

Эффективность и безопасность антагонистов Ха фактора у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

В.Н. Дроздов, Е.К. Кочеткова

Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Для корреспонденции:
Е.К. Кочеткова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2. kochetkovahelen@yandex.ru

Антагонисты Ха фактора все чаще применяют для профилактики и лечения тромбозов и практически пожизненно при фибрилляции предсердий. Индивидуальные особенности больного, длительность лечения, сопутствующие заболевания, другие лекарственные препараты могут провоцировать нежелательные реакции. В обзоре литературы проанализированы современные данные об эффективности и безопасности антагонистов Ха фактора, а также особенности их применения при наступлении нежелательных реакций. Оценены возможности мониторинга эффективности и безопасности лечения этими препаратами.

Ключевые слова. *Анти-Ха активность, ривароксабан, апиксабан, фибрилляция предсердий, кровотечение, тромбоз.*

Длительное время для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) применяли антагонисты витамина К и нефракционированные гепарины. Примерно на протяжении 50 лет производные кумарина были золотым стандартом антикоагулянтной терапии. Их основные недостатки — необходимость в строгом контроле лабораторных показателей и высокий риск осложнений, в том числе не связанных с основным механизмом действия. Около 15 лет назад был зарегистрирован первый ингибитор фактора IIa — дабигатрана этаксилат, а затем поочередно были созданы ингибиторы Ха фактора — ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (не зарегистрирован в Российской Федерации). В клинических исследованиях было доказано, что эти препараты по эффективности и безопасности не уступают варфарину.

Целью обзора литературы была систематизация имеющейся информации об эффективности, безопасности ингибиторов Ха фактора у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и особенностей их применения при наступлении нежелательных явлений.

Эффективность ингибиторов Ха фактора

Безопасность и эффективность всех ингибиторов Ха факторов у пациентов с неклапанной ФП были изучены в крупных контролируемых клинических исследованиях 3 фазы.

В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании ROCKET-AF у 14264 пациентов с ФП ривароксабан в дозе 20 мг/сут не уступал варфарину по эффективности в профилактике инсульта или системных эмболий. Более того, у пациентов, получавших ривароксабан, частота внутричерепных кровоизлияний и жизнеугрожающих кровотечений была значительно ниже, чем в группе варфарина (0,5% и 0,7% в год, соответственно, относительный риск [ОР] 0,67, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,47–0,93, $p=0,02$), в то время как частота больших кровотечений и клинически значимых небольших кровотечений была сопоставимой, а частота желудочно-кишечных кровотечений оказалась выше при лечении ривароксабаном (3,2% и 2,2%, $p<0,0001$) [1].

В двойном слепом рандомизированном исследовании ARISTOTLE у 18201 пациента с неклапанной ФП апиксабан превосходил варфарин по эффективности в профилактике инсульта (ОР 0,79, 95% ДИ 0,66–0,95), но не отличался от непрямого антикоагулянта по влиянию на риск системных эмболий (ОР 0,89, 95% ДИ 0,44–1,75). Кроме того, в группе апиксабана было выявлено значительное снижение риска кровотечений (ОР 0,69, 95% ДИ 0,60–0,80) [2,3].

Хотя рандомизированные контролируемые исследования являются золотым стандартом для оценки эффективности и безопасности препаратов, они предполагают наличие достаточно жестких критериев включения/исключения и фиксированных протоколов терапии. В клинической практике профиль пациентов, получающих анти-

Для цитирования:
Дроздов В.Н., Кочеткова Е.К. Эффективность и безопасность антагонистов Ха фактора у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Клин фармакол тер* 2021;30(2):59-66 [Drozdov VN, Kochetkova EK. Efficacy and safety of Ха antagonists in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(2):59-66 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-59-66.

коагулянты, может отличаться от такового в рандомизированных контролируемых исследованиях (сопутствующие заболевания, “хрупкие” пациенты), что может отразиться на безопасности и эффективности лечения. В связи с этим необходимо учитывать результаты обсервационных исследований, которые проводятся в обычной клинической практике и дополняют данные, полученные в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Уже в первом таком исследовании у 1776 пациентов с неклапанной ФП, принимавших ривароксабан в течение двух лет, частота крупных кровотечений не превышала таковую в клиническом исследовании 3 фазы. Во время лечения или в течение 3 дней после приема последней дозы препарата кровотечения были зарегистрированы у 42,9% пациентов (небольшие в 58,9% случаев, небольшие клинически значимые в 35,0% и большие в 6,1%) [4]. В случае развития большого кровотечения хирургическое или интервенционное лечение потребовалось в 37,8% случаев, а введение концентрата протромбинового комплекса – в 9,1%. Частота больших кровотечений составила 3,1 на 100 пациентов в год (95% ДИ 2,2–4,3) при применении ривароксабана для профилактики инсульта при ФП и 4,1 на 100 пациентов в год (95% ДИ 2,5–6,4) – для лечения ВТЭО.

Безопасность и эффективность ривароксабана в профилактике инсульта у пациентов с ФП были подтверждены в крупном проспективном исследовании IV фазы XANTUS [5]. Результаты этого исследования соответствовали таковым программы III фазы и подтвердили благоприятный коэффициент польза/риск ривароксабана по сравнению с варфарином. Сходные данные были получены и в других исследованиях, которые проводились на основании анализа регистров и баз данных. В целом лечение ривароксабаном ассоциировалось с более низким или аналогичным риском развития инсульта или системной эмболии по сравнению с таковым при применении варфарина, а также позволяло повысить приверженность к лечению [3].

Недавний мета-анализ исследований, проводившихся в реальной клинической практике, показал, что у пациентов с ФП, получавших ривароксабан, риск инсульта и системных эмболий был ниже, чем у больных, принимавших варфарин (ОР 0,75; 95% ДИ 0,64–0,85), как и риск ишемического инсульта (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75–0,97) [6]. Кроме того, лечение ривароксабаном сопровождалось сопоставимым с таковым в группе варфарина риском развития любого кровотечения, смерти и инфаркта миокарда, более высоким риском кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ОР 1,20; 95% ДИ 1,07–1,33) и более низким риском внутричерепного кровотечения (ОР 0,54; 95% ДИ 0,43–0,64).

При анализе исследований из реальной клинической практики в целом у 170814 пациентов с ФП апиксабан не отличался от варфарина по эффективности в профилактике инсульта и системных эмболий (ОР 0,92; 95% ДИ 0,71–1,17). При применении апиксабана в стандартной дозе риск тромбоэмболических событий досто-

верно снизился (ОР 0,77; 95% ДИ 0,64–0,93), а при назначении препарата в сниженной дозе не отличался от такового в группе варфарина (ОР 0,92; 95% ДИ 0,72–1,17). По эффективности в профилактике ишемического инсульта апиксабан в обеих дозах и варфарин были сопоставимы, однако относительный риск геморрагического инсульта был значительно ниже у пациентов, получавших апиксабан (на 36% $p=0,0003$), особенно в стандартной дозе. Риск больших кровотечений был достоверно ниже у пациентов, получавших апиксабан в стандартной и сниженной дозах (ОР 0,62; 95% ДИ 0,51–0,75) [3].

Опубликованы результаты мета-анализа 27 исследований, проводившихся в обычной клинической практике, в которых 10587 пациентов с ФП получали различные прямые оральные антикоагулянты, а 26562 – варфарин. Прием апиксабана и дабигатрана не привел к достоверному снижению риска инсульта по сравнению с варфарином (соответственно, ОР 0,93; 95% ДИ 0,71–1,20, и ОР 0,95; 95% ДИ 0,80–1,13), в отличие от ривароксабана (ОР 0,83; 95% ДИ 0,73–0,94). При лечении апиксабаном и дабигатраном было выявлено значительное снижение риска кровотечений по сравнению с варфарином (соответственно, ОР 0,66; 95% ДИ 0,55–0,80, и ОР 0,83; 95% ДИ 0,70–0,97) [7]. Кроме того, апиксабан, дабигатран и ривароксабан достоверно снижали риск внутричерепного кровотечения (соответственно, ОР 0,56; 95% ДИ 0,42–0,73, ОР 0,45; 95% ДИ 0,39–0,51, и ОР 0,66; 95% ДИ 0,49–0,88). Уменьшение дозы прямых пероральных антикоагулянтов приводило к улучшению безопасности, но заметному снижению эффективности профилактики инсульта.

В ретроспективном исследовании, проводившемся на основании Датского регистра, были проанализированы за 4 года эффективность и безопасность стандартной и сниженной доз прямых оральных антикоагулянтов у 31522 пациентов с ФП. В целом профили их эффективности и безопасности существенно не отличались [8]. Стандартизированная частота инсульта/системных эмболий при применении антикоагулянтов в стандартных дозах составила 1,73–1,98% в год, в сниженных дозах – 2,51–2,78% в год.

В ретроспективном исследовании была изучена эффективность прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с ФП в зависимости от наличия инсульта в анамнезе [9]. Риск инсульта существенно не отличался при лечении апиксабаном, дабигатраном и ривароксабаном у пациентов без инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе, в то время как риск повторного инсульта при применении дабигатрана (ОР 0,64; 95% ДИ 0,48–0,85) и ривароксабана (ОР 0,70; 95% ДИ 0,56–0,87) был ниже, чем при назначении апиксабана.

В крупном ретроспективном исследовании примерно у 285000 больных с ФП частота инсульта и системных эмболий при лечении прямыми оральными антикоагулянтами была ниже, чем при применении варфарина [10]. При лечении апиксабаном частота ишемического

инсульта и системных эмболий составляла 1,24 и 0,05 на 100 пациентов в год, соответственно, а при применении ривароксабана – 1,09 и 0,09 на 100 пациентов в год.

В ряде исследований показано наличие определенно-го антиагрегантного эффекта у ингибиторов Ха факторов [11]. Наличие этого эффекта может быть желательным в определенных ситуациях, например, при остром коронарном синдроме, или нежелательным при тромбозах, так как может привести к увеличению риска кровотечений. Недавно Hernandez-Juarez и соавт. (2020) показали, что ривароксабан не оказывает никакого влияния на функцию тромбоцитов, которая не зависела от анти-Ха активности [12].

Zhou и соавт. при мета-анализе 9 исследований, сравнивали прогноз и эффективность прямых оральных антикоагулянтов в профилактике инсульта у пациентов с ФП и недостаточной, нормальной и избыточной массой тела [13]. У пациентов с низким индексом массы тела (ИМТ) риск инсульта или системных эмболий был выше, чем у больных с нормальным ИМТ (ОР 1,98, 95% ДИ 1,19–3,28), в то время как у пациентов с избыточной массой тела или ожирением риск инсульта или системных эмболий (соответственно, ОР 0,81, 95% ДИ 0,71–0,91 и ОР 0,69, 95% ДИ 0,61–0,78) и смерти от всех причин (соответственно, ОР 0,73, 95% ДИ 0,64–0,83; и ОР 0,72, 95% ДИ 0,66–0,79) был снижен. При лечении ингибиторами Ха фактора по сравнению с варфарином у пациентов с низкой, нормальной или избыточной массой тела было выявлено снижение риска развития инсульта/системных эмболий и больших кровотечений. У больных с ожирением риск развития тромбоза/эмболии существенно не отличался при применении прямых оральных антикоагулянтов и варфарина.

Одним из важных факторов является качество жизни. В последнее время было проведено несколько исследований, в которых оценивалась не только частота нежелательных явлений при применении прямых оральных антикоагулянтов в клинической практике, но и степень удовлетворенности получаемым лечением. Ингибиторы Ха фактора имеют преимущества перед антагонистами витамина К, в частности они реже вызывают побочные реакции и значительно облегчают жизнь пациентов, поскольку не требуют постоянного мониторинга и строгих ограничений. В одном из последних исследований для оценки качества жизни использовали стандартизированный опросник EQ-5D-5L [14]. Пациенты, перешедшие на терапию ингибито-

рами Ха фактора, чаще испытывали выраженные боль, дискомфорт, тревогу (табл. 1). Это может быть связано как с тяжестью их заболевания, так и с субъективностью самостоятельной оценки своего состояния. Опубликованы результаты мета-анализа 21 исследования, предполагавших оценку качества жизни и удовлетворенности от лечения антикоагулянтами. В большинстве исследований наблюдалось повышение степени удовлетворенности у пациентов, которым назначали ингибиторы Ха фактора [15]. С помощью шкалы MMAS-8 было показано, что приверженность к терапии ингибиторами Ха фактора и варфарином была одинаковой, однако пациенты, принимавшие варфарин, чаще ожидали побочных эффектов. Приверженность к терапии увеличивалась у пациентов, осведомленных об особенностях назначенного лечения. Лечение ривароксабаном и апиксабаном вызывало сопоставимое улучшение качества жизни, в то время как его ухудшение при приеме варфарина коррелировало с плохим контролем международного нормализованного отношения (МНО).

Ингибиторы Ха фактора дороже варфарина, однако в ряде фармакоэкономических исследований они имели преимущества перед антагонистом витамина К [16, 17]. Несмотря на более высокую стоимость апиксабана, он реже вызывает нежелательные явления, что сопровождается снижением дополнительных расходов на профилактику нежелательных исходов с точки зрения итальянской службы здравоохранения. По данным американского фармакоэкономического исследования, ингибиторы Ха фактора являются экономически выгодной альтернативой варфарину в профилактике инсульта у пациентов с ФП и вторичной профилактике ВТЭО. Необходимо учитывать, что многие фармакоэкономические исследования проводились на основе результатов клинических исследований 3 фазы, а данные, полученные в одной стране или регионе, нельзя экстраполировать на другие страны [18]. В российском фармакоэкономическом исследовании было показано, что у пациентов с ФП и плохим контролем МНО при высоком риске инсульта замена варфарина на ривароксабан является наиболее эффективной стратегией с клинической и экономической точек зрения [19].

Таким образом, как в клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике ингибиторы Ха фактора по эффективности по крайней мере не уступали варфарину или имели перед ним преимущество. Кроме того, лечение этими препаратами вызывало

ТАБЛИЦА 1. Качество жизни пациентов, постоянно принимающих антагонисты витамина К (АВК) или перешедших на ингибиторы Ха факторы в течение предыдущего года (вопросник EQ-5D-5L) [14]

	Постоянный прием АВК	Переход на ингибиторы Ха	p
<i>Боль/дискомфорт</i>			
У меня нет боли или дискомфорта или есть небольшие боль или дискомфорт	1544/2031 (76%)	140/202 (70%)	0,0345
У меня выраженные/очень сильные боль или дискомфорт	112/2031 (6%)	17/202 (8%)	0,09
<i>Беспокойство/депрессия</i>			
У меня нет беспокойства или депрессии/есть небольшие беспокойство или депрессия	1741/2026 (86%)	156/202 (77%)	0,0009
У меня выраженные/очень сильные беспокойство или депрессия	62/2026 (3%)	11/202 (5%)	0,07

улучшение качества жизни пациентов, а их применение было целесообразным и с экономической точки зрения.

Ингибиторы Ха фактора и кровотечения

Основным осложнением терапии антикоагулянтами является кровотечение. В клинических исследованиях расходятся определения кровотечений, что затрудняет сопоставление их результатов. В основе классификации в большинстве случаев лежит объем вмешательств, которые необходимо предпринять для коррекции кровотечения (малое кровотечение, клинически значимое небольшое кровотечение, кровотечение, вызывающее снижение содержания гемоглобина или требующее гемотрансфузии). С практической точки зрения использованные критерии оценки кровотечений были сходными в разных исследованиях.

В большинстве исследований большое кровотечение диагностировали на основании критериев, предложенных экспертами Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH): жизнеугрожающее кровотечение, клинически явное кровотечение из жизненно важных органов (внутричерепное, внутрипозвоночное, внутриглазное, внутрисуставное, внутривнутрикардиальное, внутримышечное с компартмент-синдромом) или кровотечение, сопровождающееся снижением содержания гемоглобина по крайней мере на 20 г/л или требующее переливания ≥ 2 единиц эритроцитарной массы. Значительно большие расхождения отмечались в определениях малого кровотечения и клинически значимого небольшого кровотечения. Иногда выделяют незначительное кровотечение [20].

Ниже перечислены клинические признаки кровотечений, которые могут быть связаны с приемом антикоагулянтов:

- неожиданное или длительное кровотечение, включая кровотечение из носа или десен, кровотечение при порезах и царапинах, увеличение потери крови при менструациях;
- большие или необъяснимые кровоподтеки или синяки, которые увеличиваются без причины;
- примеси крови в моче или ее потемнение;
- примеси крови в кале или мелена;
- кровохарканье;
- примеси крови в рвотных массах;
- неожиданно возникшая сильная головная боль или головокружение.

Кровотечения при лечении антикоагулянтами могут быть связаны с сопутствующей патологией, в частности злокачественными опухолями. Например, показано, что некоторые формы генитоуретрального, колоректального рака и рака желудка могут проявляться кровотечениями на фоне приема антикоагулянтов [21–23]. Таким образом, лечение этими препаратами может способствовать раннему выявлению злокачественных опухолей.

Кровотечение на фоне приема ингибиторов Ха фактора не является абсолютным показанием для их отмены. При легком кровотечении можно отсрочить или

пропустить прием препарата в сочетании с местным гемостазом и коррекцией модифицируемых факторов риска. По рекомендациям Американской коллегии кардиологов, продолжение антикоагулянтной терапии возможно, если кровотечение небольшое и не требует госпитализации или хирургического вмешательства [20]. Одновременно необходимо оценить адекватность дозы антикоагулянта и отсутствие состояний, повышающих риск кровотечений (например, поражения печени или тромбоцитопении).

Прекратить антикоагулянтную терапию после кровотечения можно, если балл по шкале CHADS₂-VASc составляет ≤ 1 у мужчины или ≤ 2 у женщины или она была назначена для профилактики ВТЭО после оперативных вмешательств, после остро возникших кардиомиопатий, часто сопровождающихся возникновением тромбов в полости сердца, или лечения впервые выявленного спровоцированного тромбоза глубоких вен (ТГВ) более 3 месяцев назад [20]. При высокой угрозе ВТЭО возобновление антикоагулянтной терапии может быть отсрочено при наличии высокого риска повторного кровотечения, после кровотечения в жизненно важном органе, при планировании инвазивного вмешательства или нежелании пациента.

Целесообразность возобновления антикоагулянтной терапии после кровоизлияния в головной мозг остается спорной. В то же время после транзиторной ишемической атаки или ишемического инсульта у пациентов с ФП терапия ингибиторами Ха фактора может быть возобновлена на 1, 3, 6 или 12 день в зависимости от тяжести инсульта и доказанного отсутствия геморрагической его трансформации [25]. В одном исследовании было показано, что риск развития нежелательных исходов, включая инсульт, системную эмболию, сильное кровотечение и смерть, был сопоставимым у пациентов, возобновивших прием ингибиторов Ха фактора в течение 3 дней или через 4 дня и более после кардиоэмболического ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки [26]. Следует отметить, что это исследование было наблюдательным, а группы сравнения отличались друг от друга, в частности терапию антикоагулянтами возобновляли в ранние сроки у пациентов с более низким риском повторного инсульта.

Анализ *post hoc* исследования PASS показал, что у большинства пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения врачи продолжают антикоагулянтную терапию при отсутствии тяжелого неврологического дефицита. Связь между прекращением терапии и повышением риска развития ВТЭО не была подтверждена при многофакторном анализе у пациентов, перенесших инсульт, как и не была обнаружена связь между продолжением антикоагулянтной терапии и повышением риска крупного кровотечения. Следует учитывать, что пациенты, у которых была прекращена терапия, имели более высокую медиану балла по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) (13 против 4; $p < 0,001$). Антикоагулянтная терапия была приостановлена у 52% из 27 пациентов с тяжелым

ТАБЛИЦА 3. Клинические факторы риска повторного внутримозгового кровоизлияния и тромбозов [24]

	Немодифицируемые факторы риска	Модифицируемые факторы риска
Факторы риска повторного внутримозгового кровоизлияния	Внутримозговое кровоизлияние в анамнезе, большое кровоизлияние, лакунарный инфаркт, лейкоареоз, азиатская популяция, артериовенозная мальформация, церебральная амилоидная ангиопатия, внутримозговая аневризма, внутримозговые микрокровоизлияния	Употребление алкоголя, табака, анемия, болезни печени, высокий риск падения
Факторы риска внутримозгового кровоизлияния и тромбозов	Пожилой возраст, коагулопатия, ишемический инсульт в анамнезе, онкологическое заболевание	Артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, лабильное МНО
Факторы риска тромбозов	ФП, хроническая сердечная недостаточность, болезни сосудов, механический клапан сердца, тромбозы в анамнезе, женский пол, недавнее хирургическое вмешательство	Снижение способности к передвижению

инсультом (NIHSS>15) и 13% из 165 больных с менее тяжелым инсультом [25]. В настоящее время проводится несколько рандомизированных контролируемых исследований (TIMING, OPTIMAS, START) с целью установления оптимального срока возобновления антикоагуляции после инсульта (от 48 ч до 14 дней) [26].

После купирования симптомов внутричерепного кровоизлияния и модификации факторов риска терапии ингибиторами Ха фактора рекомендуется возобновить через 4-8 недель. При этом необходимо взвесить факторы риска как ишемического инсульта, так и повторного геморрагического инсульта (табл. 2) [27].

Хотя лечение гепарином или ингибиторами Ха фактора, вероятно, может быть безопасно возобновлено уже через 7 дней после острого события, следует с осторожностью рассматривать возобновление антикоагулянтной терапии ранее двух недель [28]. Наблюдательное исследование показало, что раннее возобновление терапии ингибиторами Ха фактора в течение менее 2 недель после внутричерепного кровоизлияния не приводит к улучшению совокупного исхода, особенно из-за повышенного риска серьезных кровотечений. Некоторые исследователи предлагают избегать применения ингибиторов Ха фактора в первые 2 недели после паренхиматозного внутричерепного кровоизлияния, развившегося на фоне лечения этими препаратами, если причина не была найдена и устранена, или у пациентов с небольшим кровоизлиянием и высоким риском тромбозов осложнений [29].

В целом, сроки повторного назначения оральных антикоагулянтов зависят от индивидуального риска ишемического инсульта и вероятности рецидива внутричерепного кровоизлияния. Разные авторы рекомендуют возобновлять терапию прямыми оральными антикоагулянтами от 4 до 9 недель после внутричерепного кровоизлияния с учетом индивидуальной оценки риска повторных геморрагических осложнений и инсульта. При кровоизлиянии не в стволы структуры головного мозга, при выявлении 5 и более зон амилоидной ангиопатии в головном мозге или микрокровоизлияния альтернативой может быть окклюзия ушка левого предсердия [30,31]

В то же время, у пациентов с кровоизлиянием в ствол мозга или мозжечок возобновление антикоагуля-

ции должно быть отсрочено, по крайней мере, на 8-10 недель. Перед возобновлением терапии необходимо скорректировать факторы риска и подтвердить разрешение кровоизлияния с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Более раннее возобновление антикоагуляции в ретроспективном исследовании повышало совокупный риск нежелательных явлений (ОР 4,40; 95% ДИ 1,02-19,04) [32]. Необходимо помнить, что при невозможности возобновления антикоагулянтной терапии существуют альтернативные методы снижения риска инсульта и эмболий, например, окклюзия ушка левого предсердия при ФП или установка кава-фильтра у пациентов с тромбозом глубоких вен [33].

В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП указано, что антикоагулянтную терапию следует возобновить после ишемического инсульта при отсутствии противопоказаний, но не ранее чем через 48 ч. Решение о возобновлении терапии должно приниматься междисциплинарной врачебной комиссией в среднем в первые 2 недели, так как при более позднем возобновлении антикоагуляции было отмечено увеличение риска ишемического инсульта. Одновременно постулируется, что риск кровотечений не может препятствовать назначению ингибиторов Ха фактора при отсутствии противопоказаний [34].

Возможности мониторинга эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии

Развитие малых кровотечений при приеме ингибиторов Ха факторов требует как обучения пациента, так и переоценки факторов риска. Хроническая потеря небольших объемов крови (клинически незначимые кровотечения) в течение длительного времени может привести к развитию анемии. В настоящее время нет конкретных данных о связи анемии и терапии ингибиторами Ха фактора. Однако опубликовано сообщение о развитии анемии как негеморрагического осложнения терапии ривароксабаном и ее разрешении после перехода на аписабан [35].

Контроль за безопасностью ингибиторов Ха фактора может осуществляться клинически, инструментально и лабораторно. При каждом визите пациента необходимо

повторно оценивать факторы риска геморрагических осложнений и их наличие. Пациентов следует информировать о том, что они должны немедленно обратиться к врачу при появлении признаков кровотечения. Инструментальные методы диагностики применяют только при подозрении на кровотечение, например, компьютерную или магнитно-резонансную томографию следует провести, если предполагаются острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака, а гастроскопию или колоноскопию — пациентам с признаками желудочно-кишечного кровотечения. Применение таких методов в качестве скрининговых малоэффективно и нерационально.

Рутинные лабораторные методы диагностики имеют значение для оценки возможности назначения ингибиторов Ха фактора и выбора дозы, а также могут указывать на наличие кровотечения, например, железодефицитная анемия. Все препараты этой группы нельзя назначать при снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации <15 мл/мин/1,73 м² или лечении гемодиализом. При определении дозы аписабана необходимо учитывать и сывороточную концентрацию креатинина. Ингибиторы Ха фактора противопоказаны при печечной недостаточности класса С по Чайлд-Пью, а ривароксабан — класса В.

Согласно инструкции, антикоагулянты вызывают увеличение протромбинового времени (ПВ), однако этот показатель и МНО нельзя использовать для оценки эффективности препарата в связи с недостаточной чувствительностью и специфичностью методик. Однако они необходимы для контроля за риском развития нежелательных явлений. Для ингибиторов Ха фактора предпочтительнее оценивать ПВ/МНО, чем АЧТВ. Если результаты коагулограммы недоступны, то чтобы понять степень антикоагулянтного эффекта, нужно оценивать время, прошедшее после приема последней дозы, наличие межлекарственных взаимодействий, функцию печени, почек. В настоящий момент не существует единой специфической методики определения эффективности и безопасности ингибиторов Ха фактора в клинической практике.

Производители этих препаратов провозглашают принцип “один для всех” (т.е. один препарат подходит всем пациентам), истинность которого вызывает сомнение [36,37]. Эффективность и безопасность ингибиторов Ха фактора были установлены как в клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике, однако они изучались не во всех группах пациентов. Например, у пациентов с ИМТ более 40 кг/м² или с массой тела >120 кг эксперты Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) в 2016 г. не рекомендовали использование прямых оральных антикоагулянтов с учетом ограниченных клинических, фармакокинетических и фармакодинамических данных, свидетельствующих о зависимости их эффекта от массы тела и ИМТ. Если аписабан или ривароксабан назначают пациентам с морбидным ожирением, целесообразно мониторировать максимальный и минимальный

уровни анти-Ха активности [38].

Определение концентрации Ха фактора, откалиброванной по гепарину, может использоваться для косвенной оценки присутствия прямых ингибиторов этого фактора в плазме из-за ограниченного диапазона линейности и количественной точности. Однако учитывая различия хромогенных субстратов, результаты калибровки лекарственных препаратов по гепарину следует использовать с осторожностью [39]. В табл. 3 выделены показания к определению концентрации ингибитора Ха фактора [25].

Жидкостная хроматография/тандемная масс-спектрометрия является золотым стандартом для измерения уровней ингибиторов Ха фактора в плазме, хотя они варьируются в широких пределах у отдельных пациентов. Хромогенный анализ на анти-Ха активность линейно коррелирует с уровнями ингибиторов Ха фактора в плазме и является более быстрым и дешевым методом. Однако оба метода не имеют широкого распространения.

При *post hoc* анализе клинических исследований 3 фазы была отмечена высокая межиндивидуальная вариабельность концентраций всех ингибиторов Ха фактора в крови, которая оказалась еще выше в реальной клинической практике [40]. В ряде исследований выявлена взаимосвязь между низкими концентрациями препаратов в плазме крови и риском ВТЭО, а также между высокой пиковой концентрацией и частотой кровотечений [41]. Однако однозначно определить пороговые концентрации антикоагулянтов сложно.

Различные тест-системы на настоящий момент не имеют международной стандартизации. Тем не менее в исследовании анти-Ха активности у пациентов с ТГВ, получавших эноксабан, не были получены значимые различия между тремя разными методиками [42]. При определении анти-Ха активности ривароксабана не должен использоваться антитромбин, так как он повышает

ТАБЛИЦА 3. Показания для определения концентрации ингибитора Ха фактора в плазме [25]

Неотложное определение концентрации антикоагулянтов

Перед хирургическим вмешательством, если пациент принимал препарат в предыдущие 24 ч (или более при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин)
Продолжающееся кровотечение
Развитие тромбозов при приеме препарата
Развитие острой почечной недостаточности

Измерение концентрации ингибитора Ха фактора может иметь смысл

Спонтанное или травматическое кровотечение
Оценка эффективности препарата у пациента со “свежим” тромбозом на фоне приема антикоагулянта
Подозрение на передозировку
Прием взаимодействующего препарата
Необходимость в проведении нейроаксиальной анестезии (в случае экстренного вмешательства)
Нарушение функции почек
Переход с одного антикоагулянта на другой
Оценка приверженности к лечению
Избыточная масса тела
Для исключения потенциального накопления препарата у пациентов старческого возраста

частоту ложноположительных результатов [43].

В настоящее время масс-спектрометрия и анти-Ха хромогенный анализ являются единственными тестами, позволяющими измерить концентрации ингибиторов Ха фактора. Высокая стоимость оборудования и реактивов и необходимость специальной подготовки кадров препятствуют определению данных показателей в экстренных ситуациях. Чтобы устранить эти ограничения, был разработан анализ на основе микрофлюидных методов, позволяющий обнаружить присутствие FXa-I в образцах крови [44]. Но данный метод пока не прошел клиническую апробацию.

Заключение

Эффективность и безопасность ингибиторов Ха фактора в профилактике инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП установлены в крупных клинических исследованиях 3 фазы и подтверждены в исследованиях, проводившихся в обычной клинической практике. Тем не менее, при их применении существует возможность как недостаточной эффективности, так и развития кровотечений, что требует совершенствования методов контроля терапии ингибиторами Ха фактора для повышения безопасности терапии. Одним из перспективных методов является измерение остаточной анти-Ха активности, которую определяют при лечении низкомолекулярными гепаринами, в то время как возможность применения этого показателя при лечении ривароксабаном и аписабаном пока изучается. Определение анти-Ха активности при калибровке относительно используемого препарата необходимо внедрять как при плановом ведении пациентов, так и в экстренных ситуациях. Накопление результатов по данному вопросу в дальнейшем позволит повысить безопасность и эффективность использования этой группы препаратов.

Конфликт интересов: нет.

- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883–91.
- Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, et al. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation* 2015;132(8):624–32.
- Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF, et al. Real-world use of apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2018;49(1):98–106.
- Beyer-Westendorf J, FBrster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: Results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014;124(6):955–62.
- Camm AJ, Amarenco P, Haas S, et al. XANTUS: A real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37(14):1145–53.
- Bai Y, Deng H, Shantsila A, Lip GY. Rivaroxaban versus dabigatran or warfarin in real-world studies of stroke prevention in atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2017;48(4):970–6.
- Escobar C, MartT-Almor J, POREz Cabeza A, Martinez-Zapata MJ. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in real-life patients with atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019;72(4):305–16.
- Staerk L, Gerds TA, Lip GYH, et al. Standard and reduced doses of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J Intern Med* 2018;283(1):45–55.
- Yang L, Brooks MM, Glynn NW, et al. Real-world direct comparison of the effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin in medicare beneficiaries with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2020;126:29–36. A
- Lip GYH, Keshishian A, Li X, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients: The ARISTOPHANES study. *Stroke* 2018;49(12):2933–44. :
- Goto S, Tomita A. New antithrombotics for secondary prevention of acute coronary syndrome. *Clin Cardiol* 2017;37:178–87.
- Hernandez-Juarez J, Espejo-Godinez HG, Mancilla-Padilla R, et al. Effects of rivaroxaban on platelet aggregation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2020;75(2):180–4.
- Zhou Y, Ma J, Zhu W. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation across BMI categories: A systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2020;20(1):51–60.
- De Caterina R, Btiggengjrgen B, Darius H, et al. Quality of life and patient satisfaction in patients with atrial fibrillation on stable vitamin K antagonist treatment or switched to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant during a 1-year follow-up: A PREFER in AF Registry substudy. *Arch Cardiovasc Dis* 2018;111: 74–84.
- Miyazaki M, Nakashima A, Nakamura Y, et al. Association between medication adherence and illness perceptions in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants: An observational cross-sectional pilot study. *PLoS One* 2018;13(9):e0204814.
- Huang Y, Chen S, Wang Y, Zhao B. Cost effectiveness of direct oral anticoagulants compared with warfarin: A literature review. *Value Health* 2018; 21:S60.
- Bellone M, Pradelli L, Bo M. Estimating the cost-effectiveness of treatment for prevention of thromboembolic events in at-risk adults with non-valvular atrial fibrillation. *Farmaeconomia Heal Econ Ther Pathways* 2018;19(1).
- Al Mukdad M, Al-Badriyeh D, Elewa HF. Cost-effectiveness evaluations among the direct oral anticoagulants for the prevention and treatment of venous thromboembolism: systematic review. *Clin Appl Thromb* 2019 May 14; 25: 107602961984910
- Архипов В.В., Сычев Д.А. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения ривароксабана и варфарина у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии* 2019;97(3):37–47 [Arkipov VV, Sychev DA. Comparative pharmacoeconomic analysis of rivaroxaban and warfarin usage in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of arrhythmology*. 2019;97(3):37–47 (In Russ.)].
- Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(24):3042–67.
- Yu HT, Kim T-H, Uhm J-S, et al. Clinical significance of hematuria in atrial fibrillation with oral anticoagulation therapy. *Circ J* 2017;81(2):158–64.
- Bini EJ, Rajapaksa RC, Weinschel EH. Positive predictive value of fecal occult blood testing in persons taking warfarin. *Am J Gastroenterol*, 2005;100:1586–92.
- Clemens A, Strack A, Noack H, et al. Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding-could this facilitate early detection of benign or malignant gastrointestinal lesions? *Ann Med* 2014;46(8):672–8.
- Li YG, Lip G. Anticoagulation resumption after intracerebral hemorrhage. *Curr Atheroscl Rep* 2018;20(7),32.
- Groot AE, Vermeij JDM, Westendorp WF, et al. Continuation or discontinuation of anticoagulation in the early phase after acute ischemic stroke. *Stroke* 2018; 49(7):1762–5.
- Mizoguchi T, Tanaka K, Toyoda K, et al. Early initiation of direct oral anticoagulants after onset of stroke and short- And long-term outcomes of patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2020;51(3):883–91.
- Chandra D, Gupta A, Grover V, Kumar Gupta V. When should you restart anticoagulation in patients who suffer an intracranial bleed who also have a prosthetic valve? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;16(4):520–4.
- Becattini C, Sembolini A, Paciaroni M. Resuming anticoagulant therapy after intracerebral bleeding. *Vasc Pharmacol* 2016;84:15–24.
- Sembill JA, Kuramatsu JB, Schwab S, Huttner HB. Resumption of oral anticoagulation after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurol Res Pract*. 2019;1:12
- Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И. Терапия оральными антикоагулянтами у пациентов после внутримозгового кровоизлияния. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(3):4-10 [Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I. Oral anticoagulant therapy in patients after intracerebral hemorrhage. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2020;12(3):4-10 (In Russ.)]
- Park YA, Uhm JS, Pak HN, et aql. Anticoagulation therapy in atrial fibrillation after intracranial hemorrhage. *Heart Rhythm* 2016;13(9):1794–802.
- Horstmann S, Zugck C, Krumsdorf U, et al. Left atrial appendage occlusion in atrial fibrillation after intracranial hemorrhage. *Neurology* 201482(2):135–8.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery. *Eur Heart J* 2020 Aug 29.
- Choo A, Bragagnolo A, Ekanayake SKDM, Alghamry A. Sustained resolution of anticoagulation related iron deficiency anemia with the use of apixaban. *Clin Case Reports* 2020;8(1):127–31.
- Baglin T, Bauer K, Douketis J, et al. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2012;10(4):698–702.
- Patel JP, Chitongo PB, Dighe P, et al. Prothrombin times in the presence of edoxaban – in-vivo experience from King’s College hospital. *Brit J Haematol* 2019;184: 455–6.
- Powell JR. Are new oral anticoagulant dosing recommendations optimal for all patients? *JAMA* 2015;333:1013–4.
- Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14(6):1308–13.

39. Douxfils J, Mullier F, Loosen C, et al. Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: Laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. *Thromb Res* 2012;130(6):956–66.
40. Testa S, Legnani C, Antonucci E, et al. Drug levels and bleeding complications in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2019;17(7):1064–72.
41. Testa S, Paoletti O, Legnani C, et al. Low drug levels and thrombotic complications in high-risk atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2018;16(5):842–8.
42. Ikejiri M, Wada H, Tone S, et al. Comparison of three different anti-Xa assays in major orthopedic surgery patients treated with direct oral anticoagulant. *Thromb J* 2017;15:27.
43. Mani H, Rohde G, Stratmann G, et al. Accurate determination of rivaroxaban levels requires different calibrator sets but not addition of antithrombin. *Thromb Haemost* 2012;108(1):191–8.
44. Frydman GH, Ellett F, Cott EM Van, et al. A new test for the detection of direct oral anticoagulants in the emergency room setting. *Crit Care Explor* 2019;1–8.

Efficacy and safety of Xa factor antagonists in patients with nonvalvular atrial fibrillation

V.N. Drozdov, E.K. Kochetkova

Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Factor Xa antagonists are used increasingly frequently for

prevention and treatment of venous thromboembolic events and for prevention of stroke and systemic emboli in patients with non-valvular atrial fibrillation. Individual characteristics of patient, a need in prolonged or life-long treatment, concomitant diseases, the use of other drugs interacting with anticoagulants increase the risk of side effects of anticoagulation. We analyzed the current data on the efficacy and safety of Xa factor antagonists, as well as the features of their use in the event of adverse reactions, particularly bleedings. The possibilities of monitoring the efficacy and safety of treatment with these drugs were evaluated.

Key words. *Anti-Xa activity, rivaroxaban, apixaban, bleeding, thrombosis.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: E.K. Kochetkova. Sechenov University, Trubetskaya 8/2, Moscow 119991, Russia. kochetkovahelen@yandex.ru.

To cite: Drozdov VN, Kochetkova EK. Efficacy and safety of Xa factor antagonists in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(2):59–66 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-59-66.