

Павлова Т. В.<sup>1</sup>, Воронова И. Л.<sup>1</sup>, Дупляков Д. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара

<sup>2</sup>ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер» Минздрава РФ, Самара

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПОДБОРА АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, антикоагулянтная терапия.

Ссылка для цитирования: Павлова Т. В., Воронова И. Л., Дупляков Д. В. Актуальные вопросы подбора антикоагулянтной терапии для длительной профилактики тромбоэмболических осложнений. *Кардиология*. 2017;57(8):71–79.

### РЕЗЮМЕ

В статье представлены актуальные проблемы подбора антикоагулянтной терапии для длительной профилактики тромбоэмболических осложнений у амбулаторного пациента с фибрилляцией предсердий, хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек.

Pavlova T. V.<sup>1</sup>, Voronova I. L.<sup>1</sup>, Duplyakov D. V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia

<sup>2</sup>Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russia

## ACTUAL ISSUES OF CHOOSING ANTICOAGULANT THERAPY FOR LONG-TERM PROPHYLAXIS OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS

Keywords: atrial fibrillation; chronic heart failure; chronic kidney disease; anticoagulant therapy.

For citation: Pavlova T. V., Voronova I. L., Duplyakov D. V. Actual Issues of Choosing Anticoagulant Therapy for Long-term Prophylaxis of Thromboembolic Complications. *Kardiologiia*. 2017;58(8):71–79.

### SUMMARY

The article contains presentation of actual problems of selection of anticoagulant therapy for long term prevention of thromboembolic complications in outpatients with atrial fibrillation, chronic heart failure, and chronic kidney disease. tions in ambulatory Patients with atrial fibrillation, chronic heart failure and chronic kidney disease.

Фибрилляция предсердий (ФП) – широко распространенное нарушение ритма работы сердца, которое в структуре заболеваемости и смертности занимает одно из ведущих мест [1]. Неблагоприятный прогноз у пациентов с ФП связан, в первую очередь, с 5-кратным повышением риска развития инсультов и системных эмболий. Более того, ФП является фактором риска возникновения и прогрессирования других заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС). В 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald предложили концепцию сердечно-сосудистого континуума, представляющего собой примерный сценарий жизни пациента, который состоит из нескольких последовательных этапов – от момента возникновения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) через субклиническое поражение органов-мишеней (сердца, головного мозга, почек, сосудистой стенки) и манифестацию клинических состояний (инфаркт миокарда – ИМ, инсульт, хроническая сердечная недостаточность – ХСН

и хроническая болезнь почек – ХБП) к формированию финальных стадий ХСН и ХБП, заканчивающихся летально [2]. Даная этапность в любой момент может быть прервана развитием ИМ или инсульта, приводящих к смерти больного.

Наличие ФП на всех стадиях сердечно-сосудистого континуума усугубляет поражение ССС вследствие характерных для данной аритмии патогенетических звеньев, способствующих возникновению и дальнейшему прогрессированию ХСН, ХБП и тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Так, при ФП нарушается физиологическая гемодинамика вследствие потери систолы предсердий и нерегулярного ответа желудочков, что сопровождается стазом крови в ушке левого предсердия. Уже с первых часов развития ФП изменяются реологические свойства крови, и активируется свертывающая система гемостаза. Все перечисленные факторы приводят к формированию в полостях сердца тромбов с последующей

эмболией в головной мозг и другие сосудистые бассейны. Кроме того, гиперактивация нейрогуморальных систем, резкое ухудшение гемодинамики из-за утраты систолы предсердий, асинхрония и тахикардия, приводящие к дилатации сердца с развитием аритмогенной кардиомиопатии, способствуют возникновению и прогрессированию ХСН [3].

Однако ХСН может быть не только следствием, но и причиной развития ФП из-за нарушения морфологических и электрофизиологических процессов в сердечной мышце. Согласно данным Фрамингемского исследования, ХСН повышает риск возникновения ФП у мужчин в 8,5 раза, а у женщин – в 14 раз [4]. Частота развития ФП прямо коррелирует со степенью ХСН: так, у больных со II функциональным классом (ФК) ФП встречается с частотой 10%, в то время как у пациентов с IV ФК ее доля возрастает до 40% и более [5]. В любом случае независимо от того, какое из этих двух заболеваний возникло первым, прогноз для пациента значительно ухудшается, и в первую очередь – за счет инвалидизации и смертности вследствие развития ТЭО.

ФП всегда сопровождается ухудшением внутрисердечной гемодинамики, которая еще более нарушается при эмболии почечных артерий тромбами, источником которых служит левое предсердие. ФП также сопряжена с активацией фиброгенеза почечной ткани [6]. Опубликовано большое количество работ, доказывающих, что наличие у больного ХБП служит важным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – инсульта, ИМ, ХСН и ФП [7–9]. С. Ronco и соавт. установили, что распространенность ССЗ в популяции больных со сниженной функциональной способностью почек на 64% выше, чем у лиц с сохраненной функцией почек [10]. Крупное проспективное исследование, проведенное в Японии и включавшее 235 518 человек, показало, что у больных с ХБП достоверно увеличен риск возникновения ФП, и наоборот, наличие ФП предрасполагает к развитию и прогрессированию ХБП, вплоть до терминальной стадии почечной недостаточности [11]. Тесная связь между риском развития ТЭО и ХБП у пациентов с ФП была продемонстрирована в нескольких крупных наблюдательных исследованиях. Например, в исследовании ATRIA было установлено, что протеинурия повышает риск тромбоза эмболии на 54%, а снижение скорости клубочковой фильтрации до <45 мл/мин увеличивает риск развития инсульта на 39% по сравнению с таковым у лиц с нормальной функцией почек [12]. Датское национальное когортное исследование также выявило у пациентов с ХБП и ФП значительно более высокую частоту развития инсультов, системных эмболий, кровотечений и смерти по сравнению с больными ФП без ХБП [13].

Таким образом, концепция сердечно-сосудистого континуума выявляет тесную взаимосвязь заболеваний ССС (ФП, ХСН, ХБП, ТЭО) вследствие наличия общих патогенетических звеньев, способствующих их взаимному индуцированию, отягощению и прогрессированию. Сочетанное течение ХБП и ХСН необходимо принимать во внимание при лечении пациента с ФП, так как нарушение функции почек и сердечная недостаточность служат проявлениями глобального поражения органов-мишеней в процессе сердечно-сосудистого континуума. Абсолютное большинство пациентов с ФП, ХСН и ХБП имеют высокий риск развития ТЭО и нуждаются в длительной (пожизненной) пероральной антикоагулянтной терапии для профилактики угрожающих жизни осложнений ФП [14].

Однако еще одной проблемой в лечении пациентов с ФП и сопутствующими ХБП и ХСН является вероятность развития нежелательных побочных явлений, и в первую очередь – кровотечений. Действительно, все антикоагулянты в той или иной степени экскретируются из организма почками, при этом сопутствующая ХБП существенно изменяет фармакокинетику лекарственных средств, которые выводятся из организма почками, что существенно усложняет подбор терапии в данной когорте больных. В таких условиях приходится очень осторожно подходить к выбору как самих препаратов, так и их доз, чтобы не причинить вред пациенту. Более того, многим пациентам с ФП и ХБП врачи зачастую не назначают антикоагулянты из-за боязни развития геморрагических осложнений. Однако врачам необходимо помнить, что основная цель назначения антикоагулянтов – предотвращение ТЭО, и высокий риск кровоточивости не является противопоказанием к назначению данных лекарственных препаратов, так как вероятность развития инсультов и системных эмболий у пациентов с ФП и ХБП многократно превышает потенциальный риск развития геморрагических осложнений. В этой клинической ситуации необходимо не только контролировать такие модифицируемые факторы риска кровоточивости, как артериальная гипертензия (АГ) с систолическим артериальным давлением >160 мм рт. ст., лабильное международное нормализованное отношение (МНО) или период, в течение которого оно находится в терапевтическом диапазоне <60% у пациентов, получающих антагонисты витамина К, сочетанное применение нестероидных противовоспалительных препаратов и антиагрегантов, злоупотребление алкоголем (≥8 доз/нед), анемия, нарушение функции почек и печени, сниженное количество тромбоцитов или нарушение их функции, но и тщательно выбирать антикоагулянтный препарат, учитывая особенности его фармакокинетики и наличие результатов исследований, свидетельствующих о его эффективности и безопас-

ности у пациентов с ФП, ХБП и высоким риском развития инсульта [15].

В течение длительного времени с целью профилактики ТЭО у пациентов с ФП использовались антагонисты витамина К, в первую очередь – варфарин, эффективность которого не вызывает сомнений. Так, согласно данным мета-анализа, выполненного R. G. Hart и соавт., у пациентов с ФП по сравнению с плацебо варфарин снижает риск развития инсульта на 64% и общую смертность на 26% [16]. Однако целый ряд свойств варфарина – медленное начало и окончание действия, узкое «терапевтическое окно», высокая индивидуальная вариабельность ответа на лечение, потребность в регулярном мониторинге степени гипокоагуляции с применением МНО, необходимость коррекции дозы, взаимодействие с пищей и множеством лекарственных средств – ограничивает его широкое применение.

О трудностях поддержания МНО в терапевтическом диапазоне свидетельствуют результаты регистра ORBIT-AF, опубликованные в 2017 г. [17]. Данный регистр включал 3 749 пациентов с ФП, получавших варфарин. Только у 10% пациентов за 6 мес терапии МНО ни разу не вышло за пределы терапевтического диапазона, у 26% – соответствовало целевым в течение 80% этого времени. Более того, было обнаружено, что ХСН и снижение скорости клубочковой фильтрации были важнейшими факторами, ассоциированными с нахождением значений МНО в нижнем квартиле терапевтического диапазона. Таким образом, результаты данного регистра развеивают миф о возможности длительного сохранения стабильного уровня МНО, что является неперемным условием успешности антикоагулянтной терапии.

Согласно данным Дрезденского регистра [18, 19], у пациентов, принимавших варфарин и удерживающих МНО в интервале 2,0–3,0 более 70% времени, частота развития больших кровотечений (в соответствии с определением ISTH: снижение уровня гемоглобина >2 г/дл, или трансфузия >2 ед. эритроцитной массы, или кровотечение, сопровождающееся клиническими симптомами, в жизненно важную область или орган, такое как интракраниальное, интраокулярное, ретроперитонеальное, внутрисуставное, перикардиальное, внутримышечное с синдромом сдавления, или фатальное кровотечение) составила 4,2% в год, в то время как на фоне приема ривароксабана – 3,1% в год. Эти данные еще раз подчеркивают преимущества пероральных антикоагулянтов (ПОАК) и позволяют пересмотреть мнение о том, что пациентов без кровотечений в анамнезе и со «стабильным» МНО можно оставить на терапии варфарином. Согласно мнению F. Michalski и соавт., перевод больных этой категории на терапию ПОАК может способствовать повышению безопасности терапии [19]. Таким образом,

в повседневной практике ривароксабан, при применении которого не требуется контроль параметров свертывания крови, принимается 1 раз в день, при этом отсутствует необходимость в коррекции дозы, препарат более удобен для пациента и врача, оказался безопаснее даже по сравнению с хорошо контролируемым варфарином.

Прямые ПОАК (ривароксабан, апиксабан, дабигатран) по результатам соответствующих рандомизированных клинических исследований (РКИ) не уступали и/или превосходили варфарин по соотношению эффективности и безопасности у пациентов с ФП. Более того, ПОАК значительно удобнее в применении – для них характерны быстрое развитие и окончание эффекта, минимальная индивидуальная вариабельность антикоагулянтного ответа, широкое «терапевтическое окно», отсутствие потребности в лабораторном мониторинге, предсказуемый результат лечения, низкая частота взаимодействия с другими лекарственными препаратами, отсутствие ограничений в диете. Однако между представителями ПОАК имеются существенные различия, которые следует учитывать в клинической практике, выбирая конкретный препарат для больного с ФП, ХБП и ХСН.

При этом врачу следует помнить, что, согласно данным первого Российского регистра по проблеме ХСН и ФП (РИФ-ХСН), типичный российский пациент с ФП – это пациент с множеством сопутствующих заболеваний [15]. РИФ-ХСН – многоцентровое проспективное когортное исследование, в которое были включены 1003 пациента с ХСН в сочетании с ФП. Средний возраст пациентов составил 67 лет, 56,8% – мужчины. В качестве основных этиологических факторов ХСН и ФП в популяции участников исследования выступали ишемическая болезнь сердца – ИБС (48,7%) и АГ (30,2%). Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были ИБС – у 68,9% больных, перенесенный в анамнезе ИМ – у 38,6%, АГ – у 65%, заболевания периферических артерий – у 23,5%, инсульт или транзиторная ишемическая атака – у 23%. Распространенность сахарного диабета 2-го типа составила 26%, ХПН – 12,9%.

Таким образом, согласно результатам всероссийского исследования РИФ-ХСН, среднестатистический пациент с ФП и ХСН имеет высокую частоту сочетанной сердечно-сосудистой патологии и сопутствующих заболеваний, что определяет высокий и очень высокий риск развития инсульта. Пациенты с ФП и ХСН вынуждены принимать одновременно несколько препаратов, что может препятствовать соблюдению рекомендованного режима лечения и способствовать развитию дополнительных осложнений. Есть данные, что более 80% усиления симптомов ХСН (что, как правило, влечет за собой госпитализацию) связаны с несоблюдением пациентом режима приема препаратов и правильного образа жизни [20]. В попу-

ляции больных, участвующих в РИФ-ХСН, выявлена недостаточная распространенность рекомендованной терапии ХСН. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента получали всего 65,3% больных, блокаторы рецепторов ангиотензина – 18,5%,  $\beta$ -адреноблокаторы – 73,7%, антагонисты альдостерона – 56,4%. Кроме того, большинство пациентов принимали препараты в низких дозах, не превышающих 50% от рекомендованных целевых. Результаты ряда работ показывают, что наличие ФП у пациента с ХСН ассоциируется с меньшей, чем у пациентов с синусовым ритмом, распространенностью рекомендованной при ХСН терапии [15].

Как было показано ранее, пациенты из российской ежедневной клинической практики по риску развития инсульта сопоставимы с популяцией больных исследования ROCKET AF с ривароксабаном, в котором участвовали 14 264 человека (из них более 80% с высоким риском развития инсульта). В данное исследование было включено наибольшее количество пациентов с сопутствующей патологией – например, ХСН была диагностирована у 62,5% больных, в то время как в РКИ RE-LY с дабигатраном – только у 32%, в РКИ ARISTOTLE с апиксабаном – у 35,4%. Таким образом, максимально сопоставимой с российскими пациентами с ФП и ХСН по риску развития инсульта оказалась популяция, включенная в исследование ривароксабана ROCKET AF. Анализ эффективности и безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с ФП и ХСН был проведен у 9 033 пациентов [21]. Первичная точка (т.е. основной критерий) эффективности включала частоту развития инсультов и системных эмболий; за исходы безопасности принимали большие, небольшие клинически значимые кровотечения и геморрагический инсульт. Согласно анализу исходных параметров пациентов, риск развития ТЭО у больных ФП и ХСН был выше, согласно стратификации по шкале CHADS<sub>2</sub> (3,7 и 3,1 балла соответственно), по сравнению с пациентами без ХСН. Проведенный статистический анализ установил положительный профиль эффективности ривароксабана вне зависимости от наличия (1,9 и 2,09 случая на 100 человеко-лет) или отсутствия ХСН (2,1 и 2,54 случая на 100 человеко-лет;  $p=0,62$ ). Благоприятный профиль безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином в исследовании ROCKET AF также не зависел от наличия или отсутствия ХСН у больных с ФП. В группе ривароксабана было зафиксировано снижение частоты развития геморрагических инсультов как у пациентов с сопутствующей ХСН, так и в целом в исследовании ROCKET AF (относительный риск – ОР 0,38 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,19 до 0,76;  $p=0,067$ ). В группе пациентов с ХСН эффективность ривароксабана не зависела от фракции выброса левого желудочка (<40 или  $\geq 40\%$ ;  $p=0,38$ ), ФК ХСН

по классификации NYHA (I–II ФК против III–IV ФК;  $p=0,68$ ) и оценки риска развития ТЭО по шкале CHADS<sub>2</sub> (2 балла против  $\geq 3$  баллов;  $p=0,48$ ). Таким образом, данный анализ позволил сделать следующие важные выводы: на фоне использования ривароксабана частота развития инсультов, системных эмболий и кровотечений была сопоставима у пациентов с ХСН и без нее, что свидетельствует об эффективности и безопасности ривароксабана в популяции пациентов с ФП в целом; лечебный эффект ривароксабана не зависит от сохранности сократительной функции левого желудочка, ФК ХСН и степени риска ТЭО в соответствии со шкалой CHADS<sub>2</sub>.

Ведение пациентов с ФП, ХБП и ХСН и сочетанной патологией – сложная задача, требующая учета множества нюансов при подборе антикоагулянтной терапии. Согласно зарегистрированным показаниям, в этой ситуации может быть использован любой из современных ПОАК. Однозначного ответа на вопрос, какой из 3 ПОАК является лучшим для этой группы пациентов, не существует, так как прямые сравнения между ними не проводились. Однако при лечении таких пациентов необходимо помнить, что дабигатран имеет преимущественно почечный путь экскреции (80%), поэтому при наличии ХБП это может приводить к его накоплению в организме и, следовательно, к повышению риска развития кровотечений. Ривароксабан выводится почками на 33%, апиксабан – на 27%, что с точки зрения фармакокинетики существенного различия не представляет и клинически значимым не является. При выборе конкретного антикоагулянта необходимо ориентироваться на результаты исследований, включавших больных, профиль которых максимально соответствовал реальной популяции пациентов с ФП. Только в таком случае врачи могут быть уверены в воспроизводимости показателей эффективности и безопасности, назначая тот или иной препарат. Популяция включенных в РКИ ROCKET AF с ХБП составила 2 950 (20,7%) человек [22]. Анализ исходных параметров данной группы показал, что для нее характерен еще больший риск развития инсульта, чем для всей популяции исследования ROCKET AF в целом (доля больных с ХСН была выше (66% против 61,8%). Пациенты с клиренсом креатинина (КлКр) <50 мл/мин были старше (79 лет против 71 года), а риск развития инсультов и системных эмболий у них был более высоким – у 91% больных с ХБП оценки по шкале CHADS<sub>2</sub> составила  $\geq 3$  баллов (рис. 1). Согласно дизайну исследования ROCKET AF, пациентам со сниженной функцией почек (КлКр <50 мл/мин) назначалась специальная доза ривароксабана – 15 мг/сут, что позволило оценить эффективность и безопасность сниженной дозы данного препарата по сравнению с варфарином целенаправленно в популяции больных с ХБП и высо-



## Ксарелто®: уверенность, основанная на рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике<sup>1-3</sup>

- ◆ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 28 миллионов пациентов<sup>4,5</sup>
- ◆ Ксарелто® – наиболее часто назначаемый новый пероральный антикоагулянт в мире<sup>6</sup>



**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 тиклопидином – клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг); – профилактика венозной тромбэмболии (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 тромбозов легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг). **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** 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, аписаксан, 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 в высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на

головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое 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 кровотечениям, 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 тромбозообразования; – 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 осложнений 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. **ПОВЕНОЕ 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 НПР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоточивость 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, экзима, 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.

L.RU.MKT.06.2017.0295

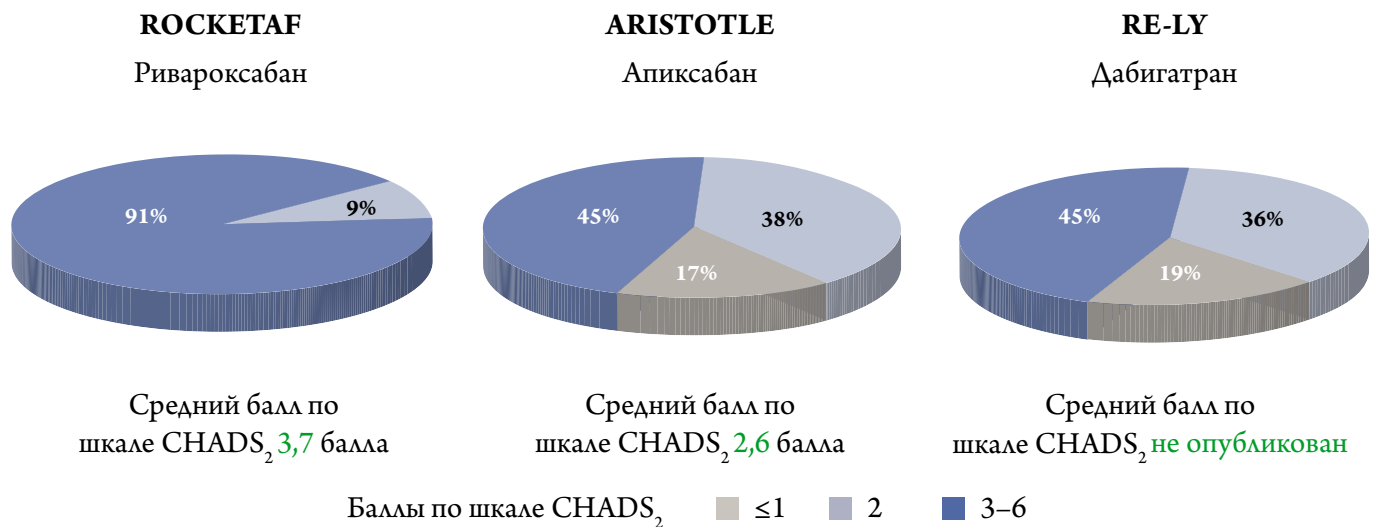


Рис. 1. Распределение пациентов в соответствии с оценкой по шкале CHADS<sub>2</sub> среди больных с СКФ <50 мл/мин. СКФ – скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI.

ким риском развития инсульта. Принимая во внимание частичный (33%) почечный путь выведения препарата, в исследование не включали больных с КЛКр <30 мл/мин, как и в исследования других ПОАК.

Согласно полученным результатам, ривароксабан продемонстрировал положительный профиль эффективности вне зависимости от наличия или отсутствия ХБП: 2,32 случая на 100 человеко-лет для ривароксабана и 2,77 – для варфарина (ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,57 до 1,23). Данные исходы соответствуют основным результатам исследования ROCKET AF. Анализ различных модификаций тромботических исходов, включивший инсульт, системную эмболию, ИМ и сосудистую смерть, также не обнаружил достоверных различий в группах больных с КЛКр менее и более 50 мл/мин. Таким образом, доза ривароксабана 15 мг/сут у больных ФП и ХБП (КЛКр 30–49 мл/мин) была так же эффективна в профилактике инсультов и тромбоемболий у пациентов с ХБП, как и у больных с сохраненной функцией почек.

Частота больших кровотечений в группах ривароксабана и варфарина составила 4,49 и 4,70 случая на 100 человеко-лет соответственно (ОР 0,95 при 95% ДИ от 0,72 до 1,26). Общее количество кровотечений у больных, принимавших 20 или 15 мг ривароксабана, было сопоставимо с числом больных, принимавших варфарин. Следует особо подчеркнуть, что у больных с КЛКр 30–49 мл/мин, принимавших 15 мг ривароксабана, реже развивались кровотечения в жизненно важные органы и фатальные кровотечения, чем у принимавших варфарин. Таким образом, уменьшение дозы ривароксабана до 15 мг/сут у больных с умеренной почечной недостаточностью не привело к снижению эффективности препарата, не способствовало увеличению частоты кровотечений и даже уменьшало частоту

фатальных кровотечений, что свидетельствует о благоприятном профиле эффективности и безопасности ривароксабана у пациентов с ХБП и высоким риском развития инсульта, которые чаще всего встречаются в практике кардиолога.

Перед началом антикоагулянтной терапии с использованием ПОАК необходимо определение КЛКр – надежного показателя, отражающего состояние функции почек. В зависимости от его уровня (<50 мл/мин или  $\ge 50$  мл/мин) врач может сразу выбрать дозу ривароксабана (15 или 20 мг). На выбор дозы апиксабана и дабигатрана, кроме функции почек, влияют масса тела и возраст пациента (рис. 2), которые являются менее надежными показателями при выборе необходимой дозы препарата.

В исследовании ARISTOTLE доля пациентов с умеренной почечной недостаточностью составила лишь 15%. При этом риск развития инсультов по шкале CHADS<sub>2</sub> среди больных с ХБП был выше 3 баллов только у 45%. Остальные пациенты с ФП и ХБП в регистрационном исследовании апиксабана имели низкий риск развития инсульта, что не сопоставимо с российскими реалиями. Кроме того, в исследовании ARISTOTLE низкая доза апиксабана назначалась при соблюдении 2 из 3 следующих критериев: возраст 80 лет и старше, масса тела не более 60 кг, уровень креатинина в сыворотке более 133 мкмоль/л. Все это привело к тому, что только 4,7% пациентов в группе апиксабана принимали дозу 2,5 мг 2 раза в сутки, а доля пациентов с ХБП, получающих низкую дозу препарата, составила только 1,6% (149 пациентов). К сожалению, невозможно сделать однозначные выводы об эффективности и безопасности той или иной дозы апиксабана при сниженной функции почек. В подгрупповом анализе ARISTOTLE

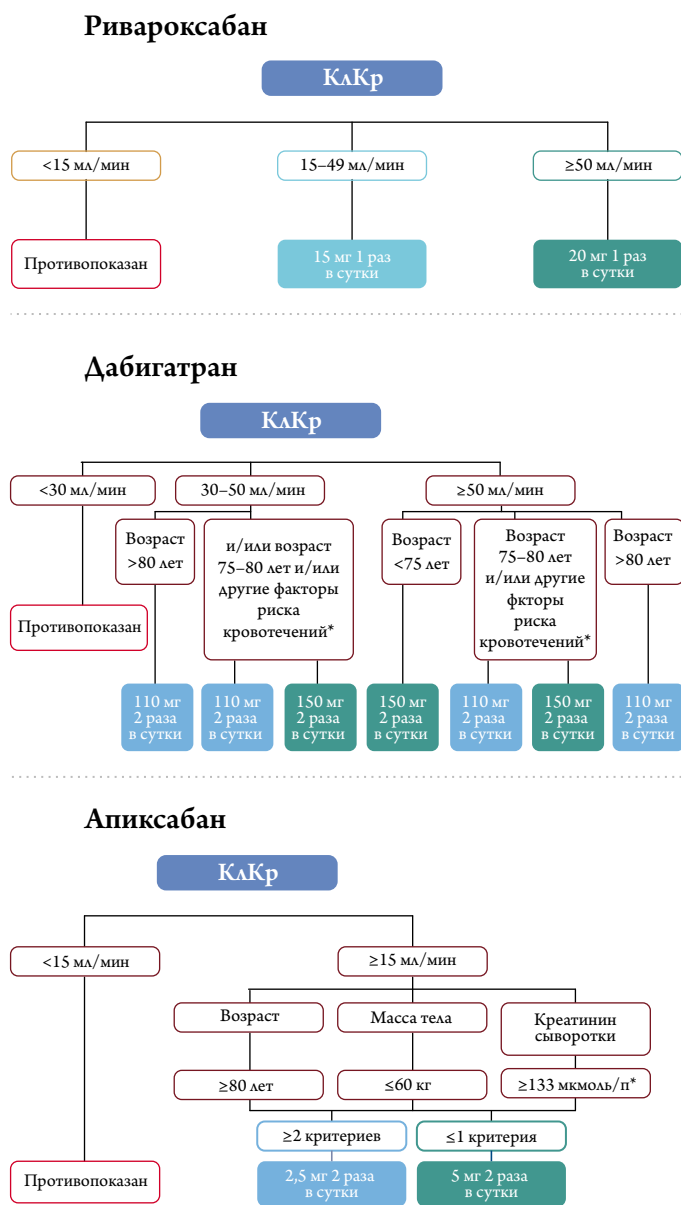


Рис. 2. Схемы подбора доз ПОАК, основанные на инструкциях, действующих в России.

КлКр – клиренс креатинина; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; \* – по усмотрению врача возможно снижение дозы до 110 мг 2 раза в день; # – 1,5 мг/дл.

у больных ХБП с КлКр ≤50 мл/мин показано, что риск больших кровотечений при приеме апиксабана меньше, чем при приеме антагонистов витамина К (ОР 0,5 при 95% ДИ от 0,38 до 0,66;  $p=0,005$  в группе анализа КлКр по Кокрофту–Гоулту). Однако следует отметить, что у пациентов данной категории в группе варфарина регистрировалось значительное число больших кровотечений, превышающее таковое в исследованиях RE-LY и даже ROCKET AF, в которых у пациентов имелось больше сочетанной патологии: 6,44, 5,49 и 4,7% в год соответственно. Таким образом, можно предположить, что у пациентов с КлКр ≤50 мл/мин в исследовании

ARISTOTLE контроль МНО был хуже. Соответственно сравнение результатов безопасности исследований между собой не может быть корректным.

В исследовании RE-LY, в котором оценивали эффективность и безопасность дабигатрана по сравнению с варфарином, были включены 19,8% больных с ФП с КлКр <50 мл/мин, у 45% из них риск развития инсульта по шкале CHADS<sub>2</sub> был выше 3 баллов. Остальные пациенты с ФП и ХБП в регистрационном исследовании дабигатрана имели низкий риск развития инсульта, что не полностью соответствует российским реалиям. Несмотря на почечный путь экскреции препарата (80%), в исследовании RE-LY уровень КлКр при выборе дозы дабигатрана во внимание не принимался. В совокупности с отсутствием четких критериев выбора дозы препарата это может приводить к ошибкам дозирования и увеличению риска кровотечений.

С точки зрения определения тактики ведения пациента и выбора конкретного антикоагулянта очень сложную группу составляют больные с ухудшающейся фильтрационной функцией почек. В рамках РКИ ROCKET AF был выполнен подгрупповой анализ, целью которого являлась оценка эффективности и безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с ухудшением фильтрационной функции почек [23]. В анализ были включены 12 612 пациентов, у которых было проведено как минимум одно измерение КлКр после рандомизации. Под термином «ухудшающаяся фильтрационная функция почек» понимали снижение КлКр в любое время в течение исследования более чем на 20% по сравнению со значением при скрининге. Исходные характеристики между пациентами со стабильной функцией почек ( $n=9\,292$ ) и с ухудшающейся фильтрационной функцией почек ( $n=3\,320$ ) были сопоставимыми. По окончании исследования статистическая обработка полученного материала показала, что частота развития инсультов, системных эмболий, ИМ и кровотечений в сравниваемых группах была одинаковой, однако у пациентов с ухудшающейся фильтрационной функцией почек частота сосудистой смерти была выше, чем у больных со стабильной функцией почек (2,21 случая против 1,41 случая на 100 человеко-лет;  $p=0,026$ ). Анализ эффективности и безопасности в зависимости от вида антикоагулянта показал, что у пациентов с ухудшающейся фильтрационной функцией почек, рандомизированных в группу ривароксабана, частота развития инсультов и системных эмболий была меньше, чем в аналогичной группе варфарина (1,54 случая против 3,25 случая на 100 человеко-лет), при этом в группе ривароксабана снижение фильтрационной функции почек происходило медленнее, чем в группе варфарина. Различия по частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений между группами отсутствовали.

Таким образом, терапия ривароксабаном у пациентов с ухудшающейся фильтрационной функцией почек ассоциирована со снижением риска развития инсультов и системных эмболий по сравнению с варфарином при отсутствии различий в частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений, при этом преимуществу ривароксабана по сравнению с варфарином увеличивались по мере ухудшения фильтрационной функции почек. На основании полученных результатов авторы делают вывод, что ривароксабан может рассматриваться как привлекательная альтернатива варфарину у пациентов с ухудшающейся фильтрационной функцией почек или риском ее ухудшения.

В отличие от РКИ ROCKET AF, дизайн исследования ARISTOTLE с апиксабаном не предусматривал выделения пациентов с ХБП в отдельную группу. Однако недавно по итогам дополнительного анализа были опубликованы данные об эффективности и безопасности апиксабана у пациентов с ухудшающейся фильтрационной функцией почек, которые оказались сопоставимыми с основной группой, при этом темпы снижения скорости клубочковой фильтрации на фоне приема апиксабана и варфарина не различались [24]. В исследовании RE-LY также имеются данные о скорости ухудшения фильтрационной функции почек, однако результаты по клиническим исходам в зависимости от уровня этого показателя не приведены.

Результаты научных анализов, представленных выше, помогают врачу выбрать среди имеющихся ПОАК именно тот, который максимально подходит конкретному пациенту с ФП в зависимости от его индивидуальных характеристик – сопутствующей патологии и риска развития ТЭО.

Длительность антикоагулянтной терапии имеет большое значение для профилактики клинически значимых нежелательных явлений и улучшения исходов. С.А. McHorney и соавт. на конгрессе Американской коллегии кардиологов в 2017 г. представили результаты длительной терапии различными ПОАК в клинической практике у пациентов с ФП. В анализ были включены пациенты, получавшие ривароксабан (n=13 645), апиксабан (n=6 304), дабигатран (n=3 360) и варфарин (n=13 366), из базы данных Quintiles/IMS Health Real-World Data Adjudicated Claims. За «отказ» от терапии принимали перерыв в приеме препарата более 30 дней [25].

#### Сведения об авторах:

Дупляков Д. В. – д.м.н., и.о. гл. врача ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер» Минздрава РФ, Самара; проф. кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара.

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет, Самара

Доля пациентов, продолжавших прием ривароксабана в рекомендованном режиме через 3, 6, 9 и 12 мес, была выше, а вероятность прекращения лечения этим препаратом в любые сроки была значительно ниже, чем при приеме апиксабана, дабигатрана или варфарина. Таким образом, риск отмены или прекращения приема препарата в группе ривароксабана был достоверно ниже, что подтверждает безопасность терапии. Результаты анализа дополняют имеющиеся данные о более высокой приверженности к терапии ривароксабаном 1 раз в день по сравнению с терапией дабигатраном или апиксабаном, которые назначают 2 раза в день [26–28]. Этот факт имеет большое значение для пациентов, так как более высокая приверженность к лечению способствует адекватной антикоагуляции и профилактике инсульта.

#### Заключение

Таким образом, для реального российского пациента, страдающего фибрилляцией предсердий, характерно наличие нескольких сопутствующих заболеваний, в первую очередь, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек. Такой пациент имеет высокий риск развития инсультов и системных эмболий, что обуславливает необходимость назначения пожизненной антикоагулянтной терапии. Для пациентов с фибрилляцией предсердий и сопутствующими заболеваниями – хронической болезнью почек и хронической сердечной недостаточностью – при выборе антикоагулянтной терапии предпочтение необходимо отдавать препаратам с преимущественно непечочным путем выведения; с наилучшим нефрологическим профилем и серьезной доказательной базой; с простым и надежным алгоритмом дозирования, имеющим положительный кардиоваскулярный профиль.

Прямой пероральный антикоагулянт ривароксабан был изучен в специально запланированных исследованиях, включавших, в том числе, пациентов с сочетанной патологией. Полученные результаты доказали благоприятный профиль эффективности и безопасности ривароксабана, что позволяет рассматривать его в качестве препарата выбора у пациентов с фибрилляцией предсердий с сопутствующими хронической болезнью почек и хронической сердечной недостаточностью.



Кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО

Павлова Т. В. – д.м.н., проф. кафедры.

Воронова И. А. – аспирант кафедры.

E-mail: ptvsam63@mail.ru

#### Information about the author:

Samara State Medical University, Samara, Russia

Tatyana V. Pavlova – MD, professor.

E-mail: ptvsam63@mail.ru

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837–847.
- Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991;121(4 Pt 1):1244–1263.
- Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367(7):625–635.
- Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271(11):840–844.
- Cleland J.G., Chattopadhyay S., Khand A. et al. Prevalence and incidence of arrhythmias and sudden death in heart failure. *Heart Fail Rev* 2002;7(3):229–242.
- Bos M.J., Koudstaal P.J., Hofman A., Breteler M.M. Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Stroke* 2007;38:3127–3132.
- Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003;42:1050–1065.
- Watanabe H., Watanabe T., Sasaki S. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J* 2009;158(4):629–636.
- Zimmerman D., Sood M.M., Rigatto C. et al. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3816–3822.
- Ronco C., McCullough P., Anker S. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2010;31:703–711.
- Iguchi Y., Kimura K., Kobayashi K. Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate. *Am J Cardiol* 2008;102(8):1056–1059.
- Go A.S., Fang M.C., Udaltsova N. et al.; ATRIA Study Investigators. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009;119:1363–1369.
- Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367(7):625–635.
- ESC Guidelines. Management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37(38):2893–2962.
- Tereshchenko S.N., Romanova N.V., Zhironov I.V. et al. The Russian registry of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation (RIF-CHF): the clinical and demographic characteristics of the sample at the time of inclusion in the register. *Journal of Heart Failure* 2016; 17 (6): 418–426. Russian (Терещенко С.Н., Романова Н.В., Жиров И.В. и др. Российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): клинко-демографические характеристики выборки на момент включения в регистр. *Журнал Сердечная недостаточность* 2016;17 (6):418–426).
- Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–867.
- Cherian T.S., Shrader P., Fonarow G.C. et al. Effect of Atrial Fibrillation on Mortality, Stroke Risk, and Quality-of-Life Scores in Patients With Heart Failure (from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation [ORBIT-AF]). *Am J Cardiol* 2017;119(11):1763–1769.
- Beyer-Westendorf J., Forster K., Pannach S. et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: Results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014;124(6):955–962.
- Michalski F., Tittel L., Werth S. et al. Selection, management, and outcome of vitamin K antagonist-treated patients with atrial fibrillation not switched to novel oral anticoagulants. Results from the Dresden NOAC registry. *Thromb Haemost* 2015;114(5):1076–1084.
- Coleman C.I., Roberts M.S., Sobieraj D.M. et al. *Curr Med Res Opin* 2012;28(5):669–680.
- van Diepen S., Hellkamp A.S., Patel M.R. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Circ Heart Fail* 2013;6(4):740–747.
- Fox K.A., Piccini J.P., 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):2387–2394.
- Fordyce C.B., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y. et al. On-Treatment Outcomes in Patie3 4nts With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin: Insights From ROCKET AF. *Circulation* 2016;134(1):37–47.
- Hijazi Z., Hohnloser S.H., Andersson U. et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time. Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial *JAMA Cardiol* 2016;1(4):451–460.
- McHorney C.A. 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.
- Andrade J.G., Krahn A.D., Skanes A.C. et al. Values and Preferences of Physicians and Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Receive Oral Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention. *Can J Cardiol* 2016;32(6):747–753.
- Beyer-Westendorf J., Forster K., Ebertz F. et al. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients—results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace* 2015;17(4):530–538.
- McHorney C.A., Peterson E.D., Laliberte F. et al. Comparison of Adherence to Rivaroxaban Versus Apixaban Among Patients With Atrial Fibrillation. *Clin Ther* 2016;38(11):2477–2488.

Поступила 18.04.17 (Received 18.04.17)