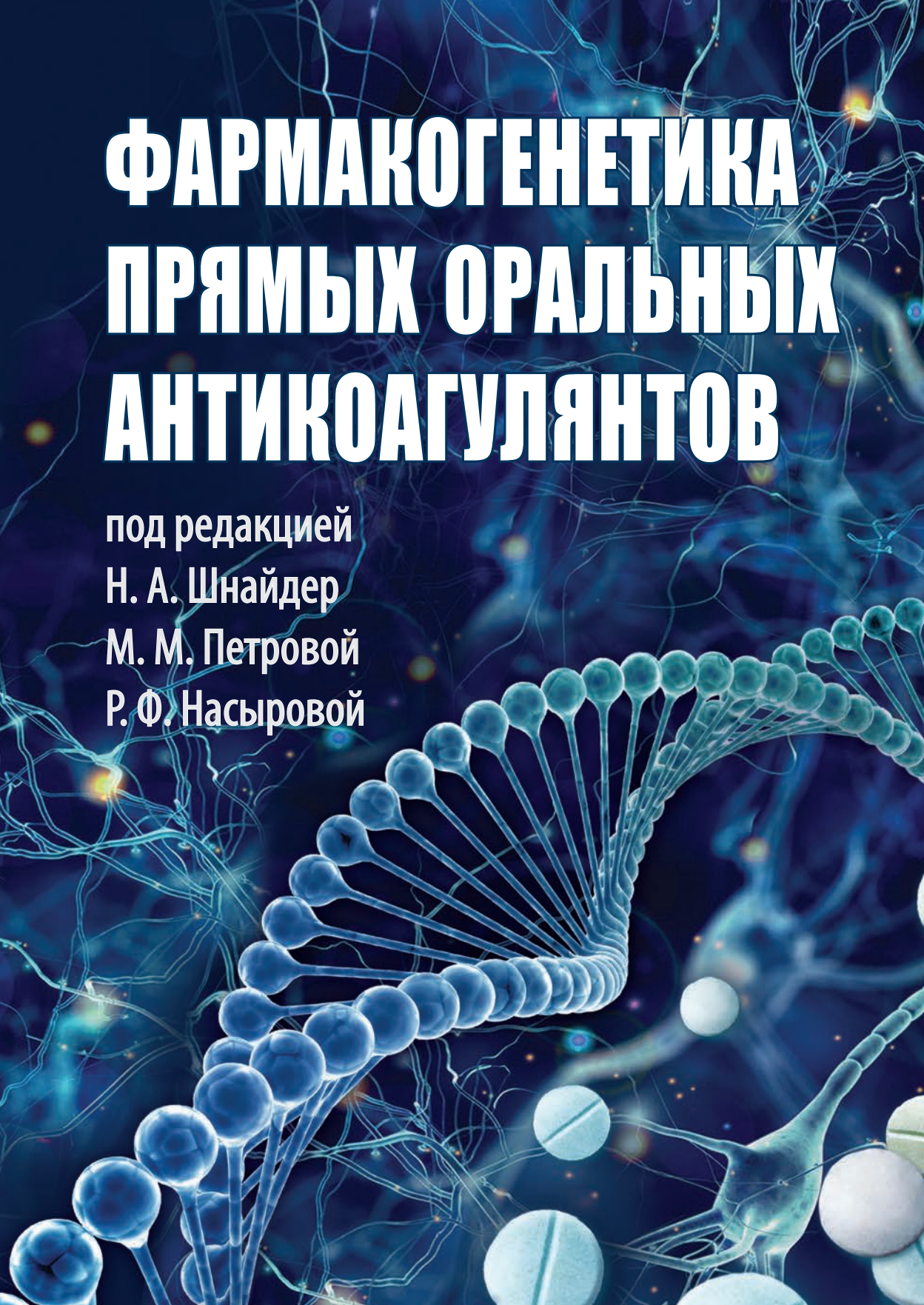


# ФАРМАКОГЕНЕТИКА ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

под редакцией  
Н. А. Шнайдер  
М. М. Петровой  
Р. Ф. Насыровой



# **ФАРМАКОГЕНЕТИКА ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ**

под редакцией  
Н. А. Шнайдер  
М. М. Петровой  
Р. Ф. Насыровой



Санкт-Петербург  
2022

УДК 615.038  
ББК 52.81  
Ф24

Авторы:

*Е. Н. Бочанова, Е. Э. Вайман, И. В. Гацких, П. С. Гончарова, И. В. Демко, О. В. Зимницкая, Д. С. Каскаева, А. А. Кривопапов, А. М. Лубнин, Г. В. Медведев, Р. Ф. Насырова, М. М. Петрова, Л. А. Родоманова, И. А. Соловьева, В. В. Трефилова, П. А. Шамкина, П. А. Шестерня, Н. А. Шнайдер, А. Ю. Щербук, Ю. А. Щербук*

Ф24 Фармакогенетика прямых оральных антикоагулянтов / Под ред. Н. А. Шнайдер, М. М. Петровой, Р. Ф. Насыровой. — СПб.: Издательство ДЕАН, 2022. — 208 с. Ил. 35. Табл. 35. Библиогр.: 345 назв.

ISBN 978-5-6047437-9-9

В монографии описаны прямые оральные антикоагулянты, которые широко применяются в неврологии, терапии, кардиологии, травматологии и ортопедии с целью профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений.

Показана диагностическая значимость современных медицинских технологий в профилактике, прогнозировании и диагностике нежелательных реакций прямых оральных антикоагулянтов.

Большое внимание уделено роли фармакогенетики в фармакокинетике и фармакодинамике прямых оральных антикоагулянтов при монотерапии, а также при политерапии (при совместном применении прямых оральных антикоагулянтов с лекарственными средствами других фармакологических групп).

Книга предназначена для врачей-неврологов, терапевтов, кардиологов, травматологов-ортопедов, клинических фармакологов, врачей первичного звена здравоохранения (семейных врачей, педиатров, терапевтов).

УДК 615.038  
ББК 52.81

Рецензенты:

*доктор медицинских наук, доцент Т. Е. Егорова (г. Якутск), доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН О. Л. Барбараш (г. Кемерово)*

Монография рекомендована к печати решением проблемной комиссии «Психофармакотерапия» ФГБУ НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева Минздрава России (протокол № 11 от 21 ноября 2021 года) и центральным научным координационным советом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (протокол №6 от 20 декабря 2021 года).

© Коллектив авторов, 2022  
© Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева, 2022  
© Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, 2022  
© Издательство ДЕАН, оформление, 2022

ISBN 978-5-6047437-9-9

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

---

**Елена Николаевна Бочанова** — клинический фармаколог, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии имени доцента Б. М. Зельмановича, доцент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Красноярск); ORCID 0000-0003-4371-2342.

**Елена Эдуардовна Вайман** — невролог, младший научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург); ORCID 0000-0001-6836-9590.

**Ирина Владимировна Гацких** — клинический фармаколог, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Красноярск); ORCID 0000-0001-7631-8056.

**Полина Сергеевна Гончарова** — невролог, ординатор Института персонализированной психиатрии и неврологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург), ORCID 0000-0002-4902-1916.

**Ирина Владимировна Демко** — пульмонолог, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Красноярск); ORCID 0000-0001-8982-5292.

**Ольга Викторовна Зимницкая** — кардиолог, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом пос-

ледипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Красноярск); ORCID 0000-0002-7027-0458.

**Дарья Сергеевна Каскаева** — терапевт, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Красноярск); ORCID 0000-0002-0794-2530.

**Александр Александрович Кривопапов** — оториноларинголог, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий научно-исследовательского отдела патологии верхних дыхательных путей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург); ORCID 0000-0002-6047-4924.

**Алексей Михайлович Лубнин** — травматолог-ортопед, руководитель Центра травматологии и ортопедии, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); ORCID 0000-0002-6056-7936.

**Герман Владимирович Медведев** — травматолог-ортопед, хирург, 16-е отделение, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р. Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург); ORCID 0000-0001-6064-4164.

**Регина Фаритовна Насырова** — невролог, психиатр, клинический фармаколог, главный научный сотрудник, руководитель Института персонализированной психиатрии и неврологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург); ORCID 0000-0003-1874-9434.

**Марина Михайловна Петрова** — кардиолог, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Красноярск); ORCID 0000-0002-8493-0058.



**Любовь Анатольевна Родоманова** — травматолог-ортопед, микрохирург, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель 16-го отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р. Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург); ORCID 0000-0003-2402-7307.

**Ирина Анатольевна Соловьева** — пульмонолог, иммунолог-аллерголог, доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Красноярск); ORCID 0000-0002-1999-9534.

**Вера Васильевна Трефилова** — невролог 16-го неврологического отделения, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Госпиталь для ветеранов войн» (г. Санкт-Петербург); врач-исследователь Института персонализированной психиатрии и неврологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург); ORCID 0000-0002-4378-1308.

**Полина Александровна Шамкина** — оториноларинголог, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии верхних дыхательных путей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург); ORCID 0000-0003-4595-365X.

**Павел Анатольевич Шестерня** — кардиолог, ревматолог, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Красноярск); ORCID 0000-0001-8652-1410.

**Наталья Алексеевна Шнайдер** — невролог, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заместитель руководителя Института персонализированной психиатрии и неврологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург), ведущий научный сотрудник Центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии»,

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Красноярск); ORCID 0000-0002-2840-837X.

**Александр Юрьевич Щербук** – нейрохирург, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нейрохирургии и неврологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации (г. Санкт-Петербург); ORCID: 0000-0003-3049-1552.

**Юрий Александрович Щербук** – нейрохирург, доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой нейрохирургии и неврологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации (г. Санкт-Петербург); ORCID: 0000-0003-1945-6959.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

---

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	9
ВВЕДЕНИЕ .....	12
Глава I. ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ( <i>Шнайдер Н. А., Вайман Е. Э., Гончарова П. С., Насырова Р. Ф.</i> ) .....	14
Глава II. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В НЕВРОЛОГИИ ( <i>Трефилова В. В., Шнайдер Н. А., Петрова М. М., Вайман Е. Э., Насырова Р. Ф.</i> ) .....	19
2.1. Ишемический инсульт .....	19
2.1.1. Кардиоэмболический инсульт .....	20
2.1.2. Атеротромботический инсульт .....	32
2.2. Геморрагический инсульт .....	35
Глава III. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В КАРДИОЛОГИИ ( <i>Петрова М. М., Зимницкая О. В., Шестерня П. А., Каскаева Д. С.</i> ) .....	41
3.1. Фибрилляция предсердий .....	41
3.2. Стабильная ишемическая болезнь сердца .....	47
3.3. Острый коронарный синдром .....	50
Глава IV. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ ( <i>Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Родоманова Л. А., Медведев Г. В., Лубнин А. М.</i> ) .....	56
4.1. Тромбоз глубоких вен .....	56
4.2. Тромбоэмболия легочной артерии .....	66
4.3. Антикоагулянтная терапия в периоперационном периоде .....	77
Глава V. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В НЕЙРОХИРУРГИИ И ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ ( <i>Щербук А. Ю., Щербук Ю. А., Кривопапов А. А., Шамкина П. А.</i> ) .....	84
5.1. Асептический церебральный венозный тромбоз .....	85
5.2. Септический церебральный венозный тромбоз .....	93
Глава VI. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 ( <i>Соловьева И. А., Петрова М. М., Демко И. В., Каскаева Д. С.</i> ) .....	100



Глава VII. ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТ ( <i>Шнайдер Н. А., Петрова М. М., Бочанова Е. Н., Шестерня П. А., Трефилова В. В., Зимницкая О. В., Насырова Р. Ф.</i> )	124
7.1. Фармакокинетика и фармакодинамика	125
7.2. Фармакогенетика	125
Глава VIII. РИВАРОКСАБАН ( <i>Шнайдер Н. А., Петрова М. М., Бочанова Е. Н., Шестерня П. А., Трефилова В. В., Зимницкая О. В.</i> )	132
8.1. Фармакокинетика и фармакодинамика	133
8.2. Фармакогенетика	136
Глава IX. АПИКСАБАН ( <i>Шнайдер Н. А., Петрова М. М., Бочанова Е. Н., Шестерня П. А., Трефилова В. В., Зимницкая О. В.</i> )	145
9.1. Фармакокинетика и фармакодинамика	146
9.2. Фармакогенетика	149
Глава X. ЭДОКСАБАН ( <i>Шнайдер Н. А., Петрова М. М., Бочанова Е. Н., Шестерня П. А., Трефилова В. В., Зимницкая О. В.</i> )	159
10.1. Фармакокинетика и фармакодинамика	160
10.2. Фармакогенетика	167
Глава XI. НОВЫЕ ПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ ( <i>Шнайдер Н. А., Петрова М. М., Трефилова В. В., Вайман Е. Э., Насырова Р. Ф.</i> )	174
11.1. Аргатробан	178
11.2. Бетриксабан	180
11.3. Фондапаринукс	183
Глава XII. МЕЖЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ( <i>Бочанова Е. Н., Шнайдер Н. А., Гацких И. В., Трефилова В. В.</i> )	189
12.1. Дабигатрана этексилат	191
12.2. Ривароксабан	192
12.3. Аписабан	193
12.4. Эдоксабан	194
12.5. Общие подходы к консультированию пациентов, принимающих прямые оральные антикоагулянты	196
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	203

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

---

AUC — площадь под кривой  
BNP — мозговой натрийуретический пептид  
CHAS2-DS2-VASc — шкала оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий  
CrCl — клиренс креатинина  
DD — D-димер  
EHRA — шкала Европейской ассоциации ритма сердца  
HAS-BLED — шкала оценки риска кровотечений при мерцательной аритмии  
ORF — открытые рамки считывания  
P-gp — P-гликопротеин  
ABK — антагонист витамина K  
АГ — артериальная гипертония  
АЛТ — аланинаминотрансфераза  
АПФ-2 — ангиотензинпревращающий фермент 2  
АСК — ацетилсалициловая кислота  
АСТ — аспаратаминотрансфераза  
аЦВТ — асептический центральный венозный тромбоз  
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время  
ББИМ — безболевая ишемия миокарда  
БКК — блокаторы кальциевых каналов  
ВГН — верхняя граница нормы  
ВПС — вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия  
ВСЭ — время свертывания экарина  
ВТЭ — венозная тромбоэмболия  
ВТЭО — венозное тромбоэмболическое осложнение  
ВЧК — внутричерепное кровотечение  
ГИ — геморрагический инсульт  
ГИТ — гепарин-индуцированная тромбоцитопения  
ГМ — головной мозг  
ДИ — доверительный интервал  
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота  
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт  
ИБС — ишемическая болезнь сердца  
ИИ — ишемический инсульт  
ИЛ — интерлейкин  
ИМ — инфаркт миокарда  
ИМТ — индекс массы тела  
ИСЭ — инсульт или системная эмболия  
КА — коронарная артерия

КИК — коронавирус-индуцированная коагулопатия  
КК — клиренс креатинина  
КТ — компьютерная томография  
КТАЛА — КТ-ангиография легочных артерий  
КТК — концентрат тромбинового комплекса  
ЛЖ — левый желудочек  
ЛС — лекарственное средство  
МНО — международное нормализованное отношение  
мПВ — модифицированное протромбиновое время  
МРА — магнитно-резонансная ангиография  
МРТ — магнитно-резонансная томография  
НАДФН — никотинамид-адениндинуклеотидфосфат  
НМГ — низкомолекулярный гепарин  
НОАК — новый оральный антикоагулянт  
НПВ — нижняя полая вена  
НПВС — нестероидное противовоспалительное средство  
НР — нежелательная реакция  
НФГ — нефракционированный гепарин  
ОИМ — острый инфаркт миокарда  
ОКС — острый коронарный синдром  
ОКСпST — острый коронарный синдром с подъемом ST  
ОНВ — одонуклеотидный вариант  
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения  
ОР — отношение рисков  
ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция  
ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром  
ОШ — отношение шансов  
ПЖ — правый желудочек  
ПОАК — прямой оральные антикоагулянт  
ПТВ — протромбиновое время  
ПТИ — протромбиновый индекс  
ПТС — посттромботический синдром  
ПЭП — противоэпилептический препарат  
РГК — рентгенография грудной клетки  
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование  
РФ — Российская Федерация  
СУР 450 — цитохром P 450  
САД — систолическое артериальное давление  
СД — сахарный диабет  
СИОЗН — селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина  
СИОЗС — селективный ингибитор обратного захвата серотонина  
СКФ — скорость клубочковой фильтрации  
СН — сердечная недостаточность  
СОАС — синдром обструктивного апноэ сна

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания  
сЦВТ — септический центральный венозный тромбоз  
СЭ — системная эмболия  
Т<sub>½</sub> — период полувыведения  
ТВ — тромбиновое время  
ТГВ — тромбоз глубоких вен  
ТИА — транзиторная ишемическая атака  
ТЛМ — терапевтический лекарственный мониторинг  
Тмакс — время максимальной концентрации  
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии  
УЗИ — ультразвуковое исследование  
ФК — функциональный класс  
ФП — фибрилляция предсердий  
Ха — фактор Хагемана  
ХБП — хроническая болезнь почек  
ХТЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия  
ЦВТ — центральный венозный тромбоз  
ЦНС — центральная нервная система  
ЧКВ — чрезкожное коронарное вмешательство  
ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань  
ЭСБКК — эмболия сосудов большого круга кровообращения  
ЭхоКГ — эхокардиография

## ВВЕДЕНИЕ

---

В течение более чем 50 лет оральные антагонисты витамина К (АВК) были предпочтительными антикоагулянтами для длительного лечения и профилактики артериальных и венозных тромбоэмболических осложнений. Лечение препаратами АВК безопасно и эффективно, если достигается высокое время в терапевтическом диапазоне. Однако достижение стабильного терапевтического международного нормализованного отношения (МНО) может оказаться сложной задачей в контексте межлекарственного и пищевого взаимодействия и заболеваний печени, что приводит либо к повышенному риску тромбоэмболии из-за недостаточной эффективности лечения, либо к серьезным нежелательным реакциям (НР), прежде всего — к кровотечению. В последние годы четыре прямых оральных антикоагулянта (ПОАК) — дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан — были синтезированы и сравнены с препаратом АВК (варфарином) для профилактики ишемического (кардиоэмболического) инсульта при фибрилляции предсердий (ФП) в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) 3-й фазы.

Для описания этих препаратов используются различные термины, включая новые оральные антикоагулянты (НОАК) или невитаминные оральные антикоагулянты. Международное общество по тромбозу и гемостазу рекомендует использовать термин ПОАК, поскольку эти антикоагулянты непосредственно ингибируют специфические белки в каскаде коагуляции, в отличие от АВК, которые ингибируют синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови.

Дабигатрана этексилат является прямым ингибитором тромбина, а ривароксабан, апиксабан и эдоксабан ингибируют фактор Хагемана (Ха). В целом, ПОАК оказывают более предсказуемый и менее лабильный антикоагулянтный эффект. Было показано, что эти ПОАК по меньшей мере так же безопасны и эффективны, как варфарин, в профилактике инсульта при ФП и других тромбоэмболических осложнений. Кроме того, в последние годы активно изучаются новые ПОАК (агратробан, бетриксабан, фондапаринукс и др.).

Поскольку наличие ПОАК расширило возможности антикоагулянтного лечения, важно, чтобы клиницисты ознакомились с этими новыми лекарственными средствами. Они лицензированы для использования в профилактике инсульта при неклапанной ФП, лечении вторичных тромбоэмболий (ВТЭ) и в качестве тромбопрофилактики после крупных травматологических и ортопедических операций. Ривароксабан также был одобрен в Европе для профилактики атеротромботических осложнений после острого коронарного синдрома (ОКС).

По сравнению с традиционным лечением с помощью АВК применение ПОАК предлагает много преимуществ лечения, включая фиксированную дозировку, меньшее количество межлекарственных и диетических взаимодействий, быстрое начало и короткие периоды полувыведения, что может исключить необходимость

в перипроцедурном мостике, а также отсутствие необходимости мониторинга МНО.

Однако важно осознавать потенциальные недостатки ПОАК:

- отсутствие специфического реверсирующего агента или антидота (за исключением идаруцизумаба для дабигатрана этексилата);
- необходимость в избегании или снижении дозы ПОАК при почечной недостаточности;
- короткие периоды полувыведения требуют строгого соблюдения режима дозирования.

Хотя межлекарственные взаимодействия ПОАК встречаются реже, чем с препаратами АВК (в частности с варфарином), важно знать, какие лекарственные средства (ЛС) влияют на метаболизм ПОАК. Например, изофермент CYP3A4 семейства цитохрома P450 печени играет важную роль в метаболизме ривароксабана и аписабана, и все ПОАК являются субстратами транспортной системы Р-гликопротеина (P-gp). ЛС-индукторы ферментов могут вызывать снижение концентрации ПОАК в плазме крови и, следовательно, повышать риск тромбоэмболических осложнений, в то время как ЛС-ингибиторы могут привести к повышению сывороточной концентрации ПОАК, что может привести к серьезным НР — кровотечению.

Поэтому важно учитывать специфические для пациента факторы для того, чтобы адаптировать антикоагулянтное лечение под конкретного человека. С позиции бурно развивающейся персонализированной медицины, а также расширения наших представлений о межлекарственном взаимодействии ПОАК с другими широко применяющимися ЛС и о модифицируемых и немодифицируемых факторах, влияющих на эффективность и безопасность ПОАК, включая фармакогенетические биомаркеры, важен учет и трансляция достижений клинической фармакогенетики в реальную клиническую практику.

Цель настоящей коллективной монографии состояла в том, чтобы обобщить имеющиеся данные исследований фармакогенетики, дать полезные клинические рекомендации по различным ПОАК в неврологии, кардиологии, травматологии, ортопедии, нейрохирургии и оториноларингологии, а также при новой коронавирусной инфекции COVID-19.

*Авторы*



## ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

**Прямой оральный антикоагулянт** – это ЛС, угнетающее активность коагуляционного гемостаза и понижающее активность тромбина в крови.

Тромбоэмболические заболевания/осложнения являются основной причиной смертности и инвалидности в странах с высоким уровнем дохода, и эпидемиологические показатели (заболеваемость и распространенность) также возрастают в странах со средним и низким уровнем дохода. При артериальной тромбоэмболии сгустки крови, обогащенные тромбоцитами и бедные фибрином (так называемые «белые тромбы»), обычно формируются в местах повреждения сосудов и несут ответственность за инфаркт миокарда (ИМ) и ишемический инсульт (ИИ). При ВТЭ сгустки крови, обогащенные фибрином и клетками крови, но бедные тромбоцитами (так называемые «красные тромбы»), приводят к венозной тромбоэмболии, включая тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) [1].

Бремя тромбоэмболических заболеваний навязывает первичную профилактику в качестве наиболее важной цели сообщества посредством вмешательства в образ жизни по ряду модифицируемых факторов риска, таких как курение, артериальная гипертензия (АГ), абдоминальное ожирение, низкая физическая активность и неадекватные пищевые привычки. Несмотря на положительный результат, связанный с этими мероприятиями, у многих людей все еще развиваются клинические проявления тромбоэмболии, поэтому для снижения заболеваемости и смертности необходим фармакологический подход к профилактике и лечению, основанных на принципах персонализированной медицины и достижений клинической фармакогенетики. Поскольку гиперкоагуляция крови играет ключевую роль в тромбогенезе, вполне разумно, что антикоагулянты следует рассматривать как важный терапевтический инструмент в лечении этих пациентов [1].

Гепарины (сначала нефракционированный гепарин — НФГ, а затем низкомолекулярные гепарины — НМГ) и АВК (варфарин, фенпрокумон, аценокумарол) десятилетиями используются для лечения и профилактики тромбоэмболии. Однако за последние десятилетия интерес к антикоагулянтам резко возрос, о чем свидетельствует увеличение числа ЛС как в доклинических, так и в клинических разработках, а также огромный массив антикоагулянтов, лицензированных в настоящее время (табл. 1).

Таблица 1

### Современные антикоагулянты

Антикоагулянты	
Парентеральные	Оральные
Гепарин (НФГ, НМГ)	АВК
Фондапаринукс	Ингибиторы тромбина (дабигатрана этексилат)
Ингибиторы тромбина (бивалирудин, аргатробан)	Ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бетриксабан)

Традиционные антикоагулянты — в основном гепарины (НФГ, НМГ) и АВК (рис. 1).

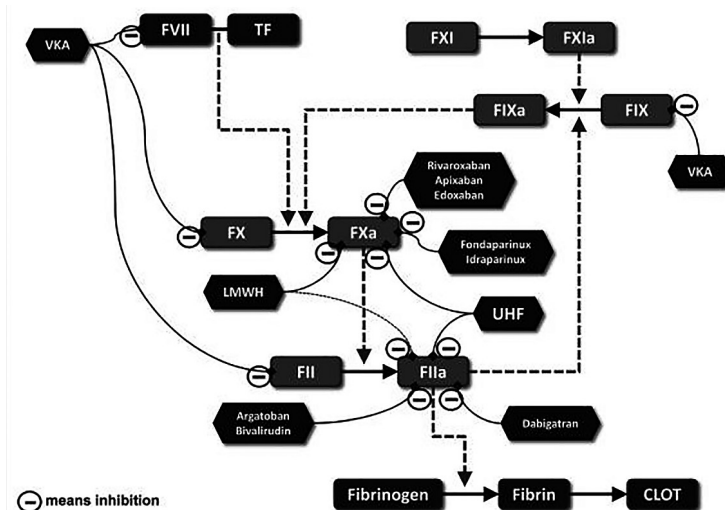


Рис. 1. Биологические мишени антикоагулянтов. FVII-фактор VII; TF – тканевой фактор; FXI-фактор XI; FXIa – активированный фактор XI; FIX-фактор IX; FIXa – активированный фактор IX; FX-фактор X; FXa – активированный фактор X; VKA – антагонист витамина K; F-фактор; LMWH – низкомолекулярный гепарин; TF – тканевой фактор; UHF – нефракционированный гепарин; FII-фактор II; FIIa – активированный фактор II

Сейчас исследователи концентрируют свои исследования на ПОАК (дабига-трана этексилат, ривароксабан, аписксабан, эдоксабан и др.), которые избирательно нацелены на конкретные этапы каскада коагуляции (рис. 2) [2].

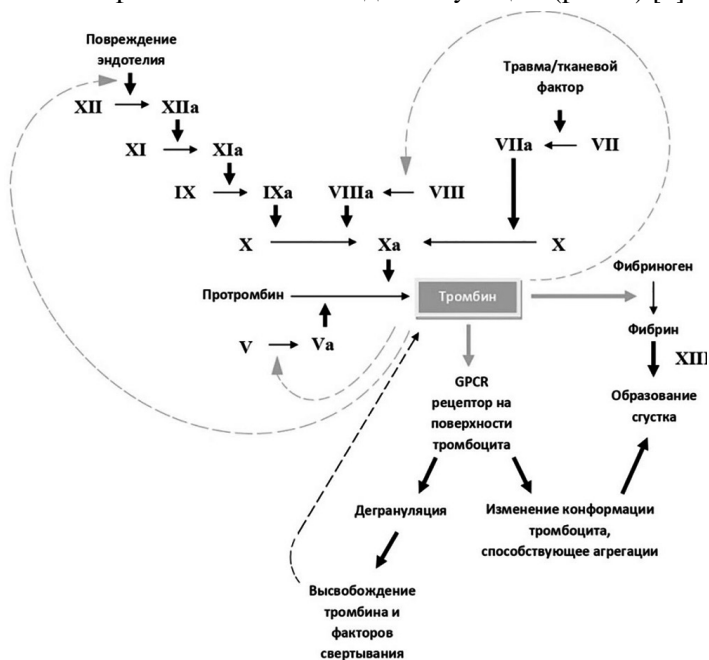


Рис. 2. Роль тромбина в образовании кровяного сгустка [3, Савинова А. В. и соавт., 2020]

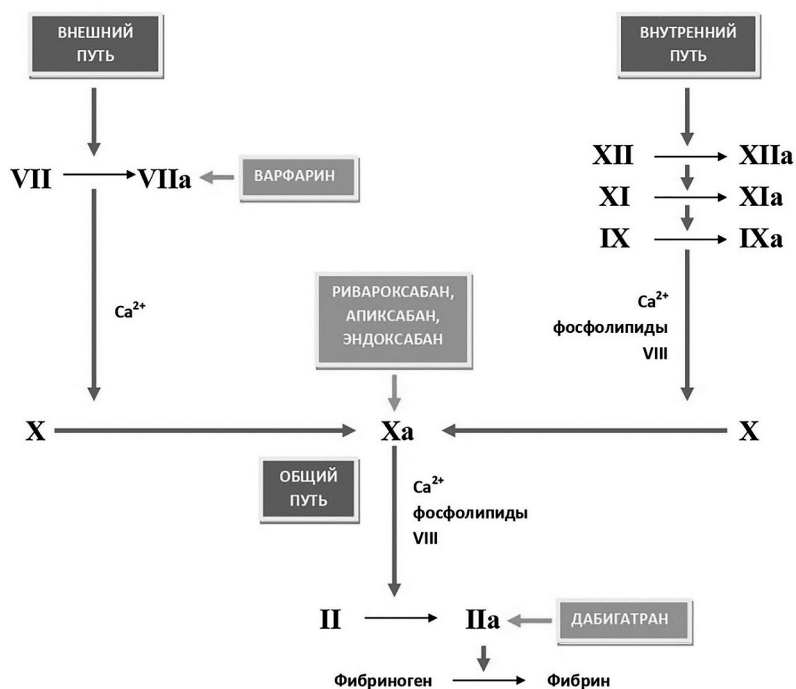


Рис. 3. Точки приложения антикоагулянтов в цепи коагуляции [3, Савинова А. В. и соавт., 2020]

ПОАК разработаны в течение последнего десятилетия (рис. 3), используются для предотвращения тромбоза и условно могут быть разделены на 2 основных класса: оральные прямые ингибиторы фактора Xa (ривароксабан, аписабан, эдоксабан и бетриксабан) и прямые ингибиторы тромбина (например, дабигатрана этексилат, аргатробан). Кроме того, можно выделить 3-й класс — парентеральные прямые ингибиторы фактора Xa (например, фондапаринукс).

<b>Дабигатрана этексилат</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пероральный прямой ингибитор тромбина</li> <li>• Принимается дважды в день</li> <li>• Почечный клиренс</li> </ul>
<b>Ривароксабан</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прямой ингибитор фактора Xa</li> <li>• Принимается один раз или дважды в день</li> <li>• Почечный клиренс</li> </ul>
<b>Аписабан</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прямой ингибитор фактора Xa</li> <li>• Принимается дважды в день</li> <li>• Печеночный клиренс</li> </ul>
<b>Эдоксабан</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прямой ингибитор фактора Xa</li> <li>• Принимается один раз в день</li> <li>• Печеночный клиренс</li> </ul>

Рис. 4. Оральные антикоагулянты

Впервые ПОАК были зарегистрированы в 2010 году управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) (рис. 5). Первым одобренным ПОАК стал дабигатран этексилат, за которым в последующие годы были зарегистрированы другие ПОАК (ривароксабан, аписабан, эдоксабан, бетриксабан, аргатробан, фондапаринукс). Разработка некоторых других ПОАК находится на разных этапах клинической оценки (дарексабан, эрибаксабан, латексабан, нокксабан) и некоторых других, разработка которых была прекращена (AZD-0837, фидексабан, LY517717, одипарцил, отамиксабан, ТТР889 и ксимелагатран). В целом, ПОАК обладают очень похожими механизмами действия, по-прежнему характеризуются разными профилями эффективности и безопасности, что зависит не только от фармакогенетических и фармакокинетических характеристик, но и от отсутствия стандартизации между различными клиническими испытаниями с точки зрения целевого заболевания набора пациентов, размера выборки, продолжительности исследования и конечных точек, а также от отсутствия гармонизации процедур, используемых для этих ЛС. Эти факторы затрудняют понимание накопленных результатов ранее проведенных исследований практикующими врачами, которым может быть сложно ориентироваться в различных показаниях, различных фармакогенетических и фармакологических профилях различных НР и специфических взаимодействиях между ПОАК и другими ЛС. Такие соображения также обременяют врачей лабораторной диагностики, которые могут столкнуться с организационными и экономическими проблемами при разработке и/или внедрении нескольких анализов для оценки фармакодинамики (влияние на коагуляцию), фармакокинетики (уровень ЛС в сыворотке) и фармакогенетики (носительство однонуклеотидных вариантов (ОНВ) кандидатных генов, ассоциированных с нарушением метаболизма ПОАК) [4].

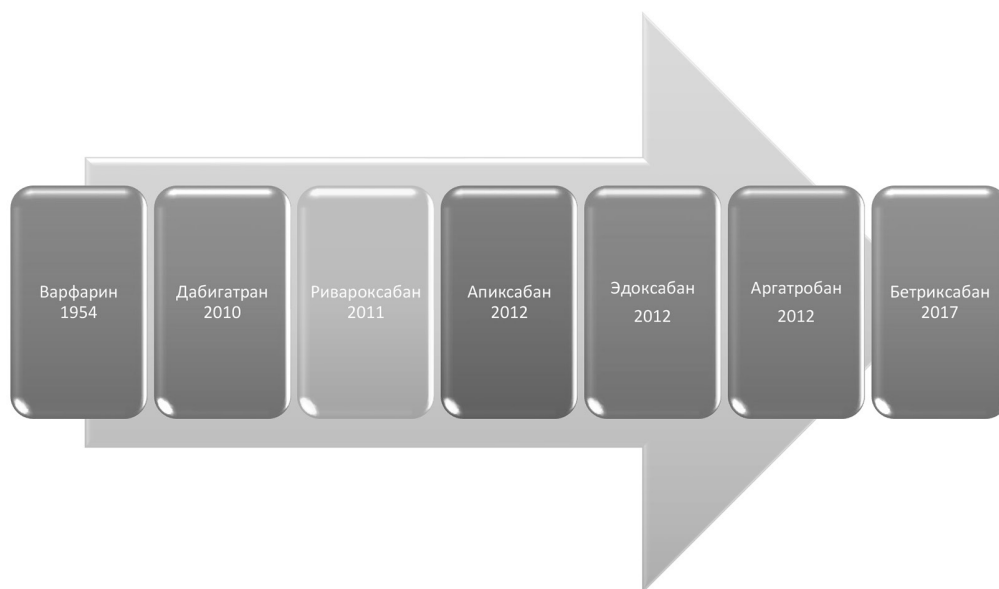


Рис. 5. Оральные антикоагулянты

Таким образом, ПОАК — это относительно новые ЛС, демонстрирующие превосходство или не меньшую эффективность по сравнению с предыдущими стандартами лечения, антикоагулянтами группы АВК или НМГ в снижении риска тромбоемболических осложнений с аналогичным или уменьшенным риском НР (прежде всего риском кровотечения). Преимуществом ПОАК по сравнению с АВК и НМГ являются: меньшее количество требований к лабораторному мониторингу, менее частое последующее клиническое наблюдение, более быстрое начало действия ЛС и эффекты компенсации (что важно для лечения перипроцедурных и острых кровотечений), меньшее количество принимаемого ЛС и пищевых взаимодействий.

В результате к 2013 году количество выписанных рецептов на ПОАК превысило количество рецептов, выписанных на варфарин, в частности пациентам с неклапанной ФП.

За последнее десятилетие ПОАК стали предметом крупных мультицентровых и локальных исследований во многих клинических сценариях. Хотя во многих руководствах и обзорных статьях содержится подробный глубокий анализ, они могут быть слишком громоздкими и сложными для включения их в повседневное клиническое использование практикующими врачами различных специальностей, сталкивающимися с пациентами, имеющими риск тромбоемболических осложнений или эти осложнения [5].

Цель настоящей монографии — стать настольной книгой для занятого клинициста, чтобы ориентироваться в ключевых аспектах эффективного и безопасного назначения ПОАК с акцентом на решение ключевых ситуаций, в которых существует клиническая неопределенность, включая персонализированный подход к параметрам мониторинга риска НР, переход на терапию или прекращение терапии, межлекарственное взаимодействие. Особое внимание уделено роли индивидуального фармакогенетического профиля пациента, которому показано назначение ПОАК с целью первичной или вторичной профилактики тромбоемболических осложнений.

## Список литературы

1. *Chen A., Stecker E., A. Warden B.* Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9(13):e017559. DOI: 10.1161/JAHA.120.017559. PMID: 32538234.
2. *Franchini M, Liumbruno GM, Bonfanti C, Lippi G.* The evolution of anticoagulant therapy. *Blood Transfus.* 2016;14(2):175–84. DOI: 10.2450/2015.0096-15. PMID: 26710352.
3. *Савинова А. В., Шнайдер Н. А., Петрова М. М., Бочанова Е. Н., Насырова Р. Ф., Шимохина Н. Ю.* Фармакокинетика и фармакогенетика эдоксабана. *Сибирское медицинское обозрение.* 2020; 6(126):26–35.
4. *Lippi G., Gosselin R., Favaloro E. J.* Current and Emerging Direct Oral Anticoagulants: State-of-the-Art. *Semin Thromb Hemost.* 2019; 45(5):490–501. DOI: 10.1055/s-0039-1692703. PMID: 31216588.
5. *Hashemi A., Madhavan M. V., Bikdeli B.* Pharmacotherapy for Prevention and Management of Thrombosis in COVID-19. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46(7):789–795. DOI: 10.1055/s-0040-1714273. PMID: 32820478.

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В НЕВРОЛОГИИ

---

### 2.1. Ишемический инсульт

**Ишемический инсульт** — эпизод неврологической дисфункции, вызванный фокальным инфарктом головного мозга.

**Инфаркт головного мозга** — фокальный ишемический некроз вещества головного мозга [1].

Ишемический инсульт (ИИ) — острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), одно из ведущих причин смертности и инвалидизации во всем мире [2]. Ежегодно в мире ОНМК переносит более 6 млн человек. Следует отметить, что только в России регистрируется более 450 000 ОНМК в год. Повышение распространенности ОНМК представлено в настоящее время у лиц работоспособного возраста — до 65 лет, что наносит колоссальный ущерб государству, где ишемические поражения головного мозга преобладают среди всех видов ОНМК [3–8]. По результатам международных мультицентровых исследований было выявлено, что в структуре инсульта 80% составляет ИИ (инфаркт мозга).

ИИ — преобладающая причина инвалидизации населения (3,2 на 1000 населения). По данным Национального регистра инсульта, 31% пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в посторонней помощи для ухода за собой, 20% не могут самостоятельно ходить. Лишь 8% выживших пациентов могут вернуться к прежней работе [9]. Согласно данным эпидемиологического исследования инсульта методом территориально-популяционного регистра, заболеваемость инсультом в 2010 г. составила 3,27 случая на 1000 населения, смертность — 0,96 на 1000 населения. Отношение ИИ к геморрагическим инсультам (ГИ) составило 5:1. Средний возраст развития инсульта — 66,7 лет (63,7 года у мужчин и 69,4 года у женщин). Абсолютное число инсультов у пациентов в возрасте до 67 лет выше у мужчин, а в более старшем возрасте — выше у женщин [10]. К 2016 году заболеваемость инсультом снизилась до 2,85 на 1000 населения (по сравнению с 2009 годом на 30%), смертность составила 0,4 на 1000 населения (уменьшилась на 220%). Заболеваемость повторным инсультом составляет 0,79 на 1000 населения. Доля ИИ среди повторных инсультов составляет 87,5%, инсульта неуточненной этиологии — 4,6%. Показатель распространенности повторного инсульта среди всех инсультов — 25,5% [11].

Согласно результатам популяционных исследований, частота встречаемости атеротромботического ИИ составляет 16%, кардиоэмболического ИИ — 29%, лакунарного ИИ — 16%, ИИ вследствие более редких причин — 3%, ИИ неизвестной этиологии — 36% случаев. Риск повторного инсульта в течение первых 30 суток заболевания выше при атеротромботическом ИИ по сравнению с остальными патогенетическими вариантами ИИ [12].

В настоящее время общепризнанной классификацией патогенетических подтипов ИИ является классификация TOAST. Выделяют пять патогенетических



подтипов ИИ: атеротромботический (вследствие атеросклероза крупных артерий); кардиоэмболический; лакунарный (вследствие окклюзии перфорантной артерии); ИИ другой установленной этиологии; ИИ неустановленной этиологии [13].

### 2.1.1. Кардиоэмболический инсульт

Кардиоэмболический патогенетический ИИ диагностируют у пациентов с окклюзией церебральных артерий вследствие кардиогенной эмболии.

Критерии диагностики:

- наличие кардиального источника эмболии высокого или среднего риска (табл. 2);
- повреждение коры головного мозга, мозжечка или субкортикальный полушарный инфаркт более 1,5 см в диаметре (по данным компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ));
- предшествующие транзиторные ишемические атаки (ТИА) или ИИ в более чем одном артериальном бассейне;
- исключена потенциальная артериоартериальная эмболия;
- ИИ у пациентов со средним риском кардиальной эмболии при отсутствии других причин расценивают как кардиоэмболический патогенетический подтип [1].

Таблица 2

**Кардиальные источники эмболии высокого и среднего риска**

Высокого риска	Среднего риска
Механические протезы клапанов сердца	Пролапс митрального клапана
Фибрилляция предсердий	Кальцификация митрального кольца
Митральный стеноз с фибрилляцией предсердий	Митральный стеноз и недостаточность без фибрилляции предсердий
Тромбоз ушка левого предсердия	Небактериальный эндокардит
Синдром слабости синусового узла	Аневризма межпредсердной перегородки
«Свежий» инфаркт миокарда (менее 4 недель)	Открытое овальное окно
Дилатационная кардиомиопатия	Трепетание предсердий
Глобальная патология движений стенки миокарда	Инфаркт миокарда (более 4 недель, но менее 6 месяцев)
Миксома	Биологические протезы клапанов сердца
Инфекционный эндокардит	

ФП является одной из ведущих причин кардиоэмболического ИИ, которая примерно в 5 раз увеличивает риск развития ИИ [14, 15], и примерно каждый пятый ИИ является следствием ФП [14, 16, 17]. Поэтому вторичная профилактика ИИ направлена на ФП, а также на стеноз сонной артерии. ПОАК играют решающую роль при показаниях, выходящих за рамки ФП, и они расширились по мере повышения безопасности и простоты их применения.

Теоретически раннее применение ПОАК при ИИ может (за счет уменьшения распространения тромба по внутримозговой артерии) уменьшить объем инфарктной мозговой ткани и, таким образом, уменьшить неврологический дефицит, риск инвалидности и смерти. Кроме того, ПОАК могут подавлять образование новых артериальных и венозных тромбов и, таким образом, снижать риск раннего повторного тромбоэмболического ИИ, ТГВ и ТЭЛА. Однако эти преимущества могут быть нивелированы возможностью того, что антикоагулянтная терапия увеличивает риск внутричерепных и экстракраниальных кровотечений [18].

ПОАК представляют собой альтернативу АВК для системной антикоагулянтной терапии из-за режима фиксированных доз, меньшего количества взаимодействий между ЛС и отсутствия необходимости в мониторинге МНО. Поскольку антикоагулянтный эффект ПОАК начинается в течение нескольких часов после первой дозы, его также легче инициировать [19].

### **Дабигатрана этексилат**

Дабигатрана этексилат — прямой антагонист тромбина — первый ПОАК, созданный и одобренный для предупреждения ИИ и системных эмболий при неклапанной ФП. Позже для клинического применения были одобрены прямые ингибиторы Ха фактора: аписабан, ривароксабан, эдоксабан. В настоящее время отсутствуют РКИ, сопоставляющие эффективность и безопасность ПОАК. В крупных РКИ проводилось сопоставление отдельных ПОАК с АВК варфарином. Исходя из этого, выбор оптимального ПОАК у конкретного пациента нередко представляется затруднительным [20].

Дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза в сутки — единственный ПОАК, превзошедший варфарин в снижении риска ИИ — на 24%, а сердечно-сосудистой смертности — на 15%, что было показано в РКИ RE-LY [20, 21]. Данный эффект дабигатрана этексилата продемонстрирован в исследовании RE-LY как в общей популяции больных с ФП и факторами риска ИИ, так и в подгруппе пациентов с ФП и ИИ/ТИА в анамнезе [20, 22]. При этом дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза в сутки в сравнении с варфарином характеризовался меньшим риском всех кровотечений, внутричерепных кровотечений, ГИ и кровотечений, угрожающих жизни. На фоне применения этой дозы дабигатрана этексилата риск больших кровотечений был сопоставим с частотой этих осложнений на фоне лечения варфарином.

Дабигатрана этексилат в дозе 110 мг 2 раза в сутки не уступает варфарину в снижении риска ИИ и сердечно-сосудистой смертности при меньшем риске больших кровотечений, внутричерепных кровотечений, ГИ, жизнеугрожающих кровотечений и фатальных кровотечений [20, 21].

Дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза в сутки, по мнению многих экспертов, — препарат выбора у пациентов, перенесших ИИ или ТИА, так как у таких больных вероятность повторного ОНМК ишемического генеза резко возрастает [20, 22, 23].

Эффективность и безопасность дабигатрана этексилата, продемонстрированные в общей популяции пациентов в исследовании RE-LY, получавших этот пре-

парат, не зависели от риска ИИ у пациентов по шкале CHADS<sub>2</sub>, то есть были свойственны и пациентам очень высокого риска ИИ [20, 24]. В исследовании RE-LY были представлены пациенты с различным риском ИИ, в том числе 32,5% пациентов с числом баллов от 3 до 6 по шкале CHADS<sub>2</sub>, то есть риск ИИ у них был высоким и очень высоким [20, 24].

Согласно клиническим рекомендациям CHEST и мнению экспертов, дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза в сутки рекомендуется пациентам с высоким риском ИИ как единственный препарат, превзошедший варфарин по эффективности при условии оценки риска кровотечений и наблюдения за пациентом, а также при отсутствии противопоказаний [20, 23].

Еще одним аргументом в пользу назначения дабигатрана этексилата при высоком риске ИИ является то, что лишь для этого препарата в странах Европы, Америки, в Австралии и в Российской Федерации (РФ) зарегистрирован специфический антагонист — идаруцизумаб (Праксбайнд®), который в соответствии с показаниями к применению может использоваться для нейтрализации антикоагулянтного эффекта не только при жизнеугрожающем или неконтролируемом кровотечении, но также при необходимости выполнения экстренного хирургического вмешательства или процедуры. Эффективность идаруцизумаба была продемонстрирована в исследовании RE-VERSE AD, в котором внутривенное введение антитела в дозе 5 г уже в течение первых минут приводило к полному прекращению действия дабигатрана [25].

Очевидно, что назначение ПОАК пациентам с ФП позволяет существенно снизить риск развития ИИ, но не исключает возникновение ОНМК полностью. Кроме того, следует принимать во внимание, что антикоагулянтная терапия является эффективным методом предотвращения кардиоэмболического ИИ, но менее действенна в отношении предотвращения других подтипов ИИ. Как известно, с целью обеспечения наилучшего исхода пациенту с ИИ показана немедленная реваскуляризация, и основным методом лечения в данном случае является внутривенный тромболитический, осуществляемый путем введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена — препарата алтеплазы. Вместе с тем выполнение тромболитической терапии пациентам, которые находятся под действием ПОАК, противопоказано. Выполнение тромболитической терапии возможно только в том случае, если с момента появления первых симптомов ОНМК прошло не более 4,5 ч, что делает практически невозможным применение данного метода лечения у пациентов, получающих ПОАК.

Для дабигатрана этексилата ситуация иная в связи с наличием у него специфического антагониста — препарата идаруцизумаб, введение которого позволяет нейтрализовать антикоагулянтный эффект и выполнить пациенту тромболитический. После одобрения идаруцизумаба к применению в США, Европе, Австралии и в других регионах опубликована серия работ, продемонстрировавших эффективность и безопасность проведения тромболитического при ИИ после введения идаруцизумаба пациентам, получавшим дабигатрана этексилат [20, 26, 27]. В 2019 г. Kermer P. и соавт. опубликовали результаты ретроспективного анализа введения идаруцизумаба 112 пациентам, получавшим дабигатрана этексилат в реальной

клинической практике в Германии, в том числе 74 пациентам с ИИ и 38 — с ГИ [20, 28]. У 87% пациентов, которым был выполнен тромболизис после блокирования действия дабигатрана, неврологическая симптоматика существенно уменьшилась — на 6 пунктов по шкале NIHSS. Из 38 пациентов с внутрисрепным кровотечением, которым был введен идаруцизумаб, клиническое улучшение достигнуто у 92% пациентов (неврологическая симптоматика уменьшилась на 4 пункта по шкале NIHSS) [20, 28]. Поскольку дабигатрана этексилат является единственным ПОАК, для которого в РФ зарегистрирован специфический антагонист, возможность выполнения внутривенного тромболиза для лечения ИИ при наличии лабораторных признаков антикоагулянтного эффекта существует только при условии, если пациент получал дабигатрана этексилат [20, 29, 30, 31]. Этот факт следует принимать во внимание при выборе ПОАК для профилактики ИИ у пациента с ФП. В популяции пациентов высокого риска ИИ, в том числе у пациентов с ИИ и ТИА в анамнезе, следует рассмотреть возможность назначения дабигатрана этексилата. В то же время следует признать, что продолжается активная разработка антидотов и к другим ПОАК.

### **Ривароксабан**

В рандомизированном двойном слепом исследовании ROCKET AF (14 269 пациентов с ФП) проведено сравнение ривароксабана с варфарином [19, 32, 33]. Критериями включения в данное исследование было наличие неклапанной ФП и ИИ (или ТИА), или системная эмболия в анамнезе, или наличие по крайней мере двух факторов риска: сердечной недостаточности, возраста старше 75 лет, АГ и сахарного диабета. Пациенты получали ривароксабан в дозе 20 мг один раз в день (15 мг в сутки при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин) или варфарин (целевое МНО 2–3). Основной целью данного исследования было установить не меньшую эффективность ривароксабана по сравнению с варфарином, что и было сделано (частота инсульта и системной эмболии — 1,7 против 2,2% в год,  $p < 0,001$ , популяция on treatment). Достигнуто также статистически значимое снижение риска внутрисрепных и смертельных кровотечений в группе ривароксабана на 33% ( $p = 0,02$ ) и 50% ( $p = 0,003$ ), соответственно [19, 32, 33].

Во всех этих ключевых исследованиях оценивалась эффективность и безопасность трех новых ПОАК как в первичной, так и во вторичной профилактике ИИ у пациентов с ФП. При всей схожести включенного в исследования контингента больных есть ряд важных отличий, имеющих значение для клинической практики. В частности, в исследовании по ривароксабану приняли участие более тяжелые больные с сочетанной кардиальной патологией (сердечная недостаточность, АГ) и в два-три раза больше больных сахарным диабетом (табл. 3) [19, 21, 32], что в максимальной степени отражает характеристики пациентов в условиях реальной клинической практики в России. В контексте обсуждаемой в статье темы профилактики повторного ИИ особый интерес представляет исследование ROCKET AF, в которое было включено самое большое количество пациентов, перенесших ИИ или ТИА) [21, 19, 32].

Таблица 3

**Исследование ROCKET AF: демографические данные включенных пациентов  
в сравнении с другими исследованиями**

Показатель	ROCKET AF	RE-LY	ACTIVE W	AMADEUS	SPORTIF V
Шкала CHADS2, %					
Баллы:					
0–1	<1	32	-	41	25
2	13	36	-	32	31
≥ 3	86	32	-	27	44
Медиана баллов	≥ 3	2	2	2	2
Факторы риска, %					
Хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка ≥ 35%	63	32	30	23	39
Артериальная гипертензия	90	79	82	77	81
Возраст ≥ 75 лет	44	-	-	31	42
Сахарный диабет	40	23	21	101	192
Перенесенный инсульт, ТИА или системная эмболия вне ЦНС	50	20	15	24	18

\* 1 — сахарный диабет и возраст 65–75 лет

2 — сахарный диабет и возраст ≥ 65 лет

Заслуживают внимания данные специального субанализа исследования ROCKET AF, в котором изучалась эффективность и безопасность ривароксабана (Ксарелто®) в сравнении с варфарином среди пациентов, перенесших и не перенесших ИИ или ТИА [19, 32, 33]. Среди пациентов, включенных в исследование ROCKET AF, 7 468 (52%) перенесли ИИ (n = 4 907; 66%) или ТИА (n = 2 561; 34%). Пациенты, перенесшие ИИ или ТИА, имели в среднем 4 балла по шкале риска ИИ при ФП CHADS2, пациенты без ИИ и ТИА — 3 балла по шкале CHADS2.

Результаты субанализа свидетельствуют о том, что у больных, перенесших ИИ или ТИА, отмечается достоверно более высокая частота основных событий (ИИ, системная эмболия), чем у больных, которые до включения в исследование не имели в анамнезе ИИ или ТИА (рис. 6). Ривароксабан продемонстрировал сходную эффективность у больных, перенесших ИИ или ТИА, у больных без цереброваскулярного заболевания в анамнезе и во всей популяции пациентов, включенных в исследование ROCKET AF (рис. 7). У больных, перенесших ИИ или ТИА, применение ривароксабана не уступало по эффективности использованию варфарина, при этом отмечалась тенденция к более высокой эффективности ривароксабана. Частота летальных исходов — смерти от сосудистого и несосудистого заболевания у больных, перенесших ИИ или ТИА, имела тенденцию к снижению при использовании ривароксабана в сравнении с варфарином, что отмечалось и у больных без цереброваскулярного заболевания в анамнезе, и во всей популяции пациентов, включенных в исследование ROCKET AF (рис. 8).

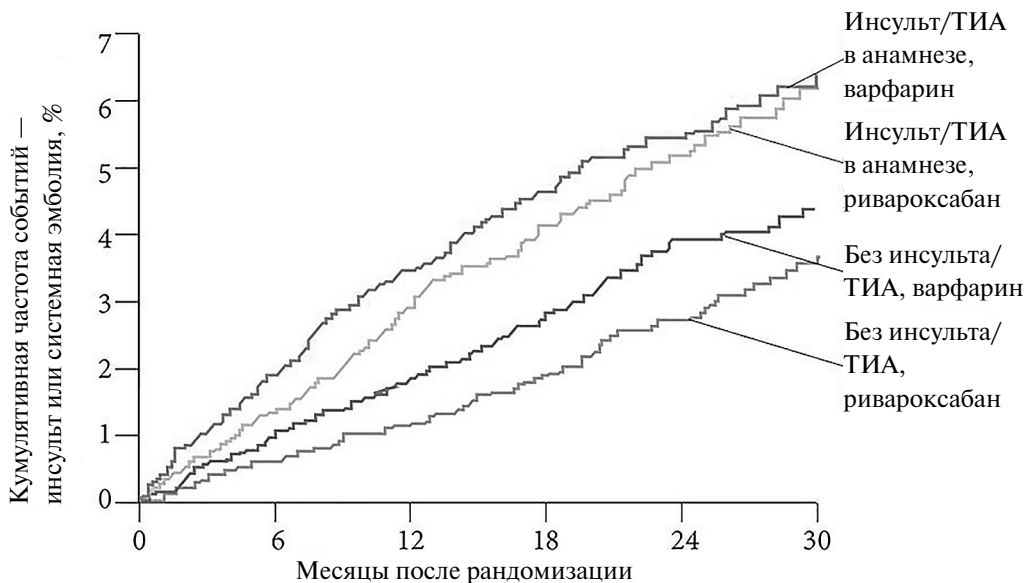


Рис. 6. Время до первичной конечной точки эффективности в исследовании ROCKET AF (кривая выживаемости Каплана – Майера)

	Ривароксабан Событий/год (n*)	Варфарин Событий/ год (n*)	◆ Без инсульта или ТИА ◆ С инсультом или ТИА	ОР (95% ДИ)	p
Инсульт или системный эмболизм	1,44 (90) 2,79 (179)	1,88 (119) 2,96 (187)	◆ ◆	0,77 (0,58–1,01) 0,94 (0,77–1,16)	0,23
Любой инсульт	1,31 (82) 2,66 (171)	1,72 (109) 2,71 (172)	◆ ◆	0,76 (0,57–1,01) 0,98 (0,79–1,21)	0,16
Геморрагический инсульт	0,17 (11) 0,34 (22)	0,42 (27) 0,46 (30)	◆ ◆	0,41 (0,20–0,83) 0,73 (0,42–1,26)	0,21
Ишемический или неуточненный инсульт	1,13 (71) 2,34 (151)	1,29 (82) 2,27 (144)	◆ ◆	0,88 (0,64–1,21) 1,03 (0,82–1,30)	0,41
Неинвалидизирующий инсульт (МШР** 0–2)	0,67 (42) 1,13 (73)	0,61 (39) 1,05 (67)	◆ ◆	1,09 (0,71–1,69) 1,08 (0,77–1,50)	0,97
Инвалидизирующий или фатальный инсульт (МШР 3–5)	0,59 (37) 1,41 (92)	1,00 (64) 1,53 (98)	◆ ◆	0,58 (0,39–0,88) 0,93 (0,70–1,23)	0,07
Инвалидизирующий инсульт (МШР 3–5)	0,25 (16) 0,71 (46)	0,39 (25) 0,79 (51)	◆ ◆	0,65 (0,35–1,21) 0,89 (0,60–1,33)	0,40

\* Частота событий на 100 пациенто-лет.

\*\* Модифицированная шкала Рэнкина.

← 0,1 0,2 0,5 1 2 4 10 →  
Ривароксабан лучше Варфарин лучше

Рис. 7. Частота инсульта в зависимости от его типа на фоне терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе (по данным субанализа исследования ROCKET AF)



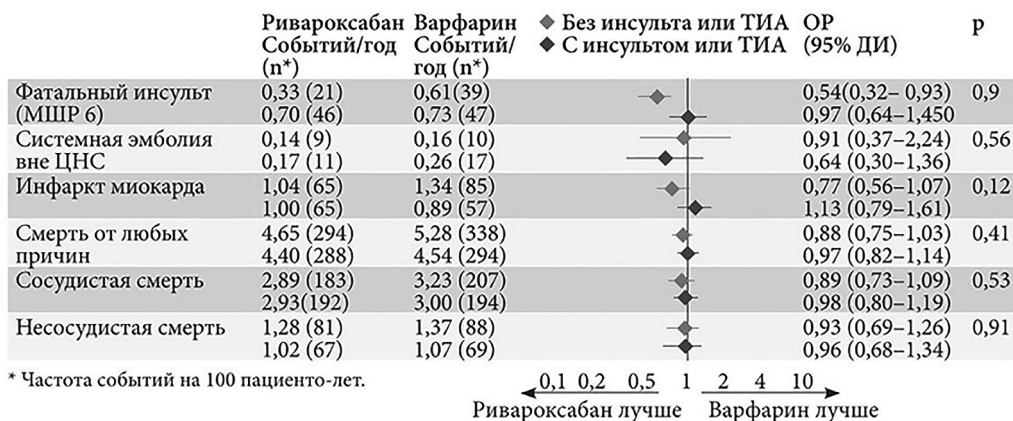


Рис. 8. Частота сердечно-сосудистых событий и смертность на фоне терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе (по данным субанализа исследования ROCKET AF)

Частота смертельных кровотечений, а также внутричерепных кровотечений была меньше у больных, перенесших ИИ или ТИА, при использовании ривароксабана в сравнении с варфарином, что отмечалось и у больных без цереброваскулярного заболевания в анамнезе, и во всей популяции пациентов, включенных в исследование ROCKET AF (рис. 9) [19, 32, 33]. Результаты субанализа исследования ROCKET AF доказывают, что у больных, перенесших ИИ или ТИА, использование ривароксабана не уступает по эффективности варфарину и имеет тенденцию к снижению кровотечений с неблагоприятными последствиями (внутричерепных и смертельных), что открывает возможности широкого использования ривароксабана для профилактики повторного ИИ.

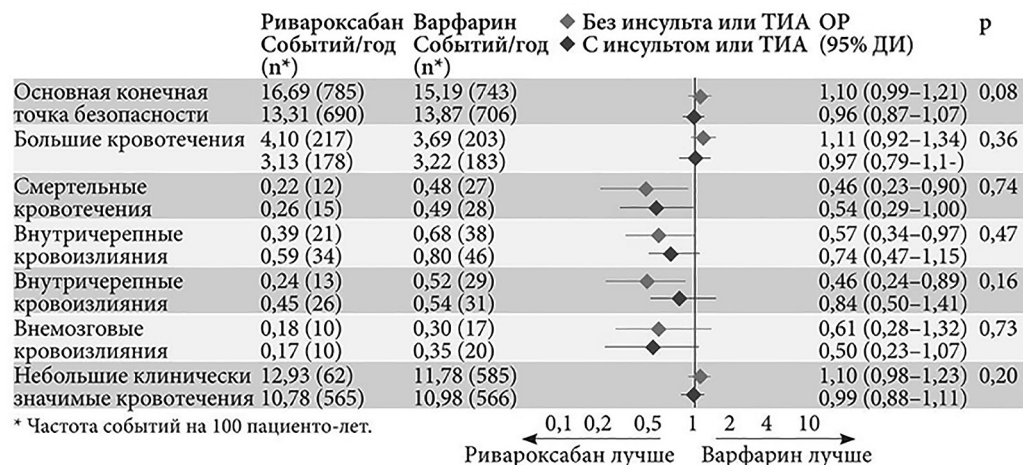


Рис. 9. Показатели безопасности терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе (по данным субанализа исследования ROCKET AF)

Значительным преимуществом ривароксабана является прием препарата один раз в день, что повышает приверженность пациентов лечению. Это, безусловно, важно для всех пациентов (с наличием и отсутствием в анамнезе перенесенного ИИ или ТИА). Два других ПОАК имеют режим дозирования два раза в день (утро, вечер). По данным регистра лечения пациентов с ФП в Дрездене (Германия), применение ривароксабана сопровождается более высокой приверженностью к лечению по сравнению с приемом других ПОАК и варфарина [32, 35].

Режим приема препарата один раз в день особенно важен для пациентов, перенесших ИИ: почти у половины из них (46%) имеются когнитивные нарушения, в том числе нарушения памяти, что увеличивает вероятность ситуаций, когда пациенты забывают принять препарат [32, 36]. Приверженность к лечению у пациентов с ИИ в анамнезе снижается и за счет постинсультной депрессии, она выявляется примерно у каждого третьего (35%) [32, 36].

Выбор дозы ривароксабана 20 мг один раз в день основан на результатах исследований II фазы для программы лечения ТГВ. Исследования подбора доз EINSTEIN DVT [32, 37] и ODIXaDVT [32, 38] продемонстрировали, что эффективность ривароксабана не возростала с ростом суточной дозы (20, 40, 60 мг в ODIXa DVT; 20, 30, 40 мг — в EINSTEIN DVT), а число массивных кровотечений было одинаковым независимо от суточной дозы и сравнимо с таковым при использовании стандартной терапии. Эти данные явились основанием для выбора 20 мг в качестве суточной дозы (как наименьшей из исследованных эффективных доз). Клинико-фармакологические исследования I–II фаз также показали, что ривароксабан ингибирует синтез тромбина (и таким образом предупреждает активацию свертывания крови) до 24 часов после приема [32, 39]. Все эти данные и явились основанием для выбора режима приема — одна таблетка один раз в день.

Учитывая хорошие результаты субанализа исследования ROCKET AF по эффективности и безопасности ривароксабана в сравнении с варфарином среди пациентов, перенесших ИИ или ТИА, в настоящее время запланировано исследование NAVIGATE ESUS. Это исследование III фазы по профилактике повторного ИИ у пациентов с недавно перенесенным инсультом неизвестной этиологии. В ходе исследования будут сравниваться эффективность и безопасность 15 мг ривароксабана и 100 мг ацетилсалициловой кислоты [32, 40]. Это первое специально спланированное исследование по применению ривароксабана для профилактики повторного ИИ.

### **Апиксабан**

В исследовании ARISTOTLE с участием 18 201 пациента с ФП из 39 стран были сопоставлены апиксабан и варфарин [19, 32, 41]. Целью этого международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого двойного плацебо-контролируемого исследования с медианой продолжительности наблюдения 1,8 года было сравнение эффективности приема апиксабана и варфарина для профилактики ИИ или эмболии сосудов большого круга кровообращения (ЭСБКК) у больных с ФП и наличием хотя бы одного дополнительного фактора риска развития ИИ [42]. Результаты продемонстрировали, что апиксабан по сравнению с варфарином статистически значимо снижает риск ИИ и системной эмболии

на 21%, риск развития крупных кровотечений — на 31% и риск смерти от всех причин — на 11% [14, 41].

Исследование AVERROES (апиксабан в сравнении с ацетилсалициловой кислотой (АСК) для предотвращения ИИ у пациентов с ФП, которые не подходят для лечения АВК) было разработано для определения эффективности и безопасности апиксабана в дозе 5 мг два раза в день по сравнению с аспирином в дозе от 81 до 324 мг в день для лечения пациентов с ФП, для которых терапия АВК считалась невозможной. Комиссия по мониторингу данных и безопасности рекомендовала досрочное прекращение исследования из-за явной пользы апиксабана. Было зафиксировано 51 событие первичного исхода — ИИ или системная эмболия — (1,6% в год) среди пациентов, получавших апиксабан, и 113 (3,7% в год) — среди пациентов, получавших АСК (ОР для апиксабана, 0,45; 95% доверительный интервал [ДИ], 0,32–0,62;  $p < 0,001$ ). Показатели смертности составляли 3,5% в год в группе апиксабана и 4,4% в год — в группе аспирина (ОР — 0,79; 95% ДИ от 0,62 до 1,02;  $p = 0,07$ ). Было 44 случая серьезных кровотечений (1,4% в год) в группе апиксабана и 39 (1,2% в год) в группе аспирина (отношение рисков с апиксабаном — 1,13; 95% ДИ, 0,74–1,75;  $p = 0,57$ ); было 11 случаев внутричерепных кровотечений при применении апиксабана и 13 — при приеме АСК. Риск первой госпитализации по сердечно-сосудистым причинам был снижен при применении апиксабана по сравнению с АСК (12,6% в год против 15,9% в год,  $p < 0,001$ ). Эффекты лечения были одинаковыми среди основных подгрупп.

Таким образом, у пациентов с ФП, для которых терапия АВК была невозможной, апиксабан снижал риск ИИ или системной эмболии без значительного увеличения риска большого кровотечения или внутричерепного кровоизлияния [21].

### **Эдоксабан**

Эдоксабан — четвертый представитель класса ПОАК, зарегистрированный в Европе и США в 2015 г. для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП. В ближайшее время ожидается его регистрация в РФ [43].

ENGAGE AF — TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation — Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) — многоцентровое международное рандомизированное двойное слепое исследование III фазы, в котором эдоксабан в дозе 30 или 60 мг 1 раз в сутки сравнивался с варфарином (МНО 2–3) [44]. Режим дозирования эдоксабана был выбран по результатам исследования II фазы, которое, помимо прочего, показало, что двукратный прием той же суточной дозы эдоксабана ассоциируется с большей частотой геморрагических осложнений [45]. Порядка 28% участников исследования ENGAGE AF — TIMI 48 перенесли ранее ИИ или ТИА. Предварительно спланированный субанализ показал, что у таких пациентов ожидаемо был выше риск ишемических осложнений и кровотечений, чем во всей когорте, но все основные выявленные тенденции сохранялись: прием эдоксабана в дозе 60/30 мг/сут ассоциировался с меньшей частотой больших кровотечений и ГИ, а также тенденцией к снижению частоты ИИ и системных тром-

боэмболий в сравнении с варфарином [43, 44, 46]. Анализ неблагоприятных исходов у пациентов в период приема исследуемых препаратов («on treatment») показал, что прием эдоксабана 60/30 мг/сут ассоциируется со снижением суммарной частоты всех инсультов в сравнении с варфарином (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,65–0,98) [43, 44].

### **Сравнительное исследование использования ПОАК для предотвращения инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий**

Представленные выше исследования наглядно демонстрируют эффективность и преимущество ПОАК перед варфарином и АСК, однако их дизайн не предусматривал сравнение эффективности и безопасности прямых ингибиторов тромбина и ингибиторов фактора свертывания Ха между собой. Литературный поиск, проведенный в базе данных PubMed Зыряновым С. К. и Переверзевым А. П. (2017 г), позволил выявить ряд сравнительных исследований эффективности и безопасности данных ЛС, материалы которых представлены ниже.

В работе «Косвенное сравнительное исследование эффективности и безопасности использования ПОАК для предотвращения инсульта у пациентов с ФП» (Lip GY, et. al, 2012) использование дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза в сутки было ассоциировано со значительно более низким (на 26%) риском развития ИИ и системной эмболии в сравнении с ривароксабаном, равно как ГИ и ИИ, не повлекшего за собой потери трудоспособности. При сравнении апиксабана и дабигатрана этексилата (в обеих дозировках) или ривароксабана; или ривароксабана и дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 раза в сутки не было отмечено значительной разницы в эффективности предотвращения ИИ и системной эмболии. Все сравниваемые ПОАК одинаково эффективно способствовали предотвращению ИИ. Большие кровотечения, по данным Lip G. Y. и совт. (2012) наблюдались значительно реже при применении апиксабана в сравнении с дабигатрана этексилатом 150 мг 2 раза в сутки (на 26%) и ривароксабаном (на 34%), но риск развития данного осложнения незначительно отличался при сравнении с дабигатрана этексилатом в дозе 110 мг 2 раза в сутки. Большие кровотечения и внутричерепные кровоизлияния наблюдались реже на 23% и 54%, соответственно, у пациентов, принимающих дабигатрана этексилат в дозе 110 мг 2 раза в сутки в сравнении с ривароксабаном. Показатели безопасности в целом между апиксабаном и дабигатрана этексилатом в дозе 110 мг 2 раза в сутки значительно не различались [47].

Будь то пароксизмальная, персистирующая или постоянная форма, ФП является значительным фактором риска ИИ, повышая риск по крайней мере в пять раз, что, вероятно, недооценено из-за бессимптомности и невыявленных случаев. Каждому пациенту с ФП требуется оценка на предмет необходимости антикоагулянтной терапии, обычно это пациенты с умеренным или высоким риском тромбоэмболических событий (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc > 2). Также необходимо тщательное рассмотрение риска кровотечения [48].

Клапанная ФП, механические протезы клапанов также связаны с высоким риском системной тромбоэмболии и ИИ. Эти пациенты были исключены из основ-

ных исследований ПОАК; поэтому АВК остаются стандартом терапии. Подобно клапанной ФП, АВК были стандартной терапией неклапанной ФП до недавнего времени и показали значительное снижение частоты инсульта, уменьшая риск ИИ на две трети по сравнению с плацебо [49].

Из-за преимуществ ПОАК, описанных выше, в нескольких исследованиях была предпринята попытка охарактеризовать профили безопасности и эффективности ПОАК при ИИ по сравнению с варфарином. Результаты этих исследований представлены в таблице 4. В целом ПОАК продемонстрировали не меньшую эффективность по сравнению с варфарином с благоприятным профилем безопасности, что в значительной степени связано с уменьшением частоты внутричерепных кровоизлияний. Апиксабан и дабигатрана этексилат превосходят варфарин в случае неклапанной ФП [21, 41].

Таблица 4

**Резюме основных исследований по сравнению с ПОАК и варфарина  
[модифицировано из 19]**

Исследования	Тип исследования	Дизайн исследования	Выборка	Первичный результат	Длительность исследования (год)	Заключение
RE-LY	Дабигатрана этексилат против варфарина	Рандомизированное слепое с фиксированной дозой (110 мг или 150 мг 2 раза в день) против неслепого скорректированной дозой варфарина	18 113 пациента	ИСЭ	2	При приеме дабигатрана этексилата в дозе 110 мг ИСЭ не наблюдались
ROCKET-AF	Ривароксабан против варфарина	Рандомизированное двойное слепое: 20 мг два раза в день против скорректированной дозы варфарина	14 264 пациента	ИСЭ	1,94	Ривароксабан не уступал варфарину в профилактике ИСЭ. Не было существенных различий между группами при риске сильного кровотечения; смертельное кровотечение происходило реже в группе ривароксабана

Исследования	Тип исследования	Дизайн исследования	Выборка	Первичный результат	Длительность исследования (год)	Заключение
ARISTOTLE	Апиксабан против варфарина	Рандомизированное двойное слепое: 5 мг 2 раза в день против скорректированной дозы варфарин	18 201 пациента	ИИ, ГИ или СЭ	1,8	Апиксабан превосходил варфарин в профилактике ИСЭ. В группе апиксабана было меньше кровотечений и низкая смертность
ENGAGE AF-TIMI 48	Эдоксабан против варфарина	Рандомизированное двойное слепое: 30 мг или 60 мг ежедневно против скорректированной дозы варфарина	21 105 пациента	ИСЭ	2,8	Продемонстрирована хорошая эффективность обеих схем приема эдоксабана по сравнению с группой варфарина в целях профилактики ИСЭ. Была значительно ниже скорость кровотечения в группе эдоксабана
ИСЭ: инсульт или системная эмболия; СЭ: системная эмболия; ИИ — ишемический инсульт; ГИ — геморрагический инсульт						

Согласно проведенным исследованиям, ПОАК действительно имели более высокие показатели кровотечений из ЖКТ. Дабигатрана этексилат имеет самую высокую частоту кровотечений, хотя все еще демонстрирует снижение риска крупного кровотечения по сравнению с варфарином [50].

Режимы низких доз ПОАК имели аналогичную эффективность с варфарином для защиты от всех ИИ или системных эмболических событий, хотя они и не были конкретно изучены в связи с ИИ. Предполагается, что режимы низких доз могут быть эффективным для пациентов, нуждающихся в терапии, хотя при полном приеме полной дозы ПОАК они подвергаются высокому риску кровотечения [49].

Выбор ПОАК должен быть совместным решением врача и пациента, основанным на сопутствующих факторах риска, предпочтениях пациента и его переносимости, стоимости и лекарственном взаимодействии.

У пациентов, переносящих АВК с продемонстрированной стабильностью в терапевтических диапазонах МНО, продолжение этого режима целесообразно. Тем

не менее у пациентов, не способных продолжать прием АВК, переход на ПОАК для предотвращения тромбоземболии при неклапанной ФП у пациентов с предшествующим ИИ, ТИА или показателем CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc > 2 подтверждается растущим количеством доказательств, включая рекомендацию класса I Американского колледжа кардиологии и Американской кардиологической ассоциации [48].

### 2.1.2. Атеротромботический инсульт

Атеротромботический (вследствие атеросклероза крупных артерий) патогенетический подтип ИИ диагностируют у пациентов с ипсилатеральным пораженному полушарию стенозом более 50% или окклюзией одной из магистральных артерий головы.

Критерии диагностики:

- клиническая картина соответствует поражению коры головного мозга (афазия, двигательные нарушения и др.) или мозжечка;
- в анамнезе — ТИА в афектированном артериальном бассейне, шум при аускультации на сонных артериях, снижение их пульсации;
- наличие в анамнезе перемежающейся хромоты;
- повреждение коры головного мозга, мозжечка или субкортикальный полушарный инфаркт более 1,5 см в диаметре (по данным КТ или МРТ);
- стеноз более 50% или окклюзия интра- или экстракраниальной артерии ипсилатеральной пораженному полушарию (по данным дуплексного сканирования и/или цифровой субтракционной ангиографии);
- исключены потенциальные источники кардиогенной эмболии;
- диагноз атеротромботического патогенетического подтипа ИИ не может быть установлен, если изменения церебральных артерий при дуплексном сканировании или цифровой субтракционной ангиографии минимальны или отсутствуют [1].

### Ривароксабан

Европейская комиссия одобрила применение ривароксабана в дозе 2,5 мг в сутки в комбинации с аспирином у пациентов со стабильной ИБС и/или клинически значимым атеросклерозом периферических артерий, характеризующихся высоким риском ишемических осложнений.

Данная стратегия лечения основывается на результатах исследования COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies), доложенного на Европейском конгрессе кардиологов в 2017 г. В настоящее время ривароксабан — единственный ПОАК, не являющийся АВК, указанный в комбинации с АСК для предотвращения атеротромботических событий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или симптоматическим заболеванием периферических артерий с высоким риском ишемических событий [51]. Это было многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое испытание, в котором приняли участие пациенты из 602 клиник в 33 странах на шести континентах. Критерием включения было наличие в анамнезе заболевания периферических артерий нижних конечностей (операция по обходному шунтированию или ангиопластика, ампутация конеч-

ности или стопы, перемежающаяся хромота с объективными доказательствами заболевания периферических артерий), сонных артерий (предыдущая реваскуляризация сонной артерии или бессимптомный стеноз не менее 50%) или ИБС с лодыжечно-плечевым индексом менее  $0 \cdot 90$ . После 30-дневного вводного периода пациенты были случайным образом распределены (1:1:1) для приема перорального ривароксабана (2,5 мг два раза в день) плюс АСК (100 мг один раз в день). Ривароксабан — два раза в день (5 мг с АСК плацебо один раз в день) или с АСК один раз в день (100 мг и ривароксабан плацебо два раза в день). Первичным исходом была смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда или ИИ.

Комбинация ривароксабана с АСК по сравнению с одной АСК снижала комбинированную конечную точку сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или ИИ (126 [5%] из 2492 против 174 [7%] из 2504; ОР 0,72, 95 % ДИ 0,57–0,99,  $p = 0,0047$ ), а также основные НР со стороны конечностей, включая обширную ампутацию (32 [1%] против 60 [2%]; ОР 0,054, 95% ДИ 0,035 – 0,82,  $p = 0,0037$ ). Ривароксабан в дозе 5 мг два раза в день по сравнению с АСК существенно не снизил композитную конечную точку (149 [6%] из 2474 против 174 [7%] из 2504; ОР 0,86, 95% ДИ 0,69–1,08,  $p = 0,19$ ), но уменьшил количество серьезных НР со стороны конечностей, включая обширную ампутацию (40 [2%] против 60 [2%]; ОР 0,67, 95% ДИ 0,45–1,00,  $p = 0,05$ ). Средняя продолжительность лечения составляла 21 месяц. Использование комбинации ривароксабана и АСК увеличивало риск интенсивного кровотечения по сравнению с группой, принимавшей только АСК (77 [3%] из 2492 против 48 [2%] из 2504; ОР 1,61, 95% ДИ 1,12–2,31,  $p = 0,0089$ ), которое было в основном желудочно-кишечным. Аналогичным образом сильное кровотечение произошло у 79 (3%) из 2474 пациентов, получавших ривароксабан в дозе 5 мг, и у 48 (2%) из 2504 пациентов, получавших только АСК (ОР 1,68, 95% ДИ 1,17–2,40;  $p = 0,0043$ ). Если рассматривать уменьшение рисков в отдельности, то риск ИИ снизился на 42%, риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний — на 22%, а инфаркта миокарда — на 14% [52].

Итак, низкие дозы ривароксабана, принимаемые два раза в день плюс АСК один раз в день, уменьшали количество серьезных НР со стороны сердечно-сосудистой системы и конечностей по сравнению с одной АСК. Хотя увеличился риск сильного кровотечения, фатального или критического кровотечения не было. Эта комбинированная терапия представляет собой важный шаг вперед в ведении пациентов с атеротромботическим ИИ и заболеванием периферических артерий. Сам по себе ривароксабан существенно не уменьшал риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с АСК, но уменьшал серьезные НР и увеличивал риск интенсивного кровотечения [53].

В исследование COMPASS включали широкий круг лиц со стабильной ИБС и/или ЗПА. Анализ многочисленных подгрупп показывает, что польза от предложенного подхода распространяется фактически на все категории изученных больных. Тем не менее в условиях повседневной практики представляется целе-



сообразным обратить особое внимание прежде всего на пациентов с подтвержденным мультифокальным атеросклеротическим поражением, симптомами ЗПА (включая стеноз сонных артерий), а также дополнительными факторами, повышающими риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Основными специалистами, которыми, как ожидается, будет назначаться комбинированный режим терапии, являются кардиологи, неврологи, сердечно-сосудистые хирурги и, в отдельных ситуациях, терапевты [53].

Убедительные позитивные результаты применения комбинированной антитромботической терапии низкой дозой ривароксабана и АСК указывают на возможность предотвращения существенного количества атеротромботических ишемических осложнений, в том числе атеротромботического ИИ, у пациентов с ИБС в группах высокого риска. Самый высокий риск сосудистых событий ассоциируется с наибольшей абсолютной выгодой от такого лечения и должен рассматриваться первым перед принятием решения о назначении терапии. Критериями высокого риска тяжелых сердечно-сосудистых осложнений являются мультифокальные атеросклеротические поражения, СН, сахарный диабет (СД) или хроническая болезнь почек (ХБП). Доступные в настоящее время результаты субанализов исследования COMPASS и некоторых других недавно опубликованных работ помогут клиницистам выбирать обоснованную тактику ведения пациентов с ИБС и высоким риском неблагоприятных сосудистых событий, в том числе атеротромботического ИИ [55].

### **Заключение**

Рецидивирующий ИИ представляет собой серьезное финансовое и функциональное бремя для пациентов и лиц, ухаживающих за ними. Риск повторных ИИ является многофакторным в зависимости от условий, что требует значительного вклада антикоагулянтов. ПОАК предоставляют пациентам и врачам альтернативу традиционному лечению АВК, которое может быть трудно поддерживать или переносить, учитывая другие сопутствующие заболевания. Полученные результаты исследований ПОАК позволяют использовать основанные на фактических данных рекомендации при выборе наилучшего режима терапии. Существует достаточно доказательств в поддержку использования ПОАК для профилактики кардиоэмболического ИИ при неклапанной ФП, даже у пациентов с нарушением функции почек, с желудочно-кишечными кровотечениями в анамнезе.

Рекомендации при состояниях, ассоциированных с гиперкоагуляцией, более разнообразны для лечения острой ВТЭ и ее вторичной профилактики, а не для ИИ. Хотя для наследственных тромбофилий есть ранние данные, подтверждающие использование ПОАК для профилактики ВТЭ, но и для предотвращения ИИ. Использование ПОАК при антифосфолипидном синдроме в настоящее время активно обсуждается. Независимо от показаний, решение об антикоагулянтной терапии и применении ПОАК для профилактики кардиоэмболического и атеротромботического подтипов ИИ необходимо принимать после взвешивания риска и пользы от выбранной терапии и учета индивидуального фармакогенетического профиля пациентов, о чем пойдет речь далее.

## 2.2. Геморрагический инсульт

**Геморрагический инсульт** — острое нарушение мозгового кровообращения, включающее все формы нетравматического внутримозгового кровоизлияния.

Внутричерепные кровоизлияния (ВЧК, ГИ) составляют 9–27% регистрируемых случаев инсульта по всему миру [2]. Заболеваемость ВЧК оценивается в среднем в 24,6 на 100 тыс. населения в год [56].

Летальность при ГИ является чрезвычайно высокой: несмотря на успехи современной медицины, данный показатель стабилен на протяжении последних десятилетий — в среднем 40% в течение первого месяца. В течение первого года после ВЧК процент выживших пациентов составляет в среднем 46%, уменьшаясь через 5 лет до 29,2% [57].

Одной из наиболее сложных проблем для клиницистов является проведение антитромботической терапии у пациентов, перенесших интракраниальное кровоизлияние. Считается, что при принятии решения необходимо учитывать тип кровоизлияния, факторы риска повторных геморрагий, потребность в начале антитромботической терапии. Несомненно, что при выборе последующей тактики ведения больных необходимо взвешивать риски тромбоэмболических осложнений и повторных кровоизлияний [58, 59]. Наибольшее число исследований или описаний клинических случаев включало пациентов, перенесших внутримозговое, субарахноидальное либо субдуральное кровоизлияние на фоне приема антикоагулянтов в связи с ФП либо механическими клапанами сердца. Продемонстрировано, что у 30–40% больных в течение первых 12–36 ч после начала внутримозгового кровоизлияния кровотечение продолжается, и этот срок может быть более длительным на фоне приема антикоагулянтов [58, 60, 61]. Подобные продолженные кровоизлияния могут вызвать дополнительное неврологическое ухудшение [58].

Опыт применения ПОАК (дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) для профилактики тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП у пациентов в ранние сроки ГИ отсутствует. По аналогии с использованием АВК после геморрагического инсульта ПОАК могут быть назначены (либо возобновлено их применение) спустя 10–14 дней после ВЧК в случае высокого риска тромбоэмболических осложнений и низкого риска повторных геморрагических нарушений. Однако это — теория. В инструкции по применению дабигатрана этексилата одним из противопоказаний является ГИ, перенесенный в предшествующие 6 мес., а в исследования ROCKET AF и ARISTOTLE пациентов, перенесших ГИ, не включали. Вместе с тем продемонстрировано, что лечение ПОАК по сравнению с варфарином ассоциируется с существенно более низким риском ВЧК. Вероятно, это положительное свойство ПОАК открывает новые перспективы для их долгосрочного клинического применения при неклапанной ФП и наличии в анамнезе ВЧК [58].

## Список литературы

1. Гусев Е. И. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. 2020.
2. Feigin V. L., Norrving B., Mensah G. A. Global Burden of Stroke. *CircRes*. 2017;120(3): 439–448. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308413>.
3. Бобровский И. Н., Муравьева В. Н., Деметьева Д. М., Максименко Л. Л. Общественное здоровье и здравоохранение в схемах и таблицах (учебник) // Успехи современного естествознания. 2010; 2:33–34.
4. Белянова Н. П., Карпов С. М. Посезонное поступление больных с ОНМК в зависимости от времени года // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2012; 1:18–19.
5. Гусев Е. И. Проблема инсульта в России // Журнал невропатологии и психиатрии. 2003; 9:3–5.
6. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Мартынов М. Ю., Камчатное П. Р. Церебральный инсульт: проблемы и решения // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2006; 4:28–32.
7. Муравьева В. Н., Карпова Е. Н. Современные представления о факторах риска и профилактики ОНМК (обзор литературы) // Международный журнал экспериментального образования. 2014; 3–2:59–64.
8. Ревергук Е. А., Карпов С. М. Распространенность ОНМК среди лиц молодого возраста // Успехи современного естествознания. 2012; 5:61–62.
9. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2012 году 2013: Стат. справочник / Минздрав России. М., 2013. 180 с.
10. Стаховская Л. В., Ключихина О. А., Богатырева М. Д., Чугунова С. А. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально-популяционного регистра 2009–2014 гг.). *Consilium Medicum*. 2016;18(9):8–11.
11. Стаховская Л. В., Ключихина О. А., Богатырева М. Д., Коваленко В. В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). *Журнал неврологии и психиатрии*. 2013; 5:4–10.
12. Petty G. W., Brown R. D., Sicks J. D., O'Fallon W. M., Wiebers D. O. Ischemic Stroke Subtypes A Population-Based Study of Functional Outcome, Survival, and Recurrence. *Stroke*. 2000; 31:1062. DOI: 10.1161/01.str.31.5.1062.
13. Adams H., Bendixen B., Kappelle J., Biller J., Love B. B., Gordon D. L., Marsh E. E. 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993; 24; 1:35-40. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35.
14. Рудакова А. В., Парфенов В. А. Фармакоэкономические аспекты профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий: применение апиксабана по сравнению с варфарином и ацетилсалициловой кислотой. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014; 10(3):275–282.
15. Wolf P. A., Abbott R. D., Kannel W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983-8.
16. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J., Crijns H., Camm J., Diener H. C., Goette A., Hindricks G., Hohnloser S., Kappenberger L., Kuck K. H., Lip G. Y., Olsson B., Meinertz T., Priori S., Ravens U., Steinbeck G., Svernhage E., Tijssen J., Vincent A., Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2007;28:2803-17. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm358.
17. Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31:967-75.
18. Sandercock P. A. G., Counsell C., Kane E. J. Anticoagulants for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;3. Art. No.: CD000024. DOI: 10.1002/14651858.CD000024.pub4. Accessed 26 May 2021.

19. *Cristancho D., George D. K.* Direct Oral Anticoagulants for Secondary Stroke Prevention. Optimal secondary stroke prevention includes reducing modifiable risk factors and providing anticoagulation for specific indications. Practical neurology, 2019. <https://practicalneurology.com/articles/2019-jan/direct-oral-anticoagulants-for-secondary-stroke-prevention/pdf>.

20. *Баранова Е. И., Кобалава Ж. Д.* Дабигатрана этексилат у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий: преимущества применения в различных клинических ситуациях. Российский кардиологический журнал. 2019; 24(11):133–141 DOI:10.15829/1560-4071-2019-11-133-141.

21. *Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., Pogue J., Reilly P. A., Themeles E., Varrone J., Wang S., Alings M., Xavier D., Zhu J., Diaz R., Lewis B. S., Darius H., Diener H. C., Joyner C. D., Wallentin L.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2009; 361(12):1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.

22. *Diener H. C., Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Wallentin L., Reilly P. A., Yang S., Xavier D., Di Pasquale G., Yusuf S.* Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. Lancet Neurol. 2010; 9(12):1157-63. DOI:10.1016/S1474-4422(10)70274-X.

23. *Lip G. Y. H., Lane D. A.* Matching the NOAC to the patient: remember the modifiable bleeding risk factors. JACC. 2015; 66,21:2282-84. DOI:10.1016/j.jacc.2015.07.086.

24. *Oldgren J., Alings M., Darius H., Diener H. C., Eikelboom J., Ezekowitz M. D., Kamensky G., Reilly P. A., Yang S., Yusuf S., Wallentin L., Connolly S. J.* Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. Ann. Intern. Med. 2011; 155(10):660-7. DOI:10.7326/0003-4819-155-10-201111150-00004.

25. *Pollack C. V. Jr, Reilly P. A., Eikelboom J., Eikelboom J. W., Glund S., Bernstein R. A., Dubiel R., Huisman M. V., Hylek E. M., Kam C. W., Kamphuisen P. W., Kreuzer J., Levy J. H., Royle G., Sellke F. W., Stangier J., Steiner T., Verhamme P., Wang B., Young L., Weitz J. I.* Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N. Engl. J. Med. 2015;373(6):511-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1502000.

26. *Berrouschot J., Stoll A., Hogh T., Eschenfelder C. C.* Intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in a stroke patient receiving dabigatran anticoagulant after antagonization with idarucizumab. Stroke. 2016; 47:1936-8. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.013550.

27. *Mutzenbach J. S., Pikija S., Otto F., Halwachs U., Weymayr F., Sellner J.* Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke after reversal with idarucizumab: a case report. AnnClinTranslNeurol. 2016; 3:889-92. DOI:10.1002/acn3.346.

28. *Kermer P., Eschenfelder C. C., Diener H. C., Grond M.* Idarucizumab in patients treated with dabigatran suffering cerebral ischemia or intracranial hemorrhage: a retrospective case series from Germany. HomeStroke. 2019; 50(suppl.1): abstr.84. DOI:10.1161/str.50.suppl\_1.84.

29. Instructions for medical use of the drug Praxbind, RU № LP-005017. (In Russ.). Инструкция по медицинскому применению препарата Праксбайнд, РУ № ЛП-005017.

30. Instructions for use of the drug for medical use Pradaxa. RU: 75/110 mgLSR-007065/09; 150 mg-LP-000872. (In Russ.). Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса®. РУ: 75/110 мгЛСР-007065/09; 150 мг-ЛП-000872.

31. *Shamalov N. A., Khasanova D. R., Stakhovskaya L. V. et al.* Reperfusion therapy for ischemic stroke. Clinical protocol. М., 2019. 80 p. (In Russ.). Шамалов Н. А., Хасанова Д. Р., Стаховская Л. В. и др. Реперфузионная терапия ишемического инсульта. Клинический протокол. М., 2019. 80 с.

32. *Остроумова О. Д., Фомина В. М.* Эффективность и безопасность ривароксабана в профилактике повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Эффективная фармакотерапия // Неврология. № 4 (42). [https://umedp.ru/articles/effektivnost\\_i\\_bezопасnost\\_rivaroksabana\\_v\\_profilaktike\\_povtornogo\\_insulta\\_u\\_patsientov\\_s\\_fibrillyats.html](https://umedp.ru/articles/effektivnost_i_bezопасnost_rivaroksabana_v_profilaktike_povtornogo_insulta_u_patsientov_s_fibrillyats.html).

33. *Patel M. R., Mahaffey K. W., Garg J. et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2011;365(10):883–891.

34. Hankey G. J., Patel M. R., Stevens S. R. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol.* 2012; 11(4):315–322.

35. Парфенов В. А., Вербицкая С. В. Вторичная профилактика ишемического инсульта при фибрилляции предсердий. Результаты исследования ROCKETAF. Медицинский совет. 2014; 5:6–11.

36. Kelly-Hayes M., Beiser A., Kase C. S., Scaramucci A., D'Agostino R. B., Wolf P. A. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2003; 12(3):119–126.

37. Büller H. R., Lensing A., Prins M. H., Agnelli G., Cohen A., Gallus A. S., Misselwitz F., Raskob G., Schellong S., Segers A. A. dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study. *Blood.* 2008; 112(6):2242–2247.

38. Agnelli G., Gallus A., Goldhaber S. Z., Haas S., Huisman M. V., Hull R. D., Kakkar A. K., Misselwitz F., Schellong S. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor Rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (oral direct factor Xa inhibitor BAY 59-7939 in patients with acute symptomatic deep-vein thrombosis) Study. *Circulation.* 2007; 116(2):180–187.

39. Graff J., von Hentig N., Misselwitz F., Kubitzka D., Becka M., Breddin H. K., Harder S. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on platelet-induced thrombin generation and prothrombinase activity. *J. Clin. Pharmacol.* 2007; 47(11):1398–1407. DOI: 10.1177/009127007302952.

40. Shoamanesh A., Hart R. G., Connolly S. J., Kasner S. E., Smith E. E., Martí-Fàbregas J., Liu Y. Y., Uchiyama S., Mikulik R., Veltkamp R., O'Donnell M. J., Ntaios G., Muir K. W., Field T. S., Santo G. C., Olavarria V., Mundl H., Lutsep H., Berkowitz S. D., Sharma M. Microbleeds and the Effect of Anticoagulation in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source: An Exploratory Analysis of the NAVIGATE ESUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2021; 78(1):11–20. DOI: 10.1001/jama.2020.3836. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2021 Jan 1; 78(1):120. PMID: 33074284; PMCID: PMC7573796.

41. Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J., Lopes R. D., Hylek E. M., Hanna M., Al-Khalidi H. R., Ansell J., Atar D., Avezum A., Bahit M. C., Diaz R., Easton J. D., Ezekowitz J. A., Flaker G., Garcia D., Geraldes M., Gersh B. J., Golitsyn S., Goto S., Hermosillo A. G., Hohnloser S. H., Horowitz J., Mohan P., Jansky P., Lewis B. S., Lopez-Sendon J. L., Pais P., Parkhomenko A., Verheugt F. W., Zhu J., Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(11):981–992. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039.

42. Сравнительная эффективность приема апиксабана и варфарина у больных с фибрилляцией предсердий: результаты рандомизированного клинического исследования ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). Доказательная кардиология (электронная версия). 2011; (4):4–10.

43. Шахматова О. О. Роль эдоксабана в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Атеротромбоз.* 2020; (2):28–43. DOI: 10.21518/2307-1109-2020-2-28-43.

44. Giugliano R. P., Ruff C. T., Braunwald E., Murphy S. A., Wiviott S. D., Halperin J. L., Waldo A. L., Ezekowitz M. D., Weitz J. I., Špinar J., Ruzyllo W., Ruda M., Koretsune Y., Betcher J., Shi M., Grip L. T., Patel S. P., Patel I., Hanyok J. J., Mercuri M., Antman E. M. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013; 369(22):2093–2104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907.

45. Weitz J. I., Connolly S. J., Patel I., Salazar D., Rohatagi S., Mendell J., Kastrissios H., Jin J., Kunitada S. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2010; 104(3):633–641. DOI: 10.1160/TH10-01-0066.

46. Rost N. S., Giugliano R. P., Ruff C. T., Murphy S., Crompton A., Mercuri M. et al. Efficacy and safety of edoxaban vs. warfarin in high-risk patients: the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Int J Stroke.* 2014;

9(3):38–39. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/279028563\\_Efficacy\\_and\\_safety\\_of\\_edoxaban\\_vs\\_warfarin\\_in\\_high-risk\\_patients\\_The\\_ENGAGE\\_AF-TIMI\\_48\\_trial](https://www.researchgate.net/publication/279028563_Efficacy_and_safety_of_edoxaban_vs_warfarin_in_high-risk_patients_The_ENGAGE_AF-TIMI_48_trial).

47. Зырянов С. К., Переверзев А. П. Эффективность и безопасность применения новых пероральных антикоагулянтов для профилактики инсульта и системных эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий. Российский кардиологический журнал. 2017; (6):158-163. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-158-163>.

48. January C. T., Wann L. S., Calkins H., Chen L. Y., Cigarroa J. E., Cleveland J. C. Jr, Ellinor P. T., Ezekowitz M. D., Field M. E., Furie K. L., Heidenreich P. A., Murray K. T., Shea J. B., Tracy C. M., Yan- cy C. W. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Manage- ment of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Col- laboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019 Jul 9;140(2):e125-e151. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665. Epub 2019 Jan 28. Erratum in: *Circulation*. 2019 Aug 6;140(6):e285. PMID: 30686041. Ruff C. T., Giugliano R. P., Braunwald E., Hoffman E. B., Deenadayalu N., Ezekow- itz M. D., Camm A. J., Weitz J. I., Lewis B. S., Parkhomenko A., Yamashita T., Antman E. M. Compar- ison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014; 383(9921):955-962. DOI: 10.1016/S0140- 6736(13)62343-0.

49. Cohen A. T., Hill N. R., Luo X., Masseria C., Abariga S. A., Ashaye A. O. A systematic review of network meta-analyses among patients with nonvalvular atrial fibrillation: a comparison of efficacy and safety following treatment with direct oral anticoagulants. *IntJCardiol*. 2018; 269:174-181. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.06.114.

50. Пресс-релиз фирмы «Байер», посвященный одобрению нового режима назначения ривароксабана: <https://media.bayer.com/baynews/baynews.nsf/id/Bayer-secures-approval-EU-Xarelto-rivaroxaban-patients-coronary-peripheral-artery-disease?OpenDocument&session-ID=1623695544>.

51. Megan Brooks, FDA Okays Rivaroxaban Plus Aspirin for Chronic CAD, PAD. *Medscape Med- ical News*, October 12, 2018 <https://www.medscape.com/viewarticle/903344>].

52. Anand S. S., Bosch J., Eikelboom J. W., Connolly S. J., Diaz R., Widimsky P., Aboyans V., Al- ings M., Kakkar A. K., Keltai K., Maggioni A. P., Lewis B. S., Störk S., Zhu J., Lopez-Jaramillo P., O'Donnell M., Commerford P. J., Vinereanu D., Pogosova N., Ryden L., Fox K. A. A., Bhatt D. L., Misselwitz F., Varigos J. D., Vanassche T., Avezum A. A., Chen E., Branch K., Leong D. P., Bangdiwala S. I., Hart R. G., Yusuf S. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lan- cet*. 2018; 391(10117):219-229. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1. PMID: 29132880.

53. Карпов Ю. А., Аверков О. В., Андреев Д. А., Васюк Ю. А., Комаров А. Л., Марцевич С. Ю., Панченко Е. П., Сапелкин С. В., Явелов И. С., Панов А. В. Казань: Галевич А. С., Хасанов Н. Р. Кемерово: Барбараш О. Л., Дупляков Д. В. Тюмень: Шалаев С. В. Значение результатов ис- следования COMPASS для клинической практики. Заключение совета экспертов от 22 ноября 2017 г. <https://www.aterotromboz.ru/jour/article/download/146/178>].

54. Канорский С. Г. Ишемическая болезнь сердца с высоким риском осложнений: как идентифицировать таких пациентов и выбирать тактику ведения? Рациональная фармакотера- пия в кардиологии 2020; 16(3):465-473. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-04.

55. Van Asch C. J., Luitse M. J., Rinkel G. J., van der Tweel I., Algra A., Klijn C. J. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010; 9(2):167-76. DOI: 10.1016/ S1474-422(09)70340-0.

56. Домашенко М. А. Геморрагический инсульт и оральные антикоагулянты: что делать? // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016; (8):161–70.

57. Фонякин А. В. Современные рекомендации и перспективы применения новых перо- ральных антикоагулянтов при неклапанной фибрилляции предсердий // *Неврология, ней- ропсихиатрия, психосоматика*. 2014; (4):19–25.

58. Kernan W. N., Ovbiagele B., Black H. R., Bravata D. M., Chimowitz M. I., Ezekowitz M. D., Fang M. C., Fisher M., Furie K. L., Heck D. V., Johnston S. C., Kasner S. E., Kittner S. J., Mitchell P. H., Rich M. W., Richardson D., Schwamm L. H., Wilson J. A. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45:2160–236. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0000000000000024>.

59. Broderick J. P., Adams H. P. Jr., Barsan W., Feinberg W., Feldmann E., Grotta J., Kase C., Krieger D., Mayberg M., Tilley B., Zabramski J. M., Zuccarello M. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 1999; 30(4):905–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.30.4.905>.

60. Flaherty M. L., Tao H., Haverbusch M., Sekar P., Kleindorfer D., Kissela B., Khatri P., Stettler B., Adeoye O., Moomaw C. J., Broderick J. P., Woo D. Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas. *Neurology*. 2008; 71:1084–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000326895.58992.27>.

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В КАРДИОЛОГИИ

### 3.1. Фибрилляция предсердий

**Фибрилляция предсердий (ФП)** – разновидность наджелудочковой тахикардии, характеризующаяся хаотической электрической активностью предсердий с частотой 350–700 в минуту, отсутствием зубца Р на электрокардиограмме (ЭКГ), наличием волн фибрилляции f и нерегулярным ритмом желудочков [1].

Для развития ФП необходим триггер, запускающий аритмию, и субстрат, который ее поддерживает (табл. 5) [1].

Таблица 5

#### Факторы риска фибрилляции предсердий и ассоциированные заболевания [2]

Факторы риска и ассоциированные заболевания	Потенциально обратимые факторы
Ожирение	Гипертиреоз
Артериальная гипертензия	Злоупотребление алкоголем
СД 2 типа	Электролитные нарушения
Нарушение толерантности к глюкозе	Сепсис
Курение	
Обструктивное апноэ сна	
ИБС	
Пороки сердца	
Сердечная недостаточность	
ХБП	

*Примечание:* ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; ХБП — хроническая болезнь почек.

В большинстве случаев субстратом для ФП является ремоделированный миокард предсердий. Ремоделирование предсердий характеризуется пролиферацией и дифференцировкой фибробластов в миофибробласты с формированием фиброза. Структурное ремоделирование предсердий приводит к электрической диссоциации между мышечными волокнами и неоднородностью проведения возбуждения по предсердиям. Этот электроанатомический субстрат вызывает появление множественных небольших очагов циркуляции возбуждения (re-entry), которые поддерживают аритмию [1].

Существует теория множества волн возбуждения, согласно которой ФП поддерживается в результате хаотичного проведения независимых мелких кругов возбуждения по сократительной мускулатуре предсердий. При этом, если число волновых фронтов не снижается до критического уровня, множественные мелкие волны активации обеспечивают сохранение аритмии. Таким образом, развивается феномен, когда «ФП поддерживает ФП» [1].



Важную роль в возникновении и поддержании пароксизмальной ФП играют легочные вены, впадающие в левое предсердие. Ткань легочных вен характеризуется более коротким рефрактерным периодом. Поэтому в некоторых случаях абляция участков легочных вен в месте впадения их в левое предсердие приводит к восстановлению синусового ритма, и ФП не возобновляется [1]. На рисунке 10 схематично изображено возникновение импульсов в сердце здорового человека и в сердце пациента с ФП.

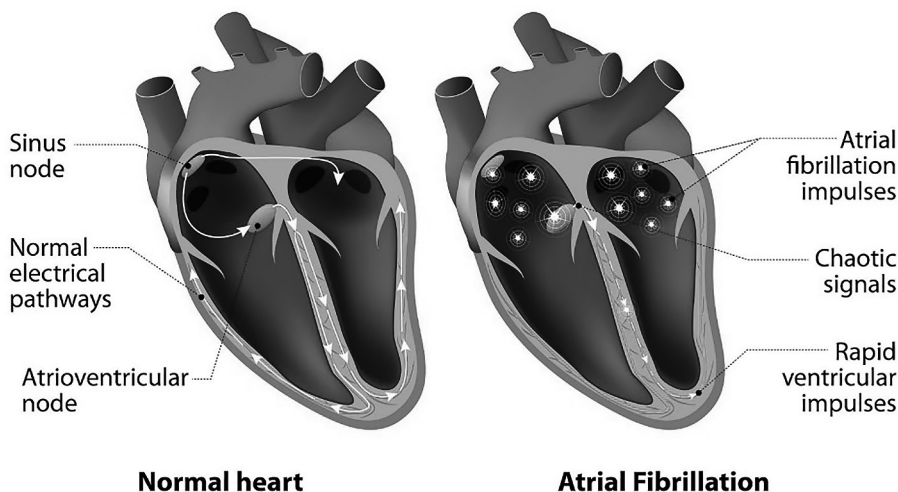


Рис. 10. Здоровое сердце и сердце при фибрилляции предсердий. Sinus node – синусовый узел; normal electric pathways – нормальные электрические пути; atrioventricular node – атриовентрикулярный узел; atrial fibrillation impulses – фибрилляция предсердий; chaotic signals – хаотические сигналы; rapid ventricular impulses – трепетание желудочков

В большинстве случаев определить точную этиологию ФП невозможно. Маркерами повышенного риска развития ФП являются:

- приобретенные или врожденные структурные патологии миокарда, перикарда, клапанного аппарата и/или магистральных сосудов;
- АГ;
- ИБС
- клинически выраженная СН II–IV функционального класса (ФК) по NYHA (возможно возникновение ФП на фоне уже существующей СН, так и возникновение и декомпенсация СН на фоне ФП);
- нарушение функции щитовидной железы (гипертиреоз);
- возраст (риск развития ФП повышается у лиц старше 40 лет);
- избыточная масса тела и ожирение (наблюдается у 25% пациентов с ФП);
- СД;
- синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [1].

Corban M. T. и соавт. отмечают существование сильной двунаправленной связи между эндотелиальной дисфункцией и ФП, указывая на сходные факторы риска между этими двумя состояниями (рис. 11) [3]. Таким образом, эндотелиальная дисфункция может играть важную роль в патогенезе ФП.

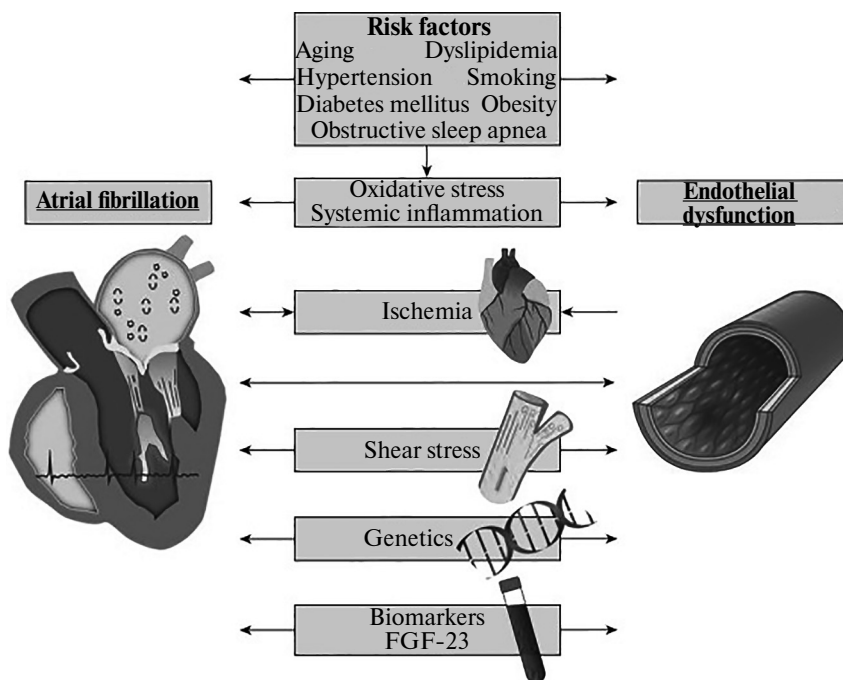


Рис. 11. Связь фибрилляции предсердий с эндотелиальной дисфункцией [3].

Risk factors – факторы риска; aging – пожилой возраст; hypertension – гипертония; diabetes mellitus – сахарный диабет; dyslipidemia – дислипидемия; smoking – курение; obesity – ожирение; obstructive sleep apnea – синдром обструктивного апноэ сна; oxidative stress – оксидативный стресс; systemic inflammation – системное воспаление; atrial fibrillation – фибрилляция предсердий; endothelial dysfunction – дисфункция эндотелия; ischemia – ишемия; shear stress – касательное напряжение; genetics – генетика; biomarkers (fibroblast growth factor 23) FGF-23 – биомаркеры фибробластного фактора роста 23

Согласно недавним исследованиям, существует прямая корреляционная связь между толщиной и объемом эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) и риском развития ФП. Возможные патофизиологические механизмы включают воспалительное влияние ЭЖТ на миокард предсердий [4, 5].

### Классификация ФП

С учетом течения и длительности аритмии выделяют 5 типов ФП (табл. 5.1).

Таблица 5.1

#### Типы фибрилляции предсердий по течению и длительности аритмии [1]

Тип ФП	Характеристика
Впервые диагностированная	ФП, не диагностированная ранее, независимо от продолжительности аритмии или тяжести связанных с ней симптомов.
Пароксизмальная	Самостоятельно купирующий тип ФП (в большинстве случаев в течение 48 часов). Некоторые пароксизмы ФП могут длиться до 7 суток. Эпизоды ФП, купированные кардиоверсией в течение 7 дней, следует относить к пароксизмальной форме ФП.

Окончание табл. 5.1

Тип ФП	Характеристика
Персистирующая	ФП, длящаяся более 7 дней, но не более 1 года, включая эпизоды, купированные электрической или медикаментозной кардиоверсией спустя 7 суток и более.
Длительно персистирующая	Длительный эпизод ФП более 1 года при условии выбора стратегии контроля ритма сердца.
Постоянная	ФП, когда совместно пациентом и врачом принята стратегия «контроля ЧСС» и решение не осуществлять попытки восстановления синусового ритма. В этом случае проведение интервенционных вмешательств, направленных на контроль ритма, не требуется. Однако если решение пересматривается в пользу стратегии контроля ритма, то аритмию следует классифицировать как длительно персистирующую ФП.

Выделяют клапанную и неклапанную ФП. Неклапанная ФП характеризуется отсутствием структурных поражений клапанов сердца [1].

Распространенность ФП в общей популяции составляет 1–2%. Распространенность ФП увеличивается с возрастом. У мужчин ФП развивается чаще, чем у женщин [1].

При ФП пациенты могут жаловаться на перебои в работе сердца, ощущение сердцебиения, сонливости, одышки, тяжести в груди, слабости, расстройства сна. В некоторых случаях ФП может протекать бессимптомно [6].

В настоящее время для оценки выраженности симптомов ФП и ее влияния на повседневную деятельность рекомендуется использование модифицированной шкалы EHRA (табл. 6).

Таблица 6

### Модифицируемая шкала Европейской ассоциации ритма сердца EHRA [1]

Класс EHRA	Проявления	Описание
I	Симптомов нет	ФП не вызывает симптомов.
IIa	Легкие симптомы	Нормальная повседневная деятельность не нарушается от симптомов, связанных с ФП.
IIb	Средневыраженная симптоматика	Ощущения, связанные с ФП, беспокоят пациента, но нормальная повседневная деятельность не нарушается.
III	Выраженная симптоматика	Нормальная повседневная активность нарушается из-за симптомов, вызванных ФП.
IV	Инвалидизирующие симптомы	Нормальная повседневная активность невозможна.

Для оценки риска ИИ у пациентов с ФП используют шкалу CHAS2-DS2-VASc (шкала оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий) (табл. 7), а для оценки риска кровотечений — шкалу HAS-BLED (шкала оценки риска кровотечений при мерцательной аритмии) (табл. 8).

Таблица 7

### Шкала CHAS2-DS2-VASc [1]

Факторы риска	Баллы
C — хроническая сердечная недостаточность / дисфункция ЛЖ	1

Факторы риска	Баллы
H — артериальная гипертония	1
A — возраст $\geq 75$ лет	2
D — диабет	1
S — ишемический инсульт/ТИА/системные эмболии в анамнезе	2
VASc — сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий нижних конечностей, атеросклеротическая бляшка в аорте)	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1

Примечание: ЛЖ — левый желудочек, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Таблица 8

### Шкала HAS-BLED [1]

Буква	Клиническая характеристика	Число баллов
H	Артериальная гипертония (САД $> 160$ мм рт. ст.).	1
A	Нарушение функции печени (цирроз печени, общий билирубин в 2 и более раз выше ВГН, АЛТ, АСТ или ЩФ в 3 раза выше ВГН) или почек (диализ, трансплантация почки, креатинин сыворотки $\geq 200$ мкмоль/л) — по 1 баллу.	1 или 2
S	Ишемический инсульт в анамнезе.	1
B	Кровотечение в анамнезе или предрасположенность к кровотечению (геморрагический диатез, анемия).	1
L	Лабильное МНО (менее 60% МНО в пределах целевого диапазона).	1
E	Возраст $> 65$ лет.	1
D	Прием лекарств (антитромбоцитарные, НПВС) или злоупотребление алкоголем (по 1 баллу).	1 или 2
	Максимум	9

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВГН — верхняя граница нормы, МНО — международное нормализованное отношение, НПВС — нестероидное противовоспалительное средство, САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 9

### Применение ПОАК для профилактики инсульта и артериальных тромбоземболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [7]

Критерий	Апиксабан	Дабигатрана этексилат	Ривароксабан
Пациенты с нормальной функцией почек	5 мг 2 раза в сутки.	110 мг 2 раза в сутки или 150 мг 2 раза в сутки.	20 мг 1 раз в сутки.
Особые ситуации	2,5 мг 2 раза в сутки При сочетании 2 из 3 признаков: возраст пациента 80 лет и более;	При КК $< 30$ прием дабигатрана этексилата противопоказан.	При КК 30–49 — 15 мг 1 раз в сутки.

Критерий	Апиксабан	Дабигатрана этексилат	Ривароксабан
Особые ситуации	масса тела $\leq 60$ кг; креатинин плазмы крови $\geq 133$ мкмоль/л.  При КК $< 25$ апиксабан противопоказан.		При КК $< 30$ ривароксабан противопоказан .

*Примечание:* КК — клиренс креатинина.

### **Дабигатрана этексилат**

В исследовании Eccleston D. S. и соавт. (2021), включавшем 2725 пациентов с клапанной ФП, прошедших ЧКВ, установлено, что риск кровотечения был ниже на двойной терапии дабигатрана этексилатом 110 мг и 150 мг по сравнению с тройной терапией варфарином, а риск тромбоэмболических событий был сопоставим с тройной терапией варфарином независимо от пола пациента [10].

В ходе одноцентрового проспективного исследования, проведенного Новиковой Н. А. и соавт. (2021), включающего 133 пациента с клапанной ФП со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 90$  мл/мин/1,73 на терапии дабигатрана этексилатом, было установлено, что у 49,6% пациентов за 5 лет наблюдения СКФ снизилась в среднем на 3,32 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год, но это не превышает показателей, характерных для пациентов с сердечно-сосудистыми событиями и ХБП [11].

### **Апиксабан**

Многоцентровое проспективное наблюдательное когортное исследование Габитовой М. А. и соавт., включавшее 102 пациентов в возрасте 75 лет и старше с клапанной ФП, проводилось с целью установления безопасности применения ПОАК у пациентов пожилого возраста. Пациенты были разделены на 3 группы: первая группа получала дабигатрана этексилат в дозе 110 мг 2 раза в день, вторая — апиксабан в дозе 2,5–5 мг 2 раза в день, а третья — ривароксабан в дозе 15–20 мг 1 раз в день. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 18 мес. В ходе исследования было установлено, что у пациентов пожилого возраста все ПОАК (дабигатрана этексилат в сниженной дозе, ривароксабан и апиксабан — в полной или сниженной дозе) продемонстрировали хороший профиль безопасности, не приводя к развитию больших кровотечений. В группе пациентов, принимавших апиксабан, кровотечений зарегистрировано не было. В двух других группах были зарегистрированы нетяжелые кровотечения, из которых в группе дабигатрана этексилата — 10 случаев, в группе ривароксабана — 9 случаев. Чаше всего отмечалась гематурия, обширные подкожные гематомы и интенсивные носовые кровотечения [8].

В исследовании Stanifer J. W. и соавт. (2020), оценивающим безопасность применения ПОАК у пациентов с ФП и прогрессирующей ХБП, установлено, что среди пациентов с ФП и уровнем клиренса креатинина от 25 до 30 мл/мин апиксабан вызывал менее выраженные кровотечения, чем варфарин [9].

### **Ривароксабан**

В открытом рандомизированном контролируемом многоцентровом клиническом исследовании PIONEER AF-PCI (2015) изучалась безопасность применения

комбинаций антиагрегантов с ривароксабаном и антиагрегантов с варфарином у пациентов с ФП и ИБС, перенесших стентирование коронарных артерий. Всего в исследование было включено 2124 пациента, которые были разделены на 3 группы по режимам терапии: первая группа получала ривароксабан в дозе 15 мг 1 раз в день и ингибитор P2Y<sub>12</sub>, вторая группа — ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день и стандартную двойную антиагрегантную терапию, а третья группа — варфарин и стандартную двойную антиагрегантную терапию. Показатели смертности от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда или инсульта были практически одинаковыми в трех группах (незначимые различия). В ходе исследования было установлено, что у участников с ФП, перенесших ЧКВ с установкой стентов, введение либо низких доз ривароксабана плюс ингибитор P2Y<sub>12</sub> в течение 12 месяцев, либо очень низких доз ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день) в комбинации с двойной антиагрегантной терапией в течение 1, 6 или 12 месяцев было связано с более низкой частотой клинически значимых кровотечений по сравнению со стандартной терапией варфарином в сочетании с двойной антиагрегантной терапией. То есть более безопасными были схемы применения антиагрегантов с ривароксабаном, а не с варфарином [12].

Согласно мета-анализу Li W. J. и соавт. (2021), включавшему 441 450 азиатских пациентов с неклапанной ФП, дабигатрана этексилат, ривароксабан и апиксабан превосходили варфарин по эффективности и безопасности [13].

### 3.2. Стабильная ишемическая болезнь сердца

**Ишемическая болезнь сердца (ИБС)** — поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям.

Понятие «ИБС» включает в себя острые преходящие (нестабильные) и хронические (стабильные) состояния. [14].

Согласно популяционным исследованиям, распространенность ИБС составляет у женщин: от 5–7% в возрасте 45–64 лет до 10–12% в возрасте 65–84 года, у мужчин: от 4–7% в возрасте 45–64 лет до 12–14% в возрасте 65–84 года [7].

Сердечно-сосудистая смертность амбулаторных пациентов с ИБС является высокой: за пять лет она достигает 8%, несмотря на проводимую терапию [15].

Классификация стабильной ИБС:

1. стабильная стенокардия напряжения (I–IV ФК);
2. спонтанная стенокардия (вазоспастическая, вариантная, стенокардия Принцметала);
3. постинфарктный кардиосклероз;
4. сердечная недостаточность (с указанием формы и стадии);
5. безболевая ишемия миокарда (ББИМ) [7].

Главной органической причиной ИБС является атеросклероз коронарных артерий (КА), а главными функциональными причинами ИБС является спазм КА или внутрисосудистый тромбоз.

В большинстве случаев (~95%) основными причинами развития ИБС являются анатомический атеросклеротический и/или функциональный стеноз эпикардиальных сосудов и микрососудистая дисфункция. К редким причинам ИБС

(менее 5% случаев) относятся врожденные аномалии отхождения КА, синдромы Марфана, синдром Элерса-Данло с расслоением корня аорты, болезнь Кавасаки и синдром Гурлер, сифилитический мезоартрит, инфекционный эндокардит, коронарные васкулиты при системных заболеваниях соединительной ткани, передозировка сосудосуживающих препаратов и некоторых наркотических средств, диффузное стенозирование КА в пересаженном сердце и ряд других состояний [14].

Таблица 10

### Факторы риска развития ишемической болезни сердца [7]

Модифицируемые факторы риска ИБС	Немодифицируемые факторы риска ИБС
Дислиппротеинемия	Мужской пол
Артериальная гипертензия	Возраст
Сахарный диабет	Отягощенный семейный анамнез по ССЗ (подтвержденный диагноз инфаркта миокарда или ишемического инсульта у родственников первой линии: у женщин — до 65 лет, у мужчин — до 55 лет)
Курение	
Гиподинамия	
Ожирение	
Тревога, стресс	

*Примечание:* ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Социальные факторы риска, предрасполагающие к массовому распространению ИБС в развивающихся странах:

- урбанизация;
- индустриализация;
- несбалансированное питание;
- низкий уровень развития экономики страны.

Немодифицированные и модифицированные факторы риска приводят к запуску атеросклероза коронарных, брахиоцефальных, мозговых, почечных артерий и артерий нижних конечностей. В разных артериях скорость протекания атеросклероза разная. Атеросклеротические бляшки в КА приводят к сужению сосудов, развитию эпизодов ишемии миокарда на высоте физических и эмоциональных нагрузок. Ишемия миокарда возникает из-за несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой по КА. Клинически эти эпизоды ишемии проявляются ангинозными приступами. С годами атеросклероз прогрессирует. При сужении просвета КА на 70% и более развивается тяжелая стенокардия, требующая хирургического лечения (стентирования КА или аорто-коронарного шунтирования). При повреждении атеросклеротической бляшки развивается тромбоз КА, клинически проявляющийся ОКС [7].

Ключевую роль в реализации атеротромбоза играют тромбин, ключевой фактор коагуляции, превращающий растворимый фибриноген в фибрин, и Ха фактор, непосредственный активатор тромбина. Повышенная концентрация тромбина, в основном обусловленная чрезмерным действием Ха фактора, способствует прогрессированию сосудистого воспаления, атероматоза, а не только образова-

нию тромбов (рис. 12) [15]. Поэтому рациональным подходом в лечении ИБС является применение ЛС, ингибирующих тромбин или Ха фактор свертывания крови для предотвращения прогрессирования атеротромбоза.

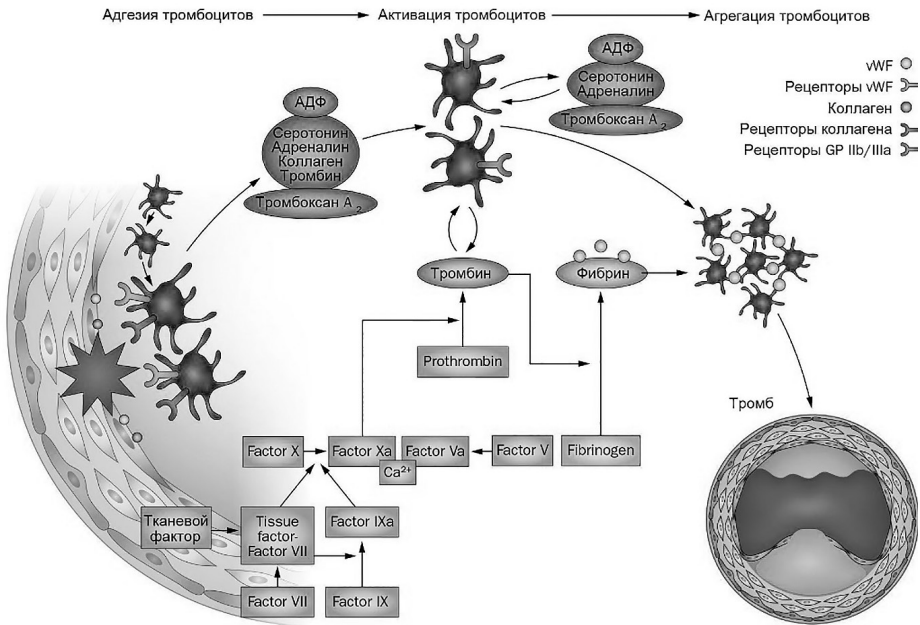


Рис. 12. Механизм образования тромба. Prothrombin – протромбин; fibrinogen – фибриноген; tissue factor – тканевой фактор

У пациентов с ИБС возникают приступообразные давящие сжимающие боли за грудиной при физической или эмоциональной нагрузке, иррадирующие в левое плечо, левую руку, лопатку, шею, длящиеся от 5 до 20 минут, купирующиеся в покое или после приема нитроглицерина. Эквивалентами стенокардии могут быть одышка, эпизоды слабости, дискомфорт в эпигастрии [7].

### Ривароксабан

При стабильной ИБС для профилактики сердечной смерти и острого инфаркта миокарда из ПОАК используется только ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки [7].

По российским клиническим рекомендациям 2020 г. у пациентов со стабильной ИБС, высоким риском тромботических осложнений и невысоким риском кровотечений нужно рассмотреть возможность длительного использования АСК в дозе 75–100 мг в сочетании с дозой ривароксабана — 2,5 мг 2 раза в сутки для профилактики развития атеротромботических сердечно-сосудистых событий. Применение ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день по сравнению с плацебо уменьшает совокупность таких событий, как инфаркт миокарда, ИИ и смерть от сердечно-сосудистых причин, у стабилизированных пациентов с ИБС при одновременном небольшом увеличении риска преимущественно нежизнеугрожающих кровотечений [14].



В исследовании ATLAS ACS 2 — TIMI 51 (2012) было установлено, что добавление 2,5 мг ривароксабана два раза в день к стандартной терапии пациентам с недавно перенесенным ОКС обеспечивает более благоприятный баланс эффективности и безопасности. Эффективность оценивалась по снижению общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых причин, частоте развития инфаркта миокарда и риска тромбоза стентов, а безопасность — по риску кровотечений. Доза ривароксабана 5 мг два раза в день была также эффективна, но дала больший процент кровотечений, чем доза 2,5 мг два раза в день [16].

Исследование COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies Trial, 2017) проводилось с целью оценки эффективности и безопасности ривароксабана в низких дозах (2,5 мг 2 раза/сут) в сочетании с аспирином или только ривароксабана (5 мг 2 раза/сут) по сравнению с АСК в снижении риска возникновения ИИ, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти при стабильных формах ИБС и/или заболеваний периферических артерий. В исследовании приняло участие 27 395 пациентов (средний возраст 68,2 лет). Наблюдение за пациентами продолжалось в среднем 23 мес. В ходе исследования было установлено, что смерть от ССЗ, ИИ и инфаркт миокарда наблюдались достоверно реже в группе пациентов, принимавших ривароксабан и АСК, чем в группе лечившихся только АСК, что подтверждает эффективность применения ривароксабана в дополнении к стандартной терапии ИБС. Не выявлено различий между группами в частоте фатальных, симптомных или внутричерепных кровотечений или кровотечений в жизненно важный орган [17].

На основании результатов многочисленных исследований во многих странах, в том числе и в России, официально одобрено новое показание к применению ривароксабана — профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после ОКС, протекавшего с повышением уровня кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с АСК или АСК в сочетании с клопидогрелом (или тиклопидином) [15].

### 3.3. Острый коронарный синдром

**Острый коронарный синдром (ОКС)** — термин, обозначающий наличие у пациента любых симптомов и признаков, позволяющих заподозрить острый инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию [18].

**Нестабильная стенокардия** — затяжной ангинозный приступ более 20 мин, впервые возникшая стенокардия или прогрессирующая стенокардия при отсутствии диагностически значимого повышения уровня кардиоспецифических ферментов [7].

**Острый инфаркт миокарда (ОИМ)** — некроз миокарда вследствие острого несоответствия потребности миокарда в кислороде и его доставке, подтвержденный характерной динамикой уровня биомаркеров в крови [18].

ОКС является «рабочим» диагнозом и ставится в первые сутки от момента возникновения затяжного ангинозного приступа. К наиболее достоверным кардиоспецифическим маркерам, позволяющим подтвердить наличие некроза миокарда, относятся тропонины I и T, МВ-фракция креатинфосфокиназы.

Но уровень этих маркеров начинает повышаться только через 3–6 часов от начала некроза сердечной мышцы, поэтому сразу при поступлении пациента с затяжным ангинозным приступом выставить инфаркт миокарда в большинстве случаев не представляется возможным, поэтому и возникла необходимость введения рабочего диагноза. Исключением является наличие на ЭКГ патологических зубцов Q или выявление зон гипокинезии или акинезии на эхокардиографии (ЭхоКГ). В этих случаях можно выставить диагноз острый инфаркт миокарда [18].

Классификация ОКС:

- 1) ОКС с подъемом сегмента ST;
- 2) ОКС без подъема сегмента ST (рис. 13).

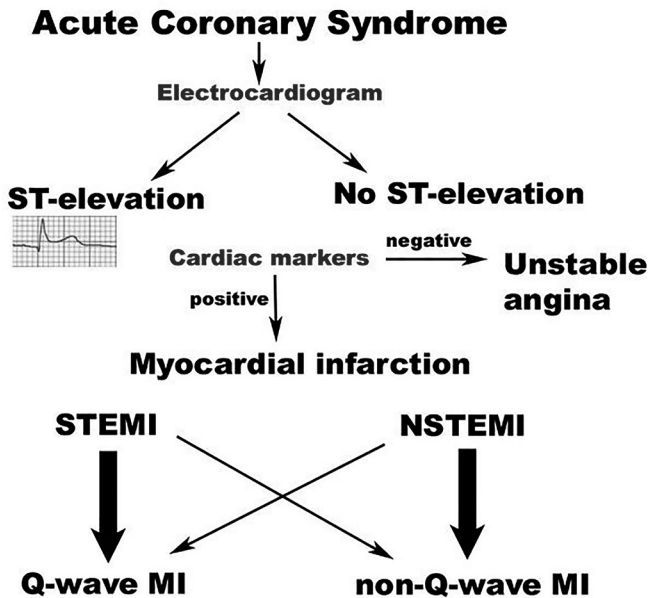


Рис. 13. Виды острого коронарного синдрома и острого инфаркта миокарда.

Acute coronary syndrome – острый коронарный синдром; electrocardiogram – электрокардиограмма; ST-elevation – подъем сегмента ST; no ST-elevation – отсутствие подъема сегмента ST; cardiac markers – сердечные маркеры; negative – отрицательные; unstable angina – нестабильная стенокардия; positive – положительные; myocardial infarction – инфаркт миокарда; STEMI (ST-elevated myocardial infarction) – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; NSTEMI (non-S–T elevation myocardial infarction) – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; Q-wave MI (Q-wave myocardial infarction) – инфаркт миокарда с зубцом Q; non-Q-wave MI (non Q-wave myocardial infarction) – Q-необразующий инфаркт миокарда

В основе патогенеза ОКС лежит развитие пристеночного или окклюзирующего атеротромбоза КА в области повреждения нестабильной атеросклеротической бляшки. Это приводит к частичному или полному прекращению кровообращения того участка миокарда, который кровоснабжался пораженной КА. Длительное нарушение кровоснабжения приводит к гибели кардиомиоцитов, выходу из разрушенных клеток кардиоспецифических ферментов, ко-

торые попадают в кровоток. На месте погибших кардиомиоцитов формируется рубец [7].

Пациент с ОКС жалуется на жгучие боли за грудиной, возникающие при физической нагрузке, иррадиирующие в левое плечо, левую руку, лопатку, шею, длящиеся более 20 минут, не купирующиеся нитроглицерином. Любой затяжной ангинозный приступ может перейти в ОКС и закончиться некрозом миокарда. При ОКС боли за грудиной часто сопровождаются слабостью, одышкой, холодным потом [7].

Существуют разные клинические варианты острого инфаркта миокарда (с клиникой острого живота, с неврологической симптоматикой) [7].

Современная тактика лечения ОКС заключается в восстановлении проходимости КА в зоне ее тромботической закупорки за счет использования тромболитических ЛС или чрезкожных коронарных вмешательств, в том числе стентирования КА. В дальнейшем важной задачей является предотвращение повторных ОКС и тромбоза стента [15]. Согласно российским клиническим рекомендациям (2020), у пациентов с ОКС с подъемом ST (ОКСпST) в начале лечения необходимо использовать тройную антитромботическую терапию, включающую комбинацию АСК, ингибитора P2Y<sub>12</sub>-рецептора тромбоцитов (клопидогрел или тикагрелор) и антикоагулянта с последующим переходом на сочетание АСК с ингибитором P2Y<sub>12</sub>-рецептора тромбоцитов или на сочетание апиксабана, дабигатрана этексилата, ривароксабана или непрямых антикоагулянтов (АВК) с одним или двумя антиагрегантами. Показания к длительному применению антикоагулянтов у пациентов после ОКС — ФП в сочетании с умеренным/тяжелым митральным стенозом; механические протезы клапанов сердца; неклапанная ФП с суммой баллов по шкале CHA<sub>2</sub>-DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  у мужчин или  $\geq 3$  у женщин; ТГВ/ТЭЛА, требующие лечения антикоагулянтами; тромб в ЛЖ. Но использовать ПОАК можно только в случае неклапанной ФП, в остальных ситуациях — варфарин [18].

Согласно мета-анализу Potpara T. S. (2020), объединившему такие крупные исследования, как PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI и AUGUSTUS, установлено, что с точки зрения эффективности и безопасности для большинства пациентов с ФП, перенесших ОКС или ЧКВ предпочтительно использовать следующие дозы ПОАК: апиксабан 5 мг, дабигатрана этексилат 150 мг и ривароксабан — 15 мг в сутки [19].

### **Ривароксабан**

В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании ATLAS ACS 2 — TIMI 51 (2019), включавшем 12 626 пациентов с ОКС сравнивались разные режимы терапии: стандартная антиагрегантная терапия плюс ривароксабан в дозе 2,5 мг два раза в сутки, стандартная антиагрегантная терапия плюс ривароксабан в дозе 5 мг два раза в сутки и стандартная антиагрегантная терапия в плане эффективности и безопасности. Было установлено, что наиболее оптимальным режимом терапии для пациентов с ОКС является комбинация стандартной антиагрегантной терапии с ривароксабаном в дозе 2,5 мг два раза в сутки. Это

режим терапии не повышал риск тяжелых кровотечений, но при этом уменьшал вероятность тромбоза [20].

Интересные результаты были получены Daaboul Y. и соавт. при анализе исследования ATLAS ACS 2 — TIMI 51: ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки ассоциировался со значительным снижением частоты ИИ или ИИ со смертельным исходом (52,6% против 17,1%,  $p = 0,001$ ). Несмотря на то, что численно было больше ИИ в группе ривароксабана 2,5 мг два раза в сутки, чем в группе плацебо (41 против 38), в группе ривароксабана 2,5 мг два раза в день было значительно меньше ИИ со смертельным исходом или инвалидностью [21].

Как ранее было известно, тромбин связан с апоптозом нервных клеток, воспалительными реакциями, окислительным стрессом, сосудистыми нарушениями и нейродегенерацией [22]. Ингибирование фактора Ха подавляет образование тромбина и, следовательно, может снизить склонность к апоптозу нейронов, уменьшить окислительный стресс.

Таким образом, ПОАК играют очень важную роль в лечении пациентов с ФП, с ИБС. Не все проблемы применения ПОАК решены — риск кровотечений при приеме ПОАК всё равно сохраняется, не для всех ПОАК разработаны антителы, разная восприимчивость пациентов к ПОАК. Поэтому стратегия персонализированного подхода к каждому пациенту с учетом молекулярно-генетических факторов является стратегией будущего.

## Список литературы

1. Clinical guidelines. Atrial fibrillation and atrial flutter / Russian society of cardiology. — 2020. — Text: electronic [Клинические рекомендации. Фибрилляция и трепетание предсердий / Российское кардиологическое общество. — 2020. — Текст: электронный] — URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_FP\\_TP.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf) (access date: 18.06.2021).
2. Verma K. P., Wong M. Atrial fibrillation. Aust J Gen Pract. 2019;48(10):694-699. DOI: 10.31128/AJGP-12-18-4787.
3. Corban M. T., Toya T., Ahmad A., et al. Atrial fibrillation and endothelial dysfunction: A Potential Link? Mayo Clin Proc. 2021 Jun;96(6):1609-1621. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.11.005.
4. Wong C. X., Sullivan T., Sun M. T., et al. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation atrial fibrillation: A Meta-analysis of 626 603 Individuals in 51 Studies. JACC: clinical electrophysiology. 2015;3: 139–152.
5. Golukhova E. Z., Gromova O. I., Bulaeva N. I., etc. Epicardial fat and atrial fibrillation: the role of profibrogenic mediators. Cardiology. 2018;58:58–64 [Голухова Е. З., Громова О. И., Булаева Н. И. и др. Эпикардальный жир и фибрилляция предсердий: роль профиброгенных медиаторов. Кардиология. 2018; 58:58–64].
6. Steg P. G., Alam S., Chiang C. E., et al. Realise AF investigators. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the Realise AF cross-sectional international registry. Heart. 2012; 98:195–201.
7. Cardiology. National leadership. Short edition / edited by E. V. Shlyakhto — 2nd ed., reprint, and supplement-M.: GEOTAR-Media, 2020. — 816p. [Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е. В. Шляхто. — 2-е изд., перераб., и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 816 с.]
8. Gabitova M. A., Krupenin P. M., Sokolova A. A. [et al.] Evaluation of the safety of the use of direct oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. Rational pharmacotherapy in car-

diology 2019; 15(6):802-805 [Габитова М. А., Крупенин П. М., Соколова А. А. [и соавт.] Оценка безопасности применения прямых оральных антикоагулянтов у пациентов старческого возраста с фибрилляцией предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2019; 15(6):802-805] DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-6-802-805

9. *Stanifer J. W., Pokorney S. D., Chertow G. M., et al.* Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2020; 141(17):1384-1392. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044059.

10. *Eccleston D. S., Kim J. M., ten Berg J. M., et al.* The effect of sex on the efficacy and safety of dual antithrombotic therapy with dabigatran versus triple therapy with warfarin after PCI in patients with atrial fibrillation (a RE-DUAL PCI subgroup analysis and comparison to other dual antithrombotic therapy trials) *Clinical Cardiology*. 2021. DOI: 10.1002/clc.23649.

11. *Novikova N. A., Salpagarova Z. K., Chashkina M. I., [et al.]* Dynamics of renal function in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation receiving dabigatran. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021; 17(2): 186-192 [Новикова Н. А., Салпагарова З. К., Чашкина М. И., [и соавт.] Динамика функции почек у пациентов с хронической болезнью почек и фибрилляцией предсердий, получающих дабигатран. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021; 17(2):186-192]. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-04-04.

12. *Gibson C. M., Mehran R., Bode C., et al.* Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(25):2423-2434. DOI: 10.1056/NEJMoa1611594].

13. *Li W. J., Archontakis-Barakakis P., Palaodimos L., Kalaitzoglou D., et al.* Dabigatran, rivaroxaban, and apixaban are superior to warfarin in Asian patients with non-valvular atrial fibrillation: An updated meta-analysis. *World Journal of Cardiology*. 2021; 13(4):82-94. DOI: 10.4330/wjc.v13.i4.82.

14. Clinical guidelines. Stable coronary heart disease / Russian Society of Cardiology. — 2020. — Text: electronic [Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца / Российское кардиологическое общество. — 2020. — Текст: электронный] — URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_IBS.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf) (access date: 17.07.2021).

15. *Hirmanov V. N.* The effect of factor xa inhibition by rivaroxaban on the progression, risk of complications and mortality in CHD. *Russian journal of cardiology* 2018, 3 (155): 65-70 [Хирманов В. Н. Влияние ингибирования Ха фактора с помощью ривароксабана на прогрессирование, риск осложнений и смертность при ИБС. Российский кардиологический журнал 2018, 3 (155): 65–70]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-3-65-70.

16. *Mega J. L., Braunwald E., Wiviott S. D., et al.* Comparison of the efficacy and safety of two rivaroxaban doses in acute coronary syndrome (from ATLAS ACS 2-TIMI 51). *Am J Cardiol*. 2013; 112: 472-78. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.04.011].

17. *Bosch J., Eikelboom J. W., Connolly S. J., et al.* Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Can J. Cardiol*. 2017; 33: 1027-35. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.06.001.

18. Clinical guidelines. Acute myocardial infarction with ST elevation of the electrocardiogram / Russian cardiological society. — 2020. — Text: electronic [Клинические рекомендации. Острый инфаркт миокарда с подъемом ST электрокардиограммы / Российское кардиологическое общество. — 2020. — Текст: электронный] — URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_OKS\\_sST.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST.pdf) (access date: 21.07.2021].

19. *Potpara T. S., Mujovic N., Proietti M., et al.* Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace*. 2020; 22(1):33–46. DOI: 10.1093/europace/euz259.

20. *Korjian S., Braunwald E., Daaboul Y., et al.* Safety and efficacy of rivaroxaban for the secondary prevention following acute coronary syndromes among biomarker-positive patients: Insights from the ATLAS ACS 2-TIMI 51 trial. *Eur Heart J. Acute Cardiovasc Care*. 2019 Mar;8(2):186-193. DOI: 10.1177/2048872617745003.

21. *Daaboul Y., Korjian S., Plotnikov A. N., et al.* Rivaroxaban and Post-Stroke Neurological Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J. Am Coll Cardiol.* 2018; 71(9):1048-1049. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.045.

22. *Chen B., Cheng Q., Yang K., Lyden P. D.* Thrombin mediates severe neurovascular injury during ischemia. *Stroke* 2010; 41: 2348–52.

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ

---

### 4.1. Тромбоз глубоких вен

**Тромбоз глубоких вен (ТГВ)** – это процесс свертывания крови в глубокой вене конечности (обычно это область голени или бедра) или таза, возникающий в ряде условий, ухудшающих отток крови по венам, приводящих к повреждению или дисфункции эндотелия, либо вызывающих гиперкоагуляцию.

#### Эпидемиология

ТГВ является основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире с ежегодной заболеваемостью, оцениваемой в 1–3 случая на 1000 человек. Эта частота увеличивается с возрастом с 0,1:1000 человек в подростковом возрасте до 8:1000 человек в возрасте 80 лет и старше [1].

Среди пролеченных пациентов у около 20–50% наблюдается посттромботический синдром (ПТС) после ТГВ, а у 3% — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия после ТЭЛА. Через 3–6 месяцев антикоагулянтной терапии ТГВ рецидивирует у 40% пациентов в течение 10 лет [2].

Факторы риска ТГВ (табл 11) [1, 3]:

- выраженные:
  - переломы;
  - эндопротезирование суставов;
  - серьезная травма;
  - оперативное вмешательство;
  - травмы спинного мозга;
  - ТГВ в анамнезе;
- умеренной выраженности:
  - химиотерапия;
  - сердечная недостаточность;
  - дыхательная недостаточность;
  - прием оральных контрацептивных ЛС, содержащих эстроген-прогестаген;
  - прием ЛС заместительной гормональной терапии в постменопаузе;
  - генетические тромбофилии (дефицит протеина C, S, генетические полиморфизмы фактора V [фактор V Лейдена] и фактора II [мутация G20210A]);
  - беременность и послеродовой период;
  - ИИ в анамнезе,
  - рак;
- менее выраженные:
  - постельный режим > 3 дней;
  - возраст (старше 60 лет);

- ожирение (индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м<sup>2</sup>);
- беременность;
- дородовой период;
- варикозное расширение вен;
- длительные путешествия.

Таблица 11

**Основные факторы риска тромбоза глубоких вен [3]**

<b>Постоянный главный пусковой фактор</b>	
Рак	Активный или пролеченный рак; миелопролиферативный синдром
Биологическая тромбофилия	Антифосфолипидный синдром, дефицит антитромбина
<b>Переходный основной фактор срабатывания</b>	
Недавняя операция	В ортопедии (перелом шейки бедра) В нейрохирургии В абдоминальной хирургии В онкохирургии
Травма	Переломы нижних конечностей < 3 месяцев Длительная иммобилизация (гипс, шина)
Иммобилизация	≥ 3 дней (инсульт, острая сердечная недостаточность, острая респираторная декомпенсация, сепсис)

Клиническая картина:

- спонтанная боль или боль при пальпации присутствует в 60% случаев;
- боль с локализацией в глубоких венах;
- скованность икроножных мышц;
- отечность голени или всей ноги;
- гиперемия кожи голеней, эритематозные высыпания;
- лихорадка;
- поверхностные (неварикозные) коллатеральные вены;
- симптом Хоманса — дискомфорт в икроножной мышце при пассивном тыльном сгибании стопы (определяется у менее одной трети пациентов с подтвержденным ТГВ, также присутствует у 50% пациентов без ТГВ и может представлять риск тромбоэмболии) [1].

Осмотр конечностей пациента необходимо проводить по симметричным зонам, сравнивая их друг с другом.

Выделяют такую клиническую форму ТГВ, как синий флебит или *flegmatia caerulea*, которая характеризуется венозной ишемией вследствие полной обструкции венозного тока крови. В данном случае требуется неотложное хирургическое лечение.

**Диагностика**

**Лабораторная диагностика**

*Анализ крови на Д-димер*

Д-димеры (DD) являются биологическими маркерами фибринолиза, который происходит при ТГВ. Они имеют отрицательную прогностическую ценность более 98% в случае проксимального ТГВ.



Таким образом, уровень DD ниже определенного порога (500 нг/мл по методике Elisa) исключает недавний острый эпизод ВТЭ в отсутствие лечения антикоагулянтами, если клиническая вероятность низкая или средняя. Помимо ВТЭ, DD могут увеличиваться в пожилом возрасте, при диссеминированном внутрисосудистом свертывании, раке, инфекции/воспалении, гематоме, во время беременности и в послеоперационном периоде [4]. У пациентов старше 50 лет проводят корректировку результатов на возраст, которая может дополнительно уменьшить ложноположительные результаты (возраст пациента \* 10 нг/л (единицы эквивалента фибриногена)) [3].

#### *Генетическое тестирование*

Тестирование на наследственную тромбофилию может выявить предрасположенность к развитию ТГВ. Наиболее распространенные тромбофилии (фактор V Лейдена и мутации гена протромбина) не являются надежными предикторами рецидивов ТГВ. Обследование на тромбофилию может быть рассмотрено у пациентов с неспровоцированным ТГВ в возрасте младше 50 лет или у пациентов с отягощенным семейным анамнезом по ТГВ или рецидивирующими венозными или артериальными тромбозами. Тестирование на тромбофилию не следует проводить пациентам с ТГВ, спровоцированным хирургическим вмешательством или серьезной травмой (уровень доказательности B), потому что риск рецидива ТГВ низкий [2].

#### *Инструментальная диагностика*

*Ультразвуковое исследование (УЗИ) вен нижних конечностей* — золотой стандарт диагностики ТГВ. Этот метод позволяет исследовать полую вену и дистальные вены голени. Он имеет чувствительность и специфичность, близкую к 100% при ТГВ проксимально. Ее эффективность хуже на куральном уровне для диагностики дистального ТГВ. Признаки, подтверждающие ТГВ, подразделяют на прямые и косвенные:

##### *Прямые признаки:*

- несжимаемость тромбированной вены;
- гипеохогенный эндолюминальный тромб (при недавнем ТГВ);
- отсутствие венозного кровотока, увеличение диаметра вен в острой фазе ТГВ;
- утолщение венозной стенки.

##### *Косвенные признаки:*

- потеря модуляции дыхательного потока;
- отсутствие каких-либо изменений венозного калибра во время маневра Вальсальвы;
- небольшое увеличение венозного кровотока после сжатия мышц голени;
- усиление кровотока в поверхностных венах;
- наличие глубоких коллатералей.

Однако несжимаемость вены остается одним из основных диагностических критериев ТГВ [3].

### Дифференциальная диагностика [2]:

- целлюлит;
- лимфатический отек;
- хроническая венозная недостаточность;
- гематома;
- разрыв кисты Бейкера;
- антифосфолипидный синдром.

### Диагностические стратегии

При отсутствии достаточно чувствительных и специфических клинических признаков, позволяющих подтвердить или опровергнуть диагноз ТГВ, диагностический процесс, в первую очередь, основан на оценке клинической вероятности. Это поможет направить выполнение дополнительных обследований. Среди разработанных оценок клинической вероятности наиболее широко используется оценка Уэллса (табл. 12) [5].

Если оценка меньше или равна 1 — вероятность ТГВ низкая (распространенность ТГВ 5%).

Если оценка между 1 и 2, то вероятность ТГВ умеренная (распространенность 17%).

Если оценка составляет  $\geq 3$ , то вероятность ТГВ высокая (распространенность 53%).

Таблица 12

**Оценка риска развития тромбоза глубоких вен по Уэллсу [5]**

Клинические характеристики	Баллы
<b>Данные анамнеза</b>	
ТГВ в анамнезе	1
Активный рак (лечение < 6 месяцев или паллиативный уход)	1
Паралич, иммобилизация конечности в гипсе	1
Недавний постельный режим > 3 дней или серьезная операция < 12 недель	1
<b>Данные осмотра</b>	
Боль, локализованная в области глубоких вен Отек проходит хорошо	1
Увеличение объема всей конечности	1
Одностороннее увеличение объема икр ( $\geq 3$ см)	1
Поверхностные венозные коллатерали (без варикоза)	1
Наличие альтернативного диагноза, кроме ТГВ, по крайней мере, с такой же вероятностью	-2

При низкой или средней вероятности ТГВ необходимо провести анализ крови на DD. При его отрицательном результате диагноз ТГВ исключается. Напротив, при высокой вероятности ожидается получение патогномичных признаков при проведении УЗИ вен нижних конечностей (рис. 14) [6].



Рис. 14. Алгоритм диагностики тромбоза глубоких вен [3]

\* При высоком риске ТГВ возможно повторное проведение исследования.

## Лечение

### Амбулаторное лечение

За исключением особых случаев, пациенты с проксимальным или дистальным ТГВ лечатся амбулаторно после постановки точного диагноза и оценки риска тромбоэмболических и геморрагических рецидивов [7].

Практическое исследование, проведенное на случайной выборке из 111 врачей общей практики и 56 сосудистых врачей (уровень участия > 80%), показало, что амбулаторное лечение ТГВ было совместным (два из трех случаев), обеспечиваемым лечащим врачом и кардиологом [11]. Кардиолог отвечает за определение продолжительности лечения ПОАК и эластической компрессии в 93% и 91% случаев, соответственно. В 76% случаев он обучает пациента. И, наоборот, в большинстве случаев (76%) именно лечащий врач обеспечивает ежедневное ведение антикоагулянтной терапии (корректировка дозы, лабораторный мониторинг).

Если рассматривается возможность амбулаторного лечения ТГВ, то рекомендуется:

- предоставить время для ознакомления пациентов с их лекарственным и немедикаментозным лечением;

- назначать и организовывать мониторинг лечения ПОАК с лечащим врачом и медсестрой;
- оценить факторы риска рецидива тромбоемболии и геморрагии и оценить психосоциальные факторы, ограничивающие это лечение [3].

Стационарное лечение необходимо редко и рекомендуется, если имеется:

- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 л/мин);
- требуется лечение ПОАК и имеется патология с риском кровотечения;
- ТЭЛА, требующая госпитализации;
- пациентам, которые не могут получать лечение амбулаторно в связи с психическими расстройствами;
- проксимальный ТГВ с тяжелым обструктивным синдромом или подвздошно-кавальной локализацией [7].

### Продолжительность антикоагулянтной терапии

Независимо от клинического контекста минимальная продолжительность лечения ПОАК в случае проксимального ТГВ и/или ТЭЛА рекомендована различными национальными и международными соглашениями [8].

По прошествии 3 месяцев характеристики возникновения венозного тромбоемболического события (наличие или отсутствие триггерного фактора) являются одним из параметров, определяющих продолжительность лечения ПОАК (табл. 13). Помимо этого, другие факторы, влияние которых на риск тромбоемболии слабо или плохо продемонстрировано, могут способствовать изменению оптимальной продолжительности лечения ПОАК [3].

Таблица 13

#### Критерии длительного лечения пероральными антикоагулянтами [3]

Причина возникновения	Факторы	Риск рецидива в течение года после прекращения приема ПОАК на 3 месяца	Рекомендуемая продолжительность лечения
Основной переходный пусковой фактор	Операция Длительная иммобилизация ≥ 3 дней Перелом нижней конечности за последние 3 месяца	Низкий (3%)	3 месяца
Основной постоянный фактор риска	Рак в стадии лечения Антифосфолипидный синдром	Высокий (9%)	≥ 6 месяцев, пока сохраняются факторы риска
Идиопатический тромбоз	Отсутствие основного пускового фактора Отсутствие основного постоянного фактора риска	Высокий (9%)	≥ 6 месяцев
Идиопатический рецидив тромбоза	Отсутствие основного пускового фактора	Очень высокий (> 9%)	Продолительно

Таблица 14

**Применение пероральных антикоагулянтов при тромбозе глубоких вен [2]**

Антикоагулянт	Доза	Фаза		
		Начальная	Продолжительный прием	Длительный прием
Апиксабан	10 мг перорально 2 раза в день 7 дней, затем 5 мг 2 раза в день. Для продолжительного приема снизить дозу до 2,5 мг 2 раза в день	+	+	+
Дабигатрана этексилат	150 мг перорально 1 раз в день. Снизить дозу до 110 мг 2 раза в день, если возраст старше 75 лет либо клиренс креатинина 30–49 мл/мин		+	+
Ривароксабан	15 мг перорально 2 раза в день 21 день, затем 20 мг 1 раз в день. Для продолжительного приема снизить дозу до 10 мг 1 раз в день	+	+	+

*Кроме того, предложены факторы модуляции для увеличения продолжительности лечения ПОАК.*

Предлагается увеличить продолжительность лечения в случае:

- рецидива проксимального ТГВ или ТЭЛА;
- наличия постоянного фильтра в полой вене;
- сохранения тяжелого симптоматического посттромботического обструктивного синдрома, связанного с ТЭЛА до состояния шока;
- предпочтений пациента (в зависимости от восприятия пациентом риска и при отсутствии консенсуса по оптимальной продолжительности лечения);
- известной серьезной тромбофилии (дефицит антитромбина, гомозиготное носительство мутации гена фактора V Лейдена, гомозиготное носительство мутации гена протромбина, комбинированная тромбофилия) (иногда) [3].

На практике недавние рекомендации по антитромботической терапии предполагают длительное лечение идиопатического (проксимального) ТГВ с согласия пациента и регулярной переоценкой соотношения польза/риск лечения ПОАК [8].

*Кроме того, важно учитывать факторы модуляции для сокращения продолжительности лечения ПОАК.*

Рекомендуется сократить продолжительность лечения в случае:

- высокого риска кровотечения (в случае наличия факторов риска: возраст пациента старше 65 лет; желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе; инсульт; хроническое злоупотребление алкоголем; сахарный диабет; одновременное применение антиагрегантов);
- нестабильность показателей МНО (в случае противопоказаний к ривароксабану);
- плохого соблюдения режима лечения [3].

Критерии, которые не должны влиять на продолжительность лечения ПОАК:

- тромбофилии: влияние наследственных тромбофилий на риск рецидива ТГВ отсутствует для наиболее частых форм (фактор V Лейдена или гетерозиготный фактор II), они не должны влиять на продолжительность лечения (за исключением дефицита SAPL или антитромбина);
- сывороточный уровень DD: на сегодняшний день рекомендуется не измерять DD во время или в конце лечения, чтобы принять решение о продлении лечения ПОАК; однако недавнее исследование показало, что их измерение для женщин может быть полезным в случае идиопатической тромбоэмболии, леченной ПОАК от 3 до 7 месяцев, так как при отрицательном результате DD на момент окончания терапии и спустя 1 месяц будет свидетельствовать о группе низкого риска у пациентки [8]; необходимы дальнейшие исследования клинического значения сывороточного уровня DD для прогноза рецидива ТГВ в случае отмены приема ПОАК;
- признаки остаточной обструкции глубоких вен на УЗИ: это не должно приводить к решению о прекращении или продлении лечения ПОАК; с другой стороны, важно выполнить исследование в конце терапии ПОАК, чтобы получить эталонную визуализацию для сравнительного анализа изображений в случае подозрения на рецидив ТГВ [3].

## Ривароксабан

Ривароксабан показан для лечения ТГВ и ТЭЛА, а также для предотвращения их рецидивов и может применяться сразу же, без начальной терапии гепарином [9]. С другой стороны, он не показан в случаях ТГВ конечностей, профилактики/лечения ТГВ у онкологических больных. Несмотря на то, что он используется на практике для лечения дистального ТГВ, последний был фактором исключения из терапевтического исследования.

Дозировка ривароксабана составляет 15 мг два раза в день в течение 21 дня, затем 20 мг в день в виде разовой дозы до прекращения лечения или 15 мг в день в случае умеренной почечной недостаточности или риска кровотечения [3].

В исследовании Farhan A. и соавт. (2019) из 151 пациента с ТГВ через 3 месяца терапии не наблюдалось значительных различий в проходимости сосудов в группе пациентов, принимающих ривароксабан (22,4%) по сравнению с группой пациентов на терапии варфарином (26,7%), но через 6 месяцев лечения проходимость сосудов была значительно больше в группе ривароксабана [10]. Coleman C. I. и соавт. (2018) отмечают значительную эффективность приема ривароксабана по сравнению с приемом варфарина в качестве снижения риска рецидива ТГВ и серьезного кровотечения [11].

По данным Houghton D. E. и соавт. (2020), на фоне приема ривароксабана из 39 пациентов лишь у одного наблюдался рецидив ТГВ через 3 месяца ( $p = 0,97$ ), у всех пациентов отсутствовало сильное кровотечение ( $p = 0,09$ ), у одного наблюдалось клинически значимое незначительное кровотечение ( $p = 0,53$ ) [12].

В исследовании Samama C. M. и соавт. (2020) из 3604 пациентов на фоне приема ривароксабана наблюдалось в меньшей степени развитие ТГВ, чем на фоне приема эноксапарина (0,2% и 1,1%, соответственно), что показало большую эффективность в профилактике ВТЭ в период иммобилизации после незначи-

тельных ортопедических операций на нижних конечностях [13]. Как показало исследование Kingdon L. K. и соавт. (2019) прием ривароксабана показал одинаковую частоту развития кровотечений по сравнению с контрольной группой пациентов, принимающих эноксапарин ( $p > 0,05$ ). В то же время продолжительность госпитализации и смертность были значительно выше в группе эноксапарина по сравнению с ривароксабаном (1,0% против 0% соответственно,  $p < 0,001$ ) [14].

По результатам исследования Schastlivtsev I. (2019), использование ривароксабана, которому предшествует терапия НМГ в течение 1–2 дней, безопасно и эффективно. Спустя 6 месяцев из 30 пациентов рецидивов и эпизодов сильного кровотечения не обнаружено. У 2 пациенток наблюдалось клинически значимое незначительное кровотечение в виде маточного и обширного диапедезного кровотечения (6,7%). Незначительное кровотечение наблюдалось у двух пациентов (6,7%) в виде кровотечения из носа и десен. У всех пациентов наблюдалась реканализация вен верхних конечностей спустя 6 месяцев [15].

Zhang Y. M. и соавт. (2017) отметили хорошую эффективность применения ривароксабана в качестве профилактики ТГВ у пожилых пациентов с сахарным диабетом с переломами шейки бедра после замены тазобедренного сустава. Через день после операции наблюдалось снижение протромбинового времени (ПТВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Частота ТГВ была ниже по сравнению с контрольной группой [16].

По данным Zhang C. и соавт. (2018), прием ривароксабана был ассоциирован со значительным снижением частоты возникновения первого ТГВ во время исследования по сравнению с контрольной группой пациентов, принимающих надропарин в качестве профилактики ТГВ у пожилых пациентов с остеопорозом, перенесших первоначальную тотальную артропластику тазобедренного сустава при переломе шейки бедра [17].

В исследовании Zhang Z. L. (2017) авторы показали, что применение ривароксабана безопасно и эффективно для профилактики и лечения послеоперационного ТГВ. В качестве профилактики ни у одного пациента не наблюдался ТГВ. И лишь у одного пациента был зарегистрирован рецидив ТГВ при приеме ривароксабана в терапевтической дозировке [18].

Kido K. И. соавт. (2017) описали клинический случай пациента с тромбозом нижней полой вены после дорожно-транспортного происшествия, у которого на фоне приема ривароксабана в течение 3 месяцев наблюдался регресс ТГВ, подтвержденного с помощью УЗИ сосудов при контрольных визитах через 3 и 6 месяцев [19].

Исследование EINSTEIN CHOICE продемонстрировало, что ежедневный прием ривароксабана в дозе 20 или 10 мг снижает риск рецидива ТГВ на 70% по сравнению с АСК без значительного увеличения риска кровотечения [20].

Highecock A. J. и соавт. (2020) провели исследование, где оценивали эффективность ривароксабана, дабигатрана этексилата и апиксабана в качестве профилактики ТГВ у пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава или тотальной артропластики коленного сустава. Ривароксабан имел статистически значимое превосходство по эффективности для общей профилактики ТГВ (0,8% против 2,6%) по сравнению с дабигатраном этексилатом ( $p < 0,01$ )

и апиксабаном ( $p < 0,01$ ), а также для профилактики ТГВ (0,3% против 2,2%) по сравнению с дабигатрана этексилатом ( $p < 0,01$ ). Общая частота серьезных кровотечений составила 1,2%, при этом не наблюдалось значительной разницы между тремя исследованными ЛС [21].

### **Апиксабан**

По данным Houghton D. E. и соавт. (2020), на фоне приема апиксабана из 63 пациентов лишь у одного наблюдался рецидив ТГВ через 3 месяца ( $p = 0,97$ ), у всех пациентов отсутствовало сильное кровотечение ( $p = 0,09$ ), у одного наблюдалось клинически значимое незначительное кровотечение ( $p = 0,53$ ) [12].

В исследовании Mayer A. и соавт. (2017) дабигатрана этексилат был связан с более длительным периодом секреции раны после имплантации эндопротезов тазобедренного и коленного суставов по сравнению с апиксабаном ( $4,1 \pm 2,1$  против  $2,9 \pm 1,8$  суток, соответственно) [22].

По данным исследования AMPLIFY (2015), прием апиксабана значительно сократил количество койко-дней госпитализаций по всем причинам по сравнению с приемом эноксапарина и варфарина и сократил продолжительность пребывания в больнице у пациентов с острой ВТЭ. Частота госпитализаций по всем причинам в течение первых 30 дней после индексного события составила 2,28% и 3,35% в группах апиксабана и эноксапарина/варфарина, соответственно ( $p = 0,018$ ). Для всех пациентов средняя расчетная продолжительность пребывания в больнице на одного пациента также была короче при приеме апиксабана, чем при приеме эноксапарина/варфарина (0,57 дня против 1,01 дня,  $p < 0,0001$ ) [23].

### **Дабигатрана этексилат**

По данным Petrikov A. S. и соавт. (2015), введение дабигатрана этексилат пациентам с подтвержденной тромбофилией в фиксированной дозе (150 мг 2 раза в сутки) в течение 6 месяцев для лечения ТГВ нижних конечностей оказалось эффективным и безопасным, при этом препарат обладает хорошей эффективностью. Профиль безопасности и его применение, не требующее рутинного лабораторного контроля, обуславливает высокую частоту использования препарата для профилактики ТГВ [24.].

По данным Matziolis D. и соавт. (2011), дабигатрана этексилат показал меньшую периоперационную кровопотерю, чем далтепарин. Кровопотеря составила в среднем  $1,5 \pm 0,58$  л [0,32–2,9 л] в группе далтепарина по сравнению с  $1,3 \pm 0,63$  л [0,29–4,31 л] в группе дабигатрана этексилата ( $p < 0,01$ ). Ни у одного из пациентов обеих наблюдаемых групп не было клинических признаков ТГВ или ТЭЛА [25].

### **Эдоксабан**

По данным исследования Fuji T. и соавт. (2014), пероральный прием эдоксабана в дозе 30 мг однократно продемонстрировал аналогичную безопасность и эффективность по сравнению с контрольной группой пациентов, принимавших эноксапарин 2000 МЕ подкожно. Частота крупных кровотечений составила 3,4% и 6,9%, соответственно, в то время как любое кровотечение произошло у 25,4% и 17,2% пациентов, соответственно. Частота тромбозмболических осложнений составила 6,5% в группе эдоксабана и 3,7%, в группе эноксапарина [26].



Cohen A. T. и соавт. (2015) в своем метаанализе сравнили эффективность ПОАК между собой. Косвенные сравнения показали статистически одинаковое снижение риска смерти от ВТЭ или смерти, связанной с ВТЭ, для всех ПОАК. Напротив, уменьшение большого кровотечения или клинически значимого кровотечения для начального/длительного лечения было значительно лучше при применении апиксабана по сравнению со всеми другими ПОАК и при применении дабигатрана по сравнению с ривароксабаном и эдоксабаном. Результаты текущего анализа показывали, что ПОАК предлагают клиническую пользу по сравнению с традиционной терапией, подчеркивая при этом относительные различия в их профиле кровотечения [27].

## 4.2. Тромбоэмболия легочной артерии

**Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)** – это окклюзия легочных артерий тромбами любого происхождения, чаще всего образующихся в крупных венах ног или малого таза вследствие повреждения эндотелия или эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляционных нарушений

### Эпидемиология

ТЭЛА является третьей по частоте причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в мире после инсульта и инфаркта миокарда [28].

ТЭЛА является причиной смерти госпитализированных пациентов в 5–10% случаев. При отсутствии лечения ТЭЛА может приводить к летальности до 25%, но эти показатели снижаются до 1–5% при наличии антикоагулянтной терапии [29]. Несмотря на лечение ТЭЛА, краткосрочная летальность через 3 месяца колеблется в пределах от 15% до 30% [28].

### Факторы риска (табл. 15) [28]:

- мужской пол;
- пожилой возраст;
- афроамериканцы;
- сопутствующие заболевания (злокачественные новообразования, сердечная недостаточность, хроническая обструктивная легочная недостаточность);
- наследственные тромбофилии (дефицит протеина С, S, генетические полиморфизмы фактора V [фактор V Лейдена] и фактора II [мутация G20210A]);
- беременность и послеродовой период.

Таблица 15

### Факторы риска развития тромбоэмболии легочной артерии [28]

Критерии	Факторы риска
Не модифицируемые	Отягощенный семейный анамнез Фактор V Лейдена Полиморфизм фактора II (мутация G20210A) Дефицит протеина С Дефицит протеина S Дефицит антитромбина Серповидно-клеточная анемия

Критерии	Факторы риска
Модифицируемые	Беременность Прием пероральных контрацептивов или гормональной терапии Госпитализация Операция Травма Иммобилизация Антифосфолипидные антитела в сыворотке Активное злокачественное новообразование Хроническое сердечно-легочное заболевание Длительное путешествие (> 4–6 ч) ТГВ и ТЭЛА в анамнезе Пожилой возраст

### Классификация

*По локализации:*

- седловая (в основной легочной артерии или в бифуркации);
- долевая;
- сегментарная;
- субсегментарная [28].

*По степени тяжести:*

- массивная ТЭЛА — стойкая артериальная гипотензия (САД < 90 мм рт. ст.) продолжительностью более 15 минут или требующей инотропной поддержки; отсутствие пульса или брадикардия менее 40 ударов в минуту;
- субмассивная ТЭЛА — это ТЭЛА без системной артериальной гипотензии (САД > 90 мм рт. ст.), но с дисфункцией правого желудочка, подтвержденная на изображениях КТ-ангиограмме легких, повышенным мозговым натрийуретическим пептидом (BNP) или повышенным тропонином;
- ТЭЛА низкого риска — это острая ТЭЛА без гемодинамической нестабильности и без дисфункции правого желудочка [28].

### Клиническая картина [28]:

- боль в области груди (39%);
- одышка в покое (50%);
- кровохарканье (20%);
- обморок;
- тахикардия;
- гипоксия;
- субфебрильная температура тела [28];
- симптом Хоманса — дискомфорт в икроножной мышце при пассивном тыльном сгибании стопы (на данный момент не обладает диагностической значимостью) [1].

### Диагностика

Наиболее распространенными инструментами для прогнозирования ТЭЛА являются:

- оценка Уэллса (табл. 12);
- пересмотренная Женевская оценка (табл. 16);

- шкала критерий исключения ТЭЛА (PERC) (табл. 17);
- индекс тяжести ТЭЛА (PESI);
- упрощенный индекс тяжести ТЭЛА (sPESI) (табл. 18).

Эти инструменты были тщательно проверены и имеют высокую чувствительность и отрицательную прогностическую ценность от 95% до 99% для прогнозирования краткосрочных результатов [28].

Таблица 16

### Пересмотренная Женевская оценка риска тромбоэмболии легочной артерии [30]

Показатель	Баллы
<b>Фактор риска</b>	
Возраст > 65 лет	1
Наличие ТГВ и ТЭЛА в анамнезе	3
Операция (под общим наркозом) или перелом (нижних конечностей) в течение 1 мес.	2
Активное злокачественное новообразование (солидное или гематологическое злокачественное новообразование, активное в настоящее время или считающееся вылеченным в течение < 1 года)	2
<b>Симптомы</b>	
Односторонняя боль в нижней конечности	3
Кровохарканье	2
<b>Клинические симптомы</b>	
<i>Частота сердечных сокращений</i>	
75–94 ударов в мин	3
> 94 ударов в мин	5
Боль при пальпации глубоких вен нижних конечностей и односторонний отек	4

0–3 балла: низкий риск;

4–10 баллов: умеренный риск;

11 и более: высокий риск.

Таблица 17

### Критерии исключения легочной эмболии (PERC) [31]

Номер	Вопрос	Да/нет
1	Возраст пациента старше 49 лет?	
2	Частота пульса выше 99 ударов в минуту?	
3	Показания пульсоксиметрии ниже 95%, в то время как пациент дышит комнатным воздухом?	
4	Есть ли в анамнезе кровохарканье?	
5	Принимает ли пациентка контрацептивные препараты с экзогенным эстрогеном?	
6	Имеется ли у пациента в анамнезе диагноз венозной тромбоэмболии?	
7	Была ли у пациента недавняя операция или травма (требующая эндотрахеальная интубация или госпитализация в предыдущие 4 недели)?	
8	Есть ли у пациента односторонний отек ноги (асимметрия икр при осмотре)?	

Чувствительность правила PERC составляет 97% у пациентов с маловероятной ТЭЛА.

**Оригинальный и упрощенный индексы тяжести тромбоэмболии  
легочной артерии (PESI и sPESI) [28, 32]**

Критерий	Оригинальный индекс ТЭЛА (PESI)	Упрощенный индекс ТЭЛА (sPESI)
Возраст	Возраст в годах	1 балл (если возраст > 80 лет)
Мужской пол	+ 10 баллов	Не считается
Рак в анамнезе	+ 30 баллов	1 балл
Хроническая обструктивная болезнь легких в анамнезе	+ 10 баллов	1 балл
Сердечная недостаточность в анамнезе	+ 10 баллов	Не считается
Пульс > 100 уд/мин	+ 20 баллов	1 балл
Систолическое артериальное давление < 100 мм рт. ст	+ 30 баллов	1 балл
Частота дыхательных движений > 30 вдохов в минуту	+ 20 баллов	Не считается
Температура тела < 36°C	+ 20 баллов	Не считается
Изменения психического статуса	+ 60 баллов	Не считается
Сатурация < 90%	+ 20 баллов	1 балл

**PESI:**

I класс: ≤ 65 баллов — низкий риск смертности в течение 30 дней;

II класс: 65–85 баллов — низкий риск смертности в течение 30 дней;

III класс: 86–105 баллов — умеренный риск смертности в течение 30 дней;

IV класс: 106–125 баллов — высокий риск смертности в течение 30 дней;

V класс: > 125 баллов — высокий риск смертности в течение 30 дней.

**sPESI:**

0 баллов — 30-дневный риск смерти 1%;

≥ 1 — 30-дневный риск смерти 9–11%.

**Лабораторная диагностика****Анализ крови на D-димер**

При ТЭЛА уровень DD в сыворотке выше > 500 нг /мл. У пациентов старше 50 лет проводят корректировку результатов на возраст, которая может дополнительно уменьшить ложноположительные результаты (возраст пациента \* 10 нг/л (единицы эквивалента фибриногена)) [28].

**Анализ крови на тропонины**

Использование сердечных маркеров в сочетании с другими методами визуализации и клиническими исследованиями могут быть полезны при стратификации риска развития ТЭЛА. Чувствительность тропонинов достигает 70% [28].

**Анализ крови на мозговой натрийуретический пептид**

Активный и неактивный мозговой натрийуретический пептид (BNP) могут использоваться в диагностике дисфункции правого желудочка. Чувствительность BNP достигает 100%. Использование анализов на тропонин и BNP не эффективно. Рекомендуется совместное назначение данных анализов [28].

## **Инструментальная диагностика**

### ***УЗИ вен нижних конечностей***

Данный метод полезен при обследовании пациента на ТЭЛА. Он относительно быстрый и без вреда радиации. Цель — найти несжимаемые вены с теоретической локализацией окклюзии сосуда. Однако УЗИ не используется, как единственный метод диагностики. Его результаты дополняют диагностику ТЭЛА, идентифицируя источник. Отрицательный результат УЗИ вен нижних конечностей не исключает возможности развития ТЭЛА [28].

### ***Трансторакальная эхокардиография***

Трансторакальная Эхо-КГ обычно используется при обследовании пациента с подозрением на ТЭЛА. Эхо-КГ не диагностирует ТЭЛА. Скорее, это помогает в качестве стратификации рисков, что, в свою очередь, влияет на принятие срочных терапевтических решений. Симптом МакКоннелла (снижение функции свободной стенки правого желудочка (ПЖ) с сохранением апикальной части) специфичен для ТЭЛА [33]. Систолическая экскурсия в плоскости трикуспидального кольца менее 18 мм, отсутствие коллапсируемости нижней полой вены (НПВ) и повышенное систолическое давление ПЖ связаны с повышенной смертностью [34]. Толщина свободной стенки ПЖ может помочь дифференцировать острую или хроническую недостаточность ПЖ. Данные свидетельствуют о том, что гипокинезия ПЖ при Эхо-КГ тесно коррелирует с диаметром ПЖ/дилатацией диаметра левого желудочка (ЛЖ), наблюдаемой при визуализации, с отрицательной прогностической ценностью приблизительно 94% [28].

### ***КТ-ангиография легочных артерий***

КТ-ангиография легочных артерий (КТАЛА) в значительной степени заменила традиционный золотой стандарт — легочную ангиографию. Этот метод менее инвазивен; быстрее и доступнее в большинстве медицинских учреждений. Даже если он отрицательный, он может быть полезен для выявления других этиологий, ответственных за дыхательную недостаточность, таких как интерстициальное заболевание легких, пневмония или выпот. Однако это сопряжено с определенными рисками, которые включают нефропатию, вызванную контрастированием, особенно у пациентов с хронической почечной недостаточностью (у пациентов пожилого возраста, с анафинаксией). Чувствительность КТАЛА составляет примерно 80% со специфичностью 95% [35]. На чувствительность КТАЛА может влиять подходящее время введения контрастного вещества, артефакты движения и точность считывателя. КТАЛА не только полезна для диагностики ТЭЛА, но также предоставляет дополнительные данные для прогноза и стратификации риска ТЭЛА. Прогноз на основе КТАЛА, включая положение перегородки, соотношение ПЖ/ЛЖ и контраст рефлюкса НПВ, коррелирует с данными эхокардиографии деформации ПЖ. КТАЛА дает первоначальное представление о дисфункции ПЖ, вызванной острой ТЭЛА. Эхо-КГ можно использовать в режиме реального времени для оценки реакции на лечение. Оба метода визуализации дополняют друг друга в стратификации риска и ведении пациентов с ТЭЛА [28].

### ***Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия***

Данный метод используется для оценки острой ТЭЛА с высокой чувствительностью и высокой специфичностью. Его проводят пациентам с противопоказа-

ниями к КТАЛА. Также он остается методом выбора для диагностики хронической ТЭЛА при оценке хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЛГ) [36]. Сцинтиграфия — более чувствительный метод диагностики ТЭЛА, чем КТ-ангиография (97,4% против 51%) [37]. Другими преимуществами являются меньшее облучение и отсутствие введения контрастного препарата [28, 38].

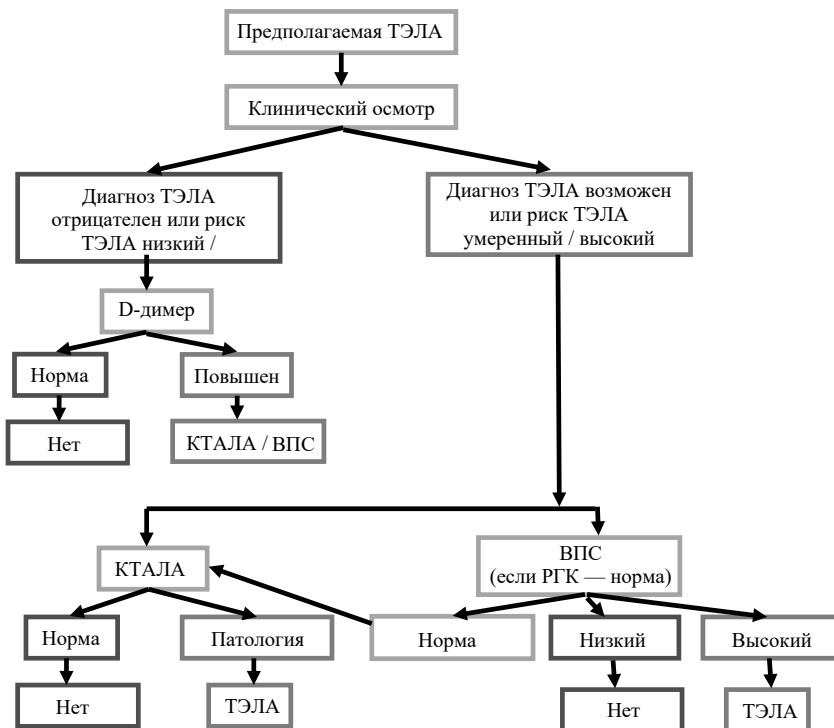


Рис. 15. Алгоритм диагностики тромбоэмболии легочной артерии [2]  
 КТАЛА – КТ-ангиография легочных артерий; ВПС – вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия; РГК – рентгенография грудной клетки

## Ривароксабан

В исследовании Perrotta С. и соавт. (2020) частота развития ТЭЛА на фоне приема ривароксабана была низкой — семь случаев у 3818 пациентов [39].

Исследования EINSTEIN-DVT (пероральный ингибитор прямого фактора Ха ривароксабан у пациентов с острым симптоматическим ТГВ) и EINSTEIN-PE (пероральный ингибитор прямого фактора Ха ривароксабан у пациентов с острой симптоматической ТЭЛА) оценивали эффективность и безопасность ривароксабана для лечения ВТЭ [9, 40]. Ривароксабан (15 мг два раза в день в течение 3 недель, затем 20 мг один раз в день) сравнивали с подкожным эноксапаринном в течение 3, 6 или 12 месяцев. В исследовании EINSTEIN-PE (n = 4832) частота рецидивов ВТЭ среди пациентов с анатомически ограниченной ( $\leq 25\%$  сосудистой сети одной доли), промежуточной и обширной (множественные доли и  $> 25\%$  всей сосудистой сети легких) исходная ТЭЛА составляла 1,6% (5/309), 2,5% (35/1392) и 1,7% (10/597), соответственно, в группе ривароксабана; и 1,3%

(4/299), 2,2% (31/1424) и 1,4% (8/576), соответственно, в группе эноксапарина. По сравнению с эноксапарином ривароксабан продемонстрировал не меньшую эффективность (рецидив ВТЭ), а также значительно меньший риск большого кровотечения и сопоставимый риск большого кровотечения или клинически значимого кровотечения [40]. Из 8281 пациента, включенного в оба исследования, 1344 (16,2%) не получали эноксапарин до рандомизации, в то время как большинство пациентов получали эноксапарин менее 48 часов в соответствии с протоколом исследования. Апостериорный анализ данных продемонстрировал отсутствие существенной разницы в риске рецидива ВТЭ в течение первых 3 месяцев, а также отсутствие значительной разницы в риске кровотечений через 14 дней между пациентами, получавшими эноксапарин до рандомизации, и пациентами, получавшими монотерапию ривароксабаном [41]. Эти результаты позволяют предположить, что ривароксабан можно безопасно назначать пациентам, которым была начата гепаринизация, но также можно безопасно начинать его в качестве монотерапии. Дальнейший вторичный анализ исходов в ходе исследования EINSTEIN-PE показал, что ривароксабан обеспечивает большее удовлетворение от лечения по сравнению с варфарином и значительно сокращает продолжительность пребывания в больнице [42, 43]. Однако потенциальным ограничением EINSTEIN-PE является то, что пациенты с почечной недостаточностью (с КК < 30 мл/мин) были исключены из этого исследования и этим пациентам следует избегать применения ривароксабана [40, 44].

### **Дабигатрана этексилат**

По данным Petrikov A. S. и соавт. (2015), назначение дабигатрана этексилата пациентам с подтвержденной тромбофилией в фиксированной дозе (150 мг 2 раза в сутки) в течение 6 месяцев для лечения ТЭЛА оказалось эффективным и безопасным, при этом препарат обладает хорошей эффективностью. Профиль безопасности и его применение, не требующее рутинного лабораторного контроля [24].

В исследованиях RE-COVER (Эффективность и безопасность дабигатрана этексилата по сравнению с варфарином в течение 6 месяцев лечения острой симптоматической венозной тромбоземболии; n = 2549) и RE-COVERII (n = 2589) оценивалась эффективность и безопасность дабигатрана этексилата по сравнению с варфарином для лечения ВТЭ. Доля пациентов с ТГВ, ТЭЛА, а также ТГВ и ТЭЛА одновременно составляла приблизительно 69%, 21% и 10%, соответственно, для обеих групп лечения в исследовании RE-COVER, которое было аналогичным в исследовании RE-COVERII. Пациенты были рандомизированы для приема дабигатрана этексилата (150 мг два раза в день) или варфарина в течение 6 месяцев; все получали начальную парентеральную антикоагулянтную терапию. В обоих исследованиях дабигатрана этексилат продемонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с варфарином в отношении первичной конечной точки эффективности рецидива ВТЭ. Дабигатрана этексилат также снижал риск любого кровотечения по сравнению с варфарином. Пациенты с КК < 30 мл/мин были исключены из исследований [45, 46]. Предварительно определенный подгрупповой анализ объединенных данных исследований RE-COVER и RE-COVERII оценил эффективность и безопасность дабигатрана этексилата для лечения ВТЭ у пациентов с симптоматической ТЭЛА. Среди пациентов с ТЭЛА в качестве индексного события у 71% была только симптоматическая

ТЭЛА, а у 29% — симптоматическая ТЭЛА с ТГВ. Среди пациентов с ТЭЛА в качестве индексного события рецидив ВТЭ произошел у 2,9% и 3,1% пациентов, получавших дабигатрана этексилат и варфарин, соответственно, а также большое или клинически значимое несущественное кровотечение встречалось у 4,7% и 7,2% пациентов, получавших дабигатрана этексилат и варфарин, соответственно. Не было значительных различий в частоте рецидива ВТЭ ( $p = 0,4848$ ) и большого кровотечения или клинически значимого кровотечения для пациентов, получавших дабигатрана этексилат и варфарин независимо от индексного события ( $p = 0,4243$ ). Однако относительная эффективность и безопасность дабигатрана этексилата и варфарина не тестировались только на пациентах с ТЭЛА [47].

Результаты этих исследований показывают, что дабигатрана этексилат так же эффективен, как и варфарин в предотвращении рецидивов ВТЭ и связан с более низким риском любого кровотечения, независимо от того, представлены ли пациенты симптоматической ТЭЛА (с или без ТГВ) или только с симптоматическим ТГВ. Однако потенциальным ограничением является то, что на исходном уровне не собиралась информация о степени ТЭЛА, поэтому пациенты с обширной ТЭЛА могли быть исключены [44, 47].

### **Апиксабан**

Poredos P. и соавт. (2018) в своем исследовании подтвердили, что режим фиксированных доз перорального апиксабана так же эффективен, как и обычный режим лечения, и связан с клинически значимым уменьшением серьезных кровотечений. Расширенная антикоагулянтная терапия апиксабаном в лечебной дозе (5 мг два раза в день) или тромбопрофилактической дозе (2,5 мг два раза в день) снижает риск рецидива ВТЭ без увеличения частоты крупных кровотечений [48].

В исследовании AMPLIFY (апиксабан для начального лечения ТЭЛА и ТГВ в качестве терапии первой линии) оценивалась эффективность и безопасность апиксабана для лечения ВТЭ. В общей сложности 5395 пациентов с острой ВТЭ были случайным образом распределены на группы апиксабана (10 мг два раза в день в течение 7 дней, затем 5 мг два раза в день) или подкожного эноксапарина в комбинации с варфарином в течение 6 месяцев. Доля пациентов с ТГВ, ТЭЛА, а также ТГВ и ТЭЛА совместно составляла примерно 65%, 25% и 9%, соответственно, как в группе апиксабана, так и в группе традиционной терапии. Пациенты с диагнозом ТЭЛА были подвергнуты дальнейшей стратификации риска на основании анатомической протяженности ТЭЛА. Апиксабан не уступал традиционной терапии в профилактике рецидивов ВТЭ и обеспечивал значительно более низкий риск большого кровотечения или клинически значимого кровотечения по сравнению с традиционной терапией [49]. Не было клинически значимой разницы в результатах между апиксабаном и традиционной терапией при стратификации на основе анатомической протяженности ТЭЛА. Среди пациентов с ТЭЛА рецидив ВТЭ произошел у 2,3% и 2,6% пациентов, получавших апиксабан и традиционную терапию, соответственно. Несмотря на то, что двойной слепой дизайн этого исследования для минимизации систематической ошибки является основным методологическим преимуществом, потенциальным ограничением исследования является исключение пациентов с  $\text{CrCl} < 25$  мл/мин [49]. Последующий анализ данных AMPLIFY показал, что апиксабан имеет более низкую частоту повторных госпитализаций по любой причине после первоначального события ВТЭ [23]. В метаанализе срав-



нения апиксабана, эдоксабана, ривароксабана и дабигатрана этексилата для лечения ВТЭ было обнаружено, что апиксабан имеет самый низкий риск обширного кровотечения или клинически значимого кровотечения со снижением риска на 0,54 по сравнению с эдоксабаном, на 0,47 по сравнению с ривароксабаном и на 0,69 — в отношении дабигатрана. Не было существенной разницы в частоте рецидивов ВТЭ и смерти, связанной с ВТЭ, между 4 видами терапии [27, 44].

### **Эдоксабан**

В исследовании Hokusai-VTE оценивалась эффективность и безопасность эдоксабана по сравнению с варфарином для лечения острой ВТЭ. Эдоксабан (60 мг один раз в сутки; доза снижена до 30 мг один раз в сутки у пациентов КК 30–50 мл/мин, низкой массой тела [ $\leq 60$  кг] или получающих сильный ингибитор Р-гликопротеина) сравнивали с варфарином в течение 3–12 месяцев. Это исследование было самым крупным по оценке ВТЭ, в нем приняли участие 8292 пациента в 439 центрах в 37 странах. Все пациенты получали начальную терапию гепарином не менее 5 дней. Доля пациентов с ТГВ или ТЭЛА составляла примерно 60% и 40%, соответственно, в обеих группах лечения. Эдоксабан не уступал варфарину в отношении рецидивов ВТЭ со значительно меньшим риском любого кровотечения [50]. Среди пациентов с ТЭЛА рецидив ВТЭ произошел у 2,8% и 3,9% пациентов, получавших эдоксабан и варфарин, соответственно. Важно отметить, что среди пациентов с ТЭЛА и доказательствами дисфункции ПЖ (определяемого уровнем BNP  $\geq 500$  пг/мл) эдоксабан был связан с более низким рецидивом ВТЭ с частотой рецидивов 3,3 % (15/454) и 6,2% (30/484) для когорт эдоксабана и варфарина, соответственно [50]. Кроме того, в анализе Hokusai-VTE, проведенном у пациентов с ТЭЛА и дисфункцией ПЖ, эдоксабан был более эффективен, чем варфарин в отношении рецидива ВТЭ [51]. Эдоксабан также был более рентабельным, чем варфарин для лечения ТЭЛА у пациентов с дисфункцией ПЖ, по отношению к средним годовым общим прямым расходам на здравоохранение (17843 доллара против 20481 доллара для когорт эдоксабана и варфарина, соответственно) [52]. Двойной слепой, двойной фиктивный дизайн исследования Hokusai-VTE для минимизации систематической ошибки является основным методологическим преимуществом. Дополнительным преимуществом является то, что исследование Hokusai-VTE было единственным крупным РКИ, описывающим ТЭЛА с клинически высоким риском, как это определено в руководствах. Однако потенциальным ограничением является то, что пациенты с почечной недостаточностью были недостаточно представлены, поскольку пациенты с КК  $< 30$  мл/мин были исключены из исследования [44, 50].

Результаты метаанализа, объединяющего данные исследований RE-COVER, RE-COVER II, EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, AMPLIFY и Hokusai-VTE, показали, что ПОАК обладают аналогичной эффективностью (рецидивирующая ВТЭ или смерть, связанная с ВТЭ) у пациентов с ТЭЛА и ТГВ с незначительной гетерогенностью между группами ( $p = 0,84$ ). ПОАК также обладали аналогичной безопасностью у пациентов с ТЭЛА и ТГВ, обеспечивая снижение риска большого кровотечения и клинически значимого кровотечения по сравнению с АВК с незначительной гетерогенностью между группами ( $p = 0,29$ ) [53, 54]. В целом результаты крупных клинических испытаний и метаанализов показывают, что ПОАК так же эффективны, как и варфарин, для лечения ВТЭ (включая ТЭЛА) с более низким риском кровотечения [44] (табл. 19).

Таблица 19

**Дизайн и результаты клинических испытаний пероральных антикоагулянтов для лечения венозной тромбоземболии [44]**

Исследование	Дабигатран		Ривароксабан		Аликсабан		Эдоксабан		
	RE-COVER	RE-COVER II	Объединенный анализ RECOVER и RECOVER II	EINSTEIN-DVT	EINSTEIN-PE	AMPLIFY	Нокусаи-VTE	Нокусаи-VTE (дополненный)	
Дизайн	Двойное слепое		Открытое	Двойное слепое		Двойное слепое			
Выборка	2549	2589	1602	3449	4832	5395	8240	3319	
Прием гепарина	≥ 5 дней		Не было		≥ 5 дней				
Доза препарата	150 мг 2 раза в день		15 мг 2 раза в день 3 недели, затем 20 мг один раз в день	10 мг 2 раза в день 7 дней, затем 5 мг 2 раза в день		60 мг 1 раз в день			
Корректировка дозы	Не проводилась		Не проводилась	Не проводилась		Снижение дозы на 50% в случае: <ul style="list-style-type: none"> <li>• КК 30–50 мл/мин</li> <li>• масса тела ≤ 60 кг</li> <li>• одновременный прием сильных ингибиторов P-gp</li> </ul>			
Длительность приема	6 месяцев		3, 6 или 12 месяцев	6 месяцев		3, 6 или 12 месяцев			
Эффективность	2,75		2	1,8		1,5			
Определение экстенсивной ТЭЛА	НД	НД	НД	НД	НД	Вовлечено ≥ 2 доли и ≥ 50% сосудистой сети каждой доли	Вовлечено ≥ 2 доли и ≥ 25% всей легочной сосудистой сети	Неактивный BNP ≥ 500 пг/мл	Соотношение диаметров правого и левого желудочков ≥ 0,9

Окончание табл. 19

Исследование	Дабигагран		Объединенный анализ RECOVER и RECOVER II	Ривароксабан		Аликсабан	Эдоксабан		
	RE-COVER	RE-COVER II		EINSTEIN-DVT	EINSTEIN-PE		Нокусай-VTE	Нокусай-VTE (дополненный)	
Симптоматический рецидив ВТЭ по сравнению с дозировкой варфарина (95% ДИ); Значение p	1,10 (0,65–1,84); < 0,001	1,08 (0,64–1,80); < 0,001	0,93 (0,53–1,64); НД	0,68 (0,44–1,04); < 0,001	1,12 (0,75–1,68); 0,003	0,84 (0,60–1,18); < 0,001	0,89 (0,70–1,13); < 0,001	0,50 (0,26–0,94); 0,033	0,57 (0,27–1,17); 0,13
Сильное кровотечение (95% ДИ); Значение p	0,63 (0,47–0,84); 0,002	0,62 (0,45–0,84)	0,65 (0,43–0,99); НД	0,97 (0,76–1,22); 0,77	0,90 (0,76–1,07); 0,23	0,44 (0,36–0,55);	0,81 (0,71–0,94); 0,004	Эдоксабан 3%, варфарин 3%	НД
Пациенты с индексом ТЭЛА (%)	31	31,8	100	0,7	100	34	40,3	30,7	44,7
Пациенты с экстенсивным показателем ТЭЛА (%)	НД	НД	НД	НД	24,3	37,2	45,8	66,6	НД

НД — нет данных

### 4.3. Антикоагулянтная терапия в периоперационном периоде

Время прекращения приема ПОАК перед инвазивной процедурой или операцией зависит от периода полувыведения ЛС, клиренса креатинина и риска кровотечения (табл. 20).

Инвазивные процедуры, связанные с очень низким риском кровотечения, такие как инъекции в суставы, малоинвазивные ортопедические/травматологические операции, а также хирургия катаракты, стоматологические процедуры и установка кардиостимулятора могут не требовать прерывания приема ПОАК, в то время как процедуры высокого риска, такие как спинномозговая анестезия, эндопротезирование суставов, аортокоронарное шунтирование, хирургия сердечных клапанов и нейрохирургия, потребуют прекращения приема ПОАК, по крайней мере, за 48 часов до этого. Прием ПОАК может быть возобновлен через 6–12 часов после процедур низкого риска, если был достигнут гемостаз, и через 48 часов после процедур высокого риска.

Таблица 20

#### Рекомендуемые сроки прекращения приема пероральных антикоагулянтов перед инвазивной процедурой или ортопедической (травматологической) операцией

Лекарственные средства	КК (мл/мин)	Период полувыведения (ч)	Риск кровотечения (ч)	
			Низкий	Высокий
Дабигатрана этексилат	> 80	13	24	48
	>250 < 80		24–48	48–72
	>30 κ < 50		48–72	96
Ривароксабан	230	9	24	48
	< 30		48	72
Апиксабан	230	8	24	48
	< 30		48	72
Эдоксабан	230	10–14	24	48
	< 30		48	72

\* КК — клиренс креатинина по методу Кокрофта-Голта

За исключением дабигатрана этексилата, в настоящее время нет лицензированного агента реверсирования для ПОАК. Однако исследования в этом направлении и разработка новых ЛС-антидотов проводятся активно:

— *андексанет альфа* быстро обращает вспять антифакторную активность Ха у пациентов с острыми серьезными кровотечениями, связанными с ривароксабаном или апиксабаном, но пока этот ЛС еще не доступен в клинической практике; это рекомбинантный модифицированный белок-приманка человеческого фактора Ха, который каталитически неактивен из-за замены активного центрального аланина; он лишен домена гамма-карбоксиглутаминовой кислоты, препятствующего его связыванию с фосфолипидными мембранами, но сохраняет способность связываться с ингибиторами фактора Ха с высоким сродством;

— *цирапарантаг (арипазин)* — это реверсивное средство широкого спектра действия, которое связывается с пероральным фактором Ха и прямыми ингибито-

рами тромбина, нефракционированным гепарином и НМГ и в настоящее время оценивается в РКИ 2-й фазы;

— *концентрат протромбинового комплекса* в дозе 25–50 ед./кг следует рассмотреть для применения, если пациент принимает пероральный ингибитор фактора Ха и не реагирует на общие гемостатические мероприятия;

— *идаруцизумаб*, моноклональное антитело, связывает свободный и связанный с тромбином дабигатран, тем самым предотвращая его антикоагулянтное действие; рекомендуемая доза составляет 5 г, вводимая внутривенно, когда требуется быстрое реверсирование у тех, кто нуждается в экстренной операции, или у тех, кто страдает неконтролируемым кровотечением; вторая доза может быть рассмотрена, если кровотечение повторяется, или если есть потенциал для опасного для жизни повторного кровотечения в связи с длительным временем свертывания.

Следует разработать местные протоколы для обеспечения надлежащего ведения пациентов, находящихся на терапии ПОАК, с серьезными или опасными для жизни кровотечениями.

Общий подход к пациенту с кровотечением при любой форме антикоагулянтной терапии должен быть следующим [55]:

- прекратите прием антикоагулянта;
- запросите срочный коагуляционный скрининг (АЧТВ, ПТВ, тромбиновое время), полный анализ крови и группу крови и сохраните их;
- мониторинг гемодинамики и реанимация с использованием жидкости и продуктов крови, если это показано;
- механическое сжатие или хирургическое или рентгенологическое вмешательство для выявления и лечения источника кровотечения.

Ниже приведены рекомендации по ведению пациентов с риском развития ВТЭ [56].

*Предоперационный период:*

1) доступны несколько ЛС, которые эффективны для предотвращения ВТЭ при изолированных переломах таза и вертлужной впадины без продолжающегося кровотечения. В этом отношении ривароксабан может быть более эффективным, чем НМГ;

2) для пациентов с мультисистемными повреждениями НМГ намного безопаснее, имеют более короткий период полураспада и их эффект (по крайней мере, частично) обратим, поэтому более предпочтительным выбором будет профилактика ВТЭ эноксапарином, но и другие НМГ также могут использоваться;

3) фармакопрофилактику ВТЭ следует начинать в течение 24 часов после травмы или после того, как пациент станет гемодинамически стабильным с нормализацией параметров свертывания крови;

4) активная механическая компрессия (насосы для икр/ступней) должна использоваться совместно с пассивной компрессией (компрессионные чулки) у лежащих пациентов; импульсные устройства могут иметь преимущество перед последовательными;

5) профилактическое введение извлекаемого фильтра НПВ пациентам без особых противопоказаний следует рассматривать у пациентов, которые удовлетворяют ОБОИМ критериям, указанным ниже:

- а) пациент полностью неподвижен и может оставаться в таком состоянии в течение 72 часов или более после травмы;
- б) фармакопрофилактика не проводится (по какой-либо причине) более 24–48 часов ИЛИ при поступлении настоятельно ожидается, что антикоагулянтная терапия не будет начата в течение 24–48 часов, например, внутричерепное кровоизлияние у пациентов с переломом костей таза.

*Интраоперационный период:*

1) предпочтительно выбрать передний доступ, так как доступ Кохера-Лангенбека или латеральный доступ несет больший риск развития ВТЭ (хотя обычно хирургический доступ определяется структурой перелома);

2) использование устройства прерывистой пневматической компрессии во время операции.

*Послеоперационный период:*

1) рекомендован прием антикоагулянтов в течение 12 недель после операции; это может быть НМГ, варфарин или АСК, ПОАК (табл. 21);

2) раннее извлечение фильтра НПВ после того, как пациент станет мобильным:

- а) удаление фильтра НПВ может происходить после того, как пациент станет мобильным, что может произойти всего через несколько дней после введения и, в идеале, в пределах одной госпитализации;
- б) антикоагулянтную терапию следует продолжать, пока не будет удален фильтр НПВ;

3) интервенционная радиология для ведения реестра фильтров и организации последующего наблюдения за извлечением;

4) пациенты с фильтрами, которые не могут быть извлечены или которые в плановом порядке оставлены на постоянной основе, должны быть рассмотрены для лечения неопределенной антикоагулянтной терапии после обсуждения с гематологом.

Таблица 21

**Предлагаемая продолжительность антикоагулянтной терапии и показания для расширенной профилактики тромбоза [56]**

Диагноз	Продолжительность применения антикоагулянтов после операции
Перелом таза/вертлужной впадины	12 недель
Перелом бедра	4 недели
Перелом бедренной кости	4 недели

**Список литературы**

1. *Ogbonna K. C., Dixon D. L.* Critical appraisal of dabigatran in the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J. Blood Med.* 2015 Jun 11; 6:177-84. DOI: 10.2147/JBM.S54033. PMID: 26185477; PMCID: PMC4501287.

2. Kruger P. C., Eikelboom J. W., Douketis J. D., Hankey G. J. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management. *Med J Aust.* 2019 Jun; 210(11):516-524. DOI: 10.5694/mja2.50201. Epub 2019 Jun 2. PMID: 31155730.
3. Messas E., Wahl D., Pernod G.; Collège des Enseignants de Médecine Vasculaire. Prise en charge de la thrombose veineuse profonde en 2015 [Management of deep-vein thrombosis: A 2015 update]. *J Mal Vasc.* 2016 Feb; 41(1):42-50. French. DOI: 10.1016/j.jmv.2015.07.105. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26357937.
4. Claire Barro, Jean-Luc Bosson, Gilles Pernod, Patrick H Carpentier, Benoît Polack. Plasma d-Dimer Testing Improves the Management of Thromboembolic Disease in Hospitalized Patients. *Thrombosis Research.* 1999; 95(5):263-269. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(99\)00042-0](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(99)00042-0).
5. Wells P. S., Anderson D. R., Bormanis J., Guy F., Mitchell M., Gray L., Clement C., Robinson K. S., Lewandowski B. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet.* 1997 Dec 20-27; 350(9094):1795-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)08140-3. PMID: 9428249.
6. Huisman M. V., Klok F. A. Diagnostic management of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2013 Mar; 11(3):412–22. DOI: 10.1111/jth.12124. PMID: 23294863.
7. Mismetti P., Baud J. M., Becker F., Belmahdi F., Blanchard P., Constans J., Couturaud F., Debourdeau P., Drouet L., Dumarcet N., Ferrari E., Galanaud J. P., Girard P., Hay B., Laporte S., Larochette J. P., Leizorovicz A., Liard F., Mahé I., Meyer G., Oger E., Parent F., Quéré I., Samama M.; Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations de bonne pratique: prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine [Guidelines for good clinical practice: prevention and treatment of venous thromboembolism in medical patients]. *J. Mal Vasc.* 2010; 35(3):127-36. French. DOI: 10.1016/j.jmv.2009.12.002. Epub 2010 Feb 16. PMID: 20163928.
8. Kearon C., Akl E. A., Comerota A. J., Prandoni P., Bounameaux H., Goldhaber S. Z., Nelson M. E., Wells P. S., Gould M. K., Dentali F., Crowther M., Kahn S. R. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb; 141(2 Suppl):e419S-e496S. DOI: 10.1378/chest.11-2301. Erratum in: *Chest.* 2012 Dec; 142(6):1698-1704. PMID: 22315268; PMCID: PMC3278049.
9. Bauersachs R., Berkowitz S. D., Brenner B., et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363:2499–2510.
10. Farhan A., Bukhari M., Umar J., Raza M. A. Oral Rivaroxaban in Symptomatic Deep Vein Thrombosis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2019 Sep; 29(9):814–818. DOI: 10.29271/jcpsp.2019.09.814. PMID: 31455473
11. Coleman C. I., Turpie A. G. G., Bunz T. J., Beyer-Westendorf J. Effectiveness and safety of rivaroxaban versus warfarin in patients with provoked venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2018 Oct; 46(3):339-345. DOI: 10.1007/s11239-018-1695-1. PMID: 29881958
12. Houghton D. E., Casanegra A. I., Peterson L. G., Cochuyt J., Hodge D. O., Vlazny D., McBane R. D., Froehling D., Wysokinski W. E. Treatment of upper extremity deep vein thrombosis with apixaban and rivaroxaban. *Am J Hematol.* 2020 Jul; 95(7):817–823. DOI: 10.1002/ajh.25820. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32267011.
13. Samama C. M., Laporte S., Rosencher N., Girard P., Llau J., Mouret P., Fisher W., Martínez-Martin J., Duverger D., Deygas B., Presles E., Cucherat M., Mismetti P.; PRONOMOS Investigators. Rivaroxaban or Enoxaparin in Nonmajor Orthopedic Surgery. *N. Engl. J. Med.* 2020 May 14; 382(20):1916–1925. DOI: 10.1056/NEJMoa1913808. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32223113.
14. Kingdon L. K., Miller E. M., Savage S. A. The Utility of Rivaroxaban as Primary Venous Thromboprophylaxis in an Adult Trauma Population. *J. Surg Res.* 2019 Dec; 244:509–515. DOI: 10.1016/j.jss.2019.06.079. Epub 2019 Jul 20. PMID: 31336243.
15. Schastlivtsev I., Lobastov K., Tsaplin S., Kanzafarova I., Barinov V., Laberko L., Rodoman G., Zhuravlev S. Rivaroxaban in the treatment of upper extremity deep vein thrombosis: A single-center experience and review of the literature. *Thromb Res.* 2019 Sep; 181:24–28. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.07.008. Epub 2019 Jul 14. PMID: 31326717.

16. Zhang Y. M., Jiang X., Sun Y. S. Effect of rivaroxaban on preventing deep vein thrombosis in aged diabetics with femoral neck fractures after hip replacement. *BiosciRep.* 2017 Jun 21; 37(3):BSR20170289. DOI: 10.1042/BSR20170289. PMID: 28442600; PMCID: PMC5479017.
17. Zhang C., Xu B., Liang G., Zeng X., Yang C., Zhang F., Wan Z., Yu W., Chen D., Ge Z., Zhang X. Rivaroxaban versus nadroparin for preventing deep venous thrombosis after total hip arthroplasty following femoral neck fractures: A retrospective comparative study. *J Int Med Res.* 2018 May; 46(5):1936–1946. DOI: 10.1177/0300060518762281. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29560772; PMCID: PMC5991221.
18. Zhang Z. L., Liu W. M., Zhang Y., Wang G. H., Yan C., Wang H. Q., Huang Q. B. [Clinical efficacy of rivaroxaban in prevention and treatment of postoperative deep vein thrombosis for severe traumatic brain injury]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2017 Dec 5; 97(45):3558–3561. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.45.009. PMID: 29275595.
19. Kido K., Noyes E., Gutnik L. Successful use of rivaroxaban in inferior vena cava thrombosis provoked by multiple traumatic injuries and surgeries: A case report. *J. Clin Pharm Ther.* 2017 Oct; 42(5):631–633. DOI: 10.1111/jcpt.12552. Epub 2017 May 11. PMID: 28497637.
20. Weitz J. I., Chan N. C. Long-Term Management of Venous Thromboembolism: Lessons from EINSTEIN CHOICE and Other Extension Trials. *ThrombHaemost.* 2019 May; 119(5):689–694. DOI: 10.1055/s-0039-1679906. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30808045.
21. Highcock A. J., As-Sultany M., Finley R., Donnachie N. J. A Prospective Cohort Comparative Study of Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban Oral Thromboprophylaxis in 2431 Hip and Knee Arthroplasty Patients: Primary Efficacy Outcomes and Safety Profile. *J Arthroplasty.* 2020 Nov; 35(11):3093-3098. DOI: 10.1016/j.arth.2020.06.032. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32674939.
22. Mayer A., Schuster P., Fink B. A comparison of apixaban and dabigatran etexilate for thromboprophylaxis following hip and knee replacement surgery. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2017 Jun; 137(6):797-803. DOI: 10.1007/s00402-017-2697-8. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28439702.
23. Liu X., Johnson M., Mardekian J., Phatak H., Thompson J., Cohen A. T. Apixaban Reduces Hospitalizations in Patients With Venous Thromboembolism: An Analysis of the Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy (AMPLIFY) Trial. *J. Am Heart Assoc.* 2015 Dec 1; 4(12):e002340. DOI: 10.1161/JAHA.115.002340. PMID: 26627879; PMCID: PMC4845271.
24. Petrikov A. S., Shoikhet Y. N., Vyatkin D. A., Zakharchenko K. K., Karbyshev I. A. [Use of dabigatran etexilate for treatment of deep vein thrombosis and pulmonary artery thromboembolism]. *AngiolSosudKhkir.* 2015; 21(2):27–37. Russian. PMID: 26035562
25. Matziolis D., Matziolis G., Perka C. Thromboembolism prophylaxis with dabigatran lead stollower perioperative blood loss than with dalteparinin primary knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011 Dec; 131(12):1739-43. DOI: 10.1007/s00402-011-1335-0. Epub 2011 Jun 10. PMID: 21660479.
26. Fuji T., Fujita S., Kawai Y., Nakamura M., Kimura T., Kiuchi Y., Abe K., Tachibana S. Safety and efficacy of edoxaban in patients undergoing hip fracture surgery. *Thromb Res.* 2014 Jun; 133(6):1016-22. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.03.009. Epub 2014 Mar 6. PMID: 24680549.
27. Cohen A. T., Hamilton M., Mitchell S. A., Phatak H., Liu X., Bird A., Tushabe D., Batson S. Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Dec 30; 10(12):e0144856. DOI: 10.1371/journal.pone.0144856. PMID: 26716830; PMCID: PMC4696796.
28. Essien E. O., Rali P., Mathai S. C. Pulmonary Embolism. *MedClinNorthAm.* 2019 May; 103(3):549–564. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.12.013. PMID: 30955521.
29. Barritt D. W., Jordan S. C. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. *Acontrolledtrial. Lancet* 1960; 275(7138):1309–12.
30. Le Gal G., Righini M., Roy P. M., Sanchez O., Aujesky D., Bounameaux H., Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 2006 Feb 7; 144(3):165-71. DOI: 10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00004. PMID: 16461960



31. *Penaloza A., Soulié C., Moumneh T., Delmez Q., Ghuysen A., El Kouri D., Brice C., Marjanovic N. S., Bouget J., Moustafa F., Trinh-Duc A., Le Gall C., Imsaad L., Chrétien J. M., Gable B., Girard P., Sanchez O., Schmidt J., Le Gal G., Meyer G., Delvaux N., Roy P. M.* Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Haematol.* 2017 Dec; 4(12):e615-e621. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30210-7. Epub 2017 Nov 14. PMID: 29150390.
32. *Rali P. M., Criner G. J.* Submassive pulmonary embolism. *Am J. Respir Crit Care Med* 2018; 198(5):590.
33. *Fields J. M., Davis J., Girson L., et al.* Transthoracic echocardiography for diagnosing pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J. AmSocEchocardiogr* 2017; 30(7):714-23.e4.
34. *Khemasuwan D., Yingchoncharoen T., Tunsupon P., et al.* Right ventricular echocardiographic parameters are associated with mortality after acute pulmonary embolism. *J. AmSocEchocardiogr* 2015; 28(3):355-62.
35. *Stein P. D., Fowler S. E., Goodman L. R., et al.* Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354:2317-27. Available at: www.nejm.org.
36. *Hitchen S., James J., Thachil J.* Ventilation perfusion scan or computed tomography pulmonary angiography for the detection of pulmonary embolism? *Eur J. InternMed* 2016;32:e26-7.
37. *Tunariu N., Gibbs S. J. R., Win Z., et al.* Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J. Nucl Med* 2007; 48(5):680-4.
38. *Memon H. A., Lin C. H., Guha A.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pearl-and-pitfalls of diagnosis. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2016; 12(4): 199-204.
39. *Perrotta C., Chahla J., Badariotti G., Ramos J.* Interventions for preventing venous thromboembolism in adults under going knee arthroscopy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 May 6; 5(5):CD005259. DOI: 10.1002/14651858.CD005259.pub4. PMID: 32374919; PMCID: PMC7202465
40. *Buller H. R., Prins M. H., Lensin A. W., et al.* Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366:1287-1297.
41. *Prandoni P., Prins M. H., Cohen A. T., et al.* Use of prestudy heparin did not influence the efficacy and safety of rivaroxaban in patients treated for symptomatic venous thromboembolism in the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies. *AcadEmergMed.* 2015; 22:142-149.
42. *Van Bellen B., Bamber L., Corrao F., et al.* Reduction in the length of stay with rivaroxaban as a single-drug regimen for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30:829-837.
43. *Prins M. H., Bamber L., Cano S. J., et al.* Patient-reported treatment satisfaction with oral rivaroxaban versus standard therapy in the treatment of pulmonary embolism; results from the EINSTEIN-PE trial. *Thromb Res.* 2015; 135:281-288.
44. *Eldredge J. B., Spyropoulos A. C.* Direct oral anticoagulants in the treatment of pulmonary embolism. *Curr Med Res Opin.* 2018 Jan; 34(1):131-140. DOI: 10.1080/03007995.2017.1364227. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28771049.
45. *Schulman S., Kakkar A. K., Goldhaber S. Z., et al.* Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014; 129:764-772.
46. *Schulman S., Kearon C., Kakkar A. K., et al.* Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361:2342-2352.
47. *Goldhaber S. Z., Schellong S., Kakkar A., et al.* Treatment of acute pulmonary embolism with dabigatran versus warfarin. A pooled analysis of data from RE-COVER and RE-COVER II. *ThrombHaemost.* 2016; 116:714-721.
48. *Poredos P., Jezovnik M. K.* Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in the Apixaban Era: From Bench to Bedside. *CurrDrugTargets.* 2018;19(6):577-580. DOI: 10.2174/1389450116666150518100106. PMID: 25981607
49. *Agnelli G., Buller H. R., Cohen A., et al.* Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369:799-808.

50. Buller H. R., Decousus H., Grosso M. A., et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369:1406-1415.
51. Brekelmans M. P., Ageno W., Beenen L. F., et al. Recurrent venous thromboembolism in patients with pulmonary embolism and right ventricular dysfunction: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE study. *Lancet Haematol.* 2016; 3:e437-445.
52. Preblich R., Kwong W. J., White R. H., et al. Cost-effectiveness of edoxaban versus warfarin in the treatment of patients with severe pulmonary embolism: Results based on a subgroup analysis of the Hokusai-VTE study. *Am J Health Syst Pharm.* 2015.
53. Dentali F., Di Minno M. N., Gianni M., et al. Non-vitamin K oral anticoagulants in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Intern Emerg Med.* 2015; 10:507-514.
54. Mumoli N., Cei M., Pesavento R., et al. Are direct oral anticoagulants equally effective in reducing deep vein thrombosis and pulmonary embolism? *Int J. Cardiol.* 2015; 187:645-647
55. Ruff C. T., Giugliano R. P., Antman E. M. Management of bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the era of specific reversal agents. *Circulation* 2016; 134(3): 248–61.
56. El-Daly I., Reidy J., Culpán P., Bates P. Thromboprophylaxis in patients with pelvic and acetabular fractures: A short review and recommendations. *Injury.* 2013 Dec; 44(12):1710-20. DOI: 10.1016/j.injury.2013.04.030. Epub 2013 Jun 29. PMID: 23816168.

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В НЕЙРОХИРУРГИИ И ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

**Церебральный венозный тромбоз** — это нарушение венозного кровообращения, при котором тромбоз возникает в венозной системе головного мозга, ведущее к окклюзии одной или нескольких вен головного мозга и/или венозного синуса.

Нарушения венозного кровообращения в головном мозге остаются состояниями, вызывающими трудности при диагностике и лечении в связи с небольшой распространенностью и отсутствием патогномоничной симптоматики. К тому же, в настоящее время ощущается недостаток литературных данных, посвященных этой проблеме.

По результатам крупного мультицентрового исследования International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT), проведенного в 2004 г., встречаемость центральных венозных тромбозов (ЦВТ) составляет 5 случаев на 1 млн среди взрослого населения и около 7 случаев на 1 млн — среди детского населения. В процессе более чем 2-летнего наблюдения был просчитан показатель летальности от ЦВТ (8,3%), однако более чем в 90% случаях прогноз заболевания благоприятный [1, 2].

Предрасполагающие причины развития ЦВТ многочисленны. Патологический процесс тромбообразования — результат нарушенного равновесия между про-, антикоагулянтными и фибринолитическими факторами. Ведущую роль при ЦВТ играет механизм гиперкоагуляции и стаз крови в венозном русле [1, 3].

К основным факторам риска развития ЦВТ можно отнести инфекционно-воспалительные процессы и неинфекционные причины, и таким образом классифицировать ЦВТ на септические (сЦВТ) и асептические (аЦВТ). Более подробно заболевания/состояния, ассоциированные с развитием ЦВТ, отражены в таблице 22 (рис. 16).

Таблица 22

### Основные причины развития церебрального венозного тромбоза [2, 3]

Состояния/заболевания, ассоциированные с развитием ЦВТ			
Беременность и послеродовой период	21%	Инфекционные заболевания, в том числе гнойно-воспалительные поражения ЛОР-органов	12,3%
Прием оральных контрацептивов	54,3%	Протромботические состояния:	34,1%
Прием лекарственных средств (андрогены, препараты лития, витамин А)	7,5%	Антифосфолипидный синдром	5,9%
Онкологические заболевания *	7,4%	Дефицит плазминогена	-
Другие гематологические заболевания:	12%	Дефицит протеина S	-

Состояния/заболевания, ассоциированные с развитием ЦВТ			
Нефротический синдром	0,6%	Дефицит протеина С	-
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	-	Дефицит антитромбина III	-
Железодефицитная анемия	-	Гипергомоцистеинемия	4,5%
Полицитемия, тромбоцитемия	2,8%	Лейденская мутация фактора свертывания V	-
Системные заболевания:	7,2%	Мутация гена протромбина	-
Системная красная волчанка	1%	Механическое повреждение:	4,5%
Болезнь Бехчета	1%	Осложнение эпидуральной кровяной пробки	-
Воспалительные заболевания кишечника	1,6%	Спонтанная интракраниальная гипотензия	-
Заболевания щитовидной железы	1,7%	Люмбальная пункция	1,9%
Саркоидоз	0,2%	Механическое повреждение:	4,5%
Другие заболевания	1,7%	Идиопатический ЦВТ	12,5%

\*Либо путем прямого проникновения в венозный синус, либо путем индукции гиперкоагуляции.

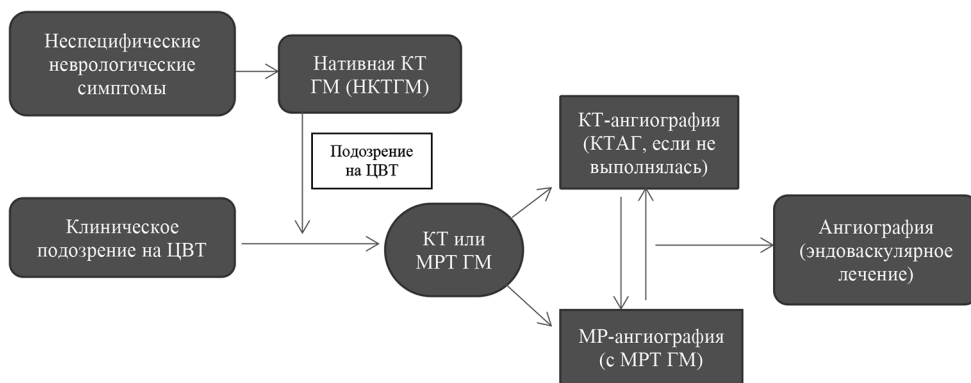


Рис. 16. Алгоритм диагностического обследования пациента с центральным венозным тромбозом [10]: КТ ГМ – компьютерная томография головного мозга; НКТГМ – нативная компьютерная томография головного мозга; МРТ ГМ – магнитно-резонансная томография головного мозга; КТАГ – компьютерная ангиография

## 5.1. Асептический церебральный венозный тромбоз

**Асептический церебральный венозный тромбоз** – нарушение мозгового кровообращения с формированием тромбов в пределах венозной системы головного мозга, возникающее в результате неинфекционных причин.

По данным литературы, наиболее часто аЦВТ возникает у пациентов молодого и среднего возраста, преимущественно у женщин (20–35 лет), в соотношении с мужчинами 3:1 [4]. Широкая распространенность аЦВТ у лиц женского пола, вероятнее всего, связана с беременностью, послеродовым периодом и использованием оральных гормональных контрацептивов [5].

Неинфекционные причины аЦВТ могут быть локализованными и общими. К локализованным чаще всего относят: черепно-мозговые травмы; опухоли; нейрохирургические вмешательства; имплантацию кардиостимулятора. Общие факторы включают: состояния с нарушением гемодинамики; заболевания крови; коллагенозы; воспалительные заболевания кишечника и т. п. К важным транзитным факторам риска, ассоциированным с развитием аЦВТ, помимо беременности и послеродового периода, относится воздействие лекарственных средств (прием гормональных контрацептивов, стероидов, противоопухолевое лечение) [2, 6, 7].

Частота возникновения аЦВТ варьирует в зависимости от топике венозного синуса, при этом в клинической практике чаще всего наблюдаются тромбозы более чем одной локализации (рис. 17).

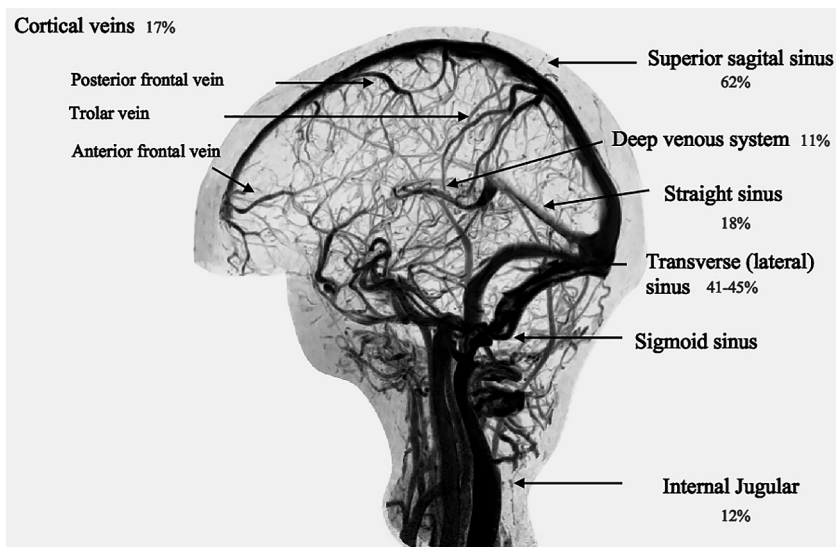


Рис. 17. Встречаемость церебрального венозного тромбоза в различных венозных синусах и венах головного мозга. Cortical veins – вены коры головного мозга; posterior frontal vein – задняя лобная вена; trolar vein – верхняя анастомотическая вена; anterior frontal vein – передняя лобная вена; superior sagittal sinus – верхний сагиттальный синус; deep venous system – глубокая венозная система; straight sinus – прямой синус; transverse (lateral) sinus – поперечный (латеральный) синус; sigmoid sinus – сигмовидный синус; internal jugular – внутренняя яремная вена

Клинические проявления аЦВТ очень разнообразны и зависят от распространенности тромбоза, скорости формирования окклюзии церебральных вен и венозных синусов, возраста пациентов, этиологического фактора. Основным симптомом аЦВТ является интенсивная головная боль (92%) как признак развивающейся внутричерепной гипертензии.

Кроме того, определяется и другая симптоматика: двигательные нарушения — 42%; судорожный синдром — 37% (в т. ч. эпилептический статус — 13%); психомоторное возбуждение — 25%; афазия — 18%; зрительные нарушения — 13%; угнетение сознания — 13%; нарушения иннервации черепных нервов — 12%;

нарушения чувствительности — 11%; менингеальный синдром — 5%; вестибуло-мозжечковые нарушения, игнорирование — 1% [2, 8, 9].

В отдаленном периоде аЦВТ чаще всего сохраняется головная боль (14%) и судорожный синдром (11%). Наиболее частые клинические симптомы, сопряженные с конкретной локализацией аЦВТ, отражены в таблице 23.

Таблица 23

**Особенности клинической картины церебрального венозного тромбоза в зависимости от топики венозного синуса и церебральных вен [1, 3]**

Локализация тромбоза	Клинические проявления
Верхний сагиттальный синус	Головная боль, повышение внутричерепного давления, отек диска зрительного нерва. Двигательные нарушения. Судороги. Отек кожи головы, набухание поверхностных вен головы.
Поперечный синус	Симптомы, связанные с предрасполагающим заболеванием (напр., средний отит, мастоидит) Конституциональные симптомы (слабость, лихорадка, тошнота). Гемиопсия, афазия, контрлатеральный гемипарез.
Пещеристый синус	Хемоз, птоз верхнего века. Боль в области орбиты. Нарушение функций III, IV, VI, V (I ветвь) пар черепных нервов.
Глубокая венозная сеть (внутренняя мозговая вена, вена Галена, прямой синус)	Признаки инфаркта таламуса или базального ганглия. Быстрая неврологическая декомпенсация.

В настоящее время к стандартам лечения аЦВТ относят устранение этиологических причин и факторов риска, назначение антикоагулянтной терапии. Кроме того, в последние годы при аЦВТ применяются инструментальные методы удаления тромбов из центральных венозных синусов — тромбэктомия и декомпрессивная трепанация черепа, что оказывает положительный эффект на выживаемость пациентов [5, 11].

Цель назначения ПОАК заключается в предотвращении роста тромба, профилактики развития тромбоэмболических событий и облегчения реканализации сосудов [7, 8]. Ранее основной схемой лечения аЦВТ являлся гепарин с последующим переходом на варфарин. Обычная схема введения гепарина в острой фазе заболевания составляла 5000 ЕД внутривенно болюсно, затем внутривенно капельное введение 1000 ЕД/час (в сутки 20000—40000 ЕД). По окончании острого периода заболевания рекомендовалось перевести пациента на пероральный прием варфарина (в среднем 8—12 месяцев) [1, 12].

На сегодняшний день вариантом выбора для лечения аЦВТ являются ПОАК, хорошая эффективность и безопасность которых подтверждена многочисленными исследованиями.

Одна из первых работ, посвященных применению ПОАК при аЦВТ, была опубликована в 2015 г. С. Herweh и соавт. Исследование проводилось с 1998 по 2014 гг., в котором принимали участие 99 пациентов, 97% из которых получали пероральные антикоагулянты в среднем в течение 7 месяцев. Полная реканализация была достигнута у 57,6%, частичная реканализация — у 29,3%, отсутствие реканализа-

ции — у 13,1% пациентов. Среднее время до частичной реканализации составило 4 месяца, до полной — 6 месяцев. По результатам 8-месячного наблюдения, у 91,8% пациентов определялся отличный результат по клиническому течению. Кроме того, наличие тромбоза верхнего сагиттального синуса являлось положительным предиктором для реканализации. В течение всего периода наблюдения не было отмечено серьезных геморрагических осложнений и рецидивов аЦВТ [13].

### **Дабигатрана этексилат**

Основное клиническое проспективное рандомизированное многоцентровое клиническое исследование по оценке применения дабигатрана этексилата при аЦВТ было проведено с 2016 по 2018 гг. в 9 странах (RESPECT CVT). Было сформированы 2 группы наблюдения: основная принимала дабигатрана этексилат 150 мг 2 раз в день в течение 24 недель лечения, контрольная — варфарин. Реканализация аЦВТ была отмечена у 33 пациентов в основной группе (60%) и у 35 пациентов — в группе варфарина (67,3%). По модифицированной шкале Qureshi полная реканализация была оценена у 24 (44%) и 19 (36%) пациентов, а частичная реканализация — у 23 (42%) и 26 (49%) пациентов в группах дабигатрана этексилата и варфарина, соответственно ( $p = 0,44$ ). В обеих группах был определен одинаково низкий риск возникновения ВТЭО и кровотечения, в том числе на фоне терапии ПОАК [14].

Mathew T. и соавт. (2014) представили серию клинических случаев у 4 пациентов с аЦВТ, получавших дабигатрана этексилат в качестве тромболитической терапии. В трех случаях был диагностирован тромбоз одного центрального венозного синуса, у одного пациента — аЦВТ двух локализаций. Два пациента получали только дабигатрана этексилат по стандартной схеме, третий пациент до дабигатрана этексилата получал гепарин, четвертый до дабигатрана этексилата — варфарин. У трех пациентов с монотромбозом было отмечено улучшение клинического течения (уменьшение головной боли, устранение отека диска зрительного нерва). У пациента с множественным аЦВТ состояние на фоне терапии дабигатрана этексилатом не улучшилось, из-за чего было принято решение о замене терапии на гепарин, а следом на варфарин, что способствовало нормализации состояния [15].

Mendonça M. D. и соавт. (2015) представили серию клинических наблюдений по применению дабигатрана этексилата у пациентов с аЦВТ. Среди 18 пациентов 11 получали дабигатрана этексилат, 7 — варфарин. Четыре пациента, принимавшие варфарин, были переведены на дабигатрана этексилат из-за побочных эффектов через 0,5–4 месяца, таким образом, 15 пациентов получали дабигатрана этексилат со средним сроком наблюдения 19 месяцев. Отличный исход отмечен у 87% пациентов, реканализация — у 80% [16].

Исследование Sheef M. и соавт. (2019) определяло безопасность и эффективность дабигатрана этексилата и ривароксабана у пациентов с аЦВТ. В исследовании участвовало 46 пациентов. У всех пациентов антикоагулянтная терапия начиналась с приема низкомолекулярного гепарина (80%), нефракционированного гепарина (17,7%) или же препарата фондапаринукс (2%). В дальнейшем была произведена замена терапии с гепарина на ривароксабан у 63% пациентов, с варфарина на ривароксабан у 34,8% пациентов, и у одного пациента — на дабигатрана

этексилат (2%). Был отмечен один эпизод рецидива аЦВТ. Ни у одного из пациентов не было отмечено развития сильного кровотечения (по критериям ISTH) [17].

В исследовании Rusin G. и соавт. (2019) принимало участие 36 пациентов с аЦВТ, получавших ПОАК, на основе предпочтений врача или пациента. Дабигатрана этексилат, ривароксабан и апиксабан получали 18, 10 и 8 пациентов, соответственно, на протяжении в среднем 8,5 месяца. Полная/частичная реканализация в области аЦВТ наблюдалась в 94,4% случаев. У 8,3% возникло сильное кровотечение: у 2 пациентов на ривароксабане (меноррагия); у 1 пациента на дабигатрана этексилате (желудочно-кишечное кровотечение). Благоприятный функциональный исход отмечен у 66,7% пациентов, рецидив аЦВТ наблюдался у 5,6% пациентов, у 5,6% пациентов с наследственной тромбофилией развились венозные тромбозы других локализаций после отмены ПОАК [18].

Li H. и соавт. (2020) провели ретроспективный анализ 6 исследований, включающих применение различных ПОАК у пациентов с аЦВТ. Общее количество обследуемых составило 398 пациентов, получавших в качестве терапии дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан. Данные проанализированных исследований свидетельствуют об отсутствии статистически значимой разницы между ПОАК и АВК по следующим параметрам: возникновение венозных тромбоэмболических осложнений; кровотечения; смертельный исход; полная/частичная реканализация церебральных венозных синусов и/или церебральных вен [19].

### **Ривароксабан**

Hon S. F. K. и соавт. (2012) доказали безопасность и эффективность ривароксабана для профилактики рецидивов ВТЭ у пациентов с аЦВТ. Первая группа (21 пациент) получала лечение ривароксабаном, вторая группа (24 пациента) — варфарином. Спустя 6 месяцев полная реканализация церебральных венозных синусов была достигнута в 86% и 83% случаях при лечении ривароксабаном и варфарином, соответственно, и у всех 100% пациентов спустя 12 месяцев наблюдения. По шкале NIHSS отличный результат клинического течения был получен в 95% случаях из группы ривароксабана через 3–12 месяцев наблюдения; и в 96% случаев — через 6–12 месяцев наблюдения. Не было отмечено серьезных кровотечений и рецидивов аЦВТ ни у одного из пациентов. Среди двух групп не было зарегистрировано статистически значимой разницы с точки зрения лечения и клинического исхода [20].

Многоцентровое открытое рандомизированное исследование (EINSTEIN-Jr) по оценке безопасности и эффективности применения ривароксабана у детей с аЦВТ проводилось в 2014 по 2019 гг. В исследовании принимали участие 114 детей (73 — ривароксабан, 41 — гепарин или АВК). Ни у одного из пациентов не было симптоматики рецидива аЦВТ спустя 3 месяца лечения. Клинически значимое кровотечение было отмечено у 5 пациентов в группе ривароксабана (6,8% — не церебральные) и у 1 пациента в группе гепарина (4,4% — субдуральное кровотечение). Полная или частичная реканализация венозных синусов достигнута у 25% и 53% пациентов группы ривароксабана, а также у 15% и 59% пациентов группы сравнения. Таким образом, в обеих группах был определен низкий риск рецидива аЦВТ и клинически значимого кровотечения [21].



Geisbusch С. и соавт. (2014) проводили исследование эффективности ривароксабана у пациентов с аЦВТ. Авторы разделили 16 пациентов на 2 группы, 9 из которых получали в качестве лечения фенпрокумон, 7 пациентов — ривароксабан. В пределах всей когорты у 93,75% пациентов отмечался отличный долгосрочный результат, и у всех испытуемых была достигнута хотя бы частичная реканализация церебральных венозных синусов (у 50% — полная реканализация) по данным контрольной магнитно-резонансной-ангиографии (МРА). Между группами не было обнаружено статистически значимых различий, за исключением применения гепарина перед началом использования ПОАК ( $p = 0,03$ ). У одного пациента в группе фенпрокумона и у 2 пациентов в группе ривароксабана возникли малые кровотечения спустя 3–4 месяца наблюдения, что привело к снижению дозировки препарата. Ни у одного пациента в группах сравнения не было внутримозговых или других серьезных осложнений, связанных с кровотечением, и не наблюдалось повторных аЦВТ в течение всего периода наблюдения (8 месяцев) [22].

С 2016 по 2018 гг. в 4 странах проводилось многоцентровое проспективное обсервационное исследование для оценки безопасности ПОАК в сравнении с варфарином у пациентов с аЦВТ. Из 111 пациентов 36 получали ривароксабан, 9 — дабигатрана этексилат, 66 — варфарин. В период госпитализации ни у одного пациента из группы ПОАК не было отмечено кровотечения. В течение периода наблюдения 6 пациентов умерли (2 пациента из группы ПОАК, 4 — из группы варфарина). Из 12 пациентов, которым была выполнена МРА после 6 месяцев наблюдения, у 4 пациентов из ПОАК и 4 из группы варфарина отмечалась полная реканализация церебральных венозных синусов, у остальных — частичная реканализация. В отдаленном периоде у 6 пациентов (2 — ПОАК, 4 — варфарин) отмечалось системное кровотечение, по классификации ISTH: у 1-го пациента серьезное; у 1-го пациента — клинически незначимое; у 4 пациентов — малое кровотечение. Ни у одного из пациентов не наблюдалось рецидивов тромботических событий [23].

Исследование Lurkin А. и соавт. (2019), проведенное в 2 французских университетских клиниках, включало 41 пациента, 25 из которых получали гепарин, 13 — ривароксабан, 2 — дабигатрана этексилат и 1 — апиксабан. Средняя продолжительность ПОАК составила 6 месяцев в группах гепарина и ПОАК, соответственно. Ни у одного из пациентов, получавших ПОАК, не было клинического или рентгенологического ухудшения или рецидивирования аЦВТ, полная реканализация церебральных венозных синусов наблюдалась в 40% случаев, тогда как в группе гепарина этот показатель составил 28,6% и ухудшение состояния наблюдалось у 3 пациентов. Серьезных кровотечений в отдаленном периоде в группах ПОАК и гепарин зарегистрировано не было [24].

Powell М. и соавт. (2021) оценивали эффективность и безопасность ривароксабана и апиксабана в качестве долгосрочной антикоагулянтной терапии для пациентов с аЦВТ. Всего в исследование были включены 119 пациентов: варфарин — 89 человек; эноксапарин — 11; ривароксабан — 12; апиксабан — 7. Риск рецидива тромботических событий составил 11,2%, 0% и 10,5% в группах лечения варфарином, эноксапарином и ПОАК, соответственно ( $p = 0,7635$ ). Никаких существенных различий между группами относительно вторичных исходов

не наблюдалось. По результатам исследования наблюдалась тенденция к более продолжительным симптомам у пациентов в группе варфарина, что свидетельствует о потенциально более быстрой реканализации церебральных венозных синусов выздоровления пациентов, получающих ПОАК по поводу аЦВТ [25].

Fatima M. и соавт. (2021) проводили проспективное обсервационное исследование 31 пациента с аЦВТ на фоне лечения ривароксабаном. В течение 6 месяцев наблюдения в 55% случаев отмечалась частичная реканализация церебральных венозных синусов, в 39% — полная реканализация. В 93% случаев достигнуто клиническое выздоровление, только у 3% развился рецидив аЦВТ в течение полугода лечения. Частота возникновения тромботических состояний и кровотечения составила 6%, уровень летальности составил так же 6% [26].

### **Апиксабан**

Giles J. A. и соавт. провели ретроспективное исследование пациентов, получавших ПОАК по поводу аЦВТ, в период с 2011 по 2019 гг. Всего было идентифицировано 29 пациентов, 20 из которых получали апиксабан, 6 — ривароксабан, 1 — дабигатрана этексилат. Использование ПОАК было связано со стабилизацией границ распространения тромба, частичной реканализацией у 55,6%, полной реканализацией у 14,8% при сроке наблюдения в 6 месяцев. У трех пациентов (11,1%) были отмечены серьезные кровотечения, в том числе у двоих — клиническое ухудшение на фоне внутричерепного кровоизлияния. Сравнение с 27 пациентами, получавшими АВК, не показало статистически значимых различий в отношении реканализации, в ухудшении течения по модифицированной шкале Рэнкина, развития сильного кровотечения [27].

### **Эдоксабан**

Клинический случай применения эдоксабана для лечения аЦВТ был представлен Amemiya T. и соавт. (2017). 53-летний мужчина поступил в клинику с головной болью и недифференцированным головокружением, по КТ головного мозга определялась область с низкой плотностью в таламусе с 2 сторон и поражением глубоких церебральных вен. По КТ-ангиографии был подтвержден аЦВТ нижнего сагиттального венозного синуса, внутренних мозговых вен, вены Галена. Была начата антикоагулянтная терапия гепарином и варфарином. Спустя неделю по данным МРТ определялись признаки геморрагического инфаркта, по причине чего была заменена антикоагулянтная терапия на пероральный прием эдоксабана (9-й день лечения). Была отмечена положительная динамика в устранении симптомов на фоне терапии, на 72 день лечения определялась частичная реканализация глубоких церебральных вен и вены Галена [28].

Bando T. и соавт. (2020) представили клинический случай 85-летней пациентки с аЦВТ верхнего сагиттального венозного синуса. На момент поступления среди клинических проявлений отмечался правосторонний гемипарез, сопровождавшийся внезапно возникшими судорогами и сенсорными расстройствами. По данным МРТ выявлена зона отека в левой пре- и постцентральной извилине, без развития внутричерепного или субарахноидального кровоизлияния. Однако на фоне первичного лечения гепарином и противосудорожными препаратами эпизод судорог повторился, и произошло внутричерепное кровоизлияние в обла-

сти левой пре- и постцентральной извилин (по МРА выявлена полная окклюзия верхнего сагиттального венозного синуса с распространением на систему глубоких и поверхностных церебральных вен). На 6-е сутки после неудачной попытки эндоваскулярного лечения было принято решение о переходе с гепарина на эдоксабан 30 мг 1 раз день. На 15-е сутки лечения по данным МРТ была отмечена полная реканализация тромбированного венозного синуса, выписка пациентки произошла на 24-й день лечения с сохранением у нее легкого правостороннего пареза нижней конечности. На 90-е сутки рецидива аЦВТ не было [29].

Клинический случай 32-летнего японца с рецидивирующим аЦВТ на фоне наследственной недостаточности протеина С представили Saito K. и соавт. (2020). По данным МРТ отмечалось повышение интенсивности сигнала в области латеральных латеральных извилин левого полушария головного мозга, по МР-венографии определен аЦВТ левого поперечного и верхнего сагиттального венозных синусов. Уровень активности протеина С был выражено снижен. В анамнезе у отца пациента был ИИ и аЦВТ. Антикоагулянтная терапия была начата гепарином и варфарином. Спустя 4 месяца у пациента была отмечена преходящая афазия: по МРТ выявлялись геморрагические изменения в левой лобной доле, а по лабораторным данным активность протеина С была ниже 10%. Таким образом, было принято решение о замене варфарина на эдоксабан (60 мг в день). В течение года на фоне лечения ПОАК пациент выздоровел, НР зарегистрировано не было [30].

Sugiyama Y. и соавт. (2020) описали клинический случай 56-летнего пациента с COVID-19, у которого развился аЦВТ и сопутствующая ТЭЛА. Лечение пациента началось с назначения циклезонида и азитромицина, однако на этом фоне его респираторное состояние ухудшалось. К терапии были добавлены системные глюкокортикостероиды и фавипиравир, что привело к развитию афебрильного состояния, уменьшению дыхательной недостаточности. Однако течение заболевания осложнилось развитием аЦВТ в поперечном венозном синусе слева и ТЭЛА (подтверждено по КТ и МРТ). Введение нефракционированного гепарина снизило уровень DD и улучшило клиническое состояние пациента. Гепарин был заменен на эдоксабан (60 мг/сут) на 18-й день терапии, в результате чего повторная КТ показала полную реканализацию церебрального венозного синуса. Лечение эдоксабаном продолжилось, и у пациента не было рецидива симптоматики заболевания в течение 14 дней после выписки [31].

Koganesawa M. и соавт. (2021) опубликовали клинический случай 18-летнего пациента с аЦВТ на фоне острого лимфобластного лейкоза. На 20-й день индукционной терапии заболевания у пациента развились левосторонний гемипарез и анартрия. Была выполнена МРТ, показавшая аЦВТ верхнего сагиттального венозного синуса. Индукционная терапия была прекращена, и начата антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином. Неврологические симптомы у пациента улучшились через 3 дня терапии. Спустя 16 дней лечение основного заболевания было возобновлено на фоне назначения низкомолекулярного гепарина. По контрольной МРТ была отмечена реканализация в сагиттальном венозном синусе. В качестве профилактики рецидива аЦВТ пациенту был назначен эдоксабан сроком на 12 месяцев, отмененный через 4 месяца после последнего курса консолидирующей терапии. За время наблюдения повторных тромботических нарушений зарегистрировано не было [32].

## 5.2. Септический церебральный венозный тромбоз

**Септический церебральный венозный тромбоз** – нарушение кровообращения в системе вен головного мозга или церебрального венозного синуса, возникшее на фоне первичного инфекционно-воспалительного заболевания.

Причины развития сЦВТ представлены на рисунке 18.

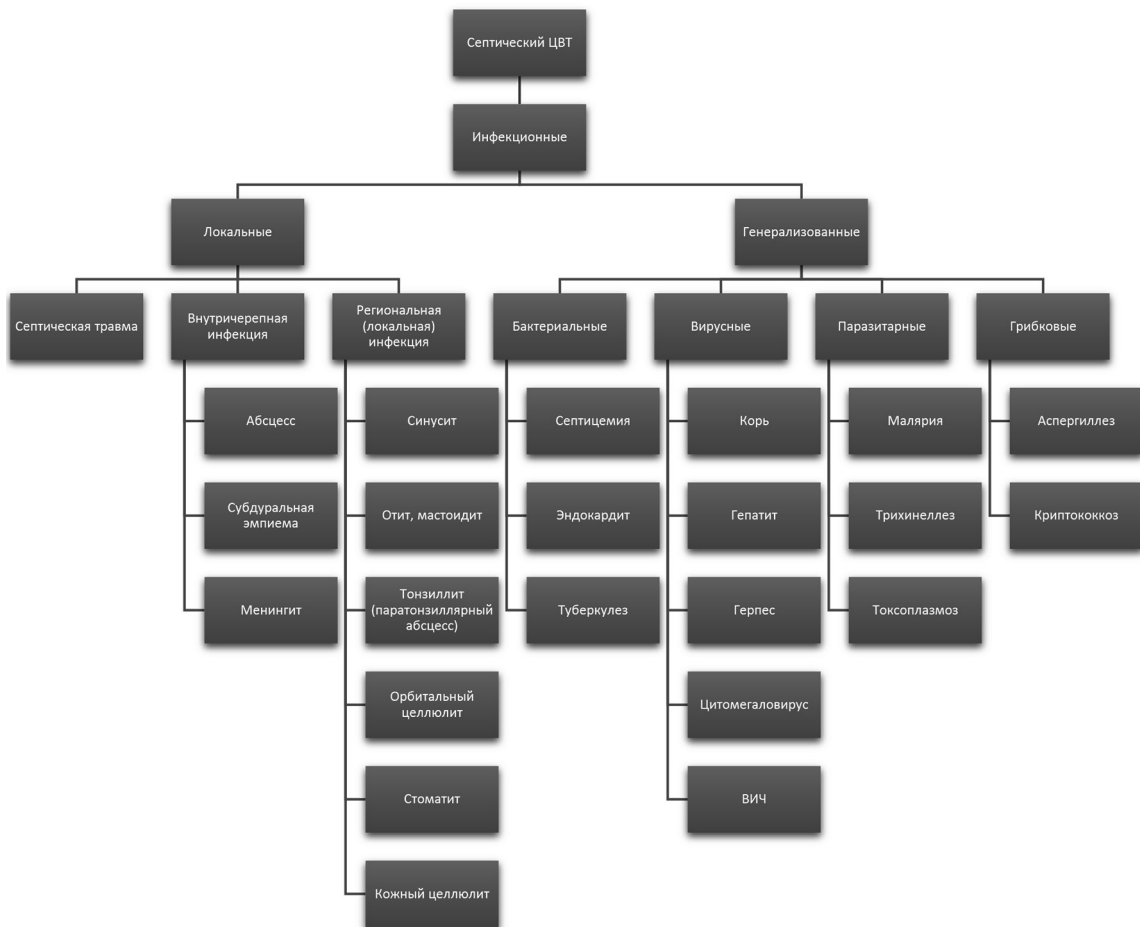


Рис. 18. Причины септических церебральных венозных тромбозов [1, 33, 34]

В более ранние годы сЦВТ был широко распространен и считался смертельным заболеванием. С приходом эры антибактериальных ЛС встречаемость сЦВТ резко снизилась. Однако, несмотря на современные методы диагностики и лечения, сЦВТ не уходит из практики врачей и на сегодняшний день. Согласно исследованию ISCVT, инфекционные процессы, локализованные в области головы и шеи, являются этиологической причиной развития сЦВТ в 8,2% случаев [1, 3].

Основными причинами развития заболевания являются очаговые поражения среднего уха, околоносовых пазух и мягких тканей лица [35, 36]. Частота встречаемости сЦВТ в общей структуре отогенных и риносинусогенных гнойно-воспалительных внутричерепных заболеваний составляет в странах с развитой экономикой 7,9%, а в странах с развивающейся экономикой — 19,8%. Частота госпитальной летальности при ЛОР-ассоциированных сЦВТ составляет 31,6% [37].

В отечественном многоцентровом исследовании было выявлено 38 случаев сЦВТ, обусловленных гнойно-воспалительной патологией ЛОР-органов: острый и хронический средний гнойный отит, мастоидит, гнойный риносинусит, фурункул, карбункул носа. Все ЛОР-ассоциированные сЦВТ сочетались с гнойным поражением оболочек и вещества головного мозга — менингоэнцефалитом. По топографическому принципу (отношение в твердой мозговой оболочке и намету мозжечка) диагностированные сЦВТ были характеризованы следующим образом: супратенториальные поражения — 12 случаев; субтенториальные поражения — 13 случаев; распространенные смешанные поражения — 13 случаев [37].

Точный механизм развития сЦВТ остается неясным. По одной версии, инфекция может являться прямой причиной сЦВТ и проникать контактным путем или по эмиссарным венам из венозных коллекторов области головы и шеи, по другой — может опосредованно влиять на развитие сЦВТ у пациентов с наличием предрасполагающих факторов, в первую очередь с врожденной или приобретенной тромбофилией [34]. Наиболее распространенным фактором риска развития сЦВТ является бактериальная инфекция, но также встречается вирусная, паразитарная и грибковая этиология заболевания [33].

По наблюдениям разных авторов, *Staphylococcus aureus* является наиболее часто идентифицируемым инфекционным агентом, который обнаруживается в 60–70% случаев. В последние годы все чаще выявляется метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) [37]. Реже встречаются стрептококки (в том числе *Streptococcus pneumoniae*), грамотрицательные бактерии, анаэробы. В литературе описывается случай сЦВТ, вызванного *Mycobacterium tuberculosis* [34, 38, 39]. Среди грибковых этиологических факторов как причин сЦВТ в основном выявляют: *Aspergillus fumigates*; *Rhizopus species*; *Mucormycosi*. [34, 40].

Клиническая картина сЦВТ неспецифична и может одновременно сочетать симптомы поражения вовлеченных в патологический процесс различных органов и систем. К ведущим клиническим проявлениям сЦВТ относятся: общеинфекционный синдром; синдром системной воспалительной реакции (сепсис); синдром воспалительного поражения головного мозга [35, 37]. Симптомокомплекс первичного очага инфекционного процесса при сЦВТ в большинстве случаев маскируется клиникой развившихся внутричерепных осложнений [37, 41].

Основу верификации сЦВТ ЛОР-этиологии составляют КТ и МРТ головного мозга, МРА. Показано выполнение КТ ЛОР-органов по стандартной методике, МРТ головного мозга как в нативном режиме, так и с контрастированием. В области пораженного церебрального синуса наблюдается усиление сигнала в T1 взвешенном изображении и изо- или гипотенсивный сигнал в режиме T2.

Лечение сЦВТ происходит по следующим направлениям: санирующее вмешательство; назначение антибактериальной терапии; назначение тромболитической терапии. Первым этапом производится хирургическая санация очага инфекции, которая в зависимости от этиологии сЦВТ заключается во вскрытии околоносовых пазух, полостей среднего уха, ячеек сосцевидного отростка, очагов деструкции костной ткани височной кости, орбитальной зоны, области поражений мягких тканей лица. Кроме того, по показаниям в ходе хирургической санации возможно вскрытие пораженного церебрального венозного синуса и выполнение тромбэктомии. Используют парентеральную системную и регионарную антибактериальную терапию (катетеризация на уровне бифуркации общей сонной артерии через поверхностную височную или щитовидную артерии) [34, 35, 37].

Препаратами выбора при стартовой антибактериальной терапии являются ЛС, обладающие высокой противомикробной активностью и проникающие через гематоэнцефалический барьер: цефалоспорины III–V поколений; комбинированные препараты (цефоперазон + сульбактам); аминогликозиды; антианаэробные препараты (табл. 24). Парентеральное применение антибактериальной терапии длительное — до 3–4 нед. Кроме того, возможно внутриартериальное, эндолумбальное введение антибиотиков по показаниям [1, 37, 42].

Таблица 24

**Антибактериальные препараты в лечении септического церебрального венозного тромбоза [1, 35, 37]**

Группа	Препарат
Цефалоспорины III–IV поколения	Цефотаксим, Цефтриаксон, Цефтазидим, Цефоперазон
Антибиотики в комбинациях	Цефоперазон + Сульбактам, Ампициллин + Сульбактам, Пиперациллин + Тазобактам
Карбапенемы	Меропенем, Имипенем
Гликопептиды	Ванкомицин, Тейкопланин
Аминогликозиды	Амикацин
Оксазолидиноны	Линезолид
Антианаэробные препараты	Метронидазол

В настоящее время, помимо устранения всех этиологических причин, при выявленном сЦВТ рекомендуется назначение антикоагулянтной терапии, приводящей к предотвращению роста тромба, профилактике развития тромбоза глубоких церебральных вен и восстановлению проходимости венозной сосудистой сети головного мозга [43].

Ранее применение ПОАК в лечении сЦВТ вызывало споры, что было связано с потенциальными рисками внутричерепных и/или системных кровоизлияний. Однако на сегодняшний день определено, что риск развития кровоизлияния на фоне применения ПОАК при сЦВТ крайне низок и нет доказанной информации по увеличению смертности при комбинированной антибактериальной и антикоагулянтной терапии. Наоборот, наблюдается тенденция к снижению забо-

леваемости при совместном использовании ПОАК и антибиотиков на ранних стадиях развития сЦВТ [6, 7].

По данным Европейской федерации неврологических сообществ, Американской ассоциации кардиологов, оптимальным вариантом антикоагулянтной терапии является применение низкомолекулярного/нефракционированного гепарина в остром периоде сЦВТ [1, 2]. Однако в последнее время для терапии сЦВТ активно применяются ПОАК как в переходном варианте от гепаринотерапии, так и в качестве самостоятельных антикоагулянтных препаратов.

Vedana V. M. и соавт. (2018) представили клинический случай пациентки с сЦВТ, возникшим на фоне гнойного синусита. По данным МРТ был определен тромбоз правого поперечного и сигмовидного венозных синусов и глубоких церебральных вен. Кроме того, по данным МРТ также определялись признаки острого мастоидита. В качестве первичной терапии пациентов была назначена антибактериальная терапия (цефтриаксон 2 г в день) в течение 3 недель и антикоагулянтная терапия эноксапарином с последующим переходом на прием варфарина. В период госпитализации не был достигнут нормальный уровень МНО (максимальный на варфарине составил 1,5), в результате чего было принято решение об изменении антикоагулянтной терапии на дабигатрана этексилат (150 мг 2 раза в день). После замены препарата было достигнуто улучшение клинического состояния, спустя 3 месяца по данным МРТ не было зарегистрировано патологических изменений. Таким образом, использование дабигатрана этексилата у пациента с сЦВТ позволило добиться реканализации пораженных церебральных венозных синусов без развития осложнений в раннем/отдаленном периодах [44].

В статье Kuribayashi T. и соавт. (2019) описали редкий случай гипертрофического пахименингита в сочетании с сЦВТ, связанном с PR3-ANCA-позитивным гранулематозом с полиангитом. У 58-летнего мужчины за 2 месяца до госпитализации развился левосторонний экссудативный средний отит. При поступлении пациента в стационар по данным лабораторных анализов подтвердился диагноз гранулематоз, при неврологическом обследовании выявлена парестезия и левосторонняя гемикрания. По данным МРТ был выявлен двусторонний верхнечелюстной синусит, отек левой лобной доли. При проведении МР-венографии выявлен сЦВТ верхнего сагиттального синуса. Пациенту было начато лечение глюкокортикостероидами, циклофосфамидом и ПОАК — апиксабаном (10 мг в день). Спустя 30 дней после госпитализации на МРТ патологические изменения редуцировались [45].

В серии клинических наблюдений Chaturbedi A. и соавт. (2020) у одного из пациентов в анамнезе был диагностирован верхнечелюстной синусит, что явилось причиной сЦВТ правого поперечного и верхнего сагиттального венозных синусов. Была назначена антибактериальная и тромболитическая терапия дабигатрана этаксилатом 110 мг в течение полугода. По результатам контрольной МРТ головного мозга спустя 6 месяцев определялась полная реканализация тромбированных церебральных венозных синусов. В клиническом состоянии пациента отмечалась позитивная динамика: устранение моторной афазии и сохранность высших психических функций [46].

Таким образом, в настоящее время применение ПОАК в качестве лечения аЦВТ и сЦВТ широко распространено. Данный вариант антикоагулянтной терапии еще не занесен в стандарты лечения пациентов с ЦВТ, но с учетом обширной литературной базы и положительного опыта клинических испытаний можно сделать вывод о хорошей переносимости и высокой эффективности применения ПОАК в лечении сЦВТ головного мозга в практике ЛОР-врача и нейрохирургов.

## Список литературы

1. *Ferro J. M., Canhao P., Stam J. et al.* Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004; 35: 664–670. DOI: 10.1161/01.STR.0000117571.76197.26.
2. *Saposnik G., Barinagarrementeria Ch. F., Brown R. D. et al.* Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. a statement for healthcare professionals from the american heart association / American stroke association. *Stroke*. 2011; 42:1158–1192 DOI:10.3109/9780203996942-29.
3. *Agrawal K., Burger K., Rothrock J. F.* Cerebral Sinus Thrombosis. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2016; 56(8):1380–1389. DOI:10.1111/head.12873.
4. *Coutinho J. M., Zuurbier S. M., Aramideh M. et al.* The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke*. 2012;43(12):3375–3377. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.671453
5. *Coutinho J. M., Ferro J. M., Canhao P. et al.* Cerebral venous and sinus thrombosis in women. *Stroke*. 2009; 40(7):2356–2361. DOI:10.1161/STROKEAHA.108.543884.
6. *Maksimova M. Yu., Dubovitskaya Yu. I., Bryukhov V. V. et al.* Diagnosis of cerebral veins and venous sinuses thrombosis. *RMJ*. 2017; 21: 1595–1601 (In Russ.) [Максимова М. Ю., Дубовицкая Ю. И., Брюхов В. В. и др. Диагностика тромбоза мозговых вен и венозных синусов. *РМЖ*. 2017; 21:1595–1601].
7. *Chukanova E. I., Chukanova A. S., Mamayeva Kh. I.* Cerebral venous thrombosis. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2016;116(10):4–10 (In Russ). Чуканова Е. И., Чуканова А. С., Мамаева Х. И. Церебральные венозные тромбозы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116(10):4–10. DOI:10.17116/jnevro20161161014-10.
8. *Glebov M. V., Maksimova M. Yu., Domashenko M. A. et al.* Cerebral venous sinuses thrombosis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2011; 5(1): 4–10 (In Russ). [Глебов М. В., Максимова М. Ю., Домашенко М. А. и др. Тромбозы церебральных венозных синусов. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2011; 5(1): 4–10].
9. *Tibekina L. M., Shumakova T. A., Nikolaeva A. A., Shcherbuk Yu. A.* urgent diagnostics of cerebral venous thrombosis. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2016; 175(5):18–25. (In Russ.) [Тибекина Л. М., Шумакова Т. А., Николаева А. А., Щербук Ю. А. Неотложная диагностика церебральных венозных тромбозов. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2016; 175(5):18–25]. DOI: 10.24884/0042-4625-2016-175-5-18-25.
10. *Dmytriw A. A., Song J. S. A., Yu E. et al.* Cerebral venous thrombosis: state of the art diagnosis and management. *Neuroradiology*. 2018; 60(7): 669–685. DOI:10.1007/s00234-018-2032-2 x.
11. *Siddiqui F. M., Dandapat S., Banerjee C. et al.* Mechanical thrombectomy in cerebral venous thrombosis: a systematic review of 185 cases. *Stroke*. 2015; 46(5):1263–1268. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007465.
12. *Einhäupl K., Bousser M. G., de Bruijn S. F.* EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J of Neurol*. 2006;13:553-559. DOI:10.1111/j.1468-1331.2006.01398
13. *Herweh C., Griebel M., Geisbüsche C. et al.* Frequency and temporal profile of recanalization after cerebral vein and sinus thrombosis. *European Journal of Neurology*. 2015; 23(4): 681–687. DOI:10.1111/ene.12901.



14. *Ferro J. M., Bendszus M., Jansen O. et al.* RE-SPECT CVT Study Group. Recanalization after cerebral venous thrombosis. A randomized controlled trial of the safety and efficacy of dabigatran etexilate versus dose-adjusted warfarin in patients with cerebral venous and dural sinus thrombosis. *Int J Stroke*. 2021;17474930211006303. DOI: 10.1177/17474930211006303.
15. *Mathew T., Alexander L., Sarma G. et al.* Dabigatran — The Future Of Cortical Venous Thrombosis Therapy — A Case Series Study. *Neurology*. 2014; 82 (10): P6.025.
16. *Mendonça M. D., Barbosa R., Cruz-e-Silva V. et al.* Oral Direct Thrombin Inhibitor as an Alternative in the Management of Cerebral Venous Thrombosis: A Series of 15 Patients. *International Journal of Stroke*. 2015; 10(7): 1115–1118. DOI: 10.1111/ij.s.12462.
17. *Al Sheef M., Alomar M., Zaidi A. R. et al.* Cerebral Venous Thrombosis Case Series at a Tertiary Care Hospital: Exploring Treatment Safety and Efficacy of Direct Oral Anticoagulants. *Blood*. 2019; 134: 3658–3658. DOI:10.1182/blood-2019-128406.
18. *Rusin G., Wypasek E., Papuga-Szela E. et al.* Direct oral anticoagulants in the treatment of cerebral venous sinus thrombosis: a single institution's experience. *Neurol Neurochir Pol*. 2019; 53(5):384–387. DOI: 10.5603/PJNNS.a2019.0037.
19. *Li H., Yao M., Liao S. et al.* Comparison of Novel Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists in Patients With Cerebral Venous Sinus Thrombosis on Efficacy and Safety: A Systematic Review. *Frontiers in Neurology*. 2020; 11:1–12. DOI: 10.3389/fneur.2020.597623.
20. *Hon S. F. K., Li H. L. T., Cheng P. W.* Use of Direct Thrombin Inhibitor for Treatment of Cerebral Venous Thrombosis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2012; 21(8): 915.e11–915.e15. DOI: 10.1016/j.jstrokecereb.
21. *Connor P., Sánchez van Kammen M., Lensing A. W.A. et al.* Safety and efficacy of rivaroxaban in pediatric cerebral venous thrombosis (EINSTEIN-Jr CVT). *Blood Adv*. 2020; 4(24):6250–6258. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003244.rovasdis.2012.02.004.
22. *Geisbusch C., Richter D., Herweh C. et al.* Novel Factor Xa Inhibitor for the Treatment of Cerebral Venous and Sinus Thrombosis: First Experience in 7 Patients. *Stroke*. 2014; 45(8), 2469–2471. DOI:10.1161/strokeaha.114.006167.
23. *Wasay M., Khan M., Rajput H. M. et al.* New Oral Anticoagulants versus Warfarin for Cerebral Venous Thrombosis: A Multi-Center, Observational Study. *Journal of Stroke*. 2019; 21(2): 220–223. DOI:10.5853/jos.2019.00150.
24. *Lurkin A., Derex L., Fambrini A. et al.* Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Cerebral Venous Thrombosis. *Cerebrovascular Disease*. 2019: 1–6. DOI:10.1159/000502454.
25. *Powell M., Tremolet de Villers K., Schwarz K. et al.* A Single-Center Retrospective Evaluation of the Use of Oral Factor Xa Inhibitors in Patients With Cerebral Venous Thrombosis. *Ann Pharmacother*. 2021; 55(3): 286–293. DOI: 10.1177/1060028020952749.
26. *Fatima M., Asghar M. S., Abbas S. et al.* An Observational Study to Evaluate the Effectiveness of Rivaroxaban in the Management of Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Cureus*. 2021; 13(3):e13663. DOI:10.7759/cureus.13663.
27. *Giles J. A., Balasetti V. K. S., Zazulia A. R.* Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for the Treatment of Cerebral Venous Sinus Thrombosis: a Retrospective, Matched Cohort Analysis. *Neurocrit Care*. 2021. DOI: 10.1007/s12028-021-01244-x.
28. *Amemiya T., Uesaka T., Kameda K., et al.* Usefulness of Edoxaban for Deep Cerebral Venous Sinus Thrombosis with Hemorrhagic Infarction:A Case Report. *No Shinkei Geka*. 2017; 45(7):607–613. DOI: 10.11477/mf.1436203559.
29. *Bando T., Ueno Y., Shimo D. et al.* Clinical Trial Based Rationale for the Successful Use of DOAC in the Treatment of Cerebral Venous Sinus Thrombosis (CVST): A Case Report. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2020; 29(11): 105261. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105261
30. *Saito K., Ishii K., Furuta K. et al.* Recurrent Cerebral Venous Thrombosis Treated with Direct Oral Anticoagulants in a Japanese Man with Hereditary Protein C Deficiency. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021; 30(1):105320. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105320.

31. Sugiyama Y., Tsuchiya T., Tanaka R. et al. Cerebral venous thrombosis in COVID-19-associated coagulopathy: A case report. *J Clin Neurosci*. 2020; 79:30–32. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.07.038.
32. Koganesawa M., Matsuno R., Sugishita Y. et al. Anticoagulation treatment and prophylactic edoxaban for cerebral sinus venous thrombosis in an adolescent with acute lymphoblastic leukemia. *SAGE Open Med Case Rep*. 2021; 29 (9):2050313X211013225. DOI: 10.1177/2050313X211013225.
33. Khatri I. A., Wasay M. Septic cerebral venous sinus thrombosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016; 362: 221–227. DOI:10.1016/j.jns.2016.01.035.
34. Berest I. E., Mironets S. N. Septic thrombus of the cavernous sinus. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2017; 82 (6): 72-76 (In Russ.) Берест И. Е., Миронец С. Н. Септический тромбоз кавернозного синуса. *Вестник оториноларингологии*. 2017; 82(6):72–76.] DOI: 10.17116/otorino.201782672-76.
35. Krivopalov A. A., Yanov Yu. K., Shcherbuk A. Yu., Shcherbuk Yu. A., Shamkina P. A. Features of diagnosis and treatment of patients with otogenic venous sinus thrombosis of the brain. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2018; 177(2):19-24. (In Russ.) Кривоपालов А. А., Янов Ю. К., Щербук А. Ю. и др. Особенности диагностики и лечения больных с отогенными венозными синус-тромбозами головного мозга. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2018; 177(2):19–24. DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-2-19-24+.
36. Ghosh P. S., Ghosh D., Goldfarb J. et al. Lateral Sinus Thrombosis Associated With Mastoiditis and Otitis Media in Children. *Journal of Child Neurology*. 2011; 26(8); 1000–1004. DOI: 10.1177/0883073811401745.
37. Krivopalov A. A., Yanov Yu. K., Shcherbuk A. Yu. et al. Vnutricherepnye gnoyno-vospalitel'nye oslozhneniya ostrykh i khronicheskikh zabolevaniy ukha, nosa i okolonosovykh pazukh [Intracranial purulent-inflammatory complications of acute and chronic diseases of the ear, nose and paranasal sinuses]. SPb.: St. Petersburg, 2018. (In Russ.) [Кривоपालов А. А., Янов Ю. К., Щербук А. Ю. и др. Внутrichерепные гнойно-воспалительные осложнения острых и хронических заболеваний уха, носа и околоносовых пазух. СПб.: Санкт-Петербург, 2018].
38. Chick R. S., Glisson J. K., Pierce S. Bilateral cavernous sinus thrombosis following community-acquired methicillin-resistant staphylococcus aureus infection: a case report and review of the literature. *J Miss State Med Assoc*. 2010; 51(11):317–320.
39. Xia P., Jiao Y. Septic cavernous sinus thrombosis caused by tuberculosis infection. *BMJ Case Rep*. 2014; 1–4. DOI: 10.1136/bcr-2014-206209.
40. Horowitz A., Spendel D., Kraut R. et al. Cavernous sinus thrombosis as a result of a fungal infection: a case report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013; 71(11):1899. DOI: doi.org/10.1016/j.joms.2013.05.021.
41. Szyfter W., Kruk-Zagajewska A., Bartochowska A. et al. Intracranial complications from sinusitis. *Otolaryngologia Polska*. 2015; 69(3): 6–11. DOI: 10.5604/00306657.1156326.
42. Arian M., Kamali A., Tabatabaeichehr M. et al. Septic Cavernous Sinus Thrombosis: A Case Report. *Iran Red Crescent Med J*. 2016; 18(8):34961. DOI: 10.5812/ircmj.34961.
43. Bose G., Graveline J., Yogendrakumar V. et al. Direct oral anticoagulants in treatment of cerebral venous thrombosis: a systematic review protocol. *Systematic Reviews*. 2019; 8(99): 1–4. DOI: 10.1186/s13643-019-1022-8.
44. Vedana V. M., Marrone L. C. P., Missima N. G. et al. Dabigatran in the Treatment of Extensive Cerebral Venous Thrombosis: A Case Report. *World Journal of Neuroscience*. 2018; 8: 32–37. DOI: 10.4236/wjns.2018.81003.
45. Kuribayashi T., Manabe Y., Fujiwara S. et al. Combined Hypertrophic Pachymeningitis and Cerebral Venous Thrombosis in a Case of Granulomatosis with Polyangiitis. *Case Reports in Neurology*. 2019; 11: 252–255. DOI: 10.1159/000502284.
46. Chaturbedi A., Thakur J. Case Series Dabigatran, A Direct Thrombin Inhibitor (DTI) as the First Line Treatment for Cerebral Venous Thrombosis. *Journal of Neurology & Neurophysiology*. 2020; 6 (11): 001–004.

## **ПРИМЕНЕНИЕ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19**

---

**Коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19, SARS-CoV)** – это острое инфекционное заболевание дыхательных путей, возбудителем которого является новый коронавирус.

Коронавирусы — это разнообразная группа вирусов, поражающих множество животных и вызывающих респираторные инфекции у людей. В 2002 и 2012 годах, соответственно, описаны два высокопатогенных коронавируса зоонозного происхождения: коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV); коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV). Данные возбудители вызвали смертельное респираторное заболевание у людей, сделав новые коронавирусы популярными и обозначив новую проблему общественного здравоохранения в XXI веке [1].

В конце 2019 года новый коронавирус, обозначенный как SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2), появился в городе Ухань (Китай) и вызвал вспышку необычной вирусной пневмонии. Это новое коронавирусное заболевание, известное также как коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19), быстро передалось по всему миру и явилось причиной стремительного роста числа заболевших и высокой смертности [2, 3]. COVID-19 значительно превзошел SARS и MERS как по количеству инфицированных, так и по пространственному диапазону эпидемических зон. Продолжающаяся вспышка COVID-19 представляет исключительную угрозу для глобального общественного здравоохранения [4, 5].

Посредством секвенирования метагеномной рибонуклеиновой кислоты (РНК) и выделения вируса из образцов жидкости бронхоальвеолярного лаважа от пациентов с тяжелой пневмонией независимые группы китайских ученых определили, что возбудителем этого распространяющегося по всему миру заболевания является бета-коронавирус, который ранее не наблюдался [6, 7, 8].

9 января 2020 года был публично объявлен результат этой этиологической идентификации. Первая последовательность генома нового коронавируса была опубликована на вирусологическом web-сайте 10 января, а 12 января через базу данных GISAID были опубликованы более полные последовательности генома, определенные различными исследовательскими институтами [9].

30 января 2020 г. ВОЗ объявила вспышку нового коронавируса чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение [10].

11 февраля 2020 г. Международный комитет по таксономии вирусов (ICTV) предположил, что этот новый коронавирус был назван SARS-CoV-2 из-за филогенетического и таксономического анализа этого нового коронавируса [9, 11], а ВОЗ назвала болезнь COVID-19 [11].

Эпицентр пандемии COVID-19 был и остается динамичным по своей природе. Очаг заболевания был зарегистрирован в Азии, затем распространился на Европу, Америку и вернулся обратно в Европу (Великобританию) с вариантным штаммом [12].

В ряде исследований была предпринята попытка смоделировать эпидемиологическую траекторию пандемии COVID-19. Neher и соавт. (2020) продемонстрировали, что имитационные модели прогнозировали небольшой пик в начале 2020 года, за которым следовал более крупный пик зимой 2020/2021 годов в регионах с умеренным климатом Северного полушария [13]. В отличие от данной работы, Wilson и соавт. (2020) сообщили, что прогнозы уровней инфицирования сильно различаются и их трудно установить, учитывая широкий охват COVID-19 и уровни инфицирования в конкретных странах, меры контроля и сильно различающиеся тестирования и отчетности [14].

Со временем стали появляться вариантные штаммы COVID-19, часто со слегка различающимися характеристиками. Новый высокотрансмиссивный штамм/вариант SARS-CoV-2, выявленный в Великобритании (Лондон и юго-восточная Англия) в декабре 2020 года (названный «VUI-202012/01» или «B.1.1.7»), с тех пор распространился во многие страны, включая Ирландию, Данию [15], Индию [16] и Италию [17]. С тех пор другие, недавно идентифицированные варианты, были причастны к увеличению случаев заболевания во Франции, Южной Африке, Израиле, Бразилии, Японии и Южной Корее [15], создавая общественные беспорядки и стресс для людей, а также глобальные усилия в области общественного здравоохранения и вакцинации для сдерживания COVID-19 [11]. Другой новый штамм, названный «501Y.V2», который имеет одну мутацию с B.1.1.7 [18], впервые был обнаружен в Южной Африке [19], а также распространился в соседнюю Ботсвану, Великобританию и Францию [18, 19].

На сегодняшний день установлено, что заражению COVID-19 подвержены люди любого возраста. Мировая карта инфекций и смертей, опосредованных COVID-19, показала, что ни одна страна, раса, этническая принадлежность или религия не защищены от этого заболевания. Возможный путь передачи нового коронавируса — от человека к человеку, который включает контактную передачу при контакте с выделениями слизистой оболочки носа, полости рта и глаз инфицированного пациента, а также прямую передачу путем вдыхания, когда пациент кашляет или чихает [20, 21]. Недавние работы свидетельствуют о том, что COVID-19 может передаваться внутриутробно [22].

Исследования показали более высокую вирусную нагрузку в ротоглотке, в то время как при сравнении симптомных и бессимптомных случаев не наблюдалось значительной разницы в вирусной нагрузке [23]. Также сообщалось, что при чихании или кашле вирусные частицы могут распространяться на расстояние до 1,8 метра, что подчеркивает критерии социального дистанцирования 1,8 метра [24]. Вирус может сохраняться на многих поверхностях, а также выживать в течение нескольких дней при благоприятных условиях в зависимости от конкретной поверхности.

Инкубационный период COVID-19 составляет от 3 до 14 дней в зависимости от иммунологического состояния пациента [25].

SARS-CoV-2 принадлежит к роду *Betacoronavirus* и является членом семейства *Coronavirinae* [26]. Частицы вируса имеют сферическую или плеоморфную форму, диаметр около 60–140 нм и один из крупнейших геномов однонитевой РНК с 27–32 килобазами (kb) (рис. 19) [27].

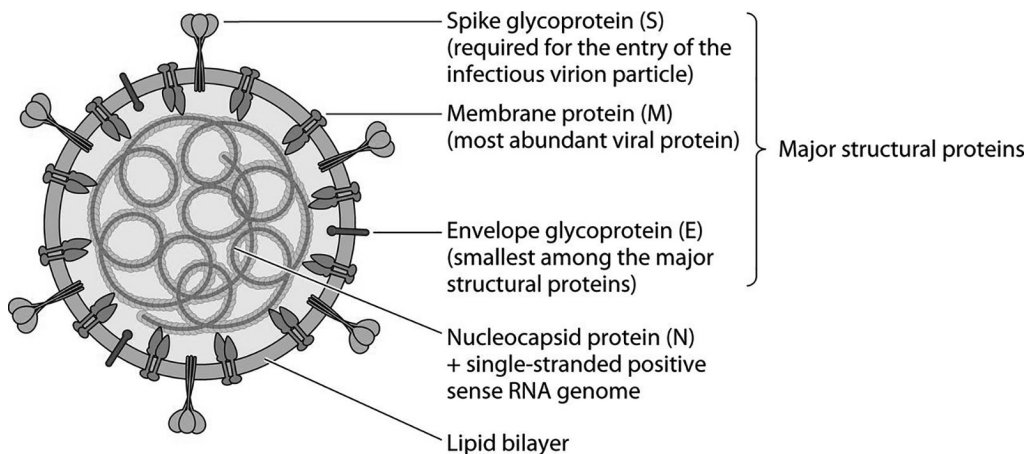


Рис. 19. Структура вируса SARS-CoV-2 [28]. Spike glycoprotein (S) (required for the entry of the infectious virion particle) – спайковый гликопротеин (S) (необходим для проникновения инфекционной частицы вируса); membrane protein (M) (most abundant viral protein) – мембранный белок (M) (самый распространенный вирусный белок); envelope glycoprotein (E) (smallest among the major structural proteins) – гликопротеин оболочки (E) (самый маленький среди основных структурных белков); major structural proteins – основные структурные белки; nucleocapsid protein (N) + single-stranded positive sense RNA genome – нуклеокапсидный белок (N) + геном одноцепочечной положительной информационной РНК

Некоторые коронавирусы на своей поверхности кодируют белок гемагглютинин-эстеразы, белок 3a/b и белок 4a/b [1, 27, 29, 30, 31]. Организация генома SARS-CoV-2 аналогична организации других коронавирусов, которая состоит в основном из открытых рамок считывания (ORF). Примерно 67% генома кодируется ORF1a/b, и он кодирует 16 неструктурных полипротеинов (nsp1–16), в то время как остальные 33% кодируют вспомогательные белки и структурные белки.

При считывании последовательности ORF1a продуцируется полипептид pp1a (440–500 кДа), который расщепляется на 11 неструктурных белков. В некоторых случаях рибосомы при трансляции игнорируют стоп-кодон ORF1a из-за шпильки, смещающей рамку считывания на -1 нуклеотид непосредственно перед стоп-кодоном, что позволяет провести трансляцию ORF1b, производя полипептид pp1ab (740–810 кДа), который расщепляется на 15 неструктурных белков. В таких случаях ORF полипептида pp1ab обозначают как ORF1ab. Папаин-подобная протеаза (PLpro) или химотрипсиноподобная протеаза (3CLpro) преобразует эти два полипептида в 16 nsps (рис. 20) [32].

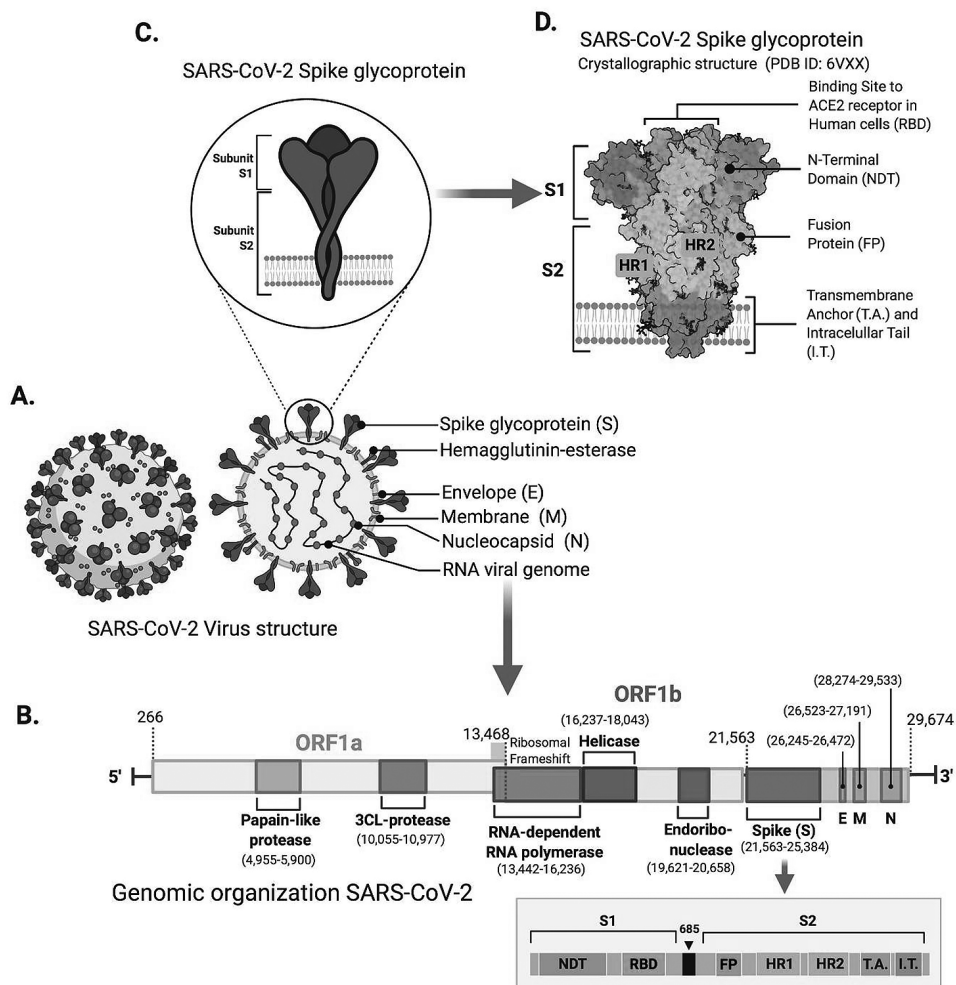


Рис. 20. Структура и геномная организация SARS-CoV-2 [36]. SARS-Cov-2 Spike glycoprotein – SARS-Cov-2 спайковый белок; crystallographic structure – кристаллографическая структура; binding site to ACE2 receptor in Human cells (RBO) – сайт связывания с рецептором ACE2 в клетках человека; N-Terminal Domain – N-Терминальный домен; fusion protein – гибридный белок; transmembrane anchor – трансмембранный домен; intracellular – внутриклеточный; spike glycoprotein (S) hemagglutinin-esterase – спайк-гликопротеин (S) гемагглютинин-эстераза; envelope (E) – наружная оболочка; membrane (M) – мембрана; nucleocapsid (N) – нуклеокапсид; RNA viral genome – РНК вирусный геном

В дополнение к геномной РНК с вирусной последовательностью РНК продуцируются основные субгеномные РНК, кодирующие структурные белки, которые включают белок шипа – S, мембранный белок (M), белок оболочки (E) и нуклеокапсидный белок (N). Эти структурные белки кодируются генами S, M, E, N в ORF 10 и 11 на одной трети генома около 3'-конца (рис. 20) [33]. Эти зрелые структурные белки отвечают за поддержание и репликацию вирусов, влияют на инфекционность коронавируса [1].

Интегральный мембранный белок М является наиболее распространенным структурным белком и определяет форму вирусной оболочки. Белок М также изменяет участок мембраны клетки для сборки вируса и захватывает другие структурные белки, обеспечивая их взаимодействие в месте сборки вирусной частицы. При делеции гена М-белка вирусные частицы не формируются. Белок нуклеокапсида N защищает вирусную РНК, формируя нуклеокапсид, и увеличивает продукцию вирусных частиц. Шипы, сформированные тремя S-белками на поверхности коронавируса, способствуют связыванию его с рецепторами и слиянию между мембранами вируса и клетки-хозяина, чтобы облегчить проникновение вируса в клетку. Исследования показали, что шипы необязательны для сборки вируса, но необходимы для инфицирования клетки. Мембранный белок Е вместе с М-белком включен в вирусную оболочку, и их взаимодействие необходимо для производства и высвобождения вирусных частиц. Белок Е также способен формировать ионные каналы, и их наличие может влиять на вирулентность коронавирусов [34].

Большинство зондов и праймеров, используемых для обнаружения SARS-CoV-2, сконструированы против генетических мишеней ORF1ab и области N-гена [35].

Было обнаружено, что вирус примерно на 80% сходен по генетической последовательности с SARS-CoV и менее похож на MERS-CoV [8]. Более ранний филогенетический анализ 103 штаммов SARS-CoV-2 в Китае показал, что существуют два разных типа вируса, L-тип и S-тип, причем L-тип составляет большинство (70%) выделенных штаммов [18].

Белок SARS-CoV-2, который, вероятно, участвует в патогенезе COVID-19, является спайковым гликопротеином, который, как было показано, взаимодействует с мишенями клетки-хозяина, такими как рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) и CD26, и представляет собой тот же вирусный белок, который участвует в патогенезе острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) [37]. Спайковый гликопротеин состоит из двух субъединиц: S1 (для связывания рецептора АПФ-2) и S2 (для слияния с плазматической мембраной). После слияния с плазматической мембраной спайк-белок расщепляется протеазами хозяина, высвобождая пептид слияния спайков, который облегчает проникновение вируса в клетку-хозяина [38, 39]. Было показано, что спайковый гликопротеин SARS-CoV-2 имеет более сильное сродство связывания с рецепторами АПФ-2 клетки-хозяина, чем SARS-CoV, и, следовательно, более высокую инфекционную активность [40]. Более того, было показано, что гликопротеин шипа SARS-CoV-2 содержит уникальный сайт расщепления, не обнаруженный в других SARS-подобных коронавирусах [41].

Полный патогенез SARS-CoV-2 еще предстоит полностью понять.

Считается, что вирус вдыхается и попадает в дыхательные пути через слизистые оболочки носоглотки. Примерно в 80% случаев вирус находится в верхних дыхательных путях, что приводит к активации врожденного иммунного ответа, который является «мягким» и зачастую требует консервативной симптоматической терапии. В остальных 20% случаев болезнь протекает в тяжелой форме: вирус диффузно вторгается и разрушает альвеолярные клетки легких, что приводит

к системной воспалительной реакции в виде цитокинового шторма с последующим заживлением и фиброзом [42, 43].

Как только вирус попадает в клетку хозяина, начинается синтез структурных и вспомогательных белков с процессами транскрипции и трансляции. Синтез нового вирусного генома РНК происходит с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы (рис. 21) [44]. Аффинность связывания SARS-CoV-2 с рецептором АПФ-2 выше, чем у других SARS, что, в свою очередь, способствует быстрой передаче SARS-CoV-2 [45].

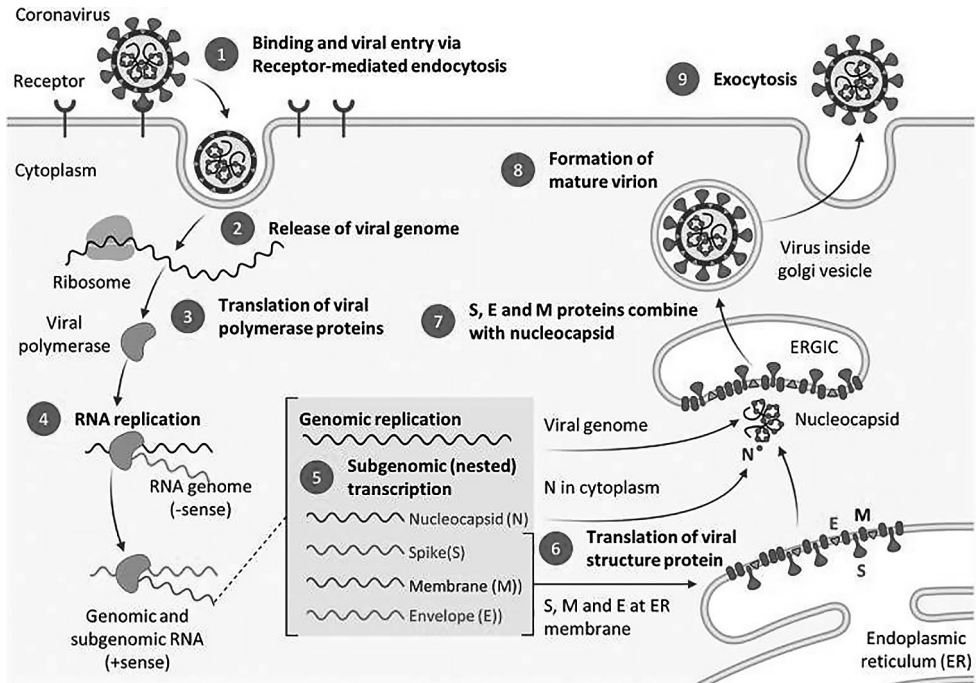


Рис. 21. Схема цикла репликации коронавируса [53]. Coronavirus – коронавирус; receptor – рецептор; binding and viral entry via receptor-mediated endocytosis – связывание и проникновение вируса через рецептор-опосредованный эндоцитоз; cytoplasm – цитоплазма; release of viral genome – высвобождение вирусного генома; ribosome – рибосома; translation of viral polymerase proteins – трансляция белков вирусной полимеразы; viral polymerase – вирусная полимераза; RNA replication – РНК репликация; RNA genome – РНК геном; genomic and subgenomic RNA – геномная и субгеномная РНК; genomic replication – геномная репликация; subgenomic (nested) transcription – субгеномная (вложенная) транскрипция; envelope (E) – наружная оболочка; membrane (M) – мембрана; nucleocapsid (N) – нуклеокапсид; spike (S) – спайк-белок; translation of viral structure protein – трансляция белка вирусной структуры; endoplasmic reticulum (ER) – эндоплазматическая сеть; S, E and M proteins combine with nucleocapsid – белки S, E и M сочетаются с нуклеокапсидом; virus inside golgi vesicle – вирус внутри комплекса Гольджи; formation of mature virion – образование зрелого вириона; exocytosis – экзоцитоз

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе клинических состояний, вызванных SARS-CoV-2, сложны. Эпителиальные клетки верхних дыхательных путей и пневмоциты альвеолярного типа II, а также эндотелиальные клетки



по всему телу демонстрируют высокую плотность АПФ-2, клеточного рецептора для SARS-CoV-2 [46, 47]. В то же время известно, что у пациентов с более высоким риском тяжелого заболевания со смертельным исходом не наблюдалось повышенной экспрессии АПФ-2 [48]. Гистологически в ткани легких пациентов с COVID-19 обнаруживали диффузное альвеолярное повреждение и гиперплазию пневмоцитов, экстравазацию фибрина и других белков, очаговую воспалительную инфильтрацию и массивный застой [49, 50, 51]. Более того, показано, что повреждение эндотелия приводит к альвеолярно-капиллярным микротромбам и неоангиогенезу [52].

Клинический спектр инфекции SARS-CoV-2 варьируется от бессимптомного состояния до болезни с полиорганный недостаточностью и включает опасные для жизни суперинфекции и долгосрочные последствия. Вне зависимости от возраста смерть может наступить при декомпенсации основных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, повреждения почек, дисфункции печени, сахарного диабета и т. д. [54, 55].

По состоянию на январь 2021 года выздоровление наблюдалось примерно в 70 миллионах подтвержденных случаев коронавируса, которые при постановке диагноза оказались отрицательными на вирус.

Хотя начальные клинические проявления часто являются симптомами гриппоподобного заболевания, инфекция не ограничивается поражением легких. SARS-CoV-2 вызывает вирусемию и связывает рецепторы АПФ-2 в легких, желудочно-кишечном тракте, сердце, эндотелии сосудов, почках, печени и головном мозге [56]. Основные симптомы включают лихорадку или озноб, кашель, утомляемость, миалгию, фарингит, диарею, тошноту, рвоту, anosмию и агевзию [57, 58, 59, 60, 61].

В более тяжелых случаях наблюдаются пневмония, атипичная пневмония, эмболия, диффузное внутрисосудистое свертывание крови и в конечном итоге смерть [62].

Ранняя фаза инфицирования включает бессимптомную инкубацию от 1 до 14 дней с последующими проявлениями заболевания. Всего через 7–14 дней после появления симптомов у некоторых пациентов может развиваться тяжелое клиническое состояние. Эта когорта пациентов (оценивается в ~ 5% и достигает 20–40% среди госпитализированных) [58, 59] включает в основном пожилых пациентов и/или пациентов с коморбидными заболеваниями [57, 58, 59].

Клинические признаки более агрессивного и потенциально летального исхода включают лихорадку выше 39°C, конъюнктивит, неврологические симптомы, признаки состояния гиперкоагуляции, а также пациентов, которые прошли циторедуктивную химиотерапию в течение 4 недель до начала заболевания [59, 63, 64, 65, 66].

По мере увеличения тяжести симптомов COVID-19, у некоторых пациентов появляется одышка с гипоксией, а визуализация грудной клетки показывает появление «матового стекла» в легких, что впоследствии может приводить к консолидации [64].

Параллельно количество Т- и В-лимфоцитов периферической крови может значительно снижаться, тогда как лабораторные маркеры воспаления и поражения органов могут либо увеличиваться (С-реактивный белок, лактатдегидрогена-

за, интерлейкин (ИЛ) — 6, протромбиновое время, DD, ферритин, трансаминазы печени, высокочувствительный тропонин Т, N-концевой натрийуретический пептид про-В-типа) или снижаться (альбумин, фибриноген, количество тромбоцитов) [57, 58, 59, 64, 67, 68, 69, 70].

Фактически изложенные клинические и лабораторные данные указывают на то, что у этих пациентов может развиваться острый респираторный дистресс-синдром, протромботическая диссеминированная внутрисосудистая коагуляция, септический шок и/или сердечная недостаточность. Последняя может быть вызвана острым миокардитом с аритмиями или без них, острым инфарктом миокарда [71, 72] или выпотом в перикард с тампонадой [66]. У некоторых пациентов может внезапно ухудшиться состояние вследствие тромбоэмболии крупных кровеносных сосудов, включая ТЭЛА [73].

Хотя клинические проявления COVID-19 носят разносторонний характер, основная клиническая картина пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) взрослых обычно считается причиной большинства смертей. Тем не менее становится все более очевидным, что при COVID-19 наблюдается высокая частота гемостатических нарушений и тромботических явлений, и все больше приходят к выводу, что этот новый вирус вызывает состояние гиперкоагуляции, превышающее ожидаемое у «типичного» тяжелобольного пациента. Также вероятно, что значительная смертность является вторичной по отношению к тромботическим явлениям легочной артерии, либо локальным (тромбоз легочной артерии *in situ*), либо эмболическим (ТЭЛА) [73].

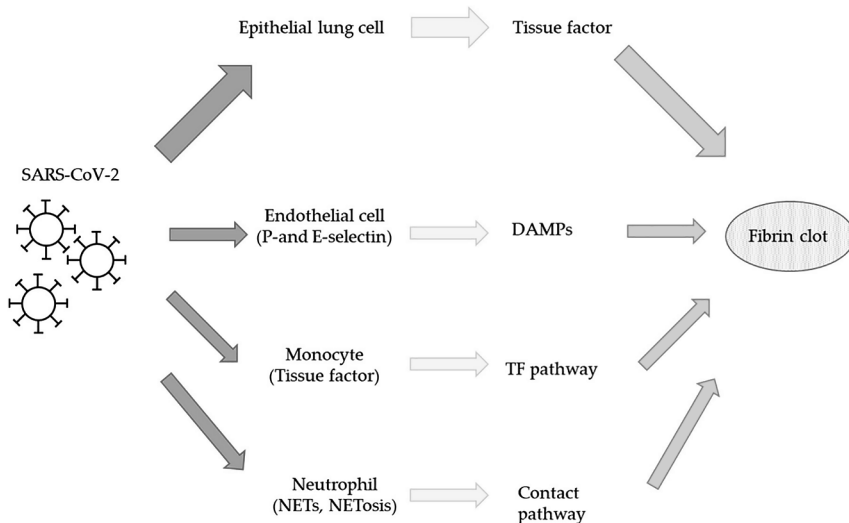


Рис. 22. Предполагаемые механизмы тромбоза, связанного с SARS-CoV-2 [109]. Epithelial lung cell – эпителиальная клетка легкого; tissue factor – тканевой фактор; endothelial cell (P- and E-selectin) – эндотелиальные клетки (P- и E-селектин); DAMPs – молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями; monocyte (tissue factor) – моноцит (тканевой фактор); TF pathway – внешний путь активации свертывания крови; neutrophil (NETs – neutrophil extracellular traps, or NETosis) – вид программируемой клеточной гибели, происходящей у нейтрофилов; contact pathway – контактный путь; fibrin clot – фибриновый сгусток

За настоящий период пандемии стало понятно, что COVID-19 — системная инфекция, оказывающая значительное влияние на кроветворную систему и гемостаз (рис. 22). Выраженный альвеолярно-геморрагический синдром характерен для большинства наблюдений, вплоть до формирования фактически геморрагических инфарктов (хотя и истинные геморрагические инфаркты не редки) [74].

Предполагаемые механизмы развития полиорганной недостаточности многофакторны, но включают в себя гиперкоагуляцию с образованием тромбов как в микро-, так и в макроциркуляторном руслах.

Согласно имеющимся данным, развитие ДВС-синдрома является серьезным предиктором смертельного исхода (среди больных с летальным исходом встречался у 71,4% пациентов и наблюдался у всего 0,6% выживших больных) [74]. Также отмечается значительный рост DD и протромбина с параллельно снижающимся числом фибриногена на 10–14 день у больных с летальным исходом. Это указывает на необходимость мониторинга данных показателей. Повышенный уровень DD (выше 1 мкг/мл) является одним из серьезных независимых факторов риска смерти у данной категории пациентов [75].

Пациенты, инфицированные COVID-19, независимо от того, находятся ли они в стационаре или амбулаторно, имеют высокий риск развития венозных тромбозов, и настоятельно рекомендуется ранняя и длительная фармакологическая тромбопрофилактика.

В отличие от модели, наблюдаемой в классическом ДВС-синдроме при бактериальном сепсисе или травме, продление АЧТВ и/или ПТ минимально, тромбоцитопения умеренная (количество тромбоцитов  $\sim 100 \times 10^9 / \text{л}$ ), и лабораторные результаты, подтверждающие микроангиопатию, практически не выявляются [74, 75].

Редко пациенты с тяжелой COVID-19 и полиорганной недостаточностью переходят в коагулопатию, отвечающую критериям явного ДВС-синдрома по критериям ISTH (international Society on Thrombosis and Haemostasis). Лабораторно это отражается умеренной или тяжелой тромбоцитопенией (количество тромбоцитов  $< 50 \times 10^9 / \text{л}$ ), удлинением ПТ и АЧТВ, экстремальным повышением DD и снижением фибриногена ( $< 1,0 \text{ г/л}$ ) [43].

Пациенты с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции чаще имеют ассоциированную с COVID-19 коагулопатию, чем пациенты с легким течением инфекции. Согласно статистике те, кто умирал от COVID-19, более вероятно, соответствовал критериям ISTH для ДВС-синдрома по сравнению с выжившими.

Повышенный DD при поступлении и заметное повышение уровней DD (в 3–4 раза) с течением времени связаны с высокой смертностью, что, вероятно, отражает активацию коагуляции от инфекции/сепсиса, цитокинового шторма и надвигающейся полиорганной недостаточности [43, 76].

Согласно существующим данным, рекомендуется контролировать количество тромбоцитов, ПТ/АЧТВ, DD и фибриноген. Ухудшение этих параметров, в частности DD, указывает на прогрессирующую серьезность инфекции

COVID-19 и предсказывает, что потребуются более интенсивная терапия; экспериментальные методы лечения COVID-19 могут рассматриваться в этой ситуации.

Улучшение этих параметров, наряду со стабильным или улучшающимся клиническим состоянием, может быть прогностическим фактором улучшения течения заболевания [43, 77].

Поэтому терапия COVID-19 обязательно должно включать мероприятия, направленные на лечение коронавирус-индуцированной коагулопатии (КИК).

Механизмы протромботических изменений системы гемостаза могут включать: прямое повреждение эндотелия вирусом, гипоксией, ДНК и гистонами эпителиального, эндотелиального и нейтрофильного происхождения (внеклеточные нейтрофильные сети — NETs), воспалительными цитокинами; нарушение регуляции активности макрофагов и лимфоцитов; снижение количества рецепторов АПФ-2, сопровождающееся увеличением концентрации ангиотензина; активацию комплемента; раздражение мегакариоцитов легких; продукцию антифосфолипидных антител; развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении [78, 79, 80, 81, 82].

В ряде исследований распространенность ТГВ варьировала от 2,9 до 46,1% (в среднем 13%), а ТЭЛА — от 2,8 до 30% (в среднем 8%). У пациентов в отделении интенсивной терапии венозный тромбоз был обнаружен у 1,6–27% (в среднем 9%), а ТЭЛА — у 4,2–50% (в среднем 18%) пациентов. В большинстве случаев поводом к инструментальной верификации ТГВ с помощью УЗИ или ТЭЛА с помощью контрастной компьютерной томографии (КТ-ангиопульмонография, КТ-АГ) являлось клиническое подозрение на наличие ВТЭО и/или значительное повышение DD [83, 84, 85, 86].

С учетом особенностей патогенеза COVID-19 необходимо проводить профилактику ТГВ/ТЭЛА как у всех госпитализированных пациентов, так и у больных COVID-19, которые в условиях карантина лечатся дома и имеют высокий риск развития ВТЭО, низкий риск кровотечений и не получают антикоагулянты по другим показаниям.

Шляхто Е. В. и соавт. при определении показаний к профилактике ТГВ/ТЭЛА рекомендуют использовать шкалу Padua [87].

В амбулаторных условиях рекомендовано использовать прежде всего подкожное введение профилактических доз НМГ. Однако, учитывая опыт исследований по профилактике ВТЭО у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями, включая инфекцию, для профилактики ТГВ/ТЭЛА, в 11 версии Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 отмечено, что можно применять также апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки или ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки [88, 89, 90].

ПОАК показаны для профилактики ИИ и системной эмболии у пациентов с неклапанной ФП, а также для профилактики и лечения ВТЭ [91]. Больные, получающие ПОАК по показаниям (ФП, механические протезы клапанов сердца, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе), должны продолжать их прием в рекомендованной ранее

дозе. Если у принимающих АВК возникают трудности с регулярным контролем МНО, рекомендуется рассмотреть переход на ПОАК или переход на подкожное введение лечебных доз НМГ [92, 93].

В ряде исследований изучалась защитная роль ПОАК у госпитализированных пациентов с COVID-19 [85, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101]. Так, например, основные результаты исследования Russo с соавт. [94] можно резюмировать следующим образом: 19% пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, получали лечение ПОАК. При этом ПОАК не оказали негативного влияния на риск серьезных осложнений COVID-19, включая ОРДС, ни при поступлении, ни развившихся во время госпитализации, а также внутрибольничную смертность. Распространенность пациентов, получающих ПОАК среди когорты исследования, соответствовала немецкому регистру [102, 103], в котором сообщалось о применении ПОАК у 11% от общей популяции. Denas с соавт. также показали значительно более низкую смертность у пациентов с COVID-19, получавших ПОАК из-за ФП, по сравнению с когортой пациентов без ПОАК, сопоставимой по шкале предрасположенности, хотя и без различий в отношении госпитализации в отделение интенсивной терапии [104].

Однако в исследовании Rivera-Caravaca и соавт. [95], в котором были проанализированы истории болезни 1002 пациентов с COVID-19, было обнаружено, что пациенты, принимающие ПОАК, госпитализированные по поводу COVID-19, имели более высокий риск смерти. Почти 70% пациентов умерли, что представляет собой гораздо более высокий уровень внутрибольничной смертности, чем сообщалось, для населения в целом [105] и более высокий риск смерти по сравнению с пациентами без предшествующего приема ПОАК при поступлении в больницу в этом исследовании. Однако было установлено, что респираторная недостаточность и системное тромбоэмболическое осложнение во время госпитализации, а также коморбидность связаны между собой и с плохим прогнозом у пациентов, принимающих ПОАК [59]. Следует отметить, что группу высокого риска составляли пожилые пациенты, имеющие ряд коморбидных заболеваний, которое делает их более уязвимыми на фоне инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [106, 107].

Более позднее исследование Iaccarino и соавт. [108] показало, что приём ПОАК снижает риск госпитализации в отделении интенсивной терапии даже независимо от основных детерминант исходов COVID-19, а именно возраста, сопутствующей патологии и пола. Этот результат хорошо согласуется с предложенным эмпирическим использованием ПОАК для лечения тяжелых пациентов с COVID-19 [93]. В целом данные исследования подтверждают предлагаемое использование ПОАК для антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 для снижения риска более тяжелого клинического течения заболевания.

С 2008 года дабигатрана этексилат, который является оральным прямым ингибитором тромбина, и прямые ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) были одобрены регулирующими органами. ПОАК напрямую ингибируют факторы свертывания крови, в то время как варфарин подавляет синтез факторов свертывания (рис. 23).

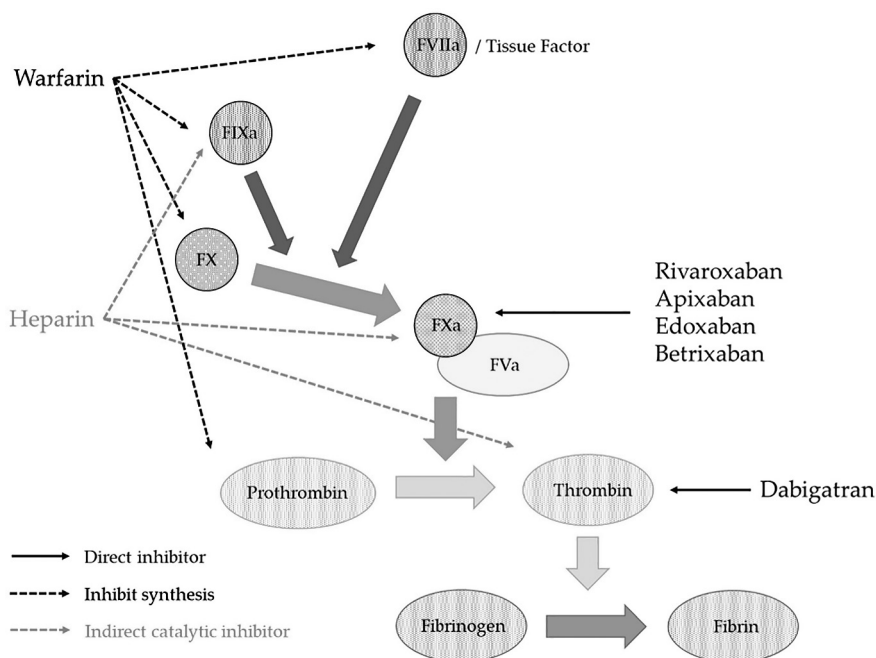


Рис. 23. Механизмы ингибирования ПОАК [109].

Tissue factor – тканевой фактор; direct inhibitor – прямой ингибитор; inhibit synthesis – подавление синтеза; indirect catalytic inhibitor – непрямой каталитический ингибитор

Дабигатран образуется из пролекарства дабигатрана этексилата путем гидролиза эстеразами в кишечнике, печени и крови [110]. Дабигатран, который является активной формой дабигатрана этексилата, связывается с активным центром тромбина и ингибирует свободный тромбин и тромбин с фибриновой связью [111]. Ривароксабан является конкурентным ингибитором FXa, он ингибирует как свободный FXa, так и комплекс протромбиназы, и быстро достигает пиковой концентрации в плазме [112]. Апиксабан является прямым и обратимым ингибитором FXa, и он ингибирует свободный FXa, FXa в протромбинном комплексе и FXa, связанный с тромбоцитами [110]. Эти ПОАК быстро становятся наиболее часто назначаемыми антикоагулянтами для профилактики кардиоэмболического ИИ у пациентов с неклапанной ФП, а также для профилактики и лечения ВТЭ [113].

Следует отметить, что на сегодняшний день эффективность и безопасность ривароксабана не подвергались систематической оценке в клинических исследованиях с участием пациентов с COVID-19, соответственно не получено доказательств эффективности и безопасности его применения с целью профилактики коагулопатии, связанной с COVID-19. Однако post-hoc анализ данных исследований MAGELLAN и MARINER с проведением анализа в подгруппах исследования MAGELLAN, подобного таковому в исследовании MARINER продемонстрировал благоприятное соотношение пользы и риска, связанных с применением ривароксабана у пациентов с соматическими заболеваниями. В исследовании

MAGELLAN проводилось сравнение ривароксабана и эноксапарина по ряду показателей. В рамках исследования был отобран 8101 пациент. Две группы пациентов были сопоставимы по всем ключевым клинико-анамнестическим характеристикам. Оценивались показатели эффективности и безопасности препаратов. В исследовании удалось достичь обеих конечных точек эффективности. Ривароксабан был не менее эффективен эноксапарина при анализе на 10 день и превосходил группу контроля (эноксапарин с последующим переходом на плацебо) на 35 день. Однако этот результат был достигнут ценой увеличения частоты кровотечений. Частота исходов первичной конечной точки безопасности была значительно выше в группе ривароксабана, чем в группе эноксапарина. Частота больших кровотечений также была значительно выше в группе ривароксабана, причем большинство случаев в обеих группах приводило к снижению уровня гемоглобина, по меньшей мере на 2 г на децилитр или к переливанию по меньшей мере 2 единиц крови. Снижение уровня смертности, связанной с ВТЭ, и увеличение уровня смертности, связанной с кровотечением, наблюдались в группе ривароксабана. Тем не менее при применении ривароксабана не было отмечено снижения уровня смертности от какой-либо причины, и заболеваемость была сходной в обеих группах.

Одним из ограничений исследования было включение бессимптомного проксимального тромбоза глубоких вен, обнаруженного при УЗИ, в качестве компонента первичного результата эффективности. Обычно рутинное УЗИ не проводится у этой категории пациентов. Использование этого теста могло повлиять на исходы исследования. Во-первых, выполнение УЗИ на 10-й день могло повлиять на последующее течение заболевания, поскольку оно могло привести к лечению выявленного тромбоза. Это могло привести к снижению риска на 35-й день, которое было ниже прогнозируемого. Во-вторых, значительная подгруппа пациентов, подвергшихся рандомизации, не могла быть оценена по первичному результату, потому что они не проходили УЗИ, или результаты исследования не могли быть оценены должным образом. Степень влияния этого фактора на конечный результат не ясна.

С опорой на результаты исследования MAGELLAN было проведено исследование MARINER, где использовали аналогичную популяцию пациентов с острыми медицинскими состояниями, но исключив при этом пациентов с высоким риском кровотечений. В исследовании MARINER, опубликованном в 2018 году, оценивали применение ривароксабана для профилактики ВТЭО и связанной с ВТЭО смертности после выписки из стационара по сравнению с плацебо. Ривароксабан не снижал частоту событий комбинированной конечной точки, включавшей ВТЭО и связанную с ВТЭО смертность, но при этом он достоверно уменьшал частоту ВТЭО с клиническими проявлениями и обладал стабильным благоприятным профилем безопасности. Это подкрепляет положительное соотношение пользы и риска применения препарата [114]. В настоящее время проводятся несколько исследований, цель которых — изучить применение ривароксабана у пациентов с COVID-19, однако результаты этих исследований еще не получены.

Ранее проведен ряд исследований по изучению влияния дабигатран этексилата на течение инфекционного процесса. Экспериментально было показано ингибирующее влияние дабигатрана этексилата на бактериальный рост и экспрессию ключевых провоспалительных маркеров: хемокина, происходящего из кератиноцитов, IL-6, ICAM-1, L-селектина на модели эндокардита, вызванного *S. aureus* [115]. В других исследованиях при применении дабигатрана было отмечено снижение DD, депозитии фибрина в легких у мышей, инфицированных *Klebsiella* spp. [116], а также сохранение сосудистой проницаемости легких в отличие от варфарина у мышей с поражением легких вирусом гриппа типа А [117].

В одноцентровом рандомизированном клиническом исследовании дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 раза в день эффективно подавлял активность бактериальной коагулазы, быстрее снижая уровень DD к 4 дню по сравнению с эноксапарином в дозе 40 мг в день у пациентов с подтвержденной бактеремией *S. aureus* [118].

Особого внимания заслуживает исследование MANAGE [119], в котором изучалась первичная профилактика венозных тромбозов у 1754 больных с повреждением миокарда после хирургических вмешательств, не связанных с сердцем. Повреждение миокарда было вызвано рядом заболеваний, такими как сепсис, ФП, ТЭЛА, хронический подъем уровня тропонина (80%). Следует отметить, что при COVID-19 также происходит поражение миокарда. Исследование MANAGE являлось международным, рандомизированным, плацебо-контролируемым с участием 84 учреждений из 19 стран. Результаты исследования показали значительное снижение риска развития больших сосудистых осложнений без значимого увеличения риска больших кровотечений у больных с поражением миокарда при приеме дабигатрана этексилата в суточной дозе 220 мг (110 мг 2 раз в сутки).

В небольшом исследовании Wenzler с соавт. [120] было проанализировано лечение 21 тяжелобольного пациента с тяжелым течением COVID-19. Отмечено, что апиксабан использовался у пациентов с подтвержденной или подозреваемой ВТЭ или ФП. Примечательно, что 18 (85,7%) пациентов из этой выборки получали антикоагулянтную терапию с НФК или эноксапарином в течение как минимум 24 часов до перехода на апиксабан, в том числе 11 пациентов, которые получали полную дозу ПОАК. Апиксабан не использовался только для лечения коагулопатии, вызванной COVID-19, в этой группе, переход на апиксабан с НФК или эноксапарина проводился из-за подтвержденной или предполагаемой неэффективности, что согласовалось с предыдущими публикациями, демонстрирующими высокую частоту тромбоэмболических осложнений, несмотря на использование типичных фармакологических агентов тромбопрофилактики, таких как НФК и НМК [121]. В исследовании не наблюдали каких-либо побочных эффектов при использовании апиксабана, включая клинически значимые незначительные или серьезные кровотечения. В течение 10 дней применения апиксабана не было подозреваемых или подтвержденных ВТЭ, повторных эмболий или инсультов, вызванных ФП. Это контрастирует с предыдущими данными, демонстрирующими высокую частоту ВТЭ (27%) после среднего времени наблюдения всего 7 дней у пациентов в отделении интенсивной терапии, получающих стандартную тромбопрофилактику [85].



В исследовании NIH ACTIV-4 в качестве ПОАК был выбран аписабан для амбулаторного лечения пациентов с COVID-19. В наблюдательном исследовании Billett с соавт. [122] аписабан показал отношение шансов и улучшение выживаемости на уровне с профилактическими дозами эноксапарина; связано ли это с аналогичным эффектом антикоагуляции или аналогичным противовоспалительным эффектом, на данный момент неизвестно [123, 124]. Взятые вместе эти данные, позволяют надеяться, что аписабан может быть безопасной и эффективной альтернативой гепаринам у госпитализированных пациентов с COVID-19, в том числе с тяжелым течением. Хотя для подтверждения этих результатов необходимы более масштабные рандомизированные исследования.

При COVID-19 отмечается мультиорганное поражение, среди которых печень и почки являются одними из наиболее важных. Хотя повреждение этих органов характерно при любой тяжелой инфекции, однако в литературе описаны механизмы, характерные конкретно для COVID-19 [125, 126]. Исследование, направленное на оценку риска госпитализации по причине поражения печени у 11 3717 пациентов с ФП после начала приема оральных антикоагулянтов (АВК, дабигатрана этексилат, ривароксабан и аписабан), показало, что после 12 месяцев лечения дабигатрана этексилат имел самые низкие показатели риска госпитализации по поводу повреждения печени (варфарин 9,0; ривароксабан 6,6; аписабан 5,6; дабигатрана этексилат 4,0 на 1000 человеко-лет). Частота госпитализаций с повреждением печени была ниже в группе ПОАК по сравнению с варфарином (ОШ 0,57, 95% ДИ 0,46–0,71), а среди ПОАК дабигатрана этексилат имел самый низкий риск [127]. Это актуально, поскольку некоторые противовирусные ЛС, такие как ремдесивир или тоцилизумаб, которые, как было доказано, имеют определенные преимущества при лечении тяжелой пневмонии COVID-19, могут повышать риск гепатотоксичности; поэтому использование ПОАК с более низким риском предпочтительнее не только при межлекарственном взаимодействии, но и при повреждении печени [128, 129].

Острое повреждение почек у пациентов, госпитализированных из-за COVID-19, является частым явлением, с частотой около 3–15%, которая увеличивается до 50% у наиболее тяжелых пациентов, например, госпитализированных в отделения интенсивной терапии [126]. Чтобы снизить риск острого повреждения почек, необходимы точная коррекция дозы и недопущение нефротоксичных препаратов [130]. Что касается ренальных событий, то в целом первичные конечные точки эффективности и безопасности всех ПОАК по сравнению с варфарином не зависят от функции почек [131]. Дозирование ПОАК должно осуществляться в соответствии с клиническим профилем конкретного пациента. В исследовании, в котором сравнивали почечные исходы у пациентов, принимавших аписабан, дабигатрана этексилат, ривароксабан и варфарин, пациенты, получавшие дабигатрана этексилат и ривароксабан, имели более низкий риск неблагоприятных почечных исходов по сравнению с варфарином [132]. С другой стороны, дабигатрана этексилат противопоказан пациентам со скоростью клиренса креатинина < 30 мл /мин. Следует соблюдать осторожность при применении ривароксабана, аписабана и эдоксабана у пациентов с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин, поскольку данные отсутствуют в этой популяции [131].

Фактически исследования показывают, что даже тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) увеличивала AUC (площадь под кинетической кривой) аписабана на 44%, что не требует коррекции дозы аписабана в зависимости только от почечной функции [133].

Анализ исследования RE-LY показал, что снижение функции почек было выше при применении варфарина, чем при применении дабигатрана этексилата. Кроме того, снижение функции почек при приеме варфарина было больше у пациентов с плохим контролем МНО, больных сахарным диабетом и у тех, кто ранее принимал АВК [134].

Риск взаимодействия между ЛС отличается в зависимости от типа ПОАК, поскольку между ними существуют существенные различия, например, влияние на изофермент CYP 450 или белок-транспортер P-gp [94, 131, 135, 136]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* не сообщалось о каком-либо (0%) ингибировании или индукции основных изоферментов цитохрома P450 дабигатрана этексилатом (т. е. CYP 3A4 или CYP 2C9) [134], что указывает на то, что межлекарственные взаимодействия этих ПОАК маловероятны. Как и другие ПОАК, дабигатрана этексилат является субстратом P-gp, и следует проявлять осторожность при одновременном применении сильных ингибиторов или индукторов P-gp. Таким образом, одновременный прием дабигатрана этексилата с кетоконазолом, дронедазоном, итраконазолом, циклоспорином или глекапревиром/пибрентаксвиром противопоказан. Одновременный прием с такролимусом не рекомендуется, а при приеме верапамила требуется снижение дозы. Напротив, сопутствующее одновременное введение индукторов P-gp может приводить к снижению концентрации дабигатрана этексилата и его назначения следует избегать. Ривароксабан является субстратом для P-gp, метаболизируется CYP3A4 ( $\approx 18\%$ ). Использование ривароксабана не рекомендуется пациентам, получающим сопутствующее системное лечение мощными ингибиторами CYP3A4 и P-gp, такими как ритонавир, поскольку они могут увеличить риск кровотечения. Напротив, ЛС, которые сильно ингибируют только CYP3A4 или P-gp, но не оба, могут демонстрировать более низкое повышение концентрации ривароксабана, поэтому следует обратить внимание на них пациентам с высоким риском кровотечения. Аписабан является субстратом для P-gp, метаболизируется CYP3A4 ( $\approx 25\%$ ). Использование аписабана не рекомендуется для одновременного лечения сильнодействующими ингибиторами CYP3A4 и P-gp, такими как ритонавир, поскольку существует более высокий риск кровотечения. Одновременное применение аписабана с сильными индукторами CYP3A4 и P-gp может привести к значительному снижению концентраций аписабана, поэтому следует проявлять осторожность [131, 137].

Продленная профилактика у больных с COVID-19 после выписки может быть рассмотрена при сохраняющемся повышенном риске ВТЭО и низком риске кровотечений в случаях, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянта по другим показаниям.

Профилактика ТГВ (вплоть до 30–45 дней после выписки) может назначаться пациентам при наличии одного из следующих признаков: возраст старше 60 лет; госпитализация в отделение интенсивной терапии; активное злокачественное

новообразование; ТГВ/ТЭЛА в анамнезе; сохраняющееся выраженное ограничение подвижности; концентрация ДД в крови, в 2 и более раза превышающая верхнюю границу нормы [93].

Перевод пациентов на ПОАК при выписке может быть более выгодным, чем введение АВК, поскольку ПОАК дают больше преимуществ [138]. В частности, некоторые авторы рекомендовали перейти с АВК на ПОАК, чтобы уменьшить количество посещений медицинских организаций для проведения необходимых лабораторных исследований и тем самым снизить риск заражения COVID-19 [139, 140]. Однако были опубликованы данные и о случаях тромботических осложнений во время текущего лечения ПОАК, таких как ривароксабан или апиксабан [141, 142].

При назначении ПОАК для предотвращения тромбоэмболических событий по поводу COVID-19 следует учитывать важные факторы, включая безопасность, эффективность, простоту использования, риск лекарственной гепатотоксичности, функцию печени и почек, межлекарственные взаимодействия, а также наличие у ПОАК специфического антагониста.

### Список литературы

1. Cui J., Li F., Shi Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019; 17:181–192. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9.
2. Wu J. T., Leung K., Leung G. M. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet.* 2020; 395:689–697. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30260-9.
3. Hui D. S., Azhar E. I., Madaniet T. A., et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Intl. J. Infect. Dis.* 2020; 91:264–266. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.009.
4. Deng S. Q., Peng H. J. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *J. Clin. Med.* 2020; 9:575. DOI: 10.3390/jcm9020575.
5. Han Q., Lin Q., Jin S., You L. Coronavirus 2019-nCoV: a brief perspective from the front line. *J. Infect.* 2020; 80:373–377. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.010.
6. Zhu N., Zhang D., Wang W., et al. A Novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382:727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
7. Wu F., Zhao S., Yu B., et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020; 579:265–269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.
8. Zhou P., Yang X.-L., Wanget X.-G., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579:270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
9. Gralinski L. E., Menachery V. D. Return of the coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses.* 2020; 12:135. DOI: 10.3390/v12020135.
10. Eurosurveillance Editorial Team Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern. *Euro. Surveill.* 2020; 25:200131e. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.33.200820c.
11. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 2020; 5:536–544. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z.
12. Van Oosterhout C., Hall N., Ly H., Tyler K. M. COVID-19 evolution during the pandemic—Implications of new SARS-CoV-2 variants on disease control and public health policies. *New York: Taylor & Francis;* 2021. DOI: 10.1080 / 21505594.2021.1877066.
13. Neher R. A., Dyrda R., Druelle V., et al. Potential impact of seasonal forcing on a SARS-CoV-2 pandemic. *Swiss Med Weekly.* 2020; 150:1112. DOI: 10.4414 / smw.2020.20224.

14. *Wilson N., Kvalsvig A., Barnard L. T., Baker M. G.* Case-fatality risk estimates for COVID-19 calculated by using a lag time for fatality. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(6):1339. DOI: 10.3201/eid2606.200320.
15. ASSESSMENT RR. Risk related to the spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA—first update. 2021. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.3.2101211.
16. *Yadav P. D., Nyayanit D. A., Sahay R. R., et al.* Isolation and characterization of VUI-202012/01, a SARS-CoV-2 variant in travellers from the United Kingdom to India. *J Travel Med.* 2021; 88:65. DOI: 10.1093/jtm/taab009.
17. *Loconsole D., Sallustio A., Accogli M., et al.* Genome sequence of a SARS-CoV-2 VUI 202012/01 strain identified from a patient returning from London, England, to the Apulia Region of Italy. *Microbiol Resour Announc.* 2021; 10(4):e01487–e1520. DOI: 10.1128/MRA.01487-20.
18. *Tang J. W., Tambyah P. A., Hui D. S.* Emergence of a new SARS-CoV-2 variant in the UK. *J. Infect.* 2020. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.12.024.
19. *Tang J. W., Toovey O. T. R., Harvey K. N., Hui D. S.* Introduction of the South African SARS-CoV-2 variant 501YV2 into the UK. *J Infect.* 2021; S0163–4453(21)00030-X. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.007.
20. *Chan J. F., Yuan S., Kok K. H., et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: A study of a family cluster. *Lancet.* 2020; 395:514–523. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
21. *Li H., Liu Z., Ge J.* Scientific research progress of COVID-19/SARS-CoV-2 in the first five months. *J. Cell Mol. Med.* 2020; 24:6558–6570. DOI: 10.1111/jcmm.15364.
22. *Rimmer A.* Covid-19: Doctors in final trimester of pregnancy should avoid direct patient contact. *BMJ.* 2020; 368:m1173. DOI: 10.1136/bmj.m1173.
23. *Holshue M. L., DeBolt C., Lindquist S., et al.* First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382:929–936. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191.
24. *Setti L., Passarini F., De Gennaro G., et al.* Airborne Transmission Route of COVID-19: Why 2 Meters/6 Feet of Inter-Personal Distance Could Not Be Enough. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17:2932. DOI: 10.3390/ijerph17082932.
25. *Acter T., Uddin N., Das J., et al.* Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A global health emergency. *Sci. Total Environ.* 2020; 730:138996. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.138996.
26. *Rehman S. U., Shafique L., Ihsan A., Liu Q.* Evolutionary Trajectory for the Emergence of Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Pathogens.* 2020; 9:240. DOI: 10.3390/pathogens9030240.
27. *Hobman T. C., Mittal A., Manjunath K., et al.* COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hАПФ-2 receptor recognition by SARS-CoV-2. *PLoS Pathog.* 2020; 16. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008762.
28. *Dhama K., Khan Sh., Tiwari R., et al.* *Clin Microbiol Rev.* 2020 Oct; 33(4): e00028-20. Published online 2020 Jun 24. DOI: 10.1128/CMR.00028-20.
29. *De Haan C. A., Kuo L., Masters P. S., et al.* Coronavirus particle assembly: Primary structure requirements of the membrane protein. *J. Virol.* 1998; 72:6838–6850. DOI: 10.1128/JVI.72.8.6838-6850.1998.
30. *Andersen K. G., Rambaut A., Lipkin W. I., Holmes E. C., Garry R. F.* The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med.* 2020; 26:450–452. DOI: 10.1038/s41591-020-0820-9.
31. *Bar-On Y. M., Flamholz A., Phillips R., Milo R.* SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers. *eLife.* 2020;9. DOI: 10.7554/eLife.57309.
32. *Liu Y., Liang C., Xin L., et al.* The development of Coronavirus 3C-Like protease (3CL(pro)) inhibitors from 2010 to 2020. *Eur. J. Med. Chem.* 2020; 206:112711. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112711.
33. *Mousavizadeh L., Ghasemi S.* Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.03.022.
34. *Schoeman, D., Fielding, B. C.* Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology Journal.* 2019. V. 16. Article No. 69. DOI: 10.1186/s12985-019-1182-0.

35. *Mollaei H. R., Afshar A. A., Kalantar-Neyestanaki D., et al.* Comparison five primer sets from different genome region of COVID-19 for detection of virus infection by conventional RT-PCR. *Iran. J. Microbiol.* 2020; 12:185–193. DOI: 10.18502/ijm.v12i3.3234.
36. *Chilamakuri R., Agarwal S.* COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells.* 2021; 10(2): 206. DOI: 10.3390/cells10020206.
37. *Vankadari N., Wilce J. A.* Emerging COVID-19 coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1):601–604. DOI: 10.1080/22221751.2020.1739565.
38. *Baglivo M., Baronio M., Natalini G., et al.* Natural small molecules as inhibitors of coronavirus lipid-dependent attachment to host cells: a possible strategy for reducing SARS-COV-2 infectivity? *Acta Biomed.* 2020; 91(1):161–164. DOI: 10.23750 / abm.v91i1.9402.
39. *Wang Q., Qiu Y., Li J-Y., et al.* A unique protease cleavage site predicted in the spike protein of the novel pneumonia coronavirus (2019-nCoV) potentially related to viral transmissibility. *Virologica Sinica.* 2020; 5:1–3. DOI: 10.1007 / s12250-020-00212-7.
40. *Priya P., Shanker A.* Coevolutionary forces shaping the fitness of SARS-CoV-2 spike glycoprotein against human receptor АПФ-2. *Infect Genet Evol.* 2021; 87:104646. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104646.
41. *Coutard B., Valle C., de Lamballerie X., et al.* The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furinlike cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res.* 2020; 176:5. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104742.
42. *Xu X., Chen P., Wang J., et al.* Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020; 63(3):457–460. DOI: 10.1007/s11427-020-1637-5.
43. *Wu Z., McGoogan J. M.* Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020; 323(13):1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
44. *Sanders W., Fritch E. J., Madden E. A., et al.* Comparative analysis of coronavirus genomic RNA structure reveals conservation in SARS-like coronaviruses. *BioRxiv.* 2020 DOI: 10.1101/2020.06.15.153197.
45. *Gussow A. B., Auslander N., Faure G., et al.* Genomic determinants of pathogenicity in SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020; 117:15193–15199. DOI: 10.1073/pnas.2008176117.
46. *Wan Y., Shang J., Graham R., et al.* Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J. Virol.* 2020; 94 e00127-20. DOI: 10.1128 / JVI.00127-20.
47. *Walls A. C., Park Y. J., Tortorici M. A., et al.* Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein [published correction appears in *Cell.* 2020; 183:1735. *Cell.* 2020; 181:281–292.e6. DOI: 10.1016 / j.cell.2020.02.058.
48. *Teuwen L. A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P.* COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20:389–391. DOI: 10.1038 / s41577-020-0343-0.
49. *Tian S., Hu W., Niu L., et al.* Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J. Thorac Oncol.* 2020; 15:700–704. DOI: 10.1016 / j.jtho.2020.02.010.
50. *Tian S., Xiao S. Y.* Pathology of 2019 novel coronavirus pneumonia: a dynamic disease process. *J. Thorac Oncol.* 2020; 15:e67–e68. DOI: 10.1016 / j.jtho.2020.03.015.
51. *Tian S., Xiong Y., Liu H.* Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol.* 2020; 33:1007–1014. DOI: 10.1038 / s41379-020-0536-x.
52. *Ackermann M., Verleden S. E., Kuehnel M.* Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383:120–128. DOI: 10.1056 / NEJMoa2015432.

53. *Majumder J., Minko T.* Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J.* 2021 Jan; 23(1): 14. Published online 2021 Jan 5. DOI: 10.1208/s12248-020-00532-2.
54. *Harcourt J., Tamin A., Lu X., et al.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 from Patient with Coronavirus Disease, United States. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26:1266–1273. DOI: 10.3201/eid2606.200516.
55. *Wang W., Tang J., Wei F.* Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J. Med. Virol.* 2020; 92:441–447. DOI: 10.1002/jmv.25689.
56. *Zhang Y., Geng X., Tan Y.* New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomed Pharmacother.* 2020; 127:110195. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110195.
57. *Rodriguez-Morales A. J., Cardona-Ospina J. A., Gutierrez-Ocampo E.* Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 34:101623. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
58. *Xie Y., Wang Z., Liao H., et al.* Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of the COVID-19 in the current pandemic: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2020; 20:640. DOI: 10.1186/s12879-020-05371-2.
59. *Del Sole F., Farcomeni A., Loffredo L.* Features of severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2020;50:e13378. DOI: 10.1111/eci.13378
60. *Vargas-Gandica J., Winter D., Schnippe R.* Ageusia and anosmia, a common sign of COVID-19? A case series from four countries. *J. Neurovirol.* 2020; 26:785–789. DOI: 10.1007/s13365-020-00875-8.
61. *Giacomelli A., Pezzati L., Conti F.* Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis.* 2020; 71:889–890. DOI: 10.1093/cid/ciaa330.
62. *Tian S., Liu H., Liao M.* Analysis of mortality in patients with COVID-19: clinical and laboratory parameters. *Open Forum Infect Dis.* 2020; 7 ofaa152. DOI: 10.1093/ofid/ofaa152.
63. *Wu C., Chen X., Cai Y.* Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; 180:934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
64. *Siddiqi H. K., Mehra M. R.* COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39:405–407. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
65. *Yang K., Sheng Y., Huang C.* Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2020;21:904–913. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30310-7.
66. *Loffredo L., Pacella F., Pacella E., Tiscione G., Oliva A., Violi F.* Conjunctivitis and COVID-19: a meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92:1413–1414. DOI: 10.1002/jmv.25938.
67. *Choi S., Jang W. J., Song Y. B.* D-dimer levels predict myocardial injury in ST-segment elevation myocardial infarction: a cardiac magnetic resonance imaging study. *PLoS One.* 2016; 11. DOI: 10.1371/journal.pone.0160955.
68. *Violi F., Ceccarelli G., Cangemi R.* Hypoalbuminemia, coagulopathy, and vascular disease in COVID-19. *Circ Res.* 2020; 127:400–401. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317173.
69. *Violi F., Cangemi R, Romiti G. F., et al.* Is albumin predictor of mortality in COVID-19 [e-pub ahead of print]? *Antioxid Redox Signal.* DOI: 10.1089/ars.2020.8142.
70. *Zhang X., Tan Y., Ling Y.* Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature.* 2020; 583:437–440. DOI: 10.1038/s41586-020-2355-0.
71. *Driggin E., Madhavan M. V., Bikdeli B.* Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75:2352–2371. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.

72. *Siripanthong B., Nazarian S., Muser D.* Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm.* 2020; 17:1463–1471. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001.
73. *Warkentin T. E., Kaatz S.* COVID-19 versus HIT hypercoagulability. *Thromb Res.* 2020; 196:38–51. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.08.017.
74. *Tang N. Li D., Wang X., Sun Z.* Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb Haemost.* 2020. DOI: 10.1111/jth.14768.
75. *Zhou F., Yu T., Du R., et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
76. *Theriault C., Abianui A., Carrier M., et al.* Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. *N Engl J Med* 2018;378:699-707. DOI: 10.1056/NEJMoa1712746.
77. *Chen N., Zhou M., Dong X., et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223):507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
78. *Magro C., Mulvey J. J., Berlin D., et al.* Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res.* 2020; 220:1–13. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
79. *Liu X., Zhang X., Xiao Y., et al.* Heparin-induced thrombocytopenia is associated with a high risk of mortality in critical COVID-19 patients receiving heparin-involved treatment. *MedRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.23.20076851.
80. *McGonagle D., O'Donnell J. S., Sharif k., et al.* Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *The Lancet Rheumatology.* 2020; 2(7): E437–E445. DOI: 10.1016/s2665-9913(20)30121-1.
81. *Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al.* Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb Haemost.* 2020; 18:1995–2002. DOI: 10.1111/jth.14888.
82. *Goshua G., Pine A. B., Meizlish M. L., et al.* Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020; 7(8): e575–e582. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
83. *Helms J., Tacquard C., Severac F., et al.* high risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020; 46(6):1089–1098. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x.
84. *Xu Z., Shi L., Wang Y., et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4):420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
85. *Klok F. A., Kruip M. J. h. A., van der Meer N. J. M., et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research.* 2020; 191:145–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
86. *Zhang L., Feng X., Zhang D., et al.* Deep Vein Thrombosis in hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation.* 2020; 142(2):114–128. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702.
87. *Barbar S., Noventa F., Rossetto V. et al.* A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score: Padua Prediction Score. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2010; 8(11):2450–7. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.
88. *Cohen A. T., Spiro T. E., Büller H. R., et al.* Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. *New England Journal of Medicine.* 2013; 368(6):513–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1111096 33.

89. Goldhaber S. Z., Leizorovicz A., Kakkar A. K., et al. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. *New England Journal of Medicine*. 2011; 365(23): 2167–77. DOI: 10.1056/NEJMoA1110899.
90. Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н., и др. Применение статинов, антикоагулянтов, антиагрегантов и антиаритмических препаратов у пациентов с COVID-19. Согласованная позиция экспертов Российского кардиологического общества, Евразийской ассоциации терапевтов, Национального общества по атеротромбозу, Общества специалистов по неотложной кардиологии, Евразийской аритмологической ассоциации. *Кардиология*. 2020; 60(6):4–14. DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n1180.
91. Ageno W., Gallus A. S., Wittkowsky A., et al. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 141:e44S-88S. DOI: 10.1378 / Chest.11-2292.
92. Шляхто Е. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(3):129-48. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
93. Bikdeli B., Madhavan M. V., Jimenez D., et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; S0735109720350087. DOI: 10.1016/j. jacc.2020.04.031.
94. Russo V., Di Maio M., Attena E., et al. Clinical impact of pre-admission antithrombotic therapy in hospitalized patients with COVID-19: a multicenter observational study. *Pharmacol Res*. 2020; 159:104965. DOI: 10.1016 / j.phrs.2020.104965.
95. Rivera-Caravaca J. M., Núñez-Gil I. J., Vivas D., et al. Clinica profile and prognosis in patients on oral anticoagulation before admission for COVID-19. *Eur J. Clin Invest [Internet]*. 2021 Jan [cited 2020 Dec 21]; 51(1). DOI: 10.1111/eci. 13436.
96. Tremblay D., van Gerwen M., Alsen M., et al. Impact of anticoagulation prior to COVID-19 infection: a propensity score-matched cohort study. *Blood*. 2020; 136(1):144–7. DOI: 10.1182 / blood.202006941.
97. Rossi R., Coppì F., Talarico M., Boriani G. Protective role of chronic treatment with direct oral anticoagulants in elderly patients affected by interstitial pneumonia in COVID-19 era. *Eur J. Intern Med*. 2020; 77:158–60. DOI: 10.1016 / j.ejim.2020.06.006.
98. Sivaloganathan H., Ladikou E. E., Chevassut T. COVID-19 mortality in patients on anticoagulants and antiplatelet agents. *Br J. Haematol [Internet]*. 2020 Aug [cited 2020 Dec 21]; 190(4). DOI: 10.1111/bjh.16968.
99. Brouns S. H., Brüggemann R., Linkens A. E. M. J. H., et al. Mortality and the use of antithrombotic therapies among nursing home residents with COVID-19. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(8):1647–52. DOI: 10.1111 / jgs.16664.
100. Schiavone M., Gasperetti A., Mancone M., et al. Oral anticoagulation and clinical outcomes in COVID-19: an Italian multicenter experience. *Int J. Cardiol*. 2021; 323:276–80. DOI: 10.1016 / j.ijcard.2020.09.001.
101. Hadid T., Kafri Z., Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev*. 2020; 47:100761. DOI: 10.1016/j. blre.2020.100761.
102. Flam B., Wintzell V., Ludvigsson J. F., Mårtensson J., Pasternak B. Direct oral anticoagulant use and risk of severe COVID-19. *J. Intern Med*. 2021; 289(3):411–9. DOI: 10.1111 / joim.13205.
103. Fröhlich G. M., Jeschke E., Eichler U. et al. (2021) Impact of oral anticoagulation on clinical outcomes of COVID-19: a nationwide cohort study of hospitalized patients in Germany. *Clin Res Cardiol*. DOI: 10.1007/s00392-020-01783-x.
104. Denas G., Gennaro N., Ferroni E., et al. Reduction in all-cause mortality in COVID-19 patients on chronic oral anticoagulation: a population-based propensity score matched study. *Int J. Cardiol*. 2021; 329:266–269. DOI: 10.1016 / j.ijcard.2020.12.024.
105. Guan W., Ni Z., Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med*. 2020; 382(18):1708-1720. DOI: 10.3760 / cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.



106. *Connors J. M., Levy J. H.* Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J. Thromb Haemost.* 2020; 18(7):1559-1561. DOI: 10.1111 / jth. 14849.
107. *Paranjpe I., Fuster V., Lala A., et al.* Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(1):122-12. DOI: 10.1016 / j.jacc.2020.05.001.
108. *Iaccarino G., Grassi G., Borghi C., et al.* Preexisting Oral Anticoagulant Therapy Ameliorates Prognosis in Hospitalized COVID-19 Patients. *Front. Cardiovasc. Med.* 8:633878. DOI: 10.3389/ fcv.2021.633878.
109. *Kumano O., Akatsuchi K., Amiral J.* Updates on Anticoagulation and Laboratory Tools for Therapy Monitoring of Heparin, Vitamin K Antagonists and Direct Oral Anticoagulants. *Biomedicines.* 2021; 9(3):264. DOI: 10.3390/biomedicines9030264.
110. *Dale B. J., Chan N. C., Eikelboom J. W.* Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants. *Br. J. Haematol.* 2016, 172, 315–336. DOI: 10.1111 / bjh. 13810.
111. *Stangier J.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin. Pharmacokinet.* 2008, 47, 285–295. DOI: 10.2165 / 00003088-200847050-00001.
112. *Perzborn E., Strassburger J., Wilmen A., et al.* In vitro and in vivo studies of the novel anti-thrombotic agent BAY 59-7939-an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J. Thromb. Haemost.* 2005, 3, 514–521. DOI: 10.1111 / j.1538-7836.2005.01166.x.
113. *Weitz J. I., Harenberg J.* New developments in anticoagulants: Past, present and future. *Thromb. Haemost.* 2017, 117, 1283–1288. DOI: 10.1160 / TH16-10-0807.
114. *Spyropoulos A. C., Lipardi C., Xu J., et al.* Improved Benefit Risk Profile of Rivaroxaban in a Subpopulation of the MAGELLAN Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019; 25. DOI: 10.1177 / 1076029619886022.
115. *Lerche C. J., Christophersen L. J., Goetze J. P., et al.* Adjunctive dabigatran therapy improves outcome of experimental left-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. *PLoS One.* 2019; 14(4):e0215333. DOI: 10.1371/journal.pone.0215333.
116. *Claushuis T. A., de Stoppelaar S. F., Stroo I., et al.* Thrombin contributes to protective immunity in pneumonia-derived sepsis via fibrin polymerization and platelet-neutrophil interactions. *J. Thromb Haemost.* 2017; 15(4):744-757. DOI: 10.1111/jth.13625.
117. *Tatsumi K., Antoniak S., Subramaniam S., et al.* Anticoagulation increases alveolar hemorrhage in mice infected with influenza A. *Physiol Rep.* 2016; 4(24):e13071. DOI: 10.14814/phy2.13071.
118. *Peetermans M., Liesenborghs L., Peerlinck K., et al.* Targeting Coagulase Activity in *Staphylococcus aureus* Bacteraemia: A Randomized Controlled Single-Centre Trial of Staphylothrombin Inhibition. *Thromb Haemost.* 2018; 118(5):818-829. DOI: 10.1055/s-0038-1639586.
119. *Devereaux P. J., Duceppe E., Guyatt G., et al.* Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10137):2325-2334. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30832-8.
120. *Wenzler E., Engineer M. H., Yaqoob M. et al.* Safety and Efficacy of Apixaban For Therapeutic Anticoagulation in Critically Ill ICU Patients with Severe COVID-19 Respiratory Disease. *TH Open* 2020; 04(04): e376-e382. DOI: 10.1055/s-0040-1720962.
121. *Moore L. K., Tritschler T., Brosnahan S., et al.* Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2020; 158(03): 1143–1163. DOI: 10.1016 / j.chest.2020.05.559.
122. *Billett H. H., Reyes-Gil M., Szymanski J.* Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thromb Haemost.* 2020; 120(12):1691-1699. DOI: 10.1055/s-0040-1720978.
123. *Papadaki S., Tselepis A. D.* Nonhemostatic activities of factor Xa: are there pleiotropic effects of anti-FXa direct oral anticoagulants? *Angiology* 2019; 70(10):896–907. DOI: 10.1177/0003319719840861.

124. *Al-Harbi N. O., Imam F., Alharbi M. M., et al.* Role of rivaroxaban in sunitinib-induced renal injuries via inhibition of oxidative stress-induced apoptosis and inflammation through the tissue necrosis factor- $\alpha$  induced nuclear factor-kappa B signaling pathway in rats. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50(02):361–370. DOI: 10.1007 / s11239-020-02123-6.
125. *Li Y., Xiao S. Y.* Hepatic involvement in COVID-19 patients: pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J Med Virol.* 2020;92(9):1491–1494. DOI: 10.1002/jmv.25973.
126. *Adapa S., Aeddula N. R., Konala V. M., et al.* COVID-19 and renal failure: challenges in the delivery of renal replacement therapy. *J. Clin Med Res.* 2020; 12:276–285. DOI: 10.14740/jocmr4160.
127. *Alonso A., MacLehose R. F., Chen L. Y., et al.* Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2017; 103:834–839. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310586.
128. *Leegwater E., Strik A., Wilms E. B., et al.* Drug-induced liver injury in a COVID-19 patient: potential interaction of remdesivir with P-glycoprotein inhibitors. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa883. DOI: 10.1093/cid/ciaa883.
129. *Muhović D., Bojović J., Bulatović A., et al.* First case of drug-induced liver injury associated with the use of tocilizumab in a patient with COVID-19. *Liver Int.* 2020; 40(8):1901–1905. DOI: 10.1111/liv.14516.
130. *Raza A., Estepa A., Chan V., Jafar M. S.* Acute renal failure in critically ill COVID-19 patients with a focus on the role of renal replacement therapy: a review of what we know so far. *Cureus.* 2020; 12:e8429. DOI: 10.7759/cureus.8429.
131. *Steffel J., Verhamme P., Potpara T. S., et al.* The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018; 39:1330–1393. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136.
132. *Yao X., Tangri N., Gersh B. J., et al.* Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J. Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 2621–2632. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087.
133. *Chang M., Yu Z., Shenker A., et al.* Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J. Clin Pharmacol* 2016; 56(05):637–645. DOI: 10.1002/jcph.633.
134. *Böhm M., Ezekowitz M. D., Connolly S. J., et al.* Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *J. Am Coll Cardiol.* 2015; 65:2481–2493. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.577.
135. *Rattanawong P., Shen W., El Masry H., et al.* Guidance on Acute Management of Atrial Fibrillation in COVID-19. *J. Am Heart Assoc.* 2020;e017529. DOI: 10.1161/JAHA.120.017529.
136. *Foerster K. I., Hermann S., Mikus G., et al.* Drug-drug interactions with direct oral anticoagulants. *Clin Pharmacokinet.* 2020. DOI: 10.1007/s40262-020-00879-x.
137. *Raghavan N., Frost C. E., Yu Z., et al.* Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009; 37(01):74–81.
138. *Badreldin H.* Hospital length of stay in patients initiated on direct oral anticoagulants versus warfarin for venous thromboembolism: a real-world single-center study. *J Thromb Thrombolysis.* 2018; 46:16–21. DOI: 10.1007/s11239-018-1661-y.
139. *Thachil J., Tang N., Gando S., et al.* DOACs and «newer» hemophilia therapies in COVID-19: reply. *J Thromb Haemost.* 2020;18: 1795–1796. DOI: 10.1111/jth.14841.
140. *Hermans C., Lambert C.* Impact of the COVID-19 pandemic on therapeutic choices in thrombosis-hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1794–1795. DOI: 10.1111/jth.14845.
141. *Di Tano G., Moschini L., Loffi M., et al.* Late pulmonary embolism after COVID-19 pneumonia despite adequate rivaroxaban treatment. *Eur J. Case Rep Intern Med.* 2020; 7:001790. DOI: 10.12890/2020\_001790.
142. *Dumitrascu O. M., Volod O., Bose S., et al.* Acute ophthalmic artery occlusion in a COVID-19 patient on apixaban. *J. Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020; 29:104982. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104982.

**ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТ**

---

Тромбоэмболические осложнения, в частности, ИИ и системные эмболии являются серьезными осложнениями ФП у пациентов с неклапанной патологией сердца [1]. ТЭЛА может служить причиной летального исхода в течение первых 14 дней после перенесенного инсульта в 25–50% случаев [2]. В отсутствии профилактических мер ВТЭО при артропластике нижних конечностей, включающие тромбоз глубоких вен и ТЭЛА, до широкого применения антикоагулянтной терапии в клинической практике достигали 15–30% случаев. Однако с расширением арсенала антикоагулянтов в 2001 г. произошло снижение этих показателей до 1–2% [3], а в последние годы — до 0,7–1,7% случаев [4]. Для профилактики тромбоэмболических осложнений пациентам групп риска необходим длительный прием антикоагулянтов [5]. ЛС для профилактики возникновения тромбоэмболических осложнений длительное время являлись АВК (варфарин, аценокумарол, фениндион) и непрямые ингибиторы тромбина (гепарины) [6, 7]. Но, несмотря на свою эффективность, терапия кумаринами имеет ряд значимых ограничений: для ЛС данной группы характерно отсроченное во времени терапевтическое действие (через 36–72 ч от начала приема, с развитием максимального эффекта на 5–7 день от начала применения) [8]. Также существует необходимость проведения регулярного терапевтического лекарственного мониторинга с контролем показателя МНО на безопасном уровне в пределах 2–3, что влечет за собой дополнительные экономические нагрузки на систему здравоохранения [9].

Существенным недостатком данной группы ЛС является необратимость действия препарата в случае передозировки [10]. Отклонение МНО от допустимых пределов как в меньшую, так и в большую сторону является прогностически неблагоприятным показателем, так как в одном случае не будет достигнут терапевтический эффект антикоагулянтной терапии, а в обратном случае — возрастет риск геморрагических осложнений [11]. Соблюдение данного баланса в клинической практике является сложной задачей, так как помимо коморбидности патологий у пациентов, в эффективность и безопасность препаратов весомый вклад вносят индивидуальные, генетически обусловленные особенности ферментных систем индивидуума, участвующих в метаболизме ЛС [12]. Альтернативой АВК выступили ЛС из группы ПОАК, у которых нет ограничений, свойственных варфарину [13]. К данной группе относятся дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан. Дабигатрана этексилат, обладая предсказуемым фармакокинетическим профилем, лишен недостатков АВК, однако при использовании дабигатрана этексилата в клинической практике необходимо учитывать фармакогенетические особенности индивидуума, способные повлиять на эффективность и безопасность его применения.

## 7.1. Фармакокинетика и фармакодинамика

Дабигатрана этексилат быстро всасывается и превращается в его активную форму — дабигатран, который является мощным конкурентным обратимым ингибитором тромбина, подавляющим как активность тромбина, так и его выработку [14]. Препарат одобрен FDA в 2010 г. как средство для минимизации риска развития ИИ у пациентов с неклапанной патологией сердца [15], а в 2014 г. — как средство для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у пациентов с ТГВ нижних конечностей, ТЭЛА [16], в том числе после ортопедических операций по протезированию суставов (с 2015 г.) [17].

Механизм действия: дабигатран — первый ПОАК, обладающий прямым обратимым ингибирующим действием на тромбин [18, 19]. Тромбин является катализатором превращений V, VIII и XI факторов в каскаде свертывания крови, а также катализирует превращение фибриногена в фибрин и XIII фактора в XIIIa фактор, способствующий стабилизации фибрина [20]. Тромбин активирует GPCR-рецепторы, что ведет к конформационным изменениям тромбоцитов и способствует их агрегации, а это приводит к высвобождению еще большего количества факторов свертывания и образованию большего количества тромбина [21]. Дабигатран, в свою очередь, обратимо связывается с активным центром молекулы тромбина, предотвращая опосредованную тромбином активацию факторов свертывания. Важная особенность дабигатрана заключается в том, что он может инактивировать тромбин, даже если он находится в связанном состоянии с фибрином [22].

Лекарственные формы. Препарат выпускается в капсулах для перорального приема по 75, 110 и 150 мг. После попадания в организм человека дабигатрана этексилат, будучи неактивным предшественником (пролекарством), быстро превращается в активный метаболит — дабигатран. Максимальная концентрация (C<sub>max</sub>) дабигатрана в плазме и, соответственно, антикоагулянтного действия отмечается уже через 0,5–2 ч после приема препарата внутрь [23]. Период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) дабигатрана при однократном приеме составляет 11 ч, однако при регулярном приеме увеличивается до 12–14 ч, что позволяет назначать дабигатрана этексилат 2 р/сут. Прием пищи не влияет на всасывание препарата в желудочно-кишечном тракте и достижение им максимальной концентрации в крови [24]. Всасывание препарата может уменьшаться под действием ингибиторов Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы (омепразол и другие ингибиторы протонной помпы), однако в клинических исследованиях одновременное применение с ингибиторами протонной помпы не снижало эффективности дабигатрана. Примерно треть циркулирующего в крови дабигатрана связывается с белками. Препарат в неизменном виде выводится из организма: 85% — почками, 15% — с желчью [25, 26], поэтому дабигатрана этексилат не разрешен к применению при скорости клубочковой фильтрации.

## 7.2. Фармакогенетика

К настоящему времени показано, что гены *CES1* и *ABCB1* оказывают важное влияние на метаболизм дабигатрана этексилата, а ОНВ в этих двух локу-

сах, вероятно, играют ключевую роль. В мире проведено множество исследований, целью которых является выяснение, может ли поиск ОНВ в генах *ABCB1* и *CES1* объяснить часть межиндивидуальной изменчивости концентраций активного метаболита дабигатрана в крови у людей (табл. 25), а ген *UGT2B15* может являться потенциальным геном-кандидатом для исследования безопасности применения дабигатрана этексилата. G. Pagé и соавт. исследовали ОНВ гена *CES1* для оценки межиндивидуального профиля эффективности и безопасности дабигатрана этексилата. Проведен полногеномный анализ ассоциаций ДНК 2944 участников в рамках крупного исследования RE-LY (рандомизированной оценки антикоагулянтной терапии). В результате выяснилось, что носительство минорной аллели *G* гена *CES1* (*rs2244613*) встретилось у 32,8% пациентов и было связано с минимальными концентрациями дабигатрана в крови и, соответственно, с более низким риском кровотечения (рТ), имели значительно более высокие концентрации ЛС в крови по сравнению с пациентами, носителями генотипов *UGT2B15\*1/\*2* или *UGT2B15\*1/\*1* [50]. Носительство ОНВ *rs1902023* (*UGT2B15\*2*) гена *UGT2B15* ассоциировано с замедлением глюкуронизации и является важным предиктором межиндивидуальной вариабельности в клиренсе ЛС. Следовательно, этот ОНВ может оказывать существенное влияние на метаболизм ЛС, являющихся субстратами *UGT2B15*, в частности, дабигатрана (рис. 24).

Таблица 25

**Ключевые гены и их однонуклеотидные варианты, влияющие на фармакокинетику дабигатрана этексилата [51, 52]**

Ген	Локус	ОНВ	Генотип	Фенотип	Источник
<i>CES1</i>	16q12.2	<i>rs2244613</i>	GG	Сниженный, но не отсутствующий риск кровотечений при лечении дабигатрана этексилатом по сравнению с пациентами с генотипом ТТ	[42, 44]
			GT	Сниженный, но не отсутствующий риск кровотечений при лечении дабигатрана этексилатом по сравнению с пациентами с генотипом ТТ	
			ТТ	Пациенты с генотипом ТТ могут иметь повышенный риск кровотечения при лечении дабигатрана этексилатом по сравнению с пациентами с генотипом GT или GG	
		<i>rs8192935</i>	AA	Пациенты с генотипом AA могут иметь повышенные концентрации дабигатрана в плазме по сравнению с пациентами с генотипом GG	[29]
			AG	Пациенты с генотипом AG могут иметь повышенные концентрации дабигатрана в плазме по сравнению с пациентами с генотипом GG	

Ген	Локус	ОНВ	Генотип	Фенотип	Источник
			GG	Пациенты с генотипом GG могут иметь более низкие концентрации дабигатрана в плазме по сравнению с пациентами с генотипами AA и AG	
<i>ABCB1</i>	7q21.12	<i>rs4148738</i>	CC	Пациенты с генотипом CC могут иметь повышенные концентрации дабигатрана в плазме по сравнению с пациентами с генотипами CT и TT	[29, 45]
			CT	Пациенты с генотипом CT могут иметь более низкие концентрации дабигатрана в плазме по сравнению с пациентами с генотипом CC	
			TT	Пациенты с генотипом TT могут иметь более низкие концентрации дабигатрана в плазме по сравнению с пациентами с генотипом CC	
<i>UGT2B15</i>	4q13.2	<i>rs1902023</i>	AA	Генотип AA ассоциирован со сниженным клиренсом ЛС, соответственно, с более высокими концентрациями в крови. Большой риск развития нежелательных реакций	[38, 46, 47]

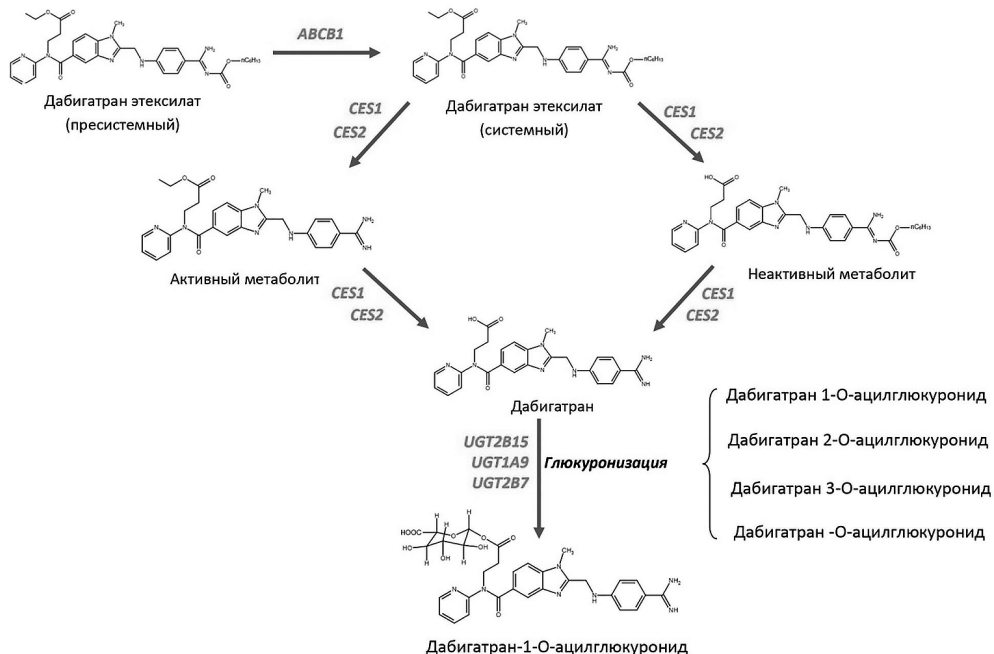


Рис. 24. Влияние генов на метаболизм дабигатрана этексилата [52, 54]

Проведенные исследования, посвященные фармакокинетике и фармакогенетике дабигатрана этексилата, свидетельствуют о том, что при назначении

антикоагулянтной терапии необходимо учитывать межиндивидуальную вариативность его эффективности и безопасности, а также его активного метаболита (дабигатрана) в крови, а также межлекарственное взаимодействие.

К настоящему времени идентифицировано более 2000 ОНВ генов *CES1* и *ABCBI*, но их потенциальное влияние на фармакокинетику дабигатрана этексилата в реальной клинической практике нуждается в дальнейшем исследовании. Роль генов, кодирующих ферменты глюкуронизации дабигатрана (*UGT2B15*, *UGT1A9*, *UGT2B7*), в его эффективности и безопасности изучена недостаточно, однако ген *UGT2B15*, кодирующий фермент UGT2B15, может являться потенциальным геном-кандидатом для исследования безопасности применения препарата [51–54].

## Список литературы

1. *Heit J. A.* Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(8):1611-7. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01415.x.
2. *Feigin V. L., Lawes C. M., Bennett D. A., et al.* Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009; 8(4):355-69. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70025-0.
3. *Falck-Ytter Y., Francis C. W., Johanson N. A., et al.* Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl):e278S. DOI: 10.1378/chest.11-2404.
4. *Pedersen A. B., Mehnert F., Sorensen H. T., et al.* The risk of venous thromboembolism, myocardial infarction, stroke, major bleeding and death in patients undergoing total hip and knee replacement. *Bone Joint J.* 2014; 96:479-4805. DOI: 10.1302/0301-620x.96b4.33209.
5. *Agno W., Gallus A. S., Wittkowsky A., et al.* Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2):44-88. DOI: 10.1378/chest.11-2292.
6. *Ezekowitz M. D., Bridgers S. L., James K. E., et al.* Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327(20):1406-12. DOI: 10.1056/NEJM19921123272002.
7. *Simonneau G., Sors H., Charbonnier B., et al.* A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. *Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire.* *N. Engl. J. Med.* 1997; 337(10):663-9. DOI: 10.1056/NEJM199709043371002.
8. *Holford N. H.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. Understanding the dose-effect relationship. *Clin Pharmacokinet.* 1986;11(6):483-504. DOI: 10.2165/00003088-198611060-00005.
9. *Shendre A., Parmar G. M., Dillon C., et al.* Influence of Age on Warfarin Dose, Anticoagulation Control, and Risk of Hemorrhage. *Pharmacotherapy.* 2018;38(6):588-96. DOI: 10.1002/phar.2089.
10. *Shatzel J. J., Daugherty M. M., Prasad V., De Loughery T. G.* Reversal of warfarin era thinking. *J. Intern Med.* 2018; 283(4):408-10. DOI: 10.1111/joim.12697.
11. *Barnes G. D.* Predicting the Quality of Warfarin Therapy: Reframing the Question. *Thromb Haemost.* 2019;119(4):509-11. DOI: 10.1055/s-0039-1681060.
12. *Wu A. H.* Pharmacogenomic-guided dosing for warfarin: too little too late? *Per Med.* 2018; 15(2):71-3. DOI: 10.2217/pme-2017-0080.
13. *Schulman S., Kearon C., Kakkar A. K., et al.* Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(24):2342-52. DOI: 10.1056/NEJMoa0906598.

14. *Stangier J., Clemens A.* Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009; 15(1):9–16. DOI: 10.1177/1076029609343004.
15. Drugs.com. FDA Approves Pradaxa [cited by Jun 15, 2020]. Available from: [www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-pradaxa-prevent-stroke-atrial-fibrillation-2370.html](http://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-pradaxa-prevent-stroke-atrial-fibrillation-2370.html).
16. Drugs.com. FDA Approves Pradaxa for deep venous thrombosis and pulmonary embolism [cited by Jun 15, 2020]. Available from: [www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-pradaxa-deep-venous-thrombosis-pulmonary-embolism-4030.html](http://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-pradaxa-deep-venous-thrombosis-pulmonary-embolism-4030.html).
17. Drugs.com. FDA Approves Pradaxa for prophylaxis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism after hip replacement surgery [cited by Jun 15, 2020]. Available from: [www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-pradaxa-prophylaxis-deep-venous-thrombosis-pulmonary-embolism-after-hip-replacement-4304.html](http://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-pradaxa-prophylaxis-deep-venous-thrombosis-pulmonary-embolism-after-hip-replacement-4304.html).
18. *Stangier J., Rathgen K., Stähle H., et al.* The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J. Clin Pharmacol.* 2007; 64(3):292–303. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02899.x.
19. *Hankey G. J., Eikelboom J. W.* Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation.* 2011; 123(13):1436–50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004424.
20. *Goldsack N. R., Chambers R. C., Dabbagh K., Laurent G. J.* Thrombin. *Int J. Biochem Cell Biol.* 1998; 30(6):641–6. DOI: 10.1016/s1357-2725(98)00011-9.
21. *Davie E. W., Kulman J. D.* An overview of the structure and function of thrombin. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32(1):3–15. DOI:10.1055/s-2006-939550.
22. *Comin J., Kallmes D. F.* Dabigatran (Pradaxa). *American Journal of Neuroradiology.* 2002; 33(3):426–8. DOI: 10.3174/ajnr.a3000.
23. *Gelosa P., Castiglioni L., Tenconi M., et al.* Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). *Pharmacol Res.* 2018; 135:60–79. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.07.016.
24. *Comuth W. J., Henriksen L. Ø., van de Kerkhof D., et al.* Comprehensive characteristics of the anticoagulant activity of dabigatran in relation to its plasma concentration. *Thromb Res.* 2018; 164:32–39. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.02.141.
25. *Antonijevic N. M., Zivkovic I. D., Jovanovic L. M., et al.* Dabigatran — metabolism, pharmacologic properties and drug interactions. *Curr Drug Metab.* 2017; 18(7):622–35. DOI: 10.2174/1389200218666170427113504. Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Dabigatran Фармакокинетика и фармакогенетика дабигатрана 152 Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2021; 17(1) / Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2021; 17(1).
26. *Fawzy A. M., Lip G. Y. H.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral anticoagulants used in atrial fibrillation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019; 15(5):381–98. DOI: 10.1080/17425255.2019.1604686.
27. Instructions for medical use of Pradaxa® 150 mg. Registration certificate LP-000872 dated 10/21/16 [cited 20.10.2020]. Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=прадакса&m=tn> (In Russ.) [Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Прадакса® 150 мг. Регистрационное удостоверение: ЛП-000872 от 21.10.2016 [цитировано 20.10.2020]. Доступно на: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=прадакса&m=tn>].
28. *Bouhajib M., Tayab Z. A.* Pharmacokinetic evaluation of Dabigatran etexilate, total dabigatran, and unconjugated Dabigatran following the administration of Dabigatran etexilate mesylate capsules in healthy male and female subjects. *Drug Res (Stuttg).* 2020;70(1):33–40. DOI:10.1055/a-1025-0119.
29. *Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., et al.* Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thromb Res.* 2016; 144:1–5. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.05.025.
30. *Satoh T., Hosokawa M.* Structure, function and regulation of carboxylesterases. *Chem Biol Interact.* 2006; 162(3):195–211. DOI: 10.1016/j.cbi.2006.07.001.
31. *Ghosh S., Natarajan R.* Cloning of the human cholesteryl ester hydrolase promoter: identification of functional peroxisomal proliferator-activated receptor responsive elements. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 284(4):1065–70. DOI: 10.1006/bbrc.2001.5078.



32. Shi J., Wang X., Nguyen J. H., et al. Dabigatran etexilate activation is affected by the CES1 genetic polymorphism G143E (rs71647871) and gender. *Biochem Pharmacol.* 2016; 119:76–84. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.09.003.
33. Chen Z., Shi T., Zhang L., et al. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family in multidrug resistance: A review of the past decade. *Cancer Lett.* 2016; 370(1):153–64. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.10.010.
34. 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.
35. Aszalos A. Drug-drug interactions affected by the transporter protein, P-glycoprotein (ABCB1, MDR1) I. Preclinical aspects. *Drug Discov Today.* 2007; 12(19–20):833–7. DOI: 10.1016/j.drudis.2007.07.022.
36. Ebner T., Wagner K., Wiene W. Dabigatran acylglucuronide, the major human metabolite of dabigatran: in vitro formation, stability, and pharmacological activity. *Drug Metab Dispos.* 2010; 38(9):1567–75. DOI: 10.1124/dmd.110.033696.
37. UniProt. UDP-glucuronosyltransferase 2B15. UniProt Knowledgebase [cited by Jun 15, 2020]. Available from: [www.uniprot.org/uniprot/P54855](http://www.uniprot.org/uniprot/P54855).
38. Chung J. Y., Cho J. Y., Yu K. S., et al. Effect of the UGT2B15 genotype on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions of intravenous lorazepam in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2005; 77(6):486–494. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.02.006.
39. Bernier M., Lancrerot S. L., Rocher F., et al. Major bleeding events in octogenarians associated with drug interactions between dabigatran and P-gp inhibitors. *J. Geriatr Cardiol.* 2019; 16(11):806–11. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.11.002.
40. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561.
41. Daud A. N., Bergman J. E., Bakker M. K., et al. P-Glycoprotein-mediated drug interactions in pregnancy and changes in the risk of congenital anomalies: a case-reference study. *Drug Saf.* 2015; 38(7):651–9. DOI: 10.1007/s40264-015-0299-3.
42. Paré G., Eriksson N., Lehr T., et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation.* 2013; 127(13):1404–12. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.
43. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thromb Res.* 2016; 144:1–5. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.05.025.
44. Sychev D. A., Abdullaev S. P., Mirzayev K. B., et al. Genetic determinants of the safety of dabigatran (ces1 gene rs2244613 polymorphism) for the Russian population: a multi-ethnic analysis. *Journal Biomed.* 2019; (1):78–94 (In Russ.) [Сычев Д. А., Абдуллаев Ш. П., Мирзаев К. Б., и др. Генетические детерминанты безопасности применения прямого ингибитора тромбина среди этнических групп Российской Федерации. *Биомедицина.* 2019; (1):78–94]. DOI: 10.33647/2074-5982-15-1-78-94.
45. Sychev D. A., Levanov A. N., Shelehova T. V., et al. Impact of abcb1 and ces1 genetic polymorphisms on trough steady-state dabigatran concentrations in patients after endoprosthesis of knee joint. *Atherothrombosis.* 2018; (1):122–30 (In Russ.) [Сычев Д. А., Леванов А. Н., Шелехова Т. В., Шелехова Т. В., и др. Влияние полиморфизма генов abcb1 и ces1 на уровни равновесных концентраций дабигатрана у пациентов после эндопротезирования коленного сустава. *Атеротромбоз.* 2018; (1):122–30]. DOI: 10.21518/2307-1109-2018-1-122-130.
46. He X., Hesse L. M., Hazarika S., et al. Evidence for oxazepam as an in vivo probe of UGT2B15: oxazepam clearance is reduced by UGT2B15 D85Y polymorphism but unaffected by UGT2B17 deletion. *Br J. Clin Pharmacol.* 2009; 68(5):721–30. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03519.x.
47. Court M. H., Zhu Z., Masse G., et al. Race, gender, and genetic polymorphism contribute to variability in acetaminophen pharmacokinetics, metabolism, and protein-adduct concentrations in healthy African-American and European-American volunteers. *J. Pharmacol Exp Ther.* 2017; 362(3):431–40. DOI: 10.1124/jpet.117.242107.

48. Savelyeva M. I., Urvantseva I. A., Ignatova A. K., et al. Pharmacogenetic features of the phase II biotransformation of tamoxifen: a systematic review. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics* 2017;(1):10-5 (In Russ.) [Савельева М. И., Урванцева И. А., Игнатова А. К., и др. Фармакогенетические особенности II фазы биотрансформации тамоксифена: систематический обзор. *Фармакогенетика и Фармакогеномика*. 2017; (1):10-5].

49. Ethell B. T., Anderson G. D., Burchell B. The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases. *Biochem Pharmacol.* 2003; 65(9):1441-9. DOI: 10.1016/s0006-2952(03)00076-5.

50. Stringer F., Ploeger B. A., DeJongh J., et al. Evaluation of the impact of UGT polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel PPAR agonist sipoglitazar. *J. Clin Pharmacol.* 2013; 53(3):256-63. DOI: 10.1177/0091270012447121.

51. Савинова А. В., Добродеева В. С., Петрова М. М., Насырова Р. Ф., Шнайдер Н. А. Фармакокинетика и фармакогенетика дабигатрана. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021; 17(1):146–152. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-01-04.

52. Савинова А. В., Шнайдер Н. А., Петрова М. М., Насырова Р. Ф. Перспективные направления исследования фармакогенетики дабигатрана этексилата // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020; (1):35–41. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-1-35-41.

53. Shnayder N. A.; Petrova M. M.; Shesternya P. A.; Savinova A. V.; Bochanova E. N.; Zimnitskaya O. V.; Pozhilenkova E. A.; Nasyrova R. F. Using Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants to Predict Changes in Their Pharmacokinetics and the Risk of Adverse Drug Reactions. *Biomedicines*. 2021, 9, 451. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050451>.

54. Shnayder N. A., Petrova M. M., Bochanova E. N., Zimnitskaya O. V., Savinova A., Pozhilenkova E. A., Nasyrova R. F. Pharmacogenetics of direct oral anticoagulants. In: *Pharmacogenetics*. — London, IntechOpen Limited. — 2021. — P.1–21. <https://www.intechopen.com/online-first/pharmacogenetics-of-direct-oral-anticoagulants>.

## **РИВАРОКСАБАН**

---

ЛС для профилактики возникновения тромбоэмболических осложнений длительное время являлись АВК и непрямые ингибиторы тромбина [1, 2]. Однако, несмотря на свою доказанную эффективность, терапия этими ЛС имеет ряд значимых ограничений, включая отсроченное во времени терапевтическое действие (через 36–72 часа от начала приема, с развитием максимального эффекта на 5–7 день от начала применения) [3]. Также существует необходимость проведения регулярного ТЛМ и контроль показателей коагуляции, что влечет за собой дополнительные экономические нагрузки на систему здравоохранения [4, 5]. Соблюдение баланса показателей коагуляции в клинической практике является сложной задачей, так как зачастую пациенты имеют коморбидную патологию. Кроме того, эффективность и безопасность препаратов зависят от индивидуальных (генетически обусловленных) особенностей ферментных систем индивидуума, участвующих в метаболизме ЛС [6].

Альтернативой АВК выступили ЛС из группы ПОАК, которые лишены ограничений, свойственных варфарину [7]: дабигатран этексилат, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан [8]. ПОАК прочно вошли в клиническую практику, ознаменовав этим смену эпох в ведении пациентов с тромботическими заболеваниями. Хотя существуют некоторые пока не решенные вопросы (применение при тромбофилиях, клапанных пороках сердца, в первичной профилактике и прочее), ПОАК уже претендуют на статус универсальных антикоагулянтов. Несомненные преимущества перед АВК и гепаринами расширили популяцию пациентов, которым назначаются ПОАК [9, 10]. В последние годы большое внимание уделяется так называемым исследованиям в реальной клинической практике, которые объединяют проспективные наблюдательные и ретроспективные изучения. Изначально все исследования ПОАК в реальной клинической практике были направлены на оценку безопасности, включая желудочно-кишечный тракт, но в настоящее время оцениваются и различные конечные точки эффективности. Проводится сравнение определенных ПОАК с варфарином и между собой (face-to-face), что невозможно было бы сделать в условиях РКИ [11, 12]. Накапливаются данные о профиле безопасности ПОАК, разрабатываются новые алгоритмы персонализированного подхода к их назначению с учетом модифицируемых и немодифицируемых факторов риска НР [13]. Персонализированная оценка риска кровотечений как серьезных НР при приеме ПОАК может проводиться с помощью семи различных шкал: mOBRI, СВRM, NEMORR2HAGES, HASBLED, ATRIA, ORBIT и шкалы оценки риска ABC. Наиболее часто при ФП используется шкала HASBLED, в которой 9 — максимальная сумма баллов, ее значение, равное или более 3, свидетельствует о высоком риске кровотечения. Указывается, что в такой ситуации необходимо наблюдать пациента «с осторожностью», что является довольно расплывчатым и не понимается практически врачом [14–16]. Поэтому в Европейских рекомендациях по ФП 2016 г. вводятся

дополнительно модифицируемые и немодифицируемые факторы риска НР [13], среди которых к потенциально модифицируемым факторам риска отнесены генетические. Это приводит к поиску новых путей персонализированного подхода к выбору ПОАК с учетом индивидуального фармакогенетического профиля пациента.

Регистр GARFIELD (Global Anticoagulant Registry in the FIELD) показал, что имеется четкая тенденция к увеличению применения ПОАК для профилактики тромботических осложнений. Ингибиторы фактора Хагемана (Ха) имеют наибольший рост по частоте применения, поскольку не уступают по эффективности, а в части случаев и превосходят АВК, вызывая при этом значительно меньшее количество кровотечений, особенно жизнеугрожающих и внутривенных [17].

Ривароксабан является первым прямым ингибитором фактора Ха. Препарат одобрен FDA в 2011 году для профилактики ТГВ у пациентов, перенесших операцию по замене коленного или тазобедренного суставов [18–20], а также для профилактики ИИ и системной эмболии у пациентов с неклапанной патологией сердца [21, 22]. С 2018 года FDA одобряет применение ривароксабана для снижения риска развития серьезных сердечно-сосудистых НР у пациентов с хроническим поражением коронарных и периферических артерий [23], а с 2019 года — для предотвращения образования тромбов у пациентов с острой патологией [24].

Ривароксабан обладает предсказуемым фармакокинетическим профилем, однако необходимо учитывать фармакогенетические особенности индивидуума, способные повлиять на эффективность и безопасность применения ЛС.

## 8.1. Фармакокинетика и фармакодинамика

Ривароксабан ингибирует активацию тромбоцитов и образование фибринового сгустка путем прямого, селективного и обратимого ингибирования фактора Ха как в собственном, так и во внешнем путях коагуляции. Фактор Ха, как часть протромбиназного комплекса, состоящего также из фактора Va, ионов кальция, фактора II и фосфолипидов, катализирует превращение протромбина в тромбин. Тромбин активирует тромбоциты и катализирует превращение фибриногена в фибрин. Таким образом, фактор Ха является фактором коагуляции, который действует в точке схождения внутренних и внешних путей в системе свертывания крови. Он катализирует расщепление протромбина и, следовательно, имеет решающее значение для генерации тромбина.

Исследования *in vitro* плазмы с высокой и низкой концентрациями тромбоцитов показали, что ривароксабан продлевает фазу инициации генерации тромбина и уменьшает выброс тромбина, образующегося в фазе деления [25]. В плазме человека, полученной от здоровых добровольцев, получавших ривароксабан, данный препарат ингибировал генерацию тромбина при клинически значимых концентрациях в плазме и, следовательно, в процессах распространения коагуляции за счет ингибирования фактора Ха, генерируемого внутренними и внешними путями коагуляции [26].

Важно отметить, что ривароксабан ингибирует свободный, ассоциированный с протромбиназой и сгустком фактор Ха, не оказывая прямого влияния на агрегацию тромбоцитов [27]. Это отличает ривароксабан от непрямых ингибиторов фактора Ха, которые не ингибирует фактор Ха, связанный с комплексом протромбиназы [28]. В отличие от ривароксабана, непрямые ингибиторам фактор Ха также необходим антитромбиновый кофактор [29]. Поскольку ривароксабан не ингибирует тромбин напрямую, он не влияет на гемостатическую функцию уже существующих молекул тромбина [28].

Учитывая центральную роль тромбина в коагуляции, прямое нацеливание на этот фактор приводит к антитромботическому эффекту. Тромбин вырабатывается в небольших количествах в фазе инициации каскада коагуляции, но генерируется в гораздо больших количествах в фазе размножения и необходим для усиления коагуляции и образования фибрина [30].

Препарат выпускается в таблетках для перорального приема по 2,5, 10, 15 и 20 мг.

При приеме внутрь ривароксабан через 2–4 часа достигает максимальной плазменной концентрации. Абсолютная биодоступность ривароксабана для дозировки 10 мг относительно высока (80–100%) и не зависит от приема пищи [31, 32]. В условиях голодания пероральная биодоступность ривароксабана в дозировке 20 мг уменьшается до 66%. При применении ЛС в дозировке 20 мг вместе с пищей, площадь под кривой (AUC) увеличивается до 39%. Это указывает на почти абсолютную абсорбцию и одновременно высокую пероральную биодоступность ривароксабана. Таблетки в дозировке 10 мг могут использоваться вне зависимости от приема пищи [33].

Связь с белками плазмы достигает 92–95%. Из-за такой высокой связи с белками плазмы ривароксабан не удаляется во время диализа [34].

Объем его распределения в устойчивых условиях составляет 0,62 л/кг, что подчеркивает его низкое сродство к периферическим тканям.

Ривароксабан выводится из организма различными путями, из которых три являются основными. Примерно 36% дозы выводится почками в неизменном виде, посредством активной транспортер-опосредованной секреции P-gp и BCRP (ABCG2). Кроме того, 14% дозы выводится путем гидролиза амидных связей и 32% дозы устраняется через окислительные метаболические пути. Изоферменты печени CYP3A4 и CYP3A5 ответственны за метаболизм около 18%, а CYP2J2 — около 14% дозы [35, 36].

Ривароксабан является ЛС с низким клиренсом (около 10 л/ч). Период его полувыведения составляет 5–9 часов у пациентов молодого возраста и 11–13 часов — у пациентов пожилого возраста. Концентрация ривароксабана у пациентов пожилого возраста примерно в 1,5 раза выше среднего AUC у пациентов молодого возраста, преимущественно из-за уменьшения общего и почечного клиренса [37].

В дозировке 15 мг один раз в сутки фармакокинетические характеристики ривароксабана приблизительно линейны. Вариабельность фармакокинетических признаков умеренная, с индивидуальными вариациями, равными 30–40%.

У здоровых лиц фармакокинетические и фармакодинамические свойства ривароксабана в дозе 10 мг стабильны в диапазоне веса от 50 кг до более чем 120 кг

(диапазон 45–173 кг), что указывает на то, что препарат можно вводить в фиксированной дозировке независимо от веса тела пациента. Кроме того, не обнаружено клинически значимых различий в фармакокинетических и фармакодинамических особенностях применения ривароксабана у мужчин и женщин [38].

Показано, что нарушение функции почек приводит к снижению почечного клиренса ривароксабана в дозировке 10 мг и увеличению времени действия ЛС. Увеличение концентрации ривароксабана коррелирует со снижением функции почек, но влияние почечных функций на его клиренс является умеренным, так как это ЛС лишь частично выводится почками [39].

Ривароксабан рекомендуется принимать с осторожностью лицам с умеренным нарушением функции почек, одновременно принимающих ЛС, которые являются конкурентными субстратами для метаболизирующих их ферментов, так как это может увеличить концентрацию ЛС в плазме крови [40]. Кроме того, противопоказанием к применению ривароксабана является цирроз печени (стадии В и С по шкале Чайлд-Пью), поскольку повышается риск развития кровотечений [33].

Исследования препарата *in vitro* и *in vivo* показывают, что транспортерами, участвующими в активной почечной секреции ривароксабана, являются Р-гр и белок BCRP (ABCG2) [41]. Р-гр, кодируемый геном *ABCB1 (MDR1)*, является АТФ-зависимым транспортером, который участвует в переносе молекул-субстратов через мембраны экспрессирующих клеток и компонентов (вне зависимости от градиента концентрации) [42]. Семейство белков ABC представляет собой большую группу транспортеров. Они кодируются примерно 49 генами, которые, в свою очередь, объединены в семь подсемейств (*ABCA-ABCG*) на основании сходства нуклеотидных последовательностей [43]. Р-гр широко представлен в тканях человеческого организма и играет ведущую роль в фармакокинетике множества ЛС, в частности ривароксабана, который является субстратом для данного транспортера [44].

Белок BCRP (ABCG2), кодируемый геном *ABCG2*, также является мембранным АТФ-зависимым транспортером. Его широкая субстратная специфичность позволяет активно элиминировать большое количество физиологических соединений, пищевых токсинов и ксенобиотиков из клеток организма человека [45]. ABCG2 вовлечен в гомеостаз порфиринов, опосредуя экспорт протопорфирина IX из митохондрий в цитозоль и из цитозоля во внеклеточное пространство [46], участвует в клеточном экспорте гема [47]. Он выступает в качестве экспортера уратов как при почечной, так и при экстраренальной экскреции, выполняет функцию физиологического экспортера индоксилсульфата (уремического токсина) [48], участвует в выведении стероидов и других сульфатных конъюгатов [49].

Ривароксабан является субстратом для ферментов цитохрома P450, а именно CYP3A4, CYP3A5 и CYP2J2. Ферменты CYP3A4 и CYP3A5 участвуют в 18%, а CYP2J2 — примерно в 14% полного удаления ривароксабана из организма человека. Примерно 14% препарата элиминируется посредством гидролиза амидных связей [50]. Ферменты CYP3A4 и CYP3A5 кодируются генами *CYP3A4* и *CYP3A5*, соответственно. Ферменты подсемейства CYP3A являются наиболее широко экспрессируемыми ферментами цитохрома P450 в печени и ответ-

ственны за метаболизм более 50% всех клинически используемых ЛС [51]. Эти ферменты экспрессируются в печени взрослого человека как конституционально, так и транскрипционно. Экспрессия активируется различными структурно разнообразными ксенохимическими веществами. CYP3A4/A5 отвечают за окислительный метаболизм многих клинически используемых ЛС.

Уровень ривароксабана при одновременном назначении с мидазоламом (субстратом CYP3A4) снижается в среднем на 11% по сравнению с одним ривароксабаном. Следующие ЛС умеренно изменяют уровень ривароксабана: эритромицин (умеренный ингибитор CYP3A4/P-гр; увеличение на 34%); кларитромицин (сильный CYP3A4/умеренный P-гр ингибитор; увеличение на 54%); флуконазол (умеренный CYP3A4, возможный ингибитор VCRP (ABCG2); увеличение на 42%. Значительное увеличение уровня в крови и силы воздействия ривароксабана было продемонстрировано при одновременным применением с ЛС, являющимися сильными ингибиторами фермента CYP3A4 и белков-транспортеров P-гр/VCRP (ABCG2) и потенциальными ингибиторами фермента CYP2J2, например: применение кетоконазола 400 мг 1 раз в день приводит к увеличению уровня ривароксабана на 158% (95% ДИ: 136%–182%); применение ритонавира повышает уровень ривароксабана на 153% (95% ДИ: 134%–174%) [50].

## 8.2. Фармакогенетика

На экспрессию белков-транспортеров ривароксабана могут влиять ОНВ гена *ABCB1*, но информация об их клиническом значении разноречива. В систематическом обзоре и метаанализе, проведенными Xie Q. и соавт. (2018), показано, что *Stax* была ниже у носителей *ABCB1* rs1045642 CC, чем у носителей TT, и у носителей rs2032582 GG, чем у носителей генотипа AT, а  $AUC_{0-\infty}$  была ниже у носителей rs1045642 CC, чем у носителей TT [52]. В исследовании Gouin-Thibault I. и соавт. (2017) установлено, что генетически 1 полиморфизм *ABCB1* не является значимой детерминантой индивидуальной вариабельности фармакокинетики ривароксабана, а совместное применение ингибитора P-гр/CYP3A4 кларитромицина с ривароксабаном может потребовать осторожности у пациентов с риском передозировки, так как приводит к двукратному увеличению AUC ривароксабана, независимо от генотипа *ABCB1* [43]. В исследовании Sychev D. и соавт. (2019) не было выявлено значительных различий в пиковой стационарной концентрации ривароксабана между мутантными гаплотипами и дикими гаплотипами гена *ABCB1* [53]. Аналогичный результат опубликован Sennesael A.-L. и соавт. (2018): ОНВ 1236 C > T, -2677 G > T-3435, C > T и 1199 G > A гена *ABCB1* не оказали значительного влияния на внутриклеточное накопление ривароксабана по сравнению с белком дикого типа (табл. 26). Эти результаты предполагают, что ОНВ, кодирующие *ABCB1*, исследованные в настоящем исследовании, вряд ли будут вносить вклад в индивидуальную вариабельность концентраций ривароксабана в плазме [54]. При этом установлено, что следует избегать применения сильных ингибиторов и индукторов P-гр у пациентов, принимающих ривароксабан [55, 43].

Перспективным направлением является изучение белка VCRP (кодируемый геном *ABCG2*), обеспечивающего, как и P-гр, абсорбцию и выведение ривароксабана из просвета кишечника и почечных канальцев. Ген *ABCG2* становится все

более признанным в качестве важного посредника транспорта ЛС в кишечнике и почечных канальцах [56], а ряд его ОНВ влияет на снижение транспорта субстратов BCRP в случае одновременного приема ривароксабана и других ЛС [57]. Наиболее изученный ОНВ в этом гене — Q141K (rs2231142) — ассоциирован с уменьшением активности ABCG2 и, следовательно, со снижением активности транспорта его ЛС-субстратов [58]. Этот ОНВ еще не изучен в контексте фармакогенетики ривароксабана, однако в модели экспериментальных мышей отсутствие P-gp (ABCB1) и BCRP (ABCG2) ассоциировалось со значительно сниженным клиренсом препарата [59].

Метаболизм ривароксабана в печени осуществляется изоферментами цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) и 2J2 (CYP2J2), а также независимыми от CYP механизмами [50]. К настоящему времени открыто более 50 ОНВ гена *CYP3A4*, ассоциированных с различными уровнями активности изофермента CYP3A4 [60]. Ассоциации между носительством ОНВ гена *CYP3A4* и изменениями фармакологического ответа описаны для аторвастатина, симвастатина, сакролимуса, фентанила [61]. Информации об изменении фармакологического ответа ривароксабана в доступной нам литературе не обнаружено. При этом установлено, что следует избегать применения сильных ингибиторов и индукторов CYP3A4 и P-gp у пациентов, принимающих ривароксабан [55]. Например, «старые» противосудорожные препараты (ПЭП), действующие на изоферменты цитохрома P450, и особенно на CYP3A4, такие как фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин, с большей вероятностью значительно снижают антикоагулянтный эффект ПОАК (особенно ривароксабана, апиксабана и эдоксабана). Новые ПЭП, не влияющие существенно на CYP или P-gp, такие как ламотриджин или прегабалин, вряд ли повлияют на эффективность ПОАК. Зонисамид и лакозамид, которые существенно не влияют на активность CYP *in vitro*, могут иметь довольно безопасный профиль, хотя их влияние на P-gp пока еще не изучено. Леветирацетам оказывает только потенциальное влияние на активность P-gp, поэтому он также может быть безопасным [62]. Изучение влияния мощного ингибитора P-gp циклоспорина и его комбинации с умеренным ингибитором CYP3A флуконазолом на фармакокинетику ривароксабана и активность CYP3A по сравнению с исходным уровнем показало, что циклоспорин увеличивал среднюю экспозицию ривароксабана на 47%, максимальную концентрацию на 104% и снижал активность CYP3A4 на 34%, а циклоспорин в сочетании с флуконазолом увеличивал среднюю экспозицию ривароксабана на 86% и максимальную концентрацию на 115%, что было значительно сильнее, чем наблюдалось в контрольной группе, получавшей ривароксабан только с флуконазолом, и снижало активность CYP3A4 на 79% [63].

Высокое клиническое значение взаимодействия ривароксабана с другими ЛС показано в систематическом обзоре и метаанализе исследований, в которых пациенты с фибрилляцией предсердий рандомизировались на группы, принимающие ПОАК или варфарин, стратифицированные по количеству сопутствующих ЛС [64]. Полифармация достоверно была связана с неблагоприятными исходами и уменьшала преимущество в отношении риска большого кровотечения у пациентов, получающих ривароксабан, особенно в присутствии ЛС, модулирующих P-gp/CYP3A4.



Также известно около 10 различных ОНВ для гена *CYP2J*, но их клиническая роль, в основном, изучалась в контексте ИБС и АГ, поскольку кодируемый этим геном изофермент *CYP2J* играет роль в метаболизме арахидоновой кислоты [68].

Результаты проведенных к настоящему фундаментальных и клинических исследований, хотя и нуждаются в дальнейшем изучении, демонстрируют несомненное влияние изменений генома на его фармакокинетику и фармакодинамику ривароксабана. Однако гены *CYP3A4*, *CYP2J2*, *ABCB1* и *ABCG2* могут являться потенциальными генами-кандидатами для исследования безопасности применения препарата.

Таблица 26

**Ключевые гены и их однонуклеотидные варианты,  
влияющие на фармакокинетику ривароксабана [69, 70]**

Ген	Локус	ОНВ	Генотип	Фенотип	Источник
<i>ABCB1</i>	7q21.12	<i>rs2032582</i>	AA	Пациенты с генотипом AA могут иметь повышенное воздействие ривароксабана по сравнению с пациентами с генотипом CC	[43]
			CC	Пациенты с генотипом CC могут иметь меньшую подверженность ривароксабану по сравнению с пациентами с вариантом в этой позиции, включая генотипы AA, AC, CT и TT	
			TT	Пациенты с генотипом TT могут подвергаться повышенному воздействию ривароксабана по сравнению с пациентами с генотипом CC	
	<i>rs1045642</i>	AA	Пациенты с генотипом AA могут подвергаться повышенному воздействию ривароксабана по сравнению с пациентами с генотипом GG	[43]	
		AG	Пациенты с генотипом AG могут подвергаться повышенному воздействию ривароксабана по сравнению с пациентами с генотипом GG		
		GG	Пациенты с генотипом GG могут иметь меньшую подверженность ривароксабану по сравнению с людьми с генотипами AA и AG		
<i>ABCG2</i>	4q22.1	<i>rs2231142 (Q141K)</i>	TT	Пациенты с генотипом TT могут иметь сниженный клиренс и повышенные концентрации ривароксабана по сравнению с пациентами с генотипами GG и GT	[65][66]
			GG	Пациенты с генотипом GG могут иметь повышенный клиренс и сниженные концентрации ривароксабана по сравнению с пациентами с генотипом TT	
			GT	Пациенты с генотипом GT могут иметь повышенный клиренс и сниженные концентрации ривароксабана по сравнению с пациентами с генотипом TT	

Ген	Лocus	ОНВ	Генотип	Фенотип	Источник
CYP3A5	7q22.1	rs776746	СС	Пациенты с генотипом СС могут иметь повышенную концентрацию ривароксабана по сравнению с пациентами с генотипом ТТ	[67]
			СТ	Пациенты с генотипом СТ могут иметь повышенные концентрации ривароксабана по сравнению с генотипом ТТ	
			ТТ	Пациенты с генотипом ТТ могут иметь более низкие концентрации ривароксабана по сравнению с пациентами с генотипом СС и СТ	

Существует необходимость в планировании и проведении более крупных исследований в различных этнических группах с включением достаточного для ассоциативных генетических исследований количества пациентов в каждой из документированных групп лечения с четко определенными фенотипами. Необходима дополнительная работа для трансляции результатов исследований в реальную клиническую практику с использованием результатов фармакогенетического тестирования и учетом геномных вариаций для выбора ПОАК и его стартовой и целевой дозировок, что представляется особенно важным при необходимости длительной фармакотерапии [69–70].

### Список литературы

1. Ezekowitz M. D., Bridgers S. L., James K. E., Carliner N. H., Colling C. L., Gornick C. C., Krause-Steinrauf H., Kurtzke J. F., Nazarian S. M., Radford M. J., et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. The New England journal of medicine. 1992 Nov 12; 327(20):1406-12. Erratum in: N. Engl. J. Med. 1993 Jan 14; 328(2):148. DOI: 10.1056/NEJM19921123272002.
2. Simonneau G., Sors H., Charbonnier B., Page Y., Laaban J. P., Azarian R., Laurent M., Hirsch J. L., Ferrari E., Bosson J. L., Mottier D., Beau B. A. comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire. The New England journal of medicine. 1997 Sep 4; 337(10):663-9. DOI: 10.1056/NEJM199709043371002.
3. Holford N. H. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. Understanding the dose-effect relationship. Clinical Pharmacokinetics. 1986; 11(6):483–504. DOI: 10.2165/0003088-198611060-00005.
4. Shendre A., Parmar G. M., Dillon C., Beasley T. M., Limdi N. A. Influence of Age on Warfarin Dose, Anticoagulation Control, and Risk of Hemorrhage. Pharmacotherapy. 2018 Jun; 38(6):588-596. DOI: 10.1002/phar.2089.
5. Wieland E., Shipkova M. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Monitoring of Direct-Acting Oral Anticoagulants: Where Do We Stand? Therapeutic Drug Monitoring. 2019 Apr; 41(2):180-191. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000594.
6. Wu A. H. Pharmacogenomic-guided dosing for warfarin: too little too late? Personalized Medicine. 2018 Mar; 15(2):71-73. DOI: 10.2217/pme-2017-0080.
7. Schulman S., Kearon C., Kakkar A. K., Mismetti P., Schellong S., Eriksson H., Baanstra D., Schnee J., Goldhaber S. Z.; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. The New England Journal of Medicine. 2009 Dec 10; 361(24):2342-52. DOI: 10.1056/NEJMoa0906598.

8. Хорев Н. Г., Момот А. П., Залозный Д. А. Новые оральные антикоагулянты (обзор литературы). Фарматека. 2010. № 18–19 (212). С. 20–26 [Horev N. G., Momot A. P., Zalozniy D. A. New Oral Anticoagulants (Literature Review). Farmateka 2010. № 18–19 (212). P. 20–26 (In Russian)].
9. López J. A., Sterne J. A. C., Thom H. H. Z., Higgins J. P. T., Hingorani A. D., Okoli G. N. et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network metaanalysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2017; 359: j5058. DOI: 10.1136/bmj.j5058.
10. Рубаненко О. А. Антикоагулянтная терапия у коморбидных пациентов с разными формами фибрилляции предсердий (ретроспективный госпитальный анализ). Сибирское медицинское обозрение. 2017. № 2 (104). С. 71–76. [Rubanenko OA. Anticoagulant Therapy In Comorbidal Patients With Different Forms Of Fibrillation Of Auricles (Retrospective Hospital Analysis). Siberian Medical Review. 2017. № 2 (104). P. 71–76. (In Russian)].
11. Frieden T. R. Evidence for health decision making — beyond randomized, controlled trials. *The New England Journal of Medicine*. 2017; 377(5): 465–75. DOI: 10.1056/NEJMra1614394
12. Theobald K., Capan M., Herbold M., Schinzel S., Hundt F. Quality assurance in non-interventional studies. *German Medical Science*. 2009 Nov 9; 7:Doc29. DOI: 10.3205/000088.
13. Машарова А. А., Данилевская Н. Н. Новые прямые оральные антикоагулянты и желудочнокишечное кровотечение: обзор современной литературы. Доктор.Ру. Кардиология Терапия 2018. № 4 (148). С. 18–25 [Masharova A. A., Danilevskaya N. N. New Direct Oral Anticoagulants and Gastrointestinal Bleeding: A Survey of Recent Publications. Doctor.ru Cardiology Internal Medicine. 2018. № 4 (148). P. 18–25 (In Russian)].
14. Theobald K., Capan M., Herbold M., Schinzel S., Hundt F. Quality assurance in non-interventional studies. *German Medical Science*. 2009 Nov 9;7:Doc29. DOI: 10.3205/000088.
15. Berger A. S., Dunn A. S., Kelley A. S. A standardized bleeding risk score aligns anticoagulation choices with current evidence. *Critical Pathways In Cardiology*. 2014 Sep; 13(3):109–13. DOI: 10.1097/HPC.0000000000000017.
16. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Diener H. C., Hacke W., Oldgren J., Sinnaeve P., Camm A. J., Kirchhof P. ESC Scientific Document Group. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *European Heart Journal*. 2017 Jul 14; 38(27):2137–2149. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw058.
17. Иткин Д. А., Моисеева Ю. Н., Либов И. А. Применение новых оральных антикоагулянтов для профилактики тромбозмболических осложнений при неклапанной форме мерцательной аритмии. Российский кардиологический журнал 2015, 2 (118): 115–122. [Itkin DA, Moiseeva YuN, Libov IA Novel Anticoagulants For Thromboembolic Complications Prevention In Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2015, 2 (118): 115–122 (In Russian)] DOI: 10.15829/1560-4071-2015-02-115-122.
18. FDA Approves Xarelto 2011; Ссылка активна на 10.08.2020. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-xarelto-rivaroxaban-prevent-deep-vein-thrombosis-patients-undergoing-knee-hip-2747.html>
19. Королев А. В., Афанасьев А. П., Йонузи Э., Аксенов С. Ю., Герасимов Д. О. Применение ривароксобана и артроскопической техники в комплексном лечении острого вывиха надколенника. Тромбоз, гемостаз и реология. 2012. № 4 (52). С. 68–72. [Korolev A. V., Afanas'ev A. P., Yonuzi E., Aksenov S. Yu., Gerasimov DO rivaroxoban and arthroscopic technique usage in complex treatment of acute patellar dislocation. *Tromboz, Gemostaz i Reologia*. 2012. № 4 (52). P. 68–72. (In Russian)].
20. Филипповская Ж. С., Шапкин М. А., Улиткина О. Н., Скрипкин Ю. В., Овезов А. М., Лихванцев В. В. Периоперационная антитромботическая терапия. Вестник интенсивной терапии. 2015. № 3. С. 31–34. [Filipovskaya Zh. S., Shapkin M. A., Ulitkina O. N., Skripkin Yu. V., Ovezov A. M., Likhvantsev V. V. Perioperatsionnaya antitromboticheskaya terapiya. *Annals Of Critical Care*. 2015. № 3. С. 31–34. (In Russian)].

21. FDA Approves Xarelto to Prevent Stroke in People With Atrial Fibrillation 2011; Ссылка активна на 10.08.2020. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-xarelto-prevent-stroke-common-type-abnormal-heart-rhythm-2942.html>.
22. Бова А. А. Фибрилляция предсердий в практике терапевта. Военная медицина. 2018. № 1 (46). С. 6–10 [Bova A. A. Atrial fibrillation in therapeutic practice. Voennaya Meditsina. 2018. № 1 (46). P. 6–10. (In Russian)].
23. FDA Approves Xarelto to Reduce the Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with Chronic Coronary Artery Disease (CAD) or Peripheral Artery Disease (PAD) 2018; Ссылка активна на 10.08.2020. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-xarelto-reduce-risk-major-cardiovascular-events-patients-chronic-coronary-artery-cad-4844.html>.
24. FDA Approves Xarelto (rivaroxaban) to Help Prevent Blood Clots in Acutely Ill Medical Patients 2018; Ссылка активна на 10.08.2020. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-xarelto-rivaroxaban-help-prevent-blood-clots-acutely-ill-medical-patients-5078.html>.
25. Gerotziafas G. T., Elalamy I., Depasse F., Perzborn E., Samama M. M. In vitro inhibition of thrombin generation, after tissue factor pathway activation, by the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban. *Journal Of Thrombosis And Haemostasis*. 2007 Apr; 5(4):886-8. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02429.x.
26. 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. *British journal of clinical pharmacology*. 2007 Apr; 63(4):469-76. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2006.02776.x.
27. Perzborn E., Roehrig S., Straub A., Kubitza D., Mueck W., Laux V. Rivaroxaban: a new oral Factor Xa inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30:376–381. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.202978
28. Turpie A. G. G. Oral, direct Factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology*. 2007; 27:1238–1247. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.139402.
29. Perzborn E., Roehrig S., Straub A., Kubitza D., Misselwitz F. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2011; 10:61–75. DOI: 10.1038/nrd3185.
30. Hoffman M., Monroe D. M. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2007; 21:1–11. DOI: 10.1016/j.hoc.2006.11.004.
31. Kubitza D., Becka M., Voith B., Zuehlsdorf M., Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clinical Pharmacology And Therapeutics*. 2005 Oct; 78(4):412-21. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.06.011.
32. Kubitza D., Becka M., Wensing G., Voith B., Zuehlsdorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor after multiple dosing in healthy male subjects. *European Journal Of Clinical Pharmacology*. 2005 Dec; 61(12):873-80. DOI: 10.1007/s00228-005-0043-5.
33. Xarelto, INN-rivaroxaban. Summary of products characteristics; Ссылка активна на 10.08.2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_en.pdf).
34. Weinz C., Buetehorn U., Daehler H. P., Kohlsdorfer C., Pleiss U., Sandmann S., Schlemmer K. H., Schwarz T., Steinke W. Pharmacokinetics of BAY 59-7939 an oral, direct Factor Xa inhibitor in rats and dogs. *Xenobiotica*. 2005 Sep; 35(9):891-910. DOI: 10.1080/00498250500250493.
35. Weinz C., Schwarz T., Kubitza D., Mueck W., Lang D. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Metabolism And Disposition: The Biological Fate Of Chemicals*. 2009 May; 37(5):1056-64. DOI: 10.1124/dmd.108.025569.
36. CHMP Assessment Report For Xarelto 2008; Ссылка активна на 10.08.2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xarelto-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xarelto-epar-public-assessment-report_en.pdf).

37. Kubitzka D., Becka M., Roth A., Mueck W. The influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Journal Of Clinical Pharmacology*. 2013 Mar; 53(3):249-55. DOI: 10.1002/jcph.5.
38. Kubitzka D., Becka M., Zuehlsdorf M., Mueck W. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *Journal Of Clinical Pharmacology*. 2007 Feb;47(2):218-26. DOI: 10.1177/0091270006296058. Erratum in: *J Clin Pharmacol*. 2008 Nov;48(11):1366-7
39. Kubitzka D., Becka M., Mueck W., Halabi A., Maatouk H., Klause N., Lufft V., Wand D. D., Philipp T., Bruck H. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *British Journal Of Clinical Pharmacology*. 2010 Nov; 70(5):703-12. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03753.x.
40. Kvasnicka T., Malikova I., Zenahlikova Z., Kettnerova K., Brzezakova R., Zima T., Ulrych J., Briza J., Netuka I., Kvasnicka J. Rivaroxaban — Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Current Drug Metabolism*. 2017; 18(7):636–642. DOI: 10.2174/1389200218666170518165443.
41. Gnoth M. J., Buetehorn U., Muenster U., Schwarz T., Sandmann S. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics*. 2011 Jul; 338(1):372-80. DOI: 10.1124/jpet.111.180240.
42. Chen Z., Shi T., Zhang L., Zhu P., Deng M., Huang C., Hu T., Jiang L., Li J. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family in multidrug resistance: A review of the past decade. *Cancer Letters*. 2016 Jan 1; 370(1):153-64. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.10.010.
43. Gouin-Thibault I., Delavenne X., Blanchard A., Siguret V., Salem J. E., Narjoz C., Gaussem P., Beaune P., Funck-Brentano C., Azizi M., Mismetti P., Lorient M. A. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *Journal Of Thrombosis And Haemostasis*. 2017 Feb; 15(2):273–283. DOI: 10.1111/jth.13577.
44. Stangier J., Rathgen K., Stähle H., Gansser D., Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *British Journal Of Clinical Pharmacology*. 2007 Sep; 64(3):292–303. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02899.x.
45. Taylor N. M. I., Manolaridis I., Jackson S. M., Kowal J., Stahlberg H., Locher K. P. Structure of the human multidrug transporter ABCG2. *Nature*. 2017 Jun 22; 546(7659):504–509. DOI: 10.1038/nature22345.
46. Kobuchi H., Moriya K., Ogino T., Fujita H., Inoue K., Shuin T., Yasuda T., Utsumi K., Utsumi T. Mitochondrial localization of ABC transporter ABCG2 and its function in 5-aminolevulinic acid-mediated protoporphyrin IX accumulation. *Public Library of Science One*. 2012; 7(11):e50082. DOI: 10.1371/journal.pone.0050082.
47. Desuzinges-Mandon E., Arnaud O., Martinez L., Huché F., Di Pietro A., Falson P. ABCG2 transports and transfers heme to albumin through its large extracellular loop. *The Journal of Biological Chemistry*. 2010 Oct 22; 285(43):33123-33. DOI: 10.1074/jbc.M110.139170.
48. Nakayama A., Matsuo H., Takada T., Ichida K., Nakamura T., Ikebuchi Y., Ito K., Hosoya T., Kanai Y., Suzuki H., Shinomiya N. ABCG2 is a high-capacity urate transporter and its genetic impairment increases serum uric acid levels in humans. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2011 Dec; 30(12):1091-7. DOI: 10.1080/15257770.2011.633953.
49. Suzuki M., Suzuki H., Sugimoto Y., Sugiyama Y. ABCG2 transports sulfated conjugates of steroids and xenobiotics. *The Journal of Biological Chemistry*. 2003 Jun 20; 278(25):22644-9. DOI: 10.1074/jbc.M212399200.
50. Mueck W., Kubitzka D., Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *British Journal Of Clinical Pharmacology*. 2013 Sep; 76(3):455-66. DOI: 10.1111/bcp.12075.
51. Paulussen A., Lavrijzen K., Bohets H., Hendrickx J., Verhasselt P., Luyten W., Konings F., Armstrong M. Two linked mutations in transcriptional regulatory elements of the CYP3A5 gene con-

stitute the major genetic determinant of polymorphic activity in humans. *Pharmacogenetics*. 2000 Jul; 10(5):415-24. DOI: 10.1097/00008571-200007000-00005.

52. Qiufen Xie 1, Qian Xiang 1, Guangyan Mu 1, Lingyue Ma 1, Shuqing Chen 1, Shuang Zhou 1, Kun Hu 1, Zhuo Zhang 1, Yimin Cui 1, Jie Jiang Effect of ABCB1 Genotypes on the Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of New Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Current Pharmaceutical Design* 2018; 24(30):3558-3565. DOI: 10.2174/1381612824666181018153641.

53. Sychev D., Minnigulov R., Bochkov P., Ryzhikova K., Yudina I., Lychagin A., Morozova T. Effect of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1 Gene Polymorphisms on Rivaroxaban Pharmacokinetics in Patients Undergoing Total Hip and Knee Replacement Surgery High Blood Pressure And Cardiovascular Prevention. 2019 Oct; 26(5):413-420. DOI: 10.1007/s40292-019-00342-4.

54. Sennesael A.-L., Panin N., Vancaeynest C., Pochet L., Spinewine A., Haufroid V., Elens L. Effect of ABCB1 genetic polymorphisms on the transport of rivaroxaban in HEK293 recombinant cell lines. *Scientific Reports*. 2018 Jul 12; 8(1):10514. DOI: 10.1038/s41598-018-28622-4.

55. Sri H Kanuri 1, Rolf P Kreutz Pharmacogenomics of Novel Direct Oral Anticoagulants: Newly Identified Genes and Genetic Variants. *Journal Of Personalized Medicine*. 2019 Jan 17; 9(1):7. DOI: 10.3390/jpm9010007.

56. Cusatis G., Sparreboom A. Pharmacogenomic importance of ABCG2. *Pharmacogenomics*. 2008 Aug; 9(8):1005-9. DOI: 10.2217/14622416.9.8.1005.

57. Cusatis G., Gregorc V., Li J., Spreafico A., Ingersoll R. G., Verweij J, Ludovini V., Villa E., Hidalgo M., Sparreboom A., Baker S. D. Pharmacogenetics of ABCG2 and adverse reactions to gefitinib. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006 Dec 6; 98(23):1739-42. DOI: 10.1093/jnci/djj469.

58. Woodward O. M., Tukaye D. N., Cui J., Greenwell P., Constantoulakis L. M., Parker B. S., Rao A., Kötting M., Maloney P. C., Guggino W. B. Gout-causing Q141K mutation in ABCG2 leads to instability of the nucleotide-binding domain and can be corrected with small molecules. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 2013 Mar 26; 110(13):5223-8. DOI: 10.1073/pnas.1214530110.

59. O'Connor C. T., Kiernan T. J., Yan B. P. The genetic basis of antiplatelet and anticoagulant therapy: A pharmacogenetic review of newer antiplatelets (clopidogrel, prasugrel and ticagrelor) and anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban). *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2017. DOI: 10.1080/17425255.2017.1338274.

60. Solus J. F., Arietta B. J., Harris J. R., Sexton D. P., Steward J. Q., McMunn C., Ihrie P., Mehall J. M., Edwards T. L., Dawson E. P. Genetic variation in eleven phase I drug metabolism genes in an ethnically diverse population. *Pharmacogenomics*. 2004 Oct; 5(7):895-931. DOI: 10.1517/14622416.5.7.895.

61. Кукес В. Г., Грачев С. В., Сычев Д. А., Раменская Г. В. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 304 с. [Kukes VG, Grachev S. V., Sychev D. A., Ramenskaya G. V. Metabolizm lekarstvennykh sredstv. Nauchnye osnovy personalizirovannoy meditsiny: rukovodstvo dlya vrachev. GEOTAR-media. 2008. — 304 p. (In Russian)].

62. Galgani A., Palleria C., Iannone L. F., De Sarro G., Giorgi F. S., Maschio M., Russo E. Pharmacokinetic Interactions of Clinical Interest Between Direct Oral Anticoagulants and Antiepileptic Drugs. *Frontiers In Neurology*. 2018;9:1067. DOI: 10.3389/fneur.2018.01067.

63. Brings A., Lehmann M.-L., Foerster K. I., Burhenne J., Weiss J., Haefeli W. E., Czock D. Perpetrator effects of ciclosporin (P-glycoprotein inhibitor) and its combination with fluconazole (CYP3A inhibitor) on the pharmacokinetics of rivaroxaban in healthy volunteers. *British Journal Of Clinical Pharmacology*. 2019 Jul; 85(7):1528–1537. DOI: 10.1111/bcp.13934.

64. Harskamp R. E., Teichert M., Lucassen W. A. M., van Weert H. C. P. M., Lopes R. D. Impact of polypharmacy and P-glycoprotein- and CYP3A4-modulating drugs on safety and efficacy of oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation. *Cardiovascular Drugs And Therapy*. 2019 Oct; 33(5):615–623. DOI: 10.1007/s10557-019-06907-8.

65. Keskitalo J. E., Pasanen M. K., Neuvonen P. J., Niemi M. Different effects of the ABCG2 c.421C>A SNP on the pharmacokinetics of fluvastatin, pravastatin and simvastatin. *Pharmacogenomics*. 2009 Oct; 10(10):1617-24. DOI: 10.2217/pgs.09.85.
66. Ueshima S., Hira D., Fujii R., Kimura Y., Tomitsuka C., Yamane T., Tabuchi Y., Ozawa T., Itoh H., Horie M., Terada T., Katsura T. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. *Pharmacogenetics And Genomics*. 2017 Sep; 27(9):329–336. DOI: 10.1097/FPC.000000000000002.
67. Ueshima S., Hira D., Fujii R., Kimura Y., Tomitsuka C., Yamane T., Tabuchi Y., Ozawa T., Itoh H., Horie M., Terada T., Katsura T. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. *Pharmacogenetics And Genomics*. 2017 Sep; 27(9):329–336. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000294.
68. Wu S. N., Zhang Y., Gardner C. O., Chen Q., Li Y., Wang G. L., Gao P. J., Zhu D. L. Evidence for association of polymorphisms in CYP2J2 and susceptibility to essential hypertension. *Annals Of Human Genetics*. 2007; 71(Pt 4):519-25. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2007.00346.x.
69. Shnyder N. A., Petrova M. M., Shesternya P. A., Savinova A. V., Bochanova E. N., Zimnitskaya O. V., Pozhilenkova E. A.; Nasyrova R. F. Using Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants to Predict Changes in Their Pharmacokinetics and the Risk of Adverse Drug Reactions. *Biomedicines* 2021, 9, 451. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050451>.
70. Shnyder N. A., Petrova M. M., Bochanova E. N., Zimnitskaya O. V., Savinova A., Pozhilenkova E. A., Nasyrova R. F. Pharmacogenetics of direct oral anticoagulants. In: *Pharmacogenetics*. — London, IntechOpen Limited. — 2021. — P.1–21. <https://www.intechopen.com/online-first/pharmacogenetics-of-direct-oral-anticoagulants>.

Варфарин и другие АВК являются высокоэффективными непрямыми оральными антикоагулянтами, но их возможности ограничены узким терапевтическим окном, взаимодействием с другими ЛС и пищевыми продуктами, а также необходимостью частого мониторинга показателя МНО [1–3]. ПОАК, включая дабигатрана этексилат (прямой ингибитор тромбина) и прямые ингибиторы фактора Ха, включая ривароксабан, апиксабан, эдоксабан и бетриксабан, были разработаны для преодоления некоторых ограничений, связанных с применением АВК, позволяющих применять фиксированные дозировки без рутинного ТЛМ.

Апиксабан — прямой ингибитор фактора Ха, зарегистрированный во многих странах мира для применения по нескольким показаниям [4–7]. Апиксабан является важной альтернативой существующим антикоагулянтным препаратам, таким как АВК или НМГ. По данным рандомизированного клинического исследования ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) у пациентов с неклапанной ФП апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в день значительно снижал риск ИИ или системной эмболии на 21%, большого кровотечения — на 31% и смерти — на 11% по сравнению с варфарином [8, 9]. Аналогичным образом у пациентов с ФП, для которых терапия АВК оказалась неэффективной или считавшейся неподходящей, апиксабан снижал риск ИИ более чем на 50% по сравнению с АСК без значительного увеличения риска развития кровотечения, что убедительно продемонстрировало рандомизированное двойное слепое многонациональное исследование AVERROES (Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) [10, 11].

В результате крупномасштабных исследований ADVANCE-1, ADVANCE-2, ADVANCE-3 (Action in Diabetes and VAscular disease — preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день продемонстрировал превосходную эффективность по сравнению с эноксапарином 40 мг 1 раз в день, а также с эноксапарином 30 мг 2 раза в день без увеличения количества серьезных кровотечений при назначении для профилактики ВТЭО у пациентов, перенесших операцию по замене тазобедренного или коленного суставов [12, 13].

Кроме того, результаты рандомизированного исследования AMPLIFY (Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy) свидетельствуют о том, что по сравнению с эноксапарином 1 мг/кг 2 раза в день с последующим применением АВК апиксабан (10 мг 2 раза в день в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в день в течение 6 мес.) имеет не меньшую эффективность для лечения ВТЭО, но со значительно меньшим риском развития кровотечения (уменьшение на 69%) [14].



Вторичный анализ исследования AMPLIFY-EXT (изучение предикторов госпитализации) показал, что после завершения начального лечения ВТЭО длительная антикоагулянтная терапия в дозе апиксабана 2,5 мг 2 р/д значительно снизила риск рецидива ВТЭО (на 81%) по сравнению с плацебо, не увеличивая при этом вероятность развития большого кровотечения [15].

Апиксабан одобрен FDA в 2012 г. для профилактики ИИ и системной эмболии у пациентов с неклапанной патологией сердца [16, 17]. С 2014 г. FDA одобряет применение апиксабана для снижения риска образования тромбов у пациентов, перенесших операции по замене тазобедренного или коленного суставов [18], а также для лечения ТГВ и ТЭЛА [19].

В Российской Федерации апиксабан зарегистрирован по следующим показаниям [20]:

- профилактика ВТЭ у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов;
- профилактика ИИ и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной ФП, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как ИИ или ТИА в анамнезе, возраст 75 лет и старше, АГ, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хроническая сердечная недостаточность II функционального класса и выше по классификации NYHA); исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца;
- лечение ТГВ и ТЭЛА, а также профилактика их рецидивов.

Апиксабан обладает предсказуемым фармакокинетическим профилем [21], однако необходимо учитывать фармакогенетические особенности индивидуума, способные повлиять на эффективность и безопасность применения ЛС [22].

## 9.1. Фармакокинетика и фармакодинамика

Апиксабан — это мощный, прямой, оральный, обратимый и высокоселективный ингибитор фактора Ха, который не требует антитромбина III для реализации антитромботической активности [23–25]. Апиксабан ингибирует как свободный, так и связанный со сгустком фактор Ха, а также активность протромбиназы, что подавляет рост сгустка [26]. Ингибируя фактор Ха, апиксабан снижает образование тромбина и развитие тромбов. Он не оказывает прямого действия на агрегацию тромбоцитов, но косвенно подавляет агрегацию тромбоцитов, вызванную тромбином. Препарат выпускается в таблетках для перорального приема по 2,5 и 5 мг.

Стах апиксабана в плазме достигается через 3–4 ч после перорального приема [27, 28]. Абсорбция апиксабана происходит главным образом в тонком кишечнике и постепенно снижается по мере прохождения по нему [29]. Для пероральных доз до 10 мг абсолютная биодоступность апиксабана составляет около 50% из-за неполного всасывания [30, 31] и первого прохождения через печень [32, 33].

Пища не оказывает клинически значимого влияния на биодоступность апиксабана. Эффективность апиксабана у здоровых добровольцев после приема 10 мг с пищей (высокожировая, высококалорийная еда), оцениваемая по уровням

Стах, МНО, АЧТВ и ПВ или модифицированного ПВ (мПВ), была аналогична воздействию апиксабана при приеме натошак [27]. В другом исследовании прием апиксабана в дозе 5 мг вместе с высокожировой и калорийной пищей снижал Стах апиксабана на 14,9%, но не считался клинически значимым [34].

Также были изучены несколько альтернативных вариантов приема апиксабана внутрь. Сравнение результатов приема целых и измельченных и суспендированных в 30 мл воды таблеток апиксабана (2 таблетки по 5 мг) не установило достоверных отличий в величине Стах и АUC, что соответствует критериям биоэквивалентности [34]. В случае измельчения таблеток апиксабана и смешения с 30 г яблочного пюре Стах и АUC уменьшались на 21,1% и 16,4%, соответственно, но статистически значимо не отличались по критериям биоэквивалентности. Введение измельченной таблетки апиксабана 5 мг через назогастральный зонд привело к появлению величин Стах и АUC, эквивалентных тем, которые были получены после введения 5 мг апиксабана в виде раствора через оральный шприц. Подтверждение биоэквивалентности и равной клинической эффективности таблетированного апиксабана, измельченных таблеток и пероральных растворов апиксабана могут быть полезны для применения у пациентов, которые не могут проглотить пероральные твердые лекарственные формы [35].

Связывание апиксабана с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином, составляет около 87% [36, 37].

Объем распределения составляет приблизительно 21 л, что предполагает распределение в основном во внеклеточную жидкость, которая включает сосудистую и интерстициальную жидкость [30, 38].

Неизвестно, выделяется ли апиксабан или его метаболиты с грудным молоком человека. Исследование тканевого распределения на крысах показало, что апиксабан выделяется с молоком (~10% от материнской дозы) [39].

Общий плазменный клиренс апиксабана составляет ~3,3 л/ч, а почечный клиренс составляет ~0,9 л/ч (~27% от общего клиренса) [30]. T<sub>1/2</sub> составляет ~12 ч [40, 41]. Выведение включает несколько путей, включая метаболизм в печени, а также выведение неизмененным исходным соединением с желчью и почками и прямое кишечное выведение [42].

Метаболические пути апиксабана включают O-деметилирование, гидроксильное и сульфатирование гидроксильного O-деметилапиксабана [31], при этом метаболизм в основном происходит через изоферменты CYP3A4/5 цитохрома P450 печени, с незначительным участием изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2J2 [32].

После перорального приема неизмененный апиксабан является основным лекарственным компонентом в плазме крови человека без присутствия активных циркулирующих метаболитов [31]. При пероральном введении радиоактивно меченой дозы 20 мг 56,0% дозы выводилось с калом и 24,5% выводилось с мочой, а неизмененный апиксабан был основным компонентом как в кале (60,7%), так и в моче (87,7%). Когда желчь была собрана после введения дозы 20 мг, выведение составило 46,7% с калом и 28,8% — с мочой. Радиоактивность, выявленная в желчных выделениях в течение 5-часового окна сбора, составила примерно 5% от общего восстановления радиоактивности, что позволяет предположить,

что выведение с желчью является второстепенным путем элиминации. Выведенный с фекалиями апиксабан состоял как из абсорбированного, так и из непоглощенного препарата, поскольку восстановление общей радиоактивности в кале было больше, чем в желчи. В экспериментах, проведенных на крысах и собаках с канюлированными желчными протоками, 20–50% введенной внутривенной дозы апиксабана экскретировалось фекально, что выявило прямую кишечную экскрецию, как способствующую элиминации апиксабана [33]. Прямая кишечная экскреция, по-видимому, играет роль и у людей. В открытом рандомизированном перекрестном исследовании, в котором испытуемым вводили активированный уголь через 2 или 6 ч после приема однократной пероральной дозы апиксабана 20 мг, результаты показали, что конечный  $T_{1/2}$  апиксабана снизился с 13,4 ч до примерно 5 ч, в то время как влияние на пиковые концентрации апиксабана в плазме было незначительным [42]. Это повышенное выведение апиксабана активированным углем может быть связано с адсорбцией неабсорбированного апиксабана и прерыванием реабсорбции апиксабана после желчного и/или прямого кишечного выведения.

Почечная элиминация апиксабана была исследована в двух исследованиях с участием 50 здоровых субъектов, которым вводили однократную внутривенную дозу апиксабана (0,5–5 мг) [30]. В этих исследованиях почечный клиренс апиксабана в среднем составлял 27% от общего клиренса.

Фармакокинетика апиксабана не зависит от времени, и данные для однократной дозы позволяют прогнозировать фармакокинетику при многократном введении. После начала применения апиксабана стабильные концентрации были достигнуты к 3 дню, что соответствует очевидному времени выведения  $T_{1/2}$ , равному 12 ч [28].

Исследование с участием здоровых мужчин и женщин в возрасте 18–40 лет (молодые) или 65–79 лет (пожилые) показало, что  $C_{max}$  апиксабана была одинаковой в обеих возрастных группах, но AUC была на 32% выше у пожилых людей [43]. Исследование показало прямую связь между клиренсом апиксабана и клиренсом креатинина, предполагая, что функция почек могла способствовать различиям в экспозиции апиксабана между группами. В исследовании здоровых субъектов одинакового возраста  $C_{max}$  и AUC  $0-\infty$  апиксабана были примерно на 18% и 15% выше у женщин, чем у мужчин. Эта разница в экспозиции считается незначительной и вряд ли будет клинически значимой. Коррекции дозы апиксабана в зависимости от пола не требуется.

У здоровых субъектов с низкой массой тела ( $\leq 50$  кг)  $C_{max}$  апиксабана и AUC были примерно на 27% и 20% выше, чем в контрольной группе с массой тела (65–85 кг). Напротив, у пациентов с высокой массой тела ( $\geq 120$  кг)  $C_{max}$  апиксабана и AUC были примерно на 31% и 23% ниже, чем в контрольной группе [44]. Почечный клиренс апиксабана был одинаковым во всех весовых группах. Кроме того, популяционный анализ показал, что масса тела объясняла вариабельность между субъектами в отношении видимого объема распределения [45, 46]. Результаты субанализов фазы III испытаний апиксабана показали, что масса тела не влияла на профиль польза/риск апиксабана [47], а корректировка дозы на основании только массы тела не требуется.

У здоровых азиатских субъектов (японцев и китайцев) фармакокинетика была аналогична фармакокинетике у неазиатских субъектов [40, 41]. Популяционный анализ показал, что азиатские субъекты имели увеличение AUC апиксабана на 13,5% и 20,2%, соответственно, однако это различие не считалось клинически значимым [48, 46]. Результаты субанализов фазы III испытаний апиксабана показали, что расовая принадлежность не влияет на профиль польза/риск апиксабана [49].

В соответствии с ограниченным вкладом почечного клиренса в общий клиренс апиксабана (~27%) влияние почечной недостаточности на экспозицию апиксабана было умеренным. Нарушение функции почек не оказало влияния на *Stax* апиксабана. Регрессионный анализ AUC по сравнению с клиренсом креатинина показал, что у субъектов с легкой (клиренс креатинина = 65 мл/мин), умеренной (40 мл/мин) и тяжелой (15 мл/мин) почечной недостаточностью AUC апиксабана увеличилась на 16%, 29% и 44%, соответственно, по сравнению со здоровыми людьми с нормальной функцией почек (клиренс креатинина 100 мл/мин) [50]. Ограниченный почечный вклад в элиминацию апиксабана и умеренное увеличение экспозиции апиксабана у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, позволяют предположить, что апиксабан можно использовать без изменения дозы у этих пациентов. Однако важно отметить, что пациенты с тяжелой почечной недостаточностью, в том числе находящиеся на гемодиализе, были исключены из исследования эффективности и безопасности апиксабана. Ограниченные данные о клинических исходах указывают на то, что профиль польза — риск апиксабана, по-видимому, сохраняется при наличии тяжелого почечного нарушения.

Связывание с белками у субъектов с легким (класс А по классификации Чайлд-Пью) или умеренным (класс В по классификации Чайлд-Пью) нарушением функции печени было сопоставимо со связыванием с белками плазмы у здоровых субъектов. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекции дозы не требуется [51]. Фармакокинетика апиксабана у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) не оценивалась. Поскольку пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью могут иметь внутренние нарушения свертывания крови, а клинический опыт применения апиксабана у этих пациентов невелик, применение апиксабана не рекомендуется пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью [5].

## 9.2. Фармакогенетика

Метаболизм апиксабана в печени осуществляется изоферментами цитохрома P450, которые кодируются соответствующими генами *CYP3A5*, *CYP1A2*, *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2J2* [32].

Наиболее хорошо изучена роль ОНВ гена *CYP3A5*, локализованного на хромосоме 7, в частности — гетерозиготного и гомозиготного носительства нефункциональной аллели G (rs776746). При этом у гетерозиготных носителей (генотип AG) умеренно снижается метаболизм апиксабана за счет носительства одной нефункциональной аллели G, а у гетерозиготных носителей (*CYP3A5*\*3, генотип GG)

изофермент CYP3A5 не экспрессируется, что является фактором риска развития НР (в частности кровотечений) при приеме апиксабана [52]. S. Ueshima с соавт. показали, что пациенты с ФП и гомозиготным генотипом ТТ (rs77674) гена CYP3A5 могут иметь пониженные концентрации апиксабана в крови по сравнению с пациентами с генотипами СС и СТ, следовательно, носительство аллели Т может быть ассоциировано с повышенным клиренсом апиксабана [52], но следует отметить, что это исследование проводилось на пациентах азиатской популяции, что не позволяет экстраполировать результаты на другие расовые и этнические группы. Наиболее высок риск развития апиксабан-индуцированных НР за счет замедления метаболизма препарата в печени, особенно при комбинации с ЛС-ингибиторами изофермента CYP3A5, у гомозиготных носителей нефункциональных аллелей CYP3A5\*2 (rs28365083), CYP3A5\*3 (rs776746), CYP3A5\*6 (rs10264272), CYP3A5\*7 (rs41303343), CYP3A5\*8 (rs55817950), CYP3A5\*9 (rs28383479), CYP3A5\*10 или CYP3A5\*3K (rs41279854), CYP3A5\*11 (rs72552791), CYP3A5\*3D (rs56244447), CYP3A5\*3F (rs28365085), CYP3A5\_3705C>T(H30Y) (rs28383468), CYP3A5\_7298C>A(S100Y) (rs41279857). Наиболее распространенной является нефункциональная аллель CYP3A5\*3 (rs776746). С точки зрения фенотипов, индивидуумы являются «экспрессорами» CYP3A5, если они несут, по крайней мере, одну аллель CYP3A5\*1, и «неэкспрессорами», если нет. Следует обратить внимание на то, что частоты ОНВ гена CYP3A5 значительно различаются в зависимости от этнической принадлежности пациентов. Например, большинство европейцев не являются экспрессорами, в то время как многие лица африканского происхождения являются экспрессорами CYP3A5 [53]. Более высокие концентрации активного компонента ЛС, метаболизирующихся с участием изофермента CYP3A5, в плазме крови выше у неэкспрессоров CYP3A5 по сравнению с экспрессорами [54]. Таким образом, у пациентов, относящихся к группе неэкспрессоров CYP3A5 (гомозиготных носителей вышеуказанных нефункциональных аллелей), дозирование апиксабана должно быть осторожным и требует мониторинга НР.

Одновременный прием апиксабана с другими ЛС, метаболизирующимися с участием изофермента CYP3A5, у неэкспрессоров следует избегать, включая антипсихотики (оланзапин), антиэстрогены (тамоксифен), противоопухолевые ЛС (иринотекан, доцетаксел, винкристин), противомаларийные ЛС (мефлохин, артемизинин, люмефантрин), иммуномодуляторы (такролимус, циклоспорин), антигистаминные ЛС (хлорфенирамин, терфенадин, астемизол), антиагреганты (клопидогрел), антигипертензивные средства (нифедипин, амлодипин, фелодипин, верапамил), противовирусные препараты (индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир), ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин, церивастатин, ловастатин), антибиотики (кларитромицин) и стероиды (тестостерон, эстрадиол, прогестерон и андростендион) [55].

Одно исследование, посвященное изучению ОНВ гена CYP3A5, было проведено среди 200 женщин в постменопаузе, у которых был эпизод ВТЭ, и у более 500 сопоставимых контрольных групп. Как известно, прием перорального эстрогена увеличивает риск ВТЭ у всех женщин (ОШ 4,5; ДИ составил 2,6–7). По сравнению с женщинами, не получающими пероральные эстрогены, ОШ для ВТЭ у по-

требителей оральных эстрогенов составило 3,8 (95% ДИ 2,1–6,7) среди женщин, не имеющих распространенной (дикой) аллели *CYP3A5\*1*, кодирующей высокофункциональный изофермент CYP3A5, и 30,0 (95% ДИ 4,4–202,9) среди пациентов с этой аллелью (тест на взаимодействие  $p = 0,04$ ) [56], что важно учитывать при назначении апиксабана этой группе пациенток.

Носительство низкофункциональных аллелей *CYP1A2\*1C* (*rs2069514*), *CYP1A2\*1K\_-729C>T* (*rs12720461*), *CYP1A2\*1K\_-739T>G* (*rs2069526*), *CYP1A2\*3* (*rs56276455*), *CYP1A2\*4* (*rs72547516*), *CYP1A2\*6* (*rs28399424*) гена *CYP1A2*, кодирующего изофермент CYP1A2, приводит к снижению его активности, что может иметь клиническое значение при длительной терапии апиксабаном у пациентов, гомозиготных носителей низко- или нефункциональных аллелей гена *CYP3A5* за счет кумулятивного риска и нарушения вспомогательного пути метаболизма апиксабана в печени с участием изофермента CYP1A2. При этом снижается метаболизм препарата, и повышается риск НР. Кроме того, у носителей *CYP1A2\*1C* (*rs2069514*) при одновременном приеме апиксабана с ЛС-ингибиторами изофермента CYP1A2 может замедлиться распад кофеина, что, возможно, приведет к чрезмерной стимуляции кофеином. Напротив, носительство высокофункциональной аллели *CYP1A2\*1F* (*rs762551*) может приводить к ускорению метаболизма апиксабана. Курение является хорошо известным активатором CYP1A2 (особенно у носителей *CYP1A2\*1F*), что приводит к более быстрому распаду ЛС, метаболизируемых с участием изофермента CYP1A2, и возможности недостаточной концентрации ЛС в организме для получения значительной терапевтической пользы [57].

Носители ОНВ гена *CYP2C9* могут метаболизировать ЛС по-разному. С клинической точки зрения важно учитывать носительство следующих ОНВ: *rs1057910* (два варианта, которые кодируют аллель «дикого типа» *CYP2C9\*1* и нефункциональную аллель *CYP2C9\*3*), а также *rs1799853*, *rs9332131*, *rs72558190*, *rs72558188*, версии которых кодируют нефункциональные аллели *CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*6*, *CYP2C9\*15*, *CYP2C9\*25*, соответственно. В частности, носительство нефункциональных аллелей *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* следует учитывать при одновременном назначении апиксабана и клопидогрела, который ингибирует изофермент CYP2C9 в достаточно высоких дозах. Это может влиять на метаболизм ЛС, метаболизирующихся с участием изофермента CYP2C9, а пациенты — гомозиготные носители нефункциональных аллелей гена *CYP2C9* (медленные метаболизаторы), вероятно, будут подвергаться большему риску нежелательных реакций (в частности риску кровотечений) при приеме клопидогрела одновременно с препаратами, метаболизируемыми CYP2C9, включая апиксабан [58]. По сравнению с нефункциональными (неактивными) аллелями носительство низкофункциональных аллелей *CYP2C9\*4* (*rs56165452*), *CYP2C9\*5* (*rs28371686*), *CYP2C9\*8* (*rs7900194*), *CYP2C9\*11* (*rs28371685*) и *CYP2C9\*13* (*rs72558187*) имеет меньшее клиническое значение.

Некоторые из основных метаболических путей апиксабана включают о-деметилирование, гидроксирование и сульфатирование, при этом о-деметил-апиксабан сульфат является основным метаболитом [31]. Потенциально важный фар-

макогеномный метаболический путь проходит через сульфотрансферазы (SULT) SULT1A1 и SULT1A2, которые ответственны за сульфатирование о-деметил-апиксабана в о-деметил-апиксабан сульфат [59, 60]. Фермент SULT1A1 более эффективен, чем SULT1A2, в сульфатировании о-деметил-апиксабана [61]. О-деметил-апиксабан является наиболее известным метаболитом и составляет 25% от предполагаемого активного апиксабана [31]. Важно знать, что о-деметил-апиксабан сульфат не обладает какой-либо ингибирующей активностью в отношении фактора Ха, который может способствовать антикоагулянтной эффективности апиксабана [61]. Описаны три важных ОНВ гена *SULT1A1*, локализованного на хромосоме 16: *SULT1A1\*1* (дикий тип), *SULT1A1\*2* (*rs9282861*) и *SULT1A1\*3* (*rs1801030*) [60].

V<sub>max</sub> всех трех аллельных вариантов гена *SULT1A1* (*SULT1A1\*1* > *SULT1A1\*3* > *SULT1A1\*2*) варьирует, и это объясняет различия в сульфатировании активного апиксабана. *SULT1A1\*3* обладает умеренным потенциалом влияния на антикоагулянтный эффект апиксабана, тогда как *SULT1A1\*2* имеет очень низкий потенциал воздействия на метаболизм апиксабана [62]. Эти разные аллоферменты обладают разной ферментативной эффективностью и могут приводить к разным концентрациям метаболитов и вариациям антикоагулянтной эффективности апиксабана [63]. Однако влияние распространенных ОНВ гена *SULT1A1* на метаболизм апиксабана у пациентов формально еще не исследовано [58]. Сульфотрансфераза SULT1A1 использует 3'-фосфо-5'-аденилилсульфат в качестве донора сульфоната для катализирования сульфатной конъюгации апиксабана, а также катехоламинов, фенольных препаратов и нейротрансмиттеров, обладает эстроген-сульфотрансферазной активностью, отвечает за сульфирование и активацию миноксидила, что важно учитывать с позиции межлекарственного взаимодействия.

На экспрессию белков-транспортеров апиксабана могут влиять ОНВ гена *ABCB1*, локализованного на хромосоме 7. Показано, что *rs4148738 ABCB1* в значительной степени ассоциирован с вариабельностью пиковых уровней апиксабана по сравнению с минимальными уровнями [64]. В частности, пациенты с генотипом *AA rs4148738* имели более высокие пиковые уровни апиксабана по сравнению с носителями аллели *G*. В целом пиковые уровни апиксабана у носителей варианта *ABCB1 rs4148738 G* были снижены на 26% у гетерозигот и на 32% — у гомозигот. Авторы пришли к выводу, что алловарианты *P*-gp могут объяснить некоторые генетически детерминированные вариации пикового уровня апиксабана в плазме [64]. В систематическом обзоре и метаанализе, проведенными Q. Xie и соавт., показано, что *C<sub>max</sub>* была ниже у гомозиготных носителей мажорной аллели *C* (*rs1045642*) гена *ABCB1* по сравнению с гомозиготными минорной аллели *T*, а также у гомозиготных носителей мажорной аллели *G* (*rs2032582*) по сравнению с гетерозиготными носителями, а *AUC* была ниже у гомозиготных носителей мажорной аллели *C* (*rs1045642*) по сравнению с гомозиготными носителями минорной аллели *T* [65]. В то же время в исследовании I. Gouin-Thibault и соавт. установлено, что генетический полиморфизм *ABCB1* не является значимой детерминантой межиндивидуальной вариабельности фармакокинетики ривароксабана, однако совместное применение ингибитора *P*-gp/

СYP3A4 кларитромицина с ривароксабаном может потребовать осторожности у пациентов с риском передозировки, так как приводит к двукратному увеличению АUC ривароксабана независимо от генотипа *ABCB1*. Эти данные отчасти можно применить и для апиксабана, также являющегося субстратом для P-гр, но этот аспект нуждается в дальнейшем изучении. В другом исследовании [66] не выявлено значимой ассоциации ОНВ гена *ABCB1* (*rs1045642* и *rs4148738*), а также аллельного варианта *CYP3A5\*3* (*rs776746*) с фармакокинетикой апиксабана у пациентов с ФП и ИИ.

Перспективным направлением является изучение белка BCRP, кодируемого геном *ABCG2*, обеспечивающего, как и P-гр, абсорбцию и выведение апиксабана из просвета кишечника и почечных канальцев. Ген *ABCG2*, локализованный на хромосоме 4, становится все более признанным в качестве важного посредника транспорта ЛС в кишечнике и почечных канальцах [67], а носительство его низкофункциональных и нефункциональных аллелей по ряду ОНВ влияет на снижение транспорта субстратов BCRP в случае одновременного приема апиксабана и других ЛС [68]. Наиболее изученный ОНВ в этом гене — *Q141K* (*rs2231142*) — ассоциирован с уменьшением активности BCRP и, следовательно, со снижением активности транспорта его ЛС-субстратов [69]. Этот ОНВ еще не изучен в контексте фармакогенетики апиксабана, однако в модели экспериментальных мышей отсутствие экспрессии P-гр и BCRP у гомозиготных носителей нефункциональных аллелей генов *ABCB1* и *ABCG2*, соответственно, ассоциировалось со значительно сниженным клиренсом препарата [70]. Группа PharmGKB опубликовала в 2017 году сводку ассоциаций, включая упоминание ОНВ гена *ABCG2*, ведущих к снижению функции белка-транспортера BCRP: *rs2231137* (с.34G>A, p.Val12Met); *rs2231142* (с.421C>A, p.Gln141Lys); *rs34783571* (с.1858G>A, p.Asp620Asn); *rs192169063* (с.1465T>C, p.Phe489Leu); *rs72552713* (с.376C>T, p.Gln126Ter); *rs34264773* (с.1768A>T, p.Asn590Tyr). Эти ассоциации необходимо учитывать при длительном приеме апиксабана.

Полиморфизм генов *CYP3A4* и *ABCB1* (*MDR1*), кодирующих изофермент СYP3A5 Р450 печени и белок-переносчик P-гр, соответственно, были предложены как наиболее клинически значимые факторы, способствующие этническим различиям в фармакокинетике апиксабана [52, 71].

Результаты проведенных к настоящему времени фундаментальных и клинических исследований, хотя и нуждаются в дальнейшем анализе, демонстрируют несомненное влияние изменений генома на фармакокинетику и фармакодинамику апиксабана. Гены *CYP3A5*, *ABCB1*, *ABCG2* и *SULT1A1* могут являться потенциальными генами-кандидатами для исследования безопасности применения препарата.

Существует необходимость в планировании и проведении более крупных исследований в различных этнических группах с включением достаточного для ассоциативных генетических исследований количества пациентов в каждой из документированных групп лечения с четко определенными фенотипами. Необходима дополнительная работа для трансляции результатов исследований в реальную клиническую практику с использованием результатов фармакогенетического тестирования и учетом геномных вариаций для выбора апиксабана, его



стартовой и целевой дозировок, что представляется особенно важным при необходимости длительной фармакотерапии [72–74].

### Список литературы

1. *Bristol-Myers Squibb*. Coumadin (warfarin sodium) prescribing information [cited by Sep 19, 2020]. Available from: [https://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_coumadin.pdf](https://packageinserts.bms.com/pi/pi_coumadin.pdf).
2. *Lip G. Y. H., Banerjee A., Boriani G., et al.* Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018; 154(5):1121-201. DOI: 10.1016/j.chest.2018.07.040.
3. *Rubanenko O. A.* Anticoagulant therapy in comorbidal patients with different forms of fibrillation of auricles (retrospective hospital analysis). *Siberian Medical Review*. 2017; 2:71-6 (In Russ.) [Рубаненко О. А. Антикоагулянтная терапия у коморбидных пациентов с разными формами фибрилляции предсердий (ретроспективный госпитальный анализ). *Сибирское Медицинское Обозрение*. 2017; 2(104):71–6].
4. European Medicines Agency. EU summary of product characteristics: Eliquis (apixaban tablets) [cited by Sep 19, 2020]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_en.pdf).
5. *Bristol-Myers Squibb Company* Pl. Eliquis (apixaban) prescribing information [cited by Sep 19, 2020]. Available from: [https://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_eliquis.pdf](https://packageinserts.bms.com/pi/pi_eliquis.pdf).
6. *Sychev D. A., Sinitsina I. I., Zakharova G. Yu., et al.* Practical aspects of apixaban use in clinical practice: view point of clinical pharmacologist. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015; 11(2):209-16 (In Russ.) [Сычев Д. А., Синицина И. И., Захарова Г. Ю., и др. Практические аспекты применения аписабана в клинической практике: взгляд клинического фармаколога. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015; 11(2):209-16]. DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-2-209-216.
7. *Bel'diev S. N.* Practical aspects of apixaban use in clinical practice: continuing the theme. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015; 11(5):543-7 (In Russ.) [Бельдиев С. Н. Практические аспекты применения аписабана в клинической практике: продолжение темы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015; 11(5):543-7]. DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-5-543-547.
8. *Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J., et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(11):981-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039.
9. *Karpov Yu. A.* Apixaban: new opportunities for prevention of complications in patients with atrial fibrillation. *Atmosphere. Cardiology News*. 2013; 4:2-8 (In Russ.) [Карпов Ю. А. Аписабан: новые возможности профилактики осложнений у больных с фибрилляцией предсердий. *Атмосфера. Новости Кардиологии*. 2013; 4:2-8].
10. *Connolly S. J., Eikelboom J., Joyner C., et al.* Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 364(9):806-17. DOI: 10.1056/NEJMoa1007432.
11. *Kryukov A. V., Sychev D. A., Andreev D. A., et al.* The pharmacokinetics of apixaban in patients with cardioembolic stroke in acute phase. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016; 12(3):253-9 (In Russ.) [Крюков А. В., Сычев Д. А., Андреев Д. А., и др. Особенности фармакокинетики аписабана у больных в острый период кардиоэмболического инсульта. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016; 12(3):253-9]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-253-259.
12. *Lassen M. R., Raskob G. E., Gallus A., et al.* Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010; 375(9717): 807-15. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62125-5.
13. *Vorob'eva N. M., Panchenko E. P.* Apixaban: new opportunities in the treatment of venous thromboembolic complications. *Atmosphere. Cardiology News*. 2015; 2:10-17 (In Russ.) [Воробьева Н. М., Панченко Е. П. Аписабан: новые возможности в лечении венозных тромбозмболических осложнений. *Атмосфера. Новости Кардиологии*. 2015; 2:10-17].
14. *Agnelli G., Buller H. R., Cohen A., et al.* Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(9):799-808. DOI: 10.1056/NEJMoa1302507.

15. Agnelli G., Buller H. R., Cohen A., et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368(8):699-708. DOI: 10.1056/NEJMoa1207541.
16. Drugs.com. FDA Approves Eliquis to Reduce the Risk of Stroke, Blood Clots in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation [cited by Sep 19, 2020]. Available from: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-eliquis-reduce-risk-stroke-blood-clots-patients-non-valvular-atrial-fibrillation-3618.html>.
17. Parfenov V., Verbitskaya S. Secondary prevention of stroke in atrial fibrillation, use of apixaban: ARISTOTLE, AVERROES studies. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014; 6(2S):7-14 (In Russ.) [Парфенов В. А., Вербицкая С. В. Вторичная профилактика инсульта при фибрилляции предсердий, применение апиксабана (исследования ARISTOTLE, AVERROES). *Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика.* 2014; 6(2S):7-14]. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-2S-7-14.
18. Drugs.com. FDA Approves Eliquis to Reduce Risk of Blood Clots Following Hip Or Knee Replacement Surgery [cited by Sep 19, 2020]. Available from: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-eliquis-reduce-risk-blood-clots-following-hip-knee-replacement-surgery-4019.html>.
19. Drugs.com. FDA Approves Eliquis (apixaban) for the Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism [cited by Sep 19, 2020]. Available from: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-eliquis-apixaban-deep-vein-thrombosis-pulmonary-embolism-4073.html>.
20. Khalid S., Daw H. The Role of Apixaban in the Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Cureus.* 2017; 9(7):e1428. DOI:10.7759/cureus.1428.
21. Melnichuk E. Yu. Prospective directions of laboratory monitoring of the effectiveness and safety of apixaban and rivaroxaban. *Bulletin of the Northern State Medical University.* 2018; 2 (41): 70-1 (In Russ.) [Мельничук Е. Ю. Перспективные направления лабораторного мониторинга эффективности и безопасности апиксабана и ривароксабана. *Бюллетень Северного Государственного Медицинского Университета.* 2018; 2(41):70-1].
22. Skripka A. I., Kogay V. V., Listratov A. I., et al. Personalized approach for direct oral anticoagulant prescription: from theory to practice. *Ter Arkhiv.* 2019; 91(7):111-20 (In Russ.) [Скрипка А. И., Когай В. В., Листратов А. И., и др. Персонализированный подход к назначению прямых оральных антикоагулянтов: от теории к практике. *Терапевтический Архив.* 2019; 91(7):111-20]. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000045.
23. Luettgen J. M., Knabb R. M., He K., et al. Apixaban inhibition of factor Xa: Microscopic rate constants and inhibition mechanism in purified protein systems and in human plasma. *J. Enzyme Inhib Med Chem.* 2011;26(4):514-26. DOI:10.3109/14756366.2010.535793.
24. Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? *J. Thromb Haemost.* 2007; 5Suppl 1:60-4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02473.x.
25. Malchenko A. V. Clinical pharmacology of apixaban. *International Journal of Applied and Basic Research.* 2014; 1(1):88-9 (In Russ.) [Мальченко А. В. Клиническая фармакология апиксабана. *Международный Журнал Прикладных и Фундаментальных Исследований.* 2014; 1(1):88-9].
26. Jiang X., Crain E. J., Luettgen J. M., et al. Apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor, inhibits human clot-bound factor Xa activity in vitro. *Thromb Haemost.* 2009; 101(4):780-2. DOI: 10.1160/th08-07-0486.
27. Frost C., Wang J., Nepal S., et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J. Clin Pharmacol.* 2013; 75(2):476-87. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04369.x.
28. Frost C., Nepal S., Wang J., et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J. Clin Pharmacol.* 2013; 76(5):776-86. DOI: 10.1111/bcp.12106.
29. Byon W., Nepal S., Schuster A. E., et al. Regional Gastrointestinal Absorption of Apixaban in Healthy Subjects. *J. Clin Pharmacol.* 2018; 58(7):965-71. DOI: 10.1002/jcph.1097.
30. 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.

31. *Raghavan N., Frost C. E., Yu Z., et al.* Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos.* 2009; 37(1):74-81. DOI: 10.1124/dmd.108.023143.
32. *Wang L., Zhang D., Raghavan N., et al.* In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos.* 2010; 38(3):448-58. DOI: 10.1124/dmd.109.029694.
33. *Zhang D., He K., Herbst J. J., et al.* Characterization of efflux transporters involved in distribution and disposition of apixaban. *Drug Metab Dispos.* 2013; 41(4):827-35. DOI: 10.1124/dmd.112.050260.
34. *Song Y., Chang M., Suzuki A., et al.* Evaluation of Crushed Tablet for Oral Administration and the Effect of Food on Apixaban Pharmacokinetics in Healthy Adults. *Clin Ther.* 2016; 38(7):1674-85. e1. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.05.004.
35. *Song Y., Wang X., Perlstein I., et al.* Relative Bioavailability of Apixaban Solution or Crushed Tablet Formulations Administered by Mouth or Nasogastric Tube in Healthy Subjects. *Clin Ther.* 2015; 37(8):1703-12. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.05.497.
36. *He K., Luetzgen J. M., Zhang D., et al.* Preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban, a potent and selective factor Xa inhibitor. *Eur J. Drug Metab Pharmacokinet.* 2011; 36(3):129-39. DOI:10.1007/s13318-011-0037-x.
37. *Wang X., Tirucherai G., Marbury T. C., et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J. Clin Pharmacol.* 2016; 56(5):628-36. DOI:10.1002/jcph.628.
38. *Wong P. C., Pinto D. J., Zhang D.* Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J. Thromb Thrombolysis.* 2011; 31(4):478-92. DOI: 10.1007/s11239-011-0551-3
39. *Wang L., He K., Maxwell B., et al.* Tissue distribution and elimination of [<sup>14</sup>C] apixaban in rats. *Drug Metab Dispos.* 2011; 39(2):256-64. DOI: 10.1124/dmd.110.036442.
40. *Frost C., Shenker A., Jhee S., et al.* Evaluation of the single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban in healthy Japanese and Caucasian subjects. *Clin Pharmacol.* 2018; 10:153-163. DOI: 10.2147/CPAA.S169505.
41. *Cui Y., Song Y., Wang J., et al.* Single- and multiple-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in healthy Chinese subjects. *Clin Pharmacol.* 2013;5:177-84. DOI:10.2147/CPAA.S51981.
42. *Wang X., Mondal S., Wang J., et al.* Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J. Cardiovasc Drugs.* 2014; 14(2):147-54. DOI: 10.1007/s40256-013-0055-y.
43. *Frost C. E., Song Y., Shenker A., et al.* Effects of age and sex on the single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. *Clin Pharmacokinet.* 2015; 54(6):651-62. DOI: 10.1007/s40262-014-0228-0.
44. *Upreti V. V., Wang J., Barrett Y. C., et al.* Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. *Br J. Clin Pharmacol.* 2013; 76(6):908-16. DOI: 10.1111/bcp.12114.
45. *Leil T. A., Frost C., Wang X., et al.* Model-based exposure-response analysis of apixaban to quantify bleeding risk in special populations of subjects undergoing orthopedic surgery. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2014; 3(9):e136. DOI: 10.1038/psp.2014.34.
46. *Cirincione B., Kowalski K., Nielsen J., et al.* Population Pharmacokinetics of Apixaban in Subjects With-Nonvalvular Atrial Fibrillation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2018; 7(11):728-738. DOI: 10.1002/psp4.12347.
47. *Sandhu R. K., Ezekowitz J., Andersson U., et al.* The 'obesity paradox' in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. *Eur Heart J.* 2016; 37(38):2869-78. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw124.
48. *Byon W., Sweeney K., Frost C., Boyd R. A.* Population Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exploratory Exposure-Response Analyses of Apixaban in Subjects Treated for Venous

Thromboembolism. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017; 6(5):340-9. DOI: 10.1002/psp4.12184.

49. *Goto S., Zhu J., Liu L., et al.* Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation from East Asia: a subanalysis of the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Am Heart J.* 2014; 168(3):303-9. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.06.005.

50. *Chang M., Yu Z., Shenker A., et al.* Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(5):637-45. DOI: 10.1002/jcph.633.

51. *Tirona R. G., Kassam Z., Strapp R., et al.* Apixaban and Rosuvastatin Pharmacokinetics in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Drug Metab Dispos.* 2018; 46(5):485-92. DOI: 10.1124/dmd.117.079624.

52. *Ueshima S., Hira D., Fujii R., Kimura Y., et al.* Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. *Pharmacogenet Genomics.* 2017; 27(9):329-36. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000294.

53. SNPedia. CYP3A5 [cited by Sep 19, 2020]. Available from: <https://www.snpedia.com/index.php/CYP3A5>.

54. *Kang R. H., Jung S. M., Kim K. A., et al.* Effects of CYP2D6 and CYP3A5 genotypes on the plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in Korean schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2009; 29(3):272-7. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181a289e0.

55. *Umamaheswaran G., Kumar D. K., Adithan C.* Distribution of genetic polymorphisms of genes encoding drug metabolizing enzymes & drug transporters — a review with Indian perspective. *Indian J. Med Res.* 2014; 139(1):27-65.

56. *Canonico M., Bouaziz E., Carcaillon L., et al.* Synergism between oral estrogen therapy and cytochrome P450 3A5\*1 allele on the risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(8):3082-7. DOI: 10.1210/jc.2008-0450.

57. SNPedia. CYP1A2 [cited by Sep 19, 2020]. Available from: <https://www.snpedia.com/index.php/CYP1A2>.

58. *Kanuri S. H., Kreutz R. P.* Pharmacogenomics of novel direct oral anticoagulants: newly identified genes and genetic variants. *J. Pers Med.* 2019; 9(1):7. DOI: 10.3390/jpm9010007.

59. *Sweezy T., Mousa S. A.* Genotype-guided use of oral antithrombotic therapy: A pharmacoeconomic perspective. *Pers. Med.* 2014; 11:223-35. DOI: 10.2217/pme.13.106.

60. *Carlini E. J., Raftogianis R. B., Wood T. C., et al.* Sulfation pharmacogenetics: SULT1A1 and SULT1A2 allele frequencies in Caucasian, Chinese and African-American subjects. *Pharmacogenetics.* 2001; 11:57-68. DOI: 10.1097/00008571-200102000-00007.

61. *Wang L., Raghavan N., He K., et al.* Sulfation of o-DemethylApixaban: Enzyme Identification and Species Comparison. *Drug Metab Dispos.* 2009;37:802-8. DOI:10.1124/dmd.108.025593.

62. *Nagar S., Walther S., Blanchard R. L.* Sulfotransferase (SULT) 1A1 polymorphic variants \*1, \*2, and \*3 are associated with altered enzymatic activity, cellular phenotype, and protein degradation. *Mol Pharmacol.* 2006; 69:2084-92. DOI: 10.1124/mol.105.019240.

63. *Raftogianis R. B., Wood T. C., Otterness D. M., et al.* Phenol Sulfotransferase Pharmacogenetics in Humans: Association of Common SULT1A1 Alleles with TS PST Phenotype. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997; 239:298-304. DOI: 10.1006/bbrc.1997.7466.

64. *Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., et al.* ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. *Thromb Res.* 2016; 145:24-6. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.07.005.

65. *Xie Q., Xiang Q., Mu G., et al.* Effect of ABCB1 Genotypes on the Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of New Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pharm Des.* 2018; 24(30):3558-65. DOI: 10.2174/1381612824666181018153641.

66. *Kryukov A. V., Sychev D. A., Andreev D. A., et al.* Influence of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke. *Pharm Pers Med.* 2018; 11:43-9. DOI: 10.2147/PGPM.S157111.

67. *Cusatis G., Sparreboom A.* Pharmacogenomic importance of ABCG2. *Pharmacogenomics.* 2008; 9(8):1005-9. DOI: 10.2217/14622416.9.8.1005.

68. *Cusatis G., Gregorc V., Li J., et al.* Pharmacogenetics of ABCG2 and adverse reactions to gefitinib. *Journal of the National Cancer Institute.* 2006; 98(23):1739-42. DOI: 10.1093/jnci/djj469.
69. *Woodward O. M., Tukaye D. N., Cui J., et al.* Gout-causing Q141K mutation in ABCG2 leads to instability of the nucleotide-binding domain and can be corrected with small molecules. *Proceedings of the National Academy of Sciences U. S. A.* 2013; 110(13):5223-8. DOI: 10.1073/pnas.1214530110.
70. *O'Connor C. T., Kiernan T. J., Yan B. P.* The genetic basis of antiplatelet and anticoagulant therapy: A pharmacogenetic review of newer antiplatelets (clopidogrel, prasugrel and ticagrelor) and anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban). *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017 Jul; 13(7):725-39. DOI: 10.1080/17425255.2017.1338274.
71. *Ueshima S., Hira D., Kimura Y., et al.* Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation. *Br J. Clin Pharmacol.* 2018; 84(6):1301-12. DOI: 10.1111/bcp.13561.
72. *Савинова А. В., Петрова М. М., Шнайдер Н. А., Бочанова Е. Н., Насырова Р. Ф.* Фармакокинетика и фармакогенетика апиксабана. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2020; 16(5):852-860. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-10-17.
73. *Shnayder N. A., Petrova M. M., Shesternya P. A., Savinova A. V., Bochanova E. N., Zimnitskaya O. V., Pozhilenkova E. A., Nasyrova R. F.* Using pharmacogenetics of direct oral anticoagulants to predict changes in their pharmacokinetics and the risk of adverse drug reactions. *Biomedicines* 2021, 9, 451. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050451>.
74. *Shnayder N. A., Petrova M. M., Bochanova E. N., Zimnitskaya O. V., Savinova A., Pozhilenkova E. A., Nasyrova R. F.* Pharmacogenetics of direct oral anticoagulants. In: *Pharmacogenetics*. — London, IntechOpen Limited. — 2021. — P.1-21. <https://www.intechopen.com/online-first/pharmacogenetics-of-direct-oral-anticoagulants>.

**ЭДОКСАБАН**

---

Антикоагулянты используются для лечения и профилактики ВТЭ [1] и профилактики кардиоэмболического ИИ у пациентов с ФП [2]. Наиболее распространенные стандартные методы лечения включают парентеральное введение гепаринов и пероральное применение АВК — варфарина [3]. Антикоагулянтный эффект варфарина основан на подавлении витамин К-зависимого биосинтеза четырех факторов свертывания (протромбина и факторов VII, IX и X) в печени [4]. Варфарин используется для лечения ВТЭ и профилактики ИИ при ФП более 60 лет, но его терапевтическая польза имеет ряд ограничений. К ним относятся: отсроченное начало действия, узкое терапевтическое окно, нуждающееся в постоянном лабораторном мониторинге МНО, непредсказуемый и изменчивый фармакологический ответ, а также многочисленные взаимодействия лекарства-лекарства и продукты-лекарства [5]. ПОАК, не являющиеся АВК, были разработаны для подавления отдельных факторов в каскаде свертывания крови и обладают фармакологическими свойствами, которые преодолевают многие ограничения, связанные с применением варфарина. Как было сказано ранее, в последние годы на мировом рынке преимущественно используются четыре ПОАК: дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан.

Эдоксабан — оральный, селективный, прямой и обратимый ингибитор активированного фактора свертывания крови X (FXa), сериновой протеазы, ответственной за образование тромбина [6]. Эффективность и безопасность эдоксабана оценивалась в двух крупных клинических испытаниях 3 фазы исследования для профилактики ИИ и системных эмболий у пациентов с неклапанной ФП [7] и для лечения ТГВ и ТЭЛА [8]. В обоих исследованиях было обнаружено, что эдоксабан не уступает по своей эффективности варфарину, однако имеет более низкий риск развития системных кровотечений. Эдоксабан 60 мг один раз в сутки был одобрен для использования по указанным выше показаниям FDA в 2015 году.

В 2015 году Еврокомиссия одобрила препарат Ликсиана/Lixiana (эдоксабан/edoxaban) японской фармацевтической компании Daiichi Sankyo. ЛС представляет собой оральный ингибитор фактора Ха. Препарат может применяться для профилактики ИИ и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной ФП, если у них есть хотя бы один из следующих факторов риска: застойная сердечная недостаточность, АГ, возраст старше 75 лет, сахарный диабет, предшествующие ИИ или ТИА. Также препарат Ликсиана (эдоксабан) одобрен для терапии ТГВ и ТЭЛА, а также для профилактики их рецидивов. Кроме того, эдоксабан 30 мг одобрен в Японии для профилактики событий ВТЭ у пациентов, перенесших тотальную замену коленного сустава, полную замену тазобедренного сустава или операцию по поводу перелома бедра [9], на основании результатов исследований 3 фазы клинических испытаний в соответствующих группах пациентов [10, 11]. Европейские эксперты приняли положитель-

ное решение на основе результатов двух клинических исследований III фазы ENGAGE AF — TIMI 48 и Hokusai-VTE, в которых сравнивалось применение эдоксабана и варфарина. В испытаниях приняло участие 21 105 и 8 292 пациента, соответственно. ЛС продемонстрировало статистически значимо большую эффективность в снижении риска ИИ и системной эмболии по сравнению с варфарином. У пациентов, принимавших эдоксабан, было зафиксировано значительное меньшее число кровотечений и сердечно-сосудистых событий [12].

В настоящей главе рассматриваются фармакокинетические и фармакогенетические свойства эдоксабана как перспективного ПОАК для широкого применения в клинической практике.

### 10.1. Фармакокинетика и фармакодинамика

Эдоксабан — прямой оральный антикоагулянт, который ингибирует FXa. Сериновая протеаза FXa связывает фактор свертывания крови Va на поверхности активированных тромбоцитов и образует протромбиназный комплекс, который впоследствии превращает протромбин в тромбин [13]. FXa является первичным сайтом амплификации протромбина и, таким образом, представляет собой привлекательную мишень для лечения антикоагулянтами (рис. 25). Эдоксабан — селективный и конкурентный ингибитор FXa. Препарат связывается как со свободным FXa, так и со свободным FXa в протромбиназном комплексе, вызывая, таким образом дозозависимое снижение образования тромбина [14].

В настоящее время эдоксабан не зарегистрирован в Российской Федерации, но зарегистрирован и применяется для лечения пациентов как лекарственный препарат LIXIANA® в таблетках для перорального приема по 15, 30 и 60 мг в Швейцарии, Японии, Южной Корее, Тайване, Таиланде, Гонконге, Великобритании, Германии, Ирландии, Нидерландах, Италии, Испании, Австрии, Португалии и других странах Европейского союза [15].

Фармакокинетика эдоксабана изучалась во многих РКИ на здоровых добровольцах, при приеме внутрь разовых пероральных доз 10–180 мг. Установлено, что эдоксабан характеризуется линейным предсказуемым профилем фармакокинетики [16]. После перорального приема эдоксабан достигает пиковых значений  $C_{max}$  в течение 1–2 часов [17].

$T_{1/2}$  эдоксабана составляет примерно 10–14 ч [16]. В некоторых исследованиях сообщалось о более коротком  $T_{1/2}$ . [18]; однако из-за ограниченной продолжительности выборки данные этих исследований следует интерпретировать с осторожностью. Многократное введение ЛС в суточных дозах до 120 мг приводит к минимальному накоплению (коэффициент накопления около 1,1) [16], а фармакокинетика линейна и пропорциональна дозе — аналогично фармакокинетики однократной дозы. Устойчивая концентрация достигается через 3 дня ежедневного приема. Как однократное, так и многократное введение эдоксабана приводит к  $C_{max}$  в течение 1–2 часов после приема, после чего следует двухфазное снижение концентрации препарата в плазме крови [19]. Биодоступность ЛС при пероральном введении составляет 62% [20]. Эдоксабан всасывается в основном в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, примерно 13% абсорбирует-

ся в толстом кишечнике [21]. В исследовании по оценке влияния пищи с высоким содержанием жиров на фармакокинетику однократной дозы (60 мг) эдоксабана у японских и европеоидных добровольцев мужского пола было установлено незначительное увеличение AUC, клинически незначимое, что позволило сделать вывод о возможности приема эдоксабана независимо от приема пищи [22].

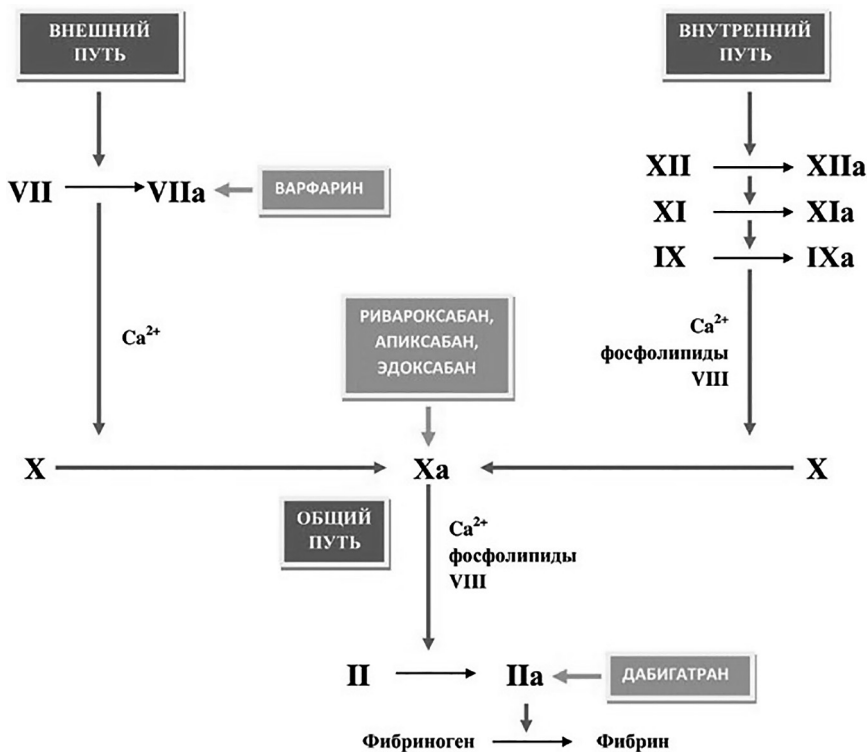


Рис. 25. Точки приложения антикоагулянтов в цепи коагуляции [60]

В исследовании *in vitro* в микросомах печени человека было обнаружено пять метаболитов фазы 1 эдоксабана: М-1, М-4, М-5, М-6 и гидроксилированный метаболит по N-диметилкарбамоильной группе эдоксабана (гидроксиметилэдоксабан) (М-7) [19].

Образование уникального для человека метаболита М-4 катализируется карбоксилэстеразой-1 (CES1), присутствующей в микросомах печени человека и в цитозоле. Изофермент цитохрома Р450 (СYP) 3А4 опосредует образование М-5 и гидроксиметилэдоксабана в присутствии никотинамид-адениндинуклеотидфосфата (НАДФН). Предполагается, что М-8, второстепенный метаболит, возникает спонтанно (неферментативно) через посредник, гидроксиметилэдоксабан, образующийся через СYP3А4/5 [18].

В плазме здоровых людей обнаружены метаболиты 1 фазы метаболизма эдоксабана (М-1, М-2, М-4, М-5, М-6 и М-8) и 2 фазы (глюкуронизации) (М-3) (рис. 26). Уникальный для человека метаболит М-4 является основным метаболитом, но присутствует менее чем в 10% от общего количества эдоксабана у здоровых



взрослых. Вторая фаза метаболизма эдоксабана опосредуется глюкуронизацией с образованием метаболита N-глюкуронида (M-3). Этот метаболит не был определен количественно. Три метаболита (M-4, M-6 и M-8) обладают антикоагулянтной активностью со значениями полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC 50) для анти-FXa 1,8 нМ (M-4), 6,9 нМ (M-6) и 2,7 нМ (M-8). Значение IC 50 эдоксабана для анти-FXa составляет 3 нМ [23]. Однако из-за его низкого содержания и высокого связывания с белками (80%) ожидается, что самый распространенный метаболит M-4 не будет вносить значительный вклад в общую фармакологическую активность эдоксабана у пациентов, по крайней мере, с умеренным снижением почечной функции [24]. Другие метаболиты присутствуют в еще меньшем количестве и в отсутствие индукторов цитохрома P450 печени не вносят значительного вклада в общую антикоагулянтную активность. Ни один из метаболических путей по отдельности не вносит более 10% в общий клиренс ЛС [18].

Эдоксабан является субстратом P-gp и не является субстратом для других переносчиков, таких как анион-транспортный полипептид (OATPs), 1B1 или переносчики органических катионов (OATs) 2 [25]. Исследовательские фармакогенетические анализы демонстрируют отсутствие влияния АТФ-связывающего белка, подсемейство В, генотип члена 1 (С3435Т) на фармакокинетику эдоксабана.

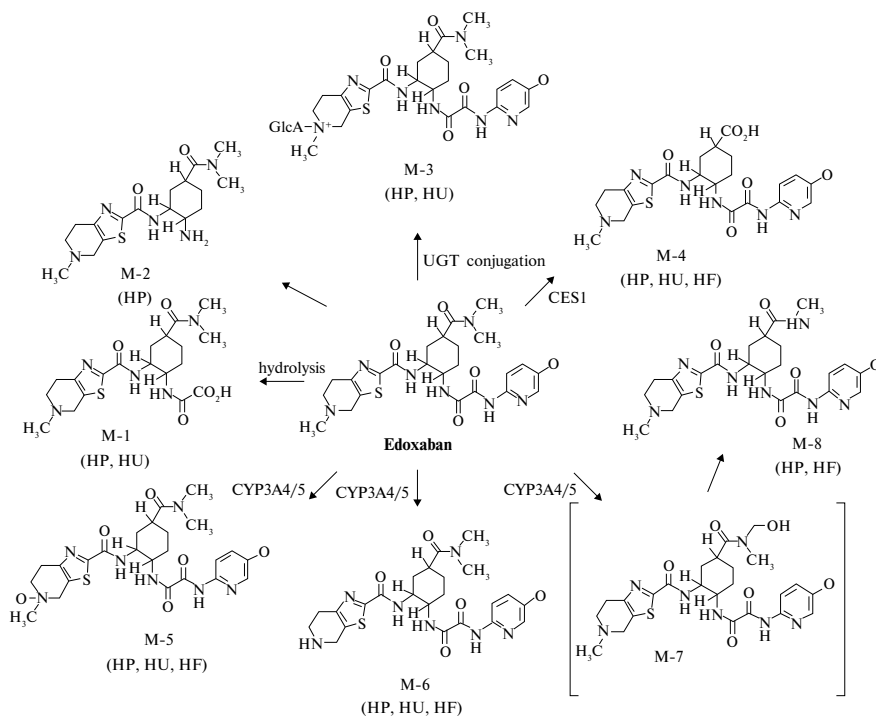


Рис. 26. Предполагаемый метаболизм эдоксабана [18].

Карбоксилэстераза-1 (CES1); изофермент 3A4/5 цитохрома P450 (CYP3A4/5); человеческие фекалии (HF); человеческая плазма (HP); человеческая моча (HU); метаболит (M); 5'-дифосфоглюкурозилтрансфераза мочи (UGT)

Эдоксабан оказывает минимальное ингибирующее действие на цитохром P450 печени ( $IC_{50} \geq 100$  мкМ), демонстрирует слабый ингибирующий эффект на P-gp, OATP1B1 и OATP1B3 ( $IC_{50} \geq 50$  мкМ) и минимальный эффект на другие переносчики ЛС (OAT1, OAT3, OCT1 и OCT2;  $IC_{50} \geq 100$  мкМ) [25]. В гепатоцитах человека эдоксабан и его метаболиты М-4 и М-1 не индуцируют экспрессию генов *CYP1A2*, *CYP3A4* или *MDR1*. Таким образом, в клинических концентрациях эдоксабан вряд ли повлияет на фармакокинетику других ЛС, которые являются субстратами изоферментов цитохрома P450 печени или зависят от белков-переносчиков, таких как P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 или OCT2. Общее связывание эдоксабана с белками плазмы *in vitro* при концентрациях 0,2–5 мкг/м составляет около 55%, тогда как уникальный для человека метаболит М-4 примерно на 80% связывается с белками плазмы в диапазоне концентраций 0,2–2 мкг/мл [11, 17]. Эдоксабан почти одинаково распределяется в крови (46%) и плазме [23].

Эдоксабан в основном выводится в неизменном виде с мочой и через секрецию желчевыводящих путей с фекалиями [18] (рис. 27). Почечный клиренс неизмененного ЛС составляет приблизительно 50% от общего клиренса, а остальные 50% непочечного клиренса происходят за счет метаболизма и секреции желчных путей. У здоровых субъектов, которым вводили 60 мг эдоксабана, меченного радиоактивным изотопом, 62% и 35% общей радиоактивной дозы было обнаружено в фекалиях и моче, соответственно. В частности, неизмененный эдоксабан составлял 49% и 24% от общей введенной радиоактивной дозы, обнаруженной в фекалиях и моче, соответственно. Уникальный для человека метаболит М-4 был обнаружен в небольших количествах как в моче, так и в фекалиях, но не был определен количественно. Количество метаболитов М-1, М-6 и М-8 в фекалиях и моче колебалось от неопределяемого количества до 1,66% и до 1,85% от общей радиоактивности, соответственно [18].

Период полувыведения эдоксабана при пероральном приеме (10–14 ч) предполагает распределение и перераспределение, приводящее к более высокому объему распределения в терминальной фазе, возможно, за счет энтерогепатической рециркуляции [26].

У пациентов с почечной недостаточностью общее воздействие метаболитов М-1, М-4 и М-6 увеличивается с увеличением степени почечной недостаточности. По сравнению с субъектами с нормальной функцией почек общее воздействие метаболитов эдоксабана при легкой, средней и тяжелой почечной недостаточности выше: воздействие М-1 в 1,52, 2,94 и 5,39 раза, соответственно; воздействие М-4 в 2,25, 3,74 и 3,91 раза выше, соответственно; подверженность воздействию М-6 в 1,65, 2,85 и 2,52 раза выше, соответственно. Относительное количество метаболитов в отношении эдоксабана увеличивается с увеличением степени почечной недостаточности [27].

Нарушение функции печени может повлиять на метаболизм и терапевтический эффект эдоксабана, а также на свертываемость крови. Влияние функции печени на фармакокинетику однократной дозы оценивалось у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью и у здоровых людей из контрольной группы [28]. Нарушение функции печени не оказало значительного влияния

на пиковую или общую концентрацию эдоксабана в крови у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени, что согласуется с ограниченной ролью метаболизма в печени в общем клиренсе эдоксабана.

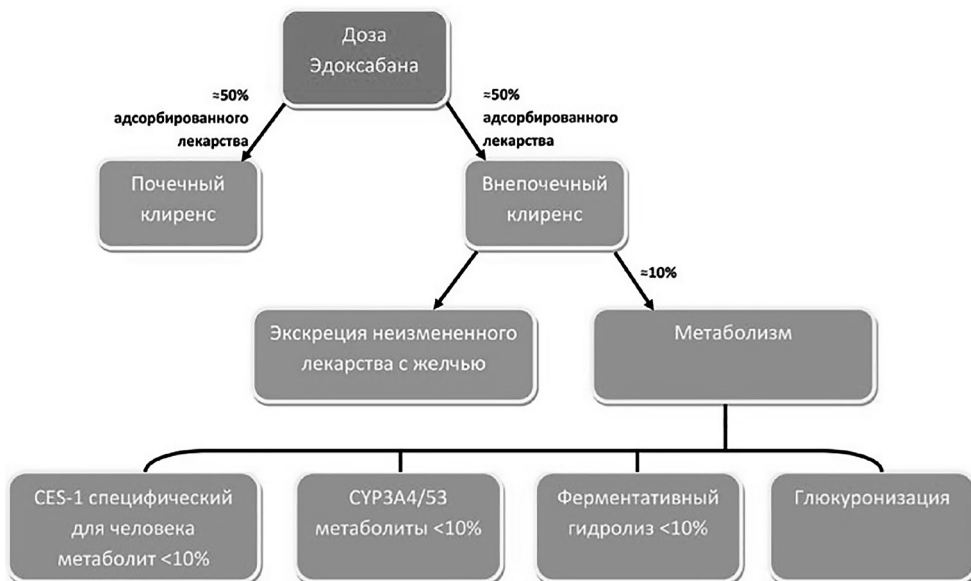


Рис. 27. Схема путей выведения эдоксабана у взрослых [60].  
Карбоксилэстераза-1 (CES1); изофермент 3A4/5 цитохрома P450 (CYP3A4/5)

Как описано ранее, эдоксабан метаболизируется с участием ферментов CES1 (< 10%), CYP3A4 (< 10%) и посредством глюкуронизации; но метаболизм является второстепенным путем выведения эдоксабана у пациентов с нормальной функцией почек. Следовательно, ингибиторы или индукторы этих ферментов вряд ли будут иметь клинически значимое взаимодействие с эдоксабаном. Тем не менее исследования лекарственного взаимодействия были выполнены для изучения влияния ингибиторов CYP3A4 на фармакокинетику эдоксабана. Кроме того, оценивались эффекты других ЛС, которые можно было назначать одновременно с эдоксабаном. Поскольку эдоксабан является субстратом P-гр, было проведено несколько исследований взаимодействия ЛС с ингибиторами, субстратами и индукторами P-гр. Эффект от сопутствующего применения ингибиторов P-гр заключался в увеличении воздействия эдоксабана [C<sub>max</sub> и AUC], но увеличение было менее чем в 2 раза. ЛС, которые являются ингибиторами P-гр и сильными ингибиторами CYP3A4/5 (например, кетоконазол, эритромицин), не приводят к большему увеличению воздействия, чем ЛС, которые являются умеренными ингибиторами P-гр (например, верапамил) или мягкими ингибиторами (например, циклоспорин) CYP3A4/5, тем самым подтверждая тот факт, что метаболизм CYP3A4/5 не является основным путем выведения эдоксабана [29, 30].

Другие маркеры коагуляции, на которые влияет эдоксабан, включают ПТИ и АЧТВ, базовые показатели коагулограммы, оценивающие эффективность вну-

тренного пути свертывания крови у здоровых субъектов, получавших эдоксабан 60 мг в день в течение 4 дней, ПТИ и АЧТВ достигли пика в течение 2 ч и вернулись к уровням, близким к исходному, в течение 24 ч, как после приема однократной дозы, так и после последовательного приема нескольких доз в течение 4 дней [31]. Однако скромные масштабы изменений и вариабельности не делают ни один из этих тестов идеальным для рутинной и последовательной клинической оценки эффектов ЛС.

P-гр является переносчиком, в первую очередь экспрессирующимся в апикальной мембране эпителия тонкой кишки, гепатоцитах, проксимальных канальцах почек и других участках. Обладая широкой субстратной специфичностью и высокой транспортной способностью, P-гр может ограничивать системное воздействие различных ксенобиотиков за счет уменьшения кишечной абсорбции и увеличения почечной и желчной экскреции [32, 33]. Сильные ингибиторы P-гр могут увеличивать системную абсорбцию и уменьшать выведение субстратов P-гр, что приводит к увеличению воздействия лекарственных средств. Результаты исследований переносчиков с использованием клеток Caco-2 и мышей дикого типа в сравнении с мышами с нокаутом P-гр показывают, что эдоксабан является субстратом для P-гр, но не для других обычно тестируемых переносчиков захвата (например, переносчика органических анионов 1) [34]. Моделирование и имитационный анализ, в котором участвовали пациенты с ФП из исследования по подбору доз фазы 2, продемонстрировали, что одновременное применение эдоксабана и сильных ингибиторов P-гр увеличивает экспозицию эдоксабана и риск кровотечения [35]. Следовательно, важно оценить влияние ингибирования P-гр на фармакокинетику эдоксабана ЛС, которые обычно назначаются одновременно пациентам с ФП [36]. Так, одновременный прием кетоконазола (ингибитор P-гр; сильный ингибитор CYP3A4) увеличивал пик однократной дозы и общее воздействие эдоксабана на 89% и 87%, соответственно [37]. Совместное введение перорального хинидина (ингибитор транспортеров P-гр и OAT2; сильный ингибитор CYP2D6) увеличивало пик однократной дозы и 24-часовую экспозицию перорального эдоксабана на 85% и 77%, соответственно [38]. Одновременный прием верапамила с замедленным высвобождением (ингибитор P-гр (основной эффект); умеренный ингибитор CYP3A4) увеличивал пиковую и 24-часовую экспозицию однократных доз эдоксабана на 53% [38]. Совместное введение эритромицина (ингибитор P-гр; умеренный ингибитор CYP3A4) увеличивало пиковую и общую экспозицию однократных доз эдоксабана на 68% и 85%, соответственно [19]. Одновременное введение циклоспорина (ингибитор P-гр, OATP1B1 и BCRP; слабый ингибитор CYP3A4) увеличивало как пиковую, так и общую экспозицию однократных доз эдоксабана на 74% и 73%, соответственно [37]. Совместное введение дронедарона (ингибитор P-гр) увеличивало пиковую и общую экспозицию однократных доз эдоксабана на 46% и 85%, соответственно [38].

Назначение амиодарона (ингибитор P-гр; умеренный ингибитор CYP2C9, слабый ингибитор CYP2D6) пациентам, получающим эдоксабан, в течение 3 дней приема один раз в сутки увеличивало пиковую и общую экспозицию однократных доз эдоксабана на 66% и 40%, соответственно [38]. Это важно помнить, поскольку

амиодарон имеет длительный период полувыведения, достигающий в среднем 58 дней (от 15 до 142 дней) [39].

Рифампицин, индуктор Р-гр (сильный индуктор СУР3А4; умеренный индуктор СУР2В6, 2С8, 2С9, 2С19; ингибитор Р-гр, ОАТР1В1, ОАТР1В3) после 7 дней приема доз уменьшал общее воздействие эдоксабана примерно на 34%, без влияния на его пиковую экспозицию [40].

Совместное введение дигоксина (субстрат Р-гр) увеличивало С<sub>тах</sub> эдоксабана на 16% без значительного влияния на общее воздействие или почечный клиренс в стабильном состоянии [38].

В то же время аторвастатин (субстрат ОАТР1В1 и ОАТР1В3; слабый ингибитор СУР3А4) при совместном приеме с эдоксабаном не влияет на пиковую или общую экспозицию эдоксабана [38]. Совместное введение напроксена и эдоксабана также не оказало влияния на пиковую и общую экспозицию эдоксабана [41], но приводило к увеличению продолжительности кровотечения по сравнению с каждым ЛС, вводимым отдельно. Совместное введение напроксена увеличивало скорректированное до исходного уровня соотношение времени кровотечения на 72% на 2-й день по сравнению с одним эдоксабаном (90% ДИ: 139,3–213,3). Напротив, одновременный прием эдоксабана с напроксеном увеличивал эквивалентное время кровотечения на 22% по сравнению с одним напроксеном (90% ДИ: 98,1–151,0) [41]. Напроксен снижал скорректированный на исходный уровень коэффициент агрегации тромбоцитов на 2-й день совместного приема приема на 69,89% (90% ДИ: 68,20–71,62), в то время как сам эдоксабан не влиял на агрегацию тромбоцитов.

Одновременное введение высоких доз АСК (325 мг) увеличивало стационарный пик и общую экспозицию эдоксабана на 34% и 30%, соответственно, и снижало почечный клиренс на 17%, возможно, из-за угнетения активной почечной секреции. Совместное введение низких доз АСК (100 мг) не повлияло на пиковую или общую экспозицию эдоксабана ни после приема однократной дозы, ни при стабильном применении (90% ДИ: 80–125%). Совместное введение эдоксабана и АСК в низких (100 мг) или высоких (325 мг) дозах приводило к аддитивному эффекту в отношении увеличения времени кровотечения. На антикоагулянтные эффекты эдоксабана не повлияло одновременное введение АСК. Совместное введение низких доз АСК (100 мг) не оказало значительного влияния на ПТИ, МНО, АЧТВ или внутреннюю активность FХа [41].

Эноксапарин не влиял на пиковую и общую экспозицию эдоксабана при одновременном дозировании или с интервалом 12 ч. Совместное введение эдоксабана в дозе 60 мг и эноксапарина подкожно в дозе 1 мг/кг привело к усилению влияния на параметры анализа образования тромбина по сравнению с любым из ЛС, вводимых отдельно. Эффект, как правило, не был аддитивным, за исключением времени задержки образования тромбина и времени до пика. Эффект на анти-FХа при одновременном применении обоих ЛС оказался аддитивным [42].

В исследовании на здоровых добровольцах введение эдоксабана через 2 часа после приема эзомепразола не показало достоверного влияния на С<sub>тах</sub>, хотя в отдельных случаях пиковая концентрация эдоксабана снижалась примерно на 33% [43]. Следует отметить, что растворимость эдоксабана зависит от рН;

следовательно, у пациентов с ахлоргидрией или другими состояниями или одномоментным приемом ЛС, которые повышают рН желудка выше 6, скорость растворимости и растворения эдоксабана может снижаться, что влияет на общую абсорбцию эдоксабана.

## 10.2. Фармакогенетика

Генами-кандидатами, влияющими на концентрацию эдоксабана, являются гены, кодирующие ключевые ферменты его метаболизма: *CES1*, *CYP3A4/5*, *ABCB1* [44] и, в меньшей мере, *SLCO1B1* [45]. Эдоксабан и его активный метаболит М4 являются субстратами Р-гр, кодируемого геном *ABCB1* (*MDR1*) и белка-переносчика органических анионов *OATP1B1*, кодируемого геном *SLCO1B1*.

В фармакогеномном анализе были объединены данные о генотипе и концентрации-времени у 458 здоровых добровольцев в 14 завершённых исследованиях фазы 1, чтобы изучить влияние на параметры фармакокинетики эдоксабана аллельных вариантов *ABCB1* (*rs1045642: C3435T*) и *SLCO1B1* (*rs4149056: T521C*). Хотя некоторые фармакологические ингибиторы Р-гр и *OATP1B1* увеличивали экспозицию эдоксабана, ни ОНВ *C3435T* (*rs1045642*) гена *ABCB1*, ни ОНВ *T521C* (*rs4149056*) гена *SLCO1B1* не влияли на фармакокинетику эдоксабана, хотя небольшое повышение экспозиции М4 наблюдалось у носителей минорной аллели *C\* SLCO1B1* [45].

Только ограниченное количество эдоксабана метаболизируется изоферментами цитохрома Р450 печени (менее 4%) [46]. Метаболиты М4 и М1 образуются при гидролизе эдоксабана с участием фермента *CES1*, кодируемого геном *CES1*, в то время как М6 образуется посредством метаболизма с участием изофермента *CYP3A4/5*, кодируемого геном *CYP3A5* [18]. Анализ геномных ассоциаций показал, что ряд ОНВ гена *CES1* влияет на плазменные уровни дабигатрана [47], хотя на данный момент не найдено исследований влияния носительства изученных ОНВ гена *CES1* на фармакокинетику эдоксабана, хотя в целом это может являться перспективным в отношении персонализированного подбора ПОАК.

Вероятно, высок риск развития эдоксабан-индуцированных НР за счет замедления метаболизма препарата в печени при комбинации с ЛС-ингибиторами изофермента *CYP3A5* у гомозиготных носителей нефункциональных аллелей *CYP3A5\*2* (*rs28365083*), *CYP3A5\*3* (*rs776746*), *CYP3A5\*6* (*rs10264272*), *CYP3A5\*7* (*rs41303343*), *CYP3A5\*8* (*rs55817950*), *CYP3A5\*9* (*rs28383479*), *CYP3A5\*10* или *CYP3A5\*3K* (*rs41279854*), *CYP3A5\*11* (*rs72552791*), *CYP3A5\*3D* (*rs56244447*), *CYP3A5\*3F* (*rs28365085*), *CYP3A5\_3705C>T(H30Y)* (*rs28383468*), *CYP3A5\_7298C>A(S100Y)* (*rs41279857*).

Наиболее распространенным является нефункциональная аллель *CYP3A5\*3* (*rs776746*). С точки зрения фенотипов, индивидуумы являются экспрессорами *CYP3A5*, если они несут, по крайней мере, одну аллель *CYP3A5\*1*, и неэкспрессорами, если нет. Следует обратить внимание на то, что частоты ОНВ гена *CYP3A5* значительно различаются в зависимости от этнической принадлежности пациентов. Например, большинство европейцев не являются экспрессорами, в то время как многие лица африканского происхождения являются экспрессорами

*CYP3A5* [48]. Более высокие концентрации активного компонента ЛС, метаболизирующихся с участием изофермента *CYP3A5*, в плазме крови выше у неэкспрессоров *CYP3A5* по сравнению с экспрессорами [49]. Таким образом, у пациентов, относящихся к группе неэкспрессоров *CYP3A5* (гомозиготных носителей выше указанных нефункциональных аллелей), дозирование эдоксабана должно быть осторожным и требует мониторинга риска кровотечений, а одновременный прием эдоксабана с другими ЛС, метаболизирующимися с участием изофермента *CYP3A5*, у неэкспрессоров следует избегать, включая антипсихотики (оланзапин), антиэстрогены (тамоксифен), противоопухолевые ЛС (иринотекан, доцетаксел, винкристин), противомаларийные ЛС (мефлохин, артемизинин, люмефантрин), иммуномодуляторы (такролимус, циклоспорин), антигистаминные ЛС (хлорфенирамин, терфенадин, астемизол), антиагреганты (клопидогрел), антигипертензивные средства (нифедипин, амлодипин, фелодипин, верапамил), противовирусные препараты (индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир), ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин, церивастатин, ловастатин), антибиотики (кларитромицин) и стероиды (тестостерон, эстрадиол, прогестерон и андростендион) [50].

Будущие цели для фармакоэпигеномного анализа ПОАК могут быть основаны на гипотезах. Что касается сертификатов подлинности, твердые гипотезы, основанные на эпигенетике, могут быть сделаны на основе опубликованных данных. Анализ *in silico* предоставил информацию о потенциальной ассоциации фактора транскрипции GATA-4 с экспрессией гена *CYP2C9* [51]. Эта GATA-опосредованная регуляция *CYP2C9* может быть в некоторой степени ответственна за индивидуальную вариабельность ферментативной активности *CYP2C9* у лиц, несущих генотип *CYP2C9* дикого типа. Кроме того, субъединица медиатора MED25 была предложена в качестве центрального регулирующего фактора экспрессии *CYP2C9* посредством путей ацетилирования гистонов и ремоделирования хроматина [52]. MiRNAs, которые связаны с регуляцией *CYP2C9*, также являются привлекательными кандидатами для фармакоэпигеномного анализа СОА: miR130b подавляет активность фермента *CYP2C9*, по крайней мере, на 30% [53], тогда как hsa-miR128-3p подавляет экспрессию *CYP2C9* в клетках гепатоцеллюлярной карциномы человека [54].

Эти результаты могут быть распространены на эффективность ПОАК и вариабельность дозирования. Для ПОАК гены, участвующие в их фармакокинетике и фармакодинамике, являются привлекательными кандидатами. Кроме того, эпигенетические модификации, связанные с ответом на лечение ФП методом абляции [55–57], также могут быть связаны с ответом на ПОАК. Сходным образом для ВТЭ, miRNAs, участвующие в патогенезе ВТЭ или связанные с риском рецидива ВТЭ, потенциально могут мешать ответу ПОАК [58].

Эдоксабан как высокоселективный, конкурентный, зависимый от концентрации ингибитор FXa демонстрирует быстрое достижение *Stax* и пиковых анти-FXa эффектов. Он имеет высокую биодоступность при пероральном приеме, а механизмы его выведения почти в равной степени включают как почечные, так и внепочечные пути. ЛС, являющиеся ингибиторами белка-переносчика P-гр,

увеличивают общее воздействие менее чем в 2 раза, в то время как фармакокинетика и фармакогенетика эдоксабана за счет ингибирования изофермента CYP3A4 вызывает минимальное дополнительное изменение воздействия.

Прием пищи с эдоксабаном не влияет на его общую экспозицию. Функция почек влияет на воздействие эдоксабана, но зависимости от возраста, пола и расы нет. Хотя у эдоксабана есть активные метаболиты, но из-за их небольшого количества они вряд ли будут вносить значительный вклад в антикоагулянтную активность у большинства пациентов. Фармакогенетика эдоксабана недостаточно изучена, однако исследования эффективности и безопасности препарата нуждаются в продолжении, поскольку в настоящее время убедительно показано увеличение риска кровотечения при его одновременном назначении с рядом ЛС, являющихся ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4, фермента CES1 и белка-переносчика P-gp [60–62].

### Список литературы

1. Kearon C., Akl E. A., Comerota A. J., Prandoni P., Bounameaux H., Goldhaber S. Z., Nelson M. E., Wells P. S., Gould M. K., Dentali F., Crowther M., Kahn S. R. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2):e419S-e496S. DOI: 10.1378/chest.11-2301. Erratum in: *Chest*. 2012 Dec;142(6):1698-1704.
2. January C. T., Wann L. S., Alpert J. S., Calkins H., Cigarroa J. E., Cleveland J. C. Jr., Conti J. B., Ellinor P. T., Ezekowitz M. D., Field M. E., Murray K. T., Sacco R. L., Stevenson W. G., Tchou P. J., Tracy C. M., Yancy C. W.; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014; 130(23):2071-104. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000040.
3. Camm A. J., Lip G. Y., De Caterina R., Savelieva I., Atar D., Hohnloser S. H., Hindricks G., Kirchhof P.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*. 2012; 33(21):2719-47. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs253.
4. Ansell J., Hirsh J., Hylek E., Jacobson A., Crowther M., Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133(6):160–198. DOI: 10.1378/chest.08-0670.
5. Wells P. S., Holbrook A. M., Crowther N. R., Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Annals of Internal Medicine*. 1994; 121(9):676-83. DOI: 10.7326/0003-4819-121-9-199411010-00009.
6. Furugohri T., Isobe K., Honda Y., Kamisato-Matsumoto C., Sugiyama N., Nagahara T., Morishima Y., Shibano T. DU-176b, a potent and orally active factor Xa inhibitor: in vitro and in vivo pharmacological profiles. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008; 6(9):1542-9. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03064.x.
7. Giugliano R. P., Ruff C. T., Braunwald E., Murphy S. A., Wiviott S. D., Halperin J. L., Waldo A. L., Ezekowitz M. D., Weitz J. I., Špinar J., Ruzyllo W., Ruda M., Koretsune Y., Betcher J., Shi M., Grip L. T., Patel S. P., Patel I., Hanyok J. J., Mercuri M., Antman E. M.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2013; 369(22):2093-104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907.
8. Hokusai-VTE Investigators, Büller H. R., Décousus H., Grosso M. A., Mercuri M., Middeldorp S., Prins M. H., Raskob G. E., Schellong S. M., Schwocho L., Segers A., Shi M., Verhamme P., Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine*. 2013; 369(15):1406-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1306638.



9. *Fuji T., Fujita S., Kawai Y., Nakamura M., Kimura T., Fukuzawa M., Abe K., Tachibana S.* Efficacy and safety of edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip arthroplasty: STARS J-V. *Thrombosis Journal*. 2015; (13):27. DOI: 10.1186/12959-015-0057-x.
10. *Fuji T., Wang C. J., Fujita S., Kawai Y., Kimura T., Tachibana S.* Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor xa inhibitor, for thromboprophylaxis after total hip arthroplasty in Japan and Taiwan. *The Journal of Arthroplasty*. 2014; 29(12):2439-46. DOI: 10.1016/j.arth.2014.05.029.
11. *Fuji T., Fujita S., Kawai Y., Nakamura M., Kimura T., Kiuchi Y., Abe K., Tachibana S.* Safety and efficacy of edoxaban in patients undergoing hip fracture surgery. *Thrombosis Research*. 2014; 133(6):1016-22. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.03.009.
12. В Европе получил одобрение препарат Ликсиана (эдоксабан) компании Daiichi Sankyo. Центр Фармакоэкономических Исследований. Ссылка актина на 25.10.2020. [V Evrope poluchil odobrenie preparat Liksiana (edoksaban) kompanii Daiichi Sankyo. Center for Pharmacoeconomics Research. Accessed October 25, 2020. (In Russian)] <https://www.healthconomics.ru/news/item/v-evrope-poluchil-odobrenie-preparat-likhsiana-edoksaban-kompanii-daiichi-sankyo>.
13. *Eriksson B. I., Quinlan D. J., Eikelboom J. W.* Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Annual Review of Medicine*. 2011; (62):41-57. DOI: 10.1146/annurev-med-062209-095159.
14. *Samama M. M., Mendell J., Guinet C., Le Flem L., Kunitada S.* In vitro study of the anticoagulant effects of edoxaban and its effect on thrombin generation in comparison to fondaparinux. *Thrombosis Research*. 2012; 129(4):e77-82. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.07.026.
15. «Сервье» будет производить в России пероральный антикоагулянт Эдоксабан. Новости GMP. Ссылка активна на 20.10.2020. [«Serv'e» budet proizvodit' v Rossii peroral'nyu antikoagulyant Edoksaban. GMP news. Accessed October 20, 2020. (In Russian)] <https://gmpnews.ru/2017/04/serve-budet-proizvodit-v-rossii-peroralnyj-antikoagulyant-edoksaban>.
16. *Ogata K., Mendell-Harary J., Tachibana M., Masumoto H., Oguma T., Kojima M., Kunitada S.* Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2010; 50(7):743-53. DOI: 10.1177/0091270009351883.
17. *Matsushima N., Lee F., Sato T., Weiss D., Mendell J.* Bioavailability and Safety of the Factor Xa Inhibitor Edoxaban and the Effects of Quinidine in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2013; 2(4):358-66. DOI: 10.1002/cpdd.53.
18. *Bathala M. S., Masumoto H., Oguma T., He L., Lowrie C., Mendell J.* Pharmacokinetics, biotransformation, and mass balance of edoxaban, a selective, direct factor Xa inhibitor, in humans. *Drug Metabolism and Disposition*. 2012; 40(12):2250-5. DOI: 10.1124/dmd.112.046888.
19. *Parasrampur D. A., Truitt K. E.* Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Edoxaban, a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant that Inhibits Clotting Factor Xa. *Clinical Pharmacokinetics*. 2016; 55(6):641-55. DOI: 10.1007/s40262-015-0342-7.
20. *Matsushima N., Lee F., Sato T., Weiss D., Mendell J.* Bioavailability and Safety of the Factor Xa Inhibitor Edoxaban and the Effects of Quinidine in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2013; 2(4):358-66. DOI: 10.1002/cpdd.53.
21. *Parasrampur D. A., Kanamaru T., Connor A., Wilding I., Ogata K., Shimoto Y., Kunitada S.* Evaluation of regional gastrointestinal absorption of edoxaban using the enterion capsule. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2015; 55(11):1286-92. DOI: 10.1002/jcph.540.
22. *Mendell J., Tachibana M., Shi M., Kunitada S.* Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2011; 51(5):687-94. DOI: 10.1177/0091270010370974.
23. Daiichi Sankyo, Inc. Savaysa (edoxaban tosylate): FDA Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee briefing document. NDA 206316. Accessed October 20, 2020. <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/ucm420703.htm>.

24. Jönsson S., Simonsson U. S., Miller R., Karlsson M. O. Population pharmacokinetics of edoxaban and its main metabolite in a dedicated renal impairment study. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2015; 55(11):1268-79. DOI: 10.1002/jcph.541.

25. Mikkaichi T., Yoshigae Y., Masumoto H., Imaoka T., Rozehnal V., Fischer T., Okudaira N., Izumi T. Edoxaban transport via P-glycoprotein is a key factor for the drug's disposition. *Drug Metabolism and Disposition*. 2014; 42(4):520-8. DOI: 10.1124/dmd.113.054866.

26. Daiichi Sankyo's once-daily Lixiana® (edoxaban) approved for the prevention of stroke and systemic embolism in non-valvular atrial fibrillation and for the treatment and prevention of recurrent venous thromboembolism in Switzerland [press release]. Accessed October 20, 2020. [daiichisankyo.com/media\\_investors/media\\_relations/press\\_releases/detail/006269.html](http://daiichisankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/006269.html).

27. Niebecker R., Jönsson S., Karlsson M. O., Miller R., Nyberg J., Krekels E. H., Simonsson U. S. Population pharmacokinetics of edoxaban in patients with symptomatic deep-vein thrombosis and/or pulmonary embolism--the Hokusai-VTE phase 3 study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015; 80(6):1374-87. DOI: 10.1111/bcp.12727.

28. Mendell J., Johnson L., Chen S. An open-label, phase 1 study to evaluate the effects of hepatic impairment on edoxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2015; 55(12):1395-405. DOI: 10.1002/jcph.550.

29. FDA Center for Drug Evaluation Research. FDA draft guidance for industry: drug interaction studies—study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. Accessed October 20, 2020. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm292362.pdf>.

30. Flockhart D. A. Drug interactions: cytochrome P450 drug interaction table. Indiana University School of Medicine. Accessed October 20, 2020. [https://static.medicine.iupui.edu/divisions/clin-pharm/content/p450\\_Table\\_Oct\\_11\\_2009.pdf](https://static.medicine.iupui.edu/divisions/clin-pharm/content/p450_Table_Oct_11_2009.pdf).

31. Parasrampuria D. A., Weiler D., Maa J.-F., Dishy V., Kochan J., Shi M. Switching from dabigatran or rivaroxaban to edoxaban: a biomarker assessment in healthy subjects. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014; 12 (1): 1–106.

32. International Transporter Consortium, Giacomini K. M., Huang S. M., Tweedie DJ, Benet L. Z., Brouwer K. L., Chu X., Dahlin A., Evers R., Fischer V., Hillgren K. M., Hoffmaster K. A., Ishikawa T., Keppler D., Kim R. B., Lee C. A., Niemi M., Polli J. W., Sugiyama Y., Swaan P. W., Ware J. A., Wright S. H., Yee S. W., Zamek-Gliszczynski M. J., Zhang L. Membrane transporters in drug development. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010; 9(3):215-36. DOI: 10.1038/nrd3028.

33. Schinkel A. H. P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1999; 36(2-3):179-194. DOI: 10.1016/s0169-409x(98)00085-4.

34. Mikkaichi T., Yoshigae Y., Masumoto H., Imaoka T., Rozehnal V., Fischer T. Edoxaban transport via P-glycoprotein is a key factor for the drug disposition. Presented at the 18th North American Regional ISSX Meeting. Accessed October 20, 2020. [http://c.ymcdn.com/sites/issx.site-ym.com/resource/resmgr/18th\\_NA\\_Meeting/Dallas\\_Online\\_Abstracts\\_Book.pdf](http://c.ymcdn.com/sites/issx.site-ym.com/resource/resmgr/18th_NA_Meeting/Dallas_Online_Abstracts_Book.pdf).

35. Salazar D. E., Mendell J., Kastrissios H., Green M., Carrothers T. J., Song S., Patel I., Boacanegra T. S., Antman E. M., Giugliano R. P., Kunitada S., Dornseif B., Shi M., Tachibana M., Zhou S., Rohatagi S. Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012; 107(5):925-36. DOI: 10.1160/TH11-08-0566.

36. Boyd R. A., Stern R. H., Stewart B. H., Wu X., Reyner E. L., Zegarac E. A., Randinitis E. J., Whitfield L. Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal P-glycoprotein-mediated secretion. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2000; 40(1):91-8. DOI: 10.1177/00912700022008612.

37. Parasrampuria D. A., Mendell J., Shi M., Matsushima N., Zahir H., Truitt K. Edoxaban drug-drug interactions with ketoconazole, erythromycin, and cyclosporine. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016; 82(6):1591-1600. DOI: 10.1111/bcp.13092.

38. Mendell J., Zahir H., Matsushima N., Noveck R., Lee F., Chen S., Zhang G., Shi M. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the

pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2013; 13(5):331-42. DOI: 10.1007/s40256-013-0029-0.

39. Cordarone® (amiodarone HCl) tablets: full prescribing information. Wyeth Pharmaceuticals Inc., a subsidiary of Pfizer Inc.; Philadelphia. Accessed October 20, 2020. <http://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=93>.

40. Mendell J., Chen S., He L., Desai M., Parasramupria D. A. The effect of rifampin on the pharmacokinetics of edoxaban in healthy adults. *Clinical Drug Investigation*. 2015; 35(7):447-53. DOI: 10.1007/s40261-015-0298-2.

41. Mendell J., Lee F., Chen S., Worland V., Shi M., Samama M. M. The effects of the antiplatelet agents, aspirin and naproxen, on pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anticoagulant edoxaban, a direct factor Xa inhibitor. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2013; 62(2):212-21. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3182970991.

42. Zahir H., Matsushima N., Halim A. B., He L., Zhang G., Lee F., Worland V., Mendell J. Edoxaban administration following enoxaparin: a pharmacodynamic, pharmacokinetic, and tolerability assessment in human subjects. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012; 108(1):166-75. DOI: 10.1160/TH11-09-0676.

43. Savaysa™ (edoxaban) tablets for oral use: full prescribing information. Accessed October 20, 2020. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/206316lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316lbl.pdf).

44. O'Connor C. T., Kiernan T. J., Yan B. P. The genetic basis of antiplatelet and anticoagulant therapy: A pharmacogenetic review of newer antiplatelets (clopidogrel, prasugrel and ticagrelor) and anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban). *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. 2017; 13(7):725-739. DOI: 10.1080/17425255.2017.1338274.

45. Vandell A. G., Lee J., Shi M., Rubets I., Brown K. S., Walker J. R. An integrated pharmacokinetic/pharmacogenomic analysis of ABCB1 and SLCO1B1 polymorphisms on edoxaban exposure. *The Pharmacogenomics Journal*. 2018; 18(1):153-159. DOI: 10.1038/tpj.2016.82.

46. Bounameaux H., Camm A. J. Edoxaban: an update on the new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs*. 2014; 74(11):1209-31. DOI: 10.1007/s40265-014-0261-1.

47. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clinical Pharmacokinetics*. 2008; 47(5):285-95. DOI: 10.2165/00003088-200847050-00001.

48. CYP3A5. Accessed October 20, 2020. <https://www.snpedia.com/index.php/CYP3A5>.

49. Kang R. H., Jung S. M., Kim K. A., Lee D. K., Cho H. K., Jung B. J., Kim Y. K., Kim S. H., Han C., Lee M. S., Park J. Y. Effects of CYP2D6 and CYP3A5 genotypes on the plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in Korean schizophrenic patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2009; 29(3):272-7. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181a289e0.

50. Umamaheswaran G., Kumar D. K., Adithan C. Distribution of genetic polymorphisms of genes encoding drug metabolizing enzymes & drug transporters — a review with Indian perspective. *Indian Journal of Medical Research*. 2014; 139(1):27-65.

51. Mwinyi J., Nekvindová J., Cavaco I., Hofmann Y., Pedersen R. S., Landman E., Mkrtchian S., Ingelman-Sundberg M. New insights into the regulation of CYP2C9 gene expression: the role of the transcription factor GATA-4. *Drug Metabolism and Disposition*. 2010; 38(3):415-21. DOI: 10.1124/dmd.109.029405

52. Englert N. A., Luo G., Goldstein J. A., Surapureddi S. Epigenetic modification of histone 3 lysine 27: mediator subunit MED25 is required for the dissociation of polycomb repressive complex 2 from the promoter of cytochrome P450 2C9. *Journal of Biological Chemistry*. 2015; 290(4):2264-78. DOI: 10.1074/jbc.M114.579474.

53. Rieger J. K., Reutter S., Hofmann U., Schwab M., Zanger U. M. Inflammation-associated microRNA-130b down-regulates cytochrome P450 activities and directly targets CYP2C9. *Drug Metabolism and Disposition*. 2015; 43(6):884-8. DOI: 10.1124/dmd.114.062844.

54. Yu D., Green B., Marrone A., Guo Y., Kadlubar S., Lin D., Fuscoe J., Pogribny I., Ning B. Suppression of CYP2C9 by microRNA hsa-miR-128-3p in human liver cells and association with hepatocellular carcinoma. *Scientific Reports*. 2015; (5):8534. DOI: 10.1038/srep08534.

55. Liu T., Zhong S., Rao F., Xue Y., Qi Z., Wu S. Catheter ablation restores decreased plasma miR-409-3p and miR-432 in atrial fibrillation patients. *Europace*. 2016; 18(1):92-9. DOI: 10.1093/europace/euu366.

56. Galenko O., Jacobs V., Knight S., Taylor M., Cutler M. J., Muhlestein J. B., Carlquist J. L., Knowlton K. U., Jared Bunch T. The role of microRNAs in the development, regulation, and treatment of atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2019; 55(3):297-305. DOI: 10.1007/s10840-018-0495-z.

57. Wang M., Sun L., Ding W., Cai S., Zhao Q. Ablation alleviates atrial fibrillation by regulating the signaling pathways of endothelial nitric oxide synthase/nitric oxide via miR-155-5p and miR-24-3p. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2019; 120(3):4451-4462. DOI: 10.1002/jcb.27733.

58. Xiang Q., Zhang H. X., Wang Z., Liu Z. Y., Xie Q. F., Hu K., Zhang Z., Mu G. Y., Ma L. Y., Jiang J., Cui Y. M. The predictive value of circulating microRNAs for venous thromboembolism diagnosis: A systematic review and diagnostic meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2019; (181):127-134. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.07.024.

59. Wang X., Sundquist K., Svensson P. J., Rastkhani H., Palmér K., Memon A. A., Sundquist J., Zöller B. Association of recurrent venous thromboembolism and circulating microRNAs. *Clinical Epigenetics*. 2019; 11(1):28. DOI: 10.1186/s13148-019-0627-z.

60. Савинова А. В., Шнайдер Н. А., Петрова М. М., Бочанова Е. Н., Насырова Р. Ф., Шимохина Н. Ю. Фармакокинетика и фармакогенетика эдоксабана. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020; (6):26-35. DOI: 10.20333/2500136-2020-6-26-35.

61. Shnayder, N. A.; Petrova, M. M.; Shesternya, P. A.; Savinova, A. V.; Bochanova, E. N.; Zimnitskaya, O. V.; Pozhilenkova, E. A.; Nasyrova, R. F. Using Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants to Predict Changes in Their Pharmacokinetics and the Risk of Adverse Drug Reactions. *Biomedicines* 2021, 9, 451. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050451>.

62. Shnayder N. A., Petrova M. M., Bochanova E. N., Zimnitskaya O. V., Savinova A., Pozhilenkova E. A., Nasyrova R. F. Pharmacogenetics of direct oral anticoagulants // *Pharmacogenetics*. — London, IntechOpen Limited. — 2021. — P.1–21. <https://www.intechopen.com/online-first/pharmacogenetics-of-direct-oral-anticoagulants>.

## НОВЫЕ ПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

ПОАК, несмотря на непродолжительный период своего использования в клинической практике, быстро стали привлекательной альтернативой давнему стандарту лечения непрямыми антикоагулянтами — АВК. ПОАК используются для профилактики лечения широкого круга сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, а также периферических и центральных венозных тромбозов. С момента первого утверждения в 2010 году в течение 10 лет ПОАК стали ведущими терапевтическими альтернативами, которые предоставляют как врачам, так и пациентам более эффективные, более безопасные и более удобные варианты лечения при риске или развившейся тромбоэмболии. Изучение и разработка препаратов группы ПОАК продолжается, и 4 из них (дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) (рис 28.) к настоящему времени широко применяются в мире, достаточно изучен их механизм действия и метаболизм в организме человека. Мы все больше знаем о фармакогенетических аспектах этих ПОАК, в связи с чем стала возможной разработка фармакогенетических панелей для оценки риска ПОАК-индуцированных НР. В то же время, на фармацевтический рынок в последние годы выходят новые ПОАК (аргатробан, бетриксабан) и парентеральные прямые антикоагулянты (фондапаринукс), применение которых в клинической практике одобрено за рубежом (рис. 29). Однако, несмотря на достаточно ясные механизмы активности новых прямых антикоагулянтов, недостаточно изучен их метаболизм и фармакогенетика (табл. 27). В связи с этим авторы рассмотрели группы новых прямых антикоагулянтов в этой главе.

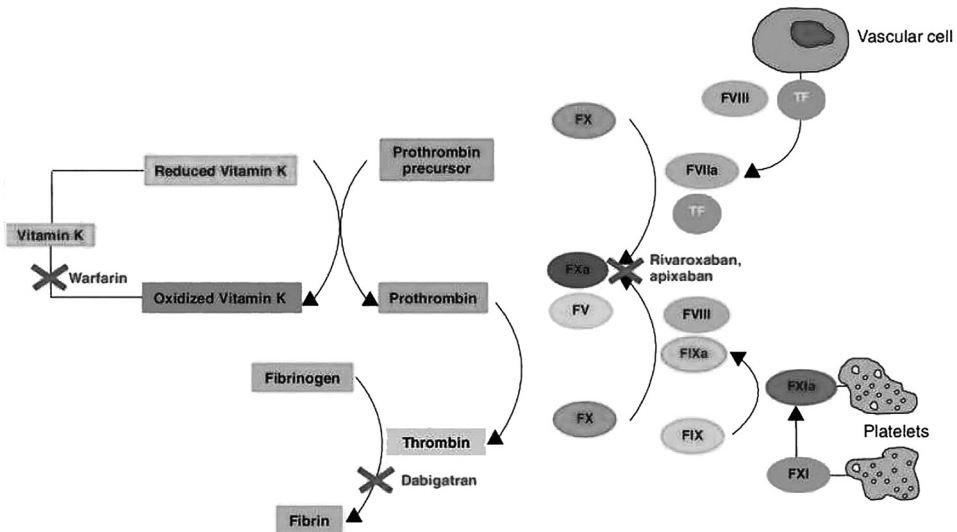


Рис. 28. Механизм действия оральных антикоагулянтов. Reduced Vitamin K – сниженный уровень витамина K; oxidized Vitamin K – окисленный витамин K; prothrombin precursor – предшественник протромбина; vascular cell – сосудистая клетка; platelets – тромбоциты



Рис. 29. Антикоагулянты

Таблица 27

## Характеристики антикоагулянтов [1]

Препарат	Показания	Механизм	Абсорбция	Связь с белками	Метаболизм	Элиминация	Период полувыведения	Фармако-геномика
Фондапаринукс	ТЭЛА, ТГВ, ИМ без подъема сегмента ST, ИМ с подъемом сегмента ST, нестабильная стенокардия	АТIII-опосредованный ингибитор фактора Ха	100%	94%	Не метаболизируется	Выводится в неизменном виде с мочой	17–21 час	Не изучена
Бетриксабан	ВТЭ	Кофактор-прямой ингибитор фактора Ха и ингибирует свободный и связанный с протромбином фактор Ха	70–80%; С пищей с низким содержанием жиров 48–50%	60%	Минимальный печеночный метаболизм (< 1%); 15–18% неактивных метаболитов	Выводится с фекалиями	19–27 час	Не изучена
Аргатробан	Тромбоэмболия	Ингибирует образование фибрина, активацию факторов свертывания крови V, VIII и XIII, протеин C и агрегацию тромбоцитов	100%	54%	Метаболизируется в печени путем гидроксилирования и ароматизации 3-метилтетрагидроинолинового кольца	65% выводится с фекалиями, 22% с мочой	39–51 мин	Не изучена

Ривароксабан	Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний; ОНМК; ТГВ; ИМ; ТЭЛА; Системная эмболия	Ингибитор свободного и связанного фактора Ха	> 80%	92–95%	2/3 дозы метаболизируются с помощью изоферментов цитохрома печени СУР3А4, СУР3А5, СУР2J2	2/3 выводится с мочой, где 36% в неизменном виде и 30% — в виде неактивных метаболитов. 1/3 выводится с калом, где 7% в неизменном виде и 21% — в виде неактивных метаболитов	5–9 час у взрослых и 11–13 час у подростков	Не изучена
Дабигатрана этексилат	ОНМК; ТГВ; ТЭЛА; Системная эмболия; ВТЭ	Прямой ингибитор тромбина	3–7%, Без капсульной оболочки 75%	35%	Метаболизируется путем глюкоронизации	7% с мочой, 86% с калом	12–17 час у взрослых и 12–14 час — у детей	Не изучена
Эдоксабан	ТГВ; ТЭЛА; Системная эмболия	Ингибитор фактора Ха	62%	55%	Метаболизируется с помощью изоферментов цитохрома печени СУР3А4	В неизменном виде с мочой	10–14 час	Не изучена
Апиксабан	ОНМК; ТГВ; ТЭЛА; Системная эмболия; ВТЭ	Ингибитор свободного и связанного фактора Ха	50%	92–94%	Метаболизируется с помощью изоферментов цитохрома печени СУР3А4, СУР1А2, СУР2С8, СУР2С9, СУР2С19 и СУР2J2	24,5–28,8% с калом и 83–89% с мочой	12,7 ± 8.55 час	Не изучена



### 11.1. Аргатробан

Аргатробан (рис. 30) представляет собой низкомолекулярный синтетический прямой ингибитор тромбина, который конкурентно связывается с активным центром тромбина. Он быстро и обратимо связывается с тромбином, тем самым подавляя образование фибрина, активацию факторов свертывания крови V, VIII и XIII, а также природного антикоагулянтного белка С [2].

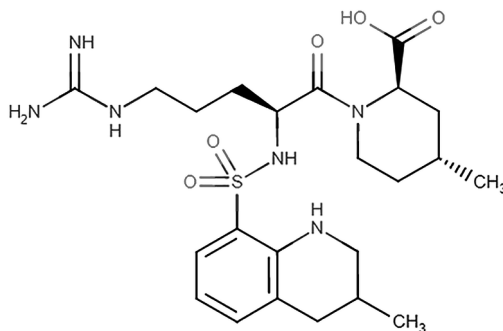


Рис. 30. Формула аргатробана [3]

Аргатробан является прямым ингибитором тромбина, который обратимо связывается с активным центром тромбина. Для антитромботической активности аргатробан не требует присутствия кофактора антитромбина III. Аргатробан проявляет свои антикоагулянтные эффекты, ингибируя катализируемые тромбином или индуцированные реакции, включая образование фибрина, активацию факторов свертывания V, VIII и XIII, активацию белка С и агрегацию тромбоцитов. При терапевтических концентрациях аргатробан практически не влияет на родственные сериновые протеазы (трипсин, фактор Ха, плазмин и калликреин). Аргатробан способен ингибировать действие как свободного, так и тромб-ассоциированного тромбина (рис. 31) [4].

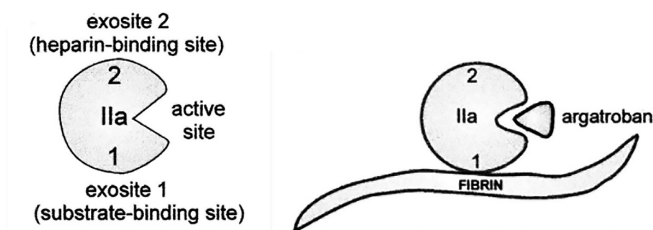


Рис. 31. Механизм действия аргатробана. В дополнение к своему активному центру тромбин обладает 2 положительно заряженными экзосайтами; экзосайт 1 служит субстрат-связывающим доменом, тогда как экзосайт 2 связывает гепарин. Активные сайт-направленные ингибиторы, такие как аргатробан, ингибируют связанный с фибрином тромбин, не вытесняя фермент из фибрина [5]

Основным путем метаболизма аргатробана является гидроксирование и ароматизация 3-метилтетрагидрохинолинового кольца в печени. Образование каждого из 4 известных метаболитов катализируется *in vitro* микросомальными фер-

ментами цитохрома P450 печени человека CYP3A4/5. Первичный метаболит (M1) имеет в 3–5 раз более слабые антикоагулянтные эффекты, чем аргатробан. Незменчивый аргатробан является основным компонентом в плазме крови. Концентрации M1 в плазме варьируются от 0% до 20% от концентрации исходного аргатробана. Другие метаболиты (M2–M4) определяются в очень малых количествах в моче и не обнаруживаются в плазме или кале. Эти данные вместе с отсутствием эффекта эритромицина (мощного ингибитора CYP3A4/5) на фармакокинетику аргатробана свидетельствуют о том, что метаболизм CYP3A4/5 не является важным путем элиминации *in vivo* [4].

Использование аргатробана не приводит к образованию антитромбоцитарных антител или выработке других антител, связывающих аргатробан [6], и он не имеет структурного сходства с гепарином [7]. Фармакологические свойства аргатробана (например, избирательное и обратимое ингибирование каталитического сайта тромбина, быстрое начало и короткая продолжительность действия) открывают потенциал для значительной антитромботической эффективности и быстрого восстановления гемостаза после его отмены [8].

Аргатробан был одобрен FDA для использования в США в 2000 году в качестве антикоагулянта для профилактики или лечения тромбоза у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ) и ГИТ с тромбозами [9].

Аргатробан был одобрен в Японии для лечения артериального тромбоза в 1990 г., острого церебрального тромбоза (1996 г.) и антикоагуляции у пациентов с дефицитом антитромбина III и у пациентов, находящихся на гемодиализе (1996 г.). В рамках международных исследований фазы II и III проводилась дальнейшая оценка клинической эффективности аргатробана при этих и других показаниях. Клинические испытания показали, что аргатробан является эффективным и хорошо переносимым антикоагулянтом [9].

В проспективном нерандомизированном клиническом исследовании фазы III оценивалась эффективность аргатробана у 304 пациентов, среди которых было 160 пациентов только с ГИТ и 144 пациента — с ГИТ с тромбозом [10]. Аргатробан вводили непрерывно внутривенно, начиная с 2 мкг/кг/мин, в среднем в течение 6 дней. Дозировка была скорректирована для поддержания АЧТВ в 1,5–3 раза выше исходного значения. Через 37 дней эффективность в группах пациентов, принимающих аргатробан была выше по сравнению с контрольной: 25,6 против 38,8% ( $p = 0,014$  и 43,8 против 56,5%, соответственно) [10]. В группе пациентов, принимающих аргатробан, количество новых тромбозов и смертность из-за тромбоза была значительно ниже в обеих группах исследования. У пациентов, получавших аргатробан, быстро достигался адекватный ответ на антикоагулянтную терапию, и по сравнению с контрольной группой наблюдалось значительное улучшение количества тромбоцитов [10].

В одноцентровом исследовании смертность у пациентов с ГИТ или ГИТ с тромбозом составила 32% у нелеченных пациентов контрольной группы ( $n = 44$ ) и 18% — у пациентов на терапии аргатробаном ( $n = 33$ ). Ампутации составили 21 и 7%, а образование нового сгустка — 38 и 11%, соответственно [11]. Пациентам вводили инфузию аргатробана в дозе от 2 до 10 мкг/кг/мин, поддерживая АЧТВ, в 1,5–3 раза превышающее контрольное значение (не превышающее

АЧТВ 100 секунд), до тех пор, пока тромбоцитопения не исчезла. Никаких р-значений не приводилось [11].

В комбинированном анализе 3 многоцентровых исследований изучены клинические исходы у 91 пациента на терапии аргатробаном для лечения ГИТ во время ЧКВ, включая ангиопластику, имплантацию стента и атерэктомию [12]. Результаты для пациентов, перенесших несколько вмешательств, оценивались отдельно для каждой процедуры. Было проведено сравнение результатов после первого ЧКВ (n = 91) и последующего ЧКВ (n = 21). Аргатробан был использован для успешного лечения 2 пациентов с ГИТ и ГИТ с тромбозом, которым были имплантированы стенты по поводу сосудистых поражений сонных и почечных артерий [13, 14]. Аргатробан использовался в качестве заменителя гепарина у 6 пациентов, у которых в результате гемодиализа по поводу почечной недостаточности развился сгусток в экстракорпоральном контуре в связи с ГИТ. У всех пациентов диализ продолжался без каких-либо проблем. Одному пациенту потребовались АСК и аргатробан [15, 16].

Аргатробан, вводимый внутривенно, начиная с 2 мкг/кг/мин (АЧТВ поддерживается в 1,5–3 раза выше исходного уровня) в среднем в течение 6 дней у 304 пациентов с ГИТ или ГИТ с тромбозом не вызывал увеличения риска кровотечения по сравнению с контрольной группой [10].

У пациентов с ГИТ, перенесших ЧКВ 1 или более раз (n = 91), на фоне терапии аргатробаном сильное кровотечение произошло у 2 пациентов по сравнению с 3,1% в группе пациентов на терапии гепарином во время ЧКВ [12].

Согласно информации о безопасности от производителя на основе 568 пациентов, получавших аргатробан, наиболее частыми НР были незначительные геморрагические события, одышка и артериальная гипотензия [17].

В 3 исследованиях, сравнивающих аргатробан (n = 46) и гепарин (n = 36) у здоровых добровольцев, наиболее частыми НР были головная боль, головокружение и боль в месте инъекции/инфузии. Частота НР составила 30,4, 19,6 и 10,9%, соответственно, среди пациентов, получавших аргатробан, и 11,1, 5,6 и 8,3% среди тех, кто получал гепарин. Серьезных НР и случаев отмены аргатробана или гепарина из-за НР не было [18].

## 11.2. Бетриксабан

Бетриксабан является мощным селективным ингибитором фактора Ха в свободной или связанной с протромбиназой форме [19]. Он является производным 1, N- (5-хлорпиридин-2-ил) -2- (4- (N, N-диметилкарбамимидаил) бензамид) бензамида. Также бетриксабан обладает низким сродством к калиевым каналам hERG, что снижает риск развития сердечных аритмий (рис. 32) [20].

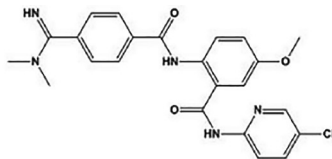


Рис. 32. Формула бетриксабана [21]

Приблизительно 13,7% бетриксабана подвергается метаболизму посредством гидролиза с образованием PRT063069 и PRT062802, первый из которых существует преимущественно в виде циркулирующего метаболита, а второй является основным метаболитом, обнаруживаемым в моче и кале [19]. Менее 1% бетриксабана метаболизируется с помощью изоферментов цитохрома печени P450 [23, 24], что снижает вероятность взаимодействия ЛС с индукторами и ингибиторами этих ферментов. Кроме того, отсутствие метаболизма в печени делает бетриксабан особенно подходящим для пациентов с дисфункцией печени. Остальные 85,3% дозы выводятся в неизменном виде [19]. Подавляющее большинство неметаболизированного бетриксабана (82–89%) выводится с калом, при этом почечный клиренс составляет < 7% [19].

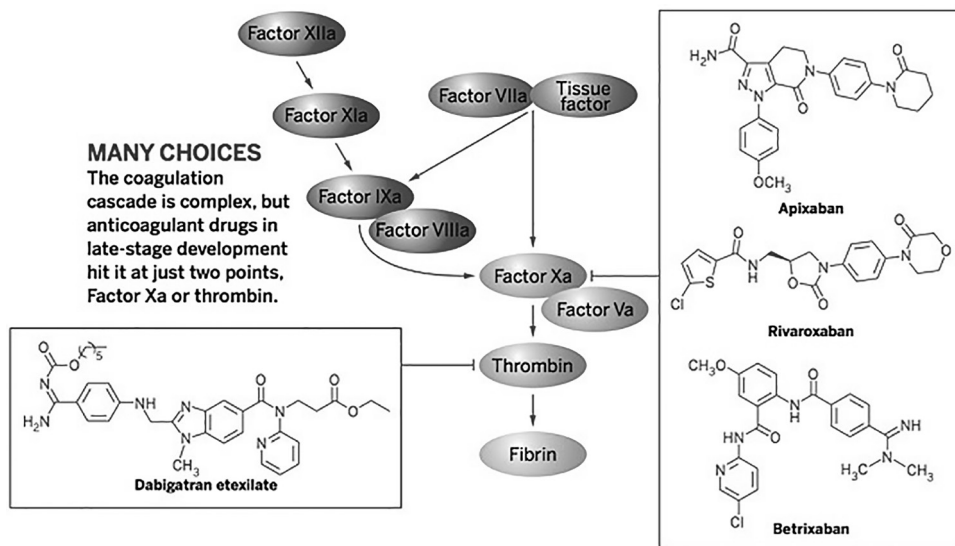


Рис. 33. Механизм действия бетриксабана [22]. Many choices: the coagulation cascade is complex, but anticoagulant drugs in late-stage development hit it at just two points, Factor Xa or thrombin – Множество вариантов: каскад коагуляции сложен, но антикоагулянты на поздних стадиях развития поражают его всего в двух точках: фактор Xa или тромбин

Бетриксабан представляет собой прямой оральный ингибитор FXa (рис. 33) в виде однократной суточной дозы с минимальным почечным клиренсом, минимальным метаболизмом в печени и длительным периодом полувыведения. Последние три свойства — это то, что выделяет бетриксабан среди доступных в настоящее время ПОАК. Однако большим минусом остается отсутствие антидота, особенно с учетом чрезвычайно длительного периода полувыведения этого ЛС и, как следствие — риска неконтролируемого кровотечения [25].

Эффективность и переносимость бетриксабана были впервые исследованы на этапе II испытания EXPERT. Среди 214 пролеченных пациентов частота ТГВ составила 20% (14 из 70 пациентов), 15,4% (10 из 65 пациентов) и 10% (4 из 40 пациентов) в группе бетриксабана 15 мг, бетриксабана 40 мг и в группе эноксапарина соответственно.

В большинстве случаев дистальный ТГВ протекал бессимптомно. На фоне применения бетриксабана кровотечений зарегистрировано не было, на фоне приема бетриксабана в дозе 40 мг клинически значимое небольшое кровотечение наблюдалось у 2 пациентов (2,4%). В группе эноксапарина 2,3% пациента испытали сильное кровотечение и 4,6% испытали клинически значимое небольшое кровотечение. Результаты этого исследования позволили предположить, что существует дозозависимый антитромботический эффект бетриксабана с минимальным увеличением риска кровотечения по сравнению с применением эноксапарина [26].

Connolly S. J. и соавт. (2013) [24] провели РКИ (исследование EXPLORE-Ха II фаза) с участием 508 пациентов. Пациентов оценивали во время отбора и далее на 0, 1, 2, 4, 8 и 12 неделях, а затем каждые два месяца в течение года. Частота инсульта была редкой и составляла 0,8% (1/127) в группах как бетриксабана 60 мг, так и 80 мг. При этом не было обнаружено ни одного случая в группах бетриксабана 40 мг или варфарина. В течение периода наблюдения не было случаев инфаркта миокарда, системных эмболических событий или ТЭЛА. Отмечены две смерти: одна в группе бетриксабана 40 мг, а другая — в группе варфарина. Хотя это исследование имело относительно небольшой размер выборки, оно предоставило руководство по соответствующей дозировке бетриксабана, которая будет использоваться в будущих исследованиях [25].

В III фазе исследования по профилактике острых ВТЭ с длительным сроком действия бетриксабана (APEX) участвовало 7513 пациентов. Первичный результат эффективности представлял собой совокупность бессимптомного проксимального ТГВ (по данным УЗИ) между 32 и 47 днями, симптоматического проксимального или дистального ТГВ, симптоматической нефатальной ТЭЛА или смерти, связанной с ВТЭ, между 1 и 42 днями. В ходе исследования был проведен статистический анализ первичной конечной точки эффективности для двух когорт, а также для всей популяции: когорты 1 включала пациентов с повышенным уровнем DD, определяемым как более чем в два раза превышающий верхний предел нормы, согласно заранее заданным местным лабораторным значениям, в то время как когорты 2 включала пациентов из когорты 1, а также тех, кто был в возрасте 75 лет и старше. Когорты 2 оценивались только в том случае, если было обнаружено, что бетриксабан превосходит эноксапарин. Первичный результат эффективности наблюдался у 6,9% пациентов группы бетриксабана (132/1 914) и 8,5% пациентов (166/1 956) группы эноксапарина ( $p = 0,054$ ) в когорте 1 [27]. Поскольку разница не соответствовала заранее установленному уровню превосходства, последующие анализы считались исследовательскими. В когорте 2 первичный результат произошел у 5,6% (160/2 842) и 7,1% (204/2 893) — у пациентов групп бетриксабана и эноксапарина, соответственно, что свидетельствует о статистически значимой разнице ( $p = 0,03$ ). Последующая оценка всей популяции дала значения 5,3% (165/3 112) и 7,0% (223/3 174), соответственно ( $p = 0,006$ ). Ключевым вторичным исходом в исследовании APEX было возникновение симптоматической ВТЭ, риск которой был ниже в группе бетриксабана по сравнению с группой эноксапарина для всей популяции ( $p = 0,04$ ), но не для когорты 1 ( $p = 0,09$ ). Таким образом, данные этого исследования не продемонстрировали убедительно преимущества продолжительной

терапии бетриксабаном по сравнению со стандартной продолжительностью лечения эноксапарином, но предоставили указание на то, что риск ВТЭ может быть ниже при применении бетриксабана (табл. 28) [25].

Таблица 28

**Исследования эффективности бетриксабана [23]**

Исследование	Выборка	Дизайн	Результаты
EXPERT II фаза. Тотальное эндопротезирование коленного сустава с профилактикой ВТЭ	214	РКИ, открытое, но не посвященное дозам бетриксабана	Первичная эффективность: совокупность проксимального и дистального ТГВ. Первичная безопасность: совокупность большого и клинически значимого небольшого кровотечения
EXPLORE-Ха II фаза. Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий	561	РКИ, открытое, но не посвященное дозам бетриксабана.	Первичная безопасность: совокупность большого или клинически значимого несильного кровотечения. Вторичная эффективность: совокупность смерти, ишемического или неишемического инсульта, инфаркта миокарда или системной эмболии
АРЕХ III фаза. Расширенная профилактика острых пациентов с высоким риском ВТЭ	7513	РКИ, двойное слепое.	Первичная эффективность: совокупность проксимального ТГВ (обнаруживается с помощью обязательного УЗИ), симптоматической ТГВ, нефатальной смерти, связанной с ТЭЛА и ВТЭ, между 35 и 42 днями. Первичная безопасность: сильное кровотечение через 7 дней после отмены всех исследуемых препаратов

**11.3. Фондапаринукс**

Разработка фондапаринукса (рис. 34) была основана на осознании того, что антитромбин, связанный с молекулами гепарина любого размера, способен ингибировать фактор Ха, тогда как только гепарины с более высокой молекулярной массой способны оказывать антифакторный эффект IIa [28]. Впоследствии выяснилось, что наименьший размер гепарина, который может связывать антитромбин и вызывать активность против фактора Ха, может быть локализован на пентасахаридном фрагменте [29]. Фондапаринукс — один из многих синтетических пентасахаридов, в основе которых лежит первоначально выделенная молекула.

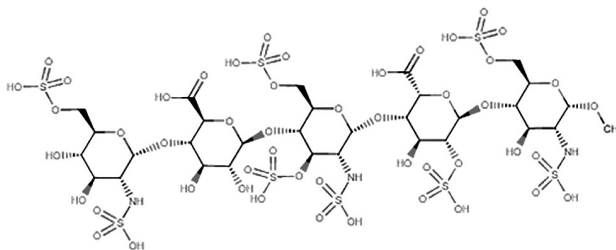


Рис. 34. Формула фондапаринукса [30]

Фондапаринукс натрия является синтетическим и селективным ингибитором активированного фактора X (Xa). Антитромботическая активность фондапаринукса натрия является результатом селективного угнетения фактора Xa, опосредованного антитромбином III (АТ III). Избирательно связываясь с АТ III, фондапаринукс натрия потенцирует (примерно в 300 раз) исходную способность АТ III нейтрализовать фактор Xa. Нейтрализация фактора Xa прерывает коагуляционный каскад и ингибирует как образование тромбина, так и формирование тромбов. Фондапаринукс натрия не инактивирует тромбин (активированный фактор IIa) и не обладает действием на тромбоциты (рис. 35) [31].

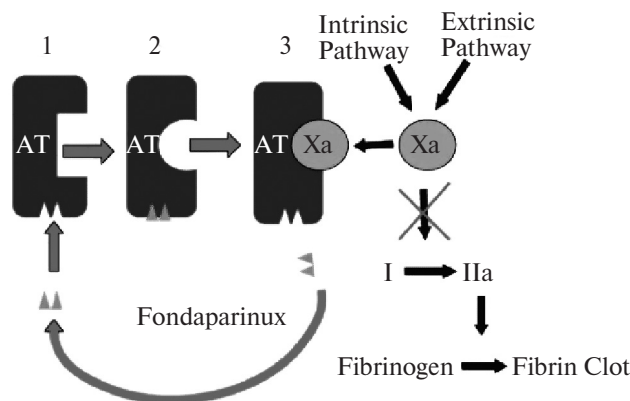


Рис. 35. Механизм действия фондапаринукса. Фондапаринукс (1) с высокой аффинностью связывается со своим сайтом связывания на антитромбине (АТ), что приводит к (2) необратимым конформационным изменениям, которые (3) позволяют ему связывать и ингибировать активированный фактор X (Xa), который необходим для активации фактора II (протромбин) в тромбин [32]

*In vivo* метаболизм фондапаринукса не изучали, поскольку у пациентов с нормальной функцией почек большая часть введенной дозы выводится в неизмененном виде с мочой [33].

Существует множество данных клинических исследований относительно использования фондапаринукса в качестве профилактического средства против послеоперационного ТГВ. В большом исследовании, сравнивающем фондапаринукс с НМГ, Turpie A. G. и соавт. (2002) сообщили, что фондапаринукс, по крайней мере, так же эффективен, как и эноксапарин, в предотвращении возникновения ТГВ у пациентов, перенесших операцию по замене тазобедренного сустава [34]. Другое крупное двойное слепое рандомизированное исследование показало, что частота ТГВ составляла 8,3% у тех, кто получал фондапаринукс, по сравнению с 19,1% у тех, кто получал эноксапарин, что представляет снижение риска на 56,4% [35]. Аналогичная степень снижения риска была также обнаружена у пациентов, перенесших обширную операцию на колене и плановую замену тазобедренного сустава [36, 37]. По данным большого метаанализа, снижение риска ТГВ на фоне приема фондапаринукса составляло 55,2% [38].

Помимо использования для предотвращения ТГВ, фондапаринукс также может быть полезен при лечении установленных случаев ТГВ. Например, данные

исследователей REMBRANDT предполагают, что фондапаринукс может быть столь же эффективным, как и далтепарин при лечении ТГВ [39].

Антитромботическая терапия является краеугольным камнем лечения ОКС, и фондапаринукс исследовался у пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST, а также у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST. Например, в одном исследовании диапазона доз (PENTALYSE) 333-м пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST были назначены различные дозы фондапаринукса или гепарина [40]. По данным результатов этого исследования, не было значительных различий между пациентами, получавшими фондапаринукс, и пациентами, получавшими гепарин, хотя наблюдалась тенденция к меньшей повторной окклюзии, связанной с инфарктом коронарных артерий на 5–7 дни у пациентов, принимавших фондапаринукс. Следовательно, вполне вероятно, что фондапаринукс, вероятно, так же эффективен, как гепарин при лечении ИМ с подъемом сегмента ST. Однако, поскольку PENTALYSE было небольшим исследованием фазы II и было по существу разработано как попытка определения оптимальной дозировки, результаты этого исследования необходимо подтвердить, прежде чем на их основе можно будет сделать какие-либо определенные выводы для реальной клинической практики.

Фондапаринукс также может быть полезен в качестве ПОАК при ИМ без подъема сегмента ST [41].

В исследовании PENTUA 929 пациентам были назначены различные дозы фондапаринукса или эноксапарина. Не было существенной разницы в результатах между пациентами, рандомизированными для получения более высоких доз фондапаринукса (4 или 8 мг), и пациентами, получавшими эноксапарин. Интересно, что пациенты, рандомизированные для приема 2,5 мг фондапаринукса, имели гораздо более низкий риск развития первичной конечной точки (определяемой как смерть, ИМ или рецидивная ишемия) по сравнению с пациентами, получавшими более высокие дозы фондапаринукса или эноксапарина. Однако возможно, что это преимущество может быть артефактом, поскольку не существует зависимости между результатом и дозой фондапаринукса. Кроме того, результаты исследования PENTUA следует интерпретировать с осторожностью из-за небольшого размера выборки и того факта, что это исследование фазы II было разработано как исследование диапазона доз (табл. 29) [42].

Таблица 29

### Исследования эффективности фондапаринукса [42]

Исследование	Дизайн исследования	Результаты	Авторы
Фондапаринукс в постоперационном периоде по сравнению с эноксапарином в постоперационном периоде у пациентов, перенесших обширную операцию на коленном суставе	Двойное слепое исследование с участием 724 пациентов, перенесших обширную плановую операцию на коленном суставе	Низкие риски послеоперационных тромбоемболических событий	36



Исследование	Дизайн исследования	Результаты	Авторы
Фондапаринукс после операции по сравнению с предоперационным энوكсапарином у пациентов, перенесших операцию по поводу перелома шейки бедра	Двойное слепое исследование с участием 1250 пациентов, перенесших перелом шейки бедра	Низкие риски послеоперационных тромбоэмболических событий	35
Эффективность фондапаринукса в лечении ТГВ и ТЭЛА в сравнении с далтепарином (REMBRANDT)	Испытание фазы II с участием 438 пациентов для оценки безопасности и эффективности фондапаринукса по сравнению с далтепарином при лечении ТГВ	Эффективен при лечении ТГВ	39
Послеоперационный фондапаринукс по сравнению с послеоперационным энوكсапарином при плановой замене тазобедренного сустава	Двойное слепое исследование с участием 1584 пациентов, перенесших плановую замену тазобедренного сустава	Нет существенных различий в двух группах	34
Послеоперационный фондапаринукс по сравнению с предоперационным энوكсапарином при плановой замене тазобедренного сустава	Двойное слепое исследование с участием 1827 пациентов, перенесших плановую операцию замены тазобедренного сустава	Эффективен при лечении ТГВ	37
Эффективность фондапаринукса в качестве дополнения к тромболитису при остром ИМ (PENTALYSE)	Исследование диапазона малых доз для оценки оптимальной дозы фондапаринукса для использования при ИМ с подъемом сегмента ST	Эффективен в качестве дополнения к тромболитису при ИМ с подъемом сегмента ST	40
Эффективность фондапаринукса при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (PENTUA)	Исследование диапазона малых доз для оценки дозы фондапаринукса при острых коронарных синдромах без подъема сегмента ST	Эффективен при ОКС без подъема сегмента ST	41
Метаанализ четырех основных ортопедических исследований фондапаринукса и низкомолекулярных гепаринов		Эффективен при лечении ТГВ	38

### Список литературы

1. DRUDBANK. <https://go.drugbank.com/drugs/> (Доступен 15.11.2021).
2. Swan S. K., Hursting M. J. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction. *Pharmacotherapy*. 2000; 20(3): 318-29. DOI: 10.1592/phco.20.4.318.34881.
3. MEDUM. Справочник лекарственных препаратов. <https://medum.ru/argatroban-formula> (Доступен 15.11.2021).
4. Википедия. [http://wikimed.pro/index.php?title=%D0%94%D0%B5%D0%B9%D1%81%D1%82%D0%B2%D1%83%D1%8E%D1%89%D0%B8%D0%B5\\_%D0%B2%D0%B5%D1%89%D0%](http://wikimed.pro/index.php?title=%D0%94%D0%B5%D0%B9%D1%81%D1%82%D0%B2%D1%83%D1%8E%D1%89%D0%B8%D0%B5_%D0%B2%D0%B5%D1%89%D0%)

B5%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B0:%D0%90%D1%80%D0%B3%D0%B0%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B1%D0%B0%D0%BD (Доступен 15.11.2021).

5. Circulation. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hc0802.104331> (Доступен 15.11.2021)
6. *Walenga J. M., Ahmad S., Hoppensteadt D. A., et al.* Prolonged argatroban treatment does not result in the generation of neutralizing antibodies [abstract]. XVIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; 1999 Aug 14.
7. *John J. P., Rozenfeld V.* Focus on argatroban. *PT.* 2000;25(2):70-2+77.
8. *Hursting M. J., Alford K. L., Becker J. C., et al.* Novastan (brand of argatroban): a small-molecule, direct thrombin inhibitor. *SeminThrombHemost.* 1997; 23(6):503-16. DOI: 10.1055/s-2007-996128.
9. *McKeage K., Plosker G. L.* Argatroban. *Drugs.* 2001; 61(4):515-22; discussion 523-4. DOI: 10.2165/00003495-200161040-00005. PMID: 11324681.
10. *Lewis B. E., Wallis D. E., Berkowitz S. D., et al.* Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation.* 2001; 103(14):1838-43. DOI: 10.1161/01.cir.103.14.1838.
11. *Lewis B. E., Walenga J. M., Wallis D. E.* Anticoagulation with Novastan (argatroban) in patients with heparin-induced thrombocytopenia and heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome. *SeminThrombHemost.* 1997; 23(2):197-202. DOI: 10.1055/s-2007-996091.
12. *Lewis B. E., Cohen M., Leya F., et al.* Argatroban use in patients with heparin-induced thrombocytopenia during percutaneous coronary intervention. *Chest.* 2000; 118(4) Suppl.: 261S.
13. *Lewis B. E., Rangel Y., Fareed J.* The first report of successful carotid stent implant using argatroban anticoagulation in a patient with heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome: a casereport. *Angiology.* 1998; 49(1):61-7. DOI: 10.1177/000331979804900108.
14. *Lewis B. E., Grassman E. D., Wrona L., et al.* Novastan anticoagulation during renal stent implant in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. *BloodCoagulFibrinolysis.* 1997; 8:54-8. DOI: 10.1097/00001721-199701000-00009.
15. *Matsuo T, Yamada T, Yamanashi T, et al.* Anticoagulant therapy with MD805 of a hemodialysis patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res.* 1990; 58:663-6. DOI: 10.1016/0049-3848(90)90313-2.
16. *Matsuo T., Chikahira Y., Yamada T., et al.* Effect of synthetic thrombin inhibitor (MD805) as an alternative drug on heparin-induced thrombocytopenia during hemodialysis. *Thromb Res.* 1988; 52:165-71. DOI: 10.1016/0049-3848(88)90095-3.
17. Smith Kline Beecham Pharmaceuticals. Argatroban prescribing information. Philadelphia, US, Aug 2000.
18. *Swan S. K., St. Peter J. V., Lambrecht L. J., et al.* Comparison of anticoagulant effects and safety of argatroban and heparin in healthy subjects. *Pharmacotherapy.* 2000; 20(7):756-70.
19. *Hutchaleelaha A., Ye C., Song Y., et al.* Metabolism and Disposition of Betrixaban and Its Lack of Interaction with Major CYP Enzymes. 54th ASH Annual Meeting and Exposition. 2012: Abstract 2266.
20. *Zhang P., Huang W., Wang L., et al.* Discovery of betrixaban (PRT054021), N-(5-chloropyridin-2-yl)-2-(4-(N,N-dimethylcarbamimidoyl)benzamido)-5-methoxybenzamide, a highly potent, selective, and orally efficacious factor Xa inhibitor. *Bioorg Med Chem Lett.* 2009; 19(8): 2179-85. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.02.111.
21. *Palladino M., Merli G., Thomson L.* Evaluation of the oral direct factor Xa inhibitor — betrixaban. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013 Nov; 22(11):1465-72. DOI: 10.1517/13543784.2013.825605. PMID: 23964817.
22. NEW DRUG APPROVALS. <https://newdrugapprovals.org/2013/03/05/phase-3-portola-pharma-betrixaban-long-acting-oral-direct-factor-xa-inhibitor/> (Доступен 15.11.2021).
23. *Chan N. C., Bhagirath V., Eikelboom J. W.* Profile of betrixaban and its potential in the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Vasc Health Risk Manag.* 2015; 11:343-51. DOI: 10.2147/VHRM.S63060.

24. *Connolly S. J., Eikelboom J., Dorian P., et al.* Betrixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: results of a phase 2, randomized, dose-ranging study (Explore-Xa). *Eur Heart J.* 2013; 34(20):1498-505. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd039.
25. *Thoenes M., Minguet J., Bramlage K., Bramlage P., Ferrero C.* Betrixaban — the next direct factor Xa inhibitor? *Expert Rev Hematol.* 2016; 9(12): 1111-1117. DOI: 10.1080/17474086.2016.1256194. PMID: 27809616.
26. *Lekura J., Kalus J. S.* Overview of betrixaban and its role in clinical practice. *Am J Health Syst Pharm.* 2018 Aug 1; 75(15):1095-1102. DOI: 10.2146/ajhp170785. PMID: 29941506.
27. *Cohen A. T., Harrington R. A., Goldhaber S. Z., et al.* Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *New England Journal of Medicine.* 2016; 375(6):534-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1601747.
28. *Holmer E., Kurachi K., Soderstrom G.* The molecular-weight dependence of the rate-enhancing effect of heparin on the inhibition of thrombin, factor Xa, factor IXa, factor XIa, factor XIIa and kallikrein by antithrombin. *Biochem J.* 1981;193:395-400.
29. *Choay J., Petitou M., Lormeau J. C., et al.* Structure-activity relationship in heparin: a synthetic pentasaccharide with high affinity for antithrombin III and eliciting high anti-factor Xa activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1983; 116:492-9. DOI: 10.1016/0006-291x(83)90550-8.
30. MEDUM Справочник лекарственных препаратов. <https://medum.ru/fondaparinux-formula> (Доступен 15.11.2021).
31. Энциклопедия лекарственных препаратов РЛС [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_28532.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_28532.htm) (Доступен 15.11.2021).
32. *Abdel-Razeq H.* Penta saccharides. The new anticoagulants. *Saudi Med J.* 2004; 25(8):983-90. PMID: 15322584.
33. Компендиум.Лекарственные препараты. <https://compendium.com.ua/info/166531/arikstra-sup-sup/> (Доступен 15.11.2021).
34. *Turpie A. G., Bauer K. A., Eriksson B. I., et al.* Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2002;359:1721-6. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08648-8
35. *Eriksson B. I., Bauer K. A., Lassen M. R., et al.* Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345:1298-304. DOI: 10.1056/NEJMoa011100.
36. *Bauer K. A., Eriksson B. I., Lassen M. R., et al.* Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345:1305-10. DOI: 10.1056/NEJMoa011099.
37. *Lassen M. R., Bauer K. A., Eriksson B. I., et al.* Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet.* 2002; 359:1715-20. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08652-X.
38. *Turpie A. G., Bauer K. A., Eriksson B. I., Lassen M. R.* Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized doubleblind studies. *Arch Intern Med.* 2002; 162:1833-40. DOI: 10.1001/archinte.162.16.1833
39. The Rembrandt Investigators. Treatment of proximal deep vein thrombosis with a novel synthetic compound (SR90107A/ ORG31540) with pure anti-factor Xa activity. *Circulation.* 2000; 102:2726-31. DOI: 10.1161/01.cir.102.22.2726.
40. *Coussement P. K., Bassand J. P., Convens C., et al.* A synthetic factor Xa inhibitor as an adjunct to fibrinolysis in acute myocardial infarction. The PENTALYSE study. *Eur Heart J.* 2001; 22:1716-24. DOI: 10.1053/euhj.2001.2777.
41. *Samama M. M., Gerotziapas G. T.* Evaluation of the pharmacological properties and clinical results of the synthetic pentasaccharide (fondaparinux). *Thromb Res.* 2003; 109:1-11. DOI: 10.1016/s0049-3848(03)00030-6.
42. *Tan K. T., Lip G. Y.* Fondaparinux. *Curr Pharm Des.* 2005; 11(4):415-9. DOI: 10.2174/1381612053382089. PMID: 15725062.

## **МЕЖЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ**

---

Проблема взаимодействия ЛС между собой весьма актуальна, так как известно, что в настоящее время большинство пациентов получают одновременно 2 и более ЛС. Так, исследование, проведенное в Великобритании, установило, что в среднем один пациент старше 65 лет получает 2,8 ЛС, а в Италии 40% людей старше 70 лет ежедневно принимают 4–6 ЛС, из них 12% принимают свыше 9 ЛС [1]. Это обусловлено несколькими причинами, одна из которых — увеличение доли пожилых и/или коморбидных пациентов, что предполагает одновременное назначение разных групп ЛС [2]. Взаимодействие ЛС у таких пациентов может быть не только клинически целесообразным, направленным на усиление терапевтического эффекта и/или нивелирование НР, но и клинически нецелесообразным, приводящим к ослаблению основного терапевтического эффекта, появлению непредвиденных эффектов и увеличению риска развития НР [2]. Важно помнить, что взаимодействия могут наблюдаться не только между ЛС, но и с пищей, растительными компонентами и т. д. [3].

Прогнозирование результатов межлекарственного взаимодействия проводится на основании сведений о фармакодинамике и фармакокинетики ЛС. Наиболее часто фармакокинетические взаимодействия развиваются на этапе всасывания, транспорта с белками крови, метаболизма или элиминации ЛС или их метаболитов [4].

ПОАК являются эффективными ЛС для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, а также перенесших ортопедические операции. ПОАК являются эффективными и относительно безопасными в сравнении с АВК средствами, которые отличает удобство применения (внутрь), отсутствие необходимости индивидуального подбора дозы, быстрое достижение максимального эффекта (в течение нескольких часов) и предсказуемость эффекта в зависимости от дозы [5].

В то же время, при проведении исследования потенциальных межлекарственных взаимодействий у пожилых пациентов, получающих ПОАК, было выявлено, что у 29% пациентов имеются случаи фармакодинамического взаимодействия ЛС, у 16% — фармакокинетического взаимодействия, приводящие как к повышению концентрации ПОАК в плазме крови (68% из них), так и снижающие ее [6].

Исключение неблагоприятных межлекарственных взаимодействий ПОАК с ЛС других групп основано на основании сведений об их фармакокинетики и фармакодинамике (табл. 30), результатах клинических исследований. Новые данные о межлекарственных взаимодействиях ПОАК публикуются почти ежедневно, поэтому крайне важно, чтобы клиницисты регулярно просматривали

базы данных о взаимодействии и литературу для обновленных стратегий лечения. Квалифицированное управление межлекарственным взаимодействием улучшит результаты и предотвратит НР у пациентов, принимающих ПОАК [7].

Таблица 30

**Основные фармакодинамические и фармакокинетические характеристики прямых оральных антикоагулянтов [адаптировано из 8]**

Характеристика препарата	Дабигатрана этексилат	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан*
Механизм действия	Прямой ингибитор тромбина (II фактора)	Прямой ингибитор фактора Ха	Прямой ингибитор фактора Ха	Прямой ингибитор фактора Ха
Лекарственное средство; пролекарство	Дабигатрана этексилат — пролекарство; дабигатран — активное вещество	Неизменный ривароксабан — единственное активное вещество в плазме крови	Неизменный апиксабан — единственное активное вещество в плазме крови	Неизменный эдоксабан — единственное активное вещество в плазме крови
Биодоступность	7 %	80–100 %	50 %	62 %
Субстрат Р-гликопротеина	Дабигатрана этексилат — субстрат Р-гликопротеина	Да	Да	Да
Время достижения максимальной концентрации препарата в крови (ч)	0,5–2	2–4	3	1–2
Период полувыведения (ч)	11–14	5–13	12	12
Режим дозирования	2 раза/сут	1 раз/сут	2 раза/сут	1 раз/сут
Выведение почками	Активное	Около 1/3 препарата выводится почками в неизменном виде	Около 27% препарата выводится почками в неизменном виде	Около 50% препарата выводится почками в неизменном виде (основной путь выведения)
Печеночный метаболизм	Дабигатрана этексилат и дабигатран минимально метаболизируются изоферментами цитохрома Р450	СУР3А4, 3А5, 2J2	СУР 3А4/5, 1А2, 2С8, 2С9, 2J2	СУР3А4

\* В настоящее время препарат в Российской Федерации не зарегистрирован.

**Гены-кандидаты, предрасполагающие к изменениям метаболизма  
прямых оральных антикоагулянтов**

Препарат	Ферменты, участвующие в метаболизме ПОАК	Гены-кандидаты, участвующие в метаболизме ПОАК
Апиксабан	Изофермент 3A4 / 3A5 цитохрома печени 450 Сульфотрансфераза 1	<i>CYP3A4/CYP2A5</i> <i>SULT1A1</i>
Дабигатрана этексилат	Изоферменты 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2J2 цитохрома печени 450	<i>CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9,</i> <i>CYP3A4, CYP2J2</i>
Ривароксабан	Сульфотрансфераза 1	<i>CES1</i>
Эдоксабан	Изоферменты 3A4 / 3A5 и 2J2 цитохрома печени 450	<i>CYP3A4/CYP3A5, CYP2J2</i>

### 12.1. Дабигатрана этексилат

Дабигатрана этексилат имеет значительно меньший риск межлекарственного взаимодействия, поскольку для его метаболизма практически не требуются изоферменты системы цитохрома P450 печени и, следовательно, не ожидается никаких фармакокинетических взаимодействий с метаболизирующимися с их помощью ЛС. Одновременно с этим только дабигатрана этексилат (не дабигатран) является субстратом с умеренным сродством к P-gp, в связи с чем могут возникать НР при его одновременном использовании с ингибиторами P-gp (повышение плазменной концентрации дабигатрана) [9, 10].

Совместного введения дабигатрана этексилата с сильными ингибиторами P-gp (например, кетоконазол и верапамил) или индукторами P-gp (например, рифампицин, зверобой, карбамазепин и фенитоин) рекомендовано избегать [11].

При этом в исследовании Hartter S. и соавт. (2013) было показано, что, хотя при приеме верапамила 120 мг с немедленным высвобождением за 1 час до приема однократной дозы дабигатрана этексилата AUC (0, ∞) и C<sub>max</sub> увеличились на 143% и 179%, соответственно, но изменений в эффективности и безопасности терапии дабигатрана этексилата не произошло. Авторы все же рекомендуют принимать этот препарат за 2 часа до приема верапамила или любого другого ингибитора P-gp [12].

Биодоступность дабигатрана увеличивается при одновременном применении с ингибиторами P-gp, включая амиодарон, кларитромицин, циклоспорин А, итраконазол, кетоконазол, нелфинавир, хинидин, ритонавир и такролимус и снижается при приеме рифампицина [13, 14]. Особая осторожность требуется пациентам, которым ПОАК назначают одновременно с антиагрегантами (например, АСК, ингибиторами P2Y<sub>12</sub>) и НПВС, так как указанные ЛС влияют на гемостаз и повышают риск кровотечения, что можно расценить как фармакодинамический тип взаимодействия ЛС [15]. Аналогичные эффекты могут оказывать продукты, обладающие антикоагулянтными/антиагрегантными эффектами или ингибирующие P-gp. Механизмы взаимодействия ПОАК с пищей аналогичны тем, что отмечаются при межлекарственном взаимодействии и связаны с угнетением P-gp, ферментов семейства цитохрома P450 печени, а также с потенциальным фармакодинамическим взаимодействием [8].

В целом, несмотря на то, что о взаимодействии дабигатрана этексилата с ЛС, компонентами пищи и пищевыми добавками сообщалось меньше, необходимо соблюдать осторожность при проведении комбинированной фармакотерапии терапии у пожилых людей, пациентов с высоким риском кровотечения, пациентов со сниженной функцией почек и лиц, принимающих комбинированные ЛС [16].

## 12.2. Ривароксабан

Ривароксабан не только является субстратом P-*gp*, но и метаболизируется в печени с участием изоферментов цитохрома P450 CYP3A4, 3A5, 2J2 [10].

Таким образом, снижение концентрации ривароксабана в плазме крови ожидается у пациентов, одновременно принимающих ЛС — сильные индукторы CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и препараты зверобоя). Поэтому при таком совместном назначении необходимо соблюдать осторожность [17]. ЛС — ингибиторы P-*gp* также могут увеличивать плазменную концентрацию ривароксабана [18].

Обращает внимание тот факт, что назначение на фоне приема ривароксабана ЛС, способных подавлять только один из путей его метаболизма, например, CYP3A4 или P-*gp*, приводит к увеличению концентрации ривароксабана только в ограниченной степени. Например, совместное введение сильного ингибитора CYP3A4 и умеренного ингибитора P-*gp* кларитромицина (или эритромицина) приводит к незначительным и клинически не относящимся к делу увеличениям средних AUC и C<sub>max</sub> ривароксабана [19]. Напротив, одновременный прием ривароксабана с сильными ингибиторами как CYP3A4, так и P-*gp*, такими как кетоконазол или ритонавир, приводит к увеличению в 2,6 и 2,5 раза в среднем AUC ривароксабана и увеличению в 1,7 и 1,6 раза C<sub>max</sub> ривароксабана, соответственно, что означает более высокий риск развития кровотечения [18, 20].

Аналогичный результат был получен при изучении межлекарственного взаимодействия ривароксабана (субстрат CYP3A4 и P-*gp*) и блокаторов кальциевых каналов (БКК) (верапамил — ингибитор CYP3A4 и P-*gp* и амлодипин — субстрат CYP3A4) у 128 пациентов 80 лет и старше с неклапанной ФП. В группе пациентов, получающих ривароксабан и верапамил показатели C<sub>min</sub> ривароксабана в плазме и ПТВ были достоверно выше ( $p < 0,05$  для всех) по сравнению с группой ривароксабан — амлодипин или ривароксабан без БКК. Таким образом, у пациентов  $\geq 80$  лет использование ривароксабана в комбинации с верапамилом может быть небезопасным и может привести к кровотечению [21]. Но в исследовании влияния БКК дилтиазема (умеренного ингибитора изофермента цитохрома P450 CYP3A4 и P-*gp*) в сочетании с ривароксабаном на частоту кровотечений, показано, что использование дилтиазема не было связано с увеличением частоты кровотечений [22].

Результаты ретроспективного исследования, проведенного в США на основании данных о 1764 пациентах, получавших ПОАК с верапамилом или дилтиаземом, по сравнению с 3105, получавшими амлодипин, и 1793 пациентами, получавшими ПОАК с верапамилом или дилтиаземом, по сравнению с 3224, получавшими метопролол, показали, что ривароксабан и апиксабан не были связаны с увеличением частоты кровотечений у пациентов, получавших верапамил или дилтиазем, по сравнению с пациентами, получавшими амлодипин или мето-

пролол (амлодипин и метопролол не являются ингибиторами P-гр или CYP3A4). Среди пациентов, получавших дабигатрана этексилат, общая частота кровотечений была на 52% выше (ОР = 1,52; 95% ДИ, 1,05–2,20) при приеме верапамила или дилтиазема по сравнению с амлодипином и на 43% выше (ОР = 1,43; 95% ДИ, 1,02–2,00) по сравнению с метопрололом. Таким образом, прием дабигатрана этексилата в сочетании с верапамилем или дилтиаземом приводит к увеличению риска кровотечений от 50% до 100%, против отсутствия значимых результатов для апиксабана или ривароксабана. Авторы сообщают, что полученные результаты контрастируют с текущими рекомендациями США по назначению ПОАК и рекомендуют рассмотреть альтернативную терапию ПОАК, отличную от дабигатрана этексилата, при одновременном применении умеренных и сильных ингибиторов P-гр независимо от функции почек или найти ЛС, которые не взаимодействуют, если необходимо использовать дабигатрана этексилат [23].

Ранее не сообщалось о значительных фармакодинамических эффектах при приеме АСК одновременно с ривароксабаном [18].

Но в исследовании COMPASS, в котором 18 278 были рандомизированы для приема комбинации ривароксабана и АСК или только АСК и наблюдались в среднем в течение 23 месяцев, было достоверно показано, что комбинация ривароксабана и АСК по сравнению с одним АСК увеличивала частоту развития интенсивного кровотечения, в основном из желудочно-кишечного тракта [24]. Вероятно, это связано не только с ингибирующим влиянием ривароксабана на фактор Ха, но и с его опосредованным угнетением активации тромбоцитов, усиливающим эффект АСК [25].

### 12.3. Апиксабан

Апиксабан является субстратом P-гр и метаболизируется в печени с участием большого количества изоферментов цитохрома P-450: CYP 3A4/5, 1A2, 2C8, 2C9, 2J2 (табл. 31). Апиксабан не индуцирует и не ингибирует основные ферменты CYP и не влияет на транспорт субстратов P-гр, поэтому межлекарственного взаимодействия, при котором апиксабан изменяет фармакокинетику других ЛС, не ожидается [26].

Одновременный прием апиксабана с сильными индукторами CYP3A4 и P-гр (например, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, рифампицин или препараты зверобоя) может привести к снижению концентрации апиксабана в плазме, следовательно, их одновременное применение нецелесообразно [27].

Наибольшее влияние на уровень концентрации апиксабана в плазме наблюдается в присутствии кетоконазола, известного сильного ингибитора CYP3A4 и P-гр: после одновременного приема с кетоконазолом C<sub>max</sub> апиксабана и AUC 0–∞ были приблизительно в 1,6 и 2 раза, соответственно, выше, чем значения, наблюдаемые после приема одного апиксабана [28]. Ожидается, что и другие сильные ингибиторы CYP3A4 и P-гр (например, итраконазол, ритонавир) будут значительно повышать концентрацию апиксабана в крови [28]. В некоторых регионах, включая США, при совместном назначении апиксабана и сильных ингибиторов CYP3A4 и P-гр рекомендуется снизить дозу апиксабана на 50%



для пациентов, которые в противном случае получали бы дозы апиксабана 5 или 10 мг дважды в день [29].

Коррекция дозы апиксабана не требуется при приеме с ЛС, которые не считаются сильными ингибиторами как СYP3A4, так и P-gp, такими как напроксен, дилтиазем и кларитромицин [30].

При изучении межлекарственного взаимодействия апиксабана с циклоспорином и такролимусом (комбинированные ингибиторы СYP3A4, транспортных белков P-gp и BCRP) было выявлено, что совместное введение с циклоспорином приводило к увеличению  $C_{max}$  апиксабана и площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC (0-tlast)), а совместное применение с такролимусом привело к снижению  $C_{max}$  и AUC (0-tlast) апиксабана. Но наблюдаемые изменения пределов экспозиции апиксабана в каждом случае находились в пределах терапевтических концентраций, поэтому корректировка дозы апиксабана не является оправданной [31].

Выраженное фармакодинамическое взаимодействие апиксабана, приводящее к повышению риска кровотечений, возможно при одновременном применении с нефракционированным гепарином и производными гепарина (включая НМГ), олигосахаридами, ингибирующими FXa (например, фондапаринукс), прямыми ингибиторами тромбина II (например, дезирудин), тромболитиками, АВК и другими пероральными антикоагулянтами [32]. Совместное применение апиксабана с клопидогрелом (75 мг 1 раз в сутки), прасугрелом (60 мг с последующим 10 мг 1 раз в сутки) или комбинацией 75 мг клопидогрела и 162 мг АСК 1 раз в сутки не показало значимого увеличения времени кровотечения или большее ингибирование агрегации тромбоцитов по сравнению с введением антиагрегантов без апиксабана [33].

#### 12.4. Эдоксабан

Несмотря на то, что эдоксабан был выпущен на рынок зарубежных стран позже, чем другие ПОАК, его использование в клинической практике в настоящее время возрастает [34].

Эдоксабан не только является субстратом P-gp, но и метаболизируется в печени с участием изоферментов цитохрома P450 СYP3A4 [10]. Метаболизм эдоксабана в значительной степени зависит от ингибиторов или индукторов P-gp и СYP3A4. Не рекомендован одновременный прием эдоксабана и ритонавира, циклоспорины, эритромицина, азитромицина, кларитромицина, кетоконазола, итраконазола в связи с тем, что эти ЛС увеличивают его стационарные концентрации в плазме [35].

Дозу эдоксабана следует уменьшить вдвое при совместном применении с ингибиторами P-gp, которые увеличивают экспозицию эдоксабана более чем в 1,5 раза (например, дронедазон: 84,5%; хинидин 76,7%; верапамил: 52,7%). Минимальные эффекты наблюдались для амиодарона, аторвастатина и дигоксина [36].

Как и другие ПОАК, эдоксабан также вызывает фармакодинамическое взаимодействие с антикоагулянтами (эноксапарин, варфарин), НПВС (кетопрофен, напроксен) и антитромбоцитарными ЛС (клопидогрел, АСК) [37, 38].

**Лекарственные средства, продукты питания, пищевые и лекарственные растения, которые потенциально могут увеличивать риск кровотечения при одновременном приеме с ПОАК [адаптировано из 8]**

Характеристика препарата	Дабигатрана этексилат	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан*
ЛС, которые потенциально могут увеличивать риск кровотечения	СИОЗСН, Ингибиторы P-gp: - дронедазон, - амиодарон, - тикагрелор, - верапамил, - кетоконазол, - хинидин, - кларитромицин, - итраконазол, - такролимус, - циклоспорин, - нелфинавир, - ритонавир, - саквинавир и др.	СИОЗС, СИОЗСН, Ингибиторы P-gp: - ритонавир, - кетоконазол, - кларитромицин, - эритромицин, - флуконазол и др. Ингибиторы СУРЗА: - нелфинавир, - индинавир, - вориконазол, - кетоконазол, - кларитромицин, - саквинавир, - дарунавир, - ритонавир, - ифавиренз и др.	СИОЗС, СИОЗСН, Ингибиторы P-gp: - ритонавир - кетоконазол - кларитромицин - эритромицин - флуконазол и др. Ингибиторы СУРЗА: - нелфинавир, - индинавир, - вориконазол, - кетоконазол, - кларитромицин, - саквинавир, - дарунавир - ритонавир, - ифавиренз и др.	СИОЗСН, Ингибиторы P-gp: - хинидин - дронедазон - ритонавир - кетоконазол - кларитромицин - эритромицин - флуконазол и др. Ингибиторы СУРЗА: - нелфинавир, - индинавир, - вориконазол, - кетоконазол, - кларитромицин, - саквинавир, - дарунавир, - ритонавир, - ифавиренз и др.
Продукты питания, пищевые и лек. растения, которые потенциально могут увеличивать риск кровотечения	Продукты-ингибиторы P-gp: - зеленый чай, - розмарина экстракт, - апельсиновый сок, - черный перец, - экстракты мяты, абрикоса, клубники, апельсина. Продукты, обладающие антикоагулянтными/антиагрегантными эффектами: - хрен обыкновенный, - гинкго билоба, - имбирь, - малина, - чеснок, - пиретрум девичий, - гинкго билоба, - имбирь, - малина, - чеснок, - пиретрум девичий.	Продукты-ингибиторы P-gp: - зеленый чай, - розмарина экстракт, - апельсиновый сок, - черный перец, - экстракты мяты, абрикоса, клубники, апельсина. Продукты, обладающие антикоагулянтными/антиагрегантными эффектами: - хрен обыкновенный, - гинкго билоба, - имбирь, - малина, - чеснок, - пиретрум девичий. Продукты-ингибиторы СУРЗА4: - куркумин, - грейпфрутовый сок, - мята перечная, - эвкалипт.	Продукты-ингибиторы P-gp: - зеленый чай, - розмарина экстракт, - апельсиновый сок, - черный перец, - экстракты мяты, абрикоса, клубники, апельсина. Продукты, обладающие антикоагулянтными/антиагрегантными эффектами: - хрен обыкновенный, - гинкго билоба, - имбирь, - малина, - чеснок, - пиретрум девичий. Продукты-ингибиторы СУРЗА4: - куркумин, - грейпфрутовый сок, - мята перечная, - эвкалипт.	Продукты-ингибиторы P-gp: - зеленый чай, - розмарина экстракт, - апельсиновый сок, - черный перец, - экстракты мяты, абрикоса, клубники, апельсина. Продукты, обладающие антикоагулянтными/антиагрегантными эффектами: - хрен обыкновенный, - гинкго билоба, - имбирь, - малина, - чеснок, - пиретрум девичий. Продукты-ингибиторы СУРЗА4: - куркумин, - грейпфрутовый сок, - мята перечная, - эвкалипт.

*Примечание:* P-*gp* — P-гликопротеин, СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, СИОЗСН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

Механизмы взаимодействия ПОАК с пищей аналогичны тем, что отмечаются при межлекарственном взаимодействии и связаны с угнетением P-*gp*, ферментов семейства цитохрома P450 печени, а также с потенциальным фармакодинамическим взаимодействием [8].

## 12.5. Общие подходы к консультированию пациентов, принимающих прямые оральные антикоагулянты

Важные межлекарственные взаимодействия также представлены в таблицах ниже.

Таблица 33

### Лекарственные взаимодействия с прямыми оральными антикоагулянтами

Свойство	Дабигатрана этексилат	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан
Увеличивает концентрацию ПОАК в крови	Сильные ингибиторы P- <i>gp</i> : кетоконазол, циклоспорин, такропимус, ритонавир, дронедарон. Осторожно с амиодароном, верапамиллом, кларитромицином, хинидином, тикагрепором.	Сильные ингибиторы CYP3A4 и P- <i>gp</i> : кетоконазол, ритонавир, дронедарон. Осторожно с циклоспоринном, такропимусом.	Сильные ингибиторы CYP3A4 и P- <i>gp</i> : кетоконазол, ритонавир, дронедарон.	Сильные ингибиторы CYP3A4 и P- <i>gp</i> : кетоконазол, циклоспорин, дронедарон. Осторожно с ритонавиром.
Уменьшает концентрацию ПОАК в крови	Сильные индукторы P- <i>gp</i> : рифампицин, зверобой, карбамазепин, фенитоин, барбитураты, дексаметазон.	Сильные индукторы CYP3A4 и P- <i>gp</i> : рифампицин, зверобой, карбамазепин, фенитоин, барбитураты.	Сильные индукторы CYP3A4 и P- <i>gp</i> : рифампицин, зверобой, карбамазепин, фенитоин, барбитураты.	Сильные индукторы P- <i>gp</i> : рифампицин, зверобой, карбамазепин, фенитоин, барбитураты, дексаметазон.

\*P-*gp* — P-гликопротеин

Таблица 34

### Межлекарственное взаимодействие с прямыми оральными антикоагулянтами

Прямой оральный антикоагулянт	Лекарственные средства, повышающие концентрацию ПОАК в сыворотке крови	Лекарственные средства, снижающие концентрацию ПОАК в сыворотке крови
Апиксабан	Оланзапин, тамоксифен, иринотекан, доцетаксел, винкристин, мефлохин, артемизинин, люмефантрин, такролимус, циклоспорин, хлорфенамин, терфенадин, астемизол, клопидогрел, нифедипин, амлодипин, фелодипин, верапамил, индинавир, нельфинавир	Рифампицин

Прямой оральный антикоагулянт	Лекарственные средства, повышающие концентрацию ПОАК в сыворотке крови	Лекарственные средства, снижающие концентрацию ПОАК в сыворотке крови
Дабигатрана этексилат	Кетоконазол	Рифампицин
Рибароксабан	НД	Рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал
Эдоксабан	Амиодарон, кетоконазол, хинидин, эритромицин, циклоспорин	НД

\*НД — нет данных

Поскольку ПОАК обладают предсказуемым антикоагулянтным эффектом и вводятся в фиксированной дозе, они не требуют рутинного лабораторного мониторинга. Однако могут возникнуть обстоятельства, в которых измерение активности ПОАК было бы полезно, например, у кровоточащих пациентов или тех, кто нуждается в экстренной операции, у пациентов с рецидивирующим венозным тромбозом на фоне лечения или если есть опасения относительно приверженности пациента к антитромботической терапии. В таблице 35 показано, как каждый ПОАК влияет на обычные тесты гемостаза и какие тесты следует проводить для количественной оценки концентрации ЛС. Чтобы обеспечить возможность интерпретации результатов коагуляционного статуса, каждая лаборатория должна знать чувствительность своих реагентов к различным ПОАК.

Таблица 35

**Влияние прямых пероральных антикоагулянтов на показатели гемостаза и количественное определение концентрации препарата**

ПОАК	Качественная оценка	ПВ	АЧТВ	ТВ
Дабигатрана этексилат	Определение ТВ (ПИТ), ВСЭ, хромогенный анти-IIa	Переменная в зависимости от реагента	Если нормальная, исключить супрa-терапевтическую концентрацию	Если нормальная, исключить клинически значимую концентрацию
Ривароксабан	Концентрация анти-Ха (калиброванная для ривароксабана)	Если нормальная, исключить супрa-терапевтическую концентрацию, может использоваться для грубой оценки	Менее чувствителен, чем ПТВ	Нечувствительна
Апиксабан	Концентрация анти-Ха (калиброванная для апиксабана)	Нечувствителен, может иметь нормальное ПТВ несмотря на терапевтическую концентрацию	Нечувствителен, может иметь нормальное АЧТВ несмотря на терапевтическую концентрацию	Нечувствительна
Эдоксабан	Концентрация анти-Ха (калиброванная для эдоксабана)	Если нормальная, исключить клинически значимую концентрацию	Если нормальная, исключить клинически значимую концентрацию	Нечувствительна

\*АЧТВ — активированное частичное тромбoplastиновое время, ПИТ — прямой ингибитор тромбина, ВСЭ — время свертывания экарина, ПОАК — пероральный антикоагулянт, ПТВ — протромбиновое время, ТВ — тромбиновое время

*Если пациент принимает ПОАК:*

— установите время приема последней дозы ЛС; если прием ЛС внутрь был в течение последних 2 часов, рассмотрите возможность приема перорального активированного угля;

— необходимо срочно оценить функцию почек, что позволяет оценить оставшуюся продолжительность воздействия ЛС;

— если пациент принимает дабигатрана этексилат, нормальные показатели тромбинового времени исключают клинически значимую концентрацию дабигатрана; если тромбиновое время увеличено, то может присутствовать эффект дабигатрана;

— нормальный коагуляционный статус исключает супратерапевтические концентрации ривароксабана и эдоксабана, но не может исключить клинически значимые концентрации ЛС;

— коагуляционный статус может быть нормальным у пациентов, принимающих апиксабан;

— рассмотрите возможность внутривенного введения транексамовой кислоты и обратитесь за консультацией к гематологу относительно введения концентрата тромбинового комплекса или идаруцизумаба, если пациент принимал дабигатрана этексилат.

*Важные пункты консультирования пациентов, принимающих ПОАК:*

1. Объясните пациентам причину приема ПОАК.
2. Посоветуйте пациентам, принимающим ПОАК, носить с собой в сумочке/кошельке карточку с перечнем лекарств. См. <http://www.afib4ward.com/resources>, например.
3. Объясните, что дабигатрана этексилат может вызвать расстройство желудочно-кишечного тракта и что, если это происходит, пациенты могут принимать ЛС с пищей для минимизации НР.
4. Для пациентов с предшествующим анамнезом приема варфарина объясните, что ПОАК может повлиять на анализ крови МНО, но он не используется для контроля уровня АСК.
5. Объясните важность приверженности терапии и то, что для пациентов с клапанной ФП резкая отмена приема ПОАК может увеличить риск ИИ.
6. Опишите общие места и признаки кровотечения и что делать, если они возникают. Общие места кровотечения включают десны, мочевыводящие пути и нос. Объясните пациентам, что они должны быть в курсе любых изменений цвета стула и немедленно сообщить о темном, смолистом стуле поставщику медицинских услуг. Пациентам также следует сообщать о любых неконтролируемых кровотечениях лечащему врачу.
7. Советуйте пациентам избегать употребления алкоголя и занятий спортом, которые могут привести к падению или травме.
8. Объясните пациентам важность информирования всех поставщиков медицинских услуг (например, врачей, стоматологов) о том, что ПОАК принимается и что врач, назначающий ПОАК, должен быть проинформирован

обо всех сценариях, в которых может потребоваться проведение антикоагулянтной терапии (стоматологическая работа, хирургия и другие инвазивные процедуры).

9. Объясните, что дабигатрана этексилат и апиксабан должны приниматься в одно и то же время каждый день и что, если доза пропущена, и это в течение 6 часов после того, как доза должна была быть принята, это нормально, чтобы принять дозу. В противном случае дозу ПОАК следует пропустить. Дозу ПОАК не следует удваивать.
10. Объясните, что ривароксабан 20 мг, 15 мг или 10 мг один раз в день и эдоксабан следует принимать в одно и то же время каждый день, и что если доза пропущена, ее можно принимать в тот же день, как только она запомнится; в противном случае пациент может возобновить прием ПОАК на следующий день. Дозу ПОАК не следует удваивать. Если пациент принимает ривароксабан по 15 мг два раза в день для лечения ВТЭ, пациент должен немедленно принять вторую дозу и может принять 30 мг (обе дозы по 15 мг) в одно время, а затем возобновить двухразовое введение на следующий день.
11. Обсудите возможные межлекарственные взаимодействия. Объясните, что пациенты должны связаться со своим лечащим врачом, назначающим ПОАК, прежде чем принимать какие-либо безрецептурные ЛС (включая растительные добавки) или если другой медицинский работник назначит им новое лекарство. Избегайте приема НПВС, включая АСК и дабигатрана этексилат, если это не обсуждается с лечащим врачом.
12. Обсудите необходимость периодического контроля анализов крови на функцию почек.
13. Женщины детородного возраста должны немедленно уведомить об этом своего лечащего врача, если они забеременеют.
14. Дабигатрана этексилат не может быть помещен в коробку из-под других таблеток или таблетницу, препарат должен храниться в оригинальном контейнере. Посоветуйте пациенту датировать этикетку флакона дабигатрана этексилата при вскрытии и выбросить все неиспользованные капсулы через 4 месяца.
15. Консультируйте пациентов по поводу признаков ИИ или симптомов ВТЭ.
16. Задokumentируйте, что сеанс обучения пациента состоялся.

*Современные варианты комбинации антиагрегантов и ПОАК у пациентов с ОКС или перенесших ЧКВ:*

Добавление антитромбоцитарной терапии к ПОАК: АСК увеличивает риск кровотечения до трех раз. Поэтому комбинированное применение тройной терапии—антитромбоцитарных препаратов, таких как ингибиторы P2Y<sub>12</sub> (клопидогрел, тикагрелор и клопидогрел), АСК — должно проводиться с осторожностью. Наиболее распространенной причиной тройной терапии является профилактика смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ или ИИ у пациента с неклапанной ФП, который подвергается ЧКВ/установке стента.

## Список литературы

1. Манешина О. А., Белоусов Ю. Б. Полипрагмазия и лекарственные взаимодействия у пожилых пациентов. Качественная клиническая практика. 2008; 3:90-93.
2. Избранные лекции по клинической фармакологии / Под ред. Ю. Б. Белоусова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2016. — 584 с.
3. Белоусов Ю. Б., Гуревич К. Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. — М.: Литтера, 2005. — 288 с.
4. Клиническая фармакология: нац. рук. / Под ред. Белоусова Ю. Б., Кукеса В. Г., Лепехина В. К., Петрова В. И. — М.: GEOTAR-Медиа. — 2009. — 976 с.
5. Зырянов С. К., Переверзев А. П. Эффективность и безопасность применения новых пероральных антикоагулянтов для профилактики инсульта и системных эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий. Российский кардиологический журнал. 2017; 6(146):158–163. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-158-163>.
6. Forbes H. L., Polasek T. M. Potential drug-drug interactions with direct oral anticoagulants in elderly hospitalized patients. Ther Adv Drug Saf. 2017;8(10):319-328. DOI: 10.1177/2042098617719815
7. Vazquez S. R. Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: a focus on clinically relevant drug interactions. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018; 2018(1):339-347. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.339.
8. Переверзев А. П., Остроумова О. Д., Ткачева О. Н., Котовская Ю. В. Осложнения фармакотерапии новыми оральными антикоагулянтами, вызванные межлекарственным взаимодействием: акцент на желудочно-кишечные кровотечения. Безопасность и риск фармакотерапии. 2019; 7(2):65–71. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-65-71>.
9. Чувев Н. НОАК (новые оральные антикоагулянты). URL: <https://medach.pro/post/1287> (Дата обращения: 11.10.2021).
10. Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>. (Дата обращения: 11.10.2021).
11. Walenga J. M., Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. Int J Clin Pract. 2010; 64(7):956–67. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02286.x.
12. Hartter S., Sennewald R., Nehmiz G., Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa((R))) 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.
13. Delavenne X., Ollier E., Basset T. et al. A semi-mechanistic absorption model to evaluate drug—drug interaction with dabigatran: application with clarithromycin. Br J. Clin Pharmacol. 2013; 76:107–13. DOI: 10.1111/bcp.12055.
14. Stollberger C., Finsterer J. Relevance of P-glycoprotein in stroke prevention with dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. Herz. 2015;40:S140–5. DOI: 10.1007/s00059-014-4188-9.
15. Vranckx P., Valgimigli M., Heidbuchel H. The Significance of Drug-Drug and Drug-Food Interactions of Oral Anticoagulation. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2018; 7(1):55-61. DOI: 10.15420/aer.2017.50.1.
16. Antonijevic N. M., Zivkovic I. D., Jovanovic L. M. et al. Dabigatran — Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions Curr Drug Metab. 2017; 18(7):622-635. DOI: 10.2174/1389200218666170427113504.
17. Minno A. D., Frigerio B., Spadarella G. et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. Blood Reviews. 2017; 31:193–203. <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2017.02.001>.
18. Kubitza D., Roth A., Becka M. et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. Br J. Clin Pharmacol. 2013; 76(1):89–98. DOI: 10.1111/bcp.12054.
19. Gnoth M. J., Buetehorn U., Muenster U. et al. In vitro and in vivo Pglycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. J. Pharmacol Exp Ther. 2011; 338(1):372–80. DOI: 10.1124/jpet.111.180240.

20. Rathbun R. C., Liedtke M. D. Antiretroviral drug interactions: overview of interactions involving new and investigational agents and the role of therapeutic drug monitoring for management. *Pharmaceutics*. 2011; 3(4):745–81. DOI: 10.3390/pharmaceutics3040745.

21. Sychev D., Mirzaev K., Cherniaeva M. et al. Drug-drug interaction of rivaroxaban and calcium channel blockers in patients aged 80 years and older with nonvalvular atrial fibrillation. *Drug Metab Pers Ther*. 2020; 35(3):/j/dmdi.2020.35.issue-3/dmpt-2020-0127/dmpt-2020-0127.xml. DOI:10.1515/dmpt-2020-0127.

22. Bartlett J. W., Renner E., Mouland E., et al. Clinical Safety Outcomes in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation on Rivaroxaban and Diltiazem. *Ann Pharmacother*. 2019; 53(1):21–27. DOI: 10.1177/1060028018795140.

23. Pham P., Schmidt S., Lesko L., et al. Association of Oral Anticoagulants and Verapamil or Diltiazem With Adverse Bleeding Events in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Normal Kidney Function. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(4):e203593. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3593

24. Eikelboom J. W., Bosch J. J., Connolly S. J., et al. Major Bleeding in Patients With Coronary or Peripheral Artery Disease Treated With Rivaroxaban Plus Aspirin. *J. Am Coll Cardiol*. 2019; 74(12):1519–1528. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.065.

25. Cammisotto V., Carnevale R., Nocella C., et al. Nox2-mediated platelet activation by glycoprotein (GP) VI: Effect of rivaroxaban alone and in combination with aspirin // *Biochem Pharmacol*. 2019 May; 163:111–118. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.02.016.

26. Byon W., Garonzik S., Boyd R. A., Frost C. E. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet*. 2019; 58(10):1265–1279. DOI: 10.1007/s40262-019-00775-z.

27. Lippi G., Favaloro E. J., Mattiuzzi C. Combined administration of antibiotics and direct oral anticoagulants: a renewed indication for laboratory monitoring? *Semin Thromb Hemost*. 2014; 40(7):756–65. DOI: 10.1055/s-0034-1381233.

28. Frost C. E., 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):838–846. DOI: 10.1111/bcp.12541.

29. Bristol-Myers Squibb Company Pl. Eliquis (apixaban) prescribing information. 2018. [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_eliquis.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_eliquis.pdf). Accessed 14 Jun 2018.

30. Bristol-Myers Squibb, Pfizer EEIG. EU summary of product characteristics: Eliquis (apixaban tablets). 2018. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf). Accessed 8 Apr 2019.

31. Bashir B., Stickle D. F., Chervoneva I., Kraft W. K. Drug-Drug Interaction Study of Apixaban with Cyclosporine and Tacrolimus in Healthy Volunteers. *Clin Transl Sci*. 2018; 11(6):590–596. DOI: 10.1111/cts.12580.

32. Frost C., Yu Z., Wastall P. et al. Tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of apixaban, aspirin, and clopidogrel following coadministration in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014; 3(Suppl. 1):29–30.

33. AbuTariff M., Bui A., Pursley J. et al. Lack of pharmacokinetic interaction between apixaban and prasugrel in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014; 3(Suppl. 1):30–31.

34. Corsini A., Ferri N., Proietti M., Boriani G. Edoxaban and the Issue of Drug-Drug Interactions: From Pharmacology to Clinical Practice. *Drugs*. 2020; 80(11):1065–1083. DOI: 10.1007/s40265-020-01328-6.

35. Bounameaux H., Camm A. J. Edoxaban: an update on the new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs* 2014; 74(11):1209–31. DOI: 10.1007/s40265-014-0261-1.

36. 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.

37. Mendell J., Noveck R. J., Shi M. A randomized trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, following a switch from warfarin. *Br J. Clin Pharmacol* 2013; 75(4):966–78. DOI: 10.1007/s40256-013-0029-0.



---

38. *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.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

---

Крупные РКИ 3-й фазы показали, что ПОАК, по крайней мере, так же безопасны и эффективны, как и АВК, в профилактике ИИ при неклапанной ФП. Реальные данные позволили нам определить эффективность и безопасность этих препаратов в повседневной клинической практике, вне рамок РКИ, и до сих пор демонстрируют сходные результаты со снижением частоты крупных кровотечений, включая внутричерепное кровоизлияние, и увеличением или аналогичной частотой желудочно-кишечных кровотечений.

Несмотря на то, что ПОАК стоят дороже, чем АВК (варфарин, который является относительно недорогим), ПОАК не требуют расходов на рутинный лабораторный лабораторного мониторинга. Вопрос в том, стоят ли эти новые ЛС таких затрат. Экономическая эффективность ПОАК по сравнению со стандартной антикоагулянтной терапией АВК (варфарин) была оценена в многочисленных исследованиях. Эти экономические оценки используют марковское моделирование для моделирования клинических исходов на основе ввода ряда переменных. Однако следует подчеркнуть, что последовательный посыл этих экономических анализов заключается в превосходстве ПОАК в профилактике ИИ. Улучшение ценообразования только увеличит экономические преимущества ПОАК.

Новые разрабатываемые в настоящее время молекулы ПОАК, в частности бетриксабан, пероральный ингибитор фактора Ха, показал многообещающие результаты в расширенной профилактике ВТЭ и профилактике ИИ у пациентов, госпитализированных с острым заболеванием. Благодаря своему отчетливому фармакокинетическому профилю с минимальным почечным клиренсом и длительным периодом полувыведения он может преодолеть некоторые ограничения других ПОАК в клинической практике. Наличие андексанета альфа и цирапарантага позволит удовлетворить неудовлетворенную потребность в реверсивных ЛС (антидотах) при лечении крупных и опасных для жизни кровотечений, связанных с терапией ПОАК.

ПОАК имеют много преимуществ перед препаратами АВК, включая быстрое начало и смещение антикоагулянтного эффекта, фиксированную дозировку, меньшее количество межлекарственных и диетических взаимодействий и отсутствие необходимости мониторинга; это делает привлекательными варианты антикоагулянтной терапии. Поскольку существует несколько доступных ЛС, важно, чтобы клиницисты были знакомы с профилями эффективности и безопасности ПОАК, основанными как на испытаниях, так и на реальных данных, чтобы консультировать и адаптировать лечение к индивидуальному пациенту (персоне), что важно с позиции бурно развивающейся в мире и РФ персонализированной медицины и клинической фармакогенетики.

---

Перспективным направлением является разработка фармакогенетических панелей, позволяющих оценить и спрогнозировать эффективность и безопасность применения ПОАК у конкретного пациента, что представляется особенно важным при политерапии с ЛС-индукторами и ЛС-ингибиторами ферментов, участвующих в метаболизме ПОАК, и белков-переносчиков ЛС.

Для заметок

Для заметок

Для заметок

# ФАРМАКОГЕНЕТИКА ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Под редакцией Н. А. Шнайдер, М. М. Петровой,  
Р. Ф. Насыровой

*Руководитель  
редакционно-издательского отдела*  
Илья Проворов

*Верстка, оформление*  
Татьяна Букина

*Корректор*  
Юлия Чистякова

Подписано в печать 16.03.2022. Формат 70×100<sup>1/16</sup>  
Печать офсетная. Гарнитура «Newton». Объем 13 п. л.  
Тираж 500 экз. Заказ

ООО «Издательство ДЕАН»  
191119, Санкт-Петербург, ул. Константина Заслонова, 17.  
Тел. (812) 712-27-40

*Редакционно-издательский отдел:*  
Тел. (812) 575-59-01  
E-mail: izdat@deanbook.ru

*Отдел продаж:*  
Тел./факс (812) 764-52-85  
E-mail: zakaz@deanbook.ru

**www.deanbook.ru**

Отпечатано в Санкт-Петербургском филиале  
ФГУП «Издательство «Наука»  
199034, Санкт-Петербург, В. О., 9-я линия, дом 12