

Сычев Д. А.¹, Синицина И. И.¹, Цомая И. В.¹, Варданын А. В.¹, Леванов А. Н.²

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва

² ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава РФ, Саратов

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КРАТНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Ключевые слова: антикоагулянты, ривароксабан, дабигатран, апиксабан, эдоксабан, фармакокинетика, фармакодинамика, клинические исследования.

Ссылка для цитирования: Сычев Д. А., Синицина И. И., Цомая И. В., Варданын А. В., Леванов А. Н. Клинико-фармакологическое и клиническое обоснование кратности применения новых пероральных антикоагулянтов. *Кардиология*. 2017;57(11):84–93.

РЕЗЮМЕ

В данном обзоре литературы обсуждается вопрос приверженности пациентов к лечению антикоагулянтами как одного из факторов, позволяющих обеспечить эффективную и безопасную терапию. Низкая приверженность к лечению может приводить к тяжелым последствиям: ухудшению течения заболевания, увеличению затрат здравоохранения, повышению смертности. Существуют следующие барьеры для соблюдения рекомендаций по дозе и режиму терапии: забывчивость, другие приоритеты, решение пропустить дозу, недостаток информации, недостаток понимания; эмоциональные причины, сложность режима дозирования. Имеются данные о том, что прием антикоагулянтов один раз в сутки может сопровождаться более высокой приверженностью к лечению в сравнении с двукратным режимом дозирования. В обзоре представлено сравнение фармакокинетики новых пероральных антикоагулянтов (дабигатрана, ривароксана, апиксана и эдоксана), отражены принципы выбора режимов дозирования этих препаратов для III фазы клинических испытаний с участием пациентов с фибрилляцией предсердий и венозными тромбозами. По результатам нескольких исследований показано, что пациенты, получающие ингибитор Ха фактора с однократным приемом (ривароксабан), имеют большую вероятность быть приверженными к лечению, чем пациенты, принимающие апиксан или дабигатран.

Sychev D. A.¹, Sinitsina I. I.¹, Tsomaya I. V.¹, Vardanyan A. V.¹, Levantov A. N.²

¹ Medical Academy of Continuing Education Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

² Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

CLINICO-PHARMACOLOGICAL AND CLINICAL BASIS OF MULTIPLICITY OF INTAKE OF NOVEL ORAL ANTICOAGULANTS

Keywords: anticoagulants; rivaroxaban; dabigatran; apixaban; edoxaban; pharmacokinetics; pharmacodynamics; clinical trials.

For citation: Sychev D. A., Sinitsina I. I., Tsomaya I. V., Vardanyan A. V., Levantov A. N. Clinico-Pharmacological and Clinical Basis of Multiplicity of Intake of Novel Oral Anticoagulants. *Kardiologiia*. 2017;57(11):84–93.

SUMMARY

In this review we present comparison of pharmacokinetics of novel oral anticoagulants (NOAC) dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban, principles of selection of a regimen of their dosing for phase III clinical trials in patients with atrial fibrillation. Multiplicity of administration of NOAC depends on required level of anticoagulation, ability to maintain anticoagulation for 24 hours, relationship between minimal and maximal levels of equilibrium concentrations, efficacy and safety. Once a day administration of some drugs of this group is reasonable from positions of clinical pharmacology. It can provide not only better adherence to treatment but greater safety relative to development of bleeding.

В настоящее время «новые» пероральные антикоагулянты (НПОАК) рассматриваются как более предпочтительные перед антагонистами витамина К, что отражено в клинических рекомендациях по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий – ФП (рекомендации ESC, 2016), пациентов с венозными тромбозами – ВТЭО (рекомендации АССР, 2016) [1, 2]. Возможность применения НПОАК

изучена в многоцентровых рандомизированных исследованиях, в которых проводилась оценка их эффективности для профилактики тромбозов в ортопедии, тромбоэмболических осложнений (в частности кардиоэмболических инсультов) при неклапанной ФП, для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий после острого коронарного синдрома.

ма [3]. В настоящее время в России зарегистрировано три НПОАК – дабигатрана этексилат, ривароксабан и апиксабан, при этом в инструкциях по медицинскому применению для всех трех препаратов обозначены перечисленные выше показания, за исключением профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов после инфаркта – показание, которое зарегистрировано только для ривароксана. По перечисленным показаниям НПОАК были сопоставимы или превосходили по эффективности и безопасности традиционную схему терапии: варфарин (при неклапанной ФП) или схему с низкомолекулярным гепарином (НМГ)/варфарином (при ТГВ/ТЭЛА) [3]. При этом НПОАК имеют ряд преимуществ перед традиционными схемами: отсутствие необходимости в подборе дозы, регулярного лабораторного контроля, меньшее количество клинически значимых лекарственных взаимодействий по сравнению с варфарином [4]. Однако «препараты не будут работать, если их не принимать» – заявление ВОЗ, в котором приверженность к терапии определяется как первичная детерминанта успешного лечения пациентов. Низкая приверженность к терапии снижает клинические преимущества назначенного лечения и, следовательно, в целом уменьшает эффективность системы здравоохранения [5].

Прежде чем подчеркнуть важность повышения приверженности к лечению вообще и приверженности к лечению пероральными антикоагулянтами в частности, необходимо определить понятие «приверженность». Так в литературе, посвященной приверженности отмечается разница понятий «приверженность к лечению» (treatment adherence) и «постоянства приема препарата» (persistence). И хотя единого мнения по этому поводу нет, многие авторы под приверженностью понимают меру того, насколько пациент соблюдает предписанные интервалы приема и дозу препарата, или же процент доз препарата, принятых в соответствии с предписанным режимом дозирования. При этом постоянство приема отражает время от начала до прекращения приема препарата или дни, в течение которых препарат принимается без превышения сроков допустимых перерывов в приеме [6].

По данным ВОЗ, в экономически развитых странах лишь около 50% пациентов с хроническими заболеваниями соблюдают рекомендации врача в отношении назначенной терапии. Необходимо иметь в виду, что низкая приверженность к лечению может приводить к тяжелым последствиям: ухудшению течения заболевания, увеличению затрат здравоохранения, повышению смертности. По некоторым данным, в США 33–69% всех госпитализаций, связанных с медикаментозным лечением, происходят из-за низкой приверженности к терапии [7]. С этих позиций объяснимо, почему уделяется особое внимание повышению приверженности к лечению как способу,

позволяющему экономить ресурсы здравоохранения. Так, в США существует специальная, разработанная Pharmacy Quality Alliance (американская некоммерческая организация, основной целью которой является улучшение качества медикаментозной терапии) программа для изучения приверженности к антигипертензивным, противодиабетическим и гиполипидемическим средствам с целью увеличения эффективности использования этих препаратов в повседневной клинической практике. Не так давно Pharmacy Quality Alliance одобрил определение показателя приверженности к лечению в качестве нового метода оценки эффективности использования НПОАК. Данный показатель представляет собой отношение количества дней, на которые бы хватило препарата, выписанного по рецепту, к количеству дней, в которые пациент принимал препарат фактически. Приверженными считаются пациенты с данным показателем более 0,8 [8, 9]. Существуют основные факторы, влияющие на показатель приверженности к лечению: забывчивость, другие приоритеты, решение пропустить дозу, недостаток информации, недостаток понимания, эмоциональные причины, сложность режима дозирования. Большинство этих факторов являются корригируемыми, что позволяет наметить пути повышения приверженности: актуализация важности приема тех или иных препаратов; использование простых режимов дозирования; адаптация режима дозирования к образу жизни пациента; обеспечение пациента каналом (каналами) коммуникации с врачом; наблюдение за пациентом, регулярные визиты пациента к врачу [7].

Одним из путей увеличения приверженности к терапии НПОАК может считаться выбор препарата с учетом кратности режима приема: для ривароксана зарегистрирован однократный режим дозирования для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП и вторичной профилактики ТГВ и ТЭЛА (после 21-го дня начальной терапии); для апиксабана и дабигатрана по тем же показаниям зарегистрирован режим приема препарата 2 раза в день.

Проанализируем, каково может быть клинико-фармакологическое обоснование различий в режимах дозирования данных ЛС, несмотря на то что все НПОАК обладают схожими фармакокинетическими параметрами (включая пока не зарегистрированный в России эдоксабан).

Особенности фармакодинамики и фармакокинетики НПОАК

Следует отметить, что механизмы действия (фармакодинамика) НПОАК различаются. Дабигатран является прямым обратимым ингибитором IIa фактора (тромбина), а ривароксабан, апиксабан и эдоксабан ингибируют Ха фактор и являются его прямыми и обратимыми ингибиторами [3]. Следует отметить, что дабигатрана этек-

Таблица 1. Сравнительная фармакокинетика НПОАК [15]

Параметр	Ривароксабан	Апиксабан	Дабигатран
Молекула–мишень	Фактор Ха	Фактор Ха	Тромбин
Биодоступность, %	80–100	~50	3–7
Пролекарство	Нет	Нет	Да
$T_{1/2}$, ч	5–13	8–15	12–14
t_{max} , ч	2–4	1,5–3,5	1,5
Почечный клиренс, %	33	25	80
Возможные межлекарственные взаимодействия	Ингибиторы CYP3A4, P-gp	Ингибиторы CYP3A4	Рифампицин, хинидин, амиодарон, ингибиторы P-gp

силат – единственный НПОАК, представляющий собой пролекарство. Дабигатран этексилат в печени превращается в активный метаболит дабигатран путем гидролиза под влиянием фермента преимущественно карбоксиэстеразы-1 (CES1) и в меньшей степени карбоксиэстеразы-2 (CES2) [10]. Именно образовавшийся активный метаболит ингибирует IIa фактор [11]. Кроме того, НПОАК различаются в биодоступности: 6% – для дабигатрана [12, 13], 50% – для апиксабана [13], 66% – для эдоксабана [14, 15] и 80–100% – для ривароксабана [16].

Максимальные концентрации в плазме быстро достигаются примерно в одно и то же время для всех НПОАК, что приводит к быстрому развитию антикоагулянтного действия и является преимуществом НПОАК перед антагонистами витамина К, для развития антикоагулянтного действия которых необходимо несколько дней (в силу особенностей фармакодинамики – не прямое действие антагонистов витамина К связано с блокадой синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания крови [17].)

Важно и то, что период полувыведения между четырьмя НПОАК также практически не различается и варьирует от 7 до 14 ч, при этом у дабигатрана (а точнее, его активного метаболита) он несколько длиннее, чем у других НПОАК [17]. Важными являются значительные различия в путях выведения НПОАК: дабигатран выводится преимущественно в неизмененном виде почками, в то время как почками выводится лишь около 1/3 всего выводимого ривароксабана, 1/4 апиксабана и 1/2-эдоксабана. По этой причине концентрации дабигатрана в плазме значительно повышаются даже у пациентов с умеренными нарушениями функции почек (при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин). В связи с этим пациентам с почечной недостаточностью может быть рекомендовано более тщательное клиническое наблюдение, коррекция дозы или выбор другого НПОАК либо варфарина [17]. Так, в Руководстве по ведению больных с ФП Европейского общества кардиологов (ESC) регламентировано следующее: назначение дабигатрана пациентам с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин не рекомендовано, а у больных с клиренсом креатинина от 30 до 50 мл/мин рекомендуется использовать сниженную

дозу – 110 мг 2 раза в сутки. Назначение и ривароксабана, и апиксабана не рекомендовано у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин) [1]. Инструкцией по применению ривароксабана допустимо применение данного препарата с осторожностью у пациентов с ФП при клиренсе креатинина 15–30 мл/мин в дозе 15 мг 1 раз в сутки [1]. Важно отметить, что при назначении ривароксабана пациентам со сниженной функцией почек для лечения ВТЭО доза не корректируется и составляет 15 мг 2 раза в сутки в течение первых 3 недель терапии с переходом на 20 мг 1 раз в сутки.

Сравнительная фармакокинетика зарегистрированных в России НПОАК представлена в табл. 1.

Принципы выбора режимов дозирования НПОАК при проведении клинических исследований

Для АС, фармакодинамические эффекты которых зависят от концентрации в плазме крови, режим дозирования определяется по фармакокинетическим параметрам (прежде всего по периоду полувыведения, $T_{1/2}$), которые обычно изучаются при проведении I фазы клинических испытаний с участием здоровых добровольцев, при этом, как правило, используется однократное введение нового АС. В последующие фазы (II–IV) клинических испытаний, в которые включаются пациенты, используется длительное («хроническое») применение АС. При многократном применении АС (как правило, через 5 периодов полувыведения) концентрация АС в плазме выходит на «стационарное» или «равновесное» состояние, при котором скорость введения АС и скорость выведения АС сравниваются и развивается стабильный фармакодинамический эффект. При этом концентрация АС в плазме крови начинает колебаться вокруг определенных значений, которые можно измерить [18].

Максимальная (пиковая) равновесная концентрация (C_{ssmax}) – равновесная концентрация АС в плазме крови, определяемая «на предполагаемом» максимуме после очередного приема (берется через время, соответствующее времени наступления максимальной концентрации – t_{max}).

Минимальная (остаточная) равновесная концентрация (C_{ssmin}) – равновесная концентрация ЛС в плазме крови, определяемая перед очередным приемом ЛС.

В случае с антикоагулянтами временные фармакокинетические параметры не всегда совпадают с временными параметрами антикоагулянтного эффекта [17]. Так, период полувыведения эноксапарина составляет 4 ч (после однократного подкожного введения) и 7 ч (после многократного введения препарата). Тем не менее анти-Ха-активность в плазме определяется в течение 24 ч после однократной инъекции, а кратность применения препарата зависит от показаний, при которых необходима разная интенсивность антикоагуляции (однократный режим применения эноксапарина для профилактики ВТЭО у пациентов после ортопедических операций и двукратный режим дозирования при лечении острого ТГВ) [18].

Таким образом, для НПОАК выбранные изначально по фармакокинетическим параметрам режимы дозирования, включая кратность применения, адаптировались в ходе дальнейших клинических исследований.

Ривароксабан

По данным клинических фармакодинамических исследований, ингибирование Ха фактора под воздействием ривароксабана сохраняется через 24 ч после его приема внутрь, что позволяет обсуждать вопрос о возможности приема препарата 1 раз в сутки. При этом способность ингибирования Ха фактора в течение 24 ч для ривароксабана и эноксапарина совпадают (см. рис. 1) [19].

В исследованиях II фазы ривароксабана, исходя из фармакокинетики препарата, изучали различные дозы при двукратном и однократном приеме, при этом площадь под фармакокинетической кривой (AUC; отражает количество препарата, достигшего системного кровотока) не различалась в зависимости от кратности приема [20]. Так, в исследовании ODIXa-DVT оценивали дозы ривароксабана 10, 20 и 30 мг 2 раза в день и 40 мг 1 раз в день, назначенные для приема в течение 3 мес [21]. Во втором исследовании II фазы EINSTEIN DVT II оценивались дозы ривароксабана 20, 30 и 40 мг 1 раз в день по сравнению с эноксапарином [22]. По эффективности (частоте повторных венозных тромбоэмболий или динамике роста тромба) все дозовые режимы в обоих исследованиях были сопоставимы и не различались с эноксапарином, при этом отмечена сопоставимая безопасность всех изучаемых режимов дозирования. Однако результаты указанных исследований продемонстрировали тенденцию к снижению тромботической нагрузки через 3 недели в группе, получавшей препарат 2 раза в сутки. С учетом этого, а также с учетом результатов других исследований по оценке терапии ВТЭО,

например, THRIVE [23], и Van Gogh [24], в которых были получены данные о раннем рецидиве ВТЭО, была выдвинута гипотеза о том, что прием 2 раза в сутки обеспечит более интенсивную антикоагуляцию, способную оказать благоприятный эффект в острую фазу терапии (первые 3 недели). Относительная безопасность, оцениваемая по кровотечениям, по сравнению с контрольной группой, была более благоприятной во всех режимах с приемом препарата 1 раз в сутки. По данным сводного анализа обоих исследований, при поиске оптимальной дозы был выбран следующий режим: с целью увеличения эффективности в первые 3 нед самого высокого риска рецидива ВТЭО был выбран начальный режим приема препарата 2 раза в сутки (для увеличения интенсивности терапии ривароксабан назначается в дозе 15 мг 2 раза в сутки в течение первых 3 недели) с последующим приемом препарата по 20 мг 1 раз в сутки. Результаты исследований II фазы дали возможность предположить, что профиль эффективности и безопасности при выбранном режиме является по крайней мере столь же благоприятным, что и при традиционной терапии ВТЭО. Таким образом, данный режим был выбран для изучения в исследованиях III фазы EINSTEIN – сравнение ривароксабана и НМГ/АВК для лечения и продленной профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Кроме того, ввиду общности патогенетической основы образования венозных тромбов и тромбов в левом предсердии (что обусловлено активацией свертывания крови), полученные результаты II фазы исследований свидетельствуют об адекватной профилактической эффективности и оптимальном соотношении пользы и риска дозы ривароксабана 20 мг 1 раз в день для профилактики инсульта у пациентов с ФП [27]. Результаты двух исследований II фазы были весьма репрезентативными,

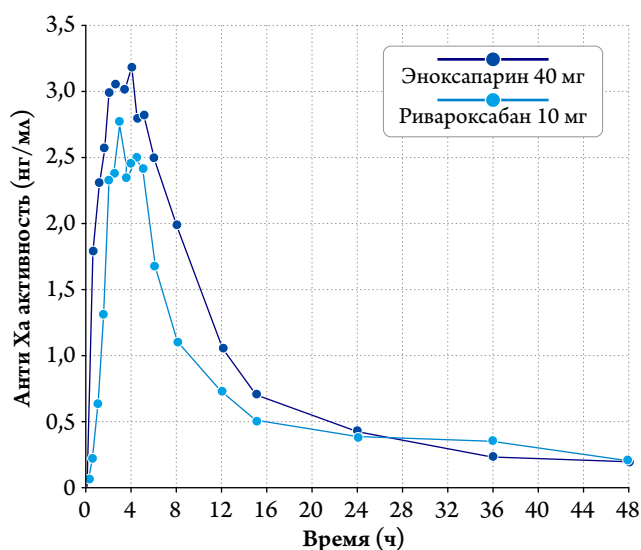


Рис. 1. Сравнение анти Ха-активности эноксапарина и ривароксабана в течение 24 ч.

и выполнение дополнительного исследования с целью определения оптимальной дозы в данной «уязвимой» популяции пациентов с ФП было сочтено неэтичным. Фармакокинетическое моделирование показало также, что ривароксабан в дозе 15 мг 1 раз в сутки у пациентов с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин позволяет достичь сходных значений площади под фармакокинетической кривой (AUC) и $C_{\max}$ как и при приеме 20 мг/сут пациентами с нормальной функцией почек. Поэтому у пациентов с нарушением функции почек и расчетным клиренсом креатинина 30–49 мл/мин в клиническом исследовании III фазы (ROCKET-AF, в котором участвовали пациенты с неклапанной ФП) была выбрана доза 15 мг 1 раз в сутки, которая регламентирована в инструкции у пациентов данной категории [21, 22].

Дабигатран

Исходя из фармакокинетических параметров дабигатрана в большинстве клинических исследований (включая исследование III фазы RE-LY, в которое включались пациенты с неклапанной ФП) препарат применялся в режиме 2 раза в сутки. В исследовании II фазы BISTRO оценивались эффективность и безопасность дабигатрана в дозе 300 мг 1 раз в сутки и 150 мг 2 раза в сутки у пациентов после ортопедических вмешательств (для профилактики венозных тромбозов). В исследовании также оценивались $C_{ss\max}$ и $C_{ss\min}$. Параметры эффективности и безопасности не различались в зависимости от кратности применения дабигатрана. Как и ожидалось, были получены более высокие значения $C_{ss\max}$ при однократном применении дабигатрана в дозе 300 мг. На основе исследований II фазы в последующих клинических исследованиях дабигатрана выбирался режим дозирования с двукратным приемом, который в настоящее время и содержится в инструкции для пациентов с неклапанной ФП и пациентов с ВТЭО. Однократно дабигатран изучался для профилактики тромбозов у пациентов после ортопедических операций. По результатам исследования III фазы оказалось, что именно высокие значения остаточной равновесной концентрации препарата ($C_{ss\min}$) ассоциировались с более высоким риском развития кровотечений [26, 27]. В исследовании RE-LY продемонстрирована взаимосвязь между остаточной равновесной концентрацией и развитием кровотечений при применении дабигатрана, которая особенно была сильна в группе пациентов старше 85 лет [28, 29]. Есть данные, что в условиях клинической практики у пациентов с кровотечениями на фоне применения дабигатрана остаточная равновесная концентрация была статистически значимо выше, чем у пациентов без кровотечений [30]. Кроме того, показано что наибольшая остаточная равновесная концентрация отмечается у пациентов с оценкой по шка-

ле CHA_2DS_2 -VASc 4 балла и более, по шкале HAS-BLED 3 балла и более, клиренс креатинина 80 мл/мин и менее [29]. Таким образом, существуют клинические данные, демонстрирующие ассоциацию между остаточной равновесной концентрацией и риском развития кровотечений.

Апиксабан

В клиническом исследовании II фазы оценивались эффективность и безопасность трех суммарных суточных доз апиксабана: 5, 10 и 20 мг (которые назначались одно- или двукратно) по сравнению с эноксапарином или варфарином у пациентов после планового протезирования коленного сустава. Дизайн исследования не предполагал выявление различий по эффективности схем с одно- и двукратным приемом апиксабаном. Тем не менее для каждой из общих суточных доз апиксабана расчетные значения первичной конечной точки были ниже при двукратном приеме по сравнению с однократным, хотя эти различия не достигли клинической значимости [30]. Для выбора между приемом апиксабана 1 или 2 раза в сутки были проведены регрессионный анализ дозозависимости и популяционный фармакокинетический анализ [31], по результатам которых режим дозирования 2,5 мг 2 раза в сутки для первичной профилактики венозных тромбозов был более эффективным. Поэтому для исследований III фазы у пациентов после ортопедических вмешательств был выбран режим дозирования апиксабана 2,5 мг 2 раза в сутки. При лечении тромбоза глубоких вен для исследования III фазы была выбрана более высокая доза апиксабана 10 мг 2 раза в сутки в течение 1-й недели терапии (для обеспечения более интенсивной антикоагуляции) с последующим двукратным снижением дозы до 5 мг 2 раза в сутки [32]. При неклапанной ФП, на основании тех же данных по профилактике венозных тромбозов и эмболий был выбран режим дозирования апиксабана 5 мг 2 раза в сутки, поскольку предполагалось, что эта доза обладает достаточной эффективностью без значительного роста числа больших кровотечений. Такой режим дозирования апиксабана (с коррекцией дозы до 2,5 мг 2 раза в сутки у пациентов в возрасте старше 80 лет, массой тела менее 60 кг или уровнем креатинина в сыворотке крови более 1,5 мг/дл) был использован в исследованиях AVERROES и ARISTOTLE и регламентирован в инструкции по медицинскому применению у пациентов этой категории [33, 34].

Эдоксабан

По своим фармакокинетическим параметрам, особенно периоду полувыведения, эдоксабан схож с ривароксабаном. Исследования II фазы эдоксабана с участием пациентов с неклапанной ФП продемонстрировали, что режим приема эдоксабана 60 мг 1 раз в сутки без-



Ксарелто®: уверенность, основанная на рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике^{1–3}

- ◆ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 28 миллионов пациентов^{4,5}
- ◆ Ксарелто® – наиболее часто назначаемый новый пероральный антикоагулянт в мире⁶



КСАРЕЛТО® Международное непатентованное название: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/15/20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиапиридинами – клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг); – профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг); – для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг); – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения; беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский возраст до 18 лет; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда НФГ назначается в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы). **Дополнительно для таблеток 2,5 мг:** цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью, лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; **Дополнительно для таблеток 10 мг:** цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на

головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** – При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровоточивости, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровотечении в анамнезе). – При лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; – При лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого такие пациенты подвержены повышенному риску как кровотечения, так и тромбообразования; – У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства); – У пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты могут значительно повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно. **Дополнительно для таблеток 2,5/15/20 мг:** Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнения в форме кровотечения. **Дополнительно для таблеток 10 мг:** У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может при-

водить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из ран), избыточная гематома при ушибе, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), повышение активности «печеночных» трансаминаз, поражение почек (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровотечение, кровохарканье, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома. **Регистрационный номер:** для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 01.06.2016; для таблеток 10 мг: ЛСР-009820/09. Актуальная версия инструкции от 08.06.2015; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 26.01.2017. **Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкциях по применению.

Литература: 1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883–91. 2. Camm J., Amarencu P., Haas S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehv466. 3. Tamayo S., Peacock F., Patel M. et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27,467 patients taking Rivaroxaban. Clin. Cardiol. 2015; 38(2): 63–8. 4. Xarelto® (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission. 5. Расчеты проводились на основе базы данных IMS Health Midas: объем продаж в 4 кв. 2016 г. 6. IMS MIDAS, Database: MonthlySales January 2017.

LRU.MKT.06.2017.0295

опасней, чем прием той же суточной дозы, разделенной на 2 приема, в отсутствие различий по частоте тромбоемболий [37]. И хотя площадь под фармакокинетической кривой (AUC) была одинаковой при режиме дозирования 60 мг 1 раза в сутки и 30 мг 2 раза в сутки, логично, что остаточная концентрация (C_{ssmin}) была выше при применении эдоксабана в дозе 30 мг 2 раза в сутки. И в этом исследовании именно высокая остаточная концентрация (C_{ssmin}), а не пиковая (C_{ssmax}) ассоциирована с большим риском кровотечений [35]. Поэтому однократный прием эдоксабана был выбран для проведения III фазы клинических испытаний (эдоксабан не зарегистрирован в России на момент публикации статьи).

Сравнение режимов дозирования НПОАК в клинических исследованиях у пациентов с ФП и у пациентов с ТГВ и ТЭЛА

В исследованиях III фазы НПОАК у пациентов как с ФП (ROCKET-AF – ривароксабан, RE-LY – дабигатран, ARISTOTLE – апиксабан), так и у пациентов с ТГВ и ТЭЛА (EINSTEIN – ривароксабан, RE-COVER – дабигатран, AMPLIFY – апиксабан) для изучения и регистрации были выбраны дозы препаратов на основе фармакокинетических данных и результатов исследований II фазы. Результаты исследований III фазы продемонстрировали благоприятное соотношение пользы и риска назначения НПОАК по сравнению с контрольной терапией (ABK или НМГ/ABK), что послужило основанием для регистрации изучаемых препаратов в соответствующих дозах [35–37]. В настоящее время в России только ривароксабан зарегистрирован для применения в режиме 1 раз в сутки для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП или для продленной терапии ТГВ и ТЭЛА (после 21-го дня лечения). Дабигатран и апиксабан применяются 2 раза в сутки.

Можно ожидать, что при приеме любого АС 1 раз в день приверженность к терапии выше. Так, в систематическом обзоре 76 исследований, в котором изучались ассоциации между кратностью приема АС и приверженностью пациентов к приему препарата, было показано, что менее частый прием приводит к лучшей приверженности для ряда групп АС [38]. Кроме того, в обзоре 29 клинических исследований, оценивающих влияние частоты приема в течение суток на приверженность применения препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, был сделан вывод о том, что пациенты в большей степени привержены лечению при приеме АС 1 раз в сутки по сравнению с режимами дозирования АС с более частой кратностью приема в течение суток [39].

В недавно опубликованном канадском исследовании с участием пациентов с ФП, было показано, что в 1/3 случаев пациенты допускали прием НПОАК с режимом

дозирования 2 раза в день (дабигатран и апиксабан) только 1 раз в день. Пациенты, принимающие ривароксабан и варфарин, статистически значимо реже допускали пропуск приема очередной дозы препарата в предшествующие 7 дней по сравнению с пациентами, принимающими апиксабан и дабигатран. Основными причинами для пропуска дозы были забывчивость (58%) и нежелательные реакции (36%) [40–42].

Постоянство и регулярность приема ривароксабана были изучены в проспективном наблюдательном исследовании XANTUS, которое проводилось в 311 медицинских центрах Европы, Израиля и Канады с июня 2012 г. по декабрь 2013 г. и включало 6785 пациентов, получавших ривароксабан для профилактики инсульта при наличии ФП. Средняя продолжительность наблюдения составила 329 дней. Через 1 год наблюдения терапию ривароксабаном продолжали около 80% больных. При этом 3/4 пациентов, включенных в исследование, были «очень удовлетворены» или «удовлетворены» назначенным лечением [43].

Подобные данные были получены при анализе Дрезденского регистра НПОАК, в котором показатель постоянства приема у 1204 пациентов, которым был назначен ривароксабан, составил 81,5% при медиане наблюдения 544 дня. При этом постоянство приема не различалось между пациентами, которым антикоагулянт был назначен впервые, и теми, кого перевели на прием ривароксабана с антагонистов витамина К (81,1 и 82% соответственно). При анализе причин преждевременного прекращения лечения было показано, что большие кровотечения (в соответствии с критериями ISTH) являлись причиной отмены препарата только в 6,3% случаев, среди других причин – небольшие кровотечения, нежелательные реакции, не связанные с кровотечениями, и др. [44].

McHorney и соавт. оценивали приверженность к лечению ривароксабаном, дабигатраном и апиксабаном на основании анализа базы данных Humana database (США) в период с 07.2013 по 12.2014 более чем у 21 тыс. пациентов [42]. Показатель приверженности, который использовался в этом исследовании, представлял собой отношение количества дней, на которые бы хватило препарата, выписанного по рецепту, к количеству дней, в которые пациент принимал препарат фактически (показатель MPR – Medication Possession ratio). Приверженными считались пациенты с показателем MPR больше или равным 0,8. Как указывалось выше, данный показатель был одобрен Pharmacy Quality Alliance в качестве нового метода оценки эффективности использования не витамин К-зависимых антикоагулянтов в реальной клинической практике. По результатам исследования доля пациентов, у которых приверженность к антикоагулянтной терапии составляла >80%, в группе ривароксабана была

достоверно выше, чем в группах дабигатрана и апиксабана ($p < 0,001$). После проведения дополнительного анализа было показано, что пациенты, принимающие ривароксабан, имеют большую вероятность быть приверженными к лечению по сравнению с пациентами, принимающими апиксабан или дабигатран. Скорректированное отношение шансов (ОШ) по отношению к апиксабану при этом составило: для ривароксабана – 1,20 (при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,10 до 1,31; $p < 0,001$); для дабигатрана – 0,85 (при 95% ДИ от 0,77 до 0,93; $p < 0,001$) [42].

На конгрессе Американской Ассоциации Кардиологов в 2017 г. были представлены результаты еще одного исследования (С. McHorney и соавт.), в котором были проанализированы результаты длительной терапии различными пероральными антикоагулянтами в клинической практике у пациентов с неклапанной ФП [45]. В анализ были включены пациенты из базы данных Quintiles/IMS Health Real-World Data Adjudicated Claims, получавшие ривароксабан ($n=13\,645$), апиксабан ($n=6\,304$), дабигатран ($n=3\,360$) и варфарин ($n=13\,366$). По результатам исследования, доля пациентов, продолжавших прием ривароксабана через 3, 6, 9 и 12 мес, была выше, а вероятность прекращения лечения этим препаратом в любые сроки была значительно ниже по сравнению с апиксабаном, дабигатраном или варфарином. Таким образом, результаты данного анализа дополняют имеющиеся данные о высокой приверженности к терапии ривароксабаном в режиме дозирования 1 раз в день, что имеет большое значение для пациентов, так как более высокая приверженность к лечению обеспечивает адекватную антикоагуляцию и, следовательно, высокую эффективность терапии [45].

Заключение

В настоящее время активно развиваются методы терапии, однако эффективность новых препаратов, включая новые антикоагулянты, будет невысокой в случае, если пациент не принимает назначенные лекарства. Поэтому особое внимание уделяется способам и методам, позволяющим увеличить частоту соблюдения пациентом назначенной терапии. Одним из факторов, влияющих на приверженность терапии и постоянство приема пре-

парата, является кратность приема назначенного лекарственного средства. Новые пероральные антикоагулянты – это современная группа антикоагулянтов, которые применяются для профилактики инсультов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, а также для лечения и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. Схемы дозирования новых пероральных антикоагулянтов были выбраны на основе фармакокинетических и фармакодинамических моделей и результатов исследований II фазы. Регистрационные исследования доказали, что выбранные режимы дозирования обеспечивают благоприятное соотношение риска и пользы во время терапии пациентов (ривароксабан – однократный прием, дабигатран и апиксабан – двукратный).

Однократное применение такого нового перорального антикоагулянта, как ривароксабан, у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и венозными тромбоэмболическими осложнениями может способствовать не только повышению приверженности пациентов к лечению, но и повышению безопасности фармакотерапии в отношении развития кровотечений. При этом, на кратность применения новых пероральных антикоагулянтов влияет ряд факторов:

- длительность антикоагулянтного действия лекарственного средства, обеспечивающего необходимую интенсивность антикоагуляции для профилактики или лечения тромбозов и эмболий;
- широта терапевтического действия и доказанная взаимосвязь C_{ssmax} и C_{ssmin} с параметрами эффективности (частота тромбозов и эмболий) и безопасности (частота кровотечений);
- доказанная способность C_{ssmin} , создаваемая при приеме новых пероральных антикоагулянтов 1 раз в сутки, обеспечивать необходимую интенсивность антикоагуляции в зависимости от показаний и «остроты» процесса, с одной стороны, и безопасность в отношении кровотечений – с другой;
- результатами исследований II и III фазы, в которых проводилось сравнение эффективности и безопасности приема новых пероральных антикоагулянтов 1 или 2 раза в сутки в разных дозах.

Сведения об авторах:

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва

Кафедра клинической фармакологии и терапии

Сычев Д. А. – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. кафедрой.

Синицина И. И. – д.м.н., доцент, проф. кафедры.

Цома Я. В. – к.фарм.н., преподаватель кафедры клинической фармакологии и терапии.

Кафедра хирургии

Варданян А. В. – д.м.н., проф., врач-хирург.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава РФ, Саратов

Леванов А. Н. – ассистент кафедры гематологии и клинической фармакологии.

E-mail: dimasychev@mail.ru

Information about the author:

Medical Academy of Continuing Education Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

Department of Clinical Pharmacology and Therapy

Dmitry A. Sychev – MD, professor, PhD, professor.

E-mail: dimasychev@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016;37:2893–2962.
2. Kearon C., Akl E.A., Omelas J. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016;149:315–352.
3. Sulimov V.A., Napalkov D.A., Sokolova A.A. Comparative effectiveness and safety of novel oral anticoagulants. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2013;9 (4):433–438. Russian (Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А. Сравнительная эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9 (4):433–438.)
4. Amish N. et al. Management of Patients on Non – Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting. Circulation 2017;135.
5. Eduardo Sabaté. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization, 2003. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
6. Cramer J., Roy A., Burrell A. et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. Value Health 2008;11 (1):44–47.
7. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med 2005;353 (5):487–497.
8. Criviera C., Nielson W., Bookhart B. Pharmacy quality alliance measure: adherence to non-warfarin oral anticoagulant medications. Curr Med Res Opin 2015;31 (10):1889–1895.
9. Renda G., De Caterina R. The new oral anticoagulants in atrial fibrillation: once daily or twice daily? Vascu Pharmacol 2013;59 (3–4):53–62.
10. Hu Z., Parker R., Herring V., Laizure S. Conventional liquid chromatography/triple quadrupole mass spectrometry based metabolite identification and semi-quantitative estimation approach in the investigation of in vitro dabigatran etexilate metabolism. Anal Bioanal Chem 2013;405 (5):1695–1704.
11. Eriksson B., Dahl O., Buller H. et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. J Thromb Haemost 2005;3:103–111.
12. Eriksson B., Dahl O., Ahnfelt L. et al. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. J Thromb Haemost 2004;2:1573–1580.
13. Raghavan N., Frost C., Yu Z. et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. Drug Metab Dispos 2009;37:74–81.
14. Camm A., Bounameaux H. Edoxaban: a new oral direct Factor Xa inhibitor. Drugs 2011;71:1503–1526.
15. Ogata K., Mendell-Harary J., Tachibana M., Masumoto H., Oguma T., Kojima M. et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel Factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 2010;50:743–753.
16. Mueck W., Eriksson B., Bauer K. et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor – in patients undergoing major orthopedic surgery. Clin Pharmacokinetic 2008;47:203–216.
17. Renda G., De Caterina R. The new oral anticoagulants in atrial fibrillation: once daily or twice daily? Vascu Pharmacol 2013;59 (3–4):53–62.
18. Buxton I. Pharmacokinetics and pharmacodynamics. In: Brunton L, editor. The dynamics of drug absorption, distribution, action, and elimination. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 11 ed. McGraw Hill; 2006. p. 1–39.
19. Kubitz D., Becka M., Voith B. et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59–7939, an oral, direct Factor Xa inhibitor. Clin Pharmacol Ther 2005;78:412–421.
20. Mueck W., Borris L., Dahl O. et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. Thromb Haemost 2008;100:453–461.
21. Agnelli G., Gallus A., Goldhaber S. et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct Factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59–7939): the ODIXa-DVT (oral direct Factor Xa inhibitor BAY 59–7939 in patients with acute symptomatic deep-vein thrombosis) study. Circulation 2007;116:180–187.
22. Büller H., Lensing A., Prins M. et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the Factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis. The EINSTEIN-DVT Dose-Ranging Study. Blood 2008;112:2242–2247.
23. Fiessinger J., Huisman M., Davidson B. et al. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. JAMA 2005;293:681–689.
24. Van Gogh Investigators, Büller H., Cohen A. et al. Idaraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. N Engl J Med 2007;357:1094–1104.
25. Caplan. Caplan's Stroke: A Clinical Approach, Fourth Edition 2009. In: Chapter 5. Treatment. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, USA.
26. Eriksson B., Dahl O., Ahnfelt L. et al. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatranetexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. J Thromb Haemost 2004;2:1573–1580.
27. Reilly P., Lehr T., Haertter S. et al.; RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). J Am Coll Cardiol 2014;63 (4):321–328.
28. Šinigoj P. et al. Dabigatran Concentration: Variability and Potential Bleeding Prediction In «Real-Life» Patients With Atrial Fibrillation. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2015;117 (5):323–329.
29. Owada S., Tomita H., Kinjo T. et al. CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores and activated partial thromboplastin time for predic-

- tion of high plasmaconcentration of dabigatran at trough. *Thromb Res* 2015;135 (1):62–67.
30. Lassen M., Davidson B., Gallus A. et al. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb Haemost* 2007;5:2368–2375.
31. Lassen M., Gallus A., Raskob G. et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010;363:2487–2498.
32. Lopes R., Alexander J., Al-Khatib S. et al. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J* 2010;159:331–339.
33. Granger C., Alexander J., McMurray J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992.
34. Connolly S., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–817.
35. Weitz J., Connolly S., Patel I. et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral Factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2010;104:633–641.
36. Connolly S., Ezekowitz M., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
37. Patel M., Mahaffey K., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
38. Laliberte F., Nelson W., Lefebvre P. et al. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther* 2012;29:675–690.
39. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353 (5):487–497.
40. Coleman C., Roberts M., Sobieraj D. et al. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin* 2012;28:669–680.
41. Laliberté F. et al. Impact of once-daily versus twice-daily dosing frequency on adherence to chronic medications among patients with venous thromboembolism. *Patient* 2013;6 (3):213–224. doi: 10.1007/s40271-013-0020-5.
42. Mc Horney C., Crivera C., Laliberté F. et al. Adherence to non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulant medications based on the Pharmacy Quality Alliance measure. *Curr Med Res Opin* 2015;31 (12):2167–2173.
43. Camm A., Amarenco P., Haas S. et al. XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37 (14):1145–1153.
44. Hecker J., Marten S., Keller L. et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost* 2016;115 (5):939–949.
45. Mc Horney et al., Rivaroxaban users have significantly less treatment discontinuation compared with users of other oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. American College of Cardiology Conference 2017, Washington, DC, USA, 17–19 March 2017; Poster 1252–1306.

Поступила 11.07.17 (Received 11.07.17)