

Пероральные антикоагулянты прямого действия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий: фокус на ривароксабан

Н.М. Воробьева, д.м.н., О.Н. Ткачева, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Наталья Михайловна Воробьева, natalyavorobjeva@mail.ru

Для цитирования: Н.М. Воробьева, О.Н. Ткачева «Пероральные антикоагулянты прямого действия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий: фокус на ривароксабан» // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. Вып. 9. Кардиология и ангиология. № 1. С. 14–21.
DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-9-14-21

В обзорной статье обсуждаются вопросы использования пероральных антикоагулянтов прямого действия (дабигатрана этексилата, ривароксабана и апиксабана) у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий. Рассмотрены результаты субанализов рандомизированных контролируемых исследований RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE у пациентов старше 75 лет. Самая большая пропорция (44%) пожилых пациентов была в исследовании ROCKET-AF с ривароксабаном, также в нем участвовали пациенты с более тяжелым течением заболевания, а их характеристики в наибольшей степени соответствовали «портрету» российского пациента с фибрилляцией предсердий. Проанализирована проблема применения антикоагулянтов у пожилых пациентов с синдромом старческой астении или «хрупкости», а также рассмотрено влияние данного синдрома на риски тромбоза, кровотечения и смерти. Приведены результаты наблюдательного исследования В.К. Martinez и соавт., которое показало, что в условиях реальной клинической практики через два года наблюдения у «хрупких» пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий из трех пероральных антикоагулянтов прямого действия только терапия ривароксабаном снижала риск ишемического инсульта/системных эмболий на 32% и отдельно ишемического инсульта на 31% по сравнению с варфарином.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пероральные антикоагулянты, пожилой пациент, старческая астения, «хрупкость», ривароксабан

Фибрилляция предсердий (ФП) – самое частое нарушение сердечного ритма, которое ассоциируется с повышенным риском заболеваемости и смертности от инсульта и/или системных эмболий (СЭ). Одним из значимых факторов риска возникновения ФП является пожилой возраст. Так, по некоторым данным [1, 2], распространенность

ФП составляет менее 0,1% у лиц в возрасте до 55 лет и 9–10% – у пациентов старше 80 лет. По собственным данным, частота встречаемости ФП среди 283 пациентов в возрасте 75–98 лет (средний возраст 87 лет; 25% мужчин), проживающих в Москве и Московской области, была 27%. По результатам проспективного наблюдения, пятилетняя смертность от любых

причин у больных ФП (n = 76) составила 58%, при этом ни один из них не получал пероральных антикоагулянтов (период включения в исследование – 2011–2013 гг.). Многофакторный анализ продемонстрировал, что ФП, наряду с возрастом ≥ 85 лет и хронической анемией, является независимым предиктором пятилетней смертности у пациентов ≥ 75 лет и увеличивает риск смерти почти в три раза (относительный риск (ОР) 2,87; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,94–4,26; p < 0,001).

Для профилактики инсульта/СЭ при ФП используют пероральные антикоагулянты: антагонист витамина К варфарин и пероральные антикоагулянты прямого действия (ППОАК), к которым относят четыре препарата: дабигатрана этексилат (далее – дабигатран), ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (последний в нашей стране не зарегистрирован). Несмотря на то что антикоагулянтная терапия приводит к существенному снижению риска инсульта/СЭ и смерти при ФП, многие пожилые пациенты тем не менее не получают антикоагулянтов даже в отсутствие явных противопоказаний. Основной причиной отказа от назначения антикоагулянтов пожилым пациентам считается неблагоприятное соотношение «риск/польза», поскольку среди врачей бытует мнение, что эффект антикоагулянтов в отношении профилактики ин-

сульта/СЭ нивелируется высоким риском кровотечений.

Возможности использования ППОАК при ФП были изучены в трех рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) III фазы: дабигатран – в RE-LY [3], ривароксабан – в ROCKET-AF [4], апиксабан – в ARISTOTLE [5], в которых каждый из ППОАК сравнили с варфарином. В целом исследования показали, что эффективность ППОАК в предотвращении инсульта/СЭ либо не уступает, либо превосходит таковую варфарина, а риск большого кровотечения сопоставим или ниже, чем при лечении варфарином, при этом все ППОАК снижали риск геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния.

В каждом из РКИ участвовало значительное количество пожилых пациентов, доля которых варьировала от 31 до 44% общего числа участников, а суммарная численность превышала 19 000 человек. В каждом исследовании исходно был запланирован анализ эффективности и безопасности ППОАК в зависимости от возраста. Во всех РКИ [6] у пациентов старше 75 лет частота инсульта/СЭ и большого кровотечения была выше, чем у больных в возрасте < 75 лет (табл. 1).

В исследовании RE-LY [3] включили 18 113 пациентов (средний возраст 71,5 года; средний балл по шкале CHADS₂ 2,2), в том числе 7258 (40%) старше 75 лет. Две дозы дабигатрана (110 или 150 мг два раза в день) сравнили с индивидуально подобранными дозами варфарина (целевые значения международного нормализованного отношения 2,0–3,0) и между собой. У всех больных дабигатран 150 мг два раза в день снижал риск инсульта/СЭ на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,53–0,82; $p < 0,001$) при сопоставимом с варфарином риске большого кровотечения (ОР 0,93; 95% ДИ 0,81–1,07; $p = 0,31$). В подгруппе больных в возрасте ≥ 75 лет дабигатран 150 мг два раза в день подтвердил свою эффективность и снижал риск инсульта/СЭ на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,49–0,90) по сравнению с варфарином; дабигатран в дозе 110 мг был не менее эффек-

тивен, чем варфарин (ОР 0,88; 95% ДИ 0,66–1,17). Было обнаружено взаимодействие между возрастом и риском большого кровотечения. У пациентов в возрасте < 75 лет лечение дабигатраном 150 мг два раза в день было ассоциировано со снижением риска большого кровотечения на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,57–0,86) по сравнению с варфарином, тогда как у пациентов старше 75 лет, напротив, имела тенденция к повышению риска на 18% (ОР 1,18; 95% ДИ 0,98–1,42; p для взаимодействия < 0,001). Среди пациентов, принимавших дабигатран в дозе 110 мг, по сравнению с варфарином риск большого кровотечения оказался ниже у пациентов в возрасте < 75 лет и практически таким же у пациентов старше 75 лет.

В исследовании ROCKET-AF [4] участвовали 14 264 пациента (средний возраст 73 года; средний балл по шкале CHADS₂ 3,5), в том числе 6229 (44%) старше 75 лет. У всех больных ривароксабан (20 мг один раз в день; 15 мг один раз в день при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин) снижал риск инсульта/СЭ на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66–0,96; $p < 0,001$) при подобном риске большого или клинически значимого малого кровотечения (ОР 1,03; 95% ДИ 0,96–1,11; $p = 0,44$) по сравнению с варфарином. В подгруппе больных ≥ 75 лет ривароксабан продемонстрировал тенденцию к снижению риска инсульта/СЭ на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,63–1,02) по сравнению с варфарином. В отличие от исследования RE-LY, в ROCKET-AF в качестве первичной конечной точки безопасности оценивали риск большого или клинически

значимого малого кровотечения, который не зависел от возраста. Так, ОР большого или клинически значимого малого кровотечения составил 0,96 (95% ДИ 0,78–1,19) у пациентов < 75 лет и 1,11 (95% ДИ 0,92–1,34) у пациентов старше 75 лет (p для взаимодействия = 0,34) по сравнению с варфарином [4, 7].

В исследовании ARISTOTLE [5] включили 18 201 пациента (средний возраст 70 лет; средний балл по шкале CHADS₂ 2,1), в том числе 5678 (31%) старше 75 лет. Апиксабан применяли в дозе 5 мг два раза в день; сниженную дозу 2,5 мг два раза в день назначали при наличии любых двух из трех критериев: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл (≥ 133 мкмоль/л). У всех больных лечение апиксабаном было ассоциировано со снижением риска инсульта/СЭ на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66–0,95; $p = 0,01$) и большого кровотечения на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,60–0,80; $p < 0,001$) по сравнению с варфарином. У больных в возрасте ≥ 75 лет апиксабан оказался столь же эффективен и снижал риск инсульта/СЭ на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,53–0,95) по сравнению с варфарином. Риск большого кровотечения на фоне приема апиксабана был ниже в обеих подгруппах пациентов: у пациентов < 75 лет на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,56–0,89) и у больных старше 75 лет на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,52–0,79), чем у леченных варфарином [5, 8, 9]. Таким образом, анализ подгрупп трех РКИ продемонстрировал, что у пациентов в возрасте ≥ 75 лет дабигатран в дозе 150 мг эффек-

Таблица 1. Частота инсульта/СЭ и больших кровотечений у пациентов с ФП в зависимости от возраста [6]

РКИ	Инсульт/СЭ, %/год		Большие кровотечения, %/год	
	65–74 года	≥ 75 лет	65–74 года	≥ 75 лет
RE-LY				
▪ дабигатран 150 мг	0,9	1,4	2,1	5,1
▪ варфарин	1,4	2,1	3,0	4,4
ROCKET-AF				
▪ ривароксабан	2,0	2,3	2,7	4,9
▪ варфарин	2,1	2,9	2,8	4,4
ARISTOTLE				
▪ апиксабан	1,2	1,6	2,0	3,3
▪ варфарин	1,7	2,2	2,8	5,2

тивнее варфарина, но с тенденцией к повышению риска большого кровотечения; дабигатран в дозе 110 мг и ривароксабан имели схожие с варфарином показатели эффективности и безопасности; апиксабан же превосходил варфарин и по эффективности, и по безопасности.

Однако при интерпретации результатов РКИ важно понимать, что, во-первых, прямых сравнений ППОАК друг с другом не проводили и в каждом из исследований ППОАК сравнивали с варфарином, поэтому суждения о преимуществах или недостатках какого-либо из препаратов по отношению к другим ППОАК являются некорректными. Во-вторых, исследования имели различный дизайн. В-третьих, исследуемые популяции пациентов с ФП различались между РКИ по ряду характеристик (табл. 2).

Из таблицы 2 видно, что характеристики пациентов с ФП, включенных в RE-LY и ARISTOTLE, были довольно схожи, тогда как участники ROCKET-AF отличались более тяжелым течением заболевания. Так, средний балл по шкале CHADS₂ составил 3,5 в ROCKET-AF против 2,2 и 2,1 в RE-LY и ARISTOTLE соответственно. Если доля больных артериальной гипертонией была примерно одинаковой во всех трех РКИ, то пропорция пациентов с хронической сердеч-

ной недостаточностью, сахарным диабетом и инсультом в анамнезе оказалась ощутимо больше в ROCKET-AF. Риск кровотечений по шкале HAS-BLED тоже был выше в ROCKET-AF по сравнению с ARISTOTLE: 0–1 балл – 7,5 против 41%, 2 балла – 30,7 против 36%, ≥ 3 баллов – 61,7 против 23% [10]. Среди трех РКИ наибольшая пропорция (44%) пациентов в возрасте ≥ 75 лет также оказалась в ROCKET-AF. Подавляющее большинство (77%) участников ROCKET-AF были пожилыми, то есть старше 65 лет. При этом средний возраст пациентов в ROCKET-AF составил 73 года, а в RE-LY и ARISTOTLE – 71,5 и 70 лет соответственно (табл. 2). Как и все пациенты в целом, подгруппа лиц в возрасте ≥ 75 лет в ROCKET-AF также была более «тяжелой», чем пациенты того же возраста в ARISTOTLE (данные по пожилым пациентам в RE-LY не представлены). Средний балл по шкале CHADS₂ составил 3,7 в ROCKET-AF и 2,7 – в ARISTOTLE. При этом в ROCKET-AF только 8,8% пожилых людей имели 2 балла по шкале CHADS₂, тогда как остальные 91,2% – 3 и более баллов. В исследовании ARISTOTLE 10,1% пациентов набрали 1 балл по CHADS₂, 41,4% – 2 балла и 45,8% – 3 балла и более. Поэтому вполне объяснимо, что в исследовании ROCKET-AF у полиморбидных пожилых пациентов

с более высоким риском инсульта и кровотечения ежегодная частота инсульта/СЭ оказалась несколько выше, чем в RE-LY и ARISTOTLE (2,3 против 1,4 и 1,6% соответственно) (табл. 1).

Учитывая, что в РКИ обычно включают тщательно отобранных пациентов, их характеристики подчас могут существенно отличаться от таковых пациентов реальной клинической практики, так как в реальной практике врач, как правило, имеет дело с более «тяжелыми» пациентами, которым свойственны более высокая распространенность факторов риска, хронических заболеваний и повышенный риск осложнений. Исходя из вышеизложенного, неудивительно, что именно характеристики пациентов из исследования ROCKET-AF в наибольшей степени соответствуют «портрету» российского пациента с ФП в реальной клинической практике.

Об этом свидетельствуют результаты российского исследования, выполненного С.Ю. Марцевичем и соавт. в 2015 г. [11]. Авторы поставили перед собой задачу оценить, насколько больные с ФП из РКИ RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE соответствуют российским пациентам, и тем самым определить, будут ли результаты трех РКИ воспроизводимы у пациентов с ФП в нашей стране. Для исследования были отобраны шесть регистров: РЕКВАЗА-Рязань, РЕКВАЗА-Ярославль, ЛИС-1, ЛИС-2, ПРОФИЛЬ и регистр на базе ПМГМУ (Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова), из которых два регистра были амбулаторными (РЕКВАЗА-Рязань, РЕКВАЗА-Ярославль), два регистра специализированных отделений стационаров (ПРОФИЛЬ и регистр на базе ПМГМУ), а также два регистра пациентов с острым инфарктом миокарда (ЛИС-1) и инсультом (ЛИС-2). В регистрах ПМГМУ и РЕКВАЗА-Ярославль 100% пациентов имели ФП, в остальных регистрах частота ФП варьировала от 7,8 до 26,8%. Больные с наи-

Таблица 2. Характеристики пациентов с ФП в рандомизированных контролируемых исследованиях [3–5]

Характеристики	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
РКИ	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
Количество пациентов, абс.	18 113	14 264	18 201
Период наблюдения, годы	2	1,9	1,8
Возраст, лет*	71,5 ± 8,7	73 (65–78)	70 (63–76)
Мужчины, %	63,6	60,3	64,5
Сумма баллов по шкале CHADS ₂ **	2,2	3,5	2,1
Возраст ≥ 75 лет, %	40	44	31
Артериальная гипертония, %	79	91	87
Хроническая сердечная недостаточность, %	32	63	35
Сахарный диабет, %	23	40	25
Инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе	20	55	19

* Результаты представлены как M ± SD или Me (25–75%).

** Представлены средние значения.

более тяжелым течением заболевания были включены в регистры РЕКВАЗА-Рязань и РЕКВАЗА-Ярославль. Именно эти пациенты по своим характеристикам были более всего похожи на пациентов, участвовавших в ROCKET-AF, хотя по ряду показателей, отражающих тяжесть течения заболевания, даже превосходили пациентов из ROCKET-AF. Пациенты, включенные в регистры ПМГМУ и ПРОФИЛЬ, в большей степени соответствовали участникам PKI RE-LY и ARISTOTLE. Авторы сделали вывод, что российские пациенты с ФП отличаются более тяжелым течением заболевания, а их характеристики в основном схожи с таковыми пациентов из исследования ROCKET-AF.

Одной из значимых особенностей пожилого возраста, которую обязательно следует учитывать при назначении антикоагулянтов пожилым пациентам, является синдром старческой астении (СА) или «хрупкости» (англ. frailty – «хрупкость»). Основными клиническими проявлениями синдрома СА являются общая слабость, снижение физической активности, медлительность и/или непреднамеренная потеря веса. Для него также характерны утрата способности к самообслуживанию, развитие зависимости от посторонней помощи в повседневной жизни и ухудшение прогноза. В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра СА имеет код R54. Согласно фенотипической модели «хрупкости» L. Fried [12, 13], диагностическими критериями синдрома «хрупкости» считаются пять компонентов: потеря веса, снижение мышечной силы, истощение, низкая скорость ходьбы и низкий уровень физической активности. При наличии трех и более критериев диагностируют синдром СА, присутствие одного-двух критериев рассматривают как преастию или «прехрупкость». Исследования [14, 15] показали, что наличие синдрома СА у лиц пожилого и старческого возраста повышает риск заболеваемости

Таблица 3. Содержание в крови маркеров воспаления и тромбинемии в зависимости от статуса «хрупкости» у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний [17]

Показатель*	«Крепкие» пациенты (n = 2289)	«Прехрупкие» пациенты (n = 2147)	«Хрупкие» пациенты (n = 299)	p
C-реактивный белок, мг/л	2,5	3,0	5,1	0,001
Фибриноген, мг/дл	31,070	31,870	33,260	0,001
Фактор VIII, мг/дл	11,590	11,840	13,280	0,001
D-димер, нг/мл	299,44	272,75	715,83	0,010

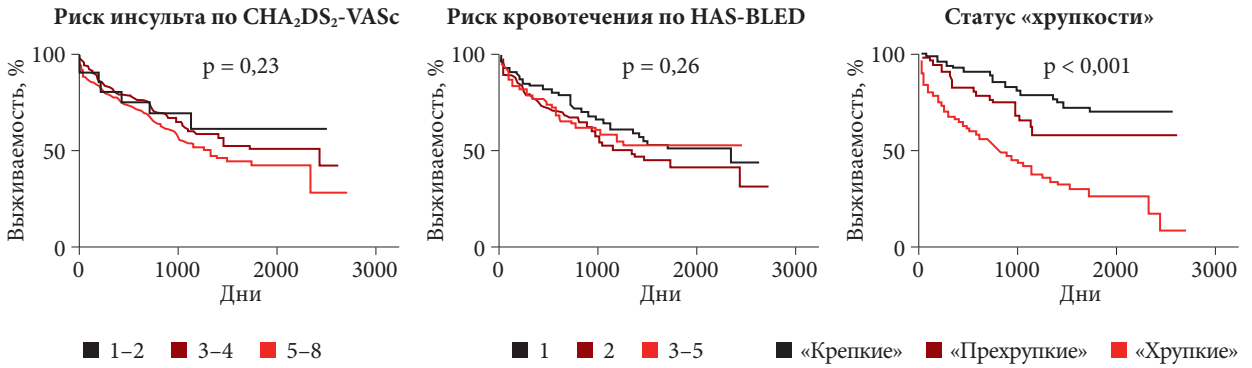
* Приведены средние значения.

и смертности. Кроме того, синдром СА, подобно возрасту, увеличивает риск развития как тромбоза, так и кровотечения [16]. Физиологической основой данного синдрома является длительная активация системы гемостаза и провоспалительный статус. Так, в одном из исследований [17] с участием 4735 человек в возрасте ≥ 65 лет без сердечно-сосудистых заболеваний было показано, что синдром СА ассоциируется с повышенным содержанием в крови C-реактивного белка, фибриногена, фактора VIII и D-димера (табл. 3).

В 2017 г. были опубликованы результаты ретроспективного исследования [18] по оценке клинических проявлений статуса «хрупкости» у 365 пациентов с ФП в возрасте ≥ 65 лет. Всем пациентам была выполнена комплексная гериатрическая оценка с расчетом индекса «хрупкости». Только треть пациентов (33,2%) оказались «крепкими», преастиа была выявлена у 18,6% больных, почти половина обследуемых (48,2%) были «хрупкими». Пероральные антикоагулянты получал лишь каждый третий пациент (34,2%), половина больных (49,9%) принимали антиагреганты, а каждый шестой (15,9%) пациент вообще не получал антитромботического лечения. При этом обследуемые пациенты принимали большое количество других лекарственных препаратов: 16,7% пациентов – 0–4 препарата, 49% пациентов – 5–9, 34,3% пациентов – 10 и более (включая антитромботические препараты). Были обнаружены прямые взаимосвязи между статусом «хрупкости» и рисками инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc и кровотечения

по шкале HAS-BLED (рис. 1). Медиана длительности наблюдения за пациентами составила 23 месяца; за это время умерло 38,6% больных. Интересно, что показатели общей смертности не зависели от риска инсульта и кровотечения, но оказались значительно выше у «хрупких» пациентов по сравнению с «крепкими» и «прехрупкими». Сердечно-сосудистая смертность закономерно зависела от риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc и оказалась ожидаемо выше у пациентов с суммой баллов 5–6 по сравнению с пациентами с суммой баллов 1–2 и 3–4. Риск кровотечения по шкале HAS-BLED не оказывал влияния на сердечно-сосудистую смертность. Наиболее высокая частота сердечно-сосудистой смертности была зафиксирована у «хрупких» пациентов, при этом показатели смертности «крепких» и «прехрупких» пациентов оказались существенно ниже и практически не различались между собой. В одном из более ранних исследований [19] с участием 207 пациентов с ФП, 130 из которых были «хрупкими» и 77 – «крепкими», были получены похожие результаты. Проспективное шестимесячное наблюдение за этими пациентами показало, что у «хрупких» пациентов риск смерти был выше почти в три раза (ОР 2,8; 95% ДИ 1,2–6,5; p = 0,01), а кардиоэмболического инсульта – в 3,5 раза (ОР 3,5; 95% ДИ 1,0–12,0; p < 0,05) по сравнению с «крепкими» пациентами при сопоставимом риске больших кровотечений (ОР 1,35; p = 0,34). Таким образом, результаты этих исследований свидетельствуют о том, что синдром СА существенно увеличивает риск кардио-

ОБЩАЯ СМЕРТНОСТЬ



СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СМЕРТНОСТЬ

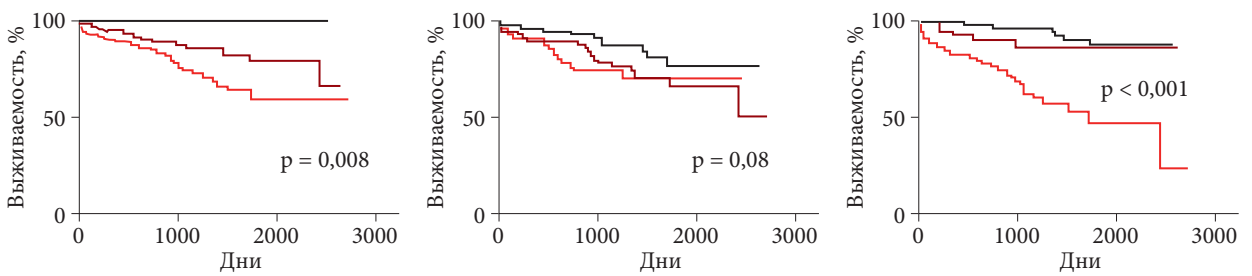


Рис. 1. Общая и сердечно-сосудистая смертность у пожилых пациентов с ФП в зависимости от риска инсульта и кровотечения и статуса «хрупкости»

эмболического инсульта и смерти, но при этом не является значимым фактором риска больших кровотечений. Поэтому наличие синдрома СА не должно являться противопоказанием для назначения антикоагулянтов, но требует более строгого контроля над терапией, а также коррекции или устранения факторов риска геморрагических осложнений. Учитывая более высокий риск инсульта и смерти, уместно предположить, что «хрупкие» пациенты с ФП с большей вероятностью извлекут пользу от антикоагулянтной терапии, чем «крепкие» пациенты.

Однако, несмотря на это, имеются данные, что «хрупким» пациентам с ФП антикоагулянты назначают значительно реже, чем «крепким», на что указывают, например, результаты ретроспективного исследования [20], среди 419 участников которого 51,3% пациентов с ФП при госпитализации в стационар не получали антикоагулянтов. Пациенты, не получавшие антикоагулянтов (n = 215), были старше больных, принимавших антикоагулянты (n = 204): средний возраст составил 87 против

83 лет (p < 0,001). У пациентов без антикоагулянтов также оказался выше риск инсульта (средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc – 5 против 4; p = 0,01) и частота выявления вероятного синдрома «хрупкости» (81,4 против 52,5%; p < 0,001). Проведенный анализ идентифицировал ряд факторов, оказывающих влияние на вероятность назначения антикоагулянтов пожилым пациентам с ФП. Так, сам по себе пожилой возраст снижал вероятность назначения антикоагулянтов всего на 2% (OR 0,98; 95% ДИ 0,97–0,98; p < 0,001), риск кровотечений – на 15% (OR 0,85; 95% ДИ 0,74–0,97; p = 0,02). Но самым значимым фактором неназначения антикоагулянтов оказался синдром «хрупкости», при наличии которого вероятность назначения антикоагулянтов была на 23% ниже (OR 0,77; 95% ДИ 0,70–0,85; p < 0,001), чем у «крепких» пациентов.

В повседневной жизни «хрупкие» пациенты, как правило, маломобильны и зависят от посторонней помощи, а также нередко имеют когнитивные нарушения вплоть до деменции, поэтому их участие в клинических исследованиях весьма затруднительно.

К сожалению, ни в одном из РКИ с ППОАК данные об участии «хрупких» пациентов с ФП не представлены, так как субанализ у данной категории пациентов не проводился. Поэтому в отсутствие доказательной базы, полученной в РКИ, очень актуальны и востребованы наблюдательные исследования реальной клинической практики.

В одном из таких исследований [21], результаты которого опубликованы в 2018 г., В.К. Martinez и соавт. ретроспективно проанализировали базу данных US MarketScan и отобрали «хрупких» пациентов с ФП в возрасте ≥ 65 лет, не получавших пероральных антикоагулянтов в течение последних 12 месяцев. Для верификации синдрома СА использовали диагностический алгоритм Johns Hopkins Claims-based Frailty Indicator; пациентов считали «хрупкими» при индексе ≥ 0,20. Пациентам назначали либо варфарин, либо один из трех ППОАК, при этом каждому пациенту из группы дабигатрана (n = 1350), ривароксабана (n = 2635) и апиксабана (n = 1392) была подобрана соответствующая

Выбирая Ксарелто® сегодня, вы можете защитить ваших пациентов с фибрилляцией предсердий завтра^{1, #}



Подтвержденный профиль эффективности в профилактике инсульта и снижение риска жизнеугрожающих кровотечений даже у пожилых и коморбидных пациентов^{*, **, †, 1}



Только Ксарелто® подтвердил значимое снижение риска ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИ^{2, †}



Выбор дозы Ксарелто® основан на одном надежном показателе – клиренсе креатинина, что позволяет снизить вероятность ошибки при назначении препарата^{§, 3, 4}



Однократный режим дозирования способствует высокой приверженности к терапии Ксарелто^{†, 5, 6}

Реклама

*В сравнении с варфарином; **Высокий риск инсульта (по шкале CHADS₂ ≥ 3 балла) и кровотечений (по шкале HAS-BLED ≥ 3 балла); # Препарат Ксарелто® изучен и зарегистрирован по показанию «Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения»; † При КЛКр 30–49 мл/мин доза Ксарелто® 15 мг 1 р/д, при КЛКр ≥ 50 мл/мин доза Ксарелто® 20 мг 1 р/д; ‡ Имеются ограничения, указанные в первоисточнике. Полные результаты исследований приведены в первоисточниках. ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; КЛКр – клиренс креатинина.

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения), повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (адекватность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КЛКр < 15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КЛКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КЛКр 15–29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические

средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КЛКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор^а, диарея^а, рвота^а, кожный зуд (включая частые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях^а, кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию^б), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины^а), лихорадка^а, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

^а наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

^б наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте < 55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Байер АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Patel M.R. et al. N Engl J Med. 2011 Sep 8; 365(10): 883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. 2. Mak K-H. BMJ Open 2012; e001592. doi:10.1136/bmjopen-2012-001592. 3. Fox K.A. et al. N Engl J Med. 2011 Sep 8; 365(10): 883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. 5. McHorney C.A. et al. Curr Med Res Opin. 2015 Dec; 31(12): 2167–73. doi: 10.1185/03007995.2015.1096242. 6. Kirchhof et al. Journal of the American College of Cardiology Jul 2018. 72 (2) 141–153; DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.058.

«пара» из группы варфарина по показателю предрасположенности, то есть выполнена псевдорандомизация. Таким образом, всего в исследовании принимали участие 10 754 «хрупких» пациента с ФП. Через два года наблюдения из трех ППОАК только терапия ривароксабаном сопровождалась значимым снижением риска инсульта/системной эмболии на 32% (ОР 0,68; 95% ДИ 0,49–0,95) и отдельно ишемического инсульта на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,48–0,99) при сопоставимом с варфарином риске большого кровотечения (ОР 1,04; 95% ДИ 0,81–1,32) и геморрагического инсульта (ОР 0,74; 95% ДИ 0,31–1,75) (рис. 2). Таким образом, результаты исследования В.К. Martinez и соавт. указывают на то, что в условиях реальной клинической практики у «хрупких» пожилых пациентов с ФП ривароксабан имеет наиболее благоприятный профиль эффективности и безопасности по сравнению с варфарином.

Заключение

Пожилым пациентам с ФП следует обязательно назначать пероральные антикоагулянты, при этом ППОАК являются эффективной и безопасной альтернативой варфарину у данной категории пациентов. Результаты трех РКИ с участием ППОАК, включая анализ подгрупп у пациентов ≥ 75 лет, свидетельствуют о том, что в целом их эффективность в предотвращении инсульта/СЭ либо не уступает, либо превосходит таковую варфарина, а риск большого кровотечения сопоставим или ниже, чем при лечении варфарином, при этом все ППОАК снижают риск геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния. Однако при интерпретации результатов РКИ важно учитывать характеристики пациентов и осо-

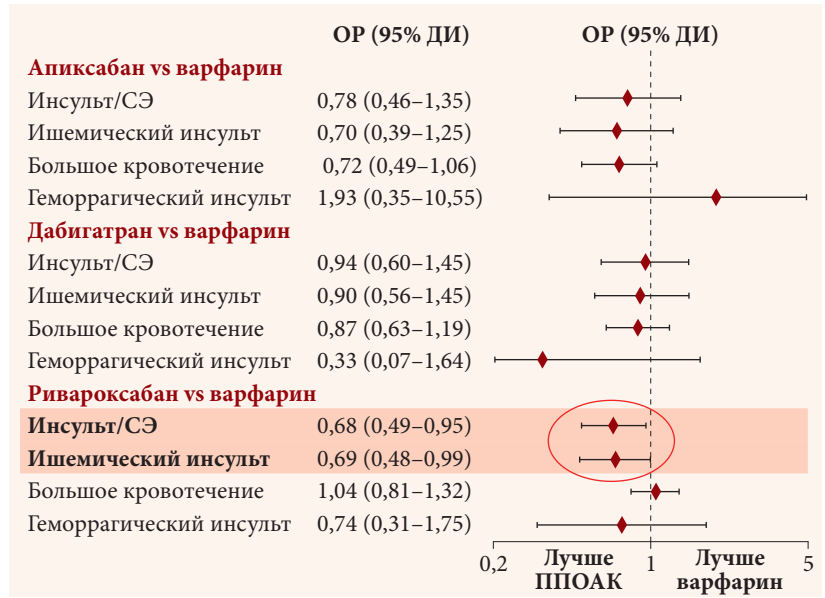


Рис. 2. Эффективность и безопасность ППОАК в сравнении с варфарином у «хрупких» пациентов с ФП через два года наблюдения в условиях реальной клинической практики

бенности исследуемой популяции. В исследовании ROCKET-AF участвовали пациенты с более тяжелым течением заболевания, при этом их характеристики в наибольшей степени соответствовали «портрету» российского пациента с ФП. Отдельной, чрезвычайно значимой, но пока малоизученной проблемой является назначение антикоагулянтов «хрупким» пожилым пациентам. Данные об участии «хрупких» пациентов в клинических исследованиях очень ограничены, а клинические рекомендации, регламентирующие назначение антикоагулянтов таким пациентам, в настоящее время отсутствуют. При этом имеются сведения, что «хрупким» пациентам с ФП антикоагулянты чаще не назначают, чем назначают, а синдром СА является одной из самых веских причин неназначения антикоагулянтов. Однако важно понимать, что синдром СА не является про-

тивоказанием для назначения антикоагулянтов. Более того, учитывая более высокий риск инсульта и смерти у «хрупких» пациентов с ФП, они с большей вероятностью извлекут пользу от антикоагулянтной терапии, чем «крепкие» пациенты. Результаты наблюдательного исследования В.К. Martinez и соавт. показали, что в условиях реальной клинической практики у «хрупких» пациентов с ФП из трех ППОАК ривароксабан имеет наиболее благоприятный профиль эффективности и безопасности по сравнению с варфарином. Также необходимо отметить, что возможности использования ППОАК у «хрупких» пациентов с ФП требуют дальнейшего изучения. ☺

Публикация подготовлена при поддержке компании АО «БАЙЕР». PP-XAR-RU-0082-1

Литература

- Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study // JAMA. 2001. Vol. 285. № 18. P. 2370–2375.
- Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study // Circulation. 2004. Vol. 110. № 9. P. 1042–1046.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 12. P. 1139–1151.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 10. P. 883–891.

5. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. № 11. P. 981–992.
6. Turagam M.K., Velagapudi P., Flaker G.C. Stroke prevention in the elderly atrial fibrillation patient with comorbid conditions: focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants // *Clin. Interv. Aging.* 2015. Vol. 10. P. 1431–1444.
7. Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF) // *Circulation.* 2014. Vol. 130. № 2. P. 138–146.
8. Halvorsen S., Atar D., Yang H. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35. № 28. P. 1864–1872.
9. Lopes R.D., Al-Khatib S.M., Wallentin L. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial // *Lancet.* 2012. Vol. 380. № 9855. P. 1749–1758.
10. Diener H.-C., Aisenberg J., Ansell J. et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2 // *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38. № 12. P. 860–868.
11. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Захарова Н.А., Лукьянов М.М. Новые оральные антикоагулянты: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препаратами переносить на российских больных? // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2015. Т. 14. № 5. С. 48–52.
12. Fried L.P., Borhani N.O., Enright P. et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale // *Ann. Epidemiol.* 1991. Vol. 1. № 3. P. 263–276.
13. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2001. Vol. 56. № 3. P. 146–156.
14. Fried L.P., Ferrucci L., Darer J. et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2004. Vol. 59. № 3. P. 255–263.
15. Bales C.W., Ritchie C.S. Sarcopenia, weight loss, and nutritional frailty in the elderly // *Annu. Rev. Nutr.* 2002. Vol. 22. P. 309–323.
16. Hubbard R.E., Andrew M.K., Rockwood K. Effect of parental age at birth on the accumulation of deficits, frailty and survival in older adults // *Age Ageing.* 2009. Vol. 38. № 4. P. 380–385.
17. Walston J., McBurnie M.A., Newman A. et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study // *Arch. Intern. Med.* 2002. Vol. 162. № 20. P. 2333–2341.
18. Kim S.W., Yoon S.J., Choi J.Y. et al. Clinical implication of frailty assessment in older patients with atrial fibrillation // *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2017. Vol. 70. P. 1–7.
19. Perera V., Bajorek B.V., Matthews S., Hilmer S.N. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation // *Age Ageing.* 2009. Vol. 38. № 2. P. 156–162.
20. Induruwa I., Evans N.R., Aziz A. et al. Clinical frailty is independently associated with non-prescription of anticoagulants in older patients with atrial fibrillation // *Geriatr. Gerontol. Int.* 2017. Vol. 17. № 11. P. 2178–2183.
21. Martinez B.K., Sood N.A., Bunz T.J., Coleman C.I. Effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, and rivaroxaban versus warfarin in frail patients with nonvalvular atrial fibrillation // *J. Am. Heart Assoc.* 2018. Vol. 7. № 8. pii: e008643.

Direct Effect Oral Anticoagulants in Elderly Patients with Atrial Fibrillation: Focus on Rivaroxaban

N.M. Vorobyeva, DM, O.N. Tkacheva, DM, Prof.

Russian Gerontological Scientific Clinical Center of Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Natalya Mikhaylovna Vorobyeva, natalyavorobjeva@mail.ru

The article discusses the use of direct-acting oral anticoagulants (dabigatran etexilate, rivaroxaban and apixaban) in elderly patients with atrial fibrillation. The results of sub analysis of randomized controlled trials of RE-LY, ROCKET-AF and ARISTOTLE involving patients of older than 75 years were analyzed. The largest proportion of elderly patients took place in the study ROCKET-AF with rivaroxaban. It also involved patients with the most severe course of the disease, and their features were corresponded to the 'portrait' of the Russian patient with atrial fibrillation. The problem of anticoagulants use in elderly patients with the syndrome of senile asthenia or 'fragility', as well as the impact of this syndrome on the risks of thrombosis, bleeding and death. Presented the results of the observational study by V.K. Martinez et al., demonstrated that in the real clinical practice in two years' observation in 'fragile' elderly patients with atrial fibrillation among three oral anticoagulants of direct action only rivaroxaban therapy reduced the risk of ischemic stroke/systemic embolism by 32% and separately ischemic stroke by 31% compared with warfarin.

Key words: atrial fibrillation, oral anticoagulants, elderly patient, senile asthenia, fragility, rivaroxaban