

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Ривароксабан в профилактике инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий: какие факты важны для клинициста?

Явелов И. С.*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

В статье рассмотрены результаты рандомизированных контролируемых и некоторых наблюдательных исследований, определивших современные представления о роли ривароксабана в профилактике кардиоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Согласно результатам рандомизированного контролируемого исследования ROCKET AF у больных с неклапанной ФП ривароксабан как минимум не уступает по эффективности варфарину. При этом при сопоставимой частоте крупных и клинически значимых некрупных кровотечений в группе ривароксабана реже отмечались смертельные кровотечения и кровотечения с наиболее тяжелыми последствиями (включая внутримозговые) и чаще — клинически значимые желудочно-кишечные кровотечения. В целом частота крупных желудочно-кишечных кровотечений увеличивалась в группе ривароксабана на 10 случаев на каждую 1000 леченых в год и их возникновение не приводило к необходимости переливания больших объемов крови или увеличению риска смертельного исхода. Аналогичных клинических эффектов можно ожидать у различных категорий пациентов, включая больных с нарушенной функцией почек (вплоть до клиренса креатинина 15 мл/мин), больных пожилого и старческого возраста. Согласно накопленным фактам ривароксабан позволяет уменьшить риск коронарного тромбоза после коронарного стентирования и в этом случае должен сочетаться с одним антиагрегантом (в основном с клопидогрелом). Согласно результатам исследования X-VERT при кардиоверсии ривароксабан представляется эффективной и безопасной альтернативой антагонистам витамина К и может позволить быстро выполнить кардиоверсию у гемодинамически стабильных больных с пароксизмом неклапанной ФП. Из-за отсутствия доступного метода лабораторного контроля и больших различий концентрации препарата в крови у получающих ривароксабан для его дженериков особое значение приобретают исследования биоэквивалентности с определением анти-Ха активности в крови. Данные о сходном составе таблеток, сопоставимой кинетике растворения и биоэквивалентности есть, в частности, у российского дженерика ривароксабана Зинакорен.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, неклапанная фибрилляция предсердий, пероральные антикоагулянты, ривароксабан, Зинакорен.



Для цитирования: Явелов И. С. Ривароксабан в профилактике инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий: какие факты важны для клинициста? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(3):257-263. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3202. EDN: JCYIE

Rivaroxaban in stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation: what facts are important for the clinician?

Yavelov I. S.*

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

The article discusses the results of randomized controlled trials and some observational studies that define the current understanding of the role of rivaroxaban in the prevention of cardioembolic complications in patients with atrial fibrillation (AF). According to the results of the randomized controlled trial ROCKET AF, in patients with non-valvular AF, rivaroxaban is at least as effective as warfarin. At the same time, while the rates of major and clinically significant non-major bleeding were comparable, fatal bleeding and bleeding in critical organs (including intracranial bleeding) were less frequent in the rivaroxaban group, whereas clinically relevant gastrointestinal bleeding occurred more often. Overall, the rate of major gastrointestinal bleeding increased by 10 cases per 1,000 treated patients per year in the rivaroxaban group, and its occurrence did not lead to the need for large-volume blood transfusions or an increased risk of death. Similar clinical effects can be expected in various patient categories, including those with impaired kidney function (down to a creatinine clearance of 15 mL/min) and elderly patients. According to accumulated evidence, rivaroxaban reduces the risk of coronary thrombosis after coronary stenting and should be combined with one antiplatelet agent (mainly clopidogrel) in this case. According to the results of the X-VERT study, rivaroxaban appears to be an effective and safe alternative to vitamin K antagonists during cardioversion and may allow for rapid cardioversion in hemodynamically stable patients with paroxysmal non-valvular AF. Due to the lack of an available laboratory monitoring method and significant variations in drug concentration in the blood among those receiving rivaroxaban, studies on bioequivalence with determination of anti-Xa activity in the blood are particularly important for its generics. Data on the similar composition of tablets, comparable dissolution kinetics and bioequivalence are available, in particular, from the Russian generic rivaroxaban Zinacoren.

Keywords: atrial fibrillation, non-valvular atrial fibrillation, oral anticoagulants, rivaroxaban, Zinacoren.

For citation: Yavelov I. S. Rivaroxaban in stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation: what facts are important for the clinician? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(3):257-263. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3202. EDN: JCYIE

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yavelov@yahoo.com

Received/Поступила: 30.05.2025

Review received/Рецензия получена: 02.06.2025

Accepted/Принята в печать: 30.06.2025

Введение

В настоящее время очевидно, что наиболее эффективным способом профилактики инсульта и кардиоэмболических осложнений не в сосуды центральной нервной системы при фибрилляции предсердий (ФП) является прием антикоагулянтов [1-3]. Препаратами выбора являются прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), если к ним нет противопоказаний (механические протезы клапанов сердца, умеренный или тяжелый стеноз митрального клапана, выраженное нарушение функции почек, антифосфолипидный синдром, беременность и кормление грудью). Эффективность и безопасность каждого из ПОАК при так называемой «неклапанной» ФП (условный термин, под которым понимают ФП у больного в отсутствие механических протезов клапанов сердца и умеренного или тяжелого стеноза митрального клапана), сопоставлена с варфарином в рамках проспективных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [4-7]. Эти исследования различались как по критериям отбора больных, так и характеристикам рандомизированных пациентов. Прямое сопоставление клинических эффектов разных ПОАК в рамках специально спланированных РКИ не проводилось, поэтому с точки зрения доказательной медицины нет ответа на вопрос, какой ПОАК эффективнее и/или безопаснее при неклапанной ФП как в целом, так и у отдельных категорий больных. При отсутствии прямого сопоставления в рамках РКИ невозможно определить, чем обусловлено несоответствие результатов отдельных клинических исследований — различиями в эффективности/безопасности ПОАК, выбранной для изучения дозой/кратностью приема препаратов или особенностями контингента больных, отобранных для исследования. Восполнить этот пробел в знаниях пытаются за счет анализа так называемой «повседневной» врачебной практики: данных регистров и, наиболее часто, ретроспективного изучения различных баз данных. Однако из-за отсутствия случайного распределения больных на группы результаты такого подхода менее надежны. Так, неизвестны причины выбора того или иного ПОАК у конкретного больного и группы больных, получавших различные ПОАК, обычно не совпадают по множеству других факторов, влияющих на результат. Попытки учесть эти различия в ходе математического анализа не дают уверенности в том, что результат связан именно с применяемым ПОАК. У подобного подхода есть и другие проблемы, вносящие дополнительную неопределенность (например, выбор доз ПОАК, не соответствующих клиническим рекомендациям, учет только выписанных рецептов без информации о том, следовал ли больной врачебным предписаниям, а при анализе баз данных — отсутствие стандартизации в определении клинических исходов и пропущенные сведения). Соответственно, результаты анализа «повседневной» врачебной практики нельзя

рассматривать как окончательные, но только как гипотезу, нуждающуюся в подтверждении в последующих РКИ. Примечательно, что в обновленной версии рекомендаций Европейского кардиологического общества по лечению ФП (сентябрь 2024 г.) изъятые фрагменты с обсуждением предпочтительности конкретных ПОАК в тех или иных клинических ситуациях [2].

Цель статьи — напомнить читателю о клинических эффектах, которые ожидаются при использовании ПОАК ривароксабана по итогам его прямого сопоставления с варфарином. С учетом приведенных выше соображений результаты нерандомизированных исследований рассматриваются только при отсутствии соответствующих РКИ.

Исследование ROCKET AF

Прямое сопоставление ривароксабана и варфарина проведено в крупном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ROCKET AF, в которое было включено 14264 больных с неклапанной ФП. К необходимым условиям относили наличие ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки (ТИА) или системной (артериальной) тромбоэмболии (ТЭ) не в сосуды центральной нервной системы в анамнезе, а при их отсутствии — как минимум два фактора риска, входящих в состав шкалы CHADS₂ (сердечная недостаточность или фракция выброса левого желудочка $\leq 35\%$, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 лет, сахарный диабет) [7]. В итоге средний балл по шкале CHADS₂ у изученных больных составил 3,5 и как минимум 3 балла и выше по этой шкале отмечено у 87% из них. Наличие инсульта, ТИА или системной ТЭ отмечено в 54% случаев. Средний балл по шкале HAS-BLED составлял 3,0 и как минимум 3 балла по этой шкале имели 62% включенных в это РКИ. Таким образом, сопоставление ривароксабана с варфарином проведено на группе больных с неклапанной ФП и достаточно высоким риском как кардиоэмболических осложнений, так и кровотечений.

К критериям невключения, помимо протезов клапанов и гемодинамически значимого митрального стеноза, относили обратимую причину ФП, клиренс креатинина ниже 30 мл/мин, активное внутреннее кровотечение, а также высокий риск кровотечения (включая внутричерепное кровотечение в анамнезе).

Ривароксабан использовали в дозе 20 мг 1 раз в сут. или 15 мг 1 раз в сут. у больных с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин.

Во время приема исследуемых препаратов в группе ривароксабана отмечено снижение риска указанных событий, достаточное для того, чтобы констатировать его превосходство перед варфарином. Однако при учете событий у всех рандомизированных больных вплоть до даты окончания исследования имелись основания говорить только об их равной эффектив-

ности. Это несоответствие могло быть связано с особенностями перехода с ривароксабана на варфарин при окончании РКИ, когда врачи должны были отменить ривароксабан и начать подбор дозы варфарина. В итоге даже через месяц после отмены ривароксабана значения международного нормализованного отношения (МНО) не ниже 2,0 отмечались только в 48,8% случаев [10]. За этот месяц, когда многие больные оказались без адекватной защиты антикоагулянтами, частота инсульта была существенно выше, чем у продолжающих прием варфарина в ранее подобранной дозе (6,4 и 1,7 на 100 человеко-лет, соответственно; $p=0,004$). Еще одним аргументом в пользу преимущества ривароксабана перед варфарином является более низкая частота артериальных ТЭ не в сосуды центральной нервной системы (0,04% vs 0,19% в год в группе варфарина, соответственно; $p=0,003$).

Частота как крупных, так и клинически значимых некрупных кровотечений в группах ривароксабана и варфарина существенно не различалась. При этом в группе ривароксабана реже возникали смертельные кровотечения и кровотечения с наиболее тяжелыми последствиями (включая внутримозговые) и чаще — кровотечения из различных отделов желудочно-кишечного тракта (как крупные, так и клинически значимые некрупные) [11]. В целом частота крупных желудочно-кишечных кровотечений была сравнительно невысока (3,2% в год у получавших ривароксабан) и в группе ривароксабана частота этих событий была на 1% выше, чем в группе варфарина, что соответствует 10 дополнительным случаям на каждую 1000 больных в год. При этом по сравнению с варфарином увеличивался риск снижения гемоглобина и необходимость в переливании 2-3 единиц крови, в то время как потребность в переливании более 4 единиц крови и смертность не увеличились. Это указывает на сравнительно небольшую тяжесть и обратимость данного осложнения. Предикторами клинически значимых желудочно-кишечных кровотечений в исследовании ROCKET AF, помимо использования ривароксабана (а не варфарина), были:

- анемия до начала приема антикоагулянтов (относительный риск (relative risk, RR) 1,70; $p<0,0001$);
- желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе (RR 2,11; $p<0,0001$);
- длительный прием ацетилсалициловой кислоты при начале использования антикоагулянтов (RR 1,47; $p<0,0001$);
- возраст (RR 1,11 для увеличения на каждые 5 лет; $p<0,0001$);
- диастолическое АД: (RR 1,10 для дополнительного уменьшения на каждые 5 мм рт.ст. <80 мм рт.ст.; $p=0,0002$);
- курение в анамнезе или в настоящее время (RR 1,37; $p=0,0002$);
- обструктивное апноэ сна (RR 1,60; $p=0,0007$);

- прием ингибиторов протонного насоса при начале использования антикоагулянтов (RR 1,36; $p=0,0018$);
- клиренс креатинина: (RR 1,06 для дополнительного уменьшения на каждые 5 единиц <60 мл/мин; $p=0,015$);
- хроническая обструктивная болезнь легких (RR 1,30; $p=0,016$);
- мужской пол (RR 1,21; $p=0,037$);
- прием антиагрегантов (отличных от ацетилсалициловой кислоты) при начале использования антикоагулянтов (RR 1,50; $p=0,039$).

Очевидно, что многие из этих показателей указывают на наличие патологии желудочно-кишечного тракта и, соответственно, свидетельствуют в пользу активного поиска и устранения факторов риска и потенциальных источников желудочно-кишечного кровотечения.

Эффективность и безопасность ривароксабана у некоторых категорий больных с клапанной ФП

Результаты анализа подгрупп были аналогичны общим результатам исследования ROCKET-AF как при учете суммы случаев инсульта и системах ТЭ, так и совокупности крупных и клинически значимых некрупных кровотечений [7, 12, 13]. Не было существенных различий между ривароксабаном и варфарином при персистирующей и пароксизмальной ФП; у мужчин и женщин; у больных моложе и старше 75 лет; у лиц разной расовой принадлежности; у больных с массой тела до 70, 70-90 и >90 кг, с клиренсом креатинина ниже 50, 50-80 и >80 мл/мин, с различными значениями шкалы CHADS₂ (начиная с минимального, которое составляло 2), с инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе и без них, с хронической сердечной недостаточностью и без нее, с артериальной гипертензией и без нее, с сахарным диабетом и без него, при наличии инфаркта миокарда в анамнезе и без него, а также при применении и не применении ацетилсалициловой кислоты, антагонистов витамина К или ингибиторов протонного насоса до включения в исследование.

Больные с нарушенной функцией почек

Результаты сопоставления эффективности и безопасности ривароксабана и варфарина у больных с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин воспроизвели результаты исследования в целом (включая меньшую частоту кровотечений в критический орган и смертельных кровотечений) и не отличались от результатов в подгруппе больных с клиренсом креатинина не ниже 50 мл/мин [14]. Это указывает на правильность выбора сниженной дозы ривароксабана у больных с нарушенной функцией почек. В целом

в группе ривароксабана клиренс креатинина снижается немного медленнее, чем в группе варфарина [15]. Результаты сопоставления эффективности ривароксабана и варфарина зависели от выраженности снижения клиренса креатинина через 1 год после начала лечения: при снижении клиренса креатинина >20% отмечалось преимущество ривароксабана перед варфарином по влиянию на сумму случаев инсульта и артериальных ТЭ. При этом риск клинически значимых кровотечений в группе ривароксабана существенно не отличался от варфарина во всем диапазоне изменений клиренса креатинина.

В исследование ROCKET AF не включали больных с клиренсом креатинина <30 мл/мин. Данные фармакокинетического моделирования указывают на отсутствие опасного увеличения содержания действующего вещества в крови вплоть до клиренса креатинина 15 мл/мин, что стало основой решения разрешить его использование у больных с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин. Однако клинические данные для этой категории больных ограничены. В небольшом рандомизированном исследовании у 109 больных с расчетной скоростью клубочковой фильтрации 15-29 мл/мин/1,73 м² ривароксабан в дозе 15 мг 1 раз в сут. оказался безопаснее варфарина (частота малых кровотечений по критериям Академического исследовательского консорциума (Bleeding Academic Research Consortium, BARC) и Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH), а также крупных и клинически значимых некрупных кровотечений по критериям ISTH в среднем за 18 мес. наблюдения оказалась существенно ниже в группе ривароксабана [16].

Больные пожилого и старческого возраста

В исследовании ROCKET AF было включено 44% больных в возрасте ≥75 лет. Средний балл по шкале CHADS₂ у них составил 3,7, что указывает на достаточно частое наличие полиморбидности. Статистически значимых различий по эффективности ривароксабана и варфарина, а также частоте и структуре кровотечений в подгруппах больных моложе 75 лет и ≥75 лет не было [17].

Доля больных в возрасте ≥80 лет составила 18%, что не позволяет надежно сопоставить клинические эффекты ривароксабана и варфарина в этой подгруппе. У подобных больных было выполнено проспективное наблюдательное исследование SAFIR-AF, проводившееся в 33 гериатрических центрах [18]. В него были включены 1903 больных с неклапанной ФП ≥80 лет (средний возраст составил 86 лет). Части больных был назначен ривароксабан, остальным — антагонист витамина К. Выбор ПОАК и дозы ривароксабана не контролировался и осуществлялся по усмотрению врача. В итоге 45% больных с клиренсом креатинина ≥50 мл/мин получали неоправданно низкую дозу ривароксабана (15 мг 1 раз в сут.). Для

сопоставления эффектов ривароксабана и варфарина группы были уравновешены по ряду факторов, способных повлиять на результат, с использованием метода «псевдорандомизации» (propensity score matching). С учетом всех этих особенностей применение ривароксабана было сопряжено с более низким риском крупных и внутримозговых кровотечений, в то время как по частоте желудочно-кишечных кровотечений, ишемического инсульта и смертности статистически значимых различий между группами не было. Очевидно, эти данные свидетельствуют, что и у больных старческого возраста от ривароксабана можно ожидать сопоставимой с варфарином эффективности и, возможно, большей безопасности.

Больные с коронарной болезнью сердца

В исследовании ROCKET AF не включались больные, нуждающиеся в сочетании ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела (и, соответственно, недавно перенесшие острый коронарный синдром и/или коронарное стентирование). У больных с инфарктом миокарда в анамнезе и без него статистически значимых различий по сумме случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии между группами ривароксабана и варфарина не было [12]. Сочетание ривароксабана с одним антиагрегантом (преимущественно клопидогрелом) и сочетанием ацетилсалициловой кислоты и блокатором рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов (в основном с клопидогрелом) изучено в рандомизированном открытом исследовании PIONEER AF-PCI у 2214 больных с неклапанной ФП, которым проведено коронарное стентирование (примерно у половины — при лечении острого коронарного синдрома) [19]. И хотя это исследование не было предназначено для надежной оценки частоты ишемических (тромботических) осложнений, при раннем отказе от двойной антитромбоцитарной терапии с переходом на сочетание ривароксабана с блокатором P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов (в основном с клопидогрелом) не было тенденции к увеличению частоты суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта, а также тромбоза стента по сравнению с длительной тройной антитромботической терапией (сочетание антагониста витамина К, ацетилсалициловой кислоты и блокатора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов, в основном клопидогрела). Согласно этим данным очевидно, что ривароксабан способен защитить больного от коронарного тромбоза (включая тромбоз стента) по крайней мере не хуже, чем антиагрегант.

Особенностью исследования PIONEER AF-PCI является использование более низких доз ривароксабана, чем в исследовании ROCKET AF — 15 мг 1 раз в сут. с уменьшением до 10 мг 1 раз в сут. у больных с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин. Это создало определенную путаницу и несовпадение мнений в экспертном сообществе в отношении того, какую

дозу ривароксабана следует предпочесть в сочетании с антиагрегантами после коронарного стентирования, поскольку накопленные факты не позволяют оценить, как влияет на эффективность применение сниженной дозы ривароксабана, особенно у больных с высоким риском кардиоэмболических осложнений и коронарного тромбоза. В настоящее время в Европе и Российской Федерации преобладает точка зрения, что и в этих случаях следует использовать стандартную дозу ривароксабана, а уменьшенную дозу, изученную в исследовании PIONEER AF-PCI, рассматривать как опцию, когда опасения спровоцировать кровотечение у конкретного больного перевешивают опасения в отношении ишемического инсульта и тромбоза стента [2, 20].

Кардиоверсия

Возможность применения ривароксабана при кардиоверсии у больных с неклапанной ФП при отсутствии тромба в левом предсердии и/или его ушке изучалась с многоцентровым открытым РКИ X-VERT, в которое было включено 1504 больных с гемодинамически стабильной ФП длительностью >48 ч или ФП неизвестной давности [21]. Ривароксабан применялся в дозе 20 мг 1 раз в сут. (при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин — 15 мг 1 раз в сут.). При использовании антагониста витамина К целевые значения МНО составляли 2,0-3,0.

Подходы к использованию антикоагулянтов перед кардиоверсией в этом исследовании определялись лечащим врачом. Если как минимум в ближайшие 3 нед. больной не получал лечение антикоагулянтами и не планировалось чреспищеводное ультразвуковое исследование сердца, кардиоверсию следовало проводить после как минимум 3-недельного поддержания надлежащего уровня гипокоагуляции. В остальных случаях кардиоверсию разрешалось проводить без длительного предварительного использования антикоагулянтов, при этом в группе ривароксабана она была разрешена через 4 ч после приема первой дозы препарата.

Статистически значимых различий по эффективности и безопасности подходов с применением ривароксабана и антагонистов витамина К не было. При этом при отсроченной кардиоверсии применение ривароксабана позволяло чаще уложиться в 3-нед. срок подготовки к процедуре.

Это исследование, максимально приближенное к повседневной врачебной практике, включает много различных вариантов подготовки к кардиоверсии, из-за чего число больных в отдельных подгруппах оказалось относительно небольшим, а результаты — недостаточно надежными с точки зрения статистики. Однако в целом ривароксабан выглядит эффективной и безопасной альтернативой подходу, основанному на антагонистах витамина К, и может позволить быстро выполнить как минимум плановую кардиоверсию у больных с неклапанной ФП.

Биодоступность ривароксабана

Ривароксабан в дозах, применяемых при неклапанной ФП (20 или 15 мг 1 раз в сут.), рекомендуют принимать вместе с пищей, поскольку в этом случае его биодоступность увеличивается с 66% до более чем 80%. Игнорирование этой особенности может сказаться на клинической эффективности ривароксабана [2, 8]. Допускается прием внутрь измельченной таблетки ривароксабана, что может быть актуальным при у больных с нарушениями глотания, а также негативно настроенных к приему лекарственных средств.

Дженерики ривароксабана

По мере окончания сроков патентной защиты оригинальных ПОАК появляются их дженерики. Так, в Российской Федерации уже зарегистрировано множество дженериков ривароксабана. При их использовании врачу важно понимать, можно ли ожидать от дженерика такой же эффективности и безопасности, как у оригинального препарата. Для предварительного суждения важна информация о составе таблеток оригинального ПОАК и дженерика (соответствие действующего вещества, вспомогательных веществ, состава оболочки), стабильности таблеток во времени, особенно при неблагоприятных условиях внешней среды (с учетом особенностей упаковки), растворимости в желудке, поступления в организм, метаболизма, выведения и выраженности фармакологического эффекта. Последние задачи решаются проведением исследований биоэквивалентности, в ходе которых сопоставляется концентрация действующего вещества после однократного приема оригинального препарата и его дженерика. При этом, хотя для одобрения дженерика регулирующими инстанциями ключевые показатели (90% границы доверительного интервала усредненных показателей площади под характеристической кривой и максимальной концентрация в крови) могут отличаться от оригинала на 80-125%, с практической точки зрения наиболее убедительно, когда ход кривых концентрация-время в наибольшей степени совпадает. Поэтому важным для врачебного сообщества является публикация результатов оценки сопоставимости оригинального ПОАК и его дженерика в рецензируемых научных изданиях.

Примером такой публикации могут служить результаты изучения отечественного препарата Зинакорен (фармацевтическая компания "АКРИХИН"). Согласно данным двух исследований по биоэквивалентности Зинакорена для доз 20 и 10 мг по сравнению с оригинальным ривароксабаном отношение скорректированных геометрических средних

Таблица. Состав таблеток оригинального ривароксабана и его дженерика Зинакорена¹

Ксарелто®, таблетки 20 мг, покрытые пленочной оболочкой	Зинакорен, таблетки 20 мг, покрытые пленочной оболочкой
Действующее вещество	
Ривароксабан	Ривароксабан
Вспомогательные вещества	
Натрия лаурилсульфат Лактозы моногидрат Целлюлоза микрокристаллическая Кроскармеллоза натрия Гипромеллоза 5 сР (гидроксипропилметилцеллюлоза 2910) Магния стеарат	Натрия лаурилсульфат Лактозы моногидрат Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) Кроскармеллоза натрия Гипромеллоза 2910 Магния стеарат
Пленочная оболочка	
Гипромеллоза 15 сР (гидроксипропилметилцеллюлоза 2910) Титана диоксид (Е 171) Макрогол 3350 (полиэтиленгликоль (3350)) Краситель железа оксид красный (Е 172)	Гипромеллоза 2910 Титана диоксид (Е 171) Лактозы моногидрат Глицерил триацетат Макрогол 33500 Краситель железа оксид желтый (Е 172) Краситель железа оксид красный (Е 172)

площадей под характеристической кривой оставило 104% при 90% границах доверительного интервала 97-111% для дозы 20 мг и 102% при 90% границах доверительного интервала 97-107% для дозы 10 мг [22]. Аналогичный результат был получен при учете максимальной концентрации препарата в крови.

Ривароксабан относится к веществам, обладающим низкой растворимостью в воде и высокой проницаемостью [23]. Важно, чтобы воспроизведенный препарат растворялся так же, как и оригинальный ривароксабан. Компанией «АКРИХИН» для Зинакорена были проведены тесты сравнительной кинетики растворения для всех дозировок промышленных партий препарата [22]. В этих тестах было показано, что высвобождение активного вещества из препарата Зинакорен происходит с такой же скоростью, как у оригинального препарата. Это свидетельствует о физико-химической эквивалентности оригинальному препарату.

Зинакорен имеет идентичный состав основного и вспомогательных веществ с незначительными различиями в составе оболочки (таб.).

Параметры коагулограммы

На фоне приема ривароксабана могут изменяться показатели коагулограммы, доступные в повседневной практике (протромбиновое время, МНО, реже — тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, активированное время свертывания крови). Хотя эти изменения иногда значительны, но ни их наличие, ни выраженность не несут полезной для врача информации и не могут быть основанием для принятия каких-либо клинических решений. Уровень D-димера для контроля

действенности антитромботической терапии при ФП не используется.

Единственным методом контроля эффекта ривароксабана является определение анти-Ха активности в крови с помощью калиброванного реактива, что пока малодоступно (распространенной ошибкой является определение анти-Ха активности для ривароксабана методом, предназначенным для оценки эффекта гепарина). Анти-Ха активность, определенная с помощью калиброванного реактива, тесно коррелирует с концентрацией ривароксабана в крови. При этом известно, что концентрация ПОАК и, в частности, ривароксабана, может варьироваться в широких пределах [8, 9]. Поэтому определить, что с практической точки зрения значит то или иное значение, полученное у конкретного больного, затруднительно (за исключением экстремально низких или высоких показателей). Представляется, что в этих условиях исследования биоэквивалентности приобретают особую актуальность. Очевидно, в будущем стоит ожидать не только данных биоэквивалентности, полученных у здоровых мужчин среднего возраста, как того требуют регулирующие инстанции, но и данные о фармакокинетической эквивалентности у больных, которым обычно назначают ривароксабан.

Заключение

Таким образом, ривароксабан — ПОАК, изученный в группе больных с высоким риском кардиоэмболических осложнений и кровотечений. При прямом сопоставлении с варфарином у больных с неклапанной ФП ривароксабан как минимум не уступал варфарину по эффективности в профилактике инсульта и кардиоэмболических осложнений не в сосу-

¹ Реестр ОХЛП и ЛВ ЕАЭС. https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.

ды центральной нервной системы. При этом на фоне использования ривароксабана ожидается более низкая частота смертельных кровотечений и кровотечений с потенциально необратимыми последствиями (внутричерепных, в критические органы). При применении ривароксабана отмечено увеличение риска крупных желудочно-кишечных кровотечений, однако частота этих событий сравнительно невелика и, очевидно, может быть уменьшена при активном поиске и коррекции факторов риска и потенциальных источников кровотечений. С практической точки зрения важным особенностями ривароксабана представляется возможность приема 1 раз в сут., простая схема выбора дозы (учет только клиренса креатинина, кото-

рый должен быть не < 15 мл/мин), а также возможность приема внутрь измельченной таблетки.

Конфликт интересов. Фармацевтическая компания АКРИХИН — гонорары за выступления и публикации.

Relationships and Activities. АКРИХИН Pharmaceutical Company — speaking fees and publications.

Финансирование. Статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании АКРИХИН.

Funding. The article was prepared with the support of the pharmaceutical company АКРИХИН.

References / Литература

- Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al.; Peer Review Committee Members. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149(1):e1-e156. DOI:10.1161/CIR.0000000000001193. Erratum in: *Circulation*. 2024;149(1):e167. DOI:10.1161/CIR.0000000000001207. Erratum in: *Circulation*. 2024;149(9):e936. DOI:10.1161/CIR.0000000000001218. Erratum in: *Circulation*. 2024;149(24):e1413. DOI:10.1161/CIR.0000000000001263.
- Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, 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). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314-14. DOI:10.1093/eurheartj/ehae176.
- Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology* 2021;26(7):4594. (In Russ.) [Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ, и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104. DOI:10.1056/NEJMoa1310907.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-76. DOI:10.1093/europace/euab065.
- Almalbis CA, Md Redzuan A, Andrada CP, et al. Peak and trough concentrations of apixaban and rivaroxaban in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2025;23(4):1289-314. DOI:10.1016/j.jth.2024.12.032.
- Patel MR, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: analysis from the ROCKET AF trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(6):651-8. DOI:10.1016/j.jacc.2012.09.057.
- Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin: ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2271-81. DOI:10.1016/j.jacc.2015.09.024.
- Mahaffey KW, Stevens SR, White HD, et al.; ROCKET AF Investigators. Ischemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonist or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014;35(4):233-41. DOI:10.1093/eurheartj/ehd428.
- Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al.; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol*. 2012;11(4):315-22. DOI:10.1016/S1474-4422(12)70042-X.
- Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2387-94. DOI:10.1093/eurheartj/ehr342.
- Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al.; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin: Insights From ROCKET AF. *Circulation*. 2016;134(1):37-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021890. Erratum in: *Circulation*. 2016;134(8):e114. DOI:10.1161/CIR.0000000000000451. Erratum in: *Circulation*. 2020;141(8):e98. DOI:10.1161/CIR.0000000000000763.
- Chashkina M, Andreev DA, Kozlovskaya NL, et al. Safety and efficacy of rivaroxaban compared to warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced stages of chronic kidney disease [abstract]. *Eur Heart J*. 2020;41(Suppl 2):ehaa946.3323. DOI:10.1093/ehjci/ehaa946.3323.
- Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al.; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared with Warfarin among Elderly Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in the ROCKET AF Trial. *Circulation*. 2014;130(2):138-46. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008. Erratum in: *Circulation*. 2018;138(25):e783. DOI:10.1161/CIR.0000000000000637.
- Hanon O, Vidal JS, Pisica-Donose G, et al.; SAFIR study group. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart*. 2021;107(17):1376-82. DOI:10.1136/heartjnl-2020-317923.
- Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J*. 2015;169(4):472-8. DOI:10.1016/j.ahj.2014.12.006.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-826. DOI:10.1093/eurheartj/ehad191.
- Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al.; X-VerT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35(47):3346-55. DOI:10.1093/eurheartj/ehu367.
- Vertkin AL, Knorrning GYu, Rodyukova IS, et al. Equivalence study of the Generic Rivaroxaban Zinacoren in vitro and in vivo. Effective pharmacotherapy 2024;20(51):8-18. (In Russ.) [Верткин А.Л., Кнорринг Г.Ю., Родюкова И.С. и др. Исследование эквивалентности воспроизведенного препарата ривароксабана Зинакорен in vitro и in vivo. Эффективная фармакотерапия 2024;20(51):8-18]. DOI:10.33978/2307-3586-2024-20-51-8-18.
- Suvorova AV, Losenkova PA, Medvedev YuV, et al. Application of *in vitro* studies to predict the pharmacokinetics of rivaroxaban tablets. *Drug development & registration*. 2024;13(3):186-98. (In Russ.) [Суворова А.В., Лосенкова П.А., Медведев Ю.В. и др. Применение *in vitro* исследований для предсказания фармакокинетики таблеток ривароксабана. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2024;13(3):186-98]. DOI:10.33380/2305-2066-2024-13-3-1908.

Сведения об Авторах/About the Authors

Игорь Семенович Явелов [Igor S. Yavelov]

eLibrary SPIN 7248-9323, ORCID 0000-0003-2816-1183