

ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

О ЧЕМ ГОВОРЯТ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ROCKET AF

Длительное (неопределенно долгое) применение пероральных антикоагулянтов – наиболее действенный способ медикаментозного предупреждения кардиоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий (ФП). Этот подход превосходит по эффективности антиагреганты (как монотерапию ацетилсалициловой кислотой, так и ее сочетание с клопидогрелом). В этом сообщении будут представлены факты, определившие представления о месте одного из пероральных антикоагулянтов прямого действия – ривароксана – в профилактике кардиоэмболических осложнений у больных с неклапанной ФП. Речь идет о рандомизированном контролируемом исследовании ROCKET AF, результаты которого стали основанием для одобрения ривароксана к широкому применению при неклапанной ФП.

Ключевые слова: неклапанная фибрилляция предсердий, инсульт, исследование ROCKET AF, ривароксан.

I.S. YAVELOV, PhD in medicine, leading research associate of the clinical cardiology and molecular genetics department of the State Scientific and Research Center of Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia, Moscow
STROKE PREVENTION IN NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION. WHAT ROCKET AF STUDY RESULTS SAY

Long-term (indefinitely long) use of oral anticoagulants is the most efficient method of medical prevention of cardioembolic complications of atrial fibrillation (AF). This approach is superior to the effectiveness of antiplatelet agents (as monotherapy by acetylsalicylic acid and its combination with clopidogrel). This summary will present the facts that determined ideas about the place of one of the oral anticoagulants of direct action – rivaroxaban – in the prevention of cardioembolic complications in patients with non-valvular atrial fibrillation. We are talking about a randomized, controlled study ROCKET AF, the results of which became the basis for the approval of rivaroxaban for widespread use in non-valvular atrial fibrillation.

Keywords: non-valvular atrial fibrillation, stroke, ROCKET AF study, rivaroxaban.

В настоящее время очевидно, что использование пероральных антикоагулянтов оправданно у больных с факторами риска инсульта вне зависимости от клинического варианта фибрилляции предсердий (ФП) (пароксизмальная, постоянная или персистирующая) [1–8]. Кроме того, в ряде крупных контролируемых исследований доказано, что, наряду с антагонистами витамина К, у больных с неклапанной ФП могут использоваться пероральные антикоагулянты прямого действия, обладающие рядом клинических и практических преимуществ [1–3, 9–12].

В рандомизированном контролируемом исследовании ROCKET AF одобрен к широкому применению при неклапанной ФП ривароксан. Основные итоги этого исследования общеизвестны. Однако в последнее время появился ряд дополнительных анализов, выполненных на отдельных категориях больных, включенных в это крупное клиническое испытание. Эти сведения расширяют наши представления об эффектах, которых можно ожидать при использовании ривароксана в различных клинических ситуациях.

Вместе с тем к анализу подгрупп следует относиться с достаточной осторожностью, принимая во внимание приписанные ему ограничения. С одной стороны, подобные сведения необходимы, поскольку в клинических исследо-

ваниях в пределах ограничений, наложенных критериями включения и невключения, участвуют разнородные больные (разного пола, возраста, с различными сопутствующими заболеваниями, различным сопутствующим лечением и т.д.). Поэтому с практической точки зрения важно, на кого конкретно можно распространить результат, полученный в исследовании в целом. Получить эту информацию можно при анализе подгрупп. Отсутствие существенных различий с основным результатом клинического испытания указывает на возможность распространить его результаты на ту или иную категорию больных (по крайней мере, не дает оснований опасаться, что в изученной подгруппе эффекты лечения будут заметно отличаться от ожидаемых). С другой стороны, если результат, полученный при анализе подгрупп, существенно отличается от общего результата клинического испытания, эти данные следует рассматривать не более чем гипотезу. Так, больные в выделенных подгруппах, рандомизированные к приему, в частности, ривароксана или варфарина, могут иметь заметные различия по распространенности факторов риска, способных существенно повлиять на результат. Эта опасность наиболее высока, когда выделение подгрупп происходит ретроспективно и не было запланировано заранее. Кроме того, число больных в подгруппах всегда меньше, чем в исследовании в целом, что увеличи-

Таблица 1. Критерии включения, невключения и особенности контингента включенных больных в исследовании ROCKET AF

Критерии включения	Постоянная или приступообразная фибрилляция предсердий в сочетании с инсультом/ТИА или артериальной ТЭ в анамнезе, или как минимум двумя из следующих факторов риска – сердечная недостаточность или ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 лет или сахарный диабет. При этом доля больных без инсульта/ТИА или артериальной ТЭ в анамнезе, которые имели ≤ 2 факторов риска, в каждом регионе должна была превышать 10%.
Основные критерии невключения	• Обратимая причина фибрилляции предсердий • Гемодинамически значимый митральный стеноз • Протезы клапанов сердца • Тяжелый инвалидизирующий инсульт в ближайшие 3 месяца или любой инсульт в ближайшие 14 дней • ТИА в ближайшие 3 дня • Планируемая кардиоверсия • Активный эндокардит • Активное внутреннее кровотечение • Высокий риск кровотечений, в т. ч. – крупная операция или травма в предшествующие 30 дней – клинически значимое желудочно-кишечное кровотечение в ближайшие 6 месяцев – внутричерепное кровотечение в анамнезе – кровоизлияние в глаз или сустав без травмы в анамнезе – известное внутричерепное новообразование, артериовенозная мальформация или аневризма – неконтролируемая артериальная гипертензия – уровень тромбоцитов ≤ 90000 в мм^3, гемоглобина < 100 г/л • Клиренс креатинина < 30 мл/мин • Известное значимое заболевание печени • Планируемая крупная операция • Необходимость приема ацетилсалициловой кислоты в суточной дозе > 100 мг или ее сочетания с клопидогрелом • Использование сильных ингибиторов или индукторов изофермента цитохрома P450 3A4
Средний балл по шкале CHADS ₂	3,5
Возраст (медиана)	73 года
Женщин	40%
В анамнезе:	
гипертензия	90%
ХСН	62%
сахарный диабет	40%
ишемический инсульт или ТИА	52%
инфаркт миокарда	17% (n = 2 468)
Ацетилсалициловая кислота или клопидогрел:	
до начала исследования	36% (n = 5 205)
во время исследования	24,3% (n = 3 460) через 30 дней после рандомизации
Ацетилсалициловая кислота и клопидогрел:	
до начала исследования	0,5% (n = 72)
во время исследования	запрещено

вает влияние случайности и уменьшает надежность полученного результата с точки зрения статистики (в частности, статистически значимые различия, полученные в исследовании в целом, на уровне подгрупп часто превращаются в тенденции – недостоверный эффект той же направленности – просто из-за меньшего числа наблюдений). В целом к данным, полученным при анализе подгрупп, разумно относиться скорее как к впечатлению, чем как к твердо установленному факту. Тем не менее анализ подгрупп в рамках рандомизированного контролируемого исследования представляется более убедительным, чем многочисленные и зачастую несовпадающие анализы применения препаратов в повседневной врачебной практике, где еще больше неконтролируемых факторов и степеней неопределенности.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ROCKET AF

Клинические доказательства пользы применения ривароксабана при ФП, ставшие основой для его одобрения регулирующими инстанциями к применению по этому показанию на практике, были получены в крупном многоцентровом (1 178 лечебных учреждений в 45 странах) двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ROCKET AF, в которое рандомизировано 14 264 больных с наличием ФП в сочетании с сердечно-сосудистыми факторами риска [12]. Критерии включения были сформулированы таким образом, чтобы способствовать отбору больных с наиболее высоким риском инсульта. В итоге средний балл по шкале CHADS₂ составил 3,5; 87% больных имели 3 балла и выше, в 54% случаев в анамнезе отмечалось наличие инсульта, транзиторной ишемической атаки или системной (артериальной) тромбоэмболии (табл. 1). Среди критериев невключения – наличие гемодинамически значимого митрального стеноза или протеза клапанов сердца. Соответственно, очевидно, что ривароксабан был изучен при «неклапанной» ФП при наиболее «консерва-

тивной» трактовке данного определения, когда учитывается только гемодинамически значимый митральный стеноз. При этом различные другие варианты гемодинамически значимой патологии клапанов сердца имели 1 992 (14,1%) больных (митральная регургитация в 90% случаев, аортальная регургитация в 25%, аортальный стеноз в 11%, предшествующие вмешательства на клапанах сердца у 5% больных) [13, 14]. Нельзя было также включать больных с клиренсом креатинина <30 мл/мин и имеющих потребность в использовании сочетания ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. С практической точки зрения важно, что не все критерии не включения в данное клиническое испытание являются официальными противопоказаниями к применению ривароксабана у больных с ФП, однако сведения об эффектах препарата у этих категорий больных на сегодняшний день либо крайне ограничены, либо отсутствуют. Соответственно, ожидаемые результаты замены варфарина на ривароксабан у них не известны.

Ривароксабан использовали в дозе 20 мг 1 р/сут или 15 мг 1 р/сут у больных с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин. Медиана длительности наблюдения составила 1,96 года.

Основной целью исследования было продемонстрировать как минимум равную эффективность (эквивалентность) ривароксабана и варфарина в профилактике инсульта любой этиологии и системных (артериальных) тромбозов не в сосуды центральной нервной системы. Для этого в качестве основного способа оценки эффективности была запланирована оценка частоты указанных неблагоприятных исходов у больных, не имевших крупных отклонений от протокола клинического испытания и получивших как минимум одну дозу исследуемых препаратов, с учетом событий во время лечения и в пределах двух дней после его прекращения. Если эквивалентность ривароксабана и варфарина будет продемонстрирована, планировалось оценить возможное преимущество одного из подходов при помощи анализа частоты неблагоприятных исходов у больных, получивших как минимум одну дозу исследуемых препаратов, при учете событий во время лечения и в пределах двух дней после его прекращения и вне зависимости от строгости следования протоколу (анализ safety, on-treatment). Кроме этого, было проведено сопоставление эффективности согласно принципу «по намерению лечить», когда неблагоприятные события учитывались у всех рандомизированных больных вплоть до преждевременного прекращения приема исследуемых препаратов или официального окончания исследования (при этом в ближайшие 30 суток продолжали учитываться неблагоприятные исходы и в последнем случае большинство больных переводилось на «открытый» прием антагонистов витамина К, в основном варфарина) [15].

При анализе суммы случаев инсульта или артериальных тромбозов не в сосуды центральной нервной системы во время приема исследуемых препаратов в группе ривароксабана отмечено снижение риска указанных событий, достаточное для того, чтобы констатировать

превосходство ривароксабана над варфарином (табл. 2). Однако при анализе «по намерению лечить» достоверных различий между группами не было, и имелись основания говорить не более чем об их эквивалентности. Причина такого несоответствия может заключаться в некоторых особенностях проведения данного клинического испытания, которые, как представляется, стали причиной того, что преимущество ривароксабана перед варфарином по эффективности оказалось завуалированным. Так, согласно протоколу исследования ROCKET AF после окончания двойной слепой фазы клинического изучения больных следовало перевести на «открытый» прием антагонистов витамина К с целевым МНО 2–3. Соответственно, если в период двойного слепого изучения больной получал варфарин, он продолжил прием этого лекарственного средства в фактически уже подобранной дозе (уже на 3-и сутки более 60% подобных больных имели значения МНО 2–3). После прекращения приема ривароксабана подбор дозы антагонистов витамина К был начат заново, и доля больных со значениями МНО как минимум 2 на 15-е сутки составляла менее 40%, а к 30-м суткам – только 48,8% [15]. Кроме того, известно, что до проявления полного антитромботического эффекта антагонистов витамина К в любом случае проходит как минимум 5 суток от начала подбора дозы, а для реализации их клинических преимуществ и снижения частоты кровотечений может потребоваться 1–3 месяца [7]. Все это свидетельствует о том, что во многих случаях больные из группы ривароксабана после окончания двойной слепой фазы исследования ROCKET AF на достаточно продолжительное время оставались фактически без адекватной защиты антикоагулянтами, поскольку период полувыведения у ривароксабана составляет около 12 часов.

В итоге в ближайший месяц после окончания двойной слепой фазы исследования частота тромботических осложнений в группе ривароксабана оказалась существенно выше, чем в группе варфарина (22 против 6; $p = 0,004$). Очевидно, выявленная закономерность иллюстрирует опасность прекращения надлежащего применения антикоагулянтов у больных с неклапанной ФП и высоким риском инсульта даже на сравнительно короткое время. Представляется, что подобная тактика ведения больных при окончании исследования фактически нивелировала клиническое преимущество ривароксабана перед варфарином, достигнутое в период приема изучаемых препаратов. При исключении этого периода из анализа преимущество ривароксабана перед варфарином было продемонстрировано и при анализе «по намерению лечить». Кроме того, в пользу преимущества ривароксабана перед варфарином по эффективности свидетельствует более низкая частота артериальных тромбозов не в сосуды центральной нервной системы (0,04% против 0,19% в год соответственно; $p = 0,003$). Однако, поскольку общепринятым подходом к интерпретации основного результата клинического исследования является анализ «по намерению лечить» с учетом конечных точек за весь период наблюдения, в настоящее время основным итогом исследования ROCKET AF считают констатацию эквивалентно-

Таблица 2. Основные результаты исследования ROCKET-AF [12]

Событий за 1 год	Варфарин	Ривароксабан	ОР	p
Эффективность				
<u>Инсульт или артериальная ТЭ не в сосуды ЦНС: intention-to-treat = у всех включенных больных, наблюдение до окончания исследования</u>	2,4%	2,1%	-12%	<0,001 для эквивалентности, 0,12 для преимущества
<u>Инсульт или артериальная ТЭ не в сосуды ЦНС: анализ per-protocol, on-treatment = у получивших как минимум 1 дозу, наблюдение во время лечения и 2 дня после его прекращения, без крупных отклонений от протокола</u>	2,2%	1,7%	-21%	<0,001 для эквивалентности
<u>Инсульт или артериальная ТЭ не в сосуды ЦНС: анализ safety, on-treatment = у получивших как минимум 1 дозу, наблюдение во время лечения и 2 дня после его прекращения</u>	2,2%	1,7%	-21%	0,01 для преимущества
Инсульт:				
• любой	1,96%	1,65%	- 15%	0,09
• геморрагический	0,44%	0,26%	- 41%	0,02
• ишемический	1,42%	1,34%	- 6%	0,58
• неуточненный	0,10%	0,06%	- 35%	0,37
• смертельный	0,59%	0,42%	- 41%	0,07
• инвалидизирующий	0,50%	0,39%	- 23%	0,19
• неинвалидизирующий	0,77%	0,79%	+ 3%	0,86
Артериальная тромбоэмболия не в сосуды центральной нервной системы*	0,19%	0,04%	- 77%	0,003
Смертность*:				
• общая	2,21%	1,87%	0,85	0,07
• сосудистая	1,71%	1,53%	0,89	0,29
Инфаркт миокарда*	1,12%	0,91%	0,81	0,12
Нестабильная стенокардия*	0,51%	0,37%	0,73	>0,05
Безопасность*				
Крупные и клинически значимые некрупные кровотечения	14,5%	14,9%	1,03	0,44
Любые крупные	2,4%	2,1%	1,04	0,58
• со снижением гемоглобина >2 г/дл	14,5%	14,9%	+ 22%	0,02
• требующие переливания крови	2,3%	2,8%	+ 25%	0,04
• крупные желудочно-кишечные	2,2%	3,2%	+ 46%	<0,001
• в критические анатомические области (внутричерепные, спинальные, внутриглазные, в перикард, в суставы, в мышцы со вдавлением, ретроперитонеальные)	1,9%	1,3%	- 31%	0,007
• смертельные	0,8%	0,4%	- 50%	0,003
Внутричерепные	1,2%	0,8%	- 33%	0,02
Некрупные клинически значимые	16,2%	16,7%	1,04	0,35

Примечание. ТЭ – тромбоэмболия, ЦНС – центральная нервная система.

* Анализ safety, on-treatment.

сти ривароксабана и варфарина в профилактике суммы случаев инсульта и артериальных тромбоэмболий при неклапанной ФП [2, 3, 9].

Чтобы избежать неблагоприятных последствий при переходе с ривароксабана на антагонисты витамина К, для поддержания достаточного уровня антикоагуляции в период смены антитромботического лечения в настоящее время рекомендуют начинать подбор дозы антагониста витамина К на фоне продолжающегося приема ривароксабана [9]. Прекратить прием ривароксабана можно не ранее достижения желаемого антитромботического эффекта антагонистов витамина К – как минимум через 5 суток после приема первой дозы, и не ранее чем через два последовательных дня МНО будет находиться хотя бы на нижней границе целевого диапазона (не ниже 2). Поскольку на фоне приема ривароксабана возможно увеличение МНО, этот показатель рекомендуют измерять перед приемом очередной дозы ривароксабана, проконтролировать через 24 часа после отмены ривароксабана и в первый месяц определять более часто, пока МНО не стабилизируется (например, будет находиться в диапазоне 2–3 при трех последовательных определении).

В целом совокупная частота крупных и клинически значимых некрупных кровотечений у получавших ривароксабан и варфарин существенно не различалась (табл. 2). Однако при более детальном анализе структуры геморрагических осложнений оказалось, что в группе ривароксабана реже отмечались смертельные кровотечения и кровотечения в критический орган (включая внутричерепные) и чаще – крупные желудочно-кишечные кровотечения. Иначе говоря, при использовании ривароксабана ожидается более редкое возникновение кровотечений с фатальными или малообратимыми клиническими последствиями и более частое – не столь угрожающих и потенциально обратимых геморрагических осложнений.

При более детальном анализе частоты желудочно-кишечных крово-

течений (оценка независимым мультидисциплинарным комитетом экспертов, не осведомленных о проводимом лечении, учет событий за период лечения и в первые два дня после приема последней дозы сопоставлявшихся препаратов) в группе ривароксабана был достоверно выше относительный риск возникновения крупных и клинически значимых некропных кровотечений (на 42%) [16]. При этом источником 48% из них являлись верхние отделы желудочно-кишечного тракта, 23% – нижние и 29% – прямая кишка. Смертельные кровотечения возникали крайне редко (1 случай в группе ривароксабана и 5 в группе варфарина). Факторами, наиболее тесно связанными с опасностью возникновения желудочно-кишечного кровотечения, оказались исходная анемия, желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе и длительное использование ацетилсалициловой кислоты.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ПОДГРУПП В ИССЛЕДОВАНИИ ROCKET AF

При анализе «по намерению лечить» не было существенных различий между ривароксабаном и варфарином по влиянию на сумму случаев инсульта и артериальных тромбозов не в сосуды центральной нервной системы при персистирующей и пароксизмальной ФП у мужчин и женщин; больных моложе 75 лет и более пожилого возраста; у лиц разной расовой принадлежности; больных с массой тела до 70 и более 90 кг, с клиренсом креатинина ниже 50 и выше 80 мл/мин, с различными значениями шкалы CHADS₂ (начиная с минимального, которое составляло 2), с хронической сердечной недостаточностью и без нее, с артериальной гипертензией и без нее, с сахарным диабетом и без него, при наличии ИМ в анамнезе и без него, а также при применении и неприменении ацетилсалициловой кислоты, антагонистов витамина К или ингибиторов протонного насоса до включения в исследование [12]. Аналогичный результат был получен при анализе safety, on-treatment, при том что здесь речь шла о преимуществе ривароксабана перед варфарином по эффективности. Сопутствующий прием ацетилсалициловой кислоты не влиял на результат сопоставления ривароксабана и варфарина по эффективности и безопасности [17]. Не было различий в сравнительной эффективности ривароксабана и варфарина и при различном времени нахождения МНО в границах целевого диапазона (до 50,6%, 50,7–58,5%, 58,6–65,7% и 65,7–100%).

Кроме того, есть результаты более детального анализа эффектов ривароксабана у отдельных категорий больных, которые наиболее часто встречаются в повседневной врачебной практике и/или характеризуются наиболее неблагоприятным прогнозом, включая высокую частоту возникновения осложнений.

Больные с патологией клапанов сердца. При ретроспективной оценке результатов анализ «по намерению лечить» выявил сопоставимую эффективность ривароксабана и варфарина при учете суммы случаев инсульта и системных тромбозов не в сосуды центральной

нервной системы у больных с гемодинамически значимой патологией клапанов сердца (кроме митрального стеноза, который являлся противопоказанием для включения в исследование) и без нее [14]. При этом у больных без гемодинамически значимой патологии клапанов риск крупных кровотечений во время лечения был сопоставим с варфарином при более низком риске внутричерепных кровотечений, в то время как при наличии патологии клапанов частота крупных кровотечений оказалась выше, а внутричерепных – не меньше, чем на варфарине. Причины этих различий пока не ясны, при том что само их существование нуждается в подтверждении. Соответственно, на сегодняшний день представляется, что наличие некоторых видов патологии клапанов сердца не является препятствием к применению ривароксабана, который и в этой клинической ситуации по крайней мере не уступает варфарину по эффективности.

Больные с инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе. При первоначальном анализе результатов исследования ROCKET AF отмечено преимущество ривароксабана перед варфарином по эффективности у больных высокого риска без инсульта/транзиторной ишемической атаки/артериальной тромбозов не в сосуды центральной нервной системы в анамнезе и фактически равная с варфарином эффективность во вторичной профилактике этих осложнений (р для неслучайности различий 0,072 при анализе «по намерению лечить» и 0,039 при анализе «safety, on-treatment») [12]. В дальнейшем при более детальном анализе с учетом различий по другим факторам риска, способным оказать влияние на прогноз, существенных различий в эффективности и безопасности ривароксабана и варфарина у больных с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе и первичной профилактике этих осложнений не найдено (р для неслучайности различий по влиянию на сумму случаев инсульта и тромбозов не в сосуды центральной нервной системы составило 0,23 при анализе «по намерению лечить» и не было статистически значимым при анализе «safety, on-treatment») [18]. Однако и здесь в первичной профилактике отмечалась тенденция к большей эффективности ривароксабана в сравнении с варфарином, в то время как во вторичной они оказались фактически равны. В целом, если указанные различия в сравнительной эффективности ривароксабана и варфарина в первичной и вторичной профилактике кардиоэмболических осложнений при неклапанной ФП действительно существуют (а не появились из-за влияния случайности или неучтенных исходных различий между больными), это не противоречит суждению о как минимум равной эффективности двух изученных лекарственных средств. Кроме того, во вторичной профилактике инсульта сохраняются преимущества ривароксабана по безопасности, включая более низкий риск смертельных и внутричерепных кровотечений.

Больные с нарушенной функцией почек. В исследовании ROCKET AF больные с клиренсом креатинина 30–59 мл/мин вне зависимости от проводимого лечения имели более высокую частоту ишемических осложнений и кро-

вотечений, чем при более высоком клиренсе креатинина [19]. При этом результаты сопоставления эффективности и безопасности ривароксабана и варфарина у больных с нарушенной и относительно сохранной функцией почек оказались аналогичными и полностью воспроизводили результаты исследования в целом (включая меньшую частоту кровотечений в критический орган и смертельных кровотечений). Сопоставимая с варфарином частота инсультов, крупных и клинически значимых некрупных кровотечений с тенденцией к меньшей частоте геморрагических инсультов и внутричерепных кровотечений отмечалась и при учете дополнительных градаций клиренса креатинина – от 30 до <50 мл/мин, от 50 до <80 мл/мин и ≥80 мл/мин [20]. При учете функции почек как непрерывной величины не было зависимости эффекта вмешательства от клиренса креатинина как для суммы случаев инсульта и системной тромбоэмболии не в сосуды центральной нервной системы, так и для суммы случаев крупных и клинически значимых некрупных кровотечений. Соответственно, очевидно, что уменьшение дозы ривароксабана у больных с выраженной почечной недостаточностью способствовало поддержанию безопасности лечения без потери его эффективности.

Со временем у части больных с ФП происходит ухудшение функции почек. Среди больных, у которых был известен результат как минимум одного повторного определения клиренса креатинина, его увеличение более 20% от исходного отмечено у 3 320 из 9 292 (26,3%) [21]. Различий по частоте столь выраженного ухудшения функции почек между группами ривароксабана и варфарина не было, хотя в среднем степень снижения клиренса креатинина на ривароксабана оказалась немного меньше, чем на варфарине ($-3,5 \pm 15,1$ мл/мин против $-4,3 \pm 14,6$ мл/мин; $p < 0,001$). У больных с увеличением клиренса креатинина более 20% от исходного ривароксабан оказался эффективнее варфарина (обеспечивал более низкую сумму случаев инсульта и системной тромбоэмболии не в сосуды центральной нервной системы), в то время как при отсутствии указанного ухудшения заметных различий между группами ривароксабана и варфарина не было. При дальнейшем анализе продемонстрировано, что при увеличении степени ухудшения функции почек частота инсульта или системных тромбоэмболий нарастала в группе варфарина и не менялась в группе ривароксабана. По сумме случаев крупных и клинически значимых некрупных кровотечений достоверных различий между ривароксабаном и варфарином у больных с ухудшением функции почек и без него не было. Таким образом, применение ривароксабана не сопряжено с какими-либо дополнительными нежелательными эффектами не только при исходно нарушенной функции почек, но и при ее ухудшении в процессе лечения.

Больные с периферическим атеросклерозом. В исследовании ROCKET AF 839 (5,9%) больных имели признаки периферического атеросклероза (перемежающаяся хромота, ампутация нижней конечности из-за недостаточного артериального кровоснабжения, реконструктивные или шунтирующие операции на артериях нижних конеч-

ностей, чрескожные вмешательства на артериях нижних конечностей, ранее документированная аневризма брюшного отдела аорты [22]. Сравнительная эффективность ривароксабана и варфарина в предупреждении суммы случаев инсульта и системных тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы у больных с периферическим атеросклерозом и без него существенно не отличалась. При этом риск возникновения совокупности крупных и клинически значимых некрупных кровотечений у больных с периферическим атеросклерозом в группе ривароксабана оказался выше, чем на варфарине, в то время как у больных без периферического атеросклероза сопоставим с варфарином (1,40 и 1,03; p для взаимодействия 0,037). Смертельных кровотечений у больных с периферическим атеросклерозом, получавших ривароксабан, не было. Причина этой находки, сделанной при ретроспективном анализе подгрупп, осталась неясна, и для подтверждения этого феномена необходимо дальнейшее изучение.

Больные с инфарктом миокарда в анамнезе. Поскольку потребность в использовании сочетания ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела являлась критерием невключения в исследование ROCKET AF, очевидно, что речь не идет о больных, недавно перенесших острый коронарный синдром и/или имплантацию стента. В целом у больных с ИМ в анамнезе статистически значимых различий по частоте ИМ и случаев возникновения нестабильной стенокардии между группами ривароксабана и варфарина не было [12]. В дальнейшем был проведен более детальный анализ суммы случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ и нестабильной стенокардии у больных с ИМ в анамнезе и без него [17]. В целом относительный риск совокупности указанных событий на ривароксабана оказался ниже на 14% ($p = 0,05$) и существенных различий по их частоте при применении ривароксабана и варфарина у больных с ИМ в анамнезе и без него не отмечено. Тем не менее, представляется, тенденция к преимуществу ривароксабана реализовалась в основном за счет больных без ИМ в анамнезе, в то время как при перенесенном ранее ИМ можно говорить только о примерно равной эффективности ривароксабана и варфарина.

Результаты сопоставления безопасности ривароксабана и варфарина у больных с ИМ в анамнезе и без него воспроизводят результаты исследования в целом, за исключением более высокого риска клинически значимых некрупных кровотечений на ривароксабана у больных с ИМ в анамнезе.

Часть больных в исследовании ROCKET AF принимала ацетилсалициловую кислоту (табл. 1). Однако, поскольку она использовалась примерно с равной частотой у получавших ривароксабан и варфарин, данная особенность не противоречит суждению о сопоставимом влиянии ривароксабана и варфарина на риск тромботических осложнений коронарного атеросклероза. Соответственно, у стабильных больных нет необходимости в одновременном использовании ацетилсалициловой кислоты, способной повысить частоту кровотечений.

Больные с лекарственной полипрагмазией. В исследовании ROCKET AF 0–4 исходно, помимо антикоагулянтов, до 4 лекарственных средств получали 36% больных, от 5 до 9 – 51%, 10 и более – 15% [23]. В целом увеличение числа принимаемых препаратов, особенно до 10 и более, было сопряжено с более высоким риском кровотечений и смерти, однако результаты сравнения ривароксабана и варфарина по первичным конечным точкам, характеризующим эффективность и безопасность, не зависели от числа лекарственных средств, применявшихся в начале лечения. У исходно принимавших до 4 дополнительных лекарственных средств частота крупных кровотечений оказалась достоверно ниже на ривароксабана. Одновременный прием как минимум одного ингибитора изофермента цитохрома P450 3A4 и гликопротеина P не сказывался на результатах сравнения ривароксабана и варфарина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день ривароксабан представляется приемлемой заменой варфарину у больных с фибрилляцией предсердий без гемодинамически значимого

митрального стеноза и протезов клапанов сердца, когда клиренс креатинина не ниже 30 мл/мин и нет других противопоказаний. По сравнению с варфарином при как минимум равной (а по некоторым свидетельствам – большей) эффективности в предупреждении кардиоэмболических осложнений ривароксабан характеризуется меньшей частотой внутричерепных и других кровотечений с необратимыми клиническими последствиями. Приемлемая эффективность и безопасность ривароксабана продемонстрирована при анализе многочисленных подгрупп, в том числе у пожилых, при вторичной профилактике инсульта, нарушенной функции почек, наличии инфаркта миокарда в анамнезе, при лекарственной полипрагмазии. Определенным ограничением к использованию ривароксабана может стать увеличение риска крупных желудочно-кишечных кровотечений, однако в типичном случае польза заметно преобладает. Среди его особенностей, важных с практической точки зрения, – прием один раз в сутки, положительный опыт применения при коронарной болезни сердца, а также отсутствие влияния на частоту диспепсических расстройств и существенного взаимодействия с амиодароном, верапамилом и дилтиаземом.



ЛИТЕРАТУРА

1. You JJ, Singer DE, Howard PA et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(Suppl): e531S–e575S.
2. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016, 37: 2893–2962.
3. 2014 AHA/ACC/HRS Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *JACC*, 2014, 64: 2246–2280.
4. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic Therapy To Prevent Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Ann Intern Med*, 1999, 131: 492–501.
5. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*, 2007, 146: 857–867.
6. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al, for the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 364: 806–817.
7. The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006, 367: 1903–1912.
8. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J et al, for the ACTIVE W Investigators. 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.
9. Heidbuche H, Verhamme P, Alings M et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2013, 15: 625–651.
10. 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.
11. 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: 1139–1151.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al, for the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883–891.
13. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD et al, for the ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Characteristics and Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation and Significant Valvular Lesions: Experience from the ROCKET AF Trial. *JACC*, 2013, 61(supplement): E339.
14. Breithardt G, Berkowitz SD, Baumgartner H et al, for the ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation and Significant Valvular Lesions: Comparison of the Effects of Rivaroxaban and Warfarin in the ROCKET AF Trial. *JACC*, 2013, 61(supplement): E339.
15. Patel MR, Hellkamp AS, Lokhnygina Y et al. Outcomes of Discontinuing Rivaroxaban Compared With Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. Analysis From the ROCKET AF Trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *JACC*, 2013, 61: 651–658.
16. Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin. *ROCKET AF Trial*. *JACC*, 2015, 66: 2271–2281.
17. Mahaffey KW, Stevens SR, White HD et al, for the ROCKET AF Investigators. Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*, 2014, 35: 233–241.
18. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR et al, for the ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol*, 2012, 11: 315–322.
19. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*, 2011, 32: 2387–2394.
20. Lindner SM, Fordyce CB, Hellkamp AS et al, on behalf of the ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Treatment Consistency Across Levels of Baseline Renal Function With Rivaroxaban or Warfarin. A ROCKET AF (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) Analysis. *Circulation*, 2017, 135: 1001–1003.
21. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y on behalf of the ROCKET AF Steering Committee and Investigators. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin. Insights From ROCKET AF. *Circulation*, 2016, 134: 37–47.
22. Jones WS, Hellkamp AS, Halperin J et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin in patients with peripheral artery disease and non-valvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Eur Heart J*, 2014, 35: 242–249.
23. Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB et al. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*, 2016, 133: 352–360.