

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. ЧТО НОВОГО?

Е.П. Панченко, д.м.н., проф.

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Важнейшей проблемой для больных с фибрилляцией предсердий (ФП) является повышение риска ишемического инсульта (ИИ) и системных тромбоэмболий (ТЭ). Со времен опубликования результатов Фрамингемского исследования в 1978 г. известно, что если объединить всех больных с ФП, то у них риск ИИ/ТЭ увеличен в 7 раз по сравнению с лицами той же возрастной группы, имеющими синусовый ритм. В наибольшей степени (в 17,6 раза) риск инсульта и тромбоэмболий повышен у больных с ФП и поражением клапанного аппарата сердца, но и у больных с ФП без поражения клапанного аппарата риск инсульта и сосудистой эмболии (СЭ) увеличен в 5,6 раза. Среди тромбоэмболических осложнений у больных с ФП более 90% приходится на ИИ. Результаты регистра REACH также подтвердили, что наличие фибрилляции предсердий значительно ухудшает прогноз больных со стабильными проявлениями атеротромбоза не только в виде учащения инсульта, но и обострений ишемической болезни сердца (ИБС), кровотечений и сердечно-сосудистой смерти. Инсульт и системные эмболии у больных с ФП чаще имеют кардиоэмболическое происхождение, что связано с тромбообразованием в левом предсердии или его ушке. Тем не менее около одной четверти инсультов у пациентов с ФП имеет атеротромботическую природу, кроме того, следует учитывать и вклад артериальной гипертензии, которой страдает около половины пожилых больных с фибрилляцией предсердий.

До недавнего времени препаратами выбора для профилактики инсульта при ФП являлись антагонисты витамина К (АВК). Последний мета-анализ 6 исследований, выполненный Hart и соавт. в 2007 г. и объединивший почти 3000 больных с ФП, показал, что применение варфарина снижает относительный риск (ОР) развития всех инсультов на 64%, при этом абсолютное ежегодное снижение риска составляет 2,7% в год. Снижение относительного риска ИИ еще больше и составляет 67%. Следует подчеркнуть, что эффективность АВК была близкой при первичной и вторичной профилактике инсульта. Отметим, что еще в 1999 г. в первом мета-анализе, объединившем исследования с АВК, Hart и соавт. показали, что назначение АВК на 26% снижает относительный риск смерти у больных с ФП, при этом частота больших кровотечений была невысокой (1,2%).

При доказанной эффективности варфарина и других АВК их назначают далеко не всем из нуждающихся пациентов. Так, по данным российского фрагмента регистра REACH, среди больных с ФП, имеющих абсолютные показания к назначению АВК, их принимали только 53,1%, близкие результаты (45,8%) были получены и в российской части международного регистра Record AF. Кроме того, известно, что и терапевтический диапазон международного нормализованного отношения (МНО), отражающий адекватность антикоагуляции, довольно часто не достигается. Даже в условиях клинического исследо-

вания RELY у российских больных, вошедших в группу варфарина, доля значений МНО, оказавшихся в терапевтическом диапазоне, не превышала 53%.

Известны особенности АВК, ограничивающие назначение и прием этих антикоагулянтов. Медленное начало и прекращение действия АВК является основанием для так называемой терапии «моста» с помощью быстро действующих антикоагулянтов. Межиндивидуальная вариабельность антикоагулянтного эффекта АВК является причиной необходимости индивидуального режима дозирования препаратов. Наличие узкого терапевтического окна требует рутинного тщательного контроля МНО. Ряд лекарственных препаратов и пищевых продуктов оказывают влияние на антикоагулянтный эффект АВК, что осложняет жизнь пациента диетическими ограничениями и требует рутинного лабораторного контроля. Известно, что у 25–30% европейцев встречаются генетические особенности, влияющие на метаболизм S-изомера варфарина в печени с помощью цитохрома P450 2C9 и молекулу мишень – витамин К-эпоксид редуктазу. Кроме того, наряду с четырьмя факторами крови, АВК снижают образование печенью и других витамин К-зависимых белков, включая компоненты противосвертывающей системы: протеины С и S, что при стремлении врача быстро насытить больного варфарином и не назначении одновременно парентеральных антикоагулянтов может привести к тромбозам микроциркуляторного русла и некрозам кожи.

Поэтому важным представляется появление новых пероральных антикоагулянтов. В качестве мишеней создатели препаратов выбрали два фактора свертывания крови: Ха фактор и тромбин. К осени 2012 г. опубликованы результаты 3-х исследований, в которых эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов в отношении профилактики инсульта и ТЭ у больных с ФП сравнивалась с варфарином. В этих исследо-

ваниях изучены три новых антикоагулянта: прямой ингибитор тромбина – дабигатрана этексилат (в дальнейшем называемый дабигатраном) и два прямых ингибитора Ха фактора свертывания крови – ривароксабан и апиксабан.

Следует подчеркнуть, что при наличии особенностей у каждого препарата все 3 исследования продемонстрировали общие черты, заключающиеся как минимум в сравнимой с варфарином эффективности в отношении профилактики инсульта и тромбоэмболий, лучшей безопасности в виде снижения риска геморрагических инсультов и в наличии тенденции к снижению смертности. Тем не менее в результатах каждого исследования с новым антикоагулянтом имеются особенности, которые помогут врачу выбрать оптимальный антикоагулянт для конкретного пациента с ФП.

Дабигатран был изучен в исследовании RE-LY (1), в котором сравнивался с варфарином в отношении профилактики ИИ и системных ТЭ у больных с ФП. В исследование было включено 18 113 пациентов с ФП, имевших по меньшей мере один из нижеперечисленных факторов риска (ФР): инсульт или транзиторную ишемическую атаку в анамнезе, фракцию выброса $\leq 40\%$, недостаточность кровообращения $\geq$ II стадии по классификации NYHA в предшествующие 6 месяцев и возраст старше 75 лет. Для больных в возрасте 65–74 лет обязательным для включения было дополнительное наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии или ИБС. В исследование не включали пациентов с пороками сердца, а также в первые 2 недели после ИИ, и инсульта, приведшего к инвалидизации. В исследование не включали пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и заболеваниями печени.

Протокол исследования предусматривал сравнение эффективности двух доз дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день) с традиционным лечением варфарином с целевым

Таблица 1.
Рекомендации* по замене антикоагулянтов (терапия «моста»)

Переход	Детали
С антагонистов витамина К на дабигатран	Прекратить прием АВК, когда МНО станет < 2,0, начать прием дабигатрана
С дабигатрана на антагонисты витамина К (Дабигатран может повышать МНО, поэтому при переходе на АВК для оценки их действия МНО измерять через 2 дня)	Начало лечения антагонистами витамина К зависит от функции почек: • если КлКр ≥ 50 мл/мин, назначить АВК за 3 дня до отмены дабигатрана • если КлКр ≥ 30, но < 50 мл/мин, назначить АВК за 2 дня до отмены дабигатрана • если КлКр 15–30 мл/мин, назначить АВК за 1 день до отмены дабигатрана
С дабигатрана на парентеральные антикоагулянты	Назначить парентеральные АКГ через 12 часов после приема последней дозы дабигатрана
С парентеральных антикоагулянтов на дабигатран	• при п/к введении НМГ/НФГ/Фонда принять дабигатран вместо очередной инъекции или за 2 часа до нее • в случае в/в введения назначить дабигатран одновременно с прекращением инфузии НФГ

*- Huisman M.V., Lip G., Diener H.-C., et al. *Thromb Haemost* 2012;107

Таблица 2.
Отмена дабигатрана перед плановыми хирургическими вмешательствами и инвазивными процедурами*

Клиренс креатинина (мл/мин)	Период полужизни дабигатрана	Длительность времени ожидания после приема последней дозы дабигатрана до плановой хирургической операции	
		Пациенты со стандартным риском кровотечения	Пациенты с высоким** риском кровотечения
≥ 80	-13	24 часа	2 дня
≥ 50 но < 80	-15	1–2 дня	2–3 дня
≥ 30 но < 50	-18	2–3 дня (> 48 часов)	4 дня

** - хирургические вмешательства, связанные с высоким риском кровотечений (операции на сердце, мозге, желудочно-кишечном тракте, крупных органах, при эпидуральной анестезии)

*- Huisman M.V., Lip G., Diener H.-C., et al. *Thromb Haemost* 2012;107

значением МНО 2,0–3,0. Доза дабигатрана была «ослеплена», лечение варфарином проводилось открытым способом. Средний период наблюдения составил 2 года, практически у всех больных (99,9%) удалось проследить клинические исходы. Первичной конечной точкой эффективности была суммарная частота ишемических, геморрагических инсультов и ТЭ. Первичной конечной точкой безопасности были большие геморрагические осложнения.

Дабигатран в дозе 150 мг дважды в день (Дабигатран-150) оказался на 35% эффективнее варфарина в отношении снижения частоты первичной конечной точки эффективности, которая была отмечена у 134 пациентов (1,11% в год) в группе Дабигатран-150 против 199 пациентов (1,69% в год) в группе варфарина, ОР 0,66; 95% ДИ 0,53–0,82, $p < 0,001$. При этом следует отметить, что в группе Дабигатрана-150 по сравнению с варфарином отмечалось достоверное снижение частоты ИИ или инсультов неуточнен-

ИННОВАЦИЯ

ПРОФИЛАКТИКА **ИНСУЛЬТА** И СИСТЕМНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ



ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА

Прадакса® 150 мг
два раза в день

Единственный зарегистрированный
пероральный антикоагулянт,
доказавший преимущество
над варфарином
в профилактике инсульта*



ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 3
Тел. +7 (495) 544 5044

150 мг 2 раза в день
Прадакса®
дабигатрана этексилат
Высокоэффективная профилактика инсульта

* Stuart J. Connolly M.D. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.
N. Engl. J. Med. sept. 17, 2009, vol. 361 N12, p. 1139-51

Таблица 3.

Лекарственные взаимодействия дабигатрана и выбор дозы[#]

Лекарственные взаимодействия и рекомендуемая доза дабигатрана	Влияние на экспозицию дабигатрана
Не требуется корректировки дозы дабигатрана	
Аторвастатин	Уменьшается на 18%
Диклофенак	Не влияет
Пантопразол	Уменьшается на 30%*
Клопидогрел	Повышается на 30–40%*
Дигоксин	Не влияет
Использовать меньшую дозу дабигатрана (110 мг х 2 раза в день)	
Верапамил	Повышается на 20–150%
Использовать дабигатран с осторожностью и оценивать риск кровотечений	
Хинидин	Повышается на 50%*
Амиодарон	Повышается на 60%*
Кларитромицин	Повышается на 19%*
Применение дабигатрана не рекомендовано	
Дронедазон	Повышается на 100%*
Рифампицин	Повышается на 67%*
Карбамазепин, фенитоин	Уменьшается (% нет информации)
Ингибиторы протеаз (ритонавир, типранавир, нелфинавир, саквинавир)	Неизвестно
Применение дабигатрана противопоказано	
Кетоконазол	Повышается на 150%*
Итраконазол, такролимус и циклоспорин	Повышается (% – нет информации, но in vitro эффект близок к кетоконазолу)

* - данные получены на добровольцах

[#] - Huisman M.V, Lip G., Diener H.-C., et al. Thromb Haemost 2012;107

Таблица 4.

Алгоритм* выбора дозы дабигатрана для профилактики инсульта у больных с ФП в зависимости от функционального состояния почек

<i>Перед первоначальным назначением дабигатрана необходимо рассчитать клиренс креатинина</i>						
Больные с фибрилляцией предсердий и следующими факторами риска ишемического инсульта: ИИ/ТИА/ТЭ в анамнезе, ФВ < 40%, ХСН ФК NYHA ≥ 2, возраст ≥ 75 лет или возраст ≥ 65 лет + СД/ИБС/АГ						
Рассчитать Клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Голта						
<30 мл/мин	30–50 мл/мин		> 50 мл/мин			
В Европе п/показан	Высокий риск кровотечений		< 75 лет	75–80 лет		≥ 80 лет
				Низкий риск ИИ/ТЭ и высокий риск кровотечений		
	110 мг х 2 р.	150 мг х 2 р.	150 мг х 2 р.	110 мг х 2 р.	150 мг х 2 р.	110 мг х 2 р.

* - Huisman M.V, Lip G., Diener H.-C., et al. Thromb Haemost 2012;107

ной этиологии, что, соответственно, составляло: 0,92/1,20% в год ($p_{\text{Дабигатран-150} - \text{варфарин}} = 0,03$).

Дабигатран в дозе 110 мг дважды в день (Дабигатран-110) оказался сравним по эффективности с варфарином. Первичная конечная точка эффективности отмечалась у 182 пациентов (1,53% в год) в группе Дабигатран-110 против 199 пациентов (1,69% в год) в группе варфарина, ОР 0,91; 95% ДИ 0,74–1,11, $p < 0,34$.

Серьезные кровотечения – наиболее грозные осложнения антикоагулянтной терапии. По сравнению с варфарином риск больших кровотечений на фоне приема дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день был одинаковым: 3,11% в группе Дабигатран-150 и 3,36% в группе варфарина, ОР 0,93; 95% ДИ 0,81–1,07, $p < 0,31$. Частота больших кровотечений в группе Дабигатран-110 была существенно (на 20%) ниже, чем в группе варфарина, соответственно 2,71 и 3,6% в год, ОР 0,8; 95% ДИ 0,69–0,93, $p = 0,003$. Особенно впечатляют результаты о частоте наиболее грозного геморрагического осложнения – геморрагического инсульта. По сравнению с группой варфарина в группе Дабигатран-110 его относительный риск был ниже на 69%, а в группе Дабигатран-150 – на 74%. Его частота в обеих группах дабигатрана оказалась существенно ниже, чем у больных, получавших варфарин: Дабигатран-110/Дабигатран-150/варфарин – 0,1% в год/0,12% в год/0,38% в год.

Однако в группе Дабигатран-150 отмечено наибольшее число желудочно-кишечных кровотечений. Их частота в год в группах Дабигатран-110/Дабигатран-150/варфарин, соответственно, составила: 1,12/1,51/1,02% в год ($p_{\text{Дабигатран-110} - \text{варфарин}} = 0,43$, $p_{\text{Дабигатран-150} - \text{варфарин}} < 0,001$, $p_{\text{Дабигатран-110} - \text{Дабигатран-150}} = 0,007$).

Частота смерти от всех причин имела тенденцию к снижению в группе Дабигатран-150 и составила в группах Дабигатран-110/Дабигатран-150/варфарин соответственно: 3,75/3,64/4,13% в год ($p_{\text{Дабигатран-110} - \text{варфарин}} = 0,13$, $p_{\text{Дабигатран-150} - \text{варфарин}} = 0,051$, $p_{\text{Дабигатран-110} - \text{Дабигатран-150}} = 0,66$). Следует отметить, что при отдель-

ном анализе смертности от сердечно-сосудистых причин в группе Дабигатран-150 она оказалась достоверно ниже, чем у больных, получавших варфарин, и составила в группах Дабигатран-110/Дабигатран-150/варфарин соответственно: 2,43/2,28/2,69% в год ($p_{\text{Дабигатран-110} - \text{варфарин}} = 0,21$, $p_{\text{Дабигатран-150} - \text{варфарин}} = 0,04$, $p_{\text{Дабигатран-110} - \text{Дабигатран-150}} = 0,44$).

В течение 2 лет наблюдения дабигатран прекратили принимать 21%, а варфарин 16,6% больных, включенных в исследование. Среди побочных явлений в группах дабигатрана чаще встречалась диспепсия, которая в группах Дабигатран-110/Дабигатран-150/варфарин отмечалась, соответственно, у 707 (11,8%), 688 (11,3%) и 348 (5,8%) больных (значение p в сравнении с группой варфарина для обеих групп дабигатрана $< 0,001$). Процент измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон, – показатель, отражающий адекватность антикоагулянтной терапии в группе варфарина, составил 64%.

В группах больных, принимавших дабигатран, по сравнению с группой варфарина было выявлено большее число инфарктов миокарда. Количество инфарктов миокарда, развившихся в процессе лечения, было небольшим и в группах Дабигатран-110/Дабигатран-150/варфарин, соответственно, составило 86/89/63. В группе Дабигатран-110 имела лишь тенденция к их увеличению ($p = 0,07$), а в группе Дабигатран-150 их оказалось достоверно больше ($p = 0,048$), чем в группе варфарина. Следует отметить, что при последующем дополнительном анализе материала исследования были выявлены ранее не учтенные (установленные по динамике ЭКГ) инфаркты миокарда, вследствие чего отмеченная в первоначальном анализе разница исчезла (2,3). Тем не менее мнение большинства экспертов таково, что данный факт нуждается в дополнительной проверке в продолжающихся исследованиях и регистрах с применением дабигатрана, и его следует учитывать при необходимости назначения антикоагулянтов

пациентам с ФП, недавно перенесшим острый инфаркт миокарда. Беспокойство по поводу небольшого увеличения числа инфарктов миокарда (ИМ) на фоне назначения дабигатрана стало поводом для проведения подробного анализа, который не выявил дополнительных случаев новых госпитализаций по поводу стенокардии или реваскуляризации у пациентов, получавших дабигатран. При этом показатели сосудистой смертности и совокупное клиническое преимущество свидетельствовали в пользу дабигатрана (12).

Специально организованные субанализы пациентов, вошедших в исследование RELY в зависимости от опыта приема варфарина до включения в исследование (4), а также от уровня антикоагуляции в группе варфарина, определяемой по проценту измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон (5), не обнаружили каких-либо существенных отличий от основных результатов.

За период проведения исследования RELY у 1 270 пациентов с ФП было выполнено 1 983 кардиоверсии, в группах Дабигатран-110/Дабигатран-150/варфарин, соответственно, по 647/672/664 процедур. Длительность приема антикоагулянта не менее 3 недель в сравниваемых группах была, соответственно, у 76,4/79,2/85,5% больных. Чреспищеводное эхокардиографическое исследование непосредственно перед кардиоверсией было выполнено, соответственно, у 25,5/24,1/13,3% больных, при этом тромбоз левого предсердия или его ушка был найден, соответственно, в 1,8/1,2/1,1% случаев, а частота инсульта и тромбоэмболий в течение 30 дней после кардиоверсии составила, соответственно, 0,8/0,3/0,6%. Отсутствие различий в частоте обнаружения тромбоза левого предсердия до кардиоверсии и отсутствие различий по частоте тромбоэмболических осложнений в течение 30 дней позволяют рассматривать дабигатран в качестве альтернативы варфарину для антикоагулянтной поддержки кардиоверсии (6). Среди пациентов, вошедших в иссле-

дование RELY, 3 623 человека имели в анамнезе ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Отдельный анализ этих пациентов (7) показал близкие к основному исследованию результаты по основным конечным точкам эффективности и безопасности. Частота инсульта или СЭ у пациентов с ИИ/ТИА в анамнезе в группах, получавших Дабигатран-110/Дабигатран-150/варфарин, соответственно, составила 2,32/2,07/2,78% в год.

В 2012 г., основываясь на исследовании фармакокинетики и фармакодинамики дабигатрана у пациентов и добровольцев, группа европейских экспертов опубликовала рекомендации (8), касающиеся ряда практических вопросов использования дабигатрана: переход с дабигатрана на другой антикоагулянт и обратно, сроки отмены препарата перед хирургическими вмешательствами, использование дабигатрана у больных с почечной недостаточностью и т.п. Краткое содержание этих рекомендаций представлено в *таблицах 1–4*.

Ривароксабан – в отношении профилактики инсульта и ТЭ у больных с ФП был изучен в исследовании ROCKET-AF, в котором сравнивался с варфарином. Критериями включения в исследование было наличие в анамнезе инсульта или ТИА или присутствие, по меньшей мере, двух из ниже перечисленных факторов риска инсульта/ТЭ: сердечной недостаточности или фракции выброса $\leq 35\%$, артериальной гипертензии, возраста старше 75 лет, сахарного диабета. По условиям протокола доля больных, не имевших инсульта или ТИА в анамнезе и имевших не больше двух из вышеперечисленных факторов риска, была ограничена до 10%. В исследование не включали пациентов с пороками сердца, в первые 2 недели после ишемического инсульта, а также больных, перенесших инсульт, приведший к инвалидизации. В исследование не включали пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и заболеваниями печени. Исследование было двойным слепым, рандомизация проводилась в группу варфарина с целевым

Первый таблетированный прямой ингибитор Ха фактора



Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения



ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- Эффективная защита от инсульта и системной эмболии¹
- Подходит для пациентов с сердечно-сосудистым риском¹
- Защита с первого дня лечения

БЕЗОПАСНОСТЬ

- Значительно ниже частота внутримозговых и фатальных кровотечений по сравнению с варфарином²
- Общая частота кровотечений сопоставима с таковой при приеме варфарина¹
- Изучен у разных групп пациентов, более 75 000 пациентов в программах клинических исследований

ПРОСТАТА ПРИМЕНЕНИЯ

- 1 таблетка 1 раз в сутки
- Фиксированная доза
- Не требует мониторинга свертывания крови, ограничений в диете

Более подробная информация на сайтах: www.xarelto.com и www.thrombosisadviser.com

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке. Клинически значимые активные кровотечения (например, внутримозговые кровоизлияния, желудочно-кишечные кровотечения). Заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения. Беременность и период грудного вскармливания. Детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены). Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). Клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 15 мл/мин) отсутствуют. Поэтому применение ривароксабана не рекомендуется для данной категории пациентов. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения. При лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина < 50-30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30-15 мл/мин), поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения. У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагрегенты или другие антитромботические средства). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром), поскольку концентрация ривароксабана в плазме при одновременном приеме с этими препаратами может повышаться до клинически значимого уровня, что увеличивает риск развития кровотечений. 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 кровотечений. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь. Ксарелто® 15 и 20 мг следует применять во время еды. Рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз в день. Для пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина < 50-30 мл/мин) рекомендованная доза составляет 15 мг 1 раз в день. Рекомендованная максимальная суточная доза составляет 20 мг. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение ривароксабана может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Часто отмечаются: anemia (включая соответствующие лабораторные параметры), тахикардия, кровоизлияние в глаз желудочно-кишечное кровотечение (включая кровоизлияние десен и ректальные кровотечения), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферические отеки, ухудшение общего самочувствия (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровоизлияние из раны), избыточная гематома при ушибе, повышение активности трансаминаз, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кратковременный обморок, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагии), носовое кровотечение, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, гипотензия, гематома. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Безопасность и эффективность применения Ксарелто® у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались, следовательно, нет данных, подтверждающих, что применение Ксарелто® 20 мг (15 мг у пациентов с умеренным нарушением функции почек) обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов. **Регистрационный номер:** ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 25.01.2012. **Производитель:** Байер Шеринг Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365 (10):883-891. 2. Data on file. Bayer Pharma AG, Berlin, Germany.

ЗАО «БАЙЕР»

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202
www.bayerhealthcare.ru



Bayer HealthCare

диапазоном МНО от 2,0 до 3,0 и группу ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в день и 15 мг 1 раз в день для больных с величиной клиренса от 30 до 49 мл/мин.

Первичной конечной точкой эффективности была суммарная частота ишемических, геморрагических инсультов и ТЭ, а первичной конечной точкой безопасности – суммарная частота больших и имеющих клиническое значение кровотечений.

В исследование было включено 14 264 пациента с ФП, медиана длительности исследования составила 590 дней, а медиана периода наблюдения 707 дней, 32 больных были потеряны для наблюдения. Средний возраст больных, вошедших в исследование, составил 73 года, средний балл по шкале CHADS₂ – 3,5, опыт приема АВК до включения в исследование имели 62,4% больных, а инсульт/ТИА или ТЭ до включения в исследование перенесли 55% пациентов. Примерно 35% больных одновременно с антикоагулянтом принимали Аспирин, а в группе варфарина доля измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон, составила 55%.

Анализ первичной конечной точки эффективности был выполнен для так называемой *per protocol population* (PPP), состоявшей из всех рандомизированных больных, получивших хотя бы одну дозу препарата и не имевших грубых отклонений от протокола. В данном анализе были учтены все события, случившиеся в период от момента рандомизации до истечения первых 2 дней после отмены исследуемых препаратов. Частота инсультов и ТЭ в группах ривароксабана и варфарина, соответственно, составила 1,7 и 2,2 на 100 пациенто/лет, ОР 0,79, 95% ДИ 0,66–0,96. Значение «р» для условия «не хуже» составило менее 0,001. Таким образом, при анализе эффективности на основании подхода ITT ривароксабан оказался сопоставим с варфарином.

При анализе т.н. *safety population on-treatment period* (пациенты, получившие хотя бы одну дозу ривароксабана вне зависимости

от строгой приверженности протоколу и наблюдавшиеся весь период приема препарата и 2 дня после его отмены) частота первичной конечной точки составила 1,7% в год в группе ривароксабана и 2,2% в год в группе варфарина, значение р для условия «лучше» составило 0,01.

Анализ вторичных конечных точек эффективности обнаружил тенденцию к снижению смертности от всех причин в группе ривароксабана – 2,95% против 3,53% в группе варфарина, $p = 0,073$.

Частота первичной конечной точки безопасности оказалась одинаковой в группах ривароксабана и варфарина и составила, соответственно, 14,9 и 14,5% в год, ОР = 1,03, 95% ДИ 0,96–1,11, $p = 0,44$. Частота больших кровотечений также оказалась одинаковой – 3,6 и 3,4% в год, $p = 0,58$. Тем не менее частота внутримозговых кровотечений оказалась ниже в группе ривароксабана – 0,5 и 0,7% в год, ОР 0,67, 95% ДИ 0,47–0,93, $p = 0,02$, но крупные кровотечения из желудочно-кишечного тракта чаще отмечались в группе ривароксабана – 3,2 и 2,2% в год, $p < 0,001$. Анализ подгрупп, сформированных по возрасту, полу, величине клиренса креатинина, количеству факторов риска, географической локализации центров, имевшегося опыта приема АВК, перенесенного инфаркта миокарда, не выявил существенных отличий от основных результатов исследования.

Результаты исследования ROCKET-AF указывают, что эффективность ривароксабана, принимаемого 1 раз в день в фиксированной дозе 20 мг для пациентов с нормальной функцией почек и 15 мг для больных с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин, не хуже варфарина в отношении профилактики инсульта и ТЭ при сопоставимой частоте кровотечений. Анализ структуры кровотечений показал преимущество ривароксабана в отношении внутримозговых и фатальных кровотечений. Тем не менее в группе ривароксабана отмечалось больше кровотечений из желудочно-кишечного тракта.

Некоторые рекомендации производителя по практическому использованию ривароксабана

Производитель ривароксабана рекомендует адаптировать дозу ривароксабана к функции почек. Так, у пациентов с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин рекомендуемая доза ривароксабана составляет 15 мг однократно. С особой осторожностью рекомендуют использовать ривароксабан при одновременном приеме препаратов, повышающих его

концентрацию в крови. При величине клиренса 15–29 мл/мин суточная доза также составляет 15 мг, а при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин ривароксабан противопоказан. Следует иметь в виду, что при клиренсе менее 30 мл/мин концентрация препарата в плазме возрастает в 1,6 раза.

При необходимости перехода с варфарина на ривароксабан, первый следует отменить и продолжать измерять МНО, как только его величина будет менее 3,0, производитель ривароксабана считает возможным

Таблица 5.

Возможные лекарственные взаимодействия ривароксабана

Лекарственные взаимодействия ривароксабана	Рекомендации
Антибиотики-макролиды Кларитромицин Эритромицин	Не замечено взаимодействия
Нестероидные противовоспалительные, ацетилсалициловая кислота, антитромбоцитарные и другие антитромботические препараты: Напроксен > 500 мг/сут Аспирин > 100 мг/сут Клопидогрел > 75 мг/сут Эноксапарин Варфарин Аценокумарол и т.п.	Применять с осторожностью в связи с повышенным риском кровотечения
Другие часто назначаемые: Мидазолам (субстрат CYP3A4) Дигоксин (субстрат Р-гликопротеина) Аторвастатин (субстрат CYP3A4 и Р-гликопротеина).	При совместном назначении не обнаружено существенных изменений в фармакокинетике и фармакодинамике ривароксабана
Сильные индукторы CYP3A4 Рифампицин Фенитоин Карбамазепин Фенобарбитал Зверобой	Совместное назначение должно быть с осторожностью
Сильные ингибиторы CYP3A4 Р-гликопротеина: Регулярное использование азолсодержащих противогрибковых препаратов Кетоконазол Итраконазол Вориконазол Позаконазол Некоторые противовирусные препараты Ритонавир	Не рекомендуется назначать одновременно с ривароксабаном из-за повышения риска кровотечений. Флуконазол в наименьшей степени влияет на экспозицию ривароксабана и может быть с осторожностью назначен совместно с ривароксабаном
Дронедарон	Избегать одновременного назначения с ривароксабаном, т.к. клинические данные ограничены

назначить ривароксабан в соответствующей дозе. По мнению производителя ривароксабана, **при переходе с ривароксабана на варфарин** последний следует назначить одновременно с ривароксабаном и отменить ривароксабан, как только МНО превысит значение 2,0. При этом измерять МНО следует не ранее чем через 24 часа после приема очередной дозы ривароксабана и до приема очередной дозы.

При переходе с внутривенной инфузии нефракционированного гепарина на ривароксабан первую дозу следует принять одновременно с прекращением инфузии. При переходе с фиксированных доз низкомолекулярных гепаринов на ривароксабан первую дозу ривароксабана следует принять во время очередной инъекции НМГ или за 2 часа до нее. При переходе с ривароксабана на парентеральные антикоагулянты, их следует начать во время приема очередной дозы ривароксабана.

Производитель ривароксабана указывает, что протромбиновое время (реактив – Неопластин) и исследование анти-Ха фактор активности с помощью хромогенных субстратов заявлены как потенциальные методы для определения концентрации ривароксабана в плазме крови, однако их необходимо стандартизировать с помощью калибраторов ривароксабана и специальных контрольных реактивов, кроме того, при интерпретации результатов этих тестов необходимо принимать во внимание особенности фармакокинетического профиля ривароксабана. Для определения концентрации ривароксабана в плазме крови могут использоваться многие хромогенные субстраты, предназначенные для определения анти-Ха активности. Более подробную информацию на эту тему можно найти в инструкции к препарату и на сайтах производителей калибраторов и контрольных реактивов (www.technoclone.com и www.hyphen-biomed.com). Производитель ривароксабана сообщает, что при назначении пре-

парата удлиняется протромбиновое время, причем степень увеличения показателя зависит от величины принимаемой дозы, времени, прошедшего с момента последнего приема препарата, и функции почек.

Возможные лекарственные взаимодействия ривароксабана представлены ниже в *таблице 5*.

Данные о возможности одновременно использования ривароксабана в дозе 20 мг и антитромбоцитарных препаратов ограничены. Следует иметь в виду, что в исследование ROCKET-AF пациенты, принимающие двойную антитромбоцитарную терапию, не включались. Если двойная антитромбоцитарная терапия прекращена и больной продолжает принимать один антиагрегант, то производитель ривароксабана считает возможным назначить больным с ФП с целью профилактики инсульта ривароксабан в дозе 20 мг/день (15 мг для больных с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью). У ривароксабана нет специфического антидота, в случае передозировки производитель рекомендует использование активированного угля *per os* в первые 2–4 часа после приема. Ривароксабан связывается с белками плазмы, поэтому нет оснований полагать, что его можно эффективно удалить из кровотока с помощью гемодиализа. В случае возникновения кровотечения на ривароксабане производитель препарата рекомендует пропустить очередной прием и ликвидировать кровотечение обычными способами (механическая компрессия сосуда, хирургическое вмешательство, переливание жидкости и при необходимости крови). В случае возникновения жизнеугрожающих кровотечений рекомендуется использование специфических прокоагулянтов (концентрат протромбинового комплекса и др.).

Апиксабан* был изучен в рандомизированном двойном слепом исследовании ARISTOTLE (11), в котором сравнивался с вар-

* препарат по показанию профилактика инсульта у больных с ФП не зарегистрирован на территории РФ

фаринном в отношении профилактики инсульта и тромбоэмболических осложнений (ТЭ) у больных с ФП. В исследование был включен 18 201 пациент с ФП, имевший по меньшей мере один из нижеперечисленных ФР: возраст не менее 75 лет, инсульт/ТИА или ТЭ в анамнезе, клинику недостаточности кровообращения в предшествующие включению 3 месяца или величину фракции выброса левого желудочка $\leq 40\%$, сахарный диабет или артериальную гипертензию, требующих медикаментозной коррекции. В исследование не включали пациентов с митральным стенозом, искусственными клапанами сердца, в первую неделю после ИИ, а также принимавших Аспирин в дозе, превышающей 165 мг/день, или комбинацию Аспирина с Клопидогрелом. В исследование не включали также пациентов с клиренсом креатинина менее 25 мл/мин. Апиксабан назначался в дозе 5 мг 2 раза в день. Однако пациентам, у которых имелись два из нижеперечисленных признаков (возраст 80 лет и старше, масса тела не более 60 кг, креатинин сыворотки 133 ммоль/л и выше), доза апиксабана уменьшалась до 2,5 мг дважды в день. Целевое значение МНО в группе варфарина было в диапазоне от 2-х до 3-х.

Первичной конечной точкой эффективности считали суммарную частоту любого инсульта и тромбоэмболических осложнений. Вторичной конечной точкой безопасности была смерть от всех причин. Первичной конечной точкой безопасности были большие кровотечения по классификации ISTH, определяемые как кровотечения, повлекшие за собой снижение гемоглобина не менее чем на 2 г/дл, потребовавшие переливания не менее двух доз эритроцитарной массы, повредившие орган или вызвавшие смерть пациента.

Медиана длительности наблюдения за пациентами, вошедшими в исследование ARISTOTLE, составила 1,8 лет, а средний возраст пациентов – 70 лет. Средняя сумма баллов по шкале CHADS₂ была равна 2,1, около

57% больных имели в прошлом опыт приема АВК, а 19% больных перенесли в прошлом инсульт/ТИА или ТЭ, около 31% больных при включении принимали Аспирин. В группе варфарина средний процент измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон, составил 64%.

Частота первичной конечной точки эффективности за период наблюдения в группе апиксабана оказалась достоверно (на 21%) ниже, чем у больных, принимавших варфарин, соответственно 1,27% в год против 1,6% в год, ОР 0,79, 95% ДИ 0,66–0,95, $p = 0,01$. Кроме того, частота геморрагического инсульта также оказалась ниже (на 49%) в группе апиксабана – 0,24 против 0,47% в год, ОР 0,51, 95% ДИ 0,35–0,75, $p < 0,001$. Разницы в частоте инфарктов миокарда в группах апиксабана и варфарина не было, соответственно 0,53 и 0,61% в год, ОР 0,88, 95% ДИ 0,66–1,17, $p = 0,37$. Частота важнейшей вторичной конечной точки эффективности – смертности от всех причин оказалась достоверно ниже (на 11%) в группе апиксабана – 3,52 против 3,94% в год, $p = 0,047$. Тем не менее по частоте ИИ и инсультов неуточненной этиологии разницы в группах апиксабана и варфарина обнаружено не было, соответственно 0,97 и 1,05% в год, ОР 0,92, 95% ДИ 0,74–1,13, $p = 0,42$.

Апиксабан обнаружил преимущества перед варфарином и в отношении частоты геморрагических осложнений. Частота первичной конечной точки безопасности в группах апиксабана и варфарина составила, соответственно, 2,13 и 3,09% в год, ОР 0,69, 95% ДИ 0,60–0,80, $p < 0,001$. Анализ структуры кровотечений показал снижение ОР внутричерепных кровотечений на 58%, $p < 0,001$. Анализ частоты кровотечений с использованием классификаций GUSTO, TIMI также обнаружил статистически достоверное снижение частоты кровотечений в группе апиксабана. Частота кровотечений из желудочно-кишечного тракта оказалась

одинаковой в группах апиксабана и варфарина, соответственно 0,76 и 0,86% в год, ОР 0,89, 95% ДИ 0,70–1,15, $p = 0,37$.

Преимущества апиксабана перед варфарином в отношении первичной конечной точки эффективности сохранялись и при анализе подгрупп, сформированных по основным клиническим характеристикам. При анализе первичной конечной точки безопасности в большинстве подгрупп были получены результаты, близкие к основным. Исключением оказались пациенты с сахарным диабетом, у которых стирались преимущества апиксабана в сравнении с варфарином, а также пациенты с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью, у которых в наибольшей степени были выражены преимущества апиксабана в отношении снижения риска крупных кровотечений.

Таким образом, дабигатран, ривароксабан и апиксабан наряду с варфарином следует использовать для профилактики инсульта и артериальных тромбоэмболий у больных с ФП и дополнительными ФР этих осложнений при условии отсутствия гемодинамически значимых пороков или искусственных клапанов сердца, тяжелой почечной недостаточности (КлКр менее 30 мл/мин), заболеваний печени, сопровождающихся снижением образования факторов свертывания крови, а также инсульта в предшествующие 14 дней или с большим очагом поражения в предшествующие 6 месяцев. При выборе нового антикоагулянта следует учитывать следующие факты.

1. Пациенты с ФП, вошедшие в исследования с новыми антикоагулянтами, различались по риску инсульта и тромбоэмболий, определяемого по шкале CHADS₂. В исследовании с ривароксабаном риск инсульта и ТЭ оказался выше (средний балл по шкале CHADS₂ составил 3,5), чем в исследованиях с дабигатраном и апиксабаном (средний балл по шкале CHADS₂ в обоих исследованиях составил 2,1).

* препарат по показанию профилактика инсульта у больных с ФП не зарегистрирован на территории РФ

2. Эффективность дабигатрана-150 и апиксабана в отношении снижения риска инсульта и артериальных тромбоэмболий имеет преимущества перед варфарином, а эффективность дабигатрана-110 и ривароксабана сравнима с варфарином.

3. Преимущества перед варфарином в отношении снижения риска ишемического/неуточненной этиологии инсультов отмечены только у дабигатрана в дозе 150 мг.

4. Безопасность дабигатрана 150 мг и ривароксабана в отношении риска всех крупных кровотечений сравнима с варфарином, а апиксабана и дабигатрана 110 мг имеет преимущества перед варфарином.

5. Обе дозы дабигатрана, ривароксабан и апиксабан имеют преимущества перед варфарином в отношении снижения частоты развития внутричерепных кровотечений, но одновременно дабигатран в дозе 150 мг x 2 р. и ривароксабан повышают относительный риск кровотечений из желудочно-кишечного тракта.

Литература

1. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139–1151.
2. Connolly S., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. New Identified Events in the RE- LY Trial. NEJM 363; 19, pp. 1875–1876.
3. Supplement to: Connolly S., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. New Identified Events in the RE- LY Trial. NEJM 363; 19, pp. 1875–1876.
4. Ezekowitz M.D., Valentine L., Connolly S., et al. Dabigatran and Warfarin in vitamin K antagonist- naïve and – experienced cohorts with atrial fibrillation. Circulation, 2010, 122 (22), pp. 2246–53.
5. Wallentin L., Yusuf S., Ezekowitz M.D., et al. Efficacy and Safety of Dabigatran compared with Warfarin at different levels of INR control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RELY trial. Lancet, 2010. 376 (9745), pp. 975–83.

6. *Nagaracanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al.* Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*, 2011, 18; 123 (2), pp.131–6. Epub 2011 Jan 3.
7. *Diener H.C., Connolly S, Ezekowitz M.D., et al.* Efficacy and Safety of Dabigatran compared with Warfarin Dabigatran in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RELY trial. *Lancet Neurol*, 2010. 9 (12), pp. 1157–63. Epub 2010 Nov 6.
8. *Huisman M.V., Lip G., Diener H.-C., et al.* Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice. Doi:10.1160/TH11-10-0718. *Thromb Haemost* 2012;107:
9. *Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883–891.
10. Supplementary Appendix to M.R. Patel, K.W. Mahaffey, J. Garg, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; DOI:10.10566/NEJ Moa 1009638.
11. *Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981–992.
12. *Hohnloser S.H., Oldgren J., Yang S., Wallentin L., Ezekowitz M., Reilly P., Eikelboom J., Brueckmann M., Yusuf S., Connolly S.J.* Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012;125:669–676.

