

# Газета «Новости медицины и фармации» №9 (661), 2018

## Целевые специфические антидоты для новых оральных антикоагулянтов

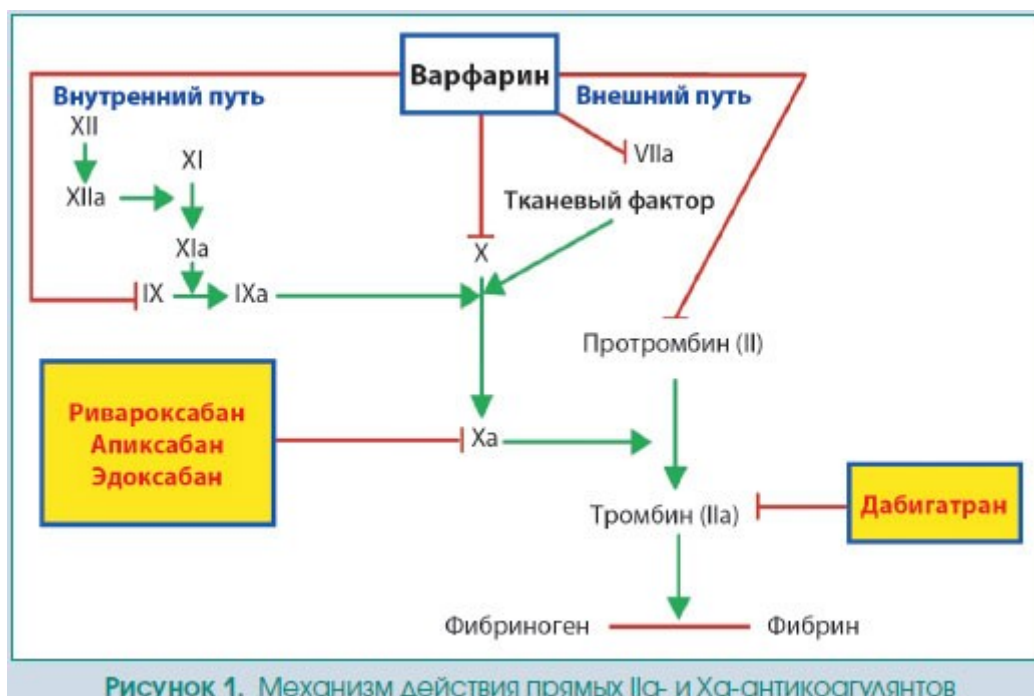


**Авторы:** Мельник А.А.,  
к.б.н., руководитель проекта специализированного медицинского центра  
«Оптима-фарм», г. Киев, Украина

**Разделы:** [Клинические исследования](#)

[Версия для печати](#)

В современной практической медицине антикоагулянтная терапия играет важную роль в лечении и профилактике тромбозомболических осложнений, которые включают в себя тромбоз глубоких вен и тромбоз эмболию легочных артерий. Еще совсем недавно лидирующую позицию среди пероральных антикоагулянтов занимал антагонист витамина К — лекарственный препарат (ЛП) варфарин. Хотя эффективность варфарина доказана в многочисленных международных исследованиях, тем не менее особенности фармакокинетики и фармакодинамики этого ЛП весьма существенно осложняют его практическое применение [1, 2]. За последние 10 лет на фармацевтическом рынке появились новые оральные антикоагулянты (НОАК), представляющие собой ингибиторы фактора IIa (дабигатрана этексилат) и фактора Xa (риваро-ксабан, апиксабан, эдоксабан) (рис. 1).



Безопасность применения НОАК во многом определяется наличием антидотов, способных быстро и эффективно устранить возникшие геморрагические осложнения. К тому же одним из требований FDA (Food and Drug Administration, USA) при регистрации новых препаратов с антикоагулянтным действием является существование антидота. Это положение явилось дополнительным стимулом у компаний-производителей НОАК разработать и внедрить в практику антидоты для этих лекарственных препаратов.

## I. Идаруцизумаб (Praxbind®)

### *НОАК дабигатрана этексилат*

Дабигатран (dabigatran etexilate, торговое название — Pradaxa®, компания-производитель — Boehringer Ingelheim, Германия) является первым прямым антикоагулянтом, одобренным FDA в 2008 г. на основе исследования Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) для варфарина, который сравнивали с дабигатраном [3]. Механизм действия дабигатрана заключается в конкурентном связывании с активным центром тромбина, что предотвращает переход растворимого фибриногена в нерастворимый фибрин. Дабигатран способен ингибировать тромбин — как свободный, так и связанный с фибриновым сгустком. Биодоступность после его перорального введения составляет 6–7 % и не зависит от дозы пролекарства дабигатрана этексилата [4]. В некоторых исследованиях показано, что концентрация дабигатрана в плазме увеличивается дозозависимым образом. Пиковая концентрация (C<sub>max</sub>) достигается через 1,5–2 часа после введения, среднее время полужизни составляет 12–14 часов, до 80 % выводится через почки [5, 6]. В зависимости от клинического диагноза рекомендуемая доза дабигатрана этексилата может составлять 150, 220 или 300 мг/сутки.

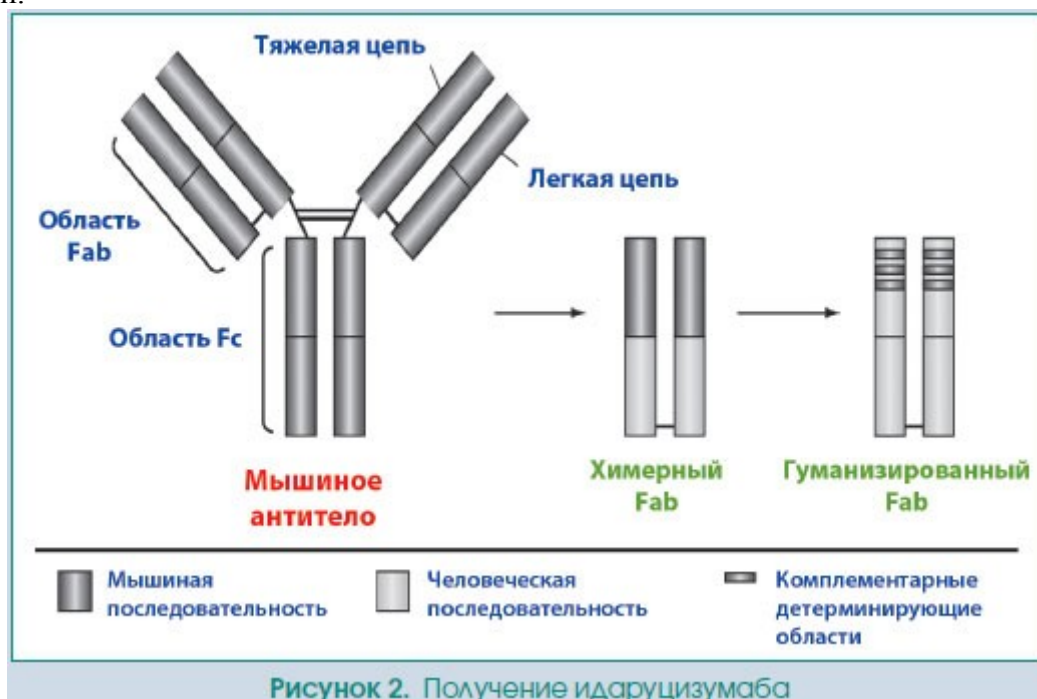
### *Идаруцизумаб — антидот для дабигатрана*

Идаруцизумаб (Idarucizumab, торговое название — Praxbind®, компания-производитель — Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.) представляет собой гуманизированные моноклональные антитела со специфическим агентом Fab (фрагмент антигенсвязывающей области), которые обладают очень высокой аффинностью к дабигатрану, нейтрализуют его антикоагулянтный эффект и не влияют на каскад коагуляции. В 2015 г. идаруцизумаб был представлен в соответствии со схемой ускоренной регистрации в FDA и EMA для

применения у пациентов, которым требуется срочное купирование действия дабигатрана, и получил одобрение FDA 16 октября 2015 г. [7].

#### ► **Получение идаруцизумаба**

Первым шагом в создании идаруцизумаба является иммунизация мышей гаптенами, полученными из дабигатрана, которые связаны с белками-носителями, для выработки антител против дабигатрана [8]. После этого последовательности мышинового белка заменяются последовательностями человека — сначала в константной области, в результате чего образуется химерный Fab, а затем в вариабельной области (гуманизированный Fab) посредством специальной технологии (рис. 2). Затем дабигатрансвязывающие гуманизированные Fab экспрессируют в клеточные линии млекопитающих с использованием рекомбинантной ДНК (клетки яичника китайского хомячка). Применение гуманизированных Fab вместо интактных антител приводит к их более короткому периоду полужизни и уменьшению побочных иммунологических реакций.



#### ► **Механизм действия идаруцизумаба**

Идаруцизумаб связывает дабигатран с аффинностью в 350 раз выше, чем дабигатран связывается с тромбином (значения аффинности связывания (KD) — соответственно 2 пмоль/л и 0,7 нмоль/л) (рис. 3). Антидот связывает свободный и связанный с тромбином дабигатран, а также активные метаболиты дабигатрана, которыми являются ацилглюкорониды, с образованием стехиометрических комплексов в соотношении 1 : 1 [9]. Как только произошло образование комплексов, антикоагулянтное действие дабигатрана нейтрализуется. Идаруцизумаб не связывается с факторами свертывания и не влияет на функцию тромбоцитов [10, 11]. Непосредственно антидот и его комплексы выводятся через почки. У пациентов с сохраненной функцией почек время полужизни идаруцизумаба после внутривенного введения составляет 45 минут (увеличивается у пациентов с нарушенной функцией почек).

Лекарственный препарат Praxbind® доступен в виде готового к использованию раствора в упаковке, содержащей 2 стеклянных флакона по 50 мл каждый с 2,5 г идаруцизумаба в каждом флаконе. Praxbind® вводят внутривенно в виде 2 последовательных инфузий в течение 5–10 минут каждая или в виде 2 последовательных болюсных инъекций.

Показанием к применению Praxbind® является необходимость быстрой отмены антикоагулянтного эффекта в следующих случаях:

- для проведения неотложной хирургической операции/экстренных манипуляций;

► при возникновении угрозы жизни или при неконтролируемом крово–течении. Следует рассмотреть целесообразность приема второй дозы 5 г Praxbind® в таких ситуациях:

рецидив клинически значимого кровотечения вместе с пролонгированным временем свертывания; 1)

если возможный рецидив кровотечения представляет угрозу для жизни и наблюдается пролонгированное время свертывания; 2)

пациент нуждается в проведении второй неотложной хирургической 3) операции/экстренной манипуляции и имеет пролонгированное время свертывания.

Соответствующими параметрами коагуляции при введении Praxbind® являются:

► АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время);

► dТВ (тромбиновое время с разведением);

► ЕСТ (экариновое время).

Пример изменения экаринового времени от базовой линии в группе здоровых добровольцев представлен на рис. 4.

## II. Андексанет альфа (AndexHa®)

### *НОАК ривароксабан*

Ривароксабан (торговое название — Xarelto®, компания-производитель — Bayer HealthCare, Германия) является вторым НОАК, одобренным FDA в 2008 г. по результатам клинического исследования ROCKET AF [12]. Ривароксабан представляет собой производное оксазолидинона и является селективным прямым ингибитором фактора Ха (обладает селективностью, в 1000 раз большей для фактора Ха, чем для других сериновых протеаз), который способен связываться конкурентно и обратимо как со свободным фактором Ха, так и с фактором Ха, связанным с протромбиназным комплексом [13, 14]. Активированный фактор Ха играет важную роль в каскаде коагуляции, так как он объединяет внутренние и внешние пути коагуляции и влияет на скорость образования тромбина. Ривароксабан быстро абсорбируется, обладает высокой биодоступностью (60–80 %) и достигает пика концентрации в плазме примерно через 2,5–4 часа после перорального приема [15]. Примерно 30 % ривароксабана экскретируется через мочу. Метаболизм этого ЛП происходит при участии изофермента CYP 3A4 [16]. Период полужизни ривароксабана составляет около 5–9 часов у пациентов с нормальной функцией почек и печени [17]. Более высокий уровень риваро–ксабана может определяться у пациентов с нарушением почечной и печеночной функций, так как одна треть препарата выводится почками и около двух третей метаболизируется в печени.

### *Андексанет альфа — антидот для ривароксабана и аликсабана*

Андексанет альфа (Andexanet alfa, торговое название — AndexHa®, компания-производитель — Portola Pharmaceuticals, США) представляет собой рекомбинантный модифицированный человеческий фактор Ха. AndexHa® утвержден FDA в мае 2018 г. и предназначен для пациентов, получающих ривароксабан (Xarelto®) или аликсабан (Eliquis®), для отмены антикоагуляционного эффекта из-за опасного для жизни или неконтролируемого кровотечения. Андексанет альфа — это молекула, которая высокоаффинно связывает прямые ингибиторы фактора Ха и дозозависимо блокирует их действие [18].

Основные замены в модифицированном факторе Ха (рис. 5):

в положении 419 каталитического центра аминокислота серин заменена 1) на аланин. В связи с этим молекула теряет каталитическую активность при расщеп–лении протромбина;

удален участок, содержащий GLA-домены. Без этого домена 2) модифицированный фактор Ха не может связываться с мембраной, встраиваться в протромбиновый комплекс и оказывать прокоагулянтное действие;

белок модифицирован для снижения иммуногенности. 3)

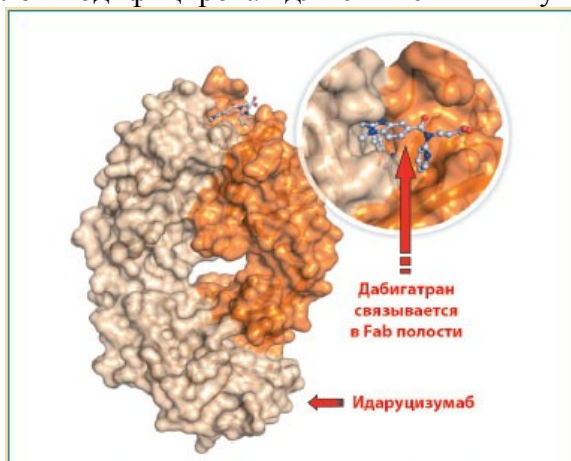


Рисунок 3. Связывание идаруцизумаба с дабигатраном (рентгеновская кристаллография)

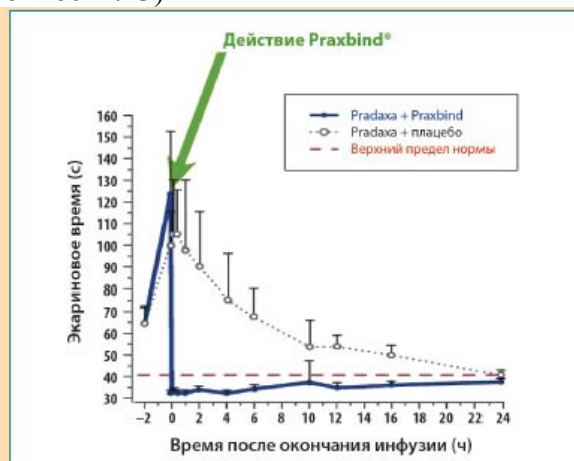


Рисунок 4. Изменение экаринового времени при введении Praxbind® в дозе 5 г по сравнению с базовой линией в группе здоровых добровольцев в возрасте 45–64 лет

Таблица 1. Дозирование андексанета альфа

Доза	Инициальный IV болюс	Последующая IV инфузия
Низкая доза	400 мг при скорости 30 мг/мин	4 мг/мин в течение 120 мин
Высокая доза	800 мг при скорости 30 мг/мин	8 мг/мин в течение 120 мин

Таблица 2. Рекомендуемое дозирование AndexXa® на основе специфичности, дозы и времени после введения последней дозы ингибитора фактора Ха

Ингибитор фактора Ха	Последняя доза ингибитора фактора Ха	< 8 часов или неизвестно	≥ 8 часов
Ривароксабан	≤ 10 мг	Низкая доза	Низкая доза
	> 10 мг/неизвестно	Высокая доза	
Апиксабан	≤ 5 мг	Низкая доза	
	> 5 мг/неизвестно	Высокая доза	



Рисунок 5. Андексанет альфа: генно-инженерная версия человеческого фактора Ха

В серии экспериментов *in vitro* (человеческая плазма) и *in vivo* (модели животных) было показано, что андексанет альфа быстро и дозозависимо инактивирует ингибиторы фактора Ха, что было подтверждено коагулологическими тестами [19–21].

#### ► Дозирование андексанета альфа

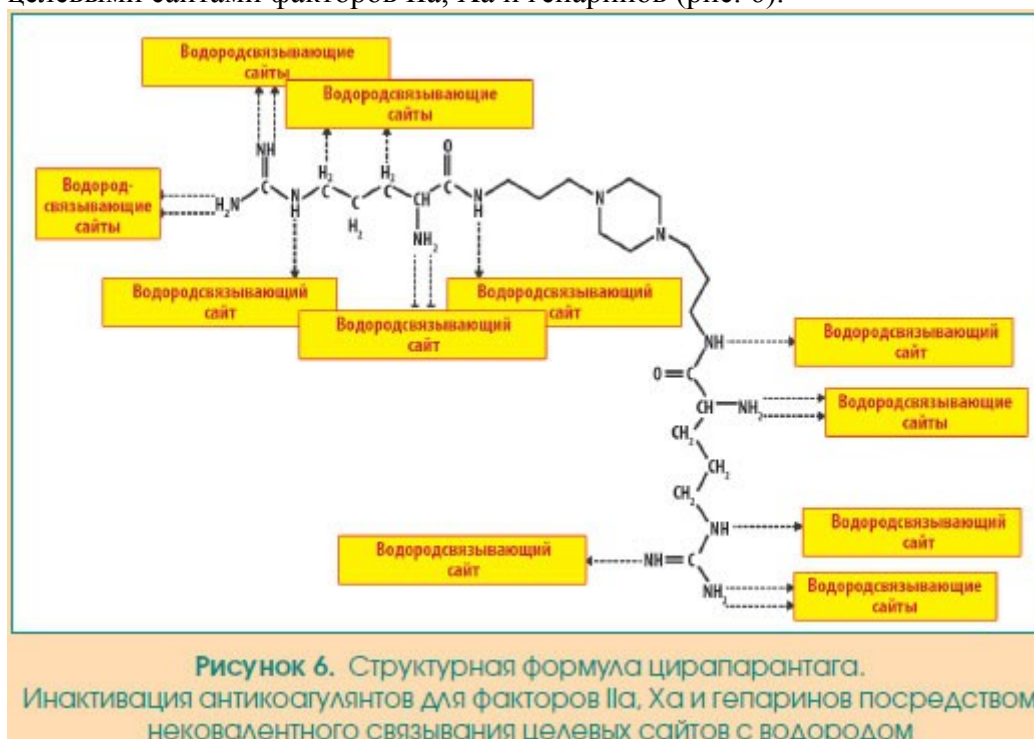
Существует два режима дозирования. Введение андексанета альфа в виде внутривенного (IV) болюса со скоростью 30 мг/мин с последующей непрерывной инфузией в течение 120 мин отражено в табл. 1.

Рекомендуемое дозирование AndexXa® на основе специфичности, дозы и времени после введения последней дозы ингибитора фактора Ха представлено в табл. 2.



### III. Цирапарантаг

Цирапарантаг (Ciraparantag, или di-arginine piperazine, известный также как argipazine или PER977, производитель — фармацевтическая компания Perosphere Inc., США) — небольшая водорастворимая молекула с м.в. 512 Da, которая изначально была синтезирована в качестве антидота к гепарину. Связывается с нефракционированными низкомолекулярными гепаринами и пероральными антикоагулянтами прямого действия, такими как дабигатран, ривароксабан и апиксабан [22–24]. Цирапарантаг инактивирует антикоагулянты посредством нековалентного связывания водорода, который блокирует связь с целевыми сайтами факторов IIa, Xa и гепаринов (рис. 6).



Антидот не связывается с белками плазмы, в том числе с альбумином. Кроме того, было показано, что препарат не взаимодействует с основными сердечно-сосудистыми, противоэпилептическими и обезболивающими лекарственными препаратами. Сейчас заканчивается III фаза клинических испытаний цирапарантага [25].

### Заключение

На сегодняшний день НОАК заняли определенное место в клинической практике в качестве лекарственных препаратов для профилактики и лечения тромboэмболических осложнений. Безопасность применения НОАК определяется наличием антидотов, способных быстро и эффективно устранять возникающие геморрагические осложнения. Утвержденными FDA антидотами являются Praxbind® для дабигатрана (зарегистрирован в Украине) и AndexXa® для ривароксабана или апиксабана. Лекарственный препарат цирапарантаг (REP977), как инактиватор антикоагулянтов для факторов IIa, Xa и гепаринов, находится в стадии клинических исследований.