

ИННОВАЦИОННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ISSN 2782-3369



**НИЗКИЕ ДОЗЫ РИВАРОКСАБАНА В ТЕРАПИИ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

№ 1 (26) / 2025



НИЗКИЕ ДОЗЫ РИВАРОКСАБАНА В ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

При поддержке компании «Озон Фармацевтика» в рамках образовательной платформы Российского кардиологического общества на вебинаре «Вопрос доступности современной антикоагулянтной терапии», прошедшем 17 декабря 2024 года, экспертное мнение по обсуждаемой проблеме представила Людмила Ивановна Бурячковская, д. б. н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» МЗ РФ, генеральный ученый секретарь Национального научного общества воспаления

В истории применения ривароксана в антикоагулянтной терапии сердечно-сосудистых заболеваний можно выделить несколько этапов. Первоначально препарат назначался в дозах 10 и 15 мг 2 раза в день, а также 20 мг 1 раз в день для профилактики венозных тромбозмических осложнений у госпитальных больных. Впоследствии были получены данные, свидетельствующие об эффективности и безопасности ривароксана для снижения риска инсульта, инфаркта миокарда или смерти от сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий. Важно, что достижению позитивного эффекта в указанной популяции способствовало назначение низких дозировок препарата – 2,5 мг 2 раза в день.

Вследствие выявления новых терапевтических свойств ривароксана интерес к нему существенно возрос. В 2012 году, после публи-

кации результатов ряда исследований препарат вошел в клинические рекомендации для вторичной профилактики острого коронарного синдрома (ОКС) и заболеваний периферических артерий в дозе 2,5 мг 2 раза в день в дополнение к двойной антитромбоцитарной терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом (ДАТТ) [1].

Роль ривароксана в профилактике сердечно-сосудистых осложнений после ОКС изучалась в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы ATLAS-ACS 2 TIMI 51 с включением пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (n=7817) как с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме, так и без. После стабилизации состояния пациенты были рандомизированы в 3 группы и получали соответственно ривароксан в дозе 2,5 мг 2 раза в день, 5 мг 2 раза в день и плацебо. Средняя длительность наблюдения составила 13,1 мес.



Л. И. Бурячковская

Анализ результатов исследования показал, что по сравнению с плацебо ривароксан достоверно и статистически значимо снижает частоту сердечно-сосудистых событий и общую смертность у больных с любыми формами ОКС. При этом по эффективности профилактики сердечно-сосудистых осложнений доза ривароксана 2,5 мг 2 раза в день не уступала дозе 5 мг 2 раза в день, но имела преимущества по безопасности, что проявилось на ранних стадиях исследования и сохранялось на протяжении периода, когда больные получали фоновую ДАТТ [2].

**Рис. 1. СПОСОБЫ ПРИЕМА И ДОЗИРОВКИ
ПРЕПАРАТА РИВАРОКСАБАН 2,5 МГ**

Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца или заболеванием периферических артерий	Ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день (утро / вечер) + аскорбиновая кислота 75–100 мг
Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома	Ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день (утро / вечер) + аскорбиновая кислота 75–100 мг + клопидогрел 75 мг

В отличие от антикоагулянтов, антагонистов витамина К, ривароксабан – антикоагулянт прямого действия, прямой ингибитор активированного фактора X, имеет более низкий риск развития кровотечений [3].

Для понимания специфики действия ривароксабана необходимо учитывать, что между плазменным каскадом свертывания крови и тромбоцитами существует тесная взаимосвязь. Тромбин является мощным эндогенным агонистом тромбоцитов. Ингибируя фактор свертывания крови Ха, ривароксабан снижает образование тромбина. В настоящее время доказано, что и сам фактор Ха активирует рецепторы семейства PAR, расположенные не только на тромбоцитах, но и на других клетках, участвующих в воспалении и атерогенезе, таких как моноциты, макрофаги, эндотелиальные и гладкомышечные клетки [4]. Поэтому, несмотря на то что ривароксабан

был разработан как антикоагулянт, в низких дозах он снижает количество событий, которые традиционно считались связанными с тромбоцитами. На сегодняшний день остается до конца не выясненным механизм, благодаря которому именно низкие дозы препарата обладают таким эффектом на клеточное звено гемостаза. В противоположность этому высокие дозы не обладают таким действием. В исследованиях, проведенных на больных с фибрилляцией предсердий, принимавших ривароксабан в дозе 20 мг, показано, что на его фоне подавление агрегации тромбоцитов не происходит или имеет место только у меньшей части больных [5, 6].

Докладчик обратила внимание на результаты пилотного исследования по добавлению ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день к ДАТТ (клопидогрел + ацетилсалициловая кислота) в терапии пациентов с острым коронарным синдромом. На

фоне ривароксабана через 7 дней терапии отмечалось более выраженное снижение агрегации тромбоцитов, чем на ДАТТ. Оценка эпизодов состоявшихся кровотечений, согласно классификации по критериям группы TIMI, показала, что в группе с добавлением ривароксабана отмечались только незначительные кровотечения, в то время как у пациентов на ДАТТ выявлены и умеренные кровотечения.

При оценке спектра терапевтических возможностей ривароксабана следует обратить внимание на феномен PAR-опосредованной активации, поскольку рецепторы PAR запускают различные сигнальные пути, ответственные за неблагоприятные сердечно-сосудистые и другие эффекты.

Обобщенные данные литературы указывают на возможность существования механизмов, с помощью которых селективный ингибитор фактора Ха может быть использован в терапевтических стратегиях, направленных на лечение патологий, связанных с ростом опухоли, распространением метастазов, воспалительным иммунным ответом, воспалением хондроцитов, дисфункцией эндотелия, гипертрофией клеток и пр. [7].

Интересно, что в оригинальном исследовании при участии Л. И. Бурячковой изучался уровень маркеров воспаления в крови больных с ОКС в зависимости от состава антитромботической терапии. При сравнении лабораторных показателей в первые сутки и через 7 дней стационарного наблюдения оказалось, что присоединение ривароксабана к ДАТТ существенно снижает уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-10, то есть препарат демонстрирует противовоспалительный эффект.

Согласно актуальным рекомендациям, ривароксабан 2,5 мг показан к применению в целях вторичной профилактики смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда, тромбоза стента, общей смертности у пациентов с ИБС, острой ишемии конечностей, заболеваний периферических артерий в составе комбинированной



Рис. 2. ПРЕИМУЩЕСТВА ПРЕПАРАТА КРУОКСАБАН



терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом (рис. 1).

На данный момент в связи с окончанием патента на оригинальный ривароксабан компании «Байер» отмечается массовая регистрация его дженериков. Так, в России дженерический препарат ривароксабан зарегистрировала 21 компания, из них 13 – в дозе 2,5 мг.

Российская компания «Озон Фармацевтика» представила на рынке новый препарат Круоксабан – дженерик ривароксабана, который обладает рядом ценных свойств, делающих его перспективным для применения в клинической практике (рис. 2).

При изготовлении препарата используется высококачественная субстанция, поступающая от сертифицированных предприятий Израиля и Индии. По данным производителя, препарат будет экономически доступен для широкой популяции населения.

Ранее компания провела проспективное открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики препарата Ривароксабан 2,5 мг (ООО «Атол», Россия) в сравнении с препаратом Ксарелто® 2,5 мг (Байер АГ, Германия) у здоровых добровольцев при однократном приеме натощак. Анализ его результатов свиде-

тельствует о биоэквивалентности и сопоставимом профиле безопасности двух лекарственных средств.

Считается, что дженерик, успешно прошедший клинические испытания, после выхода на рынок получает дополнительное преимущество, которое заключается в укреплении доверия к его применению.

Компания-производитель уверена в качестве препарата и с целью подтверждения его эффективности и безопасности в настоящее время приступает к реализации проспективного одноцентрового неинтервенционного сравнительного исследования лабораторных эффектов Ксарелто® 2,5 мг 2 раза в день (Байер АГ, Германия) и Круоксабан 2,5 мг 2 раза в день (ООО «Атол» Россия) у пациентов со стабильной ИБС. Публикация первичных результатов данных клинических наблюдений ожидается в текущем году.

В заключение докладчик резюмировала: по мнению ряда экспертов, ривароксабан в низкой дозе (2,5 мг 2 раза в день) открывает новую многообещающую эру в профилактике атеротромботических сердечно-сосудистых заболеваний, обеспечивая защиту, выходящую за рамки традиционных стратегий, у пациентов, страдающих от повторяющихся тяжелых событий кардиологического профиля. 

Справка редактора

Дженерик является копией оригинального препарата, в основе которого то же самое действующее вещество, но вспомогательные компоненты могут отличаться. Причинами различий в качестве дженериков одного лекарственного средства могут служить особенности производственных процессов изготовителя препарата, качество используемого сырья и характер регулирующего надзора. В последние десятилетия в мире фармацевтики нарастает тренд на использование дженериков. Одним из неоспоримых плюсов производства таких лекарственных средств является их экономическая доступность по сравнению с оригиналами. Вместе с тем к контрактному производителю предъявляются более повышенные требования, связанные с контролем за соблюдением оригинальной рецептуры.

Согласно данным статистики, в ассортименте аптек России до 70% лекарств представлены дженериками, количество которых за последние 5 лет увеличилось на 25% – с 4000 до 5300. Из них 56% представлены препаратами российского производства, чаще всего это кардиологические и неврологические лекарства, а также антибиотики. Во многих развитых странах дженерики составляют основную долю рынка, нередко достигающую 80% всего лекарственного ассортимента.

Источники информации

1. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2012;33: 2569-19.
2. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with recent acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2012;366:9-19.
3. Mazzone P, Capodanno D. Low dose rivaroxaban for the management of atherosclerotic cardiovascular disease. J Thromb Thrombolys. 2023;56:91-102.
4. Bukowska A, Zacharias I, Weinert S, et al. Coagulation factor Xa induces an inflammatory signalling by activation of protease-activated receptors in human atrial tissue. Eur J Pharmacol. 2013;718(1-3):114-23.
5. Steppich B, Dobler F, Brendel LC, et al. Effect of the FXa inhibitors Rivaroxaban and Apixaban on platelet activation in patients with atrial fibrillation. J Thromb Thrombolys. 2017;43:490-97.
6. Sokol J, Nehaj F, Ivankova J, et al. First evidence: rivaroxaban and apixaban reduce thrombin-dependent platelet aggregation. J Thromb Thrombolys. 2018;46:393-98. Cardiovasc Diagn Ther. 2021;11(1):130-141.
7. Jannati S, et al. Beyond Anticoagulation Review of oral anticoagulants inflammation and protease-activated receptor signaling. Int J Mo Set. 2024;25:6727.