



Вдовиченко В.П.¹✉, Губаревич И.Е.¹, Бронская Г.М.², Коршак Т.А.¹

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Ривароксабан в современной антикоагулянтной терапии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Вдовиченко В.П. – концепция статьи, основной текст; Губаревич И.Е. – написание фрагмента статьи; Коршак Т.А., Бронская Г.М. – работа с литературными источниками.

Подана: 27.05.2025

Принята: 10.06.2025

Контакты: vmariposa60@yahoo.com

Резюме

Ривароксабан – хорошо исследованное средство, широко применяемое в клинической практике при различных заболеваниях и состояниях (профилактика тромбозов глубоких вен, фибрилляция предсердий и др.), связанных с угрозой венозного тромбоза. Ривароксабан удобен для пациентов в связи с пероральным назначением этого препарата, высоким профилем безопасности, не требующим регулярного лабораторного контроля за анализами крови для корректировки дозы, и относительно малым риском взаимодействия с пищевыми продуктами и лекарственными средствами.

Ключевые слова: ривароксабан, венозный тромбоз, фибрилляция предсердий

Vdovichenko V.¹✉, Gubarevich I.¹, Bronskaya G.², Korshak T.¹

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Rivaroxaban in Modern Anticoagulant Therapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Vdovichenko V. – concept of the article, main text; Gubarevich I. – writing a fragment of the article; Korshak T., Bronskaya G. – work with literary sources.

Submitted: 27.05.2025

Accepted: 10.06.2025

Contacts: vmariposa60@yahoo.com

Abstract

Rivaroxaban is a well-studied drug, widely used in clinical practice for various diseases and conditions (prevention of deep vein thromboembolism, atrial fibrillation, etc.) associated with the threat of venous thromboembolism. Rivaroxaban is convenient for patients due to the oral administration of this drug, a high safety profile that does not require regular laboratory monitoring of blood tests to adjust the dose, and a relatively low risk of interaction with food and drugs.

Keywords: rivaroxaban, venous thromboembolism, atrial fibrillation

■ ВВЕДЕНИЕ

Антикоагулянты – это вещества, препятствующие свертыванию крови, т. е. образованию тромба. Тромб представляет собой прижизненное плотное образование из компонентов крови (тромбоцитов, фибрина, эритроцитов, лейкоцитов) в кровеносной системе. Из-за преобладания тромбоцитов или фибрина тромбы подразделяют на так называемые белые (образуются сравнительно медленно при быстром кровотоке, т. е. в артериях, из тромбоцитов, фибрина и лейкоцитов) и красные (в их состав входят фибрин, эритроциты и тромбоциты, образуются быстро в сосудах с медленным током крови, т. е. в венах). Тромб – это физиологическая реакция на травму, призванная остановить и предотвратить дальнейшее кровотечение, однако при ряде патологических состояний тромбоз препятствует току крови в сосудах. Это может привести к таким серьезным состояниям, как инсульты, когда тромб нарушает приток крови к мозгу, вызывая гибель клеток мозга, и, как следствие, обуславливает необратимое повреждение мозга или даже летальный исход. Схожи по симптомам с инсультом, но менее серьезны по последствиям для пациента транзиторные ишемические атаки, которые длятся менее 24 часов. При закупорке тромбом коронарных сосудов развивается инфаркт миокарда, заканчивающийся в ряде случаев смертью. При формировании тромба в одной из глубоких вен организма, обычно в ногах, возникает боль и отечность конечности. При тромбоэмболии легочной артерии тромб закупоривает один из кровеносных сосудов, прекращая подачу крови в легкие. Кроме того, система гомеостаза с образованием тромбов активируется после операций, приводящих к длительной иммобилизации и ограниченности двигательной активности, например при замене тазобедренного, коленного сустава, а также после протезирования сердечного клапана, когда на поверхности нового сердечного клапана могут образовываться тромбы. Тромбы появляются и при таких заболеваниях, как мерцательная аритмия предсердий, которая может приводить к образованию тромбов в сердце, тромбофилия – состояние, при котором кровь имеет повышенную тенденцию к образованию тромбов, антифосфолипидный синдром, когда иммунная система атакует жиры и белки в кровеносных сосудах, вызывая повышенное свертывание крови [1, 2].

В этих случаях для устранения риска образования тромбов, которые могут закупорить кровеносные сосуды и нарушить кровообращение в организме, необходимо применять антикоагулянты. Длительность приема антикоагулянтов зависит от состояния, повышающего свертывание крови. Иногда они нужны только в течение короткого времени, например после замены тазобедренного или коленного сустава, но лечение ими может быть и пожизненным, если у пациента имеется хроническое заболевание, которое повышает риск образования тромбов [3].

Классификация антикоагулянтов: 1) прямые (активны и *in vivo* (в организме) и *in vitro* (в пробирке)); 2) непрямые (активны только *in vivo*); 3) прямые пероральные ингибиторы фактора Ха.

Классификация прямых антикоагулянтов:

- непрямые ингибиторы тромбина:
 - а) гепарин (нефракционированный);
 - б) препараты низкомолекулярного гепарина (ПНГ) (эноксапарин, надропарин (фраксипарин), дальтепарин, тинзапарин, данапароид) и синтетический пентасакхарид, селективный к Ха-фактору, – фондапаринукс;

- прямые ингибиторы тромбина: лепирудин, бивалирудин, аргатробан, дезирудин, дабигатран;
- прямые пероральные ингибиторы фактора Ха: ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бетриксабан.

Гепарин – это кислый мукополисахарид, усиливающий действие антитромбина III. Таким образом, гепарин и антитромбин III действуют всегда совместно, одним комплексом. Происходит инактивация тромбина (фактор IIa), отсюда название «непрямые ингибиторы тромбина», ингибирование ряда активированных факторов свертывания крови (XIIa, XIa, IXa и особенно Ха), торможение агрегации тромбоцитов. Гепарин применяется для предупреждения и лечения венозных тромбозов (включая тромбоз поверхностных и глубоких вен нижних конечностей, тромбоз почечных вен) и тромбоз эмболии легочной артерии, для профилактики и лечения тромбоз эмболических осложнений, ассоциированных с фибрилляцией предсердий и др. [3].

Низкомолекулярные препараты гепарина, в отличие от нефракционированного гепарина, во-первых, слабее действуют на тромбин, но очень сильно ингибируют фактор Ха; во-вторых, действуют примерно в два раза дольше, чем нефракционированный гепарин, и поэтому назначаются 1–2 раза в день; в-третьих, при подкожном введении обладают большей биодоступностью, т. е. эффективнее, чем нефракционированный гепарин, для профилактики тромбоза глубоких вен [3].

Прямые ингибиторы тромбина (ПИТ) присоединяются к активному центру тромбина и поэтому не требуют связывания с антитромбином III, как непрямые ингибиторы тромбина (гепарин). Прототипом служит гирудин, природный антикоагулянт, содержащийся в слюнных железах пиявок. В настоящее время в клинике применяется его рекомбинантный препарат – лепирудин. К ПИТ относятся также иные парентеральные (бивалирудин, аргатробан, дезирудин) и пероральные (дабигатран) средства. Парентеральные ПИТ назначаются в/в капельно, действуют непродолжительно. Лепирудин, бивалирудин и аргатробан применяются для профилактики или лечения тромбозов, связанных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией; бивалирудин и аргатробан – для снижения свертывания крови при чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ) у пациентов с наличием (или риском) тромбозов, вызванных гепарином; бивалирудин – при остром коронарном синдроме. Дезирудин используют для профилактики тромбоза глубоких вен у пациентов с ортопедическими операциями на бедре. Дабигатран – единственный пероральный прямой ингибитор тромбина, который применяют в профилактике тромбоз эмболий у пациентов с трепетанием предсердий и после протезирования суставов [3].

К прямым пероральным ингибиторам фактора Ха (ППИФ Ха) относятся ривароксабан, апиксабан, эдоксабан. ППИФ Ха избирательно ингибируют протромбиназу (фактор Ха), что предотвращает переход протромбина в тромбин (т. е. тормозят 2-ю фазу свертывания крови). Их преимущества – удобный для пациента способ применения (внутри) и безопасность (поэтому, в отличие от гепарина, они не требуют регулярного исследования свертываемости крови). ППИФ Ха, в частности ривароксабан, применяют для профилактики тромбоза глубоких вен после ортопедических операций на нижних конечностях (замены коленного или тазобедренного суставов) и его лечения, с целью профилактики инсульта у пациентов с неклапанной мерцательной аритмией предсердий. Следует отметить, что, согласно данным сайта Pharmashots, лишь ривароксабан и апиксабан, единственные из антикоагулянтов,

вошли в список 20 наиболее часто прописываемых лекарств 2024 года [4]. Непрямые (пероральные) антикоагулянты (НАК) включают в себя варфарин. Это прототип и самый известный представитель группы, обладающий наиболее надежным антикоагулянтным действием. Другие НАК (фениндион, дикумарол, аценокумарол, этилдикумарол (неодикумарин), анисиндион и др.) чаще вызывают побочные эффекты, поэтому используются редко. НАК являются антагонистами витамина К, который в печени участвует в синтезе протромбина (фактора II) и факторов VII, IX, X. НАК блокируют синтез этих факторов, но их действие медленное – оно проявляется, когда циркулирующие в крови факторы свертывания крови заканчиваются, а новые уже не синтезируются. Поэтому максимальный антитромботический эффект развивается только спустя несколько дней [3].

При таком разнообразии антикоагулянтов возникает закономерный вопрос – какой (или какие) из них лучше? Ответ зависит от диагноза, вызвавшего необходимость в назначении антикоагулянтов, длительности назначения антикоагулянта (при продолжительном назначении более удобно пероральное назначение препарата) и его безопасности, прежде всего связанной с риском кровотечения при его назначении, что влечет за собой также необходимость регулярного лабораторного контроля за анализами крови. В течение предыдущих десятилетий гепарин и варфарин были основными лекарственными средствами для послеоперационной тромбопрофилактики. Однако их использование ограничено рядом недостатков, а именно: узкий терапевтический диапазон дозировок, многочисленные взаимодействия с пищевыми продуктами и другими лекарственными средствами, необходимость регулярного мониторинга для корректировки дозы. Поэтому акцент практической медицины сместился с этих средств на ППИФ Ха и дабигатран. Одним из самых известных и хорошо исследованных представителей этих веществ является ривароксабан.

■ РОЛЬ РИВАРОКСАБАНА В АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Согласно инструкции, ривароксабан может применяться в следующих случаях [5]:

- 1) для снижения риска инсульта и системной эмболии при неклапанной фибрилляции предсердий;
- 2) лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ);
- 3) лечения тромбоза легочной артерии (ТЭЛА);
- 4) снижения риска рецидива ТГВ или ТЭЛА;
- 5) профилактики ТГВ, который может привести к ТЭЛА у пациентов, перенесших операцию по замене коленного или тазобедренного сустава;
- 6) профилактики венозной тромбоза (ВТЭ) у пациентов с острой патологией;
- 7) снижения риска основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС);
- 8) снижения риска основных тромботических сосудистых событий у пациентов с заболеванием периферических артерий (ЗПА), включая пациентов после недавней реваскуляризации нижних конечностей из-за симптоматического ЗПА;
- 9) лечения ВТЭ и снижения риска рецидива ВТЭ у детей от рождения до 18 лет;
- 10) тромбопрофилактики у детей от 2 лет и старше с врожденным пороком сердца после операции Фонтена.

Следует отметить, что в настоящее время на фармацевтическом рынке Беларуси имеется ряд дженериков ривароксабана, которые более доступны по цене в сравнении

с оригинальным препаратом, обладая при этом аналогичными фармакологическими свойствами. Например, ривароксабан под торговым названием Рикутатрон, выпускаемый венгерской фармацевтической компанией «Гедеон Рихтер», отличающейся качеством фармацевтических препаратов.

Значение в клинической практике ривароксабана, одного из самых популярных представителей ППИФ Ха, оценивалось в немалом количестве рандомизированных контролируемых исследований. Сравнивались как эффективность ривароксабана, так и риск осложнений при его назначении.

В предупреждении тромбоза при фибрилляции предсердий (ФП) на протяжении десятилетий лидирующее место занимали не прямые антикоагулянты, они же антагонисты витамина К (АВК), в основном варфарин, а ранее также и другие производные кумарина и индандиола. Огромным недостатком АВК является высокий риск внутричерепных и иных серьезных кровотечений, что требует постоянного мониторинга физиологического гомеостаза. ППИФ Ха в качестве терапии первой линии изменили этот баланс риска и пользы при неклапанной ФП, что позволило более широко назначать их без необходимости постоянного рутинного мониторинга гомеостаза. ППИФ Ха (ривароксабан и другие препараты этого класса) не уступали по эффективности варфарину в профилактике тромбоэмболии, но имели дополнительное преимущество в виде 50%-го снижения риска внутричерепного кровоизлияния (ВЧК) [6–9].

Метаанализ, включающий 71 683 пациентов контролируемых исследований, показал, что назначение ППИФ Ха в полной дозе снижает риск инсульта или системной эмболии, смертности от всех причин и ВЧК по сравнению с лечением варфарином без существенной разницы в риске других крупных кровотечений [6, 10]. В метаанализе 5203 пациентов, большинство из которых перенесли электрическую кардиоверсию, совокупность инсульта, системной эмболии, инфаркта миокарда (ИМ) и сердечно-сосудистой смерти была значительно ниже и составила 0,42% у пациентов, рандомизированных в группу ППИФ Ха, по сравнению с 0,98% у тех, кому был назначен варфарин, без существенной разницы в больших кровотечениях [6, 11]. Вывод о том, что применение ривароксабана, апиксабана или дабигатрана было связано с аналогичными рисками ишемического инсульта или системной эмболизации и более низкими рисками кровотечения и общей смертности по сравнению с варфарином при неклапанной фибрилляции предсердий, был сделан по результатам популяционного наблюдательного многоцентрового когортного исследования с сопоставлением баллов склонности и последующим метаанализом на основе баз данных здравоохранения из семи канадских провинций, включавших 128 273 пациентов. Наиболее популярным в этом исследовании (49 498 пациентов) пероральным антикоагулянтом был ривароксабан [12].

ППИФ Ха, по сравнению с АВК (варфарином), более безопасны у пациентов с сердечной недостаточностью. Например, среди пациентов с сердечной недостаточностью риск основных тромбоэмболических событий был ниже у пациентов, леченых ППИФ Ха, по сравнению с варфарином, согласно данным контролируемых исследований [6, 13, 14].

В ретроспективной когорте пациентов старше 80 лет использование ППИФ Ха показало более низкий риск ишемического инсульта, деменции, смертности и серьезного кровотечения, чем использование варфарина. При соответствующей

коррекции дозировок прямые пероральные антикоагулянты (ривароксабан и др.) более эффективны и безопасны по сравнению с АВК (варфарином) у пациентов с легкой и умеренной хронической болезнью почек (клиренс креатинина (CrCl) >30 мл/мин) [6, 15–21]. Накоплен достаточный опыт применения уменьшенных доз ривароксабана, апиксабана и эдоксабана даже при тяжелой хронической болезни почек (CrCl 15–29 мл/мин) [6, 22]. При этом, в отличие от ППИФ Ха (в частности, ривароксабана), элиминация прямого ингибитора тромбина дабигатрана зависит от почечной элиминации, и поэтому он противопоказан при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м² [6, 23]. Одно контролируемое исследование показало, что ривароксабан в дозе 10 мг привел к значительно более низким показателям сердечно-сосудистых событий и крупных кровотечений по сравнению с АВК [6, 24]. Прямые пероральные антикоагулянты (ППИФ Ха и дабигатран) не следует назначать пациентам с механическими клапанами сердца или умеренно тяжелым митральным стенозом из-за повышения риска кровотечений и тромбоэмболий. Таким пациентам лучше назначать АВК (варфарин) [6, 25, 26]. Однако АВК связаны с более высокими показателями ВЧК, а также с более высокими показателями других типов кровотечений по сравнению с новыми пероральными антикоагулянтами [27–29]. В то же время при биопротезных клапанах сердца (включая митральный) или после транскатетерной имплантации аортального клапана ППИФ Ха (ривароксабан и др.) по эффективности в отношении профилактики клинических событий не уступают варфарину и другим АВК [6, 30, 31]. Поэтому, например, ривароксабан предпочтительнее, чем АВК (варфарин), при вышеуказанных клапанных пороках сердца, за исключением умеренного или тяжелого митрального стеноза [6, 32].

При назначении ривароксабана и других ППИФ Ха нередко их дозы, вопреки инструкции, необоснованно уменьшаются, что не снижает риска кровотечения, но при этом повышает риск инсульта [6, 33–35].

Хотя ППИФ Ха обладают значительно меньшим, чем варфарин, потенциалом для лекарственных взаимодействий, однако в определенных ситуациях (например, при сильном кровотечении, необходимости экстренной операции или тромбоэмболических событиях) это надо принимать во внимание, равно как и определять их уровень в крови [6, 36–38].

В настоящее время практика комбинирования ривароксабана с антиагрегантами (например, аспирином) не является редкостью, интенсивно изучается, но клиническая польза данной комбинации остается предметом дискуссий. При этом доказано повышение риска кровотечения [39, 40].

В целом сочетание антиагрегантных препаратов с антикоагулянтами (ППИФ Ха или VKA) должно происходить только у отдельных пациентов с острыми (острым коронарным синдромом) или хроническими сосудистыми заболеваниями: сочетание малой дозы ривароксабана (2,5 мг) с аспирином снижало риск инсульта у пациентов с хроническими сосудистыми заболеваниями без ФП в ходе субанализа исследования COMPASS (исходы сердечно-сосудистых заболеваний у людей, использующих стратегии антикоагуляции) [39, 40].

Увеличение в структуре населения пожилых людей с суставной патологией повысило спрос на операции по эндопротезированию коленных и тазобедренных суставов, которые в развитых странах фактически поставлены на поток. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТНА) или тотальное

эндопротезирование коленного сустава (ТКА) рассматривается как очень успешное хирургическое вмешательство, которое снимает боль, улучшает функцию и повышает качество жизни пациентов. Однако при этом высок риск ВТЭ, которая включает ТГВ и ТЭЛА [41]. ВТЭ с 10 млн случаев ежегодно, регистрируемых в мире, представляет собой третий по распространенности острый сердечно-сосудистый синдром (после инфаркта миокарда и инсульта), вызывает значительную заболеваемость и смертность и накладывает существенное клиническое и экономическое бремя [42, 43]. Поэтому актуален вопрос об оптимальной постоперационной антитромботической терапии, включающей в том числе и интерес к более широкому использованию ривароксабана [44]. Проблема заключается в том, что существует много видов антикоагулянтов и нет точного сравнения их антикоагулянтных эффектов. В связи с этим проведен анализ данных рандомизированных контролируемых исследований ривароксабана, дабигатрана или апиксабана в сравнении с эноксапарином для профилактики венозной тромбоэмболии после полной замены тазобедренного или коленного сустава [45]. Включено 16 исследований с участием 38 747 пациентов. По сравнению с эноксапарином риск симптоматической венозной тромбоэмболии был ниже при использовании ривароксабана и схож с дабигатраном и апиксабаном. При этом в сопоставлении с эноксапарином относительный риск клинически значимого кровотечения был выше при применении этих веществ, т. е. более высокая эффективность новых антикоагулянтов, как правило, ассоциировалась с более высокой тенденцией к кровотечениям [45]. Однако в другом рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем 2531 пациента, которому предстояло пройти тотальную артропластику коленного сустава и получавшему либо перорально ривароксабан, 10 мг один раз в день, начиная с 6–8 часов после операции, либо подкожно эноксапарин, 40 мг один раз в день, начиная с 12 часов до операции, был сделан вывод, что ривароксабан превосходил эноксапарин в плане тромбопрофилактики с аналогичной частотой кровотечений [46]. При анализе эффективности 11 антикоагулянтов в лечении ВТЭ после тотального эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава на основании метаанализа 61 статьи, опубликованной с 1 января 2010 года по 27 января 2022 года и включенной в наиболее авторитетные базы данных (PubMed, Cochrane Library, Web of Science и др.), был сделан вывод, что ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, фондапаринукс и дарексабан обладают наилучшей эффективностью для профилактики ВТЭ после тотального эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава [47]. Первичным результатом эффективности была совокупность любого ТГВ, нефатальной ТЭЛА или смерти от любой причины в течение 13–17 дней после операции. Вторичные результаты эффективности включали большую ВТЭ (т. е. проксимальный ТГВ, нефатальную ТЭЛА или смерть, связанную с ВТЭ) и симптоматическую ВТЭ. Первичным результатом безопасности было большее кровотечение. В этом исследовании ривароксабан превосходил эноксапарин в плане тромбопрофилактики после тотальной артропластики коленного сустава с аналогичной частотой кровотечений [48]. Ривароксабан продемонстрировал превосходную эффективность и аналогичный профиль безопасности с эноксапарином для профилактики ВТЭ в программе фазы III RECORD у 17 701 перенесшего плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава пациента из 252 центров в 37 странах. Исследование XAMOS изучало нежелательные явления,

включая кровотечения и тромбоэмболические явления, у пациентов, получавших ривароксабан для тромбопрофилактики в обычной клинической практике. XAMOS было неинтервенционным открытым когортным исследованием у пациентов, перенесших крупную ортопедическую операцию на тазобедренном или коленном суставе (преимущественно плановую артропластику); в нем ривароксабан сравнивался с другой фармакологической тромбопрофилактикой [49].

Ривароксабан применяется также в педиатрической практике для лечения и профилактики ВТЭ, а также у детей с 2-летнего возраста и старше с врожденным пороком сердца, перенесших операцию Фонтена [5]. В настоящее время ривароксабан активно изучается для расширения терапевтических показаний, помимо вышеуказанных [50].

Антикоагулянтная терапия при ВТЭ, связанная с онкопатологией, сложна из-за риска кровотечения, потенциального взаимодействия лекарственных средств с противораковой химиотерапией, неудобств, связанных с АВК (варфарином) и парентеральным назначением низкомолекулярного гепарина, что снижает приверженность пациентов к последнему. Поэтому ривароксабан и другие ППИФ Ха представляют собой востребованную онкологами альтернативу традиционным антикоагулянтам [51]. При этом следует учитывать локализацию рака. Так, одноцентровое исследование, где сравнивались частота кровотечений и другие результаты лечения у пациентов с раком желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, которым назначали ривароксабан или низкомолекулярный гепарин для лечения ВТЭ, показало, что ривароксабан был связан с более высокой частотой клинически значимых кровотечений, чем низкомолекулярный гепарин [52]. В то же время при первичном раке легких (одноцентровое ретроспективное исследование 204 пациентов с первичным раком легких, которым был назначен ривароксабан (n=131) или дальтепарин (n=73) для лечения ВТЭ) не было никакой разницы в профиле безопасности и эффективности ривароксабана по сравнению с дальтепарином. Таким образом, ривароксабан может быть ценным вариантом лечения ВТЭ [53]. Исходя из таких клинических результатов, в настоящее время большинство руководств рекомендуют ППИФ Ха и дабигатран для лечения ВТЭ, связанной с раком, у пациентов без желудочно-кишечного или мочепоолового рака, а также с учетом функции почек, наличия или отсутствия почечной недостаточности и потенциала взаимодействия лекарственных препаратов. При этом АВК следует использовать только в том случае, если прямые пероральные антикоагулянты или низкомолекулярный гепарин недоступны или не подходят [54]. В частности, рекомендуется применять данные вещества как разумную альтернативу низкомолекулярному гепарину у пациентов с раком желудочно-кишечного тракта с учетом в каждом конкретном случае относительного риска и преимуществ [51].

При сравнении ривароксабана с варфарином для профилактики тромбоэмболических событий, крупных кровотечений и сосудистой смерти у пациентов с высоким риском, трижды положительным результатом, с антифосфолипидным синдромом в проспективном рандомизированном открытом исследовании, проведенном в 14 центрах в Италии, использование ривароксабана было связано с более высокой частотой тромбоэмболических событий, чем варфарина [55]. Таким образом, это подтверждает выводы более раннего исследования о целесообразности применения варфарина у пациентов с высоким риском антифосфолипидного синдрома [56].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ривароксабан является эффективной и безопасной альтернативой варфарину у пациентов с мерцательной аритмией и венозной тромбоэмболией. По сравнению с низкомолекулярными гепаринами он обладает не меньшей эффективностью, но более удобен для пациентов в связи с однократным в течение суток пероральным приемом и поэтому может обеспечить лучшие результаты лечения венозной тромбоэмболии вследствие большей приверженности пациентов лечению. Следовательно, в силу оптимального сочетания клинической эффективности, удобства применения и безопасности ривароксабан может считаться препаратом первой линии для профилактики и лечения состояний, связанных с венозным тромбоэмболизмом. Наряду с оригинальным ривароксабаном, следует как можно более широко использовать дженерики ривароксабана, отличающиеся ценовой доступностью и при этом имеющие гарантию качества, например первый на рынке Беларуси европейский дженерик ривароксабана Рикуклатрон, который производится венгерской фармацевтической компанией «Гедеон Рихтер».

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zaichik A.Sh., Churilov L.P. (1999) *Fundamentals of general pathology. Part 1. Fundamentals of General pathophysiology*. St. Petersburg: ELBI, vol. 1, p. 236.
2. Kuznik B.I. (2010) *Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostasis system in norm and pathology*. Chita.
3. Zehnder J.L. (2024) Drugs used in disorders of coagulation. Chapter 34. In: *Katzung's Basic & Clinical Pharmacology*. 16th Ed. McGraw-Hill.
4. <https://pharmashots.com/19825/top-20-prescription-drugs-of-2024>.
5. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215859s000lbl.pdf.
6. Van Gelder I.C., Rienstra M., Bunting K.V., et al. ESC Scientific Document Group, 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal*. 2024;45(36):3314–3414. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
7. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–104. 10.1056/NEJMoa1310907
8. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–92. 10.1056/NEJMoa1107039
9. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91. 10.1056/NEJMoa1009638
10. Carnicelli A.P., Hong H., Connolly S.J., et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation: patient-level network meta-analyses of randomized clinical trials with interaction testing by age and sex. *Circulation*. 2022;145:242–55. 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056355
11. Kotecha D., Pollack C.V., Jr, De Caterina R., et al. Direct oral anticoagulants halve thromboembolic events after cardioversion of AF compared with warfarin. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1984–6. 10.1016/j.jacc.2018.07.083
12. Durand M., Schnitzer M.E., Pang M., et al. Canadian Network for Observational Drug Effect Studies Investigators. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in nonvalvular atrial fibrillation: a Canadian multicentre observational cohort study. *CMAJ Open*. 2020 Dec 18;8(4):E877–E886. doi: 10.9778/cmajo.20200055
13. Savarese G., Giugliano R.P., Rosano G.M., et al. Efficacy and Safety of Novel Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure: A Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2016 Nov; 4(11):870–880. doi: 10.1016/j.jchf.2016.07.012
14. Von Lueder T.G., Atar D., Agewall S., et al. All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcomes With Non-Vitamin K Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Heart Failure in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Am J Ther*. 2019 Nov/Dec;26(6):e671–e678. doi: 10.1097/MJT.0000000000000883
15. Harrison S.L., Buckley B.J.R., Ritchie L.A., et al. Oral anticoagulants and outcomes in adults ≥80 years with atrial fibrillation: A global federated health network analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2022 Aug;70(8):2386–2392. doi: 10.1111/jgs.17884
16. Malhotra K., Ishfaq M.F., Goyal N., et al. Oral anticoagulation in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2019 May 21;92(21):e2421–e2431. doi: 10.1212/WNL.00000000000007534
17. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al.; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21;39(16):1330–1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136
18. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139–51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561
19. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093–104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907
20. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981–92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039
21. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8; 365(10):883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638

22. Rhee T.M., Lee S.R., Choi E.K., et al. Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jun 10;9:885548. doi: 10.3389/fcvm.2022.885548
23. Rhee T.M., Lee S.R., Choi E.K., et al. Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jun 10;9:885548. doi: 10.3389/fcvm.2022.885548
24. De Vriese A.S., Caluwé R., Van Der Meersch H., et al. Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2021 Jun 1;32(6):1474–1483. doi: 10.1681/ASN.2020111566
25. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Brueckmann M., et al. RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013 Sep 26;369(13):1206–14. doi: 10.1056/NEJMoa1300615
26. Wang T.Y., Svensson L.G., Wen J., et al. Apixaban or warfarin in patients with an on-X mechanical aortic valve. *NEJM Evid.* 2023;2:EVIDoa2300067. doi: 10.1056/EVIDoa2300067
27. Amin A., Deitelzweig S., Jing Y., et al. Estimation of the impact of warfarin's time-in-therapeutic range on stroke and major bleeding rates and its influence on the medical cost avoidance associated with novel oral anticoagulant use—learnings from ARISTOTLE, ROCKET-AF, and RE-LY trials. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;38(2):150–9. doi: 10.1007/s11239-013-1048-z
28. Själander S., Sjögren V., Renlund H., et al. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2018 Jul;167:113–118. doi: 10.1016/j.thromres.2018.05.022
29. Bassand J.P., Virdone S., Badoz M., et al. Bleeding and related mortality with NOACs and VKAs in newly diagnosed atrial fibrillation: results from the GARFIELD-AF registry. *Blood Adv.* 2021 Feb 23;5(4):1081–1091. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003560
30. Cardoso R., Ternes C.M.P., Justino G.B., et al. Non-Vitamin K Antagonists Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Bioprosthetic Valves: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med.* 2022 Feb;135(2):228–234.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.08.026
31. Guimarães H.P., Lopes R.D., de Barros E., et al. RIVER Trial Investigators. Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation and a Bioprosthetic Mitral Valve. *N Engl J Med.* 2020 Nov 26;383(22):2117–2126. doi: 10.1056/NEJMoa2029603
32. Connolly S.J., Karthikeyan G., Ntsekhe M., et al. INVICTUS Investigators. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease-Associated Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2022 Sep 15;387(11):978–988. doi: 10.1056/NEJMoa2209051
33. Steinberg B.A., Shrader P., Thomas L., et al. ORBIT-AF Investigators and Patients. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Dec 20;68(24):2597–2604. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.966
34. Yao X., Shah N.D., Sangaralingham L.R., et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jun 13;69(23):2779–2790. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.600
35. Steffel J., Collins R., Antz M., et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2021 Oct 9;23(10):1612–1676. doi: 10.1093/europace/euab065. Erratum in: *Europace.* 2021 Oct 9;23(10):1676. doi: 10.1093/europace/euab157
36. Grymonprez M., Carnoy L., Capiou A., et al. Impact of P-glycoprotein and CYP3A4-interacting drugs on clinical outcomes in patients with atrial fibrillation using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a nationwide cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2023 Dec 14;9(8):722–730. doi: 10.1093/ehjcvp/pvad070
37. Testa S., Legnani C., Antonucci E., et al. Coordinator of START2-Register. Drug levels and bleeding complications in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2019 Jul;17(7):1064–1072. doi: 10.1111/jth.14457
38. Suwa M., Nohara Y., Morii I., et al. Safety and Efficacy Re-Evaluation of Edoxaban and Rivaroxaban Dosing With Plasma Concentration Monitoring in Non-Valvular Atrial Fibrillation: With Observations of On-Label and Off-Label Dosing. *Circ Rep.* 2023 Mar 2;5(3):80–89. doi: 10.1253/circrep.CR-22-0076
39. Steffel J., Eikelboom J.W., Anand S.S., et al. The COMPASS Trial: Net Clinical Benefit of Low-Dose Rivaroxaban Plus Aspirin as Compared With Aspirin in Patients With Chronic Vascular Disease. *Circulation.* 2020 Jul 7;142(1):40–48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046048
40. Fox K.A.A., Veleztgas P., Camm A.J., et al. Outcomes Associated With Oral Anticoagulants Plus Antiplatelets in Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *JAMA Netw Open.* 2020 Feb 5;3(2):e200107. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.0107
41. Martinez C., Cohen A.T., Bamber L., et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb Haemost.* 2014 Aug;112(2):255–63. doi: 10.1160/TH13-09-0793
42. Di Nisio M., van Es N., Büller H.R. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet.* 2016 Dec 17;388(10063):3060–3073. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30514-1
43. Raskob G.E., Anghaisuksiri P., Blanco A.N., et al.; ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Nov;34(11):2363–71. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304488
44. Beyer-Westendorf J., Cohen A.T., Monreal M. Venous thromboembolism prevention and treatment: expanding the rivaroxaban knowledge base with real-life data. *European Heart Journal Supplements.* 2015;17(Supplement D):D32–D41.
45. Gómez-Outes A., Terleira-Fernández A.I., Suárez-Gea M.L., et al. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ.* 2012;344:e3675. doi: 10.1136/bmj.e3675
46. Lassen M.D., Walter Ageno M.D., et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358:2776–2786. doi: 10.1056/NEJMoa076016
47. Huang Z., Xu X., Xu D., et al. Efficacy of 11 anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee arthroplasty: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2023 Jan 13;102(2):e32635. doi: 10.1097/MD.00000000000032635
48. Lassen M.R., Ageno W., Borris L.C., et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26;358(26):2776–86. doi: 10.1056/NEJMoa076016
49. Turpie A.G., Haas S., Kreutz R., et al. A non-interventional comparison of rivaroxaban with standard of care for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery in 17,701 patients with propensity score adjustment. *Thromb Haemost.* 2014 Jan;111(1):94–102. doi: 10.1160/TH13-08-0666
50. Cohen O., Levy-Mendelovich S., Ageno W. Rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism in pediatric patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2020 Nov;18(11):733–741. doi: 10.1080/14779072.2020.1823218
51. Ay C., Beyer-Westendorf J., Pabinger I. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants. *Ann Oncol.* 2019 Jun 1;30(6):897–907. doi: 10.1093/annonc/mdz111
52. Lee J.H., Oh Y.M., Lee S.D., et al. Rivaroxaban versus Low-Molecular-Weight Heparin for Venous Thromboembolism in Gastrointestinal and Pancreatobiliary Cancer. *J Korean Med Sci.* 2019 Jun 23;34(21):e160. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e160
53. Lee J.H., Hyun D.G., Choi C.M., et al. A Retrospective Study on Efficacy and Safety of Rivaroxaban and Dalteparin for Long-Term Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Lung Cancer. *Respiration.* 2019;98(3):203–211. doi: 10.1159/000499895
54. Bazarbashi S., El Zawahry H.M., Owaidah T., et al. The Role of Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Review by Middle East and North African Experts. *J Blood Med.* 2024 Apr 25;15:171–189. doi: 10.2147/JBM.S411520
55. Pengo V., Hoxha A., Andreoli L., et al. Trial of Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS): Two-year outcomes after the study closure. *J Thromb Haemost.* 2021 Feb;19(2):531–535. doi: 10.1111/jth.15158
56. Pengo V., Denas G., Zoppellaro G., et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365–1371. doi: 10.1182/blood-2018-04-848333