

## РИВАРОКСАБАН В ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

М. Ю. Гиляров\*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

### Ривароксабан в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий

М. Ю. Гиляров\*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Освещены возможности анти тромботической терапии при фибрилляции предсердий. Наряду с традиционными препаратами (ацетилсалициловая кислота, варфарин) отдельно представлены альтернативные анти тромботические средства, в частности, ривароксабан. Эффективность и безопасность ривароксабана рассматривается на основе результатов исследования ROCKET-AF.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, анти тромботическая терапия, ривароксабан.

**РФК 2012;8(3):453-456**

### Rivaroxaban in the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation

M. Yu. Gilyarov\*

I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991, Russia

The possibilities of antithrombotic therapy in atrial fibrillation are highlighted. The alternative antithrombotic agents, including rivaroxaban presented along with the traditional drugs (acetylsalicylic acid, warfarin). Efficacy and safety of rivaroxaban is considered on the basis of the results of the ROCKET-AF study.

**Key words:** atrial fibrillation, antithrombotic therapy, rivaroxaban.

**Rational Pharmacother. Card. 2012;8(3):453-456**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): gilarov@rambler.ru

### Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных нарушений ритма сердца. Хотя ФП, как правило, не представляет непосредственной угрозы для жизни пациента, тем не менее, она может вызывать ряд осложнений, приводящих к инвалидизации и даже смерти. Наибольшее значение среди этих осложнений имеют тромбоэмболии в сосуды большого круга кровообращения и, в особенности, ишемический инсульт, который во многих случаях ведет к стойкой утрате трудоспособности и способности к самообслуживанию, а зачастую — и к смерти пациента. У пациентов с ФП до 75% инсультов имеют кардиоэмболическое происхождение. По данным многочисленных исследований ФП существенно (до 7 раз) повышает риск развития инсульта, при этом не имеет значения, какая форма (пароксизмальная, постоянная или персистирующая) ФП имеется у пациента [1–3].

### Ацетилсалициловая кислота и варфарин

Риск развития инсульта у пациентов с ФП может быть значительно снижен с помощью назначения анти тромботических препаратов. Так как в механизмах

тромбообразования в ушке левого предсердия ключевая роль отводится гуморальному звену гемостаза, наиболее эффективными в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений являются антикоагулянты. Препараты, влияющие на тромбоцитарное звено гемостаза, недостаточно эффективно снижают риск развития инсультов при ФП.

По данным мета-анализа Hart R. G. [4] ацетилсалициловая кислота (АСК) недостоверно снижает риск развития инсульта по сравнению с плацебо, в то время как варфарин на 64% эффективнее, чем плацебо и на 38% эффективнее, чем АСК снижает риск развития инсульта у пациентов с ФП. По данным анализа Olesen J. B. с соавт. [5] общая клиническая эффективность АСК (соотношение количества предупрежденных ислемических и случившихся геморрагических инсультов) не отличается от нуля у пациентов с ФП, как с низким, так и с высоким риском развития инсульта, в отличие от варфарина, который демонстрирует достоверную общую клиническую эффективность у пациентов с высоким риском развития инсульта. Варфарин превосходит по своей эффективности (на 40%) и сочетание клопидогрела и АСК по данным исследования ACTIVE-W [6].

Хотя терапия варфарином высокоэффективна, тем не менее, ряд особенностей фармакодинамики и фармакокинетики препарата существенно осложняют его практическое применение. На величину эффектив-

*Сведения об авторе:*

**Гиляров Михаил Юрьевич** — к.м.н., доцент кафедры профилактической и неотложной кардиологии факультета последипломного профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

ной дозы варфарина влияют многие факторы: особенности диеты, сопутствующая лекарственная терапия (статины, амиодарон, противогрибковые и противомикробные препараты), заболевания печени и почек, раса. Кроме того, чувствительность к варфарину сильно зависит от генетических особенностей пациента. На метаболизм варфарина существенное влияние оказывает носительство полиморфизмов в гене цитохрома и гене, кодирующем эпоксид-редуктазу витамина К (VKORC-1). Так, по данным наших исследований, величина поддерживающей дозы варфарина у обладателей «дикого» генотипа гена CYP2C9 была в 1,3 раза выше, чем при генотипе CT R144T, в 1,4 раза выше, чем при генотипе AC I359L и в 1,6 раза выше, чем у носителей обеих мутаций [7]. Носителям гетерозиготной мутации AG в гене VKORC-1 требовалась доза варфарина в 1,4 раза меньшая, а гомозиготной мутации AA — в 1,5 раза меньшая, чем обладателям «дикого» генотипа GG [8].

Из-за этих особенностей эффективная и безопасная терапия варфарином и другими антагонистами витамина К (АВК) возможна только при тщательном контроле степени антикоагуляции с помощью определения уровня международного нормализованного отношения (МНО). У большинства пациентов границы целевого уровня МНО должны находиться в достаточно узком диапазоне — от 2,0 до 3,0. Время нахождения МНО в целевых рамках сильно влияет на эффективность варфарина. Так в уже упоминавшемся исследовании ACTIVE-W варфарин был эффективнее комбинации АСК+клопидогрел только у тех пациентов, у которых МНО находилось в целевом диапазоне более 65 % времени [6].

Поддержание оптимальных значений МНО в амбулаторных условиях является сложной проблемой даже в тех случаях, когда больные, получающие варфарин, находятся под наблюдением врачей в специальных клиниках или при проведении многоцентровых рандомизированных исследований. J. Cleland с соавт. [9] при анализе результатов семи рандомизированных исследований обратили внимание на то, что у больных с ФП примерно в 1/3 случаев интенсивность антикоагулянтной терапии, судя по величине протромбинового индекса или МНО, была ниже целевой, а у 5–15 % — выше. E. Hylek с соавт. [10] определили, что среди больных с неклапанной ФП, которые наблюдались в специальных клиниках, значения МНО были субтерапевтическими (<2,0) в 48% случаев, превышали терапевтический уровень — в 18% случаев. Лишь в 34% случаев значения МНО находились в терапевтических пределах (от 2,0 до 3,0).

Между тем, в эффективной антикоагулянтной терапии нуждается все большее число пациентов. С введением в 2010 г. новой шкалы оценки риска развития

инсульта у пациентов с ФП CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [11] показания к назначению пероральных антикоагулянтов существенно расширились, и варфарин и другие АВК уже перестали отвечать требованиям современности.

## Альтернативные антитромботические средства

Трудности проведения антитромботической терапии АВК заставили исследователей во многих странах искать альтернативы этим препаратам, которые бы обладали стабильной фармакокинетикой и фармакодинамикой и не требовали контроля степени антикоагуляции. Одной из таких альтернатив стал ривароксабан, пероральный прямой ингибитор Ха фактора. Ривароксабан является прямым обратимым конкурентным ингибитором как свободного, так и связанного X активированного фактора свертывания крови — протеазы, активирующей тромбин. Ривароксабан обладает высокой биодоступностью — около 80%. Максимум концентрации препарата в плазме развивается через 3–4 ч после приема, а период полувыведения составляет 7–11 ч. У препарата наблюдается отчетливый дозозависимый эффект. Фармакодинамика ривароксабана мало зависит от пола, возраста и веса пациента, прием пищи также не влияет на фармакокинетику препарата, потенциал межлекарственных взаимодействий также не велик.

Ривароксабан на 2/3 метаболизируется в печени, метаболиты в равных пропорциях выделяются через почки и через кишечник. Еще 1/3 выделяется почками в неизменном виде. Предсказуемая фармакокинетика и фармакодинамика ривароксабана делает ненужным регулярный мониторинг уровня антикоагуляции, в отличие от варфарина.

Эффективность и безопасность ривароксабана по сравнению с варфарином была оценена в исследовании ROCKET-AF [12]. Исходно исследование было запланировано по своей мощности таким образом, чтобы показать, что ривароксабан не менее эффективен и безопасен, чем варфарин (исходно ривароксабан имеет преимущество перед варфарином в отсутствии необходимости контроля уровня коагуляции). В этом исследовании участвовали 1 178 центров из 45 стран. Всего было включено 14 264 пациента. В протокол включались пациенты с ФП, имевшие 2 и более баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>. В соответствии с протоколом, доля пациентов, не имевших инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе или имевших только 2 балла по шкале CHADS<sub>2</sub>, была ограничена 10% от всей включенной популяции.

Пациентам назначался ривароксабан слепым методом в дозе 20 мг/сутки однократно (15 мг/сутки у лиц с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин) или варфарин под контролем МНО. Для сохранения закрытости исследования использовался специальный прибор с за-

Таблица 1. Первичные конечные точки (инсульт или системная эмболия) в исследовании ROCKET-AF [по 12]

Исследуемая популяция	Частота событий, n/100 пациенто-лет		Отношение рисков, (95% ДИ)	p	
	Ривароксабан	Варфарин		Не хуже	Лучше
Пациенты, получившие лечение согласно протоколу	1,7	2,2	0,79 (0,66–0,96)	<0,001	
Пациенты, рандомизированные согласно намеренному лечению (intention-to-treat)	2,1	2,4	0,88 (0,75–1,03)	<0,001	
в процессе лечения	1,7	2,2	0,79 (0,66–0,96)	0,02	
после отмены лечения	4,7	4,3	1,10 (0,79–1,52)	0,58	

ДИ – доверительный интервал

Таблица 2. Частота кровотечений в исследовании ROCKET-AF [по 12]

Тип кровотечения	Ривароксабан, n/100 пациенто-лет	Варфарин, n/100 пациенто-лет	Отношение рисков, (95% ДИ)	p
Большие и клинически значимые кровотечения	14,9	14,5	1,03 (0,96–1,11)	0,44
Большие кровотечения				
-любые большие	3,6	3,4	1,04 (0,90–1,20)	0,58
-снижение гемоглобина $\geq 2$ г/дл	2,8	2,3	1,22 (1,03–1,44)	0,02
-гемотрансфузии	1,6	1,3	1,25 (1,01–1,55)	0,04
-критические кровотечения*	0,8	1,2	0,69 (0,53–0,91)	0,007
-фатальные кровотечения	0,2	0,5	0,50 (0,31–0,79)	0,003
Внутричерепные кровоизлияния	0,5	0,7	0,67 (0,47–0,93)	0,02
Клинически значимые кровотечения, не относящиеся к большим	11,8	11,4	1,04 (0,96–1,13)	0,35

\* Критические кровотечения: внутричерепные, в спинной мозг, внутриглазные, в полость перикарда, внутрисуставные, внутримышечные (с развитием компартмент-синдрома), ретроперитонеальные

шифрованным определением МНО, чьи показания сообщались в службу рандомизации, которая выдавала либо реальные (для пациентов, получавших варфарин), либо ложные (для пациентов, получавших ривароксабан) значения МНО.

Первичной комбинированной конечной точкой была суммарная частота инсультов (ишемических и геморрагических) и системных эмболий. Безопасность оценивалась по суммарной частоте значимых кровотечений (больших и клинически значимых, но не соответствующих критериям больших). Кровотечения, не соответствующие критериям больших или клинически значимых, считались малыми. Период наблюдения составил в среднем 707 дней.

При первичном анализе результатов исследования (согласно лечению, полученному по протоколу) инсульт или системная эмболия развились у 188 пациентов (1,7% в год) в группе пациентов, получавших ривароксабан, и у 241 пациента (2,2% в год) в группе пациентов, получавших варфарин. Отношение рисков составило 0,79 (95% доверительный интервал 0,66–0,96;  $p < 0,001$ ) при оценке «ривароксабан не хуже варфарина» (табл. 1).

При анализе всех рандомизированных пациентов согласно намеренному лечению (т. н. «intention-to-treat analysis») ривароксабан также был достоверно не ме-

нее эффективен, чем варфарин с точки зрения предупреждения инсультов и системных эмболий. При этом до отмены лечения ривароксабан был достоверно эффективнее варфарина в предупреждении инсультов и системных эмболий, и лишь при дальнейшем наблюдении (после отмены препаратов) это преимущество нивелировалось, что свидетельствует об опасности отмены антикоагулянтной терапии.

При оценке вторичных конечных точек было выявлено, что частота развития инфаркта миокарда (ИМ) достоверно не различалась в обеих группах (0,9% и 1,1% в год на фоне приема ривароксабана и варфарина, соответственно), хотя ИМ в анамнезе в исследуемой популяции имел почти каждый пятый пациент. В процессе лечения в группе пациентов, получавших ривароксабан, было зарегистрировано 208 смертей, а в группе пациентов, получавших варфарин – 250 смертей (1,9% и 2,2% в год, соответственно;  $p = 0,07$ ). За весь период наблюдения смертность среди больных, получавших ривароксабан, составила 4,5% в год, а среди получавших варфарин – 4,9% в год ( $p = 0,15$ ).

Суммарная частота развития больших кровотечений и клинически значимых кровотечений, не относящихся к большим, достоверно не отличалась между обеими группами (табл. 2). Частота больших кровотечений также была сопоставима в группах паци-

Таблица 3. Сравнительная эффективность ривароксабана и варфарина по влиянию на частоту конечных точек (инсульт и системная эмболия) в зависимости от времени нахождения МНО в целевом диапазоне

% нахождения МНО в целевом диапазоне	Ривароксабан, n/100 пациенто-лет	Варфарин, n/100 пациенто-лет	Отношение рисков (95% ДИ)*
0,00–50,6%	1,77	2,53	0,70 (0,48–1,03)
50,7–58,5%	1,94	2,18	0,89 (0,62–1,29)
58,6–65,7%	1,90	2,14	0,89 (0,62–1,28)
65,7–100,0%	1,33	1,80	0,74 (0,49–1,12)

\*р для взаимодействия между квантилями 0,73

ентов, получавших ривароксабан и варфарин. При этом частота развития критических, фатальных и, что особенно важно, внутричерепных кровотечений была достоверно ниже в группе пациентов, получавших ривароксабан.

При анализе в заранее намеченных подгруппах не было получено отличий от результатов основного исследования, как с точки зрения эффективности, так и с точки зрения безопасности.

Особо следует отметить, что ривароксабан был достоверно не менее эффективен, чем варфарин, вне зависимости от времени нахождения МНО в целевом диапазоне, т.е. даже в тех случаях, когда антикоагулянтная активность варфарина контролировалась очень тщательно (табл. 3).

Частота побочных эффектов (кроме частоты носовых кровотечений и гематурии) достоверно не различалась между пациентами, получавшими ривароксабан и варфарин. Частота отмены препарата также значимо не различалась между обеими группами.

При сопоставлении исследования ROCKET AF с исследованиями других новых антикоагулянтов (RE-LY - дабигатран против варфарина и ARISTOTLE - апиксабан против варфарина) следует отметить, что в исследование с ривароксабаном включались пациенты с более высоким риском развития инсульта. Больные, включенные

в ROCKET AF, были старше, имели большее число баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> (в среднем 3,2) и более половины популяции имели в анамнезе инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Но даже в группе пациентов с высоким риском развития инсультов и эмболий ривароксабан продемонстрировал не меньшую, чем варфарин, эффективность и безопасность. Кроме того, данная популяция включала достаточно большую группу пациентов с почечной недостаточностью, также повышающую риск кровотечений. Однако данные по эффективности и безопасности в группе пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин оказались сравнимыми с общими результатами.

## Заключение

Таким образом, можно заключить, что ривароксабан служит эффективной и безопасной альтернативой варфарину, но, в отличие от последнего, не требует постоянного контроля за уровнем коагуляции и необходимости подбора дозы даже у тяжелых пациентов с низкой приверженностью лечению и имеющими дополнительный риск кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии.

**Конфликт интересов.** Автор является лектором и принимает участие в клиническом исследовании при поддержке компании Boehringer Ingelheim.

## Литература

- Hart R. G., Pearce, L. A., Rothbart, R. M. et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. JACC 2000; 35: 183–187.
- Hart R. G., Pearce, L. A., Koudstaal, P. J. Transient Ischemic Attacks in Patients With Atrial Fibrillation: Implications for Secondary Prevention: The European Atrial Fibrillation Trial and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Trial. Stroke 2004; 35: 948–951.
- Hohnloser S. H., Pajitnev, D., Pogue, J. et al. Incidence of Stroke in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation in Patients Taking Oral Anticoagulation or Combined Antiplatelet Therapy: An ACTIVE W Substudy. JACC 2007; 50: 2156–2161.
- Hart R. G., Pearce, L. A., Aguilar, M. I. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146: 857–867.
- Olesen J. B., Lip G. Y. H., Lindharsen J. et al. Risk of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a "real world" nationwide cohort study. Thromb. Haemostasis 2011; 106: 739–749.
- The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009; 360: 2066–2078.
- Gilyarov M. Yu., Generozov E. V., Magomadova M. U. et al. Factors affecting the dose of warfarin in patients with atrial fibrillation. Kardiologiya i Serdechno-sosudistaya Khirurgiya 2008; (1): 65–68. Russian (Гильяров М.Ю., Генерозов Э.В., Магомадова М.У. и др. Факторы, влияющие на дозировку варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий. Кардиология и Сердечно-сосудистая Хирургия 2008; (1): 65–68).
- Gilyarov M. Yu., Generozov E. V., Magomadova M. U. et al. Subunit 1 of vitamin K epoxide reductase gene polymorphism: prevalence and impact on warfarin dose among residents of the Moscow region. Kardiologiya i Serdechno-sosudistaya Khirurgiya 2009; (3): 36–39. Russian (Гильяров М.Ю., Генерозов Э.В., Магомадова М.У. и др. Полиморфизм гена субъединицы 1 витамин К эпиксидредуктазы: распространенность и влияние на дозировку варфарина у жителей Московского региона. Кардиология и Сердечно-сосудистая Хирургия 2009; (3): 36–39).
- Cleland J. G. F., Cowburn, P. J., Falk, R. H. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. Eur Heart J 1996; 17: 674–681.
- Hylek E. M., Skates, S. J., Sheehan, M. A. et al. An Analysis of the Lowest Effective Intensity of Prophylactic Anticoagulation for Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. N Engl J Med 1996; 335: 540–546.
- Lip G. Y. H., Nieuwlaar 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: 263–272.
- ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883–891.

Поступила: 24.05.2012  
Принята в печать: 07.06.2012