

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии

О.А. Гальцова А.Г. Захаренко

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
И ФАРМАКОТЕРАПИЯ: НЕПРЯМЫЕ И ПРЯМЫЕ
ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО

2019

УДК 615.273.53(075.9)

ББК 52.81я73

Г 17

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС государственного учреждения образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования»
протокол № 7 от 26.09.2019

Составители:

Гальцова О.А., доцент кафедры клинической фармакологии
и фармакотерапии БелМАПО, к.м.н.

Захаренко А.Г., заведующий кафедрой клинической фармакологии
и фармакотерапии БелМАПО, к.м.н., доцент

Рецензенты:

Хапалюк А.В., профессор кафедры клинической фармакологии Учреждения
образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
д.м.н., профессор

Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ФК
Учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы
Народов медицинский университет»

Гальцова О.А.

Г 17

Клиническая фармакология и фармакотерапия: не прямые и
прямые оральные антикоагулянты : учеб.-метод. пособие
/О.А. Гальцова, А.Г. Захаренко. – Минск : БелМАПО, 2019. – 40 с.

ISBN 978-985-584-378-9

В учебно-методическом пособии освещена проблематика фармакологии и
фармакотерапии антикоагулянтов: механизм действия, классификация прямых и
непрямых оральных антикоагулянтов, неблагоприятные лекарственные реакции
организма человека на прием антикоагулянтов, взаимодействия оральных
антикоагулянтов с другими лекарственными средствами.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих
содержание образовательных программ: переподготовки по специальностям
«Клиническая фармакология» (дисциплина «Частные вопросы клинической
фармакологии»), «Общая врачебная практика», «Терапия» (дисциплина «Сердечно-
сосудистые заболевания»); повышения квалификации врачей-клинических
фармакологов, врачей-кардиологов, врачей-терапевтов, врачей общей практики, а
также слушателей из числа врачей других специальностей, в круг профессиональных
интересов которых входят вопросы применения антикоагулянтов.

УДК 615.273.53(075.9)

ББК 52.81я73

ISBN 978-985-584-378-9

© Гальцова О.А., Захаренко А.Г., 2019

© Оформление БелМАПО, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
КЛАССИФИКАЦИЯ НЕПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ	6
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К	7
ПРЯМЫЕ ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ	11
Ривароксабан	11
Дабигатран	17
Апиксабан	19
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ	21
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К И ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ	26
ВОЗОБНОВЛЕНИЕ ПРИЁМА АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ВНУТРИЧЕРЕПНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ	29
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ	29
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЗАМИ	32
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	33

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

АВК – антагонисты витамина К
АД – артериальное давление
АЛАТ – аланинаминотрансфераза
АСК – ацетилсалициловая кислота
АФС – антифосфолипидный синдром
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
ВТЭО – венозные тромбозомболические осложнения
ИМ – инфаркт миокарда
ИПП – ингибиторы протонной помпы
ИИ – ишемический инсульт
КЗК – клинически значимые кровотечения
КК – клиренс креатинина
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛЖ – левый желудочек
МИЧ – международный индекс чувствительности
МНО – международное нормализованное отношение
НМГ – низкомолекулярный гепарин
НОАК – непрямые оральные антикоагулянты
ОАК – оральные антикоагулянты
ОКС – острый коронарный синдром
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты
СД – сахарный диабет
ССС – сердечно-сосудистая смертность
США – соединённые штаты Америки
ТГВ – тромбоз глубоких вен
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТПВ – тромбоз поверхностных вен
ТЭЛА – тромбозомболия легочной артерии
ФВ – фракция выброса
ФП – фибрилляция предсердий
ЩФ – щелочная фосфатаза
AUC (area under curve) – площадь под кривой концентрация-время

ВВЕДЕНИЕ

В результате локального тромбообразования и активации системы свёртывания крови в различных участках сосудистого русла происходит развитие тромботических и тромбоэмболических осложнений.

Происходит нарушение баланса между процессами коагуляции, противосвертывающими и фибринолитическими механизмами. В процесс включаются две системы с антагонистическими свойствами: с одной стороны это процессы, направленные на защиту от кровотечения, с другой стороны – процессы, направленные на профилактику тромбозов.

Тромбообразование происходит в основном за счёт активации плазменных процессов свёртывания с формированием фибриновых нитей как основы тромба. При этом активация тромбоцитов происходит вторично за счёт образующегося тромбина.

Именно в этой ситуации необходимо использование антикоагулянтных лекарственных средств, воздействующих на плазменные факторы свёртывания крови: белки, последовательная активация которых приводит к образованию фибринового тромба. Актуальной является проблема выбора наиболее эффективного и наименее опасного антикоагулянта.

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

НОАК как лекарственные средства были предложены в 1941 г. Karl Paul Link, сотрудник факультета биохимии университета Висконсин, США выделил дериваты кумарина из подгнившего сена, основным компонентом которого была трава донника. В конце 1940-х Link К. приступил к разработке одного из ряда родственных соединений дикумарина, который назвал warfarin (Wisconsin Alumni Research Foundation and the -rain coming from the word coumarin). Варфарин нашёл применение в медицинской практике в 1950-х гг. как эффективное лекарственное средство с высокой биодоступностью [7, 63].

По химической структуре НОАК подразделяются на три основные группы:

1. монокумарины – варфарин, маркумар, синкумар;
2. дикумарины – дикумарин, тромексан;
3. индандионы – фенилин, дипаксин, омефин. Препараты третьей группы вышли из употребления во всем мире в связи с нестабильностью их действия, токсичностью и рядом серьёзных побочных эффектов.

В зависимости от быстроты начала гипокоагуляционного эффекта, продолжительности последствий НОАК подразделяются:

А – на высококумулятивные с длительным периодом действия (синкумар, дикумарин);

Б – лекарственные средства со средними кумулятивными свойствами (неодикумарин);

В – быстродействующие (через несколько часов от начала приёма) с коротким (около двух суток) последствием. К числу последних относится варфарин – с ранним гипокоагуляционным эффектом (по сравнению с другими кумаринами) и быстрым устранением отрицательных проявлений при снижении дозы или полной его отмены [5].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К

АВК применяют достаточно давно в качестве противотромботической терапии (около 50 лет) [7]. В настоящее время хорошо известны их лечебные эффекты и неблагоприятные лекарственные реакции.

Производные кумарина абсорбируются в желудке и тощей кишке после приёма внутрь. Кишечная бактериальная флора, синтезирующая витамин К, оказывает антагонистическое действие в отношении антикоагулянтного эффекта кумаринов, в результате эндогенных причин, и при приёме лекарственных средств.

После всасывания происходит связывание производных кумарина с плазменным альбумином. Фильтрация лекарственных средств, связанных с альбумином, происходит в почечных клубочках. На метаболизм витамина К в печени оказывают влияние молекулы свободного кумарина.

Варфарин состоит из рацемической смеси двух энантиомеров: (S)- и (R)-варфарина. Клинический эффект варфарина обеспечивается (S)-варфарином, который в 3-5 раз фармакологически более активен, чем (R)-варфарин. (S)-варфарин метаболизируется посредством изофермента цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9), R-варфарин – посредством CYP3A4, CYP1A1, CYP1A2.

Ключевой фермент CYP2C9 принимает основную роль в биотрансформации варфарина. Молекулой-мишенью для АВК является субъединица 1 витамин К-эпоксид редуктазного комплекса (витамин К-эпоксидредуктаза, VKORC1). С помощью витамин К-эпоксидредуктазы происходит превращение витамин К-эпоксида в его активную форму (витамин К-гидрохинон), которая является кофактором для реакции карбоксилирования, необходимой для синтеза полноценных витамин К-зависимых факторов свёртывания. Начало действия АВК наступает через полчаса. Антикоагулянтный эффект реализуется за счёт ингибирования эпоксидредуктазы витамина К и, возможно, редуктазы витамина К, приводит к снижению образования витамин К-зависимых факторов свёртывания – протромбина (II), VII, IX и X факторов. При терапии АВК факторы свёртывания крови, секретлируемые гепатоцитами, содержат сниженное количество остатков g-карбоксиглутаминовой аминокислоты (PIVKA – белки, образующиеся при дефиците витамина К). Они обладают сниженной способностью к активации в Ca²⁺-зависимых реакциях системы свёртывания крови, что приводит к развитию состояния гипокоагуляции.

Под воздействием антагонистов витамина К происходит уменьшение образования в печени белков противосвёртывающей системы — протеинов С и S. При этом снижение уровня естественного антикоагулянта протеина С опережает снижение содержания трёх витамин К зависимых факторов свёртывания (II, IX и X факторов) (рис.1). Высокие стартовые дозы варфарина (10 мг и более) приводят к быстрому снижению протеина С, что может послужить причиной тромботических осложнений.

Элиминация неизменённого лекарственного средства осуществляется через печень, а метаболитов – через почки. Для варфарина характерно наличие энтеропеченочной рециркуляции и период его полужизни составляет несколько часов. Пик действия у варфарина наступает на 3-6-й день, продолжительность эффекта около часа, максимально до 5 дней. Действие АВК сохраняется в течение некоторого времени после отмены лекарственного средства [5].



Рис. 1. Механизм действия антикоагулянтов непрямого действия: трансформация, активация, ингибция (Вавилова Т.В., 2005, в модификации)

ВОЗ (1983 г.) рекомендовала использовать МНО для стандартизации результатов определения протромбинового времени, получаемых в различных лабораториях и с применением различных видов тромбопластина, которое учитывает влияние используемого тромбопластина на величину протромбинового времени, определяемого в данной лаборатории. Поэтому в настоящее время при терапии варфарином указываются целевые значения не протромбинового времени, но МНО. В подавляющем большинстве клинических ситуаций рекомендуется поддерживать МНО в диапазоне от 2,0 до 3,0 [11, 43, 21, 7].

Наиболее низкий риск тромбоза и кровотечений имеют пациенты с хорошо контролируемой интенсивностью антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К (время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне >70%) [17, 23, 60]. Европейским обществом

кардиологов рекомендовано нахождение МНО в терапевтическом диапазоне >70% времени для полноценной антикоагулянтной терапии [72].

Очень важно подобрать адекватную поддерживающую дозу варфарина. Чем выше значение МНО, тем больше степень коагуляции. Степень гипокоагуляции, которой необходимо придерживаться при использовании АВК, зависит от клинической ситуации. Начальная доза может быть снижена при наличии у пациента предпосылок для дефицита витамина К (заболевания ЖКТ, неполноценное питание), при нарушении функции печени и почек, у пациентов старше 65 лет, уроженцев Азии (особенно Китая), при наличии АГ, застойной сердечной недостаточности, при массе тела <60 кг, а также при сопутствующей терапии лекарственными средствами, потенцирующими действие АВК.

Вначале определяется исходное МНО, которое затем контролируется один раз в 1-2 дня до достижения желаемого уровня. Затем два следующих друг за другом результата МНО должны находиться в диапазоне 2,0-3,0. Впоследствии исследование выполняется 1 раз в неделю, а после месяца стабильности – 1 раз в месяц.

Необходимо проводить внеочередное определение МНО:

- при изменении дозы АВК или переходе на другое лекарственное средство;
- при появлении жалоб на повышенную кровоточивость;
- после перенесённых острых инфекций, в том числе респираторных;
- при ограничении приёма пищи, при диарее;
- при изменении или дополнении лекарственной терапии другими лекарственными средствами.

Повышение уровня МНО опасно развитием геморрагических осложнений. Именно кровотечение является наиболее значимым и опасным осложнением терапии. Геморрагические осложнения часто связаны с недостаточно тщательным сбором соответствующего анамнеза и недооценкой имеющихся до этого эпизодов кровотечений, а не с относительно высокими дозами АВК. Предотвратить геморрагические осложнения можно только при правильной оценке факторов риска кровотечений и своевременном лабораторном контроле терапии [12].

При приёме варфарина необходимо помнить о необходимости соблюдения особенностей питания и диеты. Витамин К поступает в организм с пищей, поэтому употребление продуктов с повышенным его содержанием может значительно ослаблять антикоагулянтное действие варфарина. Наибольшее количество витамина К содержится в листовых овощах, растительных маслах и маргарине, поэтому преобладание в рационе растительной пищи (у вегетарианцев, при соблюдении специальных диет и

приёме пищевых добавок) может ослаблять эффект варфарина. Учитывая значительное содержание витамина К в овощах и увеличение их потребления в летнее и осеннее время, целесообразным представляется введение таких понятий как «зимняя» и «летняя» дозы варфарина. В подавляющем большинстве случаев в летне-осенний период требуется увеличение дозы лекарственного средства для компенсации повышенного поступления витамина К с овощной пищей. Сопутствующая соматическая патология также оказывает воздействие на метаболизм варфарина. При заболеваниях, сопровождающихся значительным повреждением паренхимы печени и гипербилирубинемией, происходит вытеснение АВК из комплекса с белками крови, что увеличивает их доступность для гепатоцитов и усиливает антикоагулянтное действие. При нарушении всасывания витамина К (резекция тонкой кишки, нарушение образования и поступления в кишечник желчи, дисбактериоз, профузные поносы) отмечается повышение чувствительности к АВК. Также повышению чувствительности к АВК способствуют заболевания, сопровождающиеся усилением обмена веществ (тиреотоксикоз, лихорадка). Сочетанное течение основного заболевания и АГ, ХСН, нарушения функции почек способствует развитию геморрагических осложнений на фоне приёма АВК.

При микседеме, хроническом алкоголизме, АФС отмечается снижение чувствительности к варфарину. Пациенты пожилого возраста являются группой риска по развитию кровотечений, поэтому АВК должны назначаться им с осторожностью. Применение одновременно с варфарином некоторых лекарственных средств может вызывать кумуляцию или ослабление его антикоагулянтного эффекта. Наибольшее значение в повышении чувствительности к варфарину играют большинство антибиотиков, угнетающих нормальную кишечную микрофлору, и средства, снижающие функцию тромбоцитов. Обязательной при лечении варфарином является регулярность его приёма – ежедневно в одно и то же время, что обеспечивает минимальные колебания концентрации лекарственного средства в организме и ведёт к стабильному гипокоагуляционному эффекту. Причинами нарушения режима дозирования варфарина могут быть забывчивость или психические расстройства пациента, приводящие к пропуску или повторному его приёму. Следует также рекомендовать всем пациентам ведение дневника, где ежедневно фиксируется информация о принятой дозе лекарственного средства, изменении самочувствия, показателях МНО, проявлениях кровоточивости, использовании других лекарственных средств.

Необходимо тщательно соблюдать правила взятия и транспортировки крови и её компонентов для гемостазиологического исследования,

использовать для определения МНО тромбопластины, стандартизованные по МИЧ. При мониторинге необходимо также учитывать некоторые особенности (влияние на результат МНО конструкции и чувствительности коагуломеров, качество контрольной нормальной плазмы, возможность завышения МНО у пациентов с АФС, недостаточную надёжность показателя МНО у пациентов с патологией печени). Таким образом, применение лекарственных средств из группы АВК требует обучения пациента и постоянного контакта с ним, тщательного выявления факторов риска развития кровотечений и регулярного лабораторного контроля за уровнем гипокоагуляции [12].

ПРЯМЫЕ ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Ривароксабан

Механизм действия ривароксабана связан с воздействием на анти Ха фактор (фактор Стьюарта-Прауэра), который является ключевым фактором свёртывающей системы крови и катализирует превращение протромбина в тромбин. Угнетение выработки анти Ха фактора под воздействием ривароксабана приводит к снижению образования тромбина и, как следствие, к предотвращению образования фибрина.

Х фактор вырабатывается в печени при участии витамина К и состоит из 2 полипептидных цепей: тяжелой, содержащей активный центр и лёгкой с остатком карбоксиглутаминовой кислоты, необходимой для присоединения к фосфолипидам.

Х фактор трансформируется в активный фактор Ха. При участии одной молекулы фактора Ха из протромбина синтезируется 1000 молекул тромбина [20, 70]. Человеческий тромбин в 10 раз чувствительнее к угнетению комплексом гепарин - антитромбин III в отличие от анти Ха фактора [44, 39].

Многочисленные клинические исследования ривароксабана (RECORD-1, RECORD-2, RECORD-3, RECORD-4, ROCKET-AF, MAGELLAN, EINSTEIN,) подтвердили клиническую эффективность этого лекарственного средства в профилактике венозных тромбозов [56, 58, 44, 69, 57, 64, 46].

После приема внутрь ривароксабан быстро всасывается, абсолютная биодоступность высокая и составляет 80-100%. Прием пищи не влияет на AUC и C_{max} ривароксабана. Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной изменчивостью; индивидуальная изменчивость (коэффициент вариабельности) составляет 30-40%, за исключением дня проведения и следующего дня после операции, когда изменчивость является

высокой (70%). Связывание с белками плазмы, преимущественно с альбумином, составляет 92-95%. Ривароксабан выводится преимущественно в форме метаболитов (приблизительно 2/3 дозы), причем половина из них выводится почками, а другая половина – с калом. 1/3 применяемой дозы подвергается прямой экскреции почками в виде неизмененного вещества, как полагают, преимущественно путем активной почечной секреции. Метаболизм ривароксабана происходит при участии изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также ферментов, независимых от системы цитохрома P450. Основными участником биотрансформации является морфолиновая группа, подвергающаяся окислительному разложению, и амидные группы, подвергающиеся гидролизу.

Показания: для приема внутрь: в разовой дозе 2,5 мг в составе комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиклопидином или клопидогрелом (профилактика атеротромбоза у взрослых пациентов, перенесших ОКС с повышением сердечных биомаркеров); для приема внутрь в разовой дозе 10 мг (профилактика венозной тромбоземболии у взрослых пациентов, перенесших операции на коленном и тазобедренном суставах); для приема внутрь в разовой дозе 15-20 мг (профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых с ФП неклапанного происхождения).

В целях профилактики ВТЭ при больших ортопедических операциях ривароксабан рекомендуется назначать по 1 таблетке 10 мг 1 раз в сутки.

Продолжительность лечения:

5 недель после большой операции на тазобедренном суставе;

2 недели после большой операции на коленном суставе.

Ривароксабан можно принимать независимо от приема пищи.

Первую дозу следует принять через 6-10 часов после операции, при условии достигнутого гемостаза.

В случае пропуска дозы пациенту следует принять ривароксабан немедленно и на следующий день продолжить лечение по 1 таблетке в сутки, как до пропуска дозы.

Коррекция дозы в зависимости от возраста пациента (старше 65 лет), пола, массы тела или этнической группы не требуется.

Клинические данные по применению у детей и подростков до 18 лет отсутствуют (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены). Поэтому ривароксабан не рекомендуется к применению у детей и подростков до 18 лет.

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией, которая обуславливает клинически релевантный риск кровотечения. Пациентам с другими заболеваниями печени изменения дозировки не требуются.

Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные на пациентах со среднетяжелой печеночной недостаточностью (класс В – по классификации Чайлд-Пью) показывают на значимое усиление фармакологической активности. Необходимо соблюдать осторожность при назначении лекарственного средства ривароксабан пациентам с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В – по классификации Чайлд-Пью). Для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С – по классификации Чайлд-Пью) клинические данные отсутствуют.

При назначении ривароксабана пациентам с легкой (КК 80-50 мл/мин.) или среднетяжелой (КК 30-49 мл/мин.) почечной недостаточностью снижение дозы не требуется.

Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные на пациентах с тяжелой почечной недостаточностью (КК 29-15 мл/мин.) показывают значимое повышение концентраций ривароксабана у этих пациентов. Поэтому в лечении этой категории пациентов ривароксабан следует применять с осторожностью.

Использование ривароксабана не рекомендуется у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин.

В таблице 1 продемонстрировано сравнение фармакологических параметров ривароксабана и варфарина [6].

Таблица 1. Сравнение фармакологических параметров ривароксабана и варфарина

Показатель/лекарственное средство	Ривароксабан	Варфарин
Начало действия	2,5-4 часа	36-72 часа
Продолжительность действия	24 часа	2-3 суток
Биодоступность	60-80 %	100 %
Метаболизм	неизвестен	печень
Элиминация	5,7-9,2 часа	20-60 часов
Почечная экскреция	66 %	92 %
Билиарная экскреция	28 %	8 %

Примерно 50% ривароксабана метаболизируется посредством изоферментов цитохрома Р-450 (СУР3А4 и СУР2J2) и около 40% выводится в неизменном виде почками с использованием систем — переносчиков Р-гликопротеина (Р-gp). Поэтому при совместном применении ривароксабана с ингибиторами — СУР3А4 и Р-gp возможно увеличение концентрации лекарственного средства в плазме, что существенно усилит его фармакодинамические эффекты и значительно повысит риск возникновения массивных кровотечений и других возможных побочных эффектов (см. таблицу 2) [4].

Таблица 2. Нежелательные лекарственные реакции, которые может вызывать ривароксабан, в том числе при взаимодействии с другими лекарственными средствами

Класс, система органов	Часто		Нечасто	Редко
1	2		3	4
Нарушения со стороны: кровеносной и лимфатической систем сердца органа зрения системы пищеварения	Анемия (включая соответствующие лабораторные параметры)		Тромбоцитемия (включая повышенное содержание тромбоцитов) Тахикардия Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)	-
Боли в области желудочно-кишечного тракта	Диспепсия Тошнота Запор Диарея Рвота		-	-
Печень	-		Нарушение функции печени	Желтуха
Системные нарушения и реакции в месте введения лекарственного средства	Лихорадка Периферические отёки Ухудшение общего самочувствия		Недомогание (включая беспокойство) Местный отёк	-
Иммунная система	-		Аллергическая реакция Аллергический дерматит	-
Травмы, отравления и процедурные осложнения	Кровоизлияния после проведённых процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны) Избыточная гематома при ушибе		Выделения из раны	-

1	2	3	4
Костно-мышечная система и соединительная ткань	Боли в конечностях	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцы
Изменения лабораторных показателей	Повышение активности трансаминаз	Повышение концентрации билирубина Повышение активности ЩФ Повышение активности ЛДГ Повышение активности липазы Повышение активности амилазы Повышение активности ГГТ	Повышение концентрации конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышении активности АЛАТ или без него)
Нервная система	Головокружение Головная боль Кратковременный обморок	Внутричерепные кровоизлияния	-
Почки и мочевыделительные пути	Кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию)	Почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины)	-
Дыхательные пути	Носовое кровотечение	Кровохарканье	-
Кожа и подкожные ткани	Зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда) Сыпь Экхимоз	Крапивница Кожные и подкожные кровоизлияния	-
Сосуды	Гипотензия Гематома	-	-

Примечание: нежелательные лекарственные реакции, возникшие при применении лекарственного средства в дозировке 20 мг.

Дабигатран

Дабигатрана этексилат является прямым ингибитором тромбина (фактора IIa). Лекарственное средство обладает высоким сродством к тромбину, взаимодействие с которым является обратимым. Необходимо назначать высокие дозы дабигатрана для поддержания его терапевтической концентрации в плазме крови, так как биодоступность дабигатрана низкая (около 6%). Дабигатран связывается с активным центром молекулы тромбина гидрофобными связями [62], благодаря чему становится невозможным превращение фибриногена в фибрин, т.е. блокируется заключительный этап каскада коагуляции и образования тромба. Дабигатран подавляет активность как свободного тромбина, так и тромбина, связанного с фибриновым сгустком [65]. Дабигатрана этексилат быстро всасывается после приема внутрь, однако биодоступность является низкой и составляет примерно 6,5%. Прием пищи не изменяет этот показатель, однако удлиняет время всасывания лекарственного средства. Максимальная плазменная концентрация дабигатрана достигается через 0,5-2 ч после приема, а стационарная концентрация – в течение 3 дней регулярного приема.

Антитромботический эффект дабигатрана носит линейный дозозависимый и обратимый характер, что позволяет применять лекарственное средство в фиксированной дозе на всем протяжении лечения без регулярного лабораторного контроля терапии [65, 33].

При совместном использовании с ИПП может уменьшаться его поглощение, так как усвоение дабигатрана в кишечнике зависит от уровня pH. Пик концентрации антикоагулянта в плазме достигается в течение 2–3 часов после приема внутрь, а период полужизни составляет около 12–17 часов, при этом примерно 80% лекарственного средства выделяется почками. Это следует учитывать при назначении лекарственного средства пациентам с нарушенной функцией почек, измеряемой по уровню экскреции креатинина. В тоже время, это делает дабигатран сравнительно безопасным для применения пациентам с умеренной печёночной недостаточностью, поскольку его метаболизм не зависит от цитохрома P450 [58].

Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки по данным исследования RELY продемонстрировал преимущество перед варфарином в отношении снижения как комбинированной первичной точки (ишемические и

геморрагические инсульты и артериальные тромбоэмболии), так и отдельной частоты ИИ. При этом частота больших кровотечений была сопоставимой [56].

Субанализ исследования RE-LY показал, что у пациентов моложе 75 лет риск развития как внутричерепных, так и внечерепных кровотечений при приеме дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки был ниже, чем при приеме варфарина. Поэтому доза дабигатрана 150 мг дважды в сутки является предпочтительной для большинства пациентов с ФП [56].

Показания к применению – это профилактика ВТЭ у пациентов после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ФП.

В зависимости от показаний суточная доза составляет 110-300 мг. Кратность приема - 1-2 раза/сут. Схема лечения и длительность применения зависят от показаний и клинической ситуации.

Эффективность дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки была сопоставима с эффективностью варфарина при достоверно меньшей частоте больших кровотечений. Доза 110 мг дважды в сутки рекомендуется в следующих ситуациях: возраст пациента ≥ 80 лет, одновременный приём лекарственных средств, вступающих в лекарственные взаимодействия (например, верапамил), высокий риск кровотечений (количество баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3) или умеренная почечная недостаточность (КК 30-49 мл/мин) [14].

При необходимости одновременного применения дабигатрана этексилата с активными ингибиторами Р-гликопротеина (амиодарон, хинидин, верапамил), а также у пациентов в возрасте 75 лет и старше, при умеренном нарушении функции почек (КК 30-50 мл/мин) или указание на желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе требуется коррекция режима дозирования.

Апиксабан

Апиксабан представляет собой прямой ингибитор свободного и связанного Ха-фактора обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента и активность протромбиназы, что предотвращает образование тромбина и тромбов. Абсолютная биодоступность апиксабана достигает 50% при его применении в дозах до 10 мг. После приёма внутрь апиксабан быстро всасывается из ЖКТ, C_{max} в крови достигается в течение 3–4 часов. Приём пищи не оказывает влияния на показатели C_{max} апиксабана. Приблизительно 25% принятой дозы выводится в виде метаболитов. Основной путь выведения – через кишечник. Почечная экскреция апиксабана составляет приблизительно 27% от его общего клиренса, T_{1/2} – около 12 часов. Нарушение функции почек, возраст (≥ 80 лет) и вес пациента (≤ 60 кг) – это те факторы, наличие которых требует снижения дозы у пациентов с ФП [36].

Исследование AVERROES, в котором оценивали эффективность апиксабана по сравнению со стандартной терапией АСК для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП и противопоказаниями к приёму варфарина, повышенным риском инсульта было прекращено досрочно из-за отчетливого преимущества апиксабана: частота инсульта или системной эмболии составила 4,0% в год в группе приема АСК и 1,7% в год в группе приема апиксабана. Также отмечалась низкая частота кровотечений в группе апиксабана, сопоставимая с таковой в группе АСК. Более того, сравнение результатов, полученных в других исследованиях антитромботической терапии при ФП, показало, что частота кровотечений, зарегистрированная в испытании AVERROES, была ниже [19].

Интересные результаты получены в двойном слепом исследовании ARISTOTLE, в котором проведено сравнение апиксабана с варфарином [34].

При пероральном приёме почечная экскреция апиксабана составляет около 25% [56], поэтому не требуется коррекции дозы у пациентов с лёгким и умеренным снижением функции почек. В исследовании ARISTOTLE [34] апиксабан убедительно доказал более высокую эффективность и безопасность в сравнении с варфарином. В частности, выявлено снижение относительного риска на 21% по отношению к развитию инсульта или системной тромбоэмболии, на 31% в отношении больших кровотечений и статистически значимое снижение на 50% внутричерепных кровотечений в группе апиксабана.

Показания к применению профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной ФП, которые имеют один или несколько факторов риска; профилактика ВТЭ у пациентов после планового

эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; терапия и профилактика рецидивов тромбоза ТГВ, ТЭЛА.

После планового эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12-24 часа после операции), рекомендуемая продолжительность терапии при эндопротезировании тазобедренного сустава составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава — от 10 до 14 дней. У пациентов с ФП: по 5 мг два раза в сутки; дозу апиксабана снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии двух или более факторов: масса тела 60 кг и менее, возраст 80 лет и старше, концентрация креатинина в плазме крови 1,5 мг/дл и более (133 мкмоль/л). ТГВ, ТЭЛА: по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, далее 5 мг 2 раза в сутки; длительность терапии устанавливается строго индивидуально с учётом соотношения риска развития клинически значимых кровотечений и ожидаемой пользы; решение о продолжительности лечения должно основываться на оценке наличия и обратимости факторов, которые предрасполагают к рецидиву (то есть травма, предшествующее хирургическое вмешательство, период иммобилизации и так далее), а также проявлений ТГВ и/или ТЭЛА, составляя, как минимум, 3 месяца. Профилактика рецидивов ТЭЛА, ТГВ: по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА. Необходимо с осторожностью применять апиксабан пациентами с легкой и средней печеночной недостаточностью (класса А или В по классификации Чайлд-Пью), при этом коррекции дозы не требуется. Не рекомендуется использование апиксабана у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. Не требуется коррекции дозы апиксабана при нарушении функционального состояния почек легкой, средней или тяжелой степени со снижением клиренса креатинина до 15 мл/мин. У пациентов с нарушением функционального состояния почек тяжелой степени с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также у пациентов, которые находятся на диализе, использование апиксабана не рекомендуется.

Не требуется коррекция дозы апиксабана в зависимости от массы тела и у пациентов пожилого возраста (за исключением использования при ФП), в зависимости от пола, расы или этнического происхождения пациента.

На территории Республики Беларусь апиксабан зарегистрирован 19.09.2019 г. [1].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Дабигатран взаимодействует с амиодароном, верапамилем и хинидином, принадлежащими к группе ингибиторов Р-гликопротеина. Ривароксабан также имеет лекарственные взаимодействия. В частности, ингибиторы СYP3A4 (рифампицин) либо Р-гликопротеина (кетоконазол, эритромицин, кларитромицин, ритонавир) изменяют уровни ривароксабана в плазме крови [55].

Увеличение AUC дабигатрана на 143%, зарегистрированное в исследовании S. Hartter и соавт., отмечалось только в случае однократного назначения верапамила IR за 1 ч до дабигатрана. Продолжение приема верапамила IR в дозе 120 мг 2 раза в сутки сопровождалось быстрым и значительным ослаблением эффекта взаимодействия: уже на 4-е сутки. Увеличение AUC дабигатрана, принятого через 1 ч после верапамила IR, составляло +54%, что вполне сопоставимо с увеличением AUC эдоксабана в ответ на прием верапамила SR в дозе 240 мг в сутки. По мнению авторов исследования, ослабление эффекта взаимодействия обусловлено тем, что верапамил при неоднократном назначении, наряду с ингибированием Р-гр, индуцирует экспрессию Р-гр в стенках кишечника [47].

Маловыраженный (+18%) эффект взаимодействия, зарегистрированный при назначении верапамила IR спустя 2 ч после приема дабигатрана, объясняют сравнительно небольшой продолжительностью действия верапамила IR и особенностями метаболизма дабигатрана. Дабигатрана этексилат, который содержится в составе капсул, не обладает антикоагулянтной активностью и после всасывания в кишечнике достаточно быстро превращается в активный метаболит – дабигатран. Субстратом Р-гр является только дабигатрана этексилат, но не дабигатран. Соответственно, верапамил, ингибируя Р-гр, непосредственно повышает только плазменную концентрацию дабигатрана этексилата, а прирост концентрации дабигатрана происходит при этом опосредованно, за счет конверсии дабигатрана этексилата в дабигатран. Через 2 ч после приема капсулы основная часть дабигатрана этексилата уже превратилась в дабигатран, поэтому принятый в этот момент верапамил IR не может существенно увеличить AUC дабигатрана. Еще через 10 ч, т.е. к моменту приема следующей капсулы, содержание верапамила в организме уже невелико, в результате чего он вновь не способен вызвать заметного увеличения AUC дабигатрана.

Хотя эффект взаимодействия верапамила и дабигатрана может быть сведен к минимуму за счет двукратного приема верапамила IR спустя 2 ч после дабигатрана, строгое соблюдение такой схемы лечения затруднительно для значительной части пациентов. Поэтому эксперты EHRA рекомендуют назначать верапамил (IR 2 раза в сутки либо SR 1 раз в сутки) одновременно с дабигатраном, снижая при этом дозу дабигатрана со 150 мг до 110 мг 2 раза в сутки [57, 47].

У здоровых добровольцев прием амиодарона по 400 мг 2 раза в сутки через 2 ч после дабигатрана увеличивал AUC дабигатрана на 60%, а прием одновременно с дабигатраном – на 136% [50].

Фармакокинетические исследования с бисопрололом или карведилолом, показали, что *in vitro* происходит ингибирование P-gp, причем карведилол даже считается сильным ингибитором P-gp [24, 9].

Применение тикагрелора в нагрузочной дозе 180 мг одновременно с дабигатраном в дозе 110 мг приводило к увеличению AUC дабигатрана на 49% [41]. При этом совместный прием тикагрелора в поддерживающей дозе 90 мг 2 раза в сутки с дабигатраном в дозе 110 мг сопровождался менее выраженным (+26%) увеличением AUC дабигатрана [36].

Взаимодействие эритромицина с ривароксабаном изучено в двух фармакокинетических исследованиях. В одном из них у здоровых добровольцев эритромицин вызывал увеличение AUC ривароксабана на 34% [25]. Влияние эритромицина на экспозицию ривароксабана усиливается по мере ухудшения функции почек. Так, у лиц с КК ≥ 80 мл/мин эритромицин увеличивал AUC ривароксабана на 39%, а у лиц с КК 30-49 мл/мин – уже на 71%, т.е. почти вдвое больше [16]. Не исключено, что выявленная закономерность в той или иной степени характерна не только для взаимодействия эритромицина с ривароксабаном, но и для взаимодействия других ингибиторов CYP3A4 и P-gp с любым из четырех ПОАК. Оценка лекарственных взаимодействий ПОАК у лиц с нарушенной функцией почек приобретает особую актуальность.

Взаимодействие кларитромицина с дабигатраном и ривароксабаном изучалось в трех исследованиях с участием здоровых добровольцев. Во всех трех кларитромицин применялся в одинаковой дозе – 500 мг 2 раза в сутки. В исследовании с дабигатраном кларитромицин вызывал увеличение AUC дабигатрана на 19% [71]. В исследовании с ривароксабаном кларитромицин приводил к приросту AUC ривароксабана на 54% [25]. В более позднем перекрестном исследовании, результаты которого опубликованы в 2017 г., оценивалось взаимодействие кларитромицина с обоими лекарственными средствами, при этом было обнаружено практически одинаковое влияние

кларитромицина и на тот, и на другой НОАК: AUC дабигатрана увеличивалась на 100%, AUC ривароксабана – на 94% [45]. В рекомендациях EHRA 2015 г. предлагается при совместном приеме кларитромицина с дабигатраном или ривароксабаном рассмотреть возможность снижения их дозы лишь в тех случаях, когда имеется один или более дополнительный фактор риска кровотечений (например, возраст ≥ 75 лет и/или сумма баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3) [71]. Предусмотренное снижение составляет: для дабигатрана – со 150 до 110 мг 2 раза в сутки и для ривароксабана – с 20 до 15 мг 1 раз в сутки, т.е. соответственно, на 27% и 25% от исходной суточной дозы. Только для эдоксабана при его совместном приеме с кларитромицином эксперты EHRA рекомендуют снижение дозы на 50%, причем независимо от того, имеются ли дополнительные факторы риска кровотечений или нет [71]. Показатели снижения плазменных концентраций НОАК под влиянием рифампицина получены в исследованиях с участием здоровых добровольцев при его назначении в дозе 600 мг в сутки [41, 26, 30, 68].

Взаимодействия НОАК с ингибитором протеазы ВИЧ ритонавиром изучены в двух исследованиях с участием здоровых добровольцев. В первом, исследовании ритонавир в дозе 600 мг 2 раза в сутки увеличивал AUC ривароксабана на 153% [25]. Во втором исследовании ритонавир в дозе 100 мг 1 раз в сутки при назначении одновременно с дабигатраном увеличивал AUC дабигатрана всего на 15% [25]. Полученные во втором исследовании данные представляют особый интерес с практической точки зрения. Ритонавир в терапевтических дозах (600 мг 2 раза в сутки) в настоящее время почти не используется [22]. В современных схемах комбинированной противовирусной терапии ВИЧ-инфекции ритонавир применяется в низких дозах (100-200 мг/сут) с целью усиления действия других компонентов комбинации [22].

Ритонавир в малых дозах используется не только в схемах комбинированной терапии ВИЧ-инфекции, но и в одной из схем комбинированной терапии (так называемой 3D-терапии) вирусного гепатита С, при этом назначение дабигатрана совместно с 3D-терапией считается вполне допустимым, хотя и требующим осторожности [48].

В исследовании с участием здоровых добровольцев кобицистат в стандартной бустерной дозе 150 мг 1 р/д при одновременном приеме с дабигатраном увеличивал AUC дабигатрана на 127%, а при назначении спустя 2 ч после дабигатрана – на 110% [18]. Исходя из приведенных данных, целесообразно придерживаться действующих рекомендаций EHRA, избегая совместного применения антиретровирусных лекарственных средств, бустированных кобицистатом, с любым из четырех НОАК. В 2007 г.: в

исследовании с участием здоровых добровольцев напроксен в дозе 500 мг/сут увеличивал AUC ривароксабана на 12,5% [16].

Взаимодействие антацидов с дабигатраном не изучалось, H₂-блокатор ранитидин в исследовании с участием здоровых добровольцев на AUC дабигатрана не влиял [61], а способность снижать концентрацию дабигатрана обнаружена только у лекарственных средств из группы ИПП. Наиболее выраженное уменьшение AUC дабигатрана (на 32%) наблюдалось у здоровых добровольцев [52], а наименее выраженное (на 12,5%) – у пациентов с ФП, включенных в исследование RE-LY [72]. Вероятнее всего, различия в выраженности эффекта обусловлены тем, что здоровые добровольцы получали ИПП в терапевтической дозе [49], тогда как пациенты в исследовании RE-LY могли принимать как терапевтические, так и профилактические (т.е. вдвое меньшие) дозы ИПП [52]. Хотя выявленное у здоровых добровольцев снижение AUC дабигатрана охарактеризовано авторами работы как умеренное и клинически незначимое [61], представляется целесообразным избегать длительного совместного приема дабигатрана с высокими дозами ИПП.

В исследовании с участием здоровых добровольцев циклоспорин в однократной дозе 500 мг увеличивал AUC эдоксабана на 73% [28]. Влияние многократного приема циклоспорина на AUC эдоксабана, а также взаимодействие циклоспорина с другими НОАК в фармакокинетических исследованиях не изучалось. В европейской таблице циклоспорин расположен в одной строке с такролимусом [71], что создает впечатление об одинаковой способности обоих лекарственных средств повышать плазменные концентрации. Взаимодействие такролимуса с НОАК в фармакокинетических исследованиях не изучено, а единичные клинические наблюдения дают основание предполагать, что такролимус оказывает на плазменные концентрации НОАК (в частности, ривароксабана) намного менее выраженное влияние, чем циклоспорин [29].

В исследовании с участием здоровых добровольцев, результаты которого опубликованы в 2017 г., ингибитор тирозинкиназ бозутиниб не оказывал влияния на AUC дабигатрана [30]. Взаимодействие НОАК с более широко применяемыми таргентными лекарственными средствами, многие из которых ингибируют СYP3A4 и/или P-gp (например, те же иматиниб, дазатиниб, нилотиниб [59]), остается неизученным.

Плазменная концентрация лекарственных средств представлена в виде показателя AUC (area under curve) – площадь под кривой концентрация-время (см. таблицу 3) [4, 27].

Таблица 3. Изменение плазменных концентраций (AUC) ПОАК при совместном приёме с лекарственными средствами других групп

Лекарственные средства	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан	Эдоксабан
1	2	3	4	5
Сердечно-сосудистые				
Амиодарон	+12-58%			+40%
Верапамил	+18-143%			+53%
Дилтиазем	Не влияет	+40%		
Дронедарон	+60-136%			+85%
Хинидин	+53%			+77%
Дигоксин	Не влияет	Не влияет	-10%	+10%
Атенолол		-15%		
Аторвастатин			Не влияет	Не влияет
Тикагрелор	+26-49%			
1	2	3	4	5
Антибактериальные				
Эритромицин			+34-71%	+85%
Кларитромицин	+19-100%		+54-94%	
Рифампицин	-67%	-54%	-49%	-34%
Противогрибковые				
Кетоконазол	+138-153%	99%	+158%	+87%
Флуконазол			+42%	
Противовирусные				
Ритонавир	+15%		+153%	
Кобицистат	+110-127%			
НПВС				
Напроксен		+55%	+12,5%	Не влияет
Диклофенак	Не влияет			
Противоязвенные				
Антациды			-5%	
H ₂ блокаторы	Не влияют	Не влияют	Не влияют	
Ингибиторы протонной помпы (ИПП)	От -30 до -12,5%		Не влияют	Не влияют
Иммуносупрессанты				
Циклоспорин				+73%
Противоопухолевые				
Бозутиниб	Не влияет			

Примечания: AUC – area under curve (площадь под кривой концентрация-время); НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К И ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Для решения вопроса о назначении варфарина и ПОАК у пациентов с ФП обязательно рассчитывается индекс CHA₂DS₂-VASc. Согласно которому каждому ФР присваивают 1 или 2 балла, а затем рассчитывают суммарный индекс, оценивают наличие у пациента: застойной сердечной недостаточности, АГ, возраста ≥ 75 лет, СД, инсульта, сосудистого заболевания, возраста 65-74 года и женского пола (табл. 4). При наличии ≥ 1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc для мужчин и ≥ 2 баллов для женщин вероятность тромбоэмболических осложнений возрастает, что требует назначения ОАК [67].

В настоящее время идет накопление доказательной базы в отношении риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с одним клиническим ФР (то есть 1 балл для мужчин и 2 балла для женщин по шкале CHA₂DS₂-VASc). Тем не менее, получилось продемонстрировать клиническое преимущество антикоагулянтной терапии в группе пациентов с низким количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc [67]. У пациентов, имеющих 1 или 2 балла, что обусловлено неоднородностью популяции пациентов, неодинаковым коагуляционным статусом и разными потенциальными исходами заболевания назначение ОАК следует рассматривать, исходя из ожидаемой эффективности в плане профилактики тромбоэмболий и кровотечений с учётом предпочтений пациента. Важным является факт прогрессивного увеличения риска инсульта с возрастом (65 лет и старше), что также может усиливать негативное влияние других ФР (женский пол, наличие ХСН). Однако, доказано, что женский пол не увеличивает риск инсульта при отсутствии других ФР инсульта. Следовательно, при решении вопроса о назначении антикоагулянтной терапии пациентам только с одним ФР по шкале CHA₂DS₂-VASc, помимо женского пола, необходимо проводить индивидуализированную оценку вероятности осложнений, принимая во внимание выбор пациента. Измерение концентрации сердечного тропонина (высокочувствительный тропонин Т или I) и N-концевого натрийуретического пептида pro-B-типа в плазме может иметь дополнительное прогностическое значение у отдельных групп пациентов [2]. Оценка риска с применением биомаркёров может в будущем оказаться полезной, особенно в плане выявления пациентов, на самом деле имеющих низкий риск инсульта.

Таблица 4 Расчёт индекса CHA2DS2-VASc

<i>Факторы риска</i>	<i>Баллы</i>
C Сердечная недостаточность/дисфункция ЛЖ Признаки (симптомы) сердечной недостаточности или объективные причины снижения ФВ	1
H Артериальная гипертензия АД в состоянии покоя более 140/90 мм.рт.ст. или текущая антигипертензивная терапия	1
A Возраст 75 лет и старше	2
D Сахарный диабет Гликемия натощак >7 ммоль/л или лечение пероральными сахароснижающими лекарственными средствами и /или инсулином	1
S Инсульт/ТИА/тромбоэмболия ЛА	2
V Сосудистые заболевания Перенесенный ИМ, заболевания периферических сосудов или атеросклеротическая бляшка в аорте	1
A Возраст 65-74 года	1
Sc Женский пол	1

Для оценки риска кровотечений у пациентов с ФП разработан простой индекс HAS-BLED (АГ, нарушение функции почек/печени, инсульт, кровотечения в анамнезе или склонность к кровоточивости, лабильное МНО, возраст >65 лет, приём лекарственных средств/алкоголя) (табл. 5) [23]. Значение индекса ≥ 3 указывает на высокий риск кровотечения.

Таблица 5. Индекс риска кровотечений HAS-BLED

<i>Буква</i>	<i>Клиническая характеристика</i>	<i>Баллы</i>
H	Гипертония	1
A	Нарушение функции печени или почек	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение	1
L	Лабильное МНО	1
E	Возраст >65 лет	1
D	Лекарственные средства или алкоголь	1 или 2

Все ПОАК выводятся почками, поэтому всем таким пациентам показан периодический контроль функции почек с определением величины КК. Для пациентов с нормальной функцией почек (уровень КК ≥ 80 мл/мин) или легкой почечной недостаточностью (КК 50-79 мл/мин) КК следует определять 1 раз в год. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК 30-49 мл/мин) КК следует определять 2-3 раза в год.

По данным исследований RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE ПОАК (дабигатран, ривароксабан и апиксабан), по крайней мере, не менее эффективны в предупреждении ИИ и системных эмболий, чем варфарин, но безопаснее его, потому что сопровождаются достоверно меньшим количеством жизнеопасных кровотечений, включающих геморрагический инсульт [54, 58, 33, 9].

Дабигатран по данным исследования RE-LY [54] в обеих дозах показал статистически незначимую тенденцию к увеличению риска развития ИМ по сравнению с варфарином, а при применении ривароксабана и апиксабана данной тенденции не отмечалось. Данные были получены у пациентов с различной трудносопоставимой патологией (ФП, ОКС, ТГВ нижних конечностей, после эндопротезирования суставов и др.).

В мае 2014 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами США (FDA) опубликовало данные обсервационного исследования (134 тысячи пациентов с ФП, принимавших по 75 или 150 мг дабигатрана 2 раза в сутки), не подтверждающие значимость увеличения риска развития ИМ [26]. Также в этой же публикации вновь указано на существенное (трехкратное) уменьшение риска внутричерепных геморрагий и увеличение на 28% риска ЖКК в группе дабигатрана по сравнению с группой варфарина.

Таким образом, снижение общей смертности продемонстрировал только апиксабан, а уменьшение ССС связано с приемом дабигатрана ($p=0,04$) [26]. Увеличение риска ЖКК отмечается при использовании дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут и ривароксабана, но не апиксабана. Однако по данным Lip G.Y. с соавт. при высоком риске ЖКК дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки имеет преимущество перед ривароксабаном. Анализ вышеперечисленных работ был бы необъективным без указания на то, что в исследовании с ривароксабаном (ROCKET-AF) пациенты с ФП имели выше риск тромбоемболических осложнений по шкале CHADS₂VASC – 3,5 балла, чем в исследованиях с дабигатраном (RE-LY) и апиксабаном (ARISTOTLE) – по 2,1 балла. Однако время, в течение которого отмечалось терапевтическое значение МНО (терапевтический диапазон) при применении варфарина в исследовании ROCKET-AF, было по современным представлениям недостаточным (55%) и меньше, чем в других обсуждаемых исследованиях [31].

ВОЗОБНОВЛЕНИЕ ПРИЁМА АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ВНУТРИЧЕРЕПНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

Парентеральные антикоагулянты при введении в течение 7-14 дней после острого инсульта способствуют незначительному снижению риска повторного ИИ, но со значительным увеличением вероятности внутричерепного кровоизлияния, и сходными показателями смертности и инвалидизации в конце периода наблюдения. На парентеральных антикоагулянтах риск кровотечения превышает пользу вторичной профилактики инсульта в первые дни после инсульта, в то время как пациентам с ТИА или малым инсультом может принести пользу раннее (немедленное) инициирование или продолжение терапии антикоагулянтами. Принимать решение о начале антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП в течение первых 1-12 дней после ИИ на основании тяжести состояния (рис. 2). Рекомендовано выполнение нейровизуализации головного мозга, с целью уточнения объёма поражения и определения оптимальных сроков начала антикоагулянтной терапии у пациентов с большими инсультами, подверженных риску геморрагической трансформации. Длительная терапия с применением АВК или НОАК, несомненно, приносит пользу пациентам с ФП, перенёвшим инсульт. Назначение НОАК сопровождается несколько лучшими результатами, главным образом за счет меньшего количества случаев внутричерепных кровоизлияний и геморрагических инсультов. Если пациент переносит инсульт или ТИА на фоне приёма антикоагулянта в адекватной дозе, следует рассмотреть возможность смены лекарственного средства[2].

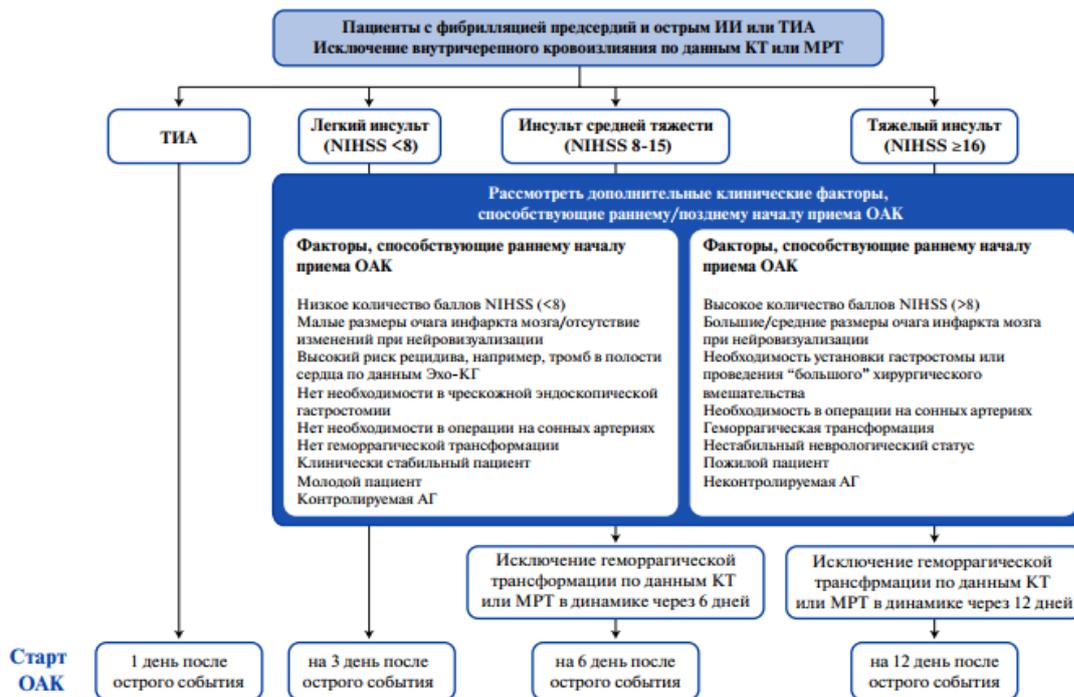


Рисунок 2. Сроки начала или возобновления антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП после инсульта или ТИА.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Пациенты с ТЭЛА с невысоким риском ранней смерти получают лечение антикоагулянтами в больничной организации или на дому.

Пациенты с нестабильной гемодинамикой и шоком являются пациентами выбора для введения внутривенного НФГ.

Пациенты без шока и гипотензии не имеют высокого риска развития раннего неблагоприятного исхода (у них оценка риска проводится при помощи шкалы PESI или sPESI).

Таблица 6. Оригинальная шкала PESI

Параметр	Шкала PESI (количество баллов)	Шкала sPESI (количество баллов)
возраст	возраст в годах	1 (если >80 лет)
мужской пол	10	–
злокачественное новообразование	30	1
хроническая сердечная недостаточность	10	1
хронические обструктивные заболевания легких	10	
пульс ≥ 110 /мин	20	1
систолическое артериальное давление <100 мм рт. ст.	30	1
частота дыхания >30/мин	20	–
температура <36 °C	20	–
изменение психического статуса	60	–
Интерпретация шкалы PESI		
Количество баллов	риск	
Класс I: ≤ 65 Класс II: 66–85 Класс III: 86–105 Класс IV: 106–125 Класс V: >125	очень низкий (0–1,6 %) низкий (1,7–3,5 %) средний (3,2–7,1 %) высокий (4,0–11,4 %) очень высокий (10–24,5 %)	

Варфарин совместно с антикоагулянтной терапией НФГ, НМГ и фондапаринуксом должен быть назначен как минимум 5 дней до уровня МНО 2,0–3,0 в течение двух дней подряд. Варфарин можно начинать у Пациенты моложе 60 лет могут принимать варфарин в дозе 10 мг, и в дозе 5 мг у пациентов старшего возраста [58].

Альтернативным является пероральный прием лечебных доз апиксабана (10 мг 2 раза в день в первые 7 дней, затем 5 мг 2 раза в день) или ривароксабана (15 мг 2 раза в день в первые 3 недели, далее 20 мг 1 раз в день) с первого дня лечения эпизода ТЭЛА или переход на эти лекарственные средства в первые 2 суток после начатого введения парентеральных антикоагулянтов. Дабигатран (150 мг 2 раза/сут. или 110 мг 2 раза/сут. в возрасте 80 лет и старше) рекомендуется после парентеральной фазы антикоагулянтного лечения.

Стандартная продолжительность антикоагулянтной терапии после острого эпизода ТЭЛА должна составлять, по крайней мере, 3 месяца. Однако многим пациентам с ТЭЛА такой продолжительности лечения может оказаться недостаточно. Целесообразно продлевать терапию у пациентов с высоким риском рецидива ВТЭО и низким риском кровотечения после индивидуальной оценки соотношения «риск/польза». Для продленного лечения ТЭЛА могут быть назначены АВК, дабигатран, ривароксабан или апиксабан [8, 37, 3, 66, 47].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИОКАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЗАМИ

В случае ТГВ, процент рецидива у пациентов аналогичен таковому при обычной антикоагулянтной терапии [46, 47, 52, 46, 53]. ПОАК, как минимум, являются равноценной заменой варфарину для лечения ТГВ. Частота больших кровотечений значительно ниже при лечении ривароксабаном и апиксабаном, чем при лечении варфарином. КЗК также регистрировались реже у ПОАК (кроме ривароксабана), чем у варфарина [14, 40, 31, 12]. ПОАК в целом демонстрируют абсолютное снижение риска всех значимых кровотечений приблизительно в 8 раз по сравнению с варфарином.

Ривароксабан и апиксабан могут быть назначены перорально в самом начале лечения ВТЭО и заменить на этом этапе НМГ. ПОАК легче применять, чем варфарин, так как их можно назначать в фиксированных дозах без потребности в контроле коагуляции и подборе дозы.

Согласно данным крупного рандомизированного открытого сравнительного клинического исследования SURPRISE у пациентов с наличием дополнительных факторов риска ВТЭО (возраст старше 65 лет, мужской пол, эпизод ТПВ, ТГВ или ТЭЛА в анамнезе, активный рак или рак в анамнезе, аутоиммунное заболевание) использование ривароксабана в дозе 10 мг на протяжении 45 дней оказалось не менее эффективным, чем подкожное введение фондапаринукса в дозе 2,5 мг 1 раз в день по частоте симптоматического прогрессирования или рецидива ТПВ, возникновения ТГВ и ТЭЛА, а также смерти от всех причин [51].

Частота развития больших и клинически значимых кровотечений не различалась между группами. Между тем после завершения антикоагулянтной терапии в обеих группах наблюдалось значительное количество случаев рецидива и прогрессирования ТПВ, а также возникновения новых ТГВ. Таким образом, использование ривароксабана в дозе 10 мг/сут может служить альтернативой подкожному введению фондапаринукса при неприемлемости парентерального пути введения лекарственного средства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [Электронный ресурс] – Минск, 2019. – Режим доступа : <https://rceth.by/ru/.Departments/Drug/Documents>. – Дата доступа : 18.09.19.

2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий : рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. – Москва, 2012. – 112 с. [Diagnostics and treatment of fibrillation of auricles. Recommendations of РКО, ВНОА and АССХ. –Moscow, 2012. – 112 p.

3. Кропачева, Е.С. Вопросы безопасности терапии больных, принимающих дабигатран / Е.С. Кропачева // Атеротромбоз, 2016. – № 1 – С. 108-112.

4. Лекарственные взаимодействия новых пероральных антикоагулянтов : внутри и вне ячеек таблицы / С.Н. Бельдиев [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2017. –Том 13. – № 5. – С.716-754.

5. Михайлов, И.Б. Клиническая фармакология – основа рациональной фармакотерапии. / И.Б. Михайлов. – Мн. : Фолиант, 2013. – 962 с.

6. Новые оральные антикоагулянты и инсульт: беспрецедентные возможности профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений / Ю.В. Фломин [и др.] // Сосудистые заболевания головного мозга, 2014. – № 1. – С. 6-13.

7. Новые оральные антикоагулянты / Н.Г. Хорев, А.П. Момот, Д.А. Залозный // Фарматека для практикующих врачей, 2010. – № 18-19. – С. 20-26.

8. Продленная антикоагулянтная терапия у пациентов, переживших тромбоэмболию легочной артерии / Н.М. Воробьева [и др.] // Атеротромбоз, 2018. – № 2. – С. 36-45.

9. Роль гликопротеина-Р в рациональной фармакотерапии в кардиологии. / Щулькин А.В. [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, 2013. – № 9 (6). – С. 701-707.

10. Сидоренко, Б.А. Клиническое применение антитромботических препаратов / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский. – М., 1998.

11. Современные антикоагуляционные препараты : лекция / О.И. Павлова [и др.] // Тольяттинский медицинский консилиум, 2017. – № 5-6. – С. 51-58.

12. Современные подходы к диагностике и лечению тромбоза поверхностных вен нижних конечностей с позиции доказательной терапии / К.В. Лобастов [и др.] // Хирург, 2018. – С. 43-58.

13. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients : The Euro Heart Survey / R. Pisters [et. al.] // Chest, 2010, March 18 [Epub. Ahead of print].

14. AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism / G.N. Agnelli [et al.] // Engl J Med., 2013. – Vol. 369(9). – P. 799-808.

15. An open-label study to estimate the effect of steady-state erythromycin on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single dose of rivaroxaban in subjects with renal impairment and normal renal function / K.T. Moore [et. al.] // J Clin Pharmacol., 2014. – Vol. 54(12). – P. 1407-1420.

16. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation : a systematic review / Y. Wan [et. al.] // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes., 2008. – Vol. 1. – P. 84-91.

17. Antiretroviral boosting agent cobicistat increases the pharmacokinetic exposure and anticoagulant effect of dabigatran in HIV-negative healthy volunteers / L.A. Gordon [et. al.] // Circulation., 2016. – Vol.134(23). – P.1909-11.

18. AVERROES Apixaban in patients with atrial fibrillation / S.J. Connolly, J. Eikelboom, C. Joyner [et. al.] // N Engl J Med., 2011. – Vol. 364. – P. 806-17.

19. Bayer's Novel anticoagulant Xarelto now also approved in the EU [press release] Leverkusen. Germany. Bayer Heals Care AG October 1, 2008. Available in [http : www. press. bayer. com. baynews](http://www.press.bayer.com/baynews).

20. Cardiovascular drug therapy. 1th edition. / E.E. Genton [et. al.] // Philadelphia., 1996. – P. 1517-1521.

21. Cobicistat, but not ritonavir, increases dabigatran exposure [Abstract 409] / K.M. Brooks, L.A. Gordon, S. Penzak [et. al.], 2017 // Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections : Seattle, Washington. – February 13-16. Available at : http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2017/409_Brooks.pdf. Accessed by June 05, 2017.

22. Cessation of oral anticoagulation in relation to mortality and the risk of thrombotic events in patients with atrial fibrillation. / P. Gallego [et. al.] // Thromb Haemost., 2013. – Vol. 110. – P. 1189-1198.

23. Characterization of beta-adrenoceptor antagonists as substrates and

inhibitors of the drug transporter P-glycoprotein. / I. Bachmakov [et. al.] // *Fundam Clin Pharmacol.*, 2006. – Vol. 20(3). – P.273-282.

24. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways : pharmacokinetic effects in healthy subjects. / W. Mueck [et. al.] // *Br J Clin Pharmacol.*, 2013. – Vol. 76(3). – P. 455-466.

25. Decrease in the oral bioavailability of dabigatran etexilate after co-medication with rifampicin. / S. Härtter [et. al.] // *Br J Clin Pharmacol.*, 2012. – Vol. 74(3). – P. 490-500.

26. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor / J. Mendell [et. al.] // *Am J Cardiovasc Drugs.*, 2013. – Vol. 13(5). – P.331-342.

27. Edoxaban drug-drug interactions with ketoconazole, erythromycin, and cyclosporine. / D.A. Parasrampurua [et. al.] // *Br J Clin Pharmacol.*, 2016. – Vol. 82(6). – P. 1591-1600.

28. Increased levels of rivaroxaban in patients after liver transplantation treated with cyclosporine A. / A. Wannhoff [et. al.] // *Transplantation.*, 2014. – Vol. 98 (2) : e12-3. Doi : 10.1097/TP.0000000000000223

29. Effect of bosutinib on the absorption of dabigatran etexilate mesylate, a P-glycoprotein substrate, in healthy subjects. / P.H. Hsyu [et. al.] // *Eur J Clin Pharmacol.*, 2017. – Vol. 73(1). – P.57-63.

30. Effect of rifampin on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct inhibitor of factor Xa / B. Vakkalagadda [et. al.] // *Am J CardiovascDrugs.*, 2016. – Vol.16(2). – P.119-127.

31. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis / T. Van der Hulle [et al.] // *J Thromb Haemost.*, 2014. – Vol. 12(3). – P.320-328.

32. Effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate, on thrombus formation and bleeding time in rats / W. Wienen [et. al.] // *Thromb. Haemost.*, 2007. – Vol. 98. – P. 333-338.

33. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation : insights from the ARISTOTLE trial / Stefan H Hohnloser [et. al.] // *European Heart Journal*, Vol.33, Issue 22, 2012. – P. 2821-2830.

34. European Medicines Agency. Pradaxa (dabigatran etexilate) : summary of product characteristics. Date of the latest renewal: 17 January

2013. Available at:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf. Accessed by June 05, 2017.

35. European Medicines Agency. Pradaxa (dabigatran etexilate): summary of product characteristics. Date of the latest renewal: 17 January 2013. Available at : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR

36. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty : a double-blind, randomised controlled trial / A.K. Kakkar [et. al.] // *Lancet.*, 2008. – Vol. 372. – P. 31-39.

37. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism / S. Schulman [et. al.] // *N Engl J Med.*, 2013. – Vol. 368. – P. 709-718.

38. For the EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism / J.I. Weitz [et. al.] // *N Engl J Med.*, 2017. – Vol. 376. – P. 1211-1222.

39. Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing, Monitoring, Efficacy, and Safety / J. Hirst [et. al.] // *Chest.*, 2001. – Vol. 119, №1. – Suppl. – P.64-94.

40. Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism / H.R. Büller [et al.] // *N Engl J Med.*, 2013. – Vol. 369(15). – P.1406-1415

41. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure : contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin / Gouin-Thibault I [et. al.] // *J Thromb Haemost.*, 2017. – Vol. 15(2). – P. 273-283.

42. Lassen, M.R. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty / M.R. Lassen // *N Engl J Med.*, 2008. – Vol. 358. – P. 2776-2786.

43. Majerus, P.W. Blood coagulation and anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drugs. / P.W. Majerus, D.M. Tollefsen // In : *Goodman&Gilman The pharmacological basis of therapeutics*. 11th edition. – New York., 2006. – P. 1467-1488.

44. Mechanism of action of action of heparin and heparin-like antithrombotics / S.T. Olson [et. al.] // *Perspectives in Drug Discovery and Design.*, 1994. – Vol. 1, №3. – P. 479-501.

45. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa®) after co-medication with verapamil in healthy subjects / S. Hartter [et. al.] // *Br J*

Clin Pharmacol., 2013. – Vol. 75, № 4. – P. 1053-1062.

46. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. / R. Bauersachs [et. al.] // N Engl J Med., 2010. – Vol. 363 (26). – P. 2499-2510.

47. Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism : the Worcester Venous Thromboembolism Study / F.A. Spencer [et. al.] // Arch Intern Med., 2008. – Vol.168. – P.425-430.

48. Pharmacokinetic enhancement in HIV antiretroviral therapy : a comparison of ritonavir and cobicistat./ B. Renjifo [et. al.] // AIDS Rev., 2015. – Vol. 17(1). – P. 37-46.

49. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement / J. Stangier [et. al.] // J Clin Pharmacol., 2005. – Vol. 45(5). – P. 555-563.

50. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial / K.H. Liesenfeld [et. al.] // J Thromb Haemost., 2011. – Vol. 9(11). – P. 2168-2175.

51. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux : the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial / J. Beyer-Westendorf [et al.] // The Lancet Haematology., 2017. – Vol. 4 (3). – P. 105-113.

52. Prins, M.H. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism : a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies / M. Prins, A.W. Lensing [et al.] // Thromb J., 2013. – Vol. 11(1). – P.21.

53. RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis / S. Schulman [et al.] // Circulation., 2014. – Vol. 129(7). – P.764-772.

54. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation : an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial / J. Eikelboom [et. al.] // Circulation., 2011. – Vol. 123 (21). – P. 2363-2372.

55. Rivaroxaban (BAY 59-7939) – an oral, direct Factor Xa inhibitor – has no clinically relevant interaction with naproxen / D. Kubitzka [et. al.] // Br J Clin Pharmacol., 2007. – Vol. 63 (4). – P. 469-476.

56. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty / B.I. Eriksson [et. al.] // N. Engl. J. Med., 2008. – Vol. 358 – P. 2765-2775.

57. Rivaroxaban – Once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation : Rationale and Design of the ROCKET AF study / R. Patel Manesh [et. al.] // American Heart Journal., 2010. – Vol. 159 (3). –P.340-347.

58. Esc guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary Embolism 2014, The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC), адаптированный перевод к. м.н. Таратухин Е. О.

59. Short N.J. New oral anticoagulants and the cancer patient / N.J. Short, J.M. Connors // Oncologist., 2014 ;19(1) :82- 93. Doi : 10.1634/theoncologist.2013-0239.

60. Sjogren, V Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. / V. Sjogren [et. al.] // Thromb. Haemost., 2015. – Vol. 113. – P. 1370-1377.

61. Stangier, J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate / J. Stangier// Clin Pharmacokinet., 2008. – Vol. 47(5). – P. 285-295.

62. Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors. / N.J. Huel [et. al.] // Med. Chem., 2002. – Vol.45. – P. 1757-1566.

63. The Missing Link: The Story of Karl Paul Link / JA. Last // Toxicol. Sci., 2002. – Vol. 66 – P. 4-6.

64. The new oral anticoagulants in clinical practice / W.I. Gonsalves, R.K. Pruthi, M.M. Patnaik // Mayo Clin Proc., 2013. – Vol. 88 (5). – P. 495-511.

65. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects / J. Stangier [et. al.] // Br. J. Clin. Pharmacol., 2007. – Vol. 64. – P. 292-303.

66. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists / J. Ansell [et. al.] // – Chest., 2004. – Vol. 126. – P. 204-233.

67. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation // Europ. Heart J., 2010. – Vol. 31. – P. 2369-2429.

68. Therapeutic Goods Administration of Australian Government

Department of Health and Ageing. Australian public assessment report for rivaroxaban. September 2012. Available at : www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-rivaroxaban-120913.pdf. Accessed by June 05, 2017.

69. Turpie AG Once-Daily Oral Rivaroxaban Compared with Subcutaneous Enoxaparin Every 12 Hours for Thromboprophylaxis after Total Knee Replacement: RECORD4 / A.G. Turpie // ASH Annual Meeting Abstracts., 2008. – Vol. 112. – abstr.35.

70. Turpie, A.G Oral, direct Factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases / A.G. Turpie // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2007. – Vol. 27 – P. 1238-1247.

71. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation / H. Heidbuchel [et. al.] // *Europace.*, 2015. – Vol. 17(10). – P. 1467-1507.

72. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis — Task Force on Anticoagulants in Heart Disease / R. De Caterina [et. al.] // *Thromb. Haemost.*, 2013. – Vol. 110 – P. 1087-1107

Учебное издание

Гальцова Ольга Анатольевна

Захаренко Александр Геннадьевич

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ:
НЕПРЯМЫЕ И ПРЯМЫЕ ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 26.09.2019. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печ. л. 2,44. Уч.- изд. л. 1,38. Тираж 50 экз. Заказ 155.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

