ОБРЪЩАНЕ НА АНТИКОАГУЛАНТНИЯ ЕФЕКТ НА НОВИТЕ ДИРЕКТНИ ПЕРОРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНТИ

С. Лазаров[1], Р. Николов[2], Р. Хаджиолова-Тафраджийска[1] и З. Сабит[1]

[1]Катедра „Патофизиология", [2]Катедра по фармакология и токсикология
Медицински факултет, Медицински университет – София

REVERSAL OF THE ANTICOAGULANT ACTIVITY IN NEWER DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS

S. Lazarov[1], R. Nikolov[2], R. Hadjiolova-Tafradjiska[1] and Z. Sabit[1]

[1]Department of Pathophysiology, [2]Department of Pharmacology and Toxicology
Medical Faculty, Medical University – Sofia

Резюме:

Новите директни перорални антикоагуланти навлизат все повече в медицинската практика и успешно заменят индиректните орални антикоагуланти. Кумариновите антикоагуланти имат значителни ограничения, включващи бавно начало на действие, тесен терапевтичен прозорец, ограничения по отношение на диетата и медикаментите, необходимост от чести лабораторни наблюдения и повишен риск от кървене. Новите директни перорални антикоагуланти имат фиксирана дневна доза, предсказуем антикоагулантен отговор, бързо начало и край на действие и липса на необходимост от мониторинг. Рискът от животозастрашаващо кървене винаги е налице при всяка антикоагулантна терапия. Около 1-4% от пациентите, лекувани с директни перорални антикоагуланти, развиват животозастрашаващи или неконтролируеми кръвоизливи в случаи на предозиране, травма или спешна операция. Оттук идва и необходимостта от ефикасен антидот за възстановяването на нормалните хемостатични процеси. Днес разполагаме с три специфични антидота за обръщане на антикоагулантния ефект на директните перорални антикоагуланти. Idarucizumab е фрагмент от хуманизирано моноклонално антитяло (Fab), предназначено за бързо обръщане на антикоагулантния ефект на Dabigatran. Andexanet Alfa е рекомбинантна неактивна форма на фактор Xa, която обръща антикоагулантния ефект на директните инхибитори на фактор Xa и инхибиторите на фактор Xa, които действат чрез AT-III (нискомолекулни хепарини и нефракциониран хепарин). Ciraparantag представлява малка синтетична и катионна молекула, която е универсален антидот за всички известни досега орални и парентерални директни антикоагуланти. Тези средства могат да се използват при пациенти с животозастрашаващо кървене като вътречерепен кръвоизлив, ретроперитонеален кръвоизлив и при пациенти, нуждаещи се от спешна операция.

Ключови думи:

нови директни перорални антикоагуланти, фактор Xa, тромбин, Dabigatran, Apixaban, Betrixaban, Edoxaban, Rivaroxaban, Idarucizumab, Andexanet Alfa, Ciraparantag

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Симеон Лазаров, Катедра по патологична физиология, МУ, ул. "Св. Г. Софийски" № 1, 1431 София, тел. 951-69-96/318

Abstract:

The new direct oral anticoagulants are increasingly entering the medical practice and successfully replacing the indirect oral anticoagulants. Coumarin anticoagulants have significant limitations, including slow onset of action, narrow therapeutic window, diet and medication constraints, frequent laboratory observations and increased bleeding risk. New direct oral anticoagulants have a fixed daily dose, predictable anticoagulant response, rapid onset and end-of-action, and lack of monitoring. The risk of life-threatening bleeding is always present with any anticoagulation therapy. About 1-4% of patients treated with direct oral anticoagulants develop life-threatening or uncontrollable hemorrhage in cases of overdose, trauma or emergency surgery. Hence the need for an effective antidote to restore normal hemostatic processes exists. Today we have three specific antidotes for reversing the anticoagulant effect of direct oral anticoagulants. Idarucizumab is a fragment of a humanized monoclonal antibody (Fab) designed to rapidly reverse the anticoagulant

effect of Dabigatran. Andexanet Alfa is a recombinant inactive form of factor Xa that turns the anticoagulant effect of direct factor Xa inhibitors and factor Xa inhibitors that act by AT-III (low molecular weight heparins and unfractionated heparin). Ciraparantag is a small synthetic and cationic molecule that is a universal antidote for all known oral and parenteral direct anticoagulants. These agents can be used in patients with life-threatening bleeding such as intracranial hemorrhage, retroperitoneal hemorrhage, and the patients requiring emergency surgery.

Key words: new direct oral anticoagulants, Factor Xa, Trombin, Dabigatran, Apixaban, Betrixaban, Edoxaban, Rivaroxaban, Idarucizumab, Andexanet Alfa, Ciraparantag

Address for correspondence: *Assoc. Prof. Simeon Lazarov, MD, Department of Pathophysiology, Medical University, 1, Sv. G. Sofiyski St., Bg − 1431 Sofia, tel. +359 2 951-69-96/318*

ВЪВЕДЕНИЕ

В продължение на десетилетия кумариновите антикоагуланти бяха единствените налични перорални медикаменти за намаляване на риска от мозъчен инфаркт при предсърдно мъждене и белодробен тромбоемболизъм при дълбока венозна тромбоза. Те обаче имат значителни ограничения, включващи бавно начало на действие, тесен терапевтичен прозорец, ограничения по отношение на диетата и медикаментите, необходимост от чести лабораторни наблюдения и повишен риск от кървене [2, 5, 12, 15, 16, 21].

Днес новите директни перорални антикоагуланти (НДАК) навлизат все повече в медицинската практика. Те действат на един елемент от хемостазната каскада, като блокират директно активността на фактор Ха и фактор IIа (тромбин) и имат редица предимства пред кумариновите антикоагуланти. НДАК са свързани с по-ниски нива на фатално кървене и смърт в сравнение с антагонистите на витамин К [5, 12, 15, 16, 21].

Новите НДАК включват две основни групи – директни тромбинови инхибитори (Dabigatran) и директни инхибитори на фактор Ха (Apixaban, Betrixaban, Edoxaban и Rivaroxaban). Те имат фиксирана дневна доза, предсказуем антикоагулантен отговор, бързо начало (поради директен ефект) и край на действие (кратък полуживот) и липса на необходимост от мониторинг. Поради това не се налага хемостазен контрол и е налице по-голяма ефективност и безопасност [2, 5, 12, 15, 21].

НДАК се използват за профилактика на белодробна тромбоемболия при пациенти с дълбока венозна тромбоза или протезиране на тазобедрена става, както и при мозъчен инфаркт, преходни исхемични атаки и системна емболия при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене, ако те имат най-малко един от следните рискови фактори: застойна сърдечна недостатъчност (NYHA клас ≥ II), артериална хипертония, възраст над 75 години, захарен диабет, предшестващ мозъчен инфаркт или преходна исхемична атака [1, 6, 16, 17, 21].

ПРОХЕМОРАГИЧЕН РИСК НА НДАК

Рискът от животозастрашаващо кървене винаги е налице при всяка антикоагулантна терапия. За оценка на риска от кървене при пациентите се използва HAS-BLED скалата (табл. 1) [1, 4, 15, 21, 28, 30].

Таблица 1. HAS-BLED скала*

	Критерии	Точки
H.	**Артериална хипертензия** (неконтролирано АН, САН > 160 mm Hg)	1
A.	**Абнормна бъбречна или чернодробна функция** **Бъбреци:** хронична диализа, бъбречна трансплантация, серумен креатинин > 200 μmo/l **Черен дроб:** чернодробна цироза, билирубин > 2 пъти над нормата или AST/ALT/AP > 3 пъти над нормата	 1 1
S.	**Мозъчен инсулт**	1
B.	**Кървене.** Анамнеза за предшестващо масивно кървене или предразположение към кървене (анемия)	1
L.	**Лабилно INR.** Нестабилни/високи стойности на INR при PT в терапевтичен диапазон < 60%	1
E.	**Възраст**	1
D.	**Медикаменти/токсини** **Алкохол или наркотици** (≥ 8 пъти/седмица) **Медикаменти, презразполагащи към кървене** (употреба на НСПВС или антиагреганти)	 1 1

*HAS-BLED скалата е 9-точкова система за оценка на 1-годишния риск от сериозно кървене (вътречерепни кръвоизливи; кръвоизливи, налагащи хоспитализация; намаляване на хемоглобина с повече от 20 g/l; нужда от кръвопреливане) при пациенти с предсърдно мъждене. Тя е разработена през 2010 г. с данни от 3978 пациенти в изследването на Euro Heart. Оценката на риска от кървене според HAS-BLED скалата включва 0-9 точки, получени на базата на 7 параметъра

Фармакологичната антикоагулация се превръща в клиничен проблем, когато антикоагулираните пациенти претърпят сериозно кървене или изискват спешна хирургична намеса [15, 28, 30].

В продължение на десетилетия за кумариновите антикоагуланти има ефективни стратегии за обръщане на антикоагулантния им ефект. Първоначално се използват витамин К и прясно замразена плазма, а след това се добавя четирифакторен концентрат на протромбиновия комплекс. Последният е предпочитан агент при животозастрашаващо кървене [26, 28].

Голямо кървене при терапия с хепарин с ниско молекулно тегло (LMWH) се наблюдава при до 5% от пациентите и антикоагулацията е само частично обратима от Protamine sulfate [3, 5, 12, 15, 16, 21, 25, 26].

Около 1-4% от пациентите, лекувани с инхибитори на фактор Ха, развиват животозастрашаващи или неконтролируеми кръвоизливи в случаи на предозиране, травма или спешна операция. Оттук идва и необходимостта от ефикасен антидот за възстановяването на нормалните хемостазни процеси.

Операциите с нисък риск от кървене могат безопасно да се извършат при терапевтична антикоагулация. За операции с умерен до тежък риск от кървене този риск трябва да бъде отнесен спрямо риска от тромбоза при антикоагулация и решението за спиране на НДАК трябва да бъде индивидуализирано.

Времето за спиране на НДАК преди операцията зависи от полуживота на агента, специфични за процедурата рискове при кървене и бъбречна функция на пациента. В идеалния случай НДАК трябва да бъдат спрени 18-48 часа преди планова операция и възобновени 6-72 часа след нея. Най-общо инхибиторите на фактор Ха трябва да бъдат спрени най-малко 24-48 часа преди операцията с умерен риск от кървене и 48-72 часа преди операцията с висок риск от кървене. Дабигатран може да бъде спрян > 72 часа преди операции с умерен риск от кървене. При пациенти с нарушена бъбречна функция, НДАК трябва да бъдат спрени по-рано. Времето за повторно започване на лечението с НДАК след операцията зависи от постигането на адекватна хемостаза. При операции с умерен риск НДАК могат да бъдат рестартирани 24 часа след процедурата, ако се постигне хемостаза. При операции с по-висок риск 48-часовият период може да е по-подходящ [5, 10, 12, 15, 16, 21, 24, 26].

ОБРЪЩАНЕ НА АНТИКОАГУЛАНТНИТЕ ЕФЕКТИ

Мониториране

Рутинни изследвания на кръвосъсирването, включително INR и aPTT, не отразяват нивото на антикоагулация сред пациентите, получаващи НДАК. INR не се препоръчва за мониторинг, но aPTT е повишен при пациенти, приемащи Dabigatran и Edoxaban. Липсва обаче ясна връзка доза-отговор. Днес за преценка на активността на директните фактор Ха инхибитори и плазмените им концентрации се използва анти-Ха хромогенен тест [10, 21, 25, 26]. За съжаление, към момента този тест не е на разположение в повечето болници.

Поддържащи мерки

При незначително кървене, като епистаксис и екхимоза, поддържащите мерки като механично компресиране и прекратяване на антикоагулацията (ако рискът от кървене превишава риска от тромбоза) обикновено са най-подходящи [10, 21, 25, 26].

Промяна във фармакокинетиката

За тази цел се използват четири основни стратегии, свързани с намаляване на резорбцията и отстраняване на медикаментите, инхибиране на фибринолизата и попълване на факторите на хемокоагулацията (табл. 2) [10, 21, 25, 26].

Таблица 2. Общи принципи на лечение на кървенето при пациенти на перорална антикоагулантна терапия с НДАК

Прийоми	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Малко кървене	Механично компресиране, прекъсване на антикоагулацията, ако е подходящо			
Голямо кървене	Спиране на антикоагуланта. Интравенозна хидратация, еритроцитна маса (при анемия) и трансфузия на тромбоцити (при тромбоцитопения)			
Активен въглен	Да*	Неизвестен	Да*	Неизвестен
Хемодиализа	Да§	Не	Не	Неизвестен
Антифибринолитици	Трансенаминова киселина и ε-аминокапронова киселина†			
Плазмени фактори	Концентрат на протромбиновия комплекс, активиран концентрат на протромбиновия комплекс и активиран рекомбинантен фактор VII			
Забележки: *Активният въглен може да бъде полезен при предозиране с апиксабан и дабигатран, ако се прилага рано, особено в рамките на 2-3 часа след приемането му; §дабигатран има ниско протеиново свързване и може да бъде диализиран за разлика от ривароксабан и апиксабан; †ограничени данни, но е евтин и с благоприятен профил на безопасност				

Активен въглен. За голямо кървене, свързано с Apixaban и Dabigatran, прилагането на активен въглен може да намали продължителната абсорбция на антикоагуланта. Данните показват, че активният въглен се прилага до 6 часа след приема на медикамента и намалява неговата концентрация в плазмата. Най-добри ефекти спрямо Apixaban се постигат, когато активен въглен се приложи в рамките на 2 часа от поглъщането. По същия начин терапията с активен въглен може да бъде полезна за намаляване нивата на Dabigatran, когато се прилага в рамките на 2-3 часа след приемането [6, 10, 21, 25, 26].

Хемодиализа. Ефективен метод само за премахване на Dabigatran, тъй като той се свързва до 35% с плазмените протеини, но не и за Rivaroxaban и Apixaban, които се свързват до 85%. Не е ясно дали едоксабан може да бъде отстранен чрез диализа. До този момент е известно, че посредством хемодиализа може да бъде отстранен само 20% от наличния плазмен Edoxaban. Хемодиализата може да отстрани до 57-68% от наличния Dabigatran в рамките на 4 часа [6, 10, 21, 25, 26].

Антифибринолитични средства. В случай на тежко кървене могат да се използват антифибринолитици. Употребата им трябва да става предимно в операционната зала, за да се намалят загубите на кръв и в постоперативните условия [10, 21, 25, 26].

Фактори на кръвосъсирването. В случай на животозастрашаващи кръвоизливи мже да се извърши попълване на факторите на кръвосъсирването. Това може да стане чрез използване на разновидности на концентрата на протромбиновия комплекс: трифакторен (съдържа фактори II, IX и X), четирифакторен (съдържа фактори II, VII, IX и X) и Kcentra®, CSL Behring (съдържа фактори II, VII, IX, X, протеин C и протеин S). При по-спешни случаи може да се използват активиран рекомбинантен фактор VII (NovoSeven®, Novo Nordisk) и активиран концентрат на протромбиновия комплекс (Factor VIII inhibitor bypassing activity®, Baxter). Последният съдържа активиран фактор VIII и малки количества от факторите II, VII, IX и X. Ефикасността на тези стратегии при кървене, свързано с НДАК, обаче не е потвърдена от големи рандомизирани контролирани проучвания [10, 21, 25, 26].

Специфични антидоти за обръщане на антикоагулантните ефекти на НДАК

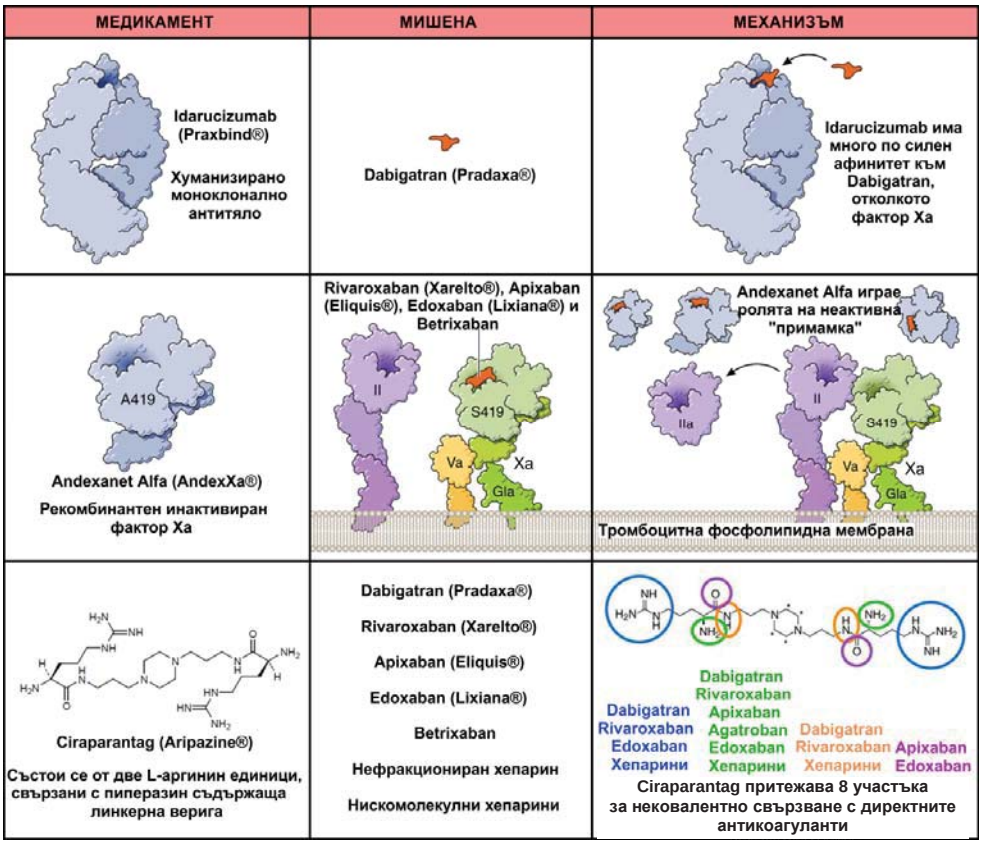
Днес са разработени три нови специфични антидота за обръщане на антикоагулантния ефект на НДАК (табл. 3 и фиг. 1). Те имат различна структура, начин на приложение, мишена, механизъм на действие [1, 2, 4, 6, 10, 14, 21, 24].

Таблица 3. Сравнително разглеждане на специфичните антидоти на НДАК

Характеристики	Idaracizumab	Andexanet alfa	Ciraparantag
Алтернативно име	aDabi-Fab, BI655075	PRT064445	PER977
Търговско име	Praxbind®	AndexXa®	Aripazine®
Фармацевтична компания	Boehringer Ingelheim	Portola Pharmaceuticals	Perosphere Inc.
Химична структура	Фрагмент на хуманизирано антитяло	Рекомбинантен скъсен човешки вариант на фактор Xa (примамка)	Синтетична водоразтворима малка катионна молекула, състояща се от 2 l-аргининови единици, свързани с линкер на верига, съдържаща пиперазин
Молекулна маса	47 766 Da	39 000 Da	512 Da
Свързване	Неконкурентно свързване с Dabigatran	Конкурентно свързване с директните инхибитори на фактор Xa или с активирания инхибитор на фактор Xa AT-III	Ковалентно водородно свързване
Афинитет към таргетната молекула	≈350 × по-голям афинитет към Dabigatran от фактор IIa	Афинитет за директни инхибитори на фактор Xa, подобен на този на нативния фактор Xa	Неизвестен
Начало на действие	< 5 min	2-5 min	5-10 min
Полуживот	Начален: 47 min Краен: 10.3 h	Начален: 1 h Краен: ≈ 6 h	Продължителност на действието 24 h
Елиминиране	Бъбреци (протеинов катаболизъм)	Неизвестно	Неизвестно
Антикоагулантна реверзия	Dabigatran	Директни и индиректни инхибитори на фактор Xa*	Dabigatran Argatroban Инхибитори на фактор Xa Нефракциониран хепарин Нискомолекулни хепарини

Продължение на таблица 3

Характеристики	Idaracizumab	Andexanet alfa	Ciraparantag
Дозировка и начин на прилагане	5 g, разделени на две дози 2 от 2.5 g интравенозно за 5-10 минути, разделени на 15 минути (повтарящото се дозиране може да се има предвид при повтарящо се кръвотечение или при повторна поява на повишена коагулация)	400-800 mg интравенозен болус (30 mg/min) последвано от инфузия на 4-8 mg/min†	100-300 mg интравенозен болус
Съхранение	В хладилник	В хладилник	На стайна температура
*Относно косвените инхибитори на фактор Xa, Andexanet alfa напълно обръща ефектите на Fondaparinux (който инхибира само фактор Xa), но не и на хепарините с ниско молекулно тегло (които инхибират и фактор IIa). †Необходима е по-ниска доза за преобръщане на apixaban, но по-висока доза за възстановяване на rivaroxaban			



Съкращения:

II – фактор II;

IIa – активиран фактор II (тромбин);

Va – активиран фактор V;

антагонистична GLA – богата на γ-карбоксиглутаминова киселина;

фактор Xa – активиран фактор X;

LMWH – нискомолекулен хепарин;

NOAC – нов директен перорален антикоагулант;

UFH – нефракциониран хепарин

Фиг. 1. Специфични средства за обръщане на NOAC (модифицирано по Christian T. Ruff, Robert P. Giugliano, Elliott M. Antman. Management of Bleeding With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Era of Specific Reversal Agents. Circulation. 2016;134:248-261)**.** Dabigatran се свързва с висок афинитет към антиген-свързващия (Fab) участък на Idarucizumab, което възпрепятства свързването на Dabigatran с фактор IIa (тромбин). Andexanet Alfa е модифициран неактивен човешки рекомбинантен фактор Xa "примамка", който свързва директните инхибитори на фактор Xa и инхибиторите на фактор Xa, които действат чрез AT-III (нискомолекулни хепарини и нефракциониран хепарин). Andexanet Alfa е каталитично неактивен, поради замяната на серин на активното място (S419) с аланин (A419) и делецията на богатия на γ-карбоксиглутамова киселина (GLA) мембранно-свързващ домен, което елиминира способността за сглобяване на протромбиназния комплекс, включващ фактор Xa и фактор Va. По този начин инхибиторите на фактор Xa се изолират от съдовото пространство, което позволява възстановяването на ендогенната активност на фактор Xa и генерирането на тромбин. Ciraparantag е малка синтетична катионна водоразтворима молекула, която се свързва с широк спектър от антикоагуланти чрез взаимодействия на нековалентни водородни връзки и заряд-заряд, които пречат на антикоагулантите да се свързват с техните ендогенни мишени.

Таблица 4. Основни характеристики на Idarucizumab (Praxbind®)

Характеристики	Ефекти
Механизъм на действие	Свързва свободния и свързания с тромбин Dabigatran
	Бъбречно елиминиране на комплекс
Дозировка	Две болусни инфузии от 2.5 g/50 ml в рамките на 15 минути: общо 5 g
Период на полуразпад	45 минути, може да се наложи повторно дозиране
Време за действие	Нормализиране на aPTT и времето на кървене след инфузия
	Средно време до спиране на кървенето: 11,4 часа
Неблагоприятни ефекти	Главоболие, назофарингит, болка в гърба, дразнене на кожата – подобно на плацебо
	Няма протромботичен ефект
Възможни индикации	Животозаплашващ кръвоизлив
	Спешна хирургия
	Предозиране на Dabigatran

Idarucizumab (Praxbind®). Този препарат е фрагмент от хуманизирано моноклонално антитяло (Fab), предназначено за бързо обръщане на антикоагулантния ефект на Dabigatran при пациенти със сериозно кървене или които изискват спешна операция или интервенция (табл. 4). Това лекарство е разработено от Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals и е въведено в медицинската практика през 2015 г. Idarucizumab има по-висок афинитет към Dabigatran от тромбина, като по този начин предотвратява инактивирането на тромбина [2, 5, 9, 11, 13, 17, 18, 20, 22, 24].

Idarucizumab има изключително висок афинитет към Dabigatran (почти 350 пъти по-силен от афинитета на Dabigatran към тромбина) и е в състояние да обърне антикоагулантните ефекти на Dabigatran при стехиометрично съотношение 1:1. Механизмът му на действие е аналогичен на този на фрагментираното антитяло антидот на Digoxin [2, 5, 9, 13, 17, 18, 19, 29].

Idarucizumab свързва свободния и тромбин-свързания Dabigatran с много бърза скорост и бавно отделяне. Комплексът Idarucizumab-Dabigatran се елиминира предимно чрез бъбречна екскреция. Idarucizumab се разпространява единствено в рамките на вътресъдовото пространство, докато Dabigatran се разпространява и до тъканите на тялото. Плазменият полуживот на Idarucizumab е ~ 45 мин [2, 9, 11, 13, 19, 22, 24].

Idarucizumab се прилага чрез интравенозна инфузия. Препоръчваната доза на Idarucizumab е 5 g (2 x 2,5 g/50 ml). Мащабно проучване (Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran/RE-VERSE AD study), спонсорирано от производителя, установи, че при 88-98% от пациентите болусното прилагане на Idarucizumab 5 g/100 ml ефективно и необратимо неутрализира антикоагулантния ефект на Dabigatran, и то в рамките на няколко минути. Ефектът на Idarucizumab продължава до 12 часа, като той е ефективен при пациенти на средна възраст, възрастни хора, както и при тези с хронична бъбречна недостатъчност [2, 5, 9, 11, 17, 18, 20, 29].

Макар Idarucizumab да има структурни сходства с тромбина, той не притежава никаква протромботична активност. Само 1% от изследваните пациенти са развили тромбоза в рамките на 72 часа след прилагането на Idarucizumab [2, 9, 13, 18, 19, 22].

Andexanet Alfa (AndexXa®). Това е медикамент на биофармацевтичната компания Portola Pharmaceuticals за обръщане на антикоагулантния ефект на директните инхибитори на фактор Xa и инхибиторите на фактор Xa, които действат чрез AT-III (нискомолекулни хепарини и нефракциониран хепарин) (табл. 5) [3, 4, 6, 7, 8, 13, 14, 23, 30].

Таблица 5. Основни характеристики на Andexanet Alfa (AndexXa®)

Характеристики	Ефекти
Механизъм на действие	Рекомбинантна и инактивирана форма на фактор Xa
	Свързва инхибиторите на фактор Xa: Apixaban, Betrixaban, Edoxaban и Rivaroxaban
Дозировка	400 mg i.v. болус ± 2 часа инфузия при 4 mg/min
Време за действие	2 минути: 94% намаляване на активността срещу fXa
	Ефекти от болус за последните 1-2 часа
Неблагоприятни ефекти	Не е известно протромботично въздействие – взаимодейства с инхибитор на пътя на тъканния фактор, което заслужава допълнително проучване
Възможни индикации	Животозаплашващ кръвоизлив
	Спешна хирургия
	Предозиране на инхибитори на фактор Xa

Andexanet Alfa е инактивирана форма на фактор Xa, създадена чрез рекомбинантна генетична технология. Той притежава серин-аланинова мутация в каталитичния си център (протеазната каталитична триада), която премахва прокоагулационната му активност, но запазва естествената му структура. Това позволява на този фактор Xa „примамка" да свързва с голям афинитет инхибиторите на фактор Xa и ефективно да неутрализира тяхната антикоагулантна активност. Това ще увеличи нивата на фактор Xa в организма, което от своя страна ще намали антикоагулантната активност. Намалената антикоагулантна активност може да бъде измерена чрез анти-фактор Xa активност [3, 4, 8, 13, 23, 27, 30].

Опашката на молекулата също е модифицирана, за да се избегне взаимодействие с други фактори на кръвосъсирването. Andexanet Alfa не взаимодейства с никакви плазмени коагулационни протеини, освен с инхибитора на пътя на тъканния фактор III.

Andexanet Alfa свързва също и комплекса хепарин-AT-III. Доказано е, че Andexanet Alfa коригира увеличената кръвозагуба в резултат от антикоагулация с Enoxaparin (Clexane) и Fondaparinux (Arixtra) [3, 4, 6, 7, 13, 23, 27].

Днес са налице положителни данни от две проучвания във фаза 3 (ANNEXA-A и ANNEXA-R), които оценяват безопасността и ефикасността на Andexanet Alfa за инхибиране на антикоагулантната активност на инхибиторите на фактор Xa Rivaroxaban и Apixaban в рамките на 2 до 5 мин след интравенозно болусно приложение на 400 mg. Не е имало сериозни инциденти и тромботични усложнения. Неутрализиращи антиантитела са открити при 17% от пациентите [3, 6, 7, 13, 14, 23, 30].

Ciraparantag (Aripazine®). Представлява универсален антидот за всички известни досега орални и парентерални директни антикоагуланти. Ciraparantag е малка синтетична и катионна молекула, която свързва инхибиторите на фактор Xa (Apixaban, Betrixaban, Edoxaban и Rivaroxaban), Dabigatran, нискомолекулните хепарини и нефракционирания хепарин. Ciraparantag се свързва директно към антикоагулантите чрез водородни връзки към различни части на тяхната молекула (табл. 6) [1, 13, 30].

Антикоагулантният ефект се инхибира 10-30 мин след еднократна интравенозна доза от Ciraparantag и се запазва в продължение на 24 часа, без никакво увеличение на прокоагулантната активност. Edoxaban изисква най-малката доза Ciraparantag за пълно възстановяване. Ciraparantag обръща ефекта на Rivaroxaban и Apixaban по дозово зависим начин, който се определя количествено чрез измерване на анти-Xa активността [1, 13, 30].

Таблица 6. Основни характеристики на Ciraparantag (Aripazine®)

Характеристики	Ефекти
Механизъм на действие	Универсален реверсивен агент Синтетичната молекула се свързва със: – Директни инхибитори на Xa (Apixaban, Betrixaban, Edoxaban и Rivaroxaban) – Директни тромбинови инхибитори (Dabigatran) – Нефракциониран и нискомолекулен хепарин
Дозировка	Единична доза от 100 mg
Време за действие	30 минути
Неблагоприятни ефекти	Леко зачервяване на лицето PT остава високо Няма протромботичен ефект
Възможни индикации	Животозаплашващ кръвоизлив Спешна хирургия Избираеми процедури за намаляване на времето за спиране на антикоагулацията Предозиране на директни антикоагуланти

Заключение

Липсата на антитромботична терапия излага пациентите на тромботичния риск от тяхното основно заболяване или състояние. НДАК предлагат безопасна, ефективна и удобна алтернатива на кумариновите антикоагуланти. Повечето епизоди на кървене могат да бъдат лекувани чрез прекратяване на антикоагулацията и поддържащи мерки. Специфичните антидоти за НДАК са в процес на напреднало разработване. Тези средства могат да се използват при пациенти с животозастрашаващо кървене като вътречерепен кръвоизлив, ретроперитонеален кръвоизлив и при пациенти, нуждаещи се от спешна операция.

Конфликт на интереси

Авторите декларират липса на обстоятелства, които биха могли да доведат до конфликт на интереси, включително и финансова обвързаност.

Библиография

1. Ansell JE, et al. Ciraparantag safely and completely reverses the anticoagulant effects of low molecular weight heparin. Thromb. Reserch. 2016; 146, 113-118.
2. Buchheit J, Reddy P, Connors JM. Idarucizumab (Praxbind) Formulary Review. Critical Pathways in Cardiology. 2016; 15 (3): 77-81.
3. Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. N. Engl. J. Med. 2016; 375: 1131-1141.
4. Connolly SJ, Gibson CM, Crowther M. Andexanet alfa for factor Xa inhibitor reversal. N. Engl. J. Med. 2016; 375: 2499-2500.
5. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2009; 361: 1139-1151.
6. Escolar G, Diaz-Ricart M, Arellano-Rodrigo E. Andexanet alfa: a recombinant mimetic of human factor Xa for the reversal of anticoagulant therapies. Drugs Today (Barc). 2017; 53 (5): 271-282.
7. Fredenburgh JC, Weitz JI. A Potential Antidote: A Prohemostatic Factor Xa Variant for Reversal of Direct Oral Anticoagulants. Nat. Med. 2016; 22: 924-932.
8. Ghadimi K, et al. Andexanet alfa for the reversal of Factor Xa inhibitor related anticoagulation. Expert. Rev. Hematol. 2016; 9 (2): 115-122.
9. Glund S, et al. Effect of age and renal function on idarucizumab pharmacokinetics and idarucizumab-mediated reversal of dabigatran anticoagulant activity in a randomized, double-blind, crossover phase Ib study. Clin. Pharmacokinet. 2017; 56: 41-54.
10. Goldstein JN, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. Lancet. 2015; 385: 2077-2087.
11. Glund S, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. Thromb. Haemost. 2015; 113: 943-951.
12. Heidbuchel H, 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: 1467-1507.
13. Hu TY, Vaidya VR, Asirvatham SJ. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab. Vasc. Health. Risk. Manag. 2016; 12: 35-44.
14. Kaatz S. et al. Reversing factor Xa inhibitors – clinical utility of andexanet alfa. J. Blood Med. 2017; 8: 141-149.
15. Lopes RD, et al. Intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulation therapy. Blood. 2017; 129: 2980-2987.
16. Mehta KD, et al. Trends of inpatient venous thromboembolism in United States before and after Surgeon General's call to action. Blood. 2016; 128: 1177-1177.
17. Pollack CV, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: a phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. Thromb. Haemost. 2015; 114: 198-205.
18. Pollack CV, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. N. Engl. J. Med. 2015; 373: 511-520.
19. Pollack CV, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. N. Engl. J. Med. 2017; 377: 431-441.
20. Reilly PA, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 63: 321-328.
21. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM. Management of Bleeding With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Era of Specific Reversal Agents. Circulation. 2016; 134: 248-261.
22. Schiele F, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. Blood. 2013, 121: 3554-3562.
23. Sartori M, Cosmi B. Andexanet alfa to reverse the anticoagulant activity of factor Xa inhibitors: a review of design, development and potential place in therapy. J. Thromb. Thrombolysis. 2018; 45 (3): 345-352.
24. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. Clin. Pharmacokinet. 2008; 47: 285-295.
25. Sarode R, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. Circulation. 2013; 128: 1234-1243.
26. Steiner T, et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. Lancet Neurol. 2016; 15: 566-573.
27. Stangier J, Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran. Blood Coagul. Fibrinolysis. 2012; 23: 138-143.
28. Schulman S, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. J. Thromb. Haemost. 2010; 8: 202-204.
29. Vosko MR, et al. Real-life experience with the specific reversal agent idarucizumab for the management of emergency situations in dabigatran-treated patients: a series of 11 cases. J. Thromb. Thrombolysis. 2017; 43: 306-317.
30. Yeh CH, Fredenburgh JC, Weitz JI. The Real Decoy An Antidote for Factor Xa-Directed Anticoagulants. Nat. Med. 2013, 19: 446-451.

Постъпил за печат на 22 май 2018 г.