

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ФАКТЫ О РИВАРОКСАБАНЕ

И.С. ЯВЕЛОВ, д.м.н., ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства»

В статье представлены результаты применения ривароксабана для профилактики инсульта и тромбозов не в сосуды центральной нервной системы у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в широкой врачебной практике. Показано, что в целом эффективность и безопасность этого лекарственного средства в повседневной врачебной деятельности соответствует ожиданиям, сформировавшимся по итогам крупного контролируемого клинического испытания ROCKET-AF.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пероральные антикоагулянты, фибрилляция предсердий, ROCKET-AF, ривароксабан

После публикации результатов крупных проспективных контролируемых исследований ARISTOTLE, RE-LY и ROCKET-AF [2, 3, 4] и получения одобрения регулирующих инстанций началось широкое использование пероральных антикоагулянтов прямого действия (новых пероральных антикоагулянтов или пероральных антикоагулянтов, не зависящих от витамина К): апиксабана, дабигатрана этексилата и ривароксабана для профилактики инсульта и тромбозов не в сосуды центральной нервной системы при неклапанной фибрилляции предсердий.

К настоящему времени опубликованы результаты ретроспективного изучения многочисленных электронных баз данных, ряда регистров и одного крупного проспективного международного наблюдательного исследования, позволяющие охарактеризовать особенности и результаты применения этих лечебных подхо-

дов в повседневной врачебной практике. Известно, что при рутинном использовании лекарственных средства обычно назначаются более широкому контингенту больных без учета многих ограничений, имевшихся в рамках первоначальных клинических испытаний, что позволяет получить дополнительные сведения об их эффективности и безопасности в различных клинических ситуациях. Вместе с тем закономерности, выявленные при анализе данных такого рода, не столь очевидны, как итоги специально спланированных проспективных рандомизированных исследований, поскольку многие факторы, способные оказать существенное влияние на результат, остаются неизвестными, и важнейшее значение имеют объективные и субъективные причины, побудившие врача предпочесть тот или иной подход к лечению конкретного больного. Кроме того, опыт показывает, что на практике не всегда соблюдаются

правила выбора доз, изученные в рамках контролируемых клинических испытаний. Учесть все эти обстоятельства в регистрах и наблюдательных когортных исследованиях невозможно. Соответственно, основная задача последних — оценить, насколько эффекты, выявленные при первоначальном изучении, воспроизводятся в повседневной врачебной практике и каковы текущие особенности применения тех или иных лекарственных средств. При этом интерпретация любых найденных закономерностей требует осторожности (в особенности если они противоречат итогам проведенных ранее контролируемых исследований), полученный результат может служить только в качестве отправной точки (гипотезы) для планирования дальнейшего клинического изучения и не должен рассматриваться как несомненный и окончательно установленный факт. Эти соображения касаются как оценки эффективности и безопасности отдельных пероральных антикоагулянтов прямого действия, так и результатов их сопоставления в рамках одного регистра или когортного исследования, поскольку, несмотря на попытки с помощью различных статистических методов устранить неизбежные различия между группами по факторам, оказывающим существенное влияние на прогноз, никогда нет уверенности в том, что эта попытка оказалась успешной и были учтены все важные показатели, включая основания для выбора врачом того или иного лекарственного средства.

При анализе надежности данных, полученных при оценке повседневной врачебной практики, необходимо также учитывать характер проведенного изучения. Наименее надежны ретроспективные когортные исследования, основанные на анализе медицинской документации. Помимо указанных выше ограничений при подобном способе извлечения информации добавляются сомнения в точности и полноте введенных данных, обычно нет многих важных

сведений о состоянии больных и исходах заболевания. Кроме того, при анализе электронных баз данных страховых компаний для отбора больных и оценки прогноза часто используются коды Международной классификации заболеваний, не предназначенной для клинического применения. Наиболее надежны проспективные наблюдательные исследования, выполненные по заранее разработанному протоколу, с заранее разработанным алгоритмом отбора больных, сбора сведений о них, аудитом качества представленных данных и в идеале — верификацией конечных точек, запланированных для анализа, специально созданной группой специалистов.

АНАЛИЗ БАЗЫ ДАННЫХ ВЫПИСАННЫХ ПРЕПАРАТОВ IMS LIFELINK В США

Для анализа доз пероральных антикоагулянтов прямого действия, которые назначают при неклапанной фибрилляции предсердий, была изучена база данных IMS LifeLink, включающая сведения о выписанных препаратах для более 70% всех больных в США [5]. С 19 сентября 2014 г. по 11 сентября 2015 г. были проанализированы 3 625 105 рецептов на ривароксабан и апиксабан, внесенных кардиологами. Оказалось, что уменьшенную дозу ривароксабана (15 мг 1 р/сут) предпочитали в 21,7% случаев, апиксабана (2,5 мг 2 р/сут) — у 20,8% больных. При этом в исследовании ROCKET-AF сниженная доза ривароксабана применялась у 21,1% больных. Соответственно, в повседневной врачебной практике уменьшенная доза ривароксабана применялась ненамного чаще, чем в клиническом исследовании, послужившем основанием для его одобрения (чаще всего на 3% в относительном и на 0,6% в абсолютном выражении). В исследовании ARISTOTLE сниженная доза апиксабана потребовалась всего 4,7% больных, и в повседневной врачебной практике

сниженная доза апиксабана использовалась намного чаще (в 4,4 раза в относительном и на 16,1% в абсолютном выражении). Причины такого несоответствия неясны, и в качестве гипотез предлагают рассматривать различие контингентов больных, изученных в исследовании ARISTOTLE и в рутинной практике кардиологов США, а также более сложный алгоритм выбора дозы апиксабана. Кроме того, имевшиеся в базе данных сведения не позволили оценить соответствие выбранных доз существующим рекомендациям, что не исключает влияние субъективного фактора (например, стремление максимально уменьшить риск кровотечений у определенных групп больных даже ценой снижения эффективности защиты от инсульта). Соответственно, для понимания причин этой находки необходимо дальнейшее изучение.

АНАЛИЗ ЭЛЕКТРОННЫХ МЕДИЦИНСКИХ ЗАПИСЕЙ В БАЗЕ ДАННЫХ ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ США

За период с 1 января 2013 г. по 31 марта 2014 г. были проанализированы электронные записи 27 467 больных, получавших ривароксабан для профилактики инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий, в базе данных лечебных учреждений Министерства обороны — одной из крупнейших систем здравоохранения США [5]. Поиск проводился с использованием кодов Международной классификации заболеваний 9-го пересмотра. Частота крупных кровотечений составила 2,86 на 100 человеко-лет и, соответственно, была близка к отмеченной в исследовании ROCKET-AF (3,0 на 100 человеко-лет). Частота крупных кровотечений у больных в возрасте 55–64 года составляла 1,61 на 100 человеко-лет, в возрасте 65–75 лет — 2,0 на 100 человеко-лет, в возрасте 75–84 года — 3,38 на 100 человеко-лет, в возрасте 85 лет и

старше — 3,46 на 100 человеко-лет. Аналогичные показатели в группе ривароксабана исследования ROCKET-AF — 2,47, 3,03, 4,66 и 7,07 соответственно. При этом следует учитывать, что помимо различий в контингентах изученных больных критерии крупных кровотечений в данном анализе и исследовании ROCKET-AF не совпадали. Так, в данном анализе учитывались крупные кровотечения, потребовавшие госпитализации и указанные при выписке в качестве первого диагноза. Этот валидизированный алгоритм, предложенный A. Cunningham, имеет положительную предсказуемую ценность 89–99% и используется в других когортных исследованиях [6, 7]. Критерии крупных кровотечений в исследовании ROCKET-AF были более широкими и включали клинически явную кровопотерю со снижением гемоглобина ≥ 2 г/дл или с переливанием ≥ 2 единиц крови / эритромассы, а также кровотечение в критическую анатомическую область или кровотечение, приведшее к смерти. Очевидно, что в последнем случае ожидаемая частота крупных кровотечений будет выше.

Наиболее часто отмечались желудочно-кишечные кровотечения (88,5%), доля внутричерепных кровотечений была небольшой и составляла 7,5%. Среди больных с крупными кровотечениями 63,2% получали ривароксабан в дозе 20 мг 1 р/сут, 32,2% — в дозе 15 мг 1 р/сут. Летальность при крупных кровотечениях составляла 2,9%, что соответствует частоте смертельных кровотечений 0,08 на 100 человеко-лет. При этом смертельные кровотечения были в основном внутричерепными (50% случаев) или желудочно-кишечными (21,4% случаев), а средний возраст умерших составлял 82,4 года.

ИССЛЕДОВАНИЕ REVISIT-US — АНАЛИЗ БАЗЫ ДАННЫХ US MARKETSCAN

За период с января 2012 г. по декабрь 2014 г. в базе данных заявок на выписку лекарствен-

ных средств US MarketScan были проанализированы сведения о взрослых больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 , которым впервые были назначены пероральные антикоагулянты (апиксабан, ривароксабан или варфарин) [8]. Согласно сообщению, представленному в марте 2016 г. на 12-м ежегодном конгрессе Европейского общества сердечных аритмий, для отбора записей использовались коды Международной классификации заболеваний 9-го пересмотра с учетом только основных (первичных) диагнозов. К необходимым условиям относили выдачу рецептов как минимум в течение 180 дней. Больные с инсультом, тромбоэмболией не в сосуды центральной нервной системы или внутричерепным кровотечением в анамнезе не включались. В качестве первичной конечной точки рассматривали сумму случаев ишемического инсульта и внутричерепных кровотечений, которые выявляли по кодам Международной классификации заболеваний 9-го пересмотра с учетом только основных (первичных) диагнозов с использованием валидизированного алгоритма поиска неблагоприятных исходов FDA Mini-Sentinel. В итоге для группы из 4 083 больных, получающих варфарин, была подобрана группа сравнения среди получавших апиксабан, сопоставимая по основным факторам риска. По риску суммы случаев ишемического инсульта и внутричерепных кровотечений статистически значимых различий между группами варфарина и апиксабана не было. Назначение апиксабана было сопряжено с тенденцией к увеличению риска ишемического инсульта (на 13%) и достоверным снижением риска внутричерепных кровотечений на 62%. При этом низкая доза апиксабана (2,5 мг 2 р/сут) использовалась в 3 раза чаще, чем в исследовании ARISTOTLE. Из 11 411 больных, получавших ривароксабан, в 17,3% препарат назначали в уменьшенной дозе (15 мг 1 р/сут), что близко к

частоте применения этой дозы в исследовании ROCKET-AF (21,0%). При сравнении с варфаринном назначением ривароксабана было сопряжено с достоверным снижением риска суммы случаев ишемического инсульта и внутричерепных кровотечений на 39%. При этом имела тенденция к более редкому возникновению ишемического инсульта (снижение риска на 29%), и отмечалось статистически значимое снижение риска внутричерепных кровотечений на 47%. Детальное изложение результатов исследования REVISIT-US пока недоступно.

АНАЛИЗ БАЗЫ ДАННЫХ SYMPHONY HEALTH SOLUTIONS' (SHS) PATIENT TRANSACTIONAL DATASETS В США

За период с мая 2011 г. по июль 2013 г. в электронной базе данных Health Solutions' (SHS) Patient Transactional Datasets было отобрано 3 654 больных 18 лет и старше как минимум с двумя эпизодами фибрилляции предсердий и суммой баллов по шкале CHADS₂ ≥ 1 , которым выписывали ривароксабан [9]. Для них среди получавших варфарин была подобрана группа сравнения, состоявшая из 14 616 больных, при формировании которой стремились обеспечить сопоставимость по демографическим показателям, сопутствующим заболеваниям, факторам риска инсульта и кровотечений. В итоге между группами не было статистически значимых различий по регистрируемым факторам риска, а также сумме баллов по шкалам CHADS₂, CHA₂DS₂-VASC, ATRIA и HAS-BLED.

Для выявления подходящих больных и неблагоприятных исходов использовались коды Международной классификации заболеваний 9-го пересмотра.

Средний возраст изученных больных составлял 73,4 года, сумма баллов по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASC — 2,0 и 3,5 соответственно. Сумма баллов по шкале CHADS₂ = 1 отмечалась у 40,8%

больных. Инсульт в анамнезе зарегистрирован в 9,8% случаев. Таким образом, больные, отобранные для анализа, имели меньший риск инсульта и артериальных тромбоемболий не в сосуды центральной нервной системы, чем участники исследования ROCKET-AF.

У больных из группы ривароксабана частота крупных кровотечений составляла 3,3 на 100 человеко-лет, внутримозговых кровотечений — 1,8 на 100 человеко-лет, желудочно-кишечных — 9,5 на 100 человеко-лет. Сумма случаев инсульта и тромбоемболий не в сосуды центральной нервной системы составляла 4,6 на 100 человеко-лет. Очевидно, большинство из этих показателей (за исключением крупных кровотечений) оказались выше, чем в группе ривароксабана в исследовании ROCKET-AF (табл.), однако аналогичная тенденция отмечена и у получавших варфарин. Таким образом, судя по всему, речь идет о несопоставимости изученных контингентов больных и/или подходов к оценке конечных точек. В частности, наиболее очевидное несоответствие — использование для отбора больных и учета неблагоприятных исходов в данной базе данных только кодов Международной классификации заболеваний, что существенно отличается от подходов, применяемых в проспективных когортных исследованиях и контролируемых клинических испытаниях. Через 3 мес. использование ривароксабана (с возможным перерывом на срок не более 60 дней) продолжалось у 84,5% больных, варфарина — у 75,6% ($p < 0,0001$), через 6 мес. — у 81,5 и 68,3% соответственно ($p < 0,0001$).

АНАЛИЗ БАЗ ДАННЫХ COMMERCIAL CLAIMS AND ENCOUNTERS И MEDICARE SUPPLEMENTAL AND COORDINATION OF BENEFITS В США

За период с октября 2010 г. по март 2013 г. в базах данных Commercial Claims and Encounters

и Medicare Supplemental and Coordination of Benefits было отобрано 30 337 больных с неклапанной фибрилляцией предсердий [10]. Ривароксабан получали 7 259 человек, и для них в соотношении 1:1 была подобрана группа получавших дабигатрана этексилат, при формировании которой стремились обеспечить сопоставимость по демографическим показателям, географическому региону и клиническим характеристикам, включая сумму баллов по шкалам ATRIA и CHADS₂. Средний возраст изученных больных составлял 72 года, сумма баллов по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc составляла 1,8. Через 3 мес. использование ривароксабана (с возможным перерывом на срок не более 60 дней) продолжалось у 81% больных, дабигатрана этексилата — у 78%, через 6 мес. — у 74 и 70%, через 1 год — у 64 и 60% соответственно. В целом риск оказаться не принимающим пероральный антикоагулянт при использовании ривароксабана был достоверно ниже на 11%. С достоверно более частым сохранением лечения были связаны проживание в отдельных географических областях, более высокая сумма баллов по шкале ATRIA, наличие сердечной недостаточности или ХОБЛ и более высокие невозмещаемые финансовые потери на лечение, с более редким — пожилой возраст, большая сумма баллов по шкале CHADS₂, большее число принимаемых препаратов.

АНАЛИЗ ЭЛЕКТРОННЫХ МЕДИЦИНСКИХ ЗАПИСЕЙ В БАЗЕ ДАННЫХ IMS® DISEASE ANALYZER В ГЕРМАНИИ

За период с января 2012 г. по август 2013 г. в базе данных IMS® Disease Analyzer в Германии были проанализированы 7 265 электронных записей амбулаторных больных 18 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий, которым впервые был назначен пероральный антикоагулянт (дабигатрана

этексилат, ривароксабан или антагонист витамина К) [11].

Сохранение приема назначенных препаратов (с возможным перерывом на срок не более 60 дней) через 6 мес. отмечено у 66,0% больных, которым выписывали ривароксабан, 60,3% больных, которым выписывали дабигатрана этексилат, и 58,1% больных, которым выписывали антагонист витамина К ($p < 0,001$ для сравнения ривароксабана с антагонистами витамина К; $p = 0,001$ для сравнения ривароксабана с дабигатрана этексилатом). Через 1 год указанные показатели составляли 53,1, 47,3 и 25,5% соответственно ($p < 0,001$ для сравнения ривароксабана и дабигатрана с антагонистами витамина К; $p = 0,026$ для сравнения ривароксабана с дабигатрана этексилатом). При многофакторном анализе применение ривароксабана вошло в число независимых предикторов сохранения лечения через 6 мес. от начала приема пероральных антикоагулянтов. С более частым сохранением лечения было связано наличие сахарного диабета, с более редким — нарушенная функция почек и одновременное использование антиагрегантов.

ДРЕЗДЕНСКИЙ РЕГИСТР НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Для оценки результатов применения ривароксабана был проведен анализ фрагмента продолжающегося проспективного неинвазивного регистра в административном районе Дрезден (Германия), в котором аккумулируются данные обо всех больных, как минимум 3 мес. получающих один из пероральных антикоагулянтов прямого действия для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий [12]. Единственным условием для участия в регистре является подписанное информированное согласие. С 1 октября 2011 г. по 28 февраля 2013 г. в него было включено 1 204 боль-

ных, получающих ривароксабан. Среднее время наблюдения составило 796 дней.

Доза ривароксабана 15 мг 1 р/сут использовалась у 384 больных (31,9%), и по сравнению с получавшими 20 мг 1 р/сут они были старше, имели большую распространенность хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, коронарной болезни сердца, периферического атеросклероза, а также большую сумму баллов по шкалам CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED.

При учете больных, которые продолжали принимать ривароксабан или прекратили лечение не более чем 3 дня назад, сумма случаев инсульта, транзиторной ишемической атаки и тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы составляла 1,7 на 100 человеко-лет и была выше при назначении препарата в дозе 15 мг 1 р/сут, чем 20 мг 1 р/сут (2,7 против 1,25 на 100 человеко-лет; $p = 0,016$).

Частота крупных кровотечений по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу составляла 3,0 на 100 человеко-лет и была выше при назначении препарата в дозе 15 мг 1 р/сут, чем 20 мг 1 р/сут (4,5 против 2,4 на 100 человеко-лет; $p = 0,007$). Для их устранения хирургическое или иное вмешательство потребовалось в 43,6% случаев, концентрат протромбинового комплекса использовался в 14,1% (в основном при внутричерепных кровотечениях). Смертность составила 3,5 на 100 человеко-лет.

Частота отмены или незапланированного прекращения приема ривароксабана без намерения возобновить лечение за весь период наблюдения отмечена в 12 случаев на 100 человеко-лет. К концу первого года ривароксабан продолжали принимать 85% больных, через 2 года — 78,8%.

Таким образом представляется, что больные, получавшие ривароксабан в Дрезденском регистре, в целом характеризовались меньшим

риском ишемического инсульта, чем в исследовании ROCKET-AF (табл.). По основным показателям эффективности и безопасности итога применения ривароксабана в широкой врачебной практике соответствовали результатам исследования ROCKET-AF. Более высокая частота ишемических/тромбоэмболических осложнений и крупных кровотечений при использовании ривароксабана в дозе 15 мг 1 р/сут соответствует более высокому исходному риску неблагоприятного течения заболевания у этой категории больных и не меняет представлений о порядке выбора доз ривароксабана при неклапанной фибрилляции предсердий. При этом привлекает внимание более высокая, чем в исследовании ROCKET-AF, частота назначения сниженной дозы ривароксабана (31,9 против 21,7% соответственно), что может быть следствием различий в контингентах больных, а также не выясненных пока мотивов, которыми руководствуются врачи при выборе дозы ривароксабана. Так, в группе получавших сниженную дозу ривароксабана клиренс креатинина ниже 50 мл/мин в настоящее время или в анамнезе отмечен только у 29,7% больных, и причина снижения дозы в остальных случаях неясна. С учетом многочисленных различий по исходной тяжести не исключено, что на практике врачи могли использовать более низкую дозу ривароксабана в том числе у соматически тяжелых больных без существенно снижения функции почек.

ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В настоящее время опубликованы результаты единственного крупного международного проспективного исследования по оценке применения пероральных антикоагулянтов прямого действия при неклапанной фибрилляции предсердий в повседневной врачебной практике.

В проспективное исследование XANTUS в 311 лечебных учреждениях Европы, Израиля и Канады включались больные с неклапанной фибрилляцией предсердий в возрасте 18 лет и старше, подписавшие информированное согласие при скрининге последовательно рассматриваемых кандидатов, которым было начато лечение ривароксабаном [13]. Наблюдение осуществлялось с интервалами примерно в 3 мес. на протяжении 1 года или как минимум 1 мес. после преждевременного прекращения приема препарата. К первичным конечным точкам относили сообщения о нежелательных побочных явлениях (с отдельным учетом серьезных), включающих в т. ч. частоту крупных кровотечений по определению Международного общества по тромбозу и гемостазу, а также общую смертность. В качестве вторичных конечных точек рассматривали тромбоэмболические осложнения и некрупные кровотечения. Сообщения о неблагоприятных исходах оценивались централизованно специально созданным независимым комитетом специалистов. Проводился выборочный аудит качества оценки и первичных данных (61 лечебное учреждение, 581 больной).

С июня 2012 г. до декабря 2013 г. было скринировано 10 934 больных; в исследование включено 6 784.

Возраст включенных больных составлял от 19 до 99 (в среднем 71,5) лет, среди них 41% женщин. Средние значения шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc составляли 2,0 и 3,4 соответственно. Сумма баллов по шкале CHADS₂ 0 или 1 отмечалась у 2764 (40,8%) больных, CHA₂DS₂-VASc 0 или 1 — у 859 (12,7%) больных. Инсульт, транзиторную ишемическую атаку или тромбоэмболию не в сосуды центральной нервной системы ранее перенесли 19,0% больных. Таким образом, в исследовании XANTUS участвовали больные с меньшим риском инсульта, чем в исследовании ROCKET-AF, в которое специ-

ально отбирались больные только достаточно высокого риска (*табл.*). По исходной вероятности инсульта включенные в исследование XANTUS были ближе к больным, изученным в исследованиях ARISTOTLE с использованием апиксабана и RE-LY с применением дабигатрана этексилата. Соответственно, исследование XANTUS, так же как и рассмотренные выше базы данных и Дрезденский регистр, дает сведения об эффективности и безопасности ривароксабана, в т. ч. у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и достаточно низким риском инсульта, которые практически отсутствовали в исследовании ROCKET-AF.

Средняя продолжительность лечения составляла 329 дней. За этот срок большинство (96,1%) больных выжило, и у них отсутствовали крупные кровотечения, инсульт и тромбоэмболии не в сосуды центральной нервной системы. Достаточно низкой оказалась частота крупных кровотечений (2,1 на 100 человеко-лет), включая желудочно-кишечные (0,9 на 100 человеко-лет) и внутричерепные (0,4 на 100 человеко-лет). Невысокой была и частота инсульта (0,7 на 100 человеко-лет), включая ишемический (0,2%) и геморрагический (0,5%). Умерли 118 человек (1,9 на 100 человеко-лет), в основном из-за декомпенсации сердечной недостаточности и злокачественных новообразований. Доля умерших от кровотечений составила 10,2% (5 человек умерли от внемозгового, 7 — от внутричерепного кровотечения). При дальнейшем анализе было подтверждено наличие ряда ожидаемых закономерностей — частота крупных кровотечений, а также сумма случаев инсульта, транзиторной ишемической атаки, тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы и инфаркта миокарда увеличивались с возрастом (от 0,9 на 100 человеко-лет у больных моложе 65 лет до 3,2 в возрасте старше 75 лет для крупных кровотечений, от 0,8 до 2,3 для ишемических/тромбоэм-

болических осложнений соответственно). При большей сумме баллов по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc отмечена тенденция к увеличению частоты суммы случаев инсульта тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы, крупного кровотечения и смерти. Все это является дополнительным свидетельством надежности полученного результата.

В целом частота неблагоприятных исходов и осложнений в исследовании XANTUS была сопоставимой с таковой в исследовании ROCKET-AF, притом что частота ишемического инсульта, крупных кровотечений (особенно желудочно-кишечных) оказалась ниже (*табл.*). Прямое сравнение этих результатов невозможно, поскольку имеются явные несовпадения контингента изученных больных (которые в исследовании XANTUS имели более низкий риск неблагоприятного течения заболевания) и подходов к учету неблагоприятных исходов. Тем не менее очевидно, что основные показатели безопасности и эффективности применения ривароксабана при неклапанной фибрилляции предсердий в повседневной (реальной) врачебной практике не противоречат итогам контролируемого клинического испытания ROCKET-AF, ставшего основанием для одобрения препарата для широкого практического использования. Важной находкой представляется также достаточно низкая частота крупных желудочно-кишечных кровотечений, которые по данным исследования ROCKET-AF, при приеме ривароксабана встречались чаще, чем при применении варфарина.

Данные о клиренсе креатинина имелись у 4 452 (65,5%) больных, и он оказался ниже 50 мл/мин у 14,4% из них, что соответствует 9,4% от всех включенных в исследование. При этом сниженную дозу ривароксабана 15 мг 1 р/сут использовали заметно чаще — у 1 410 больных (20,8%), и среди больных с известным клиренсом креатинина ниже 50 мл/мин 640 человек

ТАБЛИЦА. Проспективное изучение ривароксабана при неклапанной фибрилляции предсердий

Исследование	ROCKET-AF	XANTUS	Дрезденский регистр новых пероральных антикоагулянтов
Число больных	14 264	6 784	1 204
Возраст (лет)	Медиана 73	В среднем 71,5	Медиана 75
Мужчин	60,3%	59,2%	52,4%
Средняя сумма баллов по шкале CHADS2	3,5	2,0	2,4
Сумма баллов по шкале CHADS2 0 или 1	0	40,8%	21,2%
Доля больных с инсультом, транзиторной ишемической атакой или тромбоэмболией не в сосуды центральной нервной системы в анамнезе	54,8%	19,0%	15,0%
Перешли с антагониста витамина К	62,4%	45,5%	
<i>Исходы</i>	<i>Число случаев на 100 человеко-лет</i>		
Инсульт или системная тромбоэмболия не в сосуды центральной нервной системы	1,7 (при анализе «по намерению лечить» 2,1)	0,8	1,7**
Инсульт	1,65	0,7	
ишемический	1,3	0,2	
геморрагический	0,3	0,5	
Системные тромбоэмболии не в сосуды центральной нервной системы	0,04	0,1	
Инфаркт миокарда	0,9	0,4	
Крупные кровотечения	3,6	2,1	3,0**
смертельные	0,2	0,2	
в критический орган	0,8	0,7	
внутричерепные	0,5	0,4	n=10
желудочно-кишечные	2,0	0,9	
с падением гемоглобина ≥ 2 г/дл	2,8	0,9	
требующие переливания ≥ 2 единиц крови или эритроцитарной массы	1,6	0,9	
Некрупные	11,8*	15,4	22,75*
Общая смертность	1,9	1,9	3,5

* Учитывались только клинически значимые некрупные кровотечения.
 ** При учете больных, которые продолжали принимать ривароксабан или прекратили лечение не более чем 3 дня назад.

(36%) получали ривароксабан в дозе 20 мг 1 р/сут. С другой стороны, 15% больных без умеренного и выраженного снижения функции почек получали ривароксабан в дозе 15 мг 1 р/сут. Все это наводит на мысль, что основания для выбора дозы ривароксабана в широкой врачебной практике были шире, чем в исследовании ROCKET-AF, и при принятии решения врачи ориентировались не только на клиренс креатинина, но и на общее суждение о тяжести состояния больного и риске кровотечения, что перекликается с данными Дрезденского регистра. Так, у получавших пониженную дозу ривароксабана отмечалась тенденция к более высокой смертности, а также более частому возникновению крупных кровотечений и тромбозамболических осложнений, что может указывать на стремление врачей снизить дозу ривароксабана у больных с более высоким общим риском. Однако, с другой стороны, это могло быть следствием применения стандартной дозы препарата у части больных со сниженным клиренсом креатинина и неоправданным ее уменьшением у части больных с сохранной функцией почек. К сожалению, данные, собранные в исследовании XANTUS, не позволили детальнее охарактеризовать причины этих находок и сопоставить результат лечения с выбранной дозой ривароксабана при учете различий по другим факторам риска.

При возникновении крупных кровотечений неспецифические методы устранения эффекта пероральных антикоагулянтов прямого действия (введение концентрата протромбинового комплекса, транексамовой кислоты или этамзилата) использовались в единичных случаях.

О хотя бы одном временном прекращении применения ривароксабана, медиана длительности которого составляла 4 сут, сообщалось у 598 (8,8%) больных. Препарат отменили у 20,1% больных, в основном из-за появления

побочных эффектов. В целом 75,1% больных сообщили врачу, что они «очень довольны» или «довольны» проводимым лечением. Очевидно, что эти результаты близки к данным Дрезденского регистра и свидетельствуют о возможности достаточно длительного надлежащего лечения, если при неклапанной фибрилляции предсердий применяется ривароксабан.

Таким образом, результаты ретроспективного анализа различных баз данных, проспективного Дрезденского регистра и проспективного наблюдательного исследования XANTUS не вызывают обеспокоенности безопасностью ривароксабана при его широком клиническом применении и в целом соответствуют ожиданиям, сформировавшимся на основании итогов крупного проспективного контролируемого исследования ROCKET-AF. При этом, хотя ривароксабан, по сведениям одной из баз данных в США и базы данных в Германии, показал наилучшие результаты по частоте сохранения лечения через 1 год при сравнении с дабигатраном этексيلاتом, и особенно с варфарином, доля сохранивших лечение за этот срок оказалась заметно ниже, чем при анализе других баз данных и при проспективном изучении. Причина таких несоответствий неясна. По-видимому, они могут быть связаны с особенностями контингентов изученных больных и/или подходов к оказанию им медицинской помощи. В пользу последнего предположения свидетельствует зависимость данного показателя от региона проживания, выявленная при анализе баз данных в США.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные к настоящему времени факты свидетельствуют, что при использовании ривароксабана у широкого круга больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в повсед-



Ксарелто®: доверие, основанное на рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике¹⁻³

- ◆ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 15 миллионов пациентов^{4,5}
- ◆ Ксарелто® – наиболее часто назначаемый новый пероральный антикоагулянт в мире⁶

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

КСАРЕЛТО®

Международное непатентованное название: ривароксабан.
Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2,5/10/15/20 мг ривароксабана микрокристаллического.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифического биомаркера, в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиклопидином – клопидогрелом или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг); профилактика венозной тромбоэмболии (ТВЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим операциям вмешательством на нижних конечностях (для таблеток 10 мг); для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неслучайного происхождения (для таблеток 15/20 мг); лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТВЭ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровоизлияние); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения; беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский возраст до 18 лет у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин); сопутствующая терапия салицило- или другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (энноксарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда ИВГ назначаются в низких дозах для поддержания протромбина центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы).

Дополнительно для таблеток 2,5 мг: цирроз печени и нарушение функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку.

Дополнительно для таблеток 10 мг: цирроз печени и нарушение функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку.

спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровоточивости, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий строения спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровоизлиянии в анамнезе); при лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови, при лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,5 раза) и вследствие этого такие пациенты подвержены повышенному риску как кровотечения, так и тромбообразования; у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства), у пациентов, получающих системное лечение противотуберкулезными препаратами азоловой группы (например, итраконазолом, вортиконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты могут значительно повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Азоловый противотуберкулезный препарат фулконазол оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно. **Дополнительно для таблеток 2,5/15/20 мг:** Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противотуберкулезными препаратами азоловой группы или ингибиторами протазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **Дополнительно для таблеток 10 мг:** У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения.

ПОБОНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Частыми побочными действиями, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском кровотечения или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/

или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Наиболее частыми НПР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечались анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровоизлияние (включая ректальное кровоизлияние), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), кровоизлияние после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемия и кровоизлияние из раны), избыточная гематома при ушибе, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровоизлияние из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию), повышение активности ипеченочных трансаминаз, поражение почек (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровоизлияние, кровоизлияние в зад (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, эозинофилия, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

Регистрационный номер: для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 04.08.2015; для таблеток 10 мг: ЛСР-009620/09. Актуальная версия инструкции от 08.06.2015; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 09.06.2015.

Производитель: Байер Фарма АГ, Германия.
Отпускается по рецепту врача.

Полная информация содержится в инструкции по применению.

Литература: 1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(10): 883-91. 2. Camm J., Amarencu P., Haas S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehv363. 3. Tamayo S., Peacock F., Patel M. et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27,467 patients taking Rivaroxaban. *Clin. Cardiol.* 2015; 38(2): 63-8. 4. Xarelto® (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission. 5. Calculation based on IMS Health MIDAS Database. Monthly Sales June 2015. 6. IMS Health MIDAS Database. Monthly Sales June 2015.

LR.U.MKT.GM.12.2015.0774

невной врачебной практике показатели эффективности и безопасности соответствуют итогам контролируемого клинического испытания ROCKET-AF, ставшего основанием для одобрения препарата для рутинного клинического применения. Об этом свидетельствуют результаты ретроспективного анализа различных баз данных, итоги Дрезденского регистра, а также крупного проспективного международного наблюдательного исследования XANTUS. В широкой врачебной практике доля больных,

продолжающих принимать ривароксабан через 1 год от начала лечения, может достигать до 80%. Выявление факторов, способствующих приверженности к лечению пероральными антикоагулянтами, является насущной практической задачей. До конца не выясненными остаются основания для снижения дозы пероральных антикоагулянтов прямого действия в широкой врачебной практике, которые, по некоторым данным, выходят за рамки учета только сниженного клиренса креатинина.



ИСТОЧНИКИ

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al., for the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvularatrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883-891.
2. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 981-992.
3. Connolly SJ, Connolly SJ, Ezekowitz MD et al for the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1139-1351.
4. Nguyen E, White CM, Patel MR, Fields LE, Peacock WF, Crivera C, Coleman CI. Doses of Apixaban and Rivaroxaban Prescribed in Real-World United States Cardiology Practices Compared to Registration Trials. *Current Medical Research and Opinion*, 2016. Doi: 10.1185/03007995.2016.1170672.
5. Tamayo S, Peacock WF, Patel M, Sicignano N, Hopf KP, Fields LE, Sarich T, Wu S, Yannicelli D, Yuan Z. Characterizing Major Bleeding in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Pharmacovigilance Study of 27 467 Patients Taking Rivaroxaban. *Clin Cardiol*, 2015, 38: 63-68.
6. Cunningham A, Stein CM, Chung CP et al. An automated database case definition for serious bleeding related to oral anticoagulant use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2011, 20: 560-566.
7. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation*, 2014, 129: 1577-1585.
8. Coleman CI, Antz M, Simard E, Evers T, Bowrin K, Bonnemeier H, Cappato R. REAL-WORLD EVIDENCE OF STROKE PREVENTION IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION IN THE UNITED STATES: THE REVISIT-US STUDY. *J Interv Cardiac Electrophysiol*, 2016, 45(3): 15-48. Режим доступа: <http://rd.springer.com/article/10.1007/s10840-016-0108-7/fulltext.html>.
9. Laliberte F, Cloutier M, Nelson WW, Coleman CI, Pilon D, Olson WH et al. Realworld comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30: 1317-1325.
10. Nelson WW, Song X, Thomson E, Smith DM, Coleman CI, Damaraju CV et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban and dabigatran etexilate among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31: 1831-1840.
11. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace*, 2016, doi:10.1093/europace/euv421.
12. Hecker J, Marten S, Keller L, Helmert S, Michalski F, Werth S, Sahin K, Titt L, Beyer-Westendorf J. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost*, 2016, 115: <http://dx.doi.org/10.1160/TH15-10-0840>.
13. Camm AJ, Amarengo P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, van Eickels M, Turpie AGG on behalf of the XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *European Heart J*, 2015, doi:10.1093/eurheartj/ehv466.