

# Новые оральные антикоагулянты как эффективная и безопасная профилактика кардиоэмболического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

Е.А. Захарьян, В.И. Садовой, С.Р. Зекрияева, О.В. Солдатова

## New oral anticoagulants as effective and safe prevention of cardioembolic stroke in atrial fibrillation patients

E.A. Zaharyan, V.I. Sadovoy, S.R. Zekriyaeva, O.V. Soldatova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, новые оральные антикоагулянты, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, идаруцизумаб, андексанет альфа, кардиоэмболический инсульт, геморрагические осложнения, антидот

### Резюме

#### Новые оральные антикоагулянты как эффективная и безопасная профилактика кардиоэмболического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

Е.А. Захарьян, В.И. Садовой, С.Р. Зекрияева, О.В. Солдатова

В данной статье рассматриваются способы профилактики кардиоэмболического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий и особенности применения антикоагулянтной терапии. Новые оральные антикоагулянты (НОАК) значительно расширили возможности антитромботической терапии, в сравнении с антагонистами витамина К (АВК).

Повышение безопасности применения НОАК стало необходимым в связи с их широким использованием в клинической практике. Появление специфических антидотов стало новой ступенью в обеспечении безопасности применения антикоагулянтной терапии, так как антагонисты НОАК позволяют быстро нейтрализовать их эффект в случае развития жизнеугрожающих кровотечений или необходимости экстренного хирургического вмешательства. Мировой клинический опыт

**Захарьян Елена Аркадьевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация [logrep@yandex.ru](mailto:logrep@yandex.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского.

**Садовой Валерий Иванович** – кандидат медицинских наук, заведующий Структурным подразделением Кардиологической диспансер ГБУЗ РК «РКБ им Н.А. Семашко». Контактная информация [visadovoy@mail.ru](mailto:visadovoy@mail.ru), 295026, Республика Крым, г. Симферополь, ул. Гагарина, 15, СП Кардиологический диспансер.

**Зекрияева Сабина Руслановна** – студентка 6 курса Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация [sabina99tt@yandex.ru](mailto:sabina99tt@yandex.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского.

**Солдатова Ольга Валериевна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация [olgasolda@mail.ru](mailto:olgasolda@mail.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского.

подтвердил эффективность и безопасность использования НОАК при условии правильного дозирования и соблюдения рекомендаций. Кроме того, НОАК стали более простыми в применении: не требуют контроля международного нормализованного соотношения (МНО), обладают минимальным взаимодействием с другими лекарственными препаратами и отсутствием взаимодействия с пищевыми продуктами. Благодаря этому, увеличивается число пациентов, получающих необходимую антикоагулянтную терапию, а также, благодаря простоте применения, повышается приверженность пациентов к лечению. Уникальные особенности НОАК позволяют надеяться на расширение показаний к их применению в ближайшем будущем.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, новые оральные антикоагулянты, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, идаруцизумаб, андексанет альфа, кардиоэмболический инсульт, геморрагические осложнения, антидот.

## Abstract

### New oral anticoagulants as effective and safe prevention of cardioembolic stroke in atrial fibrillation patients

*E.A. Zaharyan, V.I. Sadovoy, S.R. Zekriyeva, O.V. Soldatova*

This article discusses methods of preventing cardioembolic stroke in patients with atrial fibrillation and features of anticoagulation therapy. New oral anticoagulants have greatly expanded the potential for antithrombotic therapy, compared to vitamin K antagonists.

Improved safety of new oral anticoagulants has become necessary due to their extensive use in clinical practice. The emergence of specific antidotes has become a new step in ensuring the safety of anticoagulant therapy, as new oral anticoagulants antagonists quickly neutralize their effect in the event of life-threatening bleeding or the need for emergency surgery. Global clinical experience has confirmed the effectiveness and safety of new oral anticoagulants use, provided that the correct dosage and recommendations are followed. In addition, new oral anticoagulants have become easier to use: do not require control of the international normalized ratio (INR), have minimal interaction with other drugs and lack of interaction with food. As a result, the number of patients receiving the necessary anticoagulant therapy increases. The unique features of the new oral anticoagulants make it possible to hope to expand the indications for their application in the near future.

Keywords: atrial fibrillation, new oral anticoagulants, Dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban, idarucizumab, Andexanet alpha, cardioembolic stroke, hemorrhagic complications, antidote.

**Ф**ибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающееся нарушение ритма сердца, которое приводит к инвалидизации и смертности пациентов. Распространенность ФП среди населения увеличивается с каждым годом и составляет в данный момент около 1-2% [5].

У пациентов с ФП значительно повышен риск развития кардиоэмболического инсульта, который является жизнеугрожающим осложнением данной патологии [4]. В связи с этим возникает необходимость длительного применения антикоагулянтной терапии для профилактики тромбообразования в левом предсердии, которое впоследствии может привести к развитию инсульта [11].

В течение 50 лет основными препаратами для предотвращения кардиоэмболического инсульта на фоне ФП были антагонисты витамина К (АВК) (варфарин) и ацетилсалициловая кислота (АСК). Трудности использования варфарина заключаются в постоянной необходимости контроля МНО и поддержании его значений в пределах 2.0-3.0 [11], наличии узкого терапевтического окна и медленном наступлении и окончании эффекта. Кроме того, существуют особенности взаимодействия с некоторыми лекарственными препаратами (антибиотики,

гиполипидемические препараты, оральные контрацептивы, витамины К и С и т.д.) и пищевыми продуктами, также играют роль генетические особенности пациентов. Сложность подбора дозы варфарина состоит в развитии геморрагических осложнений при превышении, а также инсульта – при недостаточной его дозировке [2]. Все вышеперечисленные особенности варфарина позволяют применять его только у половины пациентов, нуждающихся в антикоагулянтной терапии, и лишь у половины из них МНО находится в пределах необходимых значений.

В связи с множественными сложностями и особенностями использования варфарина, возникла необходимость поиска более эффективных, безопасных и простых в назначении и контроле препаратов.

Новые пероральные антикоагулянты (НОАК) стали огромным прорывом в профилактике инсультов у больных с фибрилляцией предсердий. К НОАК относятся: прямой ингибитор тромбина – дабигатрана этексилат, прямые ингибиторы Ха-фактора – ривароксабан, апиксабан и эдоксабан. Преимущество НОАК перед варфарином заключается в стабильном и предсказуемом эффекте, в минимальном взаимодействии с большинством лекарственных препара-

ратов, отсутствии необходимости лабораторного контроля, отсутствии взаимодействия с пищевыми продуктами, сравнительно быстром начале и окончании действия.

Ривароксабан – актуальный на сегодняшний день НОАК, механизм действия которого заключается в прямом ингибировании Ха фактора. Показаниями к назначению является профилактика инсульта и системной эмболии у лиц с ФП, а также лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика их рецидивов. Обладает 80-100% биодоступностью при приеме дозы 10 мг и 66% при приеме 20 мг. Максимальная концентрация достигается через 2-4 часа после употребления препарата. Практически не взаимодействует с лекарственными препаратами других групп. Ривароксабан имеет достаточно широкое терапевтическое окно с большим промежутком доз между антикоагулянтным действием и развитием геморрагических осложнений [7].

ROCKET AF – крупное исследование, в котором оценивалась эффективность предотвращения инсультов и системных эмболий ривароксабаном в сравнении с варфарином у пациентов с ФП. В исследовании участвовало 7131 пациентов, принимающих ривароксабан (20 мг 1 раз в день) и 7133 – варфарин (МНО 2.0-3.0). В результате эксперимента, инсульт или системная эмболия развилась у 1,7% пациентов, принимающих ривароксабан, и у 2,2% пациентов, принимающих варфарин, крупные или клинически значимые некрупные геморрагические осложнения наблюдались у 14,5% пациентов, принимающих варфарин, и у 14,9% пациентов, принимающих ривароксабан (из них внутричерепные – 1,2% и 0,8%, соответственно).

XANTUS – это первое международное проспективное неинтервенционное исследование, которое проводилось с целью изучения применения препарата ривароксабан у пациентов с неклапанной ФП и риском развития тромбоэмболических осложнений. Решения о дозировке лекарственного препарата и длительности терапии принимал лечащий врач. За пациентами наблюдали на протяжении 1 года. За пациентами, преждевременно прекратившими прием препарата, наблюдение длилось 30 дней после последнего приема ривароксабана. В результате проведенного исследования были получены следующие данные: частота развития больших кровотечений составила 2,1 случая на 100 пациенто-лет, частота инсульта – 0,7 случая на 100 пациенто-лет, частота тромбообразования – 0,1 случай на 100 пациенто-лет и 1,9 случаев на 100 пациенто-лет смертельных исходов [7]. 80% пациентов были привержены к лечению в течение года, а 75% пациентов были удовлетворены результатами лечения. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о низкой частоте развития геморрагических осложнений и кардиоэмболического инсульта на фоне приема ривароксабана. Данные, полученные в исследовании XANTUS, согласуются и дополняют

данные полученные в исследовании ROCKET AF, что подтверждает эффективность этого препарата [13].

Таким образом, в результате клинических исследований было доказано, что ривароксабан является приемлемой заменой варфарину, так как он эффективнее предупреждает риск кардиоэмболического инсульта у пациентов с ФП, обладает меньшей частотой внутричерепных кровотечений и является более простым в приеме, так как не требует контроля МНО и не обладает существенным взаимодействием с другими препаратами [13].

Апиксабан является прямым ингибитором FXa, обратимо и селективно блокирующим активный центр фермента. Показаниями к применению препарата являются: профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП, лечение и профилактика ТГВ и ТЭЛА. В дозировке до 10 мг биодоступность составляет 50%. Максимальная концентрация в крови достигается через 3-4 часа после приема [10].

ARISTOTLE – исследование, в котором исследовалась эффективность и безопасность приема апиксабана и варфарина [9]. В ходе клинического исследования было установлено снижение частоты инсультов и системных тромбоэмболий на 21%, смертности – на 11%, геморрагических инсультов – на 49% и больших кровотечений на 31% при приеме апиксабана.

Огромное клиническое значение имеет более эффективное и безопасное применение апиксабана у пациентов со снижением функции почек и сопутствующей ИБС. Эффективность апиксабана в профилактике инсульта выше, чем варфарина, вне зависимости от функции почек. У лиц с клиренсом креатинина <50 мл/мин превосходство апиксабана по уменьшению частоты кровотечений проявляется в большей мере. Во время проведения исследования функция почек уменьшилась примерно равнозначно как у пациентов принимающих варфарин, так и у принимающих апиксабан, но при этом свойства апиксабана не изменились [10]. По информации российского регистра пациентов с ФП РЕКВАЗА, процент хронической болезни почек (ХБП) среди российских пациентов с ФП составил 47% [1], что подчеркивает высокую значимость данного механизма действия апиксабана.

Датское национальное когортное исследование проводилось с целью сравнения эффективности и безопасности варфарина, апиксабана, дабигатрана и ривароксабана у лиц с ФП. В исследовании приняли участие 61 678 пациентов (57% – получали варфарин, 21% – дабигатран, 12% – ривароксабан, 10% – апиксабан). Частота геморрагических осложнений в сравнении с варфарином была меньше в группе апиксабана (отношение шансов (ОШ) 0,63, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,53-0,76) и дабигатрана (ОШ 0,61, ДИ 0,51 – 0,74). Смертность оказалась ниже в группе апиксабана (спустя год ОШ 0,65, 95% ДИ 0,56 – 0,75) и дабигатрана (ОШ 0,63, 0,48 – 0,82) [12].

В настоящий день аликсабан является единственным препаратом, который по результатам рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) III фазы снижает частоту инсультов и больших геморагических осложнений одновременно.

Эдоксабан – прямой ингибитор Ха-фактора. Абсолютная биодоступность составляет 62%. Максимальная концентрация в крови достигается через 1-2 часа. Период полувыведения составляет 10-14 часов. Применяется с целью уменьшения риска инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП, а так же для лечения и профилактики ТГВ и ТЭЛА [1].

Исследование ENGAGE AF-TIMI 48 было проведено с целью сравнения эффективности двух разных доз эдоксабана с эффективностью варфарина у больных с ФП. В результате II фазы исследования, в которой принимали участие 1146 с ФП, было доказано, что применение эдоксабана 30 мг или 60 мг 1 раз в сутки безопаснее, чем его двукратный прием. III фаза включала 8292 пациента с острыми венозными тромбозами. Результаты свидетельствуют, что 60 мг эдоксабана 1 раз в сутки значительно снижает частоту геморагических осложнений в сравнении с варфарином [18].

Андексанет альфа – это антидот антагонистов Ха фактора (ривароксабан, эдоксабан и аликсабан). Он является молекулой неактивного модифицированного человеческого рекомбинантного Ха фактора.

ANNEXA-4 – исследование, проводившееся с целью оценки эффективности андексанета, итоги которого были объявлены в 2019 году [6]. В исследовании принимали участие 352 пациента с кровотечениями после приема одного из антагонистов Ха фактора. Через 12 часов после введения андексанета у 82% пациентов удалось добиться остановки кровотечения. 14% составили смертельные исходы и 10% – ишемические события. Данных о применении андексанета у пациентов, требующих экстренного хирургического вмешательства, в данный момент нет.

Дабигатран этексилат является первым НОАК, зарегистрированным в 2011 году в Европе, а затем и в России. Применяется для профилактики инсульта и системных эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий. Механизм действия заключается в прямом ингибировании тромбина. Абсолютная биодоступность составляет около 6,5%. Максимальная концентрация в крови достигается через 0,5-2 ч. Период полувыведения препарата – 10 часов [16].

RE-LY – глобальное исследование III фазы, основной целью которого было доказать, что дабигатран обладает, как минимум, такой же эффективностью в предотвращении инсульта, как варфарин. В исследовании принимали участие 18 113 пациентов. Результаты показали, что дабигатран этексилат в дозировке 150 мг 2 раза в сутки уменьшает риск развития инсульта на 34% в сравнении с варфарином, а в дозировке 110 мг 2 раза в сутки сокращает частоту геморагических осложнений на 20%.

Важным также является факт того, что дабигатран не обладает гепатотоксичностью [17].

RELY-ABLE – крупное исследование, проводившееся с целью получения информации о долгосрочном эффекте лечения пациентов, участвовавших в исследовании RE-LY. Данные, полученные в результате RELY-ABLE, и дальнейшее наблюдение в системе Medicare подтвердили результаты, полученные в исследовании RE-LY, и установили, что у лиц старше 80 лет, а также при нарушении функции почек частота возникновения кровотечений была значимой [17].

В 2017 году было произведено исследование REDUAL PCI, где исследовалась двойная терапия, которая включает дабигатран этексилат и ингибитор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов в качестве предотвращения тромбоза у пациентов с ФП, которые перенесли стентирование коронарных артерий. В результате исследования было установлено, что двойная терапия значительно снижает риск развития геморагических осложнений в сравнении с тройной терапией, включающей АСК + ингибитор P2Y<sub>12</sub> + варфарин [3].

Итак, дабигатран является одним из ведущих НОАК для предотвращения кардиоэмболического инсульта и системных тромбозов у пациентов с ФП. Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки является более эффективным в сравнении с АВК в профилактике инсульта у людей с ФП при более низкой частоте геморагических осложнений.

Довольно часто возникают ситуации, когда пациенту необходима экстренная нейтрализация антикоагулянтного эффекта, например, при переломах, экстренных хирургических вмешательствах, инфекциях, имплантации водителя ритма и т.д. Дабигатран стал первым новым оральным антикоагулянтом у которого есть свой специфический антагонист – идаруцизумаб [15], что значительно расширяет возможности врача в проведении тех или иных процедур у лиц, находящихся на терапии НОАК.

Идаруцизумаб – специфический антагонист дабигатрана, который является фрагментом человеческого моноклонального антитела (Fab). Связывающая способность идаруцизумаба с дабигатраном превосходит связывающую способность дабигатрана к тромбину в 300 раз. Идаруцизумаб не обладает протромботическим действием, так как он не способен связываться с другими факторами свертывания и тромбоцитами [16]. Комплекс «идаруцизумаб-дабигатран» обладает большой скоростью образования и характеризуется высокой стабильностью. Показаниями к применению являются экстренные хирургические вмешательства, жизнеугрожающие и неконтролируемые кровотечения.

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании I фазы участвовали 47 мужчин без сопутствующей патологии. Добровольцы были разделены на 4 группы, в зависимости от принимаемой дозировки (1, 2, 4, 5+2,5 г)

[8]. Все мужчины-добровольцы получали в течение 3 суток дабигатран в дозировке 110 мг 2 раза в день. На 4 сутки им вводили идаруцизумаб в одной из дозировок или плацебо. Наблюдалась быстрая нормализация разведенного тромбинового времени на фоне применения всех доз идаруцизумаба, кроме дозировки 1 г.

RE-VERSE AD – исследование III фазы, которое проводилось с целью оценки эффективности и безопасности идаруцизумаба в ситуации, требующей экстренной нейтрализации антикоагулянтного эффекта [14]. 503 пациента, участвовавших в исследовании, были разделены на 2 группы. В первой группе находились пациенты с жизнеугрожающими кровотечениями, а во второй – требующие экстренного оперативного вмешательства. В обеих группах идаруцизумаб вводили по 2,5 г с промежутком в 15 минут дважды. В первой группе у 67,7% пациентов в течение суток прекратилось кровотечение (среднее время – 2,5 часа). Во второй группе к оперативному лечению приступали, в среднем, через 1,6 часа. Нарушения гемостаза не были выявлены ни у одного пациента второй группы.

Таким образом, НОАК существенно расширили возможности антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. Адекватная терапия существенно снижает вероятность церебральных нарушений у этой категории людей. В результате большого количества исследований подтвердилась эффективность и безопасность их применения в сравнении с АВК. Отсутствие потребности постоянного лабораторного контроля значительно облегчило проведение антикоагулянтной терапии. Минимальное взаимодействие с другими лекарственными препаратами позволяет получать необходимое лечение большему числу пациентов с ФП, а появление специфических антагонистов у НОАК дает возможность экстренно нейтрализовать эффект.

### Литература

1. Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВИЗ.А). Рациональная фармакотерапия в Кардиологии. – 2014. – 10(4): 366-77.24
2. Beyer-Westendorf J., Foerster K., Pannach S. et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. BLOOD. 2014, 124 (6): 955-62.
3. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J. et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med, 2017 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
4. Caterina R.D., Camm A.J. What is 'valvular' atrial fibrillation? A reappraisal. Eur. Heart J. (2014), 35: 3328-35.
5. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation 2014, 129:837-47.
6. Connolly S. J., Crowther M., Ezekowitz J. W., et al. ANNEXA-4 Investigators. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med. 2019 Feb 7.
7. Di Minno M.N., Ambrosino P., Dello Russo A. et al. Prevalence of left atrial thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis of the literature. Thromb Haemost 2016, 115(3):663-77.

8. Glund S., Stangier J., Schmöbl M., et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. Lancet. 2015, 386 (9994):680-690
9. Granger C., Alexander J., McMurray J. et al for the ARISTOTLE Committee and Investigators. Apixaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2011, 365: 981-92.
10. Hijazi Z., Hohnloser S.H., Andersson U., et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol, 2016, 1(4): 451-460. doi: 10.1001/jamacardio.2016.1170.
11. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
12. Larsen T.B., Skjøth F., Nielsen P.B., Kjaeldgaard J.N., Lip G.Y. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ, 2016, 353: i3189.
13. Nessel C., Mahaffey K., Piccini J. et al. Incidence and outcomes of gastrointestinal hemorrhage in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin: results from the ROCKET AF trial. Chest 2012, 142(1):84-92.
14. Pollack C. V., Reilly P. A., van Ryn J., et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. N Engl J Med. 2017, 377 (5):431-441.
15. Release The U.S. Food and Drug Administration today granted accelerated approval to Praxbind (idarucizumab) for use in patients who are taking the anticoagulant Pradaxa (dabigatran) during emergency situations when there is a need to reverse Pradaxa's blood-thinning effects. 2015.
16. Schiele F., van Ryn J., Canada K. et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. Blood. 2014, 121 (18):3554-3562
17. Stuart J., Connolly et al. Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation. Circulation. 2011, 123
18. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. Engl J. Med 2013, 369: 1406 – 1415.