає нових даних; відсутні відповідні дані - лише досвід користувачів
Флуїндіон	C			8	1	Немає нових даних; відсутні відповідні дані - лише досвід користувачів
Фенпрокуман	C		1	7	1	Немає нових даних; відсутні відповідні дані - лише досвід застосування; але великі спостережні дослідження, що порівнюють фенпрокумон з НОАК, опубліковані. Результати подібні до великого НОАК дослідження. РКД відсутні, але немає жодних доказів того, що фенпрокумон є менш ефективним і безпечним, ніж варфарин; в одному ретроспективному когортному дослідженні ривароксабан був кращий порівняно з фенпрокумоном
Варфарин	B		7	3		Немає нових даних; більшість даних свідчать про неповноцінність, особливо для літніх людей. Загалом, слід уникати АВК для пацієнтів старших за 75 років; багатий клінічний досвід, МНО забезпечує надійність вимірювання антикоагуляційного ефекту і придатне для використання для клапанної та неклапанної фібриляції передсердь та у хворих з механічними клапанами серця, але часто «протипоказані» у старших пацієнти через неможливість регулярного відвідування клініки, поліфармації, поганий контроль. Ризик ВЧК для варфарину майже вдвічі більший ніж для НОАК у літніх пацієнтів, значні дієтичні та лікарські взаємодії, потребує ретельного моніторингу та корекції дозового режиму; у пацієнтів із нирковою недостатністю, залежно від супутнього захворювання, що може вимагати зниження або збільшення доза варфарину; літнім пацієнтам потрібні менші дози.

Препарат	Клас FORT A	Кількість голосів				Коментарі
		FORTA-A	FORTA-B	FORTA-C	FORTA-D	
Дабігатран н/д	B		10			Деякі нові дані в підгрупах, але результати, як і раніше – цей препарат, мабуть безпечніший, але менш потужний, ніж певні альтернативні ПОАКи; немає відповідних нових даних. Однак питання безпеки нирок дуже актуальні у пацієнтів похилого віку, і ми маємо принаймні один сигнал, що дабігатран не є більш ефективним щодо ВЧК у пацієнтів віком > 85 років; він є настільки ж ефективний у профілактиці ішемічного інсульту, як і варфарин; безпечніший ніж варфарин з точки зору ВЧК / великої кровотечі; немає необхідності моніторингу; докази свідчать, що ниркова функція швидше погіршується у пацієнтів із ХЗН на варфарині, ніж при застосуванні дабігатрану в дозі 110 мг два рази на добу, менша кількість лікарських взаємодій
Едоксабан в/д	B	3	7			Дані про падіння обнадіюють, але їх не можна узагальнити для хворих похилого віку; не достатньо нових даних; один раз на день; немає необхідності в пильному моніторингу, ефективність щодо запобігання ішемічному інсульту аналогічна такій у варфарину, зниження ВЧК та великих кровотеч порівняно з варфарином, відсутність вікової взаємодії у безпеці або ефективності та надійні дані про безпеку порівняно з варфарином у пацієнтів з високим ризиком падінь
Ривароксабан	B		10			Немає нових даних; загалом наявні нові дані не підтримують оновлення з FORTA B до A. Однак деякі дані демонструють що функція нирок може бути більш стабільною порівняно з АВК, і все ще є побоювання щодо випадків кровотечі з шлунково-кишкового тракту; одноразовий прийом; не потрібен пильний моніторинг; безпечніший порівняно з варфарином з точки зору ВЧК та меншою взаємодією лікарських засобів але більш високі показники шлунково-кишкових кровотеч, ніж у АВК; відсутність зменшення загальних великих кровотеч порівняно з АВК.
Апіксабан	A	10				Немає нових даних; наявні дані підтримують FORTA A; такий самий за ефективністю стосовно запобігання ішемічному інсульту як і варфарин; високий рівень безпеки в зниженні ВЧК та великих кровотеч порівняно з варфарином, немає необхідності пильного моніторингу, відсутність вікової взаємодії за результатами досліджень; низький ризик взаємодій; докази безпеки у пацієнтів з історією падінь

Фармакокінетика та основні міжлікарські взаємодії НОАК (2018): протипухлинні препарати - I

	Механізм	Дабігатран	Апіксабан	Едоксабан	Ривароксабан
Субстрат Р-гп		ТАК	ТАК	ТАК	ТАК
Субстрат CYP3A4		НІ	ТАК (~25%)	НІ (<4%)	ТАК (~18%)
Препарати, що блокують мітоз клітин					
Паклітаксел	Помірне Р-гп, CYP3A4/P-гп				
Вінбластин	Сильне Р-гп, CYP3A4/P-гп				
Докситаксел, Вінкрисин	Слабке CYP3A4, CYP3A4/P-гп				
Вінорельбин	Слабке CYP3A4, CYP3A4/P-гп				
Антиметаболіти					
Метотрексат	Р-гп, взаємодія не передбачається				
Пеметрексед, аналоги пуринів та піримідинів	взаємодія не передбачається				

Фармакокінетика та основні міжлікарські взаємодії НОАК (2018): протипухлинні препарати - II

	Механізм	Дабігатран	Апіксабан	Едоксабан	Ривароксабан
Препарати, що блокують топоізомеразу					
Топотекан	взаємодія не передбачається				
Іринотекан	CYP3A4/P-гп, взаємодія не передбачається				
Етопозид	Слабке CYP3A4, CYP3A4/P-гп				
Антрацикліни/Антраценедіони					
Доксорубін	Сильно Р-гп; слабке CYP3A4, CYP3A4/P-гп				
Ідарубін	Слабке CYP3A4, Р-гп				
Даунорубіцин	Р-гп, взаємодія не передбачається				
Мітоксантроп	взаємодія не передбачається				

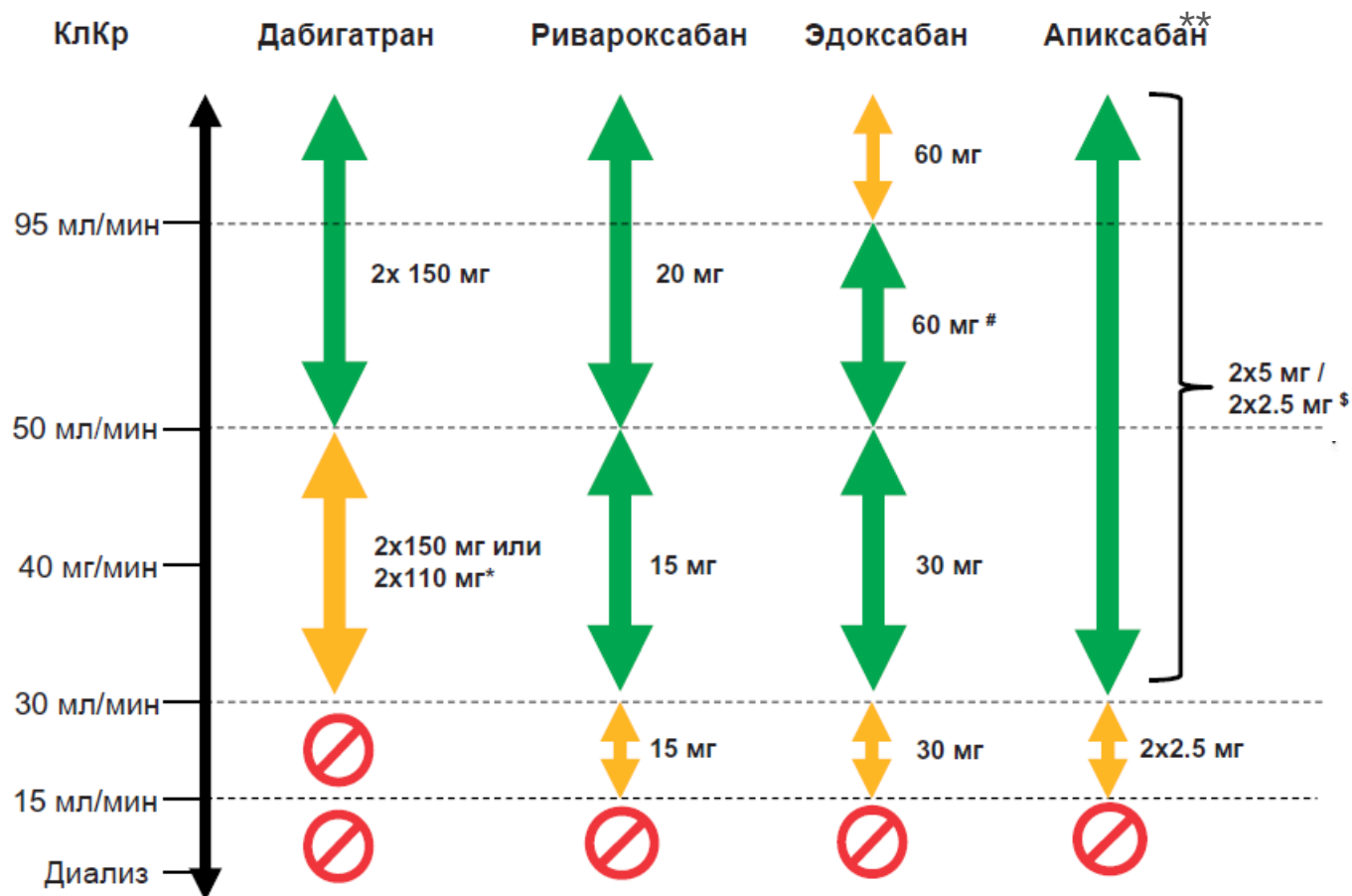
Фармакокінетика та основні міжлікарські взаємодії НОАК (2018): протипухлинні препарати - III

	Механізм	Дабігатран	Апіксабан	Едоксабан	Ривароксабан
Імуномодулятори					
Циклоспорин	Сильне-помірне Р-гп; помірне CYP3A4; CYP3A4/P-гп	SmPC	SmPc	+73%	
Дексаметазон	Сильне CYP3A4; CYP3A4/P-гп				
Такролімус	Сильне-помірне Р-гп; слабе CYP3A4; CYP3A4/P-гп	SmPc			
Преднізолон	Помірне CYP3A4; CYP3A4				
Темсиролімус, Сиролімус	Слабе CYP3A4; CYP3A4/P-гп				
Еверолімус	CYP3A4; , взаємодія не передбачається				

Білий: не переважає взаємодії; Світло-жовтий: застосовувати з обережністю при поліпрагмазії або наявності ≥ 2 факторів ризику кровотеч; Жовтий: розглянути корекцію дози або інший ПОАК при наявності ≥ 2 "жовтих" чинників; Помаранчевий: розглянути корекцію дози або інший ПОАК; Червоний: протипоказаний / не рекомендований. Темно-коричневий: протипоказаний через знижену концентрацію ПОАК в плазмі; Світло-коричневий: протипоказаний / слід уникати. Штрихування: немає клінічних або фармакокінетичних даних, рекомендації на підставі інструкції (якщо є) або експертної думки.

Застосування НОАК у пацієнтів із порушенням функції нирок

- ◆ Вибір дози НОАК у відповідності з функцією нирок (**КлКр**) (**Кокрофта-Гаулта**):



Нирковий кліренс ПОАК

- апіксабан 27 %
- ривароксабан:¹ 35%
- дабігатран:¹ 80%
- едоксабан:¹ 50%

Застосування НОАК у пацієнтів із порушенням функції печінки

- Усі 4 НОАК протипоказані у пацієнтів із захворюванням печінки, що супроводжуються коагулопатією чи значним ризиком кровотечі, а також при порушенні функції печінки категорії C за Child-Pugh

Параметри	1 бал	2 бали	3 бали
Енцефалопатія	Немає	Стадії 1-2*	Стадії 3-4**
Асцит	Немає	Незначний*	Помірний-тяжкий ^{\$}
Білірубін	<2 мг/дл	2-3 мг/дл	>3 мг/дл
	<34 мкмоль/л	34-50 мкмоль/л	>50 мкмоль/л
Альбумін	> 3,5 г/дл	2,8-3,5 г/дл	<2,8 г/дл
	>35 г/л	28-35 г/л	<28 г/дл
INR	<1,7	1,71-2,30	>2,30

Категорія Child-Pugh	Дабігатран	Апіксабан [#]	Едоксабан ^{##}	Ривароксабан [#]
A (5-6 балів)	Не потребується зниження дози	Не потребується зниження дози	Не потребується зниження дози	Не потребується зниження дози
B (7-9 балів)	Із обережністю	Із обережністю	Із обережністю	Не приймати
C (10-15 балів)	Не приймати	Не приймати	Не приймати	Не приймати

Пацієнтка А., 68 р.

ІХС: стенокардія напруги І ФК, персистуюча форма фібриляції передсердь, (кардіоверсія пропафеноном), CHA(2)DS(2)-VASc 3б, HAS-BLED- 2 б, СН – 0 ст
Артеріальна гіпертензія ІІ стадії (ГЛШ), ІІ ст, додатковий ризик 4 (дуже високий)

Дисліпідемія: атеросклероз каротидних артерій (УЗД).

Cr ЩЗ. Стан після тотальної струмектомії (2000 р), вторинний гіпотиреоз, медикаментоза компенсація.

Cr. Gl. Mammaria dextra. Стан після оперативного лікування (2010 р).

КлКр = 76 мл/хв

- 1) левотироксин
- 2) летрозол
- 3) аторвастатин
- 4) амлодипін
- 5) раміприл

Відмовилася від інтервенційного лікування ФП

- 6) НОАК/АВК
- 7) превентивна антиаритмічна терапія (Дронедарон? Соталол? Флекаїнід? Пропафенон?)

Фармакокінетика та основні міжлікарські взаємодії АВК / НОАК з ЛЗ, що застосовуються у хворой А. за даними бази даних Drugs.com (2021)

	Варфарин	Дабігатран	Апіксабан	Ривароксабан
Левотироксин	↑ Ризик кровотечі			
Летрозол				
Аторвастатин		↓ [дабігатрану на 20 %]		
Амлодипін				
Раміприл				
Пропафенон	↑ Ризик кровотечі		Не треба коректувати дозу, якщо 1 препарат	
Соталол				
Флекаїнід				
Аміодарон	↑ Ризик кровотечі	Краще провести корекцію дози дабігатрану при КлКр < 50	Не треба коректувати дозу, якщо 1 препарат	Якщо КлКр < 80 мл/хв та застосовується додатково інший інгібітор С450 чи Р-гп – краще уникати
Дронедарон	↑ Ризик кровотечі		Не треба коректувати дозу, якщо 1 препарат	Краще уникати якщо КлКр < 80 мл/хв

На сьогоднішній день, не має чітких рекомендацій щодо диференційованого застосування НОАК у хворих із фібрилляцією передсердь.

Необхідно враховувати функцію нирок та печінки, вік та вагу пацієнтів.

Імовірно, при виборі НОАК/АВК слід зважати на коморбідну патологію, у сенсі супутньої терапії, що може впливати на концентрації НОАК у крові, змінюючи їх ефективність та ризику кровотечі