

(ELIQUIS®)

: apixaban;

«893»

«2 1/2» -

B01 AF02.

(Xa).

Rotachrom® heparin.

1

()

1,6-

1,7-

()

,

,

,

()

,

2,2-

1

	C _{max} (/)	C _{min} (/)	(/) Xa	Xa (/)
	[5- , 95-]			
2,5 2 . .	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
2,5 2 . .*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 2 . .	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
			()	
2,5 2 . .	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 2 . .	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 2 . .	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

*

2 3

ARISTOTLE.

2 . . - 2

(

),

()

,

8464

2,5

618 (4236) 40 1 (4228). 1262 75 (, 1004), 499), 1495 (203
 33 / 2 (743) 415 (60)(499), 1495 (203
). ADVANCE-3 5407 , , ,
 3057 , . 2,5 ADVANCE-2 (/ 2 . .),
 40 1 12 – 24 ,
 9 – 15 ADVANCE-3 32 –
 38 , 10 – 14 ADVANCE-3 ADVANCE-2, 46% , 10%
 8464 , .
 , 9% – , 8% – .
) « » (,
 , , ,
 – (. 2).
 2

III

	ADVANCE-3 ()			ADVANCE-2 ()		
	2,5 / 2 . . 35 ± 3	40 / 1 . . 35 ± 3		2,5 / 2 . . 12 ± 2	40 / 1 . . 12 ± 2	
/						
/ 27/1949	74/1917	<0,0001	147/976	243/997	<0,0001	
1,39%	3,86%		15,06%	24,37%		
95% 0,36 (0,22, 0,54)	-		0,62 (0,51, 0,74)	-		
/ 10/2199	25/2195	0,0107	13/1195	26/1199	0,0373	
0,45%	1,14%		1,09%	2,17%		

	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

,
, 66%.
()

0,73 (95% 0,38, 1,40).

(. 4).

4

ARISTOTLE

	N = 9088 n (%/)	N = 9052 n (%/)	(95%)	
*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	<0,0001
	10 (0,06)	37 (0,24)		
	52 (0,33)	122 (0,80)		
+	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	<0,0001
	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	<0,0001
	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

* , (ISTH).

ARISTOTLE 1,8% 2,6%

() , CHADS₂, , , ,

,

			ISTH (
)	0,76%		(0,86%		,	CHADS ₂ , , ,
,		,)		,	,	,
<u>AVERROES.</u>		,					
AVERROES	5598	,					
«»))	5	,	((6,4%)	2,5	,	
(26,9%), 243 (2,1%)	324 (6,6%).			1		81 (64%), 162	
	69,9	,	CHADS ₂ – 2,0. 13,6%				14

CHADS2 = 1

(15%)

/

(42,6%),

(21,3%),

(37,4%),

(11,7%).

AVERROES

AVERROES

1,5%

1,3%

(

,

)

(

5)

5

AVERROES

	N = 2807 n (%/)	N = 2791 n (%/)	(95%)	
*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	<0,0001
	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
, , *†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003

	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

*

†

	()	() / ,	
AUGUSTUS –			
, (43%) / (56%).			
14 / ; 10% (69,9 , 94%)	5 () (2,5 > 2		2, – P2Y12 (4614 : 90,3%),
)			
> 3 HAS-BLED. , 12%			CHA ₂ DS ₂ -VASc (81 47% () (2-3)
56%, 32%			
AUGUSTUS	,		
ISTH.			ISTH
6 – 241 (10,5%) 332 (14,7%)			(= 0,69, 95% : 0,58, 0,82, 2-
<0,0001 < 0,0001).			
			,
			i
367 (16,1%) 204 (9,0%)			ISTH 6 –
, ,			<0,0001).
208 (18,5%) 122 (10,8%)			157 (13,7%) 84 (7,4%)
, , , , ,			
, , , , ,			
, , , , ,			
170 (7,4%) 182 (7,9%)			541 (23,5%) 632 (27,4%)
) –			(, , , , ,
163 (7,1%) 189 (8,2%)			604 (26,2%) 569 (24,7%)
) –			(, , , , ,
EMANATE –			
		1500	

1:1 / , / 5 5 5 2

(2,5)*, 342 (n = 753) (0%), (331 « 10 »). 10 , 11 5).
 0,00, 0,64) 6 (0,80%) 2 (0,27%) 1 (0,13%) /
 . . .
 6 (0,83%) 13 (1,80%) 3 (0,41%) 11 (1,50%) /
 . . .
 , (AMPLIFY: / ; AMPLIFY-EXT: (AMPLIFY))
 / (AMPLIFY-EXT).

/ 6 – 12 / (AMPLIFY-EXT).

AMPLIFY.
 AMPLIFY 5 395 : 10 2 1 / 2 7
 5 2 6 ,) 3 2
 5 (6 .
 (2,0 - 3,0 .
 56,9 , 89,8% .
 , .
 60,9. , , 2,0 - 3,0 , ,
 / , , ,
 0,79 (95% 0,39; 1,61). / , , ,
 () , , ,
 [0,9; 95% (0,5, 1,6] [0,8; 95% (0,5, 1,3)]. , , ,
 , , ,
 (), , ,
 , , ,
 / [0,31, 95% (0,17, 0,55), P <0,0001] (. 6).

AMPLIFY

	N=2676 n (%)	/ N=2689 n (%)	(95%)
	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
+	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

/ . . ISTH - , , 6 (0,2%),
 17 (0,6%), / . . , , ,
AMPLIFY-EXT.

AMPLIFY-EXT 2482 2,5 ,
 5 12 AMPLIFY

6 – 12 . 836 (33,7%)
 AMPLIFY-EXT. 56,7 , 91,7%

() - (. 7).

AMPLIFY-EXT

	2,5 (N=840)	5,0 (N=813)	77 (9,3) (N=829)	(95%)	
				2,5	5,0
-	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40)¥	0,19 (0,11; 0,33)¥
*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
-	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
, ,	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11, 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)

,		14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
-						
†		6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
†		8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
,		2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

¥ p <0,0001.

,
 ISTH 2,5 1 (0,1%) 5
 , 2,5 , 1 (0,1%),

(C_{max}) 10 3 - 4 10 . 50%. AUC C_{max},
 10 , 10 , , , , ~20%
 () 10 2 5 , 30 ,
 25 , , , , ~30%

5 30 2 C_{max} AUC 5 . 20 % 16 % 10 . 2

5

5 , 60 5 %

, 5

,

, ,

87% ,

21

25%

27%

3,3 / ,

12

CYP3A4/5.

3-
CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 2J2.

, -gp

/) (15 – 29 /) (51 – 80 /), (30 – 50
/) (16%, 29% 44%

, 8

(

(

-

,
(5)

7 (n=6) 8 (n=2))

5 (n = 6) 6 (n = 2)) 8
16

AUC

32% C_{max}.

18%

I

$$\frac{(65 - 85 \quad),}{\quad / \quad , \quad (\quad / \quad) \quad ,} \quad .$$

1

($\frac{II}{()}$) - ($\frac{()}{()}$),

),
- (,), (,),
(. « »);
(. « » » « »).
»).

(500), (, -gp,)
 1,5- AUC 1,6- C_{max}

 . , , , / P2Y12,
 (. , « , »). (/

 ,) (. « »).
 _____.

10 100 AUC C_{max} 15% 18%

 10 40 AUC C_{max}

 CYP2C9, CYP2D6 in vitro CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8,
 CYP3A4 (50 > 45 /) CYP2C19 (50 > 20 /)

 CYP1A2, CYP2B6 CYP3A4/5. , , -gp.

C_{max} (20 1) , , -gp (0,25 1), AUC

 (10) , , -gp. (500) AUC C_{max}

 (10) , , -gp. (100) AUC C_{max}

(. « »).

(. « » « »).

(Rotachrom® (. « »).

[www.pfizer.ua/node/2196.](http://www.pfizer.ua/node/2196)

4,6% . « »).

P2Y12, , (), ()).
 , , , (ISTH) 16,4–33,1% (. « »).

ISTH – 5,13% , 2,04%

(. . . « »).

I),

15 – 29 /),

(),

()

()

» « »).

1,5 / (133 /)
– 2,5 (. «

,
« < 15 / »).

80 (15 – 29 /)
60 ,

(. « »).

(< 60)

(. « »).

« »).

2)

» « »).

(/ 1,5 (. « »).

(. « (»). (– ,) (.

P450 3A4 (CYP3A4), - (P-gp).

(, (. « ()

CYP3A4 P-gp,
).

, CYP3A4 P-gp.

)

CYP3A4 P-gp (50%.
CYP3A4 P-gp

, , ,

CYP3A4 P-gp,

(.

() (), (), ()

()) , (. « »).

»). 60 5%-

(. . . « »).

2,5

12 - 24

,

32 - 38

- 10 - 14

5

1,5 / (133 /),

2,5 , : 80 , . 60

()

(),
10

7

5

, (

, ,).

, 2,5

2,5
8 (6-

5

»).

	7 - 10	20
	5	10
/ 6-	2,5	5

»).

(. «

(. «

()
»).

<2,0.

2

,
2,0.

:

() (),
() « »;

1,5 / (133 /) , 80 () « »),
(15 - 29 /) , 60 (. « »). ,

» « »): () ; (),
,

- 2,5 < 15 / (. « »), , , ,
(. « »).

, (. « »).

« »).

- '); (. « »), () « » 2 ().

(1,5 (. « »), (/ (. « »), () « »).

() « » : (. « »), (. « »).

: , , (. « »), (. « »).

»).

(. « »).

() « » (),
« » : (. « ») « ».

, (. « »), « ».

, , , , ,
(TEE) , , ())
, 5 , 2,5 (5)
, « » « »), 2,5
(5).

, 5 , 2,5 , 10 , 5
« » « »), , ,
« ».

, , , , , , ,
.

() () / ()

/ , (. « ») « »).

Detailed description of Figure 3-7:

- Graph (left):** A log-log plot of AUC versus dose. The y-axis is labeled "AUC" and the x-axis is labeled "dose". Data points are shown for 25, 50, 100, and 200 mg doses.
- Scatter Plot (right):** A scatter plot of $t_{1/2}$ versus dose. The y-axis is labeled " $t_{1/2}$ " and the x-axis is labeled "dose". Data points are shown for 25, 50, 100, and 200 mg doses.
- Text Labels:**
 - Top left: "C_{max}", "50%", "27%", "7", "50", "1", "2", "6", "3", "20", "2", "6", "13,4", "5,3", "4,9", "AUC".
 - Middle right: "VIIa", "VIIa", "4", "4", "VIIa".
 - Bottom center: "AUC", "14%", "5 000", "21 000", "2,5", "10%", "24,3%", "9,6%", "ISTH (", ")", "ISTH", "0,18%/", "15,6%", "13,3%", "9", "<1/1 000", "<1/10 000", "(<1/10 000)", "(: () (1/10), (1/100 <1/10), (1/1 000 <1/100), (1/10 000)".

,			
			*
†			
)	(,	
,			
(
)			
	,		
-			
-			
,			
	,		
,			

,			
,			
,			
,			
(
	,		
)	,		
	(
)	,		

* CV185057()
† « » , (, ,).

,
« . « »).

2,5 , 10

2

/

Bristol Myers Squibb S.r.l.

- 03012 (), /

Loc. Fontana del Ceraso - 03012 Anagni (FR), Italy.

/

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH.

, 1, 79090 , /

Betriebsstatte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany.

(,).