

## ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ – КРЫСИНЫЙ ЯД ИЛИ НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ: ЕСТЬ ЛИ У НАС ВЫБОР, И СТОИТ ЛИ БОЯТЬСЯ ЕГО СДЕЛАТЬ? ПЕРВЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИВАРОКСАБАНА В НИЖНЕМ НОВГОРОДЕ

Л.Ю. Королева<sup>1</sup>, И.В. Колесниченко<sup>2</sup>, В.П. Носов<sup>1</sup>, И.И. Гриценко<sup>2</sup>, Е.С. Тимощенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Нижегородская государственная медицинская академия  
603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

<sup>2</sup> Городской кардиологический диспансер. 603950, Нижний Новгород, ул. Нестерова, 34Б

Одним из основных направлений ведения больных с фибрилляцией предсердий является адекватная первичная и вторичная профилактика тромбоэмболических осложнений. Многолетняя практика и накопленный опыт использования варфарина, к сожалению, не привели к более широкому и эффективному использованию антикоагулянтной терапии. В последние несколько лет появились новые пероральные антикоагулянты, лишённые тех недостатков варфарина, которые препятствовали его назначению и длительному применению. Одним из них, наиболее изученным, имеющим самый большой перечень показаний к применению и очень привлекательным, является ривароксабан.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, варфарин, ривароксабан.  
**Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(1):303–306**

**Prevention of thromboembolic complications in atrial fibrillation – rat poison or new oral anticoagulants: do we have a choice, and should we be afraid to make it? First clinical experience with rivaroxaban in Nizhny Novgorod**

L.Y. Koroleva<sup>1</sup>\*, I.V. Kolesnichenko<sup>2</sup>, V.P. Nosov<sup>1</sup>, I.I. Gritsenko<sup>2</sup>, E.S. Timoschenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin i Pozharsky pl. 10/1, Nizhny Novgorod, 603950 Russia

<sup>2</sup>City Cardiology Hospital, Nesterova ul. 34B, Nizhny Novgorod, 603950 Russia

Adequate primary and secondary prevention of thromboembolic complications is one of the main goals of management of patients with atrial fibrillation. Many years of practice and experience of warfarin use, unfortunately, did not lead to wider and more efficient use of anticoagulation therapy. New oral anticoagulants devoid of drawbacks of warfarin, which prevented its prescription and long-term use, have appeared in the past few years. One of them, the most studied, with the largest list of indications for use, and very attractive, is rivaroxaban.

**Key words:** atrial fibrillation, warfarin, rivaroxaban.

**Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(1):303–306**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):klub2004@mail.ru

*Проблема не в том, чего вы не знаете... А в том, в чем вы уверены на 100%. На самом деле все абсолютно не так!*

*Марк Твен*

До сих пор интересен вопрос: "Медицина – это ремесло или искусство?". И на него нет однозначного ответа. Вероятно это ремесло, которое основывается на искусстве использовать свои знания, опыт и интуицию у данного конкретного больного.

То, что фибрилляция предсердий (ФП) – это плохо, мы давно и хорошо знаем, и то, что увеличивается риск инсульта и протекают они тяжелее, и больше летальных

исходов - тоже факты известные [1-3]. Доказано и то, что варфарин снижает частоту развития ишемического инсульта практически на 67% [4], и сейчас мы имеем четкие и конкретные рекомендации по выбору антикоагулянтной терапии Европейского общества кардиологов (ESC) и Российского кардиологического общества (РКО) (рис. 1) [5, 6].

### Выбор антикоагулянтной терапии

Несмотря на все наши теоретические знания, на практике частота назначения антикоагулянтной терапии при ФП в лучшем случае приближается к 55%, а в большинстве случаев значительно ниже [7] – это значит, что основная часть пациентов остаётся незащищенной от возможных тромбоэмболических осложнений. Какая причина этого диссонанса между теорией и практикой? Действительно, мы боимся использовать варфарин совершенно объективно, поскольку препарат имеет узкое терапевтическое окно, что требует подбора дозы и постоянного мониторингования международного нормализованного отношения (МНО) (что не всегда возможно в наших условиях) с целью поддержания эффективной

Сведения об авторах:

**Королева Любовь Юрьевна** – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии НижГМА

**Колесниченко Ирина Вячеславовна** – к.м.н., врач-кардиолог кардиологического диспансера

**Носов Владимир Павлович** – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии НижГМА

**Гриценко Инна Ивановна** – врач-кардиолог

антикоагуляционного кабинета кардиологического диспансера

**Тимощенко Елена Сергеевна** – заведующая городским кардиологическим диспансером

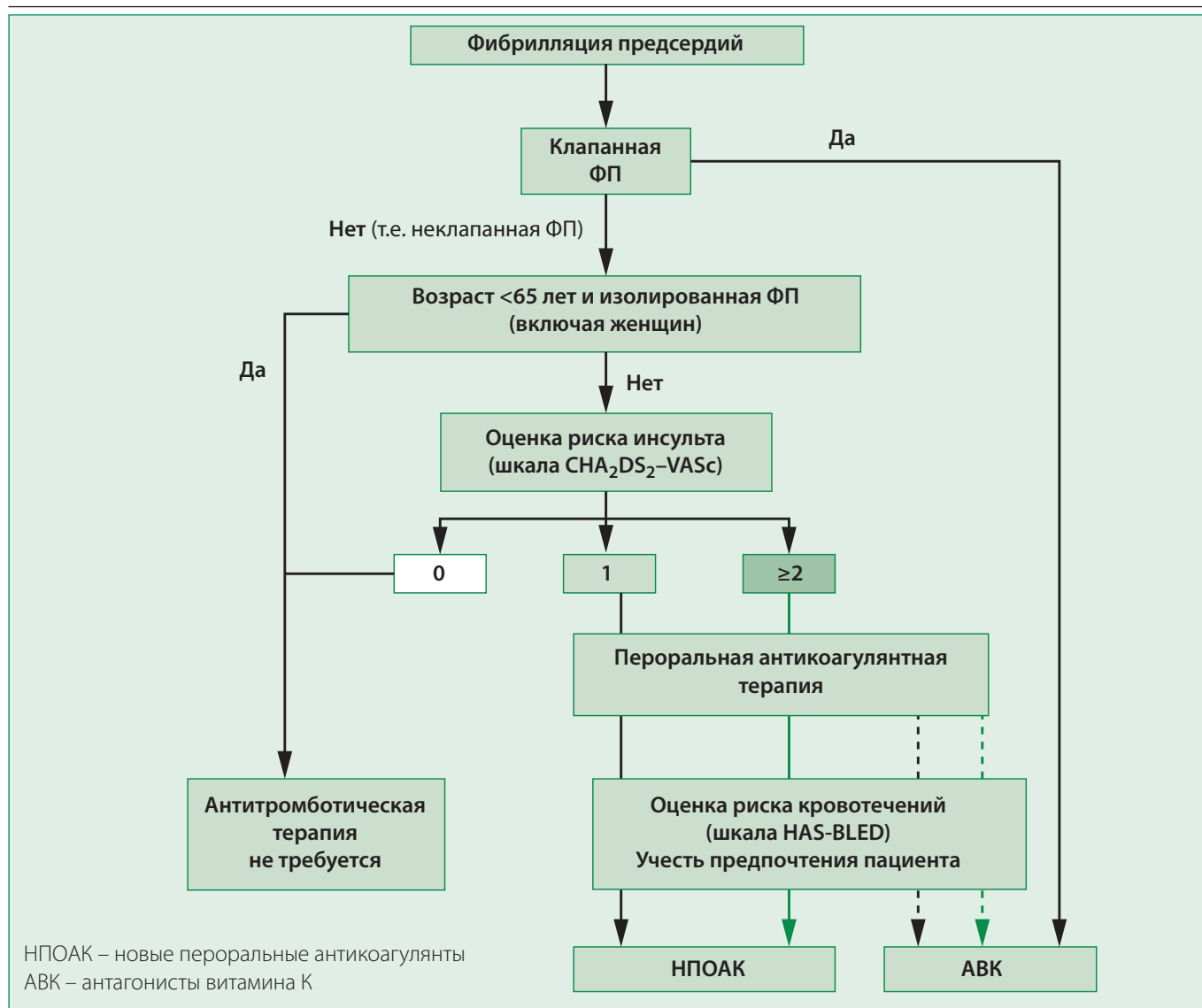


Рисунок 1. Тактика выбора антикоагулянтной терапии для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий [5,6]

концентрации препарата и профилактики геморрагических осложнений, составляющих до 13% всех госпитализаций, связанных с развитием побочных эффектов терапии. Кроме того, имеется огромный список лекарственных взаимодействий, продукты питания, содержащие витамин К, наличие генного полиморфизма, что определяет различную индивидуальную чувствительность к варфарину [8]. Трудно сказать что перевешивает – ожидаемый эффект или проблемы, возникающие при назначении варфарина. Появление в такой ситуации новых пероральных антикоагулянтов абсолютно логично и своевременно.

Остается ли место для варфарина при неклапанной ФП? Да, конечно, от добра добра не ищут, в том случае, когда пациенту удается удерживать МНО в должном интервале более 70% измерений. У тех, у кого не удастся контролировать МНО, или у новых больных пришло время использовать новые оральные антикоагулянты.

Они имеют явные преимущества перед варфарином, но и не лишены некоторых недостатков.

В настоящее время предложены две группы препаратов, оказывающих прямое ингибирующее действие на тромбин (фактор IIa) или на фактор Xa.

Наше внимание привлёк ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор Xa фактора свёртывания. Среди основных достоинств препарата следует отметить:

- конкурентную и обратимую связь с субстратом;
- высокую биодоступность (66% в дозе 20 мг натоцак, в то время как прием с пищей повышает биодоступность до 100%);
- период полувыведения – от 5 до 9 часов у молодых и от 11 до 13 часов у пожилых пациентов;
- экскреция почками в неизменном виде только 33%, остальное – в виде неактивных метаболитов в равных частях через почки и с желчью;

Таблица 1. Оценка риска инсульта: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [6,10]

Фактор риска	Баллы
Инсульт, транзиторная ишемическая атака или артериальная тромбоэмболия в анамнезе	2
Возраст ≥75 лет	2
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Застойная сердечная недостаточность/ дисфункция ЛЖ (в частности, ФВ≤40%)	1
Сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз, атеросклеротические бляшки в аорте)	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1

ЛЖ – левый желудочек; ФВ – фракция выброса

- предсказуемость фармакокинетики (прямая линейная зависимость «доза-концентрация-эффект»);
- широкое терапевтическое окно;
- отсутствие необходимости лабораторного контроля и подбора дозы;
- небольшой спектр лекарственных взаимодействий, отсутствие взаимодействия с пищей;
- хорошую переносимость – нет диспепсии при длительном приеме;
- прием 1 раз в день, основанный на доказательстве 24-часового ингибирования синтеза тромбина при однократном режиме применения и эффективностью, подтвержденной в клинических исследованиях.

Если говорить о недостатках, то следует отметить:

- отсутствие возможности лабораторного контроля (в экстренных ситуациях), опосредованно возможно оценить протромбиновое время [9];
- отсутствие антидота для лечения тяжелых кровотечений (но их достоверно меньше в сравнении с варфарином, возможно использовать эритроцитарную массу и концентрат тромбоцитов, свежемороженную плазму, транексамовую кислоту, десмопрессин и концентрат протромбинового комплекса [9];
- «молодость» – отсутствие опыта использования в широкой клинической практике.

Как говорил С. Everett Коор: «Лекарство не работает у тех пациентов, которые его не принимают». Если у нас есть возможность помочь, а сейчас эти возможности значительно расширились с появлением новых оральных антикоагулянтов, почему же ими не воспользоваться для того чтобы продлить жизнь нашим пациентам. И поэтому первыми своими наблюдениями мы решили поделиться с Вами, уважаемые коллеги.

Таблица 2. Оценка риска кровотечений: HAS-BLED [6,10]

Фактор риска	Баллы
Артериальная гипертензия (систолическое АД>60 мм рт.ст.)	1
Нарушенная функция печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение билирубина >2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышенными АСТ/АлТ>3 раз от верхней границы нормы)	1
Нарушенная функция почек (диализ, трансплантация или креатинин ≥200 мкмоль/л)	1
Инсульт	1
Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям (в т.ч. анемия)	1
Лабильное МНО (нестабильное/высокое или в терапевтическом диапазоне <60% времени)	1
Возраст >65 лет	1
Злоупотребление алкоголем	1
Прием лекарств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВС)	1

АД – артериальное давление; АСТ – аспарагиновая трансаминаза; АлТ – аланиновая трансаминаза; МНО – международное нормализованное отношение; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

Таблица 3. Характеристика пациентов (n=63).

Сопутствующие заболевания и иные факторы риска	n (%)
ТЭЛА	3 (4,8)
ТГВ	2 (3,2)
Сахарный диабет	22 (34,9)
Артериальная гипертензия	63 (100)
ЗСН	57 (90,5)
ТИА	8 (12,7)
Ишемический инсульт	11 (17,7)
Сосудистые заболевания	52 (82,5)
Печеночная недостаточность	1 (1,6)
Почечная недостаточность	10 (15,9)
Прием алкоголя	3 (4,8)
Лабильное МНО	2 (3,2)

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ЗСН – застойная сердечная недостаточность; ТИА – транзиторная ишемическая атака; МНО – международное нормализованное отношение

### Клиническое наблюдение

Клиническое наблюдение проводилось на базе городского кардиологического диспансера г. Нижний Новгород, входящего в состав ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №5» в течение 2013 г. Терапию ривароксабаном получали 63 пациента, среди них – 26 мужчин (41,3%) и 37 женщин (58,7%). Средний возраст взятых под наблюдение больных составил 66,7±1,1 лет. Риск развития тромбоэмболических осложнений определяли в соответствии с имеющимися рекомендациями ESC и ВНОК с помощью шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

[6, 10] (табл. 1). Сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [2, 8] у наших пациентов была достаточно высока – 4,69±0,16 (что определяло риск развития инсульта более 9% в течение года). Риск развития геморрагических осложнений мы оценивали по шкале HAS-BLED [6, 10] (табл. 2), сумма баллов составила 1,98±0,11, что говорило об отсутствии высокого риска кровотечений.

Клиническая характеристика пациентов с учетом коморбидных состояний, сердечно-сосудистых осложнений и органной недостаточности представлена в табл. 3.

Все наши пациенты страдали артериальной гипертензией (АГ), подавляющее большинство (82,5%) имели проявления сосудистой патологии и застойной сердечной недостаточности (ЗСН), более чем у трети был сахарный диабет. Почти у 20% больных речь шла о вторичной профилактике тромбоэмболических осложнений, поскольку они имели ишемический инсульт в анамнезе. Таким образом, выбор для антикоагулянтной терапии ривароксабана (Ксарелто®) был определен абсолютно объективными причинами. Прежде всего, это доказанные у ривароксабана эффективность при высоком риске тромбоэмболических осложнений и вторичной профилактике [11]. Удобство однократного приёма также способствовало приверженности лечению наших пациентов. Средняя доза ривароксабана составила 19,92±0,08 мг/сут (только у одного больного 83 лет с признаками хронической болезни почек IIIb стадии мы использовали дозу 15 мг). Средняя продолжительность лечения составила 8,44±0,44 мес.

В ходе нашего клинического наблюдения у одного больного 70 лет (1,6%), который принимал препарат более 9 мес, развился геморрагический инсульт на фоне гипертонического криза с длительным повышением систолического артериального давления >210 мм рт. ст.

Иных геморрагических (малых или больших кровотечений) или тромбоэмболических осложнений, а также неучтенных побочных действий на фоне лечения ривароксабаном нами не было выявлено.

## Литература

- Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 854-906.
- Lin H.J., Wolf P.A., Kelly-Hayes V. et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study 1996; 27: 1760-4.
- Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
- 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: 857-67.
- Sulimov V.A., Golitsyn S.P., Panchenko E.P. et al. National guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology* 2013; (4) suppl 3: 5-100. Russian (Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. *Российский Кардиологический Журнал* 2013; (4) приложение 3: 5-100).
- Camm A. J., Lip G.Y.H., De Caterina R., et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 31: 2369-429.
- Villani G., Piepoli M., Villani P., Capucci A. Anticoagulation in atrial fibrillation: what is certain and what is to come. *Eur Heart J* 2003; 5 Suppl H: H45-H50.
- Schwarz U.I., Ritchie M.D., Bradford Y. et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008; 358(10):999-1008.
- Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625-51.
- Lane D.A., Lip G.Y.H. Use of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in non-valvular atrial fibrillation. *Circulation* 2012; 126: 860-5.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10):883-91.

Летальных исходов за период наблюдения не было. У одного больного 74 лет (1,6%) с ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда в анамнезе, который принимал ривароксабан более 11 мес, был диагностирован повторный инфаркт миокарда. После самостоятельного прекращения приема препарата у трех пациентов (4,8%) развился ишемический инсульт. Это говорит о том, что пациенты должны быть неоднократно предупреждены, что решение об отмене препарата принимает только лечащий врач, и, если нет необходимости экстренного прекращения приема препарата (в случае геморрагических осложнений), следует использовать другие антикоагулянты.

Таким образом, по результатам клинического исследования мы можем говорить об очень высокой приверженности наших пациентов к терапии ривароксабаном (Ксарелто®), которая составила 92%, что даже превосходит данные немецкого регистра (Дрезден, 2012), в котором комплаентность к терапии ривароксабаном была 82%.

## Заключение

Приведенные результаты нашего наблюдения позволяют говорить об эффективности и безопасности применения ривароксабана (Ксарелто®) для длительной амбулаторной профилактики у всех пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, особенно у лиц с высоким риском тромбоэмболических осложнений.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Авторы выражают особую благодарность заместителю главного врача по медицинской части ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №5» И.С. Петелиной и врачам-кардиологам городского кардиологического диспансера Д.И. Абелевичу, В.И. Агаповой, А.В. Яровой, Т.В. Степиной