Лекарственные взаимодействия новых пероральных антикоагулянтов: внутри и вне ячеек таблицы

Сергей Николаевич Бельдиев*, Ирина Владимировна Медведева, Дмитрий Юрьевич Платонов

Тверской государственный медицинский университет. Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4

В некоторых отечественных публикациях высказывается мнение о том, что ривароксабан обладает наиболее благоприятным профилем лекарственного взаимодействия по сравнению с другими новыми оральными антикоагулянтами (НОАК). Основой для подобных суждений стала сводная таблица лекарственных взаимодействий НОАК из рекомендаций Европейской ассоциации сердечного ритма 2015 г. по применению НОАК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

В настоящей работе обсуждаются содержащиеся в таблице некорректные качественные формулировки и несоответствующие первоисточникам количественные данные о лекарственных взаимодействиях НОАК, а также приводятся уточненные и дополненные сведения об изменениях плазменных концентраций НОАК при совместном приеме с препаратами других групп. На основе представленных данных авторы приходят к заключению о том, что по профилю лекарственного взаимодействия ривароксабан существенно не отличается от других НОАК.

Ключевые слова: дабигатран, апиксабан, ривароксабан, эдоксабан, лекарственные взаимодействия.

Для цитирования: Бельдиев С.Н., Медведева И.В., Платонов Д.Ю. Лекарственные взаимодействия новых пероральных антикоагулянтов: внутри и вне ячеек таблицы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2017;13(5):716-724. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-716-724

Drug Interactions of New Oral Anticoagulants: Inside and Outside Table Cells

Sergey N. Bel'diev*, Irina V. Medvedeva, Dmitry Yu. Platonov

Tver State Medical University. Sovetskaja ul. 4, Tver, 170100 Russia

The opinion is expressed in some domestic publications that rivaroxaban has the most favorable profile of drug interaction in comparison with other new oral anticoagulants (NOAC). The basis for such judgments is the summary table of drug interaction from the Guidelines of the European Heart Rhythm Association 2015 on the use of NOAC in patients with non-valvular atrial fibrillation.

The paper discusses the issue that the abovementioned table contains some incorrect qualitative statements and quantitative data inconsistent with primary source of information of NOAC drug interactions, and provides the updated and extended information on changes in NOAC plasma concentrations when co-administered with drugs from the other groups. On the basis of the presented data, the authors come to the conclusion that the profile of drug interaction of rivaroxaban does not differ significantly from these of the other NOAC.

Keywords: dabigatran, apixaban, rivaroxaban, edoxaban, drug interactions.

For citation: Bel'diev S.N., Medvedeva I.V., Platonov D.Y. Drug Interactions of New Oral Anticoagulants: Inside and Outside Table Cells. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):716-724. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-716-724

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sbeldiev@yandex.ru

Введение

В четвертом номере журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» за 2016 г. опубликована статья Ю.А. Бунина и С.В. Миклишанской «Клиническое значение новых пероральных антикоагулянтов в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий: не все мечты сбываются» [1]. По мнению авторов, в настоящее время целесообразно говорить о дифференцированном подходе к назначению новых оральных антикоагулянтов (НОАК), а не сравнивать их по принципу «лучше-хуже», так как подобные оценки являются некорректными. В число факторов, которые необходимо учитывать при дифференцированном подходе, авторы включают взаимодействие НОАК с другими лекарствами и поясняют данное положение следующим образом: «Надо иметь в виду, что такие антиаритмические препараты как амиодарон, верапамил и дронедарон, используемые при лечении фибрилляции предсердий (ФП), существенно увеличивают плазменную концентрацию дабигатрана (на 12-60%, 12-180% и 70-100%, соответственно). В то же время они в значительно меньшей степени влияют на концентрацию ривароксабана. Практически нет данных об их воздействии на концентрацию апиксабана. Дилтиазем не влияет на концентрацию дабигатрана, немного увеличивает ее при приеме ривароксабана и приводит к довольно существенному воз-

Received / Поступила: 10.06.2017
Accepted / Принята в печать: 14.06.2017

растанию (на 40%) концентрации апиксабана в сыворотке крови» [1].

Почти одновременно с процитированной работой в журнале «Сердце» (№ 5 за 2016 г.) опубликована статья Д.А. Сычева и соавт. «Межлекарственные взаимодействия новых пероральных антикоагулянтов: взгляд клинического фармаколога» [2]. Сведения о лекарственных взаимодействиях НОАК представлены в статье в виде таблицы, из которой следует, что амиодарон, верапамил и дилтиазем оказывают на плазменную концентрацию ривароксабана «незначительный эффект». В расположенных по соседству ячейках таблицы, отражающих взаимодействие дабигатрана с амиодароном, верапамилом и дронедароном, присутствуют приведенные выше показатели (+12-60%, +12-180% и +70-100%, соответственно), впечатляющие как своей величиной, так и разбросом значений. В большинстве ячеек, характеризующих лекарственные взаимодействия апиксабана, отмечено «нет данных». В заключительном абзаце статьи авторы констатируют: «Исходя из анализа данных по взаимодействию НОАК, представленных в таблице, ривароксабан обладает наиболее изученным и прогнозируемым профилем лекарственного взаимодействия» [2].

Насколько корректны приведенные сравнения в пользу ривароксабана?

Европейская таблица как источник заблуждений

В обеих работах основой для сравнений стала таблица из Европейских рекомендаций по применению НОАК при неклапанной ФП. Рекомендации подготовлены экспертами Европейской ассоциации сердечного ритма (European Heart Rhythm Association – EHRA), опубликованы впервые в 2013 г. и обновлены в 2015 г. [3, 4]. И в первом, и в обновленном издании рекомендаций содержится таблица, в которой собраны сведения о влиянии ряда лекарственных препаратов на плазменную концентрацию НОАК. Причем, как следует из названия таблицы, плазменная концентрация представлена в виде показателя AUC (area under curve) – площадь под кривой концентрация-время [3, 4]. Исходя из названия таблицы, естественно ожидать, что при отсутствии фармакокинетических исследований в соответствующих ячейках должна быть надпись «нет данных» или надпись, аналогичная по смыслу. И действительно, для трех НОАК (дабигатрана, апиксабана и эдоксабана) этот принцип заполнения таблицы выдержан. Например, в исследовании с участием здоровых добровольцев дилтиазем увеличивал AUC апиксабана на 40% [5]. Соответственно, в таблице в ячейке взаимодействия дилтиазема с апиксабаном стоит показатель «+40%» [3, 4]. В то же время, не изучено, как влияют на AUC апиксабана амиодарон, дронедарон, верапамил, хинидин, циклоспорин, такролимус и ряд других препаратов, поэтому в соответствующих ячейках таблицы указано «нет данных» [3, 4].

В отношении ривароксабана эксперты EHRA почему-то сделали исключение. Так, в первом издании рекомендаций в ячейках таблицы, отражающих влияние хинидина, циклоспорина и такролимуса на AUC ривароксабана, приведены показатели «+50%» [3]. Происхождение столь точной величины остается загадкой, так как фармакокинетические исследования взаимодействия данных препаратов с ривароксабаном не проводились. И этот факт нашел отражение в обновленном издании рекомендаций: вместо прежних показателей «+50%» в таблицу внесено исправление «степень увеличения неизвестна» [4]. Однако при этом в ячейке, характеризующей влияние дронедарона на AUC ривароксабана, появилась надпись «умеренный эффект» («moderate effect») [4], хотя в предыдущем издании было отмечено «нет данных» [3]. Причина, по которой произошла замена, непонятна: никаких фармакокинетических исследований взаимодействия дронедарона с ривароксабаном проведено не было, о чем и сообщается тут же в ячейке сразу вслед за словами «moderate effect» [4].

Не менее странным выглядит и то, как в рекомендациях охарактеризовано взаимодействие ривароксабана с амиодароном, верапамилом и дилтиаземом. В ячейках таблицы отмечено, что все три препарата оказывают на ривароксабан «незначительный эффект» («minor effect») [3, 4]. Однако сразу вслед за этим в скобках приведено предупреждение о том, что использовать их вместе с ривароксабаном необходимо с осторожностью при клиренсе креатинина (КлКр) <50 мл/мин [3, 4]. Кроме того, ячейки, отражающие взаимодействие ривароксабана с верапамилом и дилтиаземом, заштрихованы, а в тексте рекомендаций поясняется, что штриховкой в таблице обозначено отсутствие детальной информации о взаимодействии препаратов, в связи с чем представляется разумным воздерживаться от их совместного применения [4].

Почему при «незначительном эффекте» рекомендованы такие меры предосторожности, становится понятным, если обратиться непосредственно к результатам исследований, в которых изучалось взаимодействие ривароксабана с препаратами-ингибиторами CYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp). Как известно, изофермент CYP3A4 и транспортный белок P-gp играют ключевую роль в метаболизме и выведении ривароксабана из организма [4]. В исследованиях с участием здоровых добровольцев сильный ингибитор CYP3A4 и P-gp кетоконазол увеличивал AUC ривароксабана на 158%, тогда как умеренный ингибитор CYP3A4 и P-gp эритромицин – на 34%, т.е. почти в пять раз меньше [6]. Вместе с тем, у лиц с легким нарушением функции

почек (КлКр 50-79 мл/мин) эритромицин увеличивал AUC ривароксабана уже на 54%, а при более выраженном нарушении (КлКр 30-49 мл/мин) – на 71% [7]. Предполагается, что и другие умеренные ингибиторы CYP3A4 и P-gp, в частности, амиодарон, верапамил, дилтиазем должны оказывать на AUC ривароксабана примерно такой же эффект, как эритромицин [8].

Из представленных данных следует, что этот эффект может рассматриваться как «незначительный», а точнее – как «менее выраженный» лишь по сравнению с влиянием на ривароксабан сильных ингибиторов CYP3A4 и P-gp, таких как кетоконазол. В то же время эффект вполне сопоставим с тем влиянием, которое умеренные ингибиторы CYP3A4 и P-gp оказывают на другие НОАК (например, амиодарон, увеличивающий AUC дабигатрана на 12-60%, или дилтиазем, увеличивающий AUC апиксабана на 40%). Поскольку соответствующие разъяснения в тексте рекомендаций EHRA отсутствуют, включенные в таблицу фразы «minor effect» воспринимаются неоднозначно, подталкивая читателя к необоснованному заключению о преимуществах ривароксабана перед другими НОАК при совместном назначении с амиодароном и ритмурежающими антагонистами кальция.

У таблицы есть и другие недостатки. Например, в обоих изданиях рекомендаций некоторые количественные показатели приведены с ошибками, а в издании 2015 г. еще и перепутаны номера большинства табличных ссылок, что затрудняет поиск соответствующих работ в списке литературы. Кроме того, с момента выхода рекомендаций 2015 г. опубликованы результаты ряда исследований, расширяющие прежние представления о фармакокинетических взаимодействиях НОАК. Учитывая изложенное, приводим уточненные и дополненные сведения о влиянии ряда лекарственных средств на плазменные концентрации (AUC) дабигатрана, апиксабана, ривароксабана и эдоксабана (табл. 1). Чтобы не загромождать таблицу надписями «нет данных», оставлены пустыми ячейки, в которых отражены взаимодействия, не изученные в фармакокинетических исследованиях. Некоторые из приведенных в таблице показателей прокомментированы ниже.

Комментарии к переработанной таблице

Амиодарон. При сравнении показателей влияния амиодарона на AUC дабигатрана (+12-58%) и эдоксабана (+40%) может сложиться впечатление, что дабигатран обладает менее прогнозируемым профилем лекарственного взаимодействия, чем эдоксабан. Однако следует учитывать, что данные о влиянии амиодарона на AUC эдоксабана заимствованы только из одного исследования, в котором у здоровых добровольцев амиодарон в дозе 400 мг/сут увеличивал AUC эдоксабана в среднем на 40% [9]. В отличие от эдоксабана, данные о влиянии амиодарона на AUC дабигатрана взяты из двух, причем разных по дизайну, исследований. В исследовании с участием здоровых добровольцев однократный прием амиодарона в дозе 600 мг приводил к увеличению AUC дабигатрана на 58% [10]. Вместе с тем в исследовании RE-LY у пациентов с ФП, получавших амиодарон и дабигатран, AUC последнего оказалась всего на 12% больше, чем у пациентов, которые получали дабигатран, но при этом не принимали амиодарон [11]. Столь малое различие (12%) может объясняться тем, что пациенты в исследовании RE-LY принимали амиодарон в дозах, которые в большинстве своем были существенно ниже, чем доза 600 мг, использованная у здоровых добровольцев [11].

Сведения о влиянии амиодарона на AUC апиксабана и ривароксабана в настоящее время отсутствуют. Авторы работы, опубликованной в 2017 г., на основании исследований in vitro и математического моделирования приходят к заключению, что при совместном применении с амиодароном прирост AUC ривароксабана должен составлять в среднем 37% [12]. Остается неясным, какие дозы амиодарона способны вызвать такое увеличение, что требует уточнения в фармакокинетических исследованиях.

Верапамил. Приведенный в переработанной таблице диапазон влияния верапамила на AUC дабигатрана (+18-143%) менее широк, чем в европейской таблице (+12-180% [3, 4]). Исправление внесено потому, что в европейской таблице неверно процитированы результаты исследования S. Hartter et al. [13]. В этом исследовании с участием здоровых добровольцев наименьшее увеличение AUC дабигатрана (+18%) регистрировалось при назначении верапамила немедленного высвобождения (immediate release – IR) по 120 мг 2 раза в день (р/д) спустя 2 ч после приема дабигатрана. Наибольшее увеличение AUC дабигатрана (+143%) наблюдалось при однократном назначении верапамила IR в дозе 120 мг за 1 ч до приема дабигатрана. Причем в первом случае прирост пиковой концентрации дабигатрана составлял 12%, тогда как во втором – 179% [13]. Именно два последних показателя (+12% и +179% с округлением до +180%) и были по ошибке включены в европейскую таблицу вместо показателей наименьшего и наибольшего увеличения AUC.

Даже с учетом внесенных поправок диапазон +18-143% выглядит настолько широким, что вновь, как и в случае с амиодароном, может сложиться впечатление, что дабигатран обладает менее прогнозируемым профилем лекарственного взаимодействия, чем эдоксабан. Величина AUC последнего, как установлено в исследовании с участием здоровых добровольцев, возрастала в среднем на 53% при совместном приеме с

Table 1. Changes in plasma concentrations (AUC) of new oral anticoagulants when taken together with drugs from other groups

Таблица 1. Изменение плазменных концентраций (AUC) новых пероральных антикоагулянтов при совместном приеме с лекарственными средствами других групп

Лекарственные средства	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан	Эдоксабан
Сердечно-сосудистые				
Амиодарон	+12-58% [10, 11]			+40% [9]
Верапамил	+18-143% [13]			+53% [9]
Дилтиазем	не влияет [11]	+40% [5]		
Дронедарон	+60-136% [14]			+85% [9]
Хинидин	+53% [14]			+77% [9]
Дигоксин	не влияет [15]	не влияет [16]	−10% [17]	+10% [9]
Атенолол		−15% [16]		
Аторвастатин	−18% [20]		не влияет [17]	не влияет [9]
Тикагрелор	+26-49% [14]			
Антибактериальные				
Эритромицин			+34-71% [6, 7]	+85% [21]
Кларитромицин	+19-100% [14,22]		+54-94% [6, 22]	
Рифампицин	−67% [23]	−54% [24]	−49% [25]	−34% [26]
Противогрибковые				
Кетоконазол	+138-153% [14]	+99% [5]	+158% [6]	+87% [21]
Флуконазол			+42% [6]	
Противовирусные				
Ритонавир	+15% [27]		+153% [6]	
Кобицистат	+110-127% [27,30]			
НПВС				
Напроксен		+55% [32]	+12,5% [33]	не влияет [34]
Диклофенак	не влияет [10, 35]			
Противоязвенные				
Антациды			−5% [36]	
H_2-блокаторы	не влияют [10]	не влияют [37]	не влияют [36]	
Ингибиторы протонной помпы	от −32% до −12,5% [11,38]		не влияют [40]	не влияют [41]
Иммуносупрессанты				
Циклоспорин				+73% [21]
Противоопухолевые				
Бозутиниб	не влияет [43]			

AUC – area under curve (площадь под кривой концентрация-время); НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

верапамилом замедленного высвобождения (sustained release – SR) в дозе 240 мг/сут [9]. Однако необходимо иметь в виду, что увеличение AUC дабигатрана на 143%, зарегистрированное в исследовании S. Hartter и соавт., отмечалось только в случае однократного назначения верапамила IR за 1 ч до дабигатрана. Продолжение приема верапамила IR в дозе 120 мг 2 р/д сопровождалось быстрым и значительным ослаблением эффекта взаимодействия: уже на 4-е сут увеличение AUC дабигатрана, принятого через 1 ч после верапамила IR, составляло +54% [13], что вполне сопоставимо с увеличением AUC эдоксабана в ответ на прием верапамила SR в дозе 240 мг/сут. По мнению авторов исследования, ослабление эффекта взаимодействия обусловлено тем, что верапамил при неоднократном назначении, наряду с ингибированием P-gp, индуцирует экспрессию P-gp в стенках кишечника [13].

Маловыраженный (+18%) эффект взаимодействия, зарегистрированный при назначении верапамила IR спустя 2 ч после приема дабигатрана, авторы объясняют сравнительно небольшой продолжительностью действия верапамила IR и особенностями метаболизма дабигатрана. Как известно, в капсулах содержится не сам дабигатран, а дабигатрана этексилат (ДЭ), не обладающий антикоагулянтной активностью, который после всасывания в кишечнике достаточно быстро превращается в активный метаболит – дабигатран. Субстратом P-gp является только ДЭ, но не дабигатран. Соответственно, верапамил, ингибируя P-gp, непосредственно повышает только плазменную концентрацию ДЭ, а прирост концентрации дабигатрана происходит при этом опосредованно, за счет конверсии ДЭ в дабигатран. Через 2 ч после приема капсулы основная часть ДЭ уже превратилась в дабигатран, поэтому принятый в этот момент верапамил IR не может существенно увеличить AUC дабигатрана. Еще через 10 ч, т.е. к моменту приема следующей капсулы, содержание верапамила в организме уже невелико, в результате чего он вновь не способен вызвать заметного увеличения AUC дабигатрана [13].

Хотя эффект взаимодействия верапамила и дабигатрана может быть сведен к минимуму за счет двукратного приема верапамила IR спустя 2 ч после дабигатрана, строгое соблюдение такой схемы лечения затруднительно для значительной части пациентов. Поэтому эксперты EHRA рекомендуют назначать верапамил (IR 2 р/д либо SR 1 р/д) одновременно с дабигатраном, снижая при этом дозу дабигатрана со 150 мг до 110 мг 2 р/д [4].

Дронедарон. В европейской таблице отмечено, что дронедарон увеличивает AUC дабигатрана на 70-100% [3, 4]. Эти показатели не подкреплены ссылкой и не соответствуют показателям, которые приведены в инструкции к дабигатрану, размещенной на сайте Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA). Согласно инструкции у здоровых добровольцев прием дронедарона по 400 мг 2 р/д через 2 ч после дабигатрана увеличивал AUC дабигатрана на 60%, а прием одновременно с дабигатраном – на 136% [14].

Дигоксин. В европейской таблице в ячейке взаимодействия дигоксина с апиксабаном указано «нет данных» [4]. В 2017 г. опубликованы результаты исследования с участием здоровых добровольцев, в котором дигоксин в дозе 0,25 мг/сут не влиял на AUC апиксабана [16].

Атенолол. Предполагается, что бета-блокаторы не оказывают существенного влияния на плазменные концентрации НОАК, и подтверждением тому служат результаты исследования, в котором у здоровых добровольцев атенолол в дозе 100 мг/сут незначительно (на 15%) уменьшал AUC апиксабана [16]. На наш взгляд, выбор атенолола для тестирования на взаимодействие с НОАК вряд ли можно считать оптимальным, так как атенолол, согласно исследованиям in vitro, является субстратом, но не ингибитором и не индуктором P-gp [16]. Более показательными и актуальными для практики могли бы стать фармакокинетические исследования с бисопрололом или карведилолом, которые in vitro ингибируют P-gp, причем карведилол даже считается сильным ингибитором P-gp [18, 19].

Аторвастатин. В европейской таблице в ячейке, отражающей взаимодействие аторвастатина с дабигатраном, приведен показатель +18% [3, 4]. Скорее всего, знак «+» появился вследствие опечатки, допущенной при цитировании результатов исследования J. Stangier и соавт. [20]. В этом исследовании у здоровых добровольцев, принимавших дабигатран по 150 мг 2 р/д вместе с аторвастатином по 80 мг 1 р/д, на 18% увеличивалась AUC аторвастатина, тогда как AUC дабигатрана на 18% уменьшалась [20]. Совпадение показателей по абсолютной величине, по-видимому, и привело к тому, что вместо «–18%» в таблицу был ошибочно включен показатель «+18%».

Тикагрелор. В европейской таблице сведения о влиянии тикагрелора на AUC дабигатрана отсутствуют. В то же время, в размещенной на сайте EMA инструкции к дабигатрану сообщается, что применение тикагрелора в нагрузочной дозе 180 мг одновременно с дабигатраном в дозе 110 мг приводило к увеличению AUC дабигатрана на 49% [14]. При этом совместный прием тикагрелора в поддерживающей дозе 90 мг 2 р/д с дабигатраном в дозе 110 мг сопровождался менее выраженным (+26%) увеличением AUC дабигатрана [14].

Эритромицин. Взаимодействие эритромицина с ривароксабаном изучено в двух фармакокинетических исследованиях. В одном из них у здоровых добровольцев эритромицин вызывал увеличение AUC ривароксабана на 34% [6]. В выполненном позднее исследовании показано, что влияние эритромицина на экспозицию ривароксабана усиливается по мере ухудшения функции почек. Так, у лиц с КлКр ⩾80 мл/мин эритромицин увеличивал AUC ривароксабана на 39%, а у лиц с КлКр 30-49 мл/мин – уже на 71%, т.е. почти вдвое больше [7].

Не исключено, что выявленная закономерность в той или иной степени характерна не только для взаимодействия эритромицина с ривароксабаном, но и для взаимодействия других ингибиторов CYP3A4 и P-gp с любым из четырех НОАК. Если это так, то процентные показатели прироста AUC, выявленные у здоровых добровольцев, не могут быть экстраполированы на основную часть больных, получающих НОАК в повседневной клинической практике. Ведь в большинстве

своем такие больные намного старше и, соответственно, имеют более низкие показатели КлКр, чем здоровые добровольцы, принимавшие участие в фармакокинетических исследованиях. В этой связи оценка лекарственных взаимодействий НОАК у лиц с нарушенной функцией почек приобретает особую актуальность. До получения результатов такого рода исследований попытки выделить среди четырех НОАК препарат с наиболее прогнозируемым профилем лекарственного взаимодействия представляются преждевременными и не имеющими существенного практического значения.

Кларитромицин. Взаимодействие кларитромицина с дабигатраном и ривароксабаном изучалось в трех исследованиях с участием здоровых добровольцев. Во всех трех кларитромицин применялся в одинаковой дозе – 500 мг 2 р/д. В исследовании с дабигатраном кларитромицин вызывал увеличение AUC дабигатрана на 19% [14]. В исследовании с ривароксабаном кларитромицин приводил к приросту AUC ривароксабана на 54% [6]. В более позднем перекрестном исследовании, результаты которого опубликованы в 2017 г., оценивалось взаимодействие кларитромицина с обоими препаратами, при этом было обнаружено практически одинаковое влияние кларитромицина и на тот, и на другой НОАК: AUC дабигатрана увеличивалась на 100%, AUC ривароксабана – на 94% [22].

Приведенные данные весьма показательны. На основании результатов первых двух исследований можно было бы предполагать, что кларитромицин в значительно меньшей степени влияет на AUC дабигатрана, чем на AUC ривароксабана. Для такого предположения имеются и теоретические предпосылки: ривароксабан, в отличие от дабигатрана, является субстратом не только P-gp, но и CYP3A4 [4]. И, следовательно, можно ожидать, что кларитромицин, ингибирующий и P-gp, и CYP3A4 [4], окажет на ривароксабан более выраженное воздействие, чем на дабигатран. Однако все эти предположения, основанные на косвенных сравнениях и теоретических выкладках, не нашли подтверждения в перекрестном исследовании, позволившем напрямую (head-to-head) сопоставить влияние кларитромицина на AUC обоих препаратов. Очевидно, что без проведения прямых сравнительных исследований нет оснований утверждать, что какой-либо препарат (в том числе амиодарон, верапамил, дилтиазем, дронедарон) обладает более существенным влиянием на концентрацию одного НОАК, по сравнению с влиянием на концентрацию другого.

Обращает также внимание двукратная величина прироста AUC дабигатрана и ривароксабана, выявленная в перекрестном исследовании. В рекомендациях EHRA 2015 г. предлагается при совместном приеме кларитромицина с дабигатраном или ривароксабаном рассмотреть возможность снижение их дозы лишь в тех случаях, когда имеется один или более дополнительный фактор риска кровотечений (например, возраст ⩾75 лет и/или сумма баллов по шкале HAS-BLED ⩾3) [4]. Причем, предусмотренное снижение составляет: для дабигатрана – со 150 до 110 мг 2 р/д и для ривароксабана – с 20 до 15 мг 1 р/д, т.е. соответственно, на 27% и 25% от исходной суточной дозы. Только для эдоксабана при его совместном приеме с кларитромицином эксперты EHRA рекомендуют снижение дозы на 50%, причем независимо от того, имеются ли дополнительные факторы риска кровотечений или нет [4]. Опубликованные в 2017 г. результаты перекрестного исследования указывают на то, что тактика, ранее предложенная только для эдоксабана, по-видимому, должна распространяться и на дабигатран, и на ривароксабан в период их совместного приема с кларитромицином.

Рифампицин. Показатели снижения плазменных концентраций НОАК под влиянием рифампицина получены в исследованиях с участием здоровых добровольцев при его назначении в дозе 600 мг/сут [23-26]. В европейской таблице эти показатели приведены дважды. Сначала – в ячейках взаимодействия НОАК с рифампицином, затем – в ячейках, отражающих взаимодействие НОАК с карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином и экстрактом зверобоя [4]. Последние четыре препарата, подобно рифампицину, являются индукторами CYP3A4 и P-gp [4]. Однако способны ли они снижать концентрации НОАК в той же степени, что и рифампицин, неизвестно, так как соответствующие фармакокинетические исследования не проводились. Следует отметить, что для отечественной практики уточнение показателей взаимодействия НОАК с фенобарбиталом остается достаточно актуальным из-за все еще нередкого использования пациентами, особенно пожилыми, барбитуратсодержащих «сердечных» капель типа корвалола и его аналогов.

Ритонавир. Взаимодействия НОАК с ингибитором протеазы ВИЧ ритонавиром изучены в двух исследованиях с участием здоровых добровольцев. В первом, более раннем, исследовании ритонавир в дозе 600 мг 2 р/д увеличивал AUC ривароксабана на 153% [6]. Во втором исследовании, результаты которого представлены на Конференции по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям в 2017 г., ритонавир в дозе 100 мг 1 р/д при назначении одновременно с дабигатраном увеличивал AUC дабигатрана всего на 15% [27]. Полученные во втором исследовании данные представляют особый интерес с практической точки зрения. Ритонавир в терапевтических дозах (600 мг 2 р/д) в настоящее время почти не используется [28]. В современных схемах комбинированной противовирусной терапии ВИЧ-инфекции ритонавир применяется в низких, так называемых бустерных, дозах (100-200

мг/сут) с целью усиления действия других компонентов комбинации [28]. Если влияние других компонентов на плазменные концентрации дабигатрана окажется столь же незначительным, как влияние низких доз ритонавира, это может привести к пересмотру положений, содержащихся в рекомендациях EHRA, согласно которым прием ингибиторов протеазы ВИЧ, включая ритонавир, совместно с любым из четырех НОАК противопоказан [3, 4].

Следует добавить, что ритонавир в бустерных дозах используется не только в схемах комбинированной терапии ВИЧ-инфекции, но и в одной из схем комбинированной терапии (так называемой 3D-терапии) вирусного гепатита С, при этом назначение дабигатрана совместно с 3D-терапией считается вполне допустимым, хотя и требующим осторожности [29].

Кобицистат. Подобно ритонавиру, кобицистат используется в качестве бустера в комбинированной терапии ВИЧ-инфекции, но в отличие от ритонавира, не обладает собственной противовирусной активностью [28]. В исследовании с участием здоровых добровольцев кобицистат в стандартной бустерной дозе 150 мг 1 р/д при одновременном приеме с дабигатраном увеличивал AUC дабигатрана на 127%, а при назначении спустя 2 ч после дабигатрана – на 110% [30]. Влияние кобицистата на другие НОАК в фармакокинетических исследованиях не изучалось, однако имеется сообщение о более чем двукратном увеличении плазменной концентрации ривароксабана у ВИЧ-инфицированного пациента в ответ на включение в комбинированную терапию препарата, содержащего кобицистат [31]. Исходя из приведенных данных, целесообразно придерживаться действующих рекомендаций EHRA, избегая совместного применения антиретровирусных препаратов, бустированных кобицистатом, с любым из четырех НОАК.

Напроксен. В европейской таблице (2015 г.) отмечено, что данные о взаимодействии напроксена с ривароксабаном отсутствуют [4]. Такие данные были опубликованы еще в 2007 г.: в исследовании с участием здоровых добровольцев напроксен в дозе 500 мг/сут увеличивал AUC ривароксабана на 12,5% [33].

Противоязвенные средства. В европейской таблице антациды (алюминия-магния гидроксид), H_2-блокаторы и ингибиторы протонной помпы (ИПП) объединены в одной строке, при этом в ячейке взаимодействия с дабигатраном указано «–12-30%» [4]. В результате создается впечатление, что все противоязвенные средства снижают плазменную концентрацию дабигатрана. В действительности же взаимодействие антацидов с дабигатраном не изучалось, H_2-блокатор ранитидин в исследовании с участием здоровых добровольцев на AUC дабигатрана не влиял [10], а способность снижать концентрацию дабигатрана обнаружена только у препаратов из группы ИПП. Причем, наиболее выраженное уменьшение AUC дабигатрана (на 32%) наблюдалось у здоровых добровольцев [38], а наименее выраженное (на 12,5%) – у пациентов с ФП, включенных в исследование RE-LY [11]. Вероятнее всего, различия в выраженности эффекта обусловлены тем, что здоровые добровольцы получали ИПП в терапевтической дозе [38], тогда как пациенты в исследовании RE-LY могли принимать как терапевтические, так и профилактические (т.е. вдвое меньшие) дозы ИПП [11]. Хотя выявленное у здоровых добровольцев снижение AUC дабигатрана охарактеризовано авторами работы как умеренное и клинически незначимое [38, 39], представляется целесообразным избегать длительного совместного приема дабигатрана с высокими дозами ИПП.

Циклоспорин. В исследовании с участием здоровых добровольцев циклоспорин в однократной дозе 500 мг увеличивал AUC эдоксабана на 73% [21]. Влияние многократного приема циклоспорина на AUC эдоксабана, а также взаимодействие циклоспорина с другими НОАК в фармакокинетических исследованиях не изучалось. В европейской таблице циклоспорин расположен в одной строке с такролимусом [4], что создает впечатление об одинаковой способности обоих препаратов повышать плазменные концентрации НОАК. Следует подчеркнуть, что взаимодействие такролимуса с НОАК в фармакокинетических исследованиях не изучено, а единичные клинические наблюдения дают основание предполагать, что такролимус оказывает на плазменные концентрации НОАК (в частности, ривароксабана) намного менее выраженное влияние, чем циклоспорин [42].

Бозутиниб. В исследовании с участием здоровых добровольцев, результаты которого опубликованы в 2017 г., ингибитор тирозинкиназ бозутиниб не оказывал влияния на AUC дабигатрана [43]. Это первое и пока единственное фармакокинетическое исследование взаимодействия НОАК с препаратами, применяемыми для таргетной терапии онкологических и онкогематологических заболеваний. Практическое значение исследования весьма ограничено, так как показанием к применению бозутиниба является только хронический миелолейкоз, положительный по филадельфийской хромосоме, причем лишь в случае непереносимости или неэффективности предшествующей терапии хотя бы одним из ингибиторов тирозинкиназ, включая иматиниб, дазатиниб и/или нилотиниб [43]. Взаимодействие НОАК с более широко применяемыми таргетными препаратами, многие из которых ингибируют CYP3A4 и/или P-gp (например, те же иматиниб, дазатиниб, нилотиниб [44]), остается неизученным.

Заключение

В настоящее время нет оснований утверждать, что среди четырех НОАК ривароксабан обладает наиболее изученным и прогнозируемым профилем лекарственного взаимодействия. Представление о том, что некоторые препараты (в частности, амиодарон, верапамил, дилтиазем, дронедарон) в меньшей степени влияют на плазменную концентрацию ривароксабана, чем на концентрации других НОАК, не подкреплено данными фармакокинетических исследований. До получения результатов прямых сравнительных исследований преждевременно говорить о том, что тот или иной НОАК более предпочтителен, чем три остальные, для совместного назначения с лекарственными средствами других групп.

Конфликт интересов: Платонов Д.Ю. – чтение лекций для Boehringer Ingelheim, Pfizer и Bayer; Бельдиев С.Н. и Медведева И.В. заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. D.Yu. Platonov is a lecturer for Boehringer Ingelheim, Pfizer and Bayer. S.N. Bel'diev and I.V. Medvedeva have no potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Bunin Y.A., Miklishanskaya S.V. Clinical significance of new oral anticoagulants in the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation: not all dreams come true. Ration Pharmacother Cardiol. 2016;12(4):465-70. (In Russ.) [Бунин Ю.А., Миклишанская С.В. Клиническое значение новых пероральных антикоагулянтов в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий: не все мечты сбываются. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(4):465-70]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-465-470.
2. Sychev D.A., Mirzaev K.B., Levanov A.N. Drug interactions of new oral anticoagulants: View of a clinical pharmacologist. Russian Heart Journal. 2016;15(5):335-41. (In Russ.) [Сычев Д.А., Мирзаев К.Б., Леванов А.Н. Межлекарственные взаимодействия новых пероральных антикоагулянтов: взгляд клинического фармаколога. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;15 (5):335-41]. doi: 10.18087/rhj.2016.5.2220.
3. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2013;15(5):625-51. doi: 10.1093/europace/eut083.
4. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2015;17(10):1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309.
5. Frost CE, Byon W, Song Y, et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. Br J Clin Pharmacol. 2015;79(5):838-46. doi: 10.1111/bcp.12541.
6. Mueck W, Kubitza D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2013;76(3):455-66. doi: 10.1111/bcp.12075.
7. Moore KT, Vaidyanathan S, Natarajan J, et al. An open-label study to estimate the effect of steady-state erythromycin on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single dose of rivaroxaban in subjects with renal impairment and normal renal function. J Clin Pharmacol. 2014;54(12):1407-20. doi: 10.1002/jcph.352.
8. Grillo JA, Zhao P, Bullock J, et al. Utility of a physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling approach to quantitatively predict a complex drug-drug-disease interaction scenario for rivaroxaban during the drug review process: implications for clinical practice. Biopharm Drug Dispos. 2012;33(2):99-110. doi: 10.1002/bdd.1771.
9. Mendell J, Zahir H, Matsushima N, et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. Am J Cardiovasc Drugs. 2013;13(5):331-42. doi: 10.1007/s40256-013-0029-0.
10. Food and Drug Administration. Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate): Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s). Application number 22-512. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022512Orig1s000ClinPharmR_Corrrected%203.11.2011.pdf. Accessed by June 05, 2017.
11. Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. J Thromb Haemost. 2011;9(11):2168-75. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04498.x.
12. Cheong EJY, Goh JJN, Hong Y, et al. Application of static modeling in the prediction of in vivo drug-drug interactions between rivaroxaban and antiarrhythmic agents based on in vitro inhibition studies. Drug Metabolism and Disposition. 2017;45(3):260-8. doi:10.1124/dmd.116.073890.
13. Hartter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa®) after co-medication with verapamil in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2013;75(4):1053-62. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04453.x.
14. European Medicines Agency. Pradaxa (dabigatran etexilate): summary of product characteristics. Date of the latest renewal: 17 January 2013. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf. Accessed by June 05, 2017.
15. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, with coadministration of digoxin. J Clin Pharmacol. 2012;52(2):243-50. doi: 10.1177/0091270010393342.
16. Frost C, Song Y, Yu Z, et al. The effect of apixaban on the pharmacokinetics of digoxin and atenolol in healthy subjects. Clin Pharmacol. 2017;9:19-28. doi: 10.2147/CPAA.S115687.
17. Kubitza D, Becka M, Roth A, Mueck W. Absence of clinically relevant interactions between rivaroxaban - an oral, direct Factor Xa inhibitor - and digoxin or atorvastatin in healthy subjects. J Int Med Res. 2012;40(5):1688-707. DOI: 10.1177/030006051204000508.
18. Bachmakov I, Werner U, Endress B, et al. Characterization of beta-adrenoceptor antagonists as substrates and inhibitors of the drug transporter P-glycoprotein. Fundam Clin Pharmacol. 2006;20(3):273-82. doi: 10.1111/j.1472-8206.2006.00408.x.
19. Shulkin A.V., Yakusheva E.N., Popova N.M. The role of P-glycoprotein in rational pharmacotherapy in cardiology. Ration Pharmacother Cardiol. 2013;9(6):701-7. (In Russ.) [Щулькин А.В., Якушева Е.Н., Попова Н.М. Роль гликопротеина-Р в рациональной фармакотерапии в кардиологии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(6):701-7]. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-6-701-707.
20. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. Coadministration of dabigatran etexilate and atorvastatin: assessment of potential impact on pharmacokinetics and pharmacodynamics. Am J Cardiovasc Drugs. 2009;9(1):59-68. doi: 10.2165/00129784-200909010-00006.
21. Parasrampuria DA, Mendell J, Shi M, et al. Edoxaban drug-drug interactions with ketoconazole, erythromycin, and cyclosporine. Br J Clin Pharmacol. 2016;82(6):1591-1600. doi: 10.1111/bcp.13092.
22. Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. J Thromb Haemost. 2017;15(2):273-283. doi: 10.1111/jth.13577.
23. Härtter S, Koenen-Bergmann M, Sharma A, et al. Decrease in the oral bioavailability of dabigatran etexilate after co-medication with rifampicin. Br J Clin Pharmacol. 2012;74(3):490-500. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04218.x.
24. Vakkalagadda B, Frost C, Byon W, et al. Effect of rifampin on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct inhibitor of factor Xa. Am J Cardiovasc Drugs. 2016;16(2):119-27. doi: 10.1007/s40256-015-0157-9.
25. Therapeutic Goods Administration of Australian Government Department of Health and Ageing. Australian public assessment report for rivaroxaban. September 2012. Available at: www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-rivaroxaban-120913.pdf. Accessed by June 05, 2017.
26. Mendell J, Chen S, He L, et al. The effect of rifampin on the pharmacokinetics of edoxaban in healthy adults. Clin Drug Investig. 2015;35(7):447-53. doi: 10.1007/s40261-015-0298-2.
27. Brooks KM, Gordon LA, Penzak S, et al. Cobicistat, but not ritonavir, increases dabigatran exposure [Abstract 409]. 2017 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections: Seattle, Washington; February 13-16. Available at: http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2017/409_Brooks.pdf. Accessed by June 05, 2017.
28. Renjifo B, van Wyk J, Salem AH, et al. Pharmacokinetic enhancement in HIV antiretroviral therapy: a comparison of ritonavir and cobicistat. AIDS Rev. 2015;17(1):37-46. PMID: 25586481.
29. Talavera Pons S, Boyer A, Lamblin G, et al. Managing drug-drug interactions with new direct-acting antiviral agents in chronic hepatitis C. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(2):269-293. doi: 10.1111/bcp.13095.
30. Gordon LA, Kumar P, Brooks KM, et al. Antiretroviral boosting agent cobicistat increases the pharmacokinetic exposure and anticoagulant effect of dabigatran in HIV-negative healthy volunteers. Circulation. 2016;134(23):1909-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025257.
31. Yoong D, Naccarato M, Gough K. Extensive bruising and elevated rivaroxaban plasma concentration in a patient receiving cobicistat-boosted elvitegravir. Ann Pharmacother. 2017;51(8):713-4. doi: 10.1177/1060028017702677.

32. Frost C, Shenker A, Gandhi MD, et al. Evaluation of the effect of naproxen on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. Br J Clin Pharmacol. 2014;78(4):877-85. doi: 10.1111/bcp.12393.
33. Kubitza D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Rivaroxaban (BAY 59-7939) - an oral, direct Factor Xa inhibitor - has no clinically relevant interaction with naproxen. Br J Clin Pharmacol. 2007;63(4):469-76. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02776.x.
34. Mendell J, Lee F, Chen S, et al. The effects of the antiplatelet agents, aspirin and naproxen, on pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anticoagulant edoxaban, a direct factor Xa inhibitor. J Cardiovasc Pharmacol. 2013;62(2):212-21. doi: 10.1097/FJC.0b013e3182970991.
35. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, et al. Coadministration of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate and diclofenac has little impact on the pharmacokinetics of either drug. J Thromb Haemost 2007;5(S2):P-T-677. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.tb00029.x.
36. Kubitza D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. J Clin Pharmacol. 2006;46(5):549-58. doi: 10.1177/0091270006286904.
37. Upreti VV, Song Y, Wang J, et al. Effect of famotidine on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. Clin Pharmacol. 2013;5:59-66. doi: 10.2147/CPAA.S41999.
38. Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE, et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. J Clin Pharmacol. 2005;45(5):555-63. doi: 10.1177/0091270005274550.
39. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. Clin Pharmacokinet. 2008;47(5):285-95. doi: 10.2165/00003088-200847050-00001.
40. Moore KT, Plotnikov AN, Thyssen A, et al. Effect of multiple doses of omeprazole on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single dose of rivaroxaban. J Cardiovasc Pharmacol. 2011;58(6):581-8. doi: 10.1097/FJC.0b013e31822f6c2b.
41. FDA Center for Drug Evaluation and Research. Savaysa (edoxaban): Clinical pharmacology & biopharmaceutics review(s). Application No.: 206316Orig1Orig2s000. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206316Orig1Orig2s000ClinPharmR.pdf. Accessed by June 05, 2017.
42. Wannhoff A, Weiss KH, Schemmer P, et al. Increased levels of rivaroxaban in patients after liver transplantation treated with cyclosporine A. Transplantation. 2014;98(2):e12-3. doi: 10.1097/TP.0000000000000223.
43. Hsyu PH, Pignataro DS, Matschke K. Effect of bosutinib on the absorption of dabigatran etexilate mesylate, a P-glycoprotein substrate, in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73(1):57-63. doi: 10.1007/s00228-016-2115-0.
44. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. Oncologist. 2014;19(1):82-93. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0239.

About the Authors:
Sergey N. Bel'diev *– MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine, Faculty of Postgraduate Studies, Tver State Medical University*
Irina V. Medvedeva *– MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine, Faculty of Postgraduate Studies, Tver State Medical University*
Dmitry Yu. Platonov *– MD, PhD, MPH, Associate Professor, Head of Chair of Internal Medicine, Faculty of Postgraduate Studies, Tver State Medical University*

Сведения об авторах:
Бельдиев Сергей Николаевич *– к.м.н, доцент кафедры внутренних болезней факультета дополнительного профессионального образования ТГМУ*
Медведева Ирина Владимировна *– к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней факультета дополнительного профессионального образования ТГМУ*
Платонов Дмитрий Юрьевич *– д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней факультета дополнительного профессионального образования ТГМУ*