

Г.И. Сторожаков, С.Н. Борисов*, Г.Е. Гендлин, А.В. Мелехов

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», кафедра госпитальной терапии № 2 на базе ГКБ № 12, г. Москва

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Резюме

Отечественный и зарубежный опыт профилактики тромбоэмболических осложнений фибрилляции предсердий на современном этапе показывают, что наиболее распространённая стратегия профилактики инсульта с использованием варфарина как в России, так и за рубежом далека от желаемой. Предлагаемые меры по её усовершенствованию (знание врачами особенностей фармакодинамики, фармакокинетики и фармакогенетики препарата, регулярный контроль МНО) далеко не всегда могут реализовываться в клинической практике. Важной задачей становится внедрение новых антикоагулянтов, не уступающих по эффективности варфарину, но более удобных в применении, таких как ривароксабан (Ксарелто). Авторы считают, что сравнимая с варфарином безопасность при не уступающей/превосходящей эффективности, удобство дозирования, отсутствие необходимости лабораторного контроля на фоне терапии, отсутствие неблагоприятных взаимодействий с лекарствами и пищевыми продуктами в ближайшее время позволят ривароксабану существенно повысить приверженность врачей и пациентов антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоэмболия, антикоагулянты, варфарин, ривароксабан, Ксарелто.

Abstract

Contemporary Russian and international experience of prophylaxis of thromboembolic complications of atrial fibrillation indicates that the most popular strategy for the prevention of stroke with warfarin is far from optimum. Measures proposed to improve it (physicians' knowledge of pharmacodynamics features, pharmacokinetics and pharmacogenetics of the drug, regular monitoring of International Normalized Ratio) can not always be implemented in clinical practice. Introduction of new anticoagulants, as effective as warfarin, but more convenient to use, is very important now. Such anticoagulant is rivaroxaban (Xarelto). Authors believe that comparable safety with warfarin and not inferior/superior safety, ease of dosing, no need for laboratory monitoring during therapy, no adverse interactions with medications and food products will allow rivaroxaban to increase significantly the compliance of doctors and patients to anticoagulant therapy in the near future.

Key words: atrial fibrillation, thromboembolism, anticoagulants, warfarin, rivaroxaban, Xarelto.

АД — артериальное давление, КЭИ — кардиоэмболический инсульт, МНО — международное нормализованное отношение, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ОАК — оральные антикоагулянты, ФП — фибрилляция предсердий.

ФП является одним из наиболее часто встречающихся нарушений ритма сердца – её распространённость в общей популяции составляет 1–2%, у лиц старше 60 лет достигает 6%, а у лиц старше 80 лет — 8% [9, 10]. Около трети всех пациентов, госпитализированных по поводу аритмий, составляют лица с фибрилляцией предсердий. Наиболее грозными осложнениями ФП являются тромбоэмболические события. Зачастую именно тромбоэмболия становится первым проявлением ФП, требующим экстренной госпитализации. Самым частым тромбоэмболическим осложнением ФП является ишемический инсульт, реже развиваются тромбоэмболия лёгочной артерии, эмболии конечностей

и внутренних органов. Во Фраммингемском исследовании было продемонстрировано, что у пациентов с ФП риск развития ОНМК в 5 раз выше, чем у лиц без кардиальной патологии [35]. Относительный риск развития инсульта на фоне ФП существенно увеличивается с возрастом, составляя 1,5% у пациентов 50–59 лет и достигая 23,5% у пациентов 80–89 лет [35]. R. Hart и соавт. показали, что кардиоцеребральные эмболии при ФП являются причиной около 10% всех ОНМК по ишемическому типу [12]. По данным А.В. Фоякина и соавт., ФП является наиболее частой причиной КЭИ: 22,1% случаев КЭИ развивается на фоне пароксизмальной ФП неревматической этиологии и 9,6% случаев — на фоне

*Контакты. E-mail: rgmugt2@mail.ru .Телефон: (909) 659-03-48

постоянной ФП неревматической этиологии [2]. При этом инсульты, обусловленные ФП, протекают значительно тяжелее, чем другие ОНМК по ишемическому типу, ассоциируются с худшим прогнозом и втрое более высокой летальностью [20].

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ФП

Основой профилактики эмболических событий и прежде всего кардиоцеребральных эмболий у пациентов с ФП является антикоагулянтная терапия. Вне зависимости от антиаритмической терапии, которая может быть направлена на поддержание синусового ритма или на достижение нормальной ЧСС, при ФП должны назначаться пероральные антикоагулянты.

Выбор способа профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП зависит от степени риска развития ОНМК. Для её оценки у пациентов с неклапанной ФП в 2006 г. была предложена шкала CHADS₂ (С — cardiac failure, сердечная недостаточность, Н — hypertension, артериальная гипертензия, А — age, возраст ≥ 75 лет, D — diabetes, сахарный диабет, S — stroke, инсульт или ТИА в анамнезе) [28]. Как видно из табл. 1, ОНМК или ТИА в анамнезе оцениваются в 2 балла, а остальные используемые в шкале патологические состояния — в 1 балл. Сумма баллов определяет риск развития инсульта.

В группе низкого риска (0 баллов по шкале CHADS₂) рекомендуется аспирин в дозе 75–325 мг 1 раз в сутки. При средней степени риска (1 балл)

может быть назначен аспирин в дозе 75–325 мг 1 раз в день или антагонист витамина К (с учётом пожеланий пациента). Целевыми значениями МНО при приёме непрямых антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП считается интервал 2,0–3,0. В группе высокого риска (> 2 баллов) должен назначаться только антагонист витамина К [27].

В дальнейших исследованиях было показано, что при использовании системы стратификации риска по шкале CHADS₂ больные группы низкого или среднего риска, не получающие варфарин, тем не менее, имеют достаточно высокую частоту развития ОНМК. В.Н. Lee и соавт. продемонстрировали, что частота развития инсульта у лиц с ФП, имеющих 1 балл по шкале CHADS₂, составила 4,2% в группе больных, получающих варфарин, 12,9% в группе аспирина и 20,9% у пациентов, которым не назначалась антитромботическая терапия [9]. L. Gogin и соавт. на примере наблюдения 1012 пациентов с 1 баллом по шкале CHADS₂ показали, что варфарин снижал частоту развития ОНМК и летальных исходов у таких больных, в то время как приём аспирина не ассоциировался с более низким риском неблагоприятных событий [14].

Для уточнения прогноза в этих подгруппах в 2009 г. исследователями из Бирмингема была предложена новая шкала стратификации риска инсульта у пациентов с ФП — CHA₂DS₂VASc (табл. 2). В эту шкалу были введены дополнительные факторы риска инсульта, не учитывавшиеся в шкале CHADS₂. По мнению авторов, новая система стратификации риска позволяет более точно оценить вероятность развития инсульта у пациентов с неклапанной ФП [22].

Таблица 1. Шкала оценки риска инсульта у пациентов с фибрилляцией/трепетанием предсердий CHADS₂ [28]

Фактор риска	Баллы
ОНМК или ТИА в анамнезе	2
Артериальная гипертензия	1
Возраст ≥ 75 лет	1
Сахарный диабет	1
Умеренное или тяжёлое снижение сократимости левого желудочка / недавние симптомы сердечной недостаточности	1

Таблица 2. CHA₂DS₂VASc (шкала оценки риска инсульта у пациентов с фибрилляцией/трепетанием предсердий) [22]

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

Тактика назначения антитромботической терапии при использовании данной шкалы не отличается от таковой шкалы CHADS₂. При низком риске (0 баллов) антитромботическая терапия не проводится. При среднем риске (1 балл) может быть назначен как аспирин, так и варфарин, с учётом предпочтений пациента. Высокий риск (2 балла и более) требует назначения варфарина. Ясно, что у пациентов с инсультом в анамнезе речь идёт о вторичной профилактике ОНМК; если же сумма баллов, соответствующая высокому риску, набирается из других факторов, можно говорить о первичной профилактике ОНМК.

Согласно современным рекомендациям Европейского общества кардиологов, первичная оценка риска развития ОНМК у пациентов с ФП может проводиться по шкале CHADS₂; если же сумма баллов по этой шкале составляет 0–1, необходимо воспользоваться шкалой CHA₂DS₂VASc и выбрать тактику лечения в зависимости от выявленных дополнительных факторов риска (рисунок) [31].

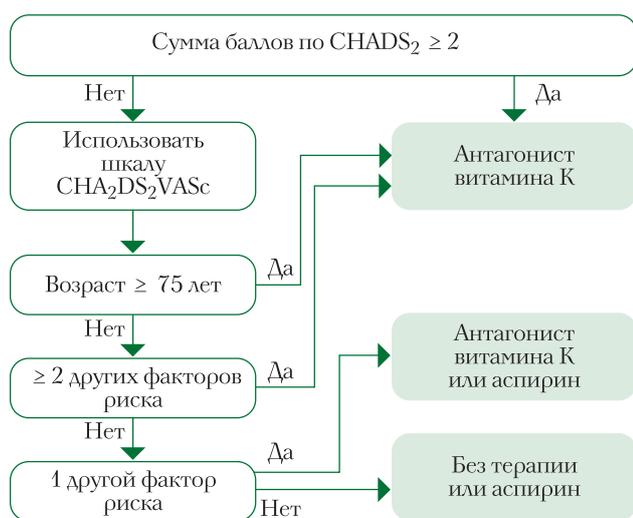
Сложности антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП

Наиболее широко применяемым пероральным антикоагулянтом на сегодняшний день остается варфарин. Его эффективность при профилактике КЭИ у пациентов с ФП была подтверждена в ряде крупных исследований (EAFT, SPAF-I, SPAF-II, SPAF-III, AFASAK, BAATAF). Метаанализ представленных исследований продемонстрировал, что индивидуально подобранная по уровню МНО доза варфарина существенно снижает риск возникновения ишеми-

ческого инсульта (на 68%) или системных эмболий в сравнении с плацебо, при этом общая смертность на фоне приёма терапевтических доз варфарина снижается на 33% [13, 21].

Вместе с тем варфарин проявляет ряд нежелательных взаимодействий с лекарственными препаратами (антибиотики, барбитураты, цитостатики и др.), которые могут потенцировать его действие и, как следствие, увеличивать риск геморрагических осложнений [14]. Продукты, содержащие витамин К (шпинат, капуста, бобовые, зелёный чай), существенно снижают эффективность препарата [14]. Существует также генный полиморфизм, обуславливающий различную индивидуальную чувствительность к варфарину [29]. Сложности практического применения варфарина приводят к тому, что даже в наше время, когда доказаны его неоспоримые преимущества перед аспирином, варфарин получает только треть тех пациентов, кому он абсолютно показан [30, 33]. В канадском исследовании CQIN было продемонстрировано, что из 3375 пациентов с ФП лишь 852 (24%) получают варфарин, тогда как у 35% профилактика тромбоэмболических осложнений проводится аспирином, а у 33% не проводится совсем [32]. По данным J. Carlsson и соавт., при выписке из стационара 69 пациентов с ФП, перенёвших ОНМК, только 14 (43,8%) был рекомендован приём варфарина, а 17 (53,1%) – приём аспирина или тиклопидина [5].

T.S. Olsen и соавт. (2005) проанализировали профилактику ОНМК, проводившуюся пациентам датского стационара [25]. Из 426 пациентов, поступивших в клинику по поводу ОНМК, у 54 имелась ФП, подтверждённая ещё на амбулаторном этапе. Оказалось, что 16 из этих пациентов до госпитализации не получали ни варфарин, ни антиагреганты, ещё 27 принимали только антиагреганты и лишь 11 пациентов получали варфарин. Авторы подсчитали, что от 6 до 12 из 54 ОНМК можно было предотвратить, если бы пациентам с ФП на догоспитальном этапе назначались варфарин или антиагреганты. При этом варфарин снижает риск ОНМК на 66%, тогда как антиагреганты — на 25% [25]. Результаты этого исследования показали, что 4–5% всех ишемических инсультов (16–22 из 404) обусловлены не назначением варфарина или антиагрегантов. Заслуживает особого внимания метаанализ I.M. Ogilvie и соавт. (2010), которые проанализировали 98 исследований, посвящённых изучению стратегий профилактики ОНМК у пациентов с ФП в реальной клинической практике [24]. Указанные исследования были выполнены в период с 1997 по 2008 гг., в 54 из них оценивались риск развития инсульта и процент больных, которым проводилась антикоагулянтная профилактика. Именно эти работы и были выбраны авторами для дальнейшего анализа, поскольку современная тактика профилактических мероприятий при ФП зависит от риска развития



Тактика выбора антикоагулянтной терапии для профилактики развития ОНМК у пациентов с неклапанной ФП [31]

ОНМК [24]. 41 исследование было исключено из обзора по причине отсутствия сведений о стратификации риска или о перенесённом ОНМК, ещё 3 исследования — в связи с отсутствием сведений о профилактике инсульта в реальной клинической практике.

Анализируя избранные работы, I.M. Ogilvie и соавт. оценивали в каждой из популяций процент лиц с ОНМК или ТИА в анамнезе, которым требовалась вторичная профилактика ОНМК с обязательным использованием ОАК. Далее проводилась аналогичная оценка процента лиц без ОНМК или ТИА в анамнезе, но с высоким риском развития инсульта по существующим схемам стратификации риска; эта категория пациентов также требовала обязательного назначения ОАК в рамках первичной профилактики ОНМК. После этого вычислялся процент лиц, которые получали ОАК в реальной практике. На основании этих показателей I.M. Ogilvie и соавт. рассчитывали уровень лечения — процентное соотношение лиц, получавших ОАК в реальной практике и лиц, которым данные препараты были абсолютно показаны. Лечение считалось достаточным, если данное соотношение составляло 70% и более, с учётом того, что у ряда пациентов (около 15%) имелись абсолютные противопоказания к применению ОАК. Полученные результаты оказались неутешительными.

В 29 исследованиях были представлены данные по лечению пациентов с ФП и ОНМК или ТИА в анамнезе. Уровень лечения оказался достаточным лишь в 4 из этих 29 работ, причём в 21 из них данный показатель был ниже 60% (интервал 19–81,3%). Более того, в 15 из 29 работ уровень лечения оказался ниже 50%, т.е. антикоагулянтную профилактику получали менее половины пациентов, которым она была абсолютно показана. При этом только в 8 из представленных исследований сообщалось о пациентах, которые имели противопоказания к назначению ОАК. В 9 исследованиях для оценки риска развития ОНМК использовалась шкала CHADS₂. Только 2 из этих исследований продемонстрировали достаточный уровень лечения, тогда как в остальных 7 он был существенно ниже 70% (интервал 39–92,3%). В 5 из этих исследований уровень лечения был ниже 60%.

Ещё в 21 исследовании использовались другие схемы стратификации риска, и различия критериев отнесения пациента к группе высокого риска не позволили авторам провести корректное сравнение. Тем не менее, и в этом случае имелась тенденция к недостаточному уровню лечения: медиана данного показателя составила 43,9% с интерквартильным размахом 22,8–81,9%. Авторы делают вывод, что антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП и высоким риском развития ОНМК в реальной клинической практике проводится недостаточно эффек-

тивно и назрела явная необходимость оптимизации профилактических мероприятий [24].

В нашей стране, к сожалению, не выполнялось крупных исследований, сходных с работой I.M. Ogilvie и соавт. Тем не менее, не вызывает сомнений, что проблема недостаточной профилактики инсульта у лиц с ФП в России не менее актуальна, чем за рубежом.

Причинами недостаточно частого назначения врачами варфарина являются боязнь риска серьёзных кровотечений, сложность поддержания МНО в пределах целевых значений, незнание результатов современных исследований, в которых показано, что польза варфарина в предотвращении инсульта существенно превосходит возможный риск кровотечения [13, 21]. В нашей стране применение препарата ограничивается также трудностями определения МНО в амбулаторных условиях, в связи с которыми ряд пациентов прекращает приём препарата вскоре после выписки из стационара, у других из-за неадекватного дозирования варфарина на амбулаторном этапе развиваются повторные тромбозомболические события или кровотечения.

В последнее время в практику всё более широко внедряются портативные приборы для самоконтроля МНО в домашних условиях. По мнению зарубежных исследователей, этот способ контроля имеет неоспоримые преимущества перед традиционным лабораторным, позволяя снизить частоту развития побочных эффектов на 60% [6, 34]. Однако в нашей стране такой метод контроля МНО ограничивается дороговизной приборов и расходных материалов. Кроме того, амбулаторное применение варфарина с домашним контролем МНО может быть рекомендовано только комплаентным пациентам с достаточным интеллектуальным уровнем, в то время как у пациентов, перенёсших ОНМК, зачастую имеются когнитивные нарушения, а их родственники далеко не всегда могут обеспечить тщательный и регулярный контроль МНО.

Таким образом, ясно, что профилактика инсульта с использованием варфарина, как в России, так и за рубежом, далека от оптимальной. Ряд авторов сообщают о возможностях усовершенствования антикоагулянтной терапии варфарином, заключающихся в тесном взаимодействии врача и пациента, знании врачами особенностей фармакодинамики, фармакокинетики и фармакогенетики препарата, регулярном контроле МНО [4]. Тем не менее, очевидно, что в реальной клинической практике все эти условия не всегда выполнимы. В этой связи важной задачей становится поиск новых антикоагулянтов, не уступающих по эффективности варфарину, но более удобных в применении. В идеале такие антикоагулянты должны удовлетворять следующим критериям [4]:

- обладать высокой эффективностью в предупреждении тромбоэмболических событий;
- назначаться перорально, однократно в сутки;
- иметь предсказуемый ответ на дозу и фармакокинетику;
- иметь короткий период полувыведения;
- не требовать рутинного мониторинга показателей свёртывания или уровня тромбоцитов;
- минимально взаимодействовать с пищей и другими препаратами;
- не требовать титрации дозы;
- иметь возможно более низкий процент связывания с белками плазмы;
- ингибировать как свободные, так и активированные факторы гемостаза.

РИВАРОКСАБАН — ПЕРОРАЛЬНЫЙ АНТИКОАГУЛЯНТ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Одним из новых пероральных антикоагулянтов является ривароксабан — высокоселективный прямой ингибитор Ха фактора свёртывания. Фактор Ха играет ключевую роль в каскаде свёртывания, образуя комплекс с фактором Va, кальцием и тромбоцитарным фосфолипидом — т.н. протромбиназу, которая преобразует протромбин в тромбин [23]. Особенностью действия ривароксабана является то, что препарат не ингибирует непосредственно тромбин, а уменьшает его образование путём блокирования активности фактора Ха, предотвращая т.н. тромбиновый взрыв. Такой механизм действия обеспечивает более эффективное предотвращение фибринообразования, чем инактивация тромбина, поскольку одна молекула фактора Ха вызывает образование около 1000 молекул тромбина [23].

В настоящее время ривароксабан выпускается в виде таблеток (10 мг) для приёма внутрь, назначается *per os* 1–2 раза в сутки. Важно, что при приёме препарата не требуется лабораторный мониторинг показателей гемостаза [3]. Ривароксабан не имеет клинически значимых взаимодействий с пищевыми продуктами; риск его нежелательных взаимодействий с другими лекарственными средствами также крайне низок. Так, при назначении его совместно с ацетилсалициловой кислотой отмечалось незначительное увеличение продолжительности кровотечения, не было выявлено суммационного эффекта в отношении агрегации тромбоцитов [17]. Частота кровотечений при параллельном назначении рива-

роксабана и нестероидного противовоспалительного препарата напроксена также возросла незначительно [16]. Не было зарегистрировано значимых взаимодействий и с такими препаратами, как клопидогрель, дигоксин [15, 18].

Не так давно было завершено крупное исследование ROCKET AF (Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) [26]. Это исследование является международным проспективным, рандомизированным, двойным слепым, двойным плацебо-контролируемым, многоцентровым исследованием III фазы. В нём сравнивалась эффективность ривароксабана (Ксарелто) и варфарина для профилактики ишемического инсульта и тромбоэмболии сосудов большого круга кровообращения у пациентов с ФП [26]. В исследование ROCKET AF было включено 14264 пациента. Критериями включения являлись возраст ≥ 18 лет и персистирующая или пароксизмальная ФП (≥ 2 подтверждённых пароксизмов), а также:

- либо ОНМК, ТИА или системная эмболия в анамнезе;
- либо ≥ 2 других факторов риска: возраст ≥ 75 лет, артериальная гипертензия (систолическое АД ≥ 180 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 100 мм рт. ст.), клинические признаки сердечной недостаточности и/или фракция выброса ЛЖ $\leq 35\%$, сахарный диабет.

Важно, что критерии включения в исследование были разработаны таким образом, чтобы контингент пациентов имел более высокий риск развития инсульта (≥ 2 баллов по шкале CHADS₂), чем в предыдущих исследованиях, посвящённых профилактике ОНМК у лиц с ФП с помощью антикоагулянтов. Число пациентов, имеющих только 2 фактора риска, не превышало 10% от всей исследуемой популяции. Таким образом, большинство исследованных лиц имели ≥ 3 баллов по шкале CHADS₂. Критериями исключения являлись патология клапанов сердца, ФП, вызванная потенциально обратимыми причинами, высокий риск кровотечения или планируемая кардиоверсия. Больные были рандомизированы в 2 группы, одна из которых получала ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в сутки и плацебо варфарин, вторая — варфарин в дозе, необходимой для достижения целевых значений 2,0–3,0 и плацебо ривароксабан. Пациенты с умеренно выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–49 мл/мин), которые составили около четверти всей исследованной популяции, получали ривароксабан в дозе 15 мг 1 раз в сутки.

Первичная конечная точка эффективности определялась как инсульт и системная тромбоэмболия.

Первичная конечная точка безопасности была комбинированной и включала в себя совокупность больших и клинически значимых небольших кровотечений. Надо особо отметить, что термин «большое» кровотечение неодинаково определяется в различных исследованиях. В исследовании ROCKET AF к большим относились кровотечения с летальным исходом, кровотечения из жизненно важного органа (интракраниальные, интраспинальные, интраокулярные, перикардиальные, интрааукулярные, внутримышечные с синдромом забрюшинного кровотечения), а также кровотечения, сопровождавшиеся падением уровня гемоглобина на ≥ 2 г/дл или потребовавшие переливания ≥ 2 доз цельной крови или эритроцитарной массы.

В ходе исследования была убедительно продемонстрирована эффективность ривароксабана в профилактике инсульта и системной эмболии при ФП. При анализе популяции intention-to-treat (всех пациентов, начавших получать лечение, вне зависимости от того, было ли оно окончено) выяснилось, что ривароксабан не уступал варфарину в предотвращении событий первичной конечной точки. Это дало возможность проверить гипотезу о превосходящей эффективности ривароксабана. Анализ популяции on-treatment (всех пациентов, получавших исследуемые препараты и окончивших курс лечения) показал, что ривароксабан был эффективнее варфарина в профилактике событий первичной конечной точки: риск ОНМК и системной эмболии в группе ривароксабана оказался на 21% ниже в сравнении с группой варфарина (1,70 и 2,15 соответственно, $p = 0,015$). Иначе говоря, у комплаентных пациентов, регулярно принимавших препарат в продолжение курса лечения, ривароксабан оказался более эффективным, чем варфарин.

Вторичная конечная точка эффективности определялась как сочетание инсульта, инфаркта миокарда, системной эмболии и смерти вследствие сосудистых причин. В группе ривароксабана было отмечено существенное снижение риска достижения комбинированной вторичной конечной точки, причём частота развития инфаркта миокарда, смерти от сосудистых причин и общей смертности была статистически значимо ниже, чем в группе варфарина.

Ривароксабан не отличался от варфарина по показателям безопасности. Суммарная частота побочных эффектов в обеих группах была одинаковой. По совокупности больших и клинически значимых небольших кровотечений ривароксабан не отличался от варфарина (14,91 и 14,52%, $p = 0,442$). В то же время в группе ривароксабана было отмечено достоверно меньшее число смертельных (0,24 и 0,48%, $p = 0,003$) и критических кровотечений (0,82 и 1,18%, $p = 0,007$). Кровотечения, сопровождавшиеся снижением уровня гемоглобина ≥ 2 г/дл, чаще встречались в группе ривароксабана (2,77 и

2,26%, $p = 0,019$), как и кровотечения, потребовавшие переливания ≥ 2 доз цельной крови или эритроцитарной массы (1,65 и 1,32%, $p = 0,044$). В группе ривароксабана отмечалось достоверно меньшее количество внутричерепных кровоизлияний (0,49 и 0,74%, $p = 0,019$), тогда как по частоте возникновения критических кровотечений других локализаций исследуемые препараты значимо не различались [26].

Пациенты с умеренно выраженной почечной недостаточностью продемонстрировали благоприятный ответ на сниженную дозу ривароксабана (15 мг 1 раз в сут) [8]. В этой отдельно взятой группе было невозможно продемонстрировать не уступающую эффективность или превосходство ривароксабана в сравнении с варфарином. Однако отсутствие различий результатов данной группы и результатов всей исследованной популяции даёт основания считать, что и у больных с умеренно выраженной почечной недостаточностью ривароксабан имеет преимущества при профилактике ОНМК.

Таким образом, результаты исследования ROCKET AF убедительно демонстрируют, что ривароксабан может стать альтернативой варфарину и позволит значительно снизить риск развития ОНМК у пациентов с ФП. Есть все основания полагать, что в ближайшем будущем ривароксабан займёт достойное место в арсенале терапевтов и кардиологов. По своим характеристикам ривароксабан максимально близок к представленным выше характеристикам «идеального антикоагулянта». В связи с удобством дозирования, отсутствием необходимости лабораторного контроля на фоне терапии, отсутствием неблагоприятных взаимодействий с лекарствами и пищевыми продуктами стоит ожидать, что внедрение ривароксабана в практику позволит существенно повысить приверженность врачей и пациентов к терапии.

В настоящее время американское Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами разрешило применение ривароксабана для профилактики инсульта у пациентов с ФП [7]. Ривароксабан зарегистрирован в России в 2012 г. для профилактики кардиоэмболических инсультов и почти год успешно применяется по данному показанию. Думается, в скором времени ривароксабан найдет более широкое применение в нашей стране.

Список литературы

1. Козлова Т.В., Таратута Т.В. Возможности оптимизации антикоагулянтной терапии варфарином // РМЖ 2008; 16(11):1532–1535.
2. Фоякин А.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А. Стратификация причин кардиоэмболического инсульта // Неврологический журн. № 2. 2002. С. 8–12.

3. 2008 Annex 1 Summary of Product Characteristics Rivaroxaban. http://www.xarelto.com/html/downloads/Xarelto_Summary_of_Product_Characteristics_30sept2008.pdf
4. *Bounameaux H.* The novel anticoagulants: entering a new era. *Swiss Med Wkly* 2009; 139(5-6):60–64.
5. *Carlsson J., Miketic S., Flicker E., Erdogan A., Haun S.* et al. Neurological events in patients with atrial fibrillation: outcome and preventive practices. *Z Kardiol.* 2000 Dec;89(12):1090–7.
6. *Christensen T.D., Johnsen S.P., Hjordtal V.E.* et al. Self-management of oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2007; 118(1):54–61.
7. *Food and Drug Administration. FDA Draft Briefing Document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee. September 8, 2011.*
8. *Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D., Becker R.C., Halperin J.L.* 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 Oct;32(19):2387–94.
9. *Furberg C.D., Psaty B.M., Manolio T.A.* et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74:236–41.
10. *Fuster V., Ryden L.E., Cannon 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. V.48. P. 854–906.
11. *Gorin L., Fauchier L., Nonin E., de Labriolle A, Haguenoer K.* et al. Antithrombotic treatment and the risk of death and stroke in patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score =1. *Thromb Haemost,* 2009; 103:833–40.
12. *Hart R., Halperin J.L.* Atrial fibrillation and Stroke. Concepts and controversies // *Stroke.* 2001. Vol. 32. P. 803–808.
13. *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. Vol. 146. P. 857–67.
14. *Hirsh J.* et al. ACA/ACC Expert Consensus Document on Warfarin Therapy American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *JACC* 2003; 41: 633–52.
15. *Kubitza D., Becka M., Mueck W., Zuehlsdorf M.* Co-administration of rivaroxaban – a novel, oral, direct Factor Xa inhibitor – and clopidogrel in healthy subjects. *Eur Heart J* 2007; 28 Suppl1:Abstract 189.
16. *Kubitza D., Becka M., Mueck W., Zuehlsdorf M.* Rivaroxaban (BAY59-7939) – an oral, direct Factor Xa inhibitor has no clinically relevant interaction with naproxen. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63: 469–76.
17. *Kubitza D., Becka M., Mueck W., Zuehlsdorf M.* Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor – are not affected by aspirin. *J Clin Pharmacol* 2006; 46:981–90.
18. *Kubitza D., Becka M., Zuehlsdorf M., Mueck W.* No interaction between the novel, oral direct Factor Xa inhibitor BAY59-7939 and digoxin. *J Clin Pharmacol* 2006; 46:Abstract11.
19. *Lee B.H., Park J.S., Park J.H., Park J.S., Kwak J.J.* et al. The effect and safety of the Antithrombotic therapies in patients with atrial fibrillation and CHADS score 1. *J Cardiovasc Electrophysiol,* 2010 May;21(5):501–7.
20. *Lin H.J., Wolf P.A., Kelly-Hayes V.* et al. Stroke severity in atrial fibrillation // *The Framingham Study.* 1996. Vol. 27. P. 1760–1764.
21. *Lip G.Y., Edwards S.J.* Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. // *Thromb. Res.* 2006. Vol. 118. P. 321–333.
22. *Lip G.Y. H., Nieuwlaat R., Pisters R.,* et al Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor–Based Approach *The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation.* *CHEST,* 2010; 137:263–72.
23. *Mann K.G., Brummel K., Butenas S.* What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost* 2003; 1:1501–14.
24. *Ogilvie I.M., Newton N., Welner S.A., Cowell W., Lip G.Y.* Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med.* 2010 Jul;123(7):638–645.
25. *Olsen T.S., Rasmussen B.H., Kammersgaard L.P., Germer U.* Strokes attributable to underuse of warfarin and antiplatelets. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2005 Mar-Apr;14(2):55–7.
26. *Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E.* et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883–91. Epub 2011 Aug 10.
27. *Patrono C., Bachman F., Baigent C.* et al. Expert consensus on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 166–81.
28. *Ryden L., Fuster V.* Atrial fibrillation 2006. ESC guidelines desk reference. ESC committee for practice guidelines. To improve the quality of clinical practice and patient care in Europe. *Cardiovascular medicine. Compendium of abridged ESC guidelines.* 2008. P. 237–57.
29. *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.
30. *Segal J.B., McNamara R.L., Miller M.R.* et al. Anticoagulants or antiplatelet therapy for non-rheumatic atrial fibrillation and flutter // *Cochrane Library.* 2001. Iss.1.
31. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2010) 31, 2369–2429.
32. Thromboembolic prophylaxis in 3575 hospitalized patients with atrial fibrillation. The Clinical Quality Improvement Network (CQIN) Investigators // *Can. J. Cardiol.* 1998. Vol. 14. № 5. P. 695–702.
33. *Villani G., Piepoli M., Villani P., Capucci A.* Anticoagulation in atrial fibrillation: what is certain and what is to come // *Eur. Heart J.* 2003. Vol. 5. Suppl. H. P. H45–H50.
34. *Voller H., Dovifat C., Glatz J.* Home management of anticoagulation // *Eur. Heart J.* 2001. Vol. 3. Suppl. Q. P. Q44–Q49.
35. *Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B.* Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. // *Stroke.* 1991. Vol. 22. P. 983–988.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Авторы выражают благодарность компании «Байер».