

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ. Сообщение 1

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,  
ГУО «БелМАПО»<sup>2</sup>

---

*В статье представлен обзор современных данных о соотношении эффективности и безопасности варфарина и новых оральных антикоагулянтов (НОАК) у пациентов с венозным тромбозом (ВТЭ). Не вызывает сомнений, что НОАК превосходят варфарин в способности снижать риск тромбэмболических осложнений и вызывать вторичные иатрогенные кровотечения.*

**Ключевые слова:** венозный тромбэмболизм, кровотечение, варфарин, новые оральные антикоагулянты.

Y. L. Zhuravkov, A. A. Koroleva, K. A. Chizh

### USE OF NEW ORAL ANTICOAGULANTS AT VENOUS THROMBOSIS TREATMENT. Report 1

*The article presents an overview of recent data on effectiveness and safety of warfarin and new oral anticoagulants (NOAs) in patients with venous thromboembolism (VTE). Does not invoke doubts that NOAs outweigh warfarin in thromboembolic and secondary iatrogenic bleeding risk reduction.*

**Key words:** venous thromboembolism, bleeding, warfarin, new oral anticoagulants.

---

В настоящее время на рынке появились новые оральные антикоагулянты (НОАК), такие как дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан, призванные заменить варфарин в лечении пациентов с венозной тромбэмболией (ВТЭ). Они обладают быстрым началом действия и могут применяться в фиксированных дозах без обычного контроля коагуляции. В испытаниях III фазы у пациентов с острым ВТЭ, НОАК показали, что они не менее эффективны, чем обычные антикоагулянты (варфарин, гепарины). Ривароксабан и дабигатран уже лицензированы для лечения и профилактики ВТЭ в США, странах Европы и РФ, а апиксабан и эдоксабан находятся на разных этапах лицензирования, в том числе и FDA (Food and Drug Administration). Апиксабан уже разрешен к применению для профилактики ВТЭ при неклапанной фибрилляции в ряде стран Европы. С увеличением количества разрешенных к применению оральных антикоагулянтов у практикующего врача появилась проблема выбора «правильного» антикоагулянта для конкретного пациента. Эта статья как раз и призвана помочь практикующему врачу правильно выбрать подходящий для его пациента препарат.

Частота венозной тромбэмболии (ВТЭ), включающей глубокий флеботромбоз (ТВГ) и легочную эмболию (ТЭЛА), составляет приблизительно 1 на 1000 человек в год, а у пациентов старше 80 лет увеличивается в 5 раз [1, 2]. У трети пациентов ВТЭ проявляется ТЭЛА, у остальных ТВГ [3]. В течение 1 месяца заболевание заканчивается смертью у 6% пациентов с ТВГ и 12% с ТЭЛА [4]. Хотя ВТЭ часто развивается после больших хирургических операций, связанных с иммобилизацией, или у онкобольных, почти 50% пациентов ВТЭ не имеют никаких идентифицируемых факторов риска и относятся к неспровоцированным ВТЭ [5]. Прекращение антикоагулянтной терапии (АКТ) у таких пациентов повышает риск рецидива до 10% в течение 1-ого года и до 30% в течение первых 5 лет [6]. Рецидивный ТВГ увеличивает риск посттромбофлебитического синдрома, который встречается у 20–50% пациентов с ТВГ и характеризуется отеком конечности и дискомфортом; в тяжелых случаях могут развиваться венозные язвы [7]. Хроническая тромбэмболическая легочная артериальная гипертензия встречается у 2–4% пациентов с ТЭЛА и приводит к ухудшению прогноза [8].

Поэтому, ВТЭ – серьезная проблема, связанная со значительными осложнениями течением и летальностью.

Антикоагулянтные средства – краеугольный камень лечения ВТЭ. Цель терапии состоит в том, чтобы предотвратить распространение тромба или эмболию и препятствовать формированию новых тромбов. Обычно АКТ включает 2 последовательных этапа [9]. Она начинается с быстро действующего перентерального антикоагулянта, традиционно это нефракционированный гепарин (НФГ) или низкомолекулярный гепарин (НМГ), который комбинируется с антагонистом витамина К (варфарин). Эта начальная схема применяется как минимум 5 дней и прекращается при достижении международным нормализованным отношением (МНО) целевого уровня. После этого наступает этап продленной АКТ – монотерапия варфарином как минимум 3 месяца. Затем решение остановить или продолжить терапию варфарином зависит от баланса между риском рецидива и риском геморрагических осложнений. У пациентов с ВТЭ с обратимыми факторами риска (послеоперационные пациенты) риск рецидива низкий и 3-месячной терапии варфарином, как правило, достаточно [5]. Напротив, при неустраняемых факторах риска (рак, перманентная фибрилляция предсердий (ФП), неспровоцированный ВТЭ) рекомендуется продленная АКТ, до тех пор, пока риск кровотечений не становится чрезмерным или пока не выявляется и не устраняется фактор риска. В течение длительного времени варфарин оставался единственным вариантом такой терапии. Эффективность варфарина не вызвала сомнений, по данным метаанализа у пациентов с ФП он снижал риск инсульта (на 64%) и даже общую смертность (на 26%) по сравнению с контролем [8]. Однако ряд известных ограничений варфарина (медленное начало действия, узкое «терапевтическое окно», высокая индивидуальная вариабельность ответа на лечение, потребность в регулярном мониторинге достигающейся степени антикоагуляции и коррекции дозы, множественность пищевых и лекарственных взаимодействий) стимулировали создание новых оральных антикоагулянтов (НОАК), которые могут применяться в фиксированных дозах и не требуют контроля МНО. Благодаря быстрому началу действия НОАК могут заменить НМГ и варфарин на всех этапах АКТ ВТЭ.

Четыре НОАК были предложены для терапии ВТЭ: дабигатран (ингибитор тромбина), ривароксабан, апиксабан, и эдоксабан, которые являются ингибиторами фактора Ха. Была досконально изучена и оценена эффективность всех 4 НОАК по сравнению с обычной АКТ при остром ВТЭ, и всех НОАК, кроме эдоксабана, по сравнению с плацебо при продленной АКТ и вторичной профилактике. Дабигатран также был сравнен с вар-

фаринном при продленной терапии ВТЭ. Ривароксабан в настоящее время лицензирован для начального (ВТЭ и немассивная ТЭЛА) и продленного этапов АКТ и для профилактики рецидивов ВТЭ, тогда как дабигатран одобрен для 2 последних показаний (кроме лечения острого ВТЭ). Апиксабан и эдоксабан в настоящее время находятся на лицензировании, причем апиксабан уже разрешен к применению для профилактики ВТЭ при неклапанной фибрилляции в большинстве стран Европы.

#### Сравнение фармакологических свойств НОАК и варфарина

Некоторые фармакологические свойства варфарина и НОАК представлены в таблице 1. Так, видно, что из-за косвенного механизма действия варфарина как начало, так и окончание его действия смещается на несколько дней. Напротив, НОАК замедляют только единственный фактор – или фактор Ха или тромбин – и имеют быстрое начало действия с максимумом эффекта спустя 1–4 часа после перорального приема [10]. С учетом непродолжительного периода полувыведения (приблизительно 12 часов) для НОАК также характерно непродолжительное действие.

Хотя варфарин преимущественно метаболизируется в системе цитохрома P450, 80% его метаболитов выделяются почками. Большинство НОАК выделяются, в основном, через почки и кишечник в неизменном виде (табл. 1). Поэтому НОАК должны с осторожностью использоваться у больных со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин и не должны использоваться у больных с СКФ < 15 мл/мин. Суточная доза варфарина непостоянна у пациентов, отражая различия в всасывании витамина К, множественном лекарственном и пищевом взаимодействии, которое влияет на метаболизм варфарина и его фармакодинамику. Кроме того, у варфарина узкое терапевтическое окно. Все это может привести к рецидивирующему ВТЭ, тогда как передозировка варфарина может вызвать геморрагические осложнения. Следовательно, частый контроль международного нормализованного отношения (МНО) и регулирование дозы необходимы, чтобы гарантировать, что МНО пациента остается в пределах целевого (2–3). Напротив, у НОАК более предсказуемый антикоагулянтный эффект и их можно назначить в фиксированных дозах без контроля коагулограммы, таким образом упрощая терапию ВТЭ. Клинически важных лекарственных взаимодействий у НОАК нет, и нет никаких диетических ограничений, за исключением того, что ривароксабан должен приниматься с едой, чтобы максимально увеличить его всасывание.

Таблица 1. Сравнение фармакологических свойств НОАК и варфарина

	Варфарин	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан
Мишень	VKORC1	Тромбин	Фактор Ха	Фактор Ха	Фактор Ха
Пролекарство	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
Биодоступность (%)	100	7	80	60	62
Дозирование	1 раз/день	2 раза/день	1 раз/день	2 раза/день	1 раз/день
Т макс	4–5 дня	1–3 часа	2–4 часа	1–2 часа	1–2 часа
Период полураспада (час)	40	14–17	7–11	8–14	5–11
Почечный клиренс неизмененного препарата (%)	нет*	80	65	25	50
Выведение с калом (%)	нет	нет	35	75	50
Потребность в контроле	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Метаболизм	Множеств.	P-gp	3A4/P-gp	3A4/P-gp	P-gp

Примечания: Т макс- время до развития максимального эффекта; P-gp- P-гликопротеид; VKORC1- субъединица C1 фрагмента редуказы витамина К; 3A4-3A4 изофермент цитохрома P<sub>450</sub>; \* – 80% выводится в виде метаболитов.

Антидотом для варфарина является витамин К, однако нормализация коагуляции при передозировке варфарина даже внутривенным введением витамина К занимает более 24 часов. Быстрый эффект может быть достигнут введением протромбинового комплекса с 4 факторами свертывания (PPSB или КСФ). Свежезамороженная плазма (СЗП) – альтернатива PPSB, но для достижения эффекта часто требуются большие объемы, что может быть проблематичным для пациентов с ХСН/ОСН. Сказанное в отношении PPSB и СЗП правомерно и для НОАК, хотя клинические данные ограничены [13]. Поскольку одним из требований FDA к НОАК является наличие эффективных антидотов, фирмы-производители НОАК приняли активное участие в их разработке. Так, в настоящее время завершается III фаза исследования разрабатываемого фирмой Boehringer-Ingelheim препарата Idarucicab, представляющего собой фрагмент моноклонального антитела к дабигатрану, на пациентах, которые во время приема дабигатрана перенесли эпизоды кровотечений. Компания Portola завершает клинические испытания препарата Andexanet, представляющего собой рекомбинантную модифицированную молекулу Ха фактора. Активен в отношении

апиксабана, эдоксабана, ривароксабана. Механизм действия заключается в ингибировании обратного захвата фактора Ха, что приводит к доступности для процесса свертывания крови собственного фактора Ха [11]. Сообщалось также об клинических испытаниях фирмой Perosphere препарата нового поколения Aripazine, который является антидотом нескольких НОА (дабигатрана, ривароксабана, апиксабана, эдоксабана) и низкомолекулярных гепаринов за счет нековалентных водородных связей и взаимодействия зарядов [11, 12].

#### Клинические испытания НОАК при лечении острого ВТЭ

Дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан были изучены в сравнении с обычной АКТ в исследованиях RE-COVER I и II, EINSTEIN-DVT и PE, AMPLIFY, и Hokusai-VTE соответственно [14–19]. Некоторые особенности этих испытаний представлены в таблице 2. За исключением EINSTEIN, которое представляет собой открытое, проспективное, рандомизированное исследование, все другие испытания проводились двойным слепым методом.

Таблица 2. Некоторые особенности исследований, сравнивающих НОАК с обычной антикоагулянтной терапией острого ВТЭ

	Дабигатран	Ривароксабан		Апиксабан	Эдоксабан
Исследование	RE-COVER I и II	EINSTEIN		AMPLIFY	Hokusai-VTE
Показание	ВТЭ	ТВГ	ТЭЛА	ВТЭ	ВТЭ
Метод	Двойной слепой	PROBE		Двойной слепой	Двойной слепой
Количество пациентов	2539   2568	3449	4832	5365	8240
Возраст, М ± m (г)	54,9 ± 16,0	56,1 ± 16,4	57,7 ± 7,3	57,0 ± 16,0	55,8 ± 16,3
СКФ < 30 мл/мин., n (%)	22 (0,4)	15 (0,4)	6 (0,1)	29 (0,5)	n/a
Возраст ≥75 у, n (%)	529 (10)	440 (13)	843 (17)	768 (14)	1104 (13)
Предшествующее ВТЭ (%)	22	19	20	16	18
Неспровоцированное ВТЭ (%)	35	62,0	64,5	89,8	65,7
Частота ТЭЛА (%)	31	0,7	100	34	40
Комбинация с НФГ, НМГ	Да	Нет		Нет	Да
Схема назначения	По 150 мг 2 раза в день	По 15 мг 2 раза в день на 3 недели; потом 20 мг 1 раз в день		По 10 мг 2 раза в день 7 дней; затем по 5 мг 2 раза в день	60 мг (30 мг при СКФ 30–50 мл/мин или вес < 60 кг) однократно
Продолжительность (мес)	6	3, 6, 12		6	3–12
TTR (%)	60	58	63	61	64

П р и м е ч а н и е: PROBE – проспективное, рандомизированное, открытое, простое слепое; TTR- время нахождения в целевом МНО при терапии варфарином.

Хотя эти исследования были предприняты, чтобы показать преимущества НОАК по сравнению с обычной терапией, первичным критерием их эффективности был рецидив ВТЭ. Первичным критерием безопасности в этих испытаниях были различные кровотечения. У больных с острым ВТЭ, риск рецидива у которых является самым высоким на первом месяце после второй фазы [20], исследования с ривароксабаном и апиксабаном не только помогли уточнить профилактическую дозу, но также и проверить предположение, что оральный способ введения этих препаратов возможен с самого начала [21, 22]. Причем, в исследованиях EINSTEIN и AMPLIFY для лечения острых ВТЭ использовали специальные схемы дозирования. Ривароксабан назначали 15 мг два раза в день в течение 3 недель, затем 20 мг ежедневно. Тогда как для апиксабана лечебная схема означала 10 мг два раза в день в течение 7 дней, с последующей сменой на 5 мг два раза в день. Исследования по лечению острого ВТЭ не проводились с дабигатраном или эдоксабаном; их дозы для RE-COVER и Hokusai-VTE были подобраны на основании результатов исследований у больных с фибрилляцией предсердий [23, 24]. В отсутствие данных по непосредственному использованию дабигатрана или эдоксабана у пациентов с острым ВТЭ, режимы АКТ в RE-COVER и Hokusai-VTE начинались с минимум 5-дневного курса перенте-

рального антикоагулянта, а в дальнейшем пациенты переводились на варфарин или дабигатран/эдоксабан соответственно.

Длительность применения НОАК в исследованиях была разной. В RE-COVER и AMPLIFY использовалась фиксированный срок 6 месяцев. Продолжительность терапии в исследованиях EINSTEIN и Hokusai-VTE составляла 3, 6, или 12 месяцев. В исследованиях EINSTEIN исследователи делали этот выбор, когда пациенты регистрировались; в Hokusai-VTE исследователи определяли длительность лечения в процессе АКТ. Гибкий подход к длительности терапии представляется более гибким и соответствующим реальной практике. Напротив, установка фиксированной длительности терапии в 6 месяцев, вступает в противоречие с существующими рекомендациями по 3-месячному курсу АКТ у таких пациентов при условии, что их обратимые факторы риска устранены [9]. Это объясняет, почему у большинства пациентов, зарегистрированных в исследовании AMPLIFY, был неспровоцированный ВТЭ, но это не объясняет снижение репрезентативности таких пациентов в RE-COVER I (таблица 2). Летальность пациентов с ТЭЛА в 2 раза выше, чем при ТВГ [9]. Следовательно, было важно взять в исследование достаточное число пациентов с ТЭЛА, чтобы гарантировать, что эффективность и безопасность НОАК у пациентов с ТЭЛА и ТВГ одинаково

вы. В RE-COVER I и II, AMPLIFY и Hokusai-VTE это было достигнуто, гарантируя, что, по крайней мере, у 30% зарегистрированных пациентов была ТЭЛА с/без сопутствующего ТВГ. Напротив, в программе EINSTEIN, пациенты с ТЭЛА (с/без связанным ТВГ), или с изолированным ТВГ были выделены в отдельные исследования. Все исследования исключили пациентов с массивной

ТЭЛА, потому что лечение таких пациентов обязательно включает назначение тромболитических средств и НФГ. Хотя клинические особенности пациентов широко варьировались в различных испытаниях, пациентов с СКФ < 30 мл/минуты и с низкой массой тела было немного, и пропорция пациентов старше 75 лет колебалась только от 10% до 17% (таблица 2).

Таблица 3. Сравнение исследований, оценивающих эффективность НОАК при долговременной АКТ ВТЭ.

Исследование	Дабигатран		Ривароксабан	Апиксабан
	RE-SONATE	RE-MEDY	EINSTEIN-Ext	AMPLIFY-Ext
Сравниваемый препарат	Плацебо	Варфарин	Плацебо	Плацебо
Метод	Двойной слепой	Двойной слепой	Двойной слепой	Двойной слепой
Количество пациентов	1343	2856	1197	2486
Продолжительность предшествующей АКТ (мес)	6–18	3–12	6–12	3–12
Режим дозирования	150 мг × 2 раза в день	150 мг × 2 раза в день	20 мг 1 раз в день	2,5 или 5 мг × 2 раза в день
Продолжительность приема НОАК(мес)	6	6–36	6–12	12

Применение НОАК для продленной терапии ВТЭ было изучено в ряде других исследований. Ривароксабан, апиксабан и дабигатран были изучены в сравнении с плацебо в двойных слепых исследованиях EINSTEIN-Ext, AMPLIFY-Ext, и RE-SONATE соответственно (таблица 3) [16, 25, 26]. Пациенты с ВТЭ в исследованиях EINSTEIN и AMPLIFY-Extension получали 6–12 месяцев АКТ, тогда как в RE-SONATE – 6–18 месяцев. Ривароксабан и дабигатран были испытаны в одной дозировке (20 мг однократно ежедневно и 150 мг два раза в день соответственно), для апиксабана были предложены 2 режима дозирования (2,5 и 5 мг два раза в день). Первичным критерием эффективности был рецидив ВТЭ.

Надо отметить, что дабигатран – единственное средство, эффективность которого в продленной терапии ВТЭ сравнивалась с варфарином (исследование RE-MEDY) [26].

### Литература

- Spencer, F. A., Emery C. et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study / *J Thromb Thrombolysis* 2009;28(4):401–409.
- White, R. H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I4–I8.
- Silverstein, M. D., Heit J. A. et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study / *Arch Intern Med* 1998;158(6):585–593.
- Heit, J. A., Silverstein M. D. et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study / *Arch Intern Med* 1999;159(5):445–453.
- Kearon, C. Natural history of venous thromboembolism / *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I22–I30.
- Prandoni, P., Noventa F., et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients / *Haematologica* 2007;92(2):199–205.
- Prandoni, P., Lensing A. W., et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis / *Ann Intern Med* 1996;125(1):1–7.
- Pengo, V., Lensing A. W., et al. Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism / *N Engl J Med* 2004;350(22):2257–2264.
- Kearon, C., Akl E. A., et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / *Chest*. Vol. 141.(2 Suppl); 2012. p. e419S–e494S.
- Scaglione, F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists / *Clin Pharmacokinet* 2013;52(2):69–82.
- Schiele, F., van Ryn J., et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization / *Blood* 2013;121(18):3554–3562.
- Lu, G., DeGuzman F. R., et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa / *Nat Med* 2013;19(4):446–451.
- Majeed, A., Meijer K., et al. Mortality in vitamin K antagonist-related intracerebral bleeding treated with plasma or 4-factor prothrombin complex concentrate / *Thromb Haemost* 2014;111(2):233–239.
- Schulman, S., Kearon C., et al. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism / *N Engl J Med* 2009;361(24):2342–2352.
- Schulman, S., Kakkar A. K., et al. RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis / *Circulation* 2014;129(7):764–772.
- Bauersachs, R., Berkowitz S. D., et al. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism / *N Engl J Med* 2010;363(26):2499–2510.
- Büller, H. R., Prins M. H., et al. EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism / *N Engl J Med* 2012;366(14):1287–1297.
- Agnelli, G., Buller H. R., et al. AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism / *N Engl J Med* 2013;369(9):799–808.
- Büller, H. R., Décousus H., et al. Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism / *N Engl J Med* 2013;369(15):1406–1415.
- Douketis, J. D., Foster G. A., et al. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy / *Arch Intern Med* 2000;160(22):3431–3436.
- Agnelli, G., Gallus A., et al. ODIXa-DVT Study Investigators. 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.
- Buller, H., Deitchman D., et al. Botticelli Investigators, Writing Committee. Efficacy and safety of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis. The Botticelli DVT dose-ranging study / *J Thromb Haemost* 2008;6(8):1313–1318.
- Ezekowitz, M. D., Reilly P. A., et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation / *Am J Cardiol* 2007;100(9):1419–1426.
- Weitz, J. I., Connolly S. J., et al. 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.
- Agnelli, G., Buller H. R., et al. PLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism / *N Engl J Med* 2013;368(8):699–708.
- Schulman, S., Kearon C., et al. RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism / *N Engl J Med* 2013;368(8):709–718.

Поступила 24.02.2015 г.