

«ПОДВОДНЫЕ КАМНИ» ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Гительзон Д.Г.*¹, Васильев А.Э.¹, Данишян К.И.¹,
Зозуля Н.И.¹, Абугов С.А.²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр гематологии», Москва

² ФГБНУ «Российский научный центр хирургии
им. академика Б.В. Петровского», Москва

Резюме. За последние десятилетия антикоагулянтные препараты претерпели кардинальные изменения. Внедрение в клиническую практику прямых пероральных антикоагулянтов привело к их большому распространению для длительной пероральной антикоагулянтной терапии. Контроля за терапией стало меньше, а назначение препаратов происходит врачами многих специальностей. Эта система наблюдения за пациентами, получающими прямые пероральные антикоагулянты, является неоптимальной. А отсутствие антидотов для апиксабана и ривароксабана усугубляют проблему.

Ключевые слова: прямые пероральные антикоагулянты, апиксабан, ривароксабан, дабигатран.

Введение

За последние десятилетия антикоагулянтные препараты претерпели кардинальные изменения. В XX веке, начиная с 1950 г., применение нефракционированного гепарина и антагонистов витамина К (АВК) стало общепринятой практикой для профилактики и лечения венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО), профилактики инсульта при фибрилляции предсердий (ФП) и других заболеваниях [1; 2]. Начиная с 1980-х гг., внедрение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) привело к быстрой замене нефракционированного гепарина для профилактики и начала лечения ВТЭО [3]. Подкожное введение НМГ позволило лечить многих пациентов амбулаторно [4]. Начиная с 1990-х гг., внедрение прямых пероральных антикоагулянтов (ОАК) привело к столь же быстрой замене АВК (варфарина) для длительной пероральной антикоагулянтной терапии [5; 6].

Основой для этого послужил накопившийся объем знаний о структуре и функциях ферментов свертывания крови и их природных ингибиторах. Многолетние исследования, проведенные учеными совместно с фармацевтическими компаниями, проложили путь к успешному продвижению на рынок низкомолекулярного гепарина данапароида и гликозаминогликана фондапаринукса [7; 8]. Разработкой ОАК руководили исследователи, которые много лет искали подходящие небольшие молекулы с желаемой специфичностью для своей мишени (тромбина или фактора Ха), а также с соответствующими фармакологическими свойствами, позволяющими принимать их внутрь один или два раза в день и хорошо абсорбировать в желудочно-кишечном тракте [9–11].

* e-mail: danielgitelson@gmail.com

DOI: 10.25881/20728255_2025_20_3_126

THE PITFALLS OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS

Gitelson D.G.*¹, Vasiliev A.E.¹, Danishian K.I.¹, Zozulya N.I.¹, Abugov S.A.²

¹ National Hematology Research Center, Moscow

² The Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow

Abstract. Anticoagulant drugs have undergone drastic changes in recent decades. The introduction of direct oral anticoagulants into clinical practice has led to their widespread use for long-term oral anticoagulant therapy. There is less control over therapy, and medications are prescribed by doctors of many specialties. This monitoring system for patients receiving direct oral anticoagulants is suboptimal. And the lack of antidotes for apixaban and rivaroxaban exacerbate the problem.

Keywords: direct oral anticoagulants, apixaban, rivaroxaban, dabigatran.

Крупные клинические исследования, в которых сравнивались ОАК и АВК, показали не меньшую или превосходящую эффективность и безопасность ОАК по сравнению с АВК, с уменьшения риска развития внутричерепного кровоизлияния для всех ОАК [12; 13]. Благодаря этим полезным свойствам в сочетании с сильной маркетинговой рекламой ОАК стали широко применяться по всему миру, особенно у пациентов с ВТЭО и ФП.

Особенности прямых пероральных антикоагулянтов

Одним из ключевых различий между «старыми» (нефракционированный гепарин, варфарин) и «новыми» антикоагулянтами был переход от лабораторно-контролируемой терапии к применению фиксированных доз. Для нефракционированного гепарина важен контроль активированного частичного тромбопластинового времени, а для варфарина определение протромбинового времени (в пересчете на Международное нормализованное отношение (МНО)). Все это было и остается ключевым моментом для подбора оптимальной дозы для конкретного пациента [14; 15]. Соответственно ранее существовал строгий контроль антикоагулянтной терапии. С внедрением ОАК контроля за терапией стало меньше, а назначение препаратов происходит врачами многих специальностей. На практике, эта уязвимая система наблюдения за пациентами, получающими ОАК, является неоптимальной.

Как можно оптимизировать профилактику и лечение ОАК?

Пациенты, принимающие ОАК, заслуживают надлежащего внимания, аналогично пациентам, принимающим лекарственные препараты для лечения сахарного

диабета, гипертонической болезни и гиперхолестеринемии. Так называемое управление сердечно-сосудистыми рисками у пациентов с ФП является успешным инструментом профилактики. Однако контроль ОАК лишь изредка является частью этой системы, в то время как общие знания о показаниях, механизме действия, лекарственных взаимодействиях и побочных эффектах у пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, недостаточны. Вероятно, именно сочетание этих факторов лежит в основе результатов голландского исследования FRAIL-AF у пожилых пациентов с ФП опубликованного в 2024 г. По результатам исследования переход с АВК на ОАК привел к большему количеству осложнений, связанных с кровотечением, по сравнению с продолжением лечения АВК, без значимой разницы по числу тромбоэмболических осложнений [16]. Несмотря на то, что ведутся споры об особенностях исследования, включая отбор только пациентов, уже получавших АВК, данные результаты должны вызывать беспокойство по поводу качества лечения ОАК на данный момент. ОАК также считают подходящими препаратами для ослабленных пациентов старческого возраста [17], однако частота геморрагического инсульта вызывает тревогу. Следствием этого должно стать лучшее наблюдение за пациентами, получающими ОАК, и уделение большего внимания надлежащей информации и рекомендациям для пациентов. Также большой проблемой является неоптимальное дозирование, основанное на аргументах (слабый пациент, склонность к падениям и кровотечениям), а также на недостаточном понимании индивидуальной фармакодинамики, особенно в условиях стареющего населения.

Мониторинг прямых пероральных антикоагулянтов

Было много обсуждений о необходимости лабораторного мониторинга ОАК, однако это не получило широкого распространения [18]. Как указывается в современных клинических рекомендациях, в острых ситуациях, таких как крупное кровотечение или тромбоэмболия во время терапии ОАК или перед проведением тромболизиса, возникает необходимость в определении количества ОАК в плазме крови или проведение экспресс-анализа мочи [19], а МНО по-прежнему является бесспорным маркером эффективности и безопасности АВК в условиях неотложной помощи.

Изначально предполагалось, что ОАК будут значительно безопаснее, что обусловлено уменьшением количества внутричерепных кровоизлияний. Подразумевался вывод о том, что при отсутствии частых осложнений, связанных с кровотечениями, угрожающими жизни, не понадобятся реверсивные препараты, что является досадным заблуждением. Положительным исключением стала компания Бохрингер, которая вскоре после введения дабигатрана решила также разработать специфический реверсивный препарат: фрагмент моноклонального антитела идаруцизумаб, который является быстродействующим реверсивным препаратом и не

обладает прокоагулянтными свойствами [20]. Компании, производящие ингибиторы фактора Ха, решили не инвестировать в разработку реверсивных препаратов, что может быть понятно с точки зрения их краткосрочных финансовых перспектив, но не с точки зрения здравоохранения, когда множество пациентов ежедневно принимают дозу потенциально опасного ингибитора фактора Ха без надлежащего антидота. Идея о том, что в случае сильного кровотечения будет достаточно концентрата протромбина, была опровергнута недавними результатами исследования Анпеха-1, которые показали превосходный гемостатический эффект средства для устранения внутричерепных кровотечений андексанета по сравнению с концентратом протромбинового комплекса [21]. Тот факт, что до сих пор ведутся споры о стоимости и побочных эффектах андексанета, актуален, но тот факт, что это обсуждение происходит в то время, когда у большинства ОАК уже закончились патенты, иллюстрирует упущение этого вопроса при разработке специфических ингибиторов фактора Ха.

Антикоагулянтная терапия ОАК у пациентов старческого возраста

За исключением острых ситуаций, таких как большое кровотечение, необходимо дальнейшее обсуждение и изучение вопроса о применении ОАК у ослабленных пациентов старческого возраста, поскольку число пациентов с ФП увеличивается. Известно, что референсные значения количества ОАК в плазме крови могут отличаться [22–24]. Важно отметить, что именно избыточные количества в плазме крови связаны с повышенным риском кровотечения [25; 26]. Особое внимание надо уделять правильному дозированию препаратов, наличию почечной недостаточности, а также старческому возрасту и небольшой массе пациента. Во всех этих ситуациях при проведении анализа крови можно оценить является ли используемый ОАК правильным выбором, следует ли заменить его другим или скорректировать дозу в пределах референсных значений. Очевидно, что в клинических испытаниях необходимо рассмотреть потенциальную пользу лабораторного мониторинга ОАК для обеспечения долгосрочной безопасности особенно среди групп высокого риска.

АВК остаются хорошей альтернативой ОАК

Многие начинающие врачи практически не имеют опыта работы с АВК, поэтому, эта альтернатива ОАК практически никогда не рассматривается в клинической практике. Многие считают, что АВК старомодны, сложны в использовании и опасны. Тем не менее, показания для применения АВК остаются в силе, поскольку ОАК были менее эффективными у пациентов с механическими клапанами сердца, антифосфолипидным синдромом и ФП, ассоциированной со стенозом митрального клапана средней и тяжелой степени [27]. Более того, практическим преимуществом АВК является управляемое лечение,

которое при правильной организации обеспечивает индивидуальный подход, учитывающий все возможные факторы. Для пациентов с предполагаемой плохой приверженностью к лекарственным препаратам это также может быть преимуществом АВК перед ОАК. Недостатком АВК являются их свойства повышать кальциноз артерий и негативного влияния на функцию почек у пациентов с почечной недостаточностью [28; 29]. Неожиданными преимуществами АВК могут быть повышенная выживаемость у пациентов с онкологическими заболеваниями (что связано с ингибированием специфических белков, таких как Gas-6) [30]. А также у пациентов с ФП, принимающих АВК фенпрокумон, было показано преимущество по выживаемости над большинством ОАК, кроме дабигатрана [31]. Это возможное преимущество, хотя и может быть обусловлено некоторыми ошибками в проведении исследования, проливает новый свет на этот старый класс препаратов и может обнадежить тех, кто опасается назначения АВК. В целом, не следует отказываться от АВК в качестве альтернативного лечения даже у ослабленных пожилых людей с ФП, при условии достижения оптимальных терапевтических доз. Предпочтение следует отдавать фенпрокумону, но, к сожалению, этот препарат доступен не во всех странах. Следует выполнить более крупное многоцентровое рандомизированное исследование и мета-анализ для оценки преимуществ фенпрокумона по сравнению с ОАК [31].

Место для новых антикоагулянтов

Наконец, после первоначального энтузиазма по поводу ОАК, мы вступаем в период большей реалистичности в отношении ограничений безопасности ОАК и АВК, с сохраняющимся ежегодным риском больших кровотечений на уровне 2–3% и существенными различиями между отдельными пациентами, которые трудно предсказать при нынешних шкалах оценки рисков.

Фармацевтические компании надеются, что безопасность может быть повышена за счет использования ингибиторов фактора XIa. Это вытекает из данных наблюдений за пациентами с врожденным дефицитом фактора XI, показывающих, что он связан с низким риском спонтанного кровотечения, в отличие от других видов гемофилии. Также эпидемиологические, генетические и экспериментальные данные указывают на то, что фактор XI связан с ВТЭО и кардиоэмболическим инсультом [32–34].

Подавление гена фактора XI с помощью siRNA заметно снижает уровень фактора XIa в крови, а также приводит к существенному снижению частоты послеоперационных венозных тромбозов при эндопротезировании коленного сустава [35]. Сопоставимая эффективность была продемонстрирована при применении других подходов, включая моноклональные антитела и небольшую молекулу милвексана (ингибитор фактора XIa) [36]. На основании этого были разработаны исследования второй фазы с участием пациентов с ВТЭО, заболеваниями

артерий, ФП, острым инсультом и острым коронарным синдром. Полученные данные свидетельствуют о снижении риска кровотечений по сравнению с апиксабаном и ривароксабаном [37–39].

Однако ни одно из этих исследований не дало четкого заключения об эффективности, которое, хотя и не было учтено во второй фазе, представляет большой интерес. Движимый оптимизмом, третий этап был начат исследованиях OCEANIC и LIBREXIA с участием асундексана и милвексана, соответственно [40; 41]. В то время как исследование LIBREXIA еще продолжается, исследование OCEANIC было остановлено после большого количества ишемических инсультов в группе асундексана. Таким образом, отрицательный результат этого исследования может привести к скептицизму в отношении концепции ингибирования фактора XIa в клинической практике.

Заключение

Хотя с практической точки зрения эффективность антикоагулянтной терапии заметно улучшилась, ее безопасность остается под вопросом, поскольку наблюдение за пациентами, получающими антикоагулянтную терапию, является недостаточным. Это, безусловно, касается людей старческого возраста с ФП, у которых антикоагулянтная терапия АВК может быть даже безопаснее, чем ОАК, при условии правильного ведения пациентов. Необходимо уделять внимание повышению качества лечения ОАК, что может потребовать периодической лабораторной оценки. При разработке новых антикоагулянтов, например ингибиторов фактора XIa, следует тщательно учитывать все возможные причины тромбоза, чтобы лучше подготовиться к исследованию и избежать серьезных неудач.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hirsh J, Eikelboom JW, Chan NC. Fifty years of research on antithrombotic therapy: achievements and disappointments. *Eur J Intern Med.* 2019; 70: 1–7.
2. Modan B, Shani M, Schor S, Modan M. Reduction of hospital mortality from acute myocardial infarction by anticoagulant therapy. *N Engl J Med.* 1975; 292(26): 1359–62.
3. Verstraete M. Heparin and thrombosis: a seventy year long story. *Haemostasis.* 1990; 20(1): 4–11.
4. Levine MN, Hirsh J. Clinical use of low molecular weight heparins and heparinoids. *Semin Thromb Hemost.* 1988; 14(1): 116–25.
5. Beyer-Westendorf J. What have we learned from real-world NOAC studies in venous thromboembolism treatment? *Thromb Res.* 2018; 163: 83–91.
6. Lip GY, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA.* 2015; 313(19): 1950–62. Erratum in: *JAMA.* 2015; 314(8): 83–7.
7. Choay J. Biologic studies on chemically synthesized pentasaccharide and tetrasaccharide fragments. *Semin Thromb Hemost.* 1985; 11(2): 81–5.
8. Bauer KA. Fondaparinux sodium: a selective inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm.* 2001; 58(2): S14–7.
9. Gustafsson D. Oral direct thrombin inhibitors in clinical development. *J Intern Med.* 2003; 254(4): 322–34.
10. Eriksson BI, Dahl OE, Buller HR, Hettiarachchi R, 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(1): 103–11.

11. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939—an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(3): 514-21.
12. Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Calvo-Rojas G, Suarez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of subgroups. *Thrombosis.* 2013; 2013: 640-723.
13. Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, Lee JK, Slack MK, Martin JR, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analyses. *Clin Ther.* 2017; 39(7): 1456-1478.
14. Olie RH, ten Cate H. Heparins, fondaparinux, hirudin, bivalirudin, argatroban, and danaparoid. In: De Caterina R, Moliterno DJ, Kristensen SD, editors. *The ESC Textbook of Thrombosis.* Oxford: Oxford University Press; 2024. P.87-100.
15. Olie RH, Winkers K, Rocca B, Ten Cate H. Oral anticoagulants beyond warfarin. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2024; 64: 551-75.
16. Joosten LPT, van Doorn S, van de Ven PM, Köhlen BTG, et al. Safety of switching from a vitamin K antagonist to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in frail older patients with atrial fibrillation: results of the FRAIL-AF randomized controlled trial. *Circulation.* 2024; 149(4): 279-89.
17. Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, et al. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Circulation.* 2018; 138(1): 37-47.
18. Ten Cate H. Monitoring new oral anticoagulants, managing thrombosis, or both? *Thromb Haemost.* 2012; 107(5): 803-5.
19. Harenberg J, Gosselin RC, Cuker A, Becattini C, et al. Algorithm for rapid exclusion of clinically relevant plasma levels of direct oral anticoagulants in patients using the DOAC dipstick: an expert consensus paper. *Thromb Haemost.* 2024; 124(8): 770-7.
20. Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost.* 2015; 113(5): 943-51.
21. Connolly SJ, Sharma M, Cohen AT, Demchuk AM, et al. Andexanet for factor Xa inhibitor-associated acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2024; 390(19): 1745-55.
22. Gulpen AJW, Ten Cate H, Henskens YMC, van Oerle R, Wetzels R, Schalla S, et al. The daily practice of direct oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation; an observational cohort study. *PLoS One.* 2019; 14(6): e0217302.
23. Testa S, Legnani C, Antonucci E, Paoletti O, Dellanoce C, Cosmi B, et al. Drug levels and bleeding complications in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2019; 17(7): 1064-72.
24. De Jong MJ, Saadan H, Hellenbrand DLS, Ten Cate H, et al. The DOAC-FRIL study, evaluation of direct oral anticoagulant-levels in acutely admitted frail older patients: an exploratory study. *J Am Geriatr Soc.* 2024; 72(7): 2249-53.
25. Palareti G, Testa S, Legnani C, Dellanoce C, et al. More early bleeds associated with high baseline direct oral anticoagulant levels in atrial fibrillation: the MAS study. *Blood Adv.* 2024; 8(18): 4913-23.
26. Bernier M, Lancrerot SL, Parassol N, Lavrut T, et al. Therapeutic drug monitoring of direct oral anticoagulants may increase their benefit-risk ratio. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020; 76(4): 472-7.
27. Bejjani A, Bikelbi B. Direct oral anticoagulants: quick primer on when to use and when to avoid. *Thromb Haemost.* 2024.
28. Renneberg RJ, van Varik BJ, Schurgers LJ, Hamulyak K, et al. Chronic coumarin treatment is associated with increased extracoronary arterial calcification in humans. *Blood.* 2010; 115(24): 5121-3.
29. Brodsky S, Eikelboom J, Hebert LA. Anticoagulant-related nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2018; 29(12): 2787-93.
30. Chiasakul T, Zwicker JL. The impact of warfarin on overall survival in cancer patients. *Thromb Res.* 2022; 213(1): S113-9.
31. Engelbertz C, Marschall U, Feld J, Makowski L, et al. Apixaban, edoxaban and rivaroxaban but not dabigatran are associated with higher mortality compared to vitamin-K antagonists: a retrospective German claims data analysis. *J Intern Med.* 2024; 296(4): 362-76.
32. Weitz JI, Eikelboom JW. What is the future of factor XI inhibitors? *Circulation.* 2022; 146(25): 1899-902.
33. Gigante B, Ten Cate H. Factor XI inhibitors in patients with cardiovascular disease and a high risk of bleeding: a cautionary tale. *Nat Rev Cardiol.* 2023; 20(8): 511-2.
34. Gailani D, Gruber A. Targeting factor XI and factor XIa to prevent thrombosis. *Blood.* 2024; 143(15): 1465-75.
35. Buller HR, Bethune C, Bhanot S, Gailani D, Monia BP, Raskob GE, et al. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2015; 372(3): 232-40.
36. Nopp S, Kraemmer D, Ay C. Factor XI inhibitors for prevention and treatment of venous thromboembolism: a review on the rationale and update on current evidence. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 903029.
37. Patel SM, Ruff CT. Will factor XI inhibitors replace current anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation? *Curr Cardiol Rep.* 2024; 26(9): 911-7.
38. Nolte CH. Factor XI inhibitors – rising stars in anti-thrombotic therapy? *J Neurol Sci.* 2024; 464: 123157.
39. Raffo C, Capodanno D. Factor XI inhibition in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J Suppl.* 2024; 26(1): i29-34.
40. Piccini JP, Patel MR, Steffel J, Ferdinand K, et al. Asundexian versus apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2024; 392(1): 23-32.
41. Jain SS, Mahaffey KW, Pieper KS, Shimizu W, et al. Milvexian vs apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: the LIBREXIA atrial fibrillation trial rationale and design. *Am Heart J.* 2024; 277: 145-58.