

DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-68-74>

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ. ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РИВАРОКСАБАНА

А.Д. Эрлих

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы»: 111020, г. Москва, Госпитальная площадь, 2

Информация об авторе:

Эрлих Алексей Дмитриевич – д.м.н., заведующий отделением кардиореанимации государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7 (495) 011-02-39; e-mail: alexey.erlikh@gmail.com

Резюме

Изложенный материал суммирует основные клинические и теоретические данные об особенностях течения фибрилляции предсердий (ФП) в сочетании с сахарным диабетом (СД). Такое сочетание хотя и ассоциировано с меньшим, чем у пациентов без СД, возрастом, но оказывается связанным с большим риском инсульта и системной эмболии и других неблагоприятных осложнений. В материале приводятся данные субанализа рандомизированного исследования ROCKET-AF об особенностях использования орального антикоагулянта – прямого ингибитора Ха-фактора ривароксабана у пациентов с неклапанной ФП в сочетании с СД. Показатели сравнительной эффективности и безопасности ривароксабана у пациентов с СД оказались сравнимы с таковыми у пациентов без диабета. Ривароксан у пациентов с СД оказался связан с меньшей частотой случаев сосудистой смерти по сравнению с варфарином. Результаты рандомизированного исследования во многом подтверждаются в нескольких наблюдательных исследованиях, отражающих реальную клиническую практику. Таким образом, можно утверждать, что ривароксан не только является самым часто используемым в российской практике прямым пероральным антикоагулянтом, но и может быть широко использован у пациентов с неклапанной ФП и диабетом для предотвращения инсультов и системных эмболий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, сахарный диабет, антикоагулянт, ривароксан

Для цитирования: Эрлих А.Д. Фибрилляция предсердий в сочетании с сахарным диабетом. Возможности использования ривароксабана. *Атеротромбоз*. 2018; 2: 68-74. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-68-74>

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ATRIAL FIBRILLATION COMBINED WITH DIABETES MELLITUS. POSSIBILITIES OF USING RIVAROXABAN

Alexey D. Ehrlich

The Moscow City Clinical Hospital No.29 named after N.E. Bauman of the Moscow City Health Department: 111020, Moscow, Hospital Square, 2

Author's information:

Ehrlich Alexey Dmitrievich – Dr. of Sci. (Med.), head of the intensive cardiac care unit of the Moscow City Clinical Hospital No.29 named after N.E. Bauman of the Moscow City Health Department; tel: +7 (495) 011-02-39; e-mail: alexey.erlikh@gmail.com

Abstract

The presented material summarizes the main clinical and theoretical data on the peculiarities of atrial fibrillation (AF) flow in combination with diabetes mellitus (DM). This combination, although associated with a lower age than in patients without diabetes, is associated with a higher risk of stroke and systemic embolism and other adverse complications. The material presents the data of the ROCKET-AF randomized trial subanalysis on the peculiarities of the use of oral anticoagulant - a direct inhibitor of Xa-factor rivaroxaban in patients with non-valve AF in combination with DM. Comparative efficacy and safety of Rivaroxaban in patients with diabetes were comparable to those in patients without diabetes. Rivaroxaban in patients with diabetes was associated with lower vascular death rates than warfarin. The results of the randomized trial are largely confirmed in several observational studies that reflect actual clinical practice. Thus, it can be affirmed that Rivaroxaban is not only the most commonly used direct oral anticoagulant in Russian practice, but can also be widely used in patients with non-valve AF and diabetes to prevent strokes and systemic embolisms.

Keywords: atrial fibrillation, diabetes mellitus, anticoagulant, rivaroxaban

For citing: Ehrlich A.D. Atrial fibrillation combined with diabetes mellitus. Possibilities of using Rivaroxaban. *Atherothrombosis*. 2018; 2: 68-74. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-68-74>

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Фибрилляция предсердий (ФП) и сахарный диабет (СД) являются широко распространенными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Так, например, согласно глобальному докладу ВОЗ по диабету, в 2014 г. он встречался у 8,5% людей старше 18 лет [1]. ФП регистрируется примерно у 1% населения в мире, и частота ее прогрессивно увеличивается [2]. При этом не удивительно, что сочетание СД и ФП также довольно распространено. По регистровым данным, примерно у 40% пациентов с клапанной ФП есть СД [3]. Один из метаанализов показал статистически значимое повышение риска вновь возникшей ФП примерно на 40% у пациентов с СД 2 типа по сравнению с пациентами без диабета (относительный риск [ОР] 1,39; 95%-ный доверительный интервал [95 ДИ] 1,10–1,75) [4].

Такое состояние дел определяет необходимость для каждого врача, независимо от специальности и места работы, представлять возможные опасности, связанные с наличием СД у пациента с ФП, и знать основные принципы ведения таких коморбидных пациентов.

Говоря о механизмах, связывающих одновременное наличие СД и ФП, необходимо обязательно упомянуть т.н. структурное ремоделирование миокарда предсердий. Так, исследование Т. Като и соавт. показало, что развивающийся при СД интерстициальный фиброз, приводящий к нарушениям межпредсердной проводимости, является важнейшим субстратом для появления ФП у этих пациентов [5]. Другим важным механизмом появления ФП может быть развитие оксидативного стресса в тканях и органах вследствие гипергликемии и накопления конечных продуктов гликирования. Можно также утверждать, что и другие аспекты, связанные с наличием диабета, способствуют развитию

предпосылок для появления и сохранения ФП. Это и развитие эндотелиальной дисфункции, и более активная выработка провоспалительных медиаторов, и повышение активности компонентов ренин-ангиотензиновой системы. Все эти изменения в той или иной степени способствуют структурному, электрическому и электромеханическому ремоделированию миокарда предсердий, что в итоге становится базисом для ФП [6].

Непосредственно дисбаланс уровня глюкозы в крови при СД способствует не только развитию ФП, но и более осложненному течению аритмии. Известно, что более высокое значение гликированного гемоглобина (Hb A1c) при СД связано с более высоким риском развития рецидива ФП после проведения процедуры абляции [7].

Диабет ассоциирован не только с развитием ФП, но и с худшими исходами у пациентов с ФП. Так, например, в большом наблюдательном исследовании I. Klem и соавт. было показано, что 10-летний риск смерти, или инсульта, или другой тромбоэмболии при ФП у пациентов с диабетом был значимо выше, чем у пациентов без диабета (7% за год vs. 4% за год; $p < 0,0001$) [8]. Другое крупное исследование продемонстрировало, что у пациентов с ФП и диабетом частота различных сердечно-сосудистых неблагоприятных исходов была значительно выше, чем у пациентов с ФП без СД. Так, наличие СД и при ФП ассоциировалось с увеличением риска инсульта и развития сердечной недостаточности почти на 70%, риска сердечно-сосудистой смерти на 77% и риска смерти от любых причин на 61% [9].

Важнейшим аспектом, связанным с плохим прогнозом у пациентов с СД (независимо от наличия у них ФП), является прогрессирующее снижение функции почек при долго

существующем диабете. Связанное с микро- и макроvasкулярной дисфункцией при СД ухудшение функции почек является независимым предиктором более ранних и более частых тяжелых, в том числе смертельных, осложнений. Так, крупный регистр Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) ($n = 15\,046$, ≥ 20 лет) показал прямую связь заболевания почек при СД с 10-летними смертельными исходами. Так, у пациентов без СД и почечной дисфункции показатель 10-летней сердечно-сосудистой смерти составил 3,4%, у пациентов с СД, но без почечной дисфункции – 6,7%, а у пациентов и с СД, и с почечной дисфункцией – 19,6% [10]. С другой стороны, даже безотносительно наличия или отсутствия СД почечная дисфункция является фактором, значительно ухудшающим прогноз у пациентов с ФП именно за счет осложнений, типично связанных с ФП, – тромбоэмболий. В крупном датском наблюдательном исследовании у пациентов с ФП ($n = 132\,372$) было показано, что у пациентов с даже нетерминальной хронической болезнью почек (ХБП) по сравнению с пациентами с ФП без ХБП частота инсультов или тромбоэмболий была значимо выше (6,44% vs. 3,61%; ОР 1,49; 95% ДИ 1,38–1,59; $p < 0,001$). Более того, наличие нетерминальной ХБП у этой когорты пациентов было ассоциировано с достоверно большим, чем у пациентов без ХБП, риском кровотечений (ОР 2,24; 95% ДИ 2,10–2,38; $p < 0,001$) [11]. Диабет также был одним из независимых предикторов развития кровотечений (ОР 1,47; 95% ДИ 1,10–1,97) по результатам анализа исследований SPORTIF III и IV [12].

Для практического врача, которому порой некогда задумываться о природе тех или иных клинико-прогностических ассоциаций, связь наличия СД у пациента с ФП с более серьезным прогнозом также совершенно очевидна. Об этом свидетельствует то, что диабет, являясь независимым фактором риска развития инсульта или иных тромбоэмболических осложнений,

участвует в формировании прогностической шкалы CHA2DS2-VASc (в виде литеры «D»). Использование этой шкалы у пациентов с неклапанной ФП обязательно для выбора показаний к началу антикоагулянтной терапии, и согласно современным клиническим руководствам наличие хотя бы одного балла по CHADS2-VASc требует лечения антикоагулянтами [13].

Выбор оптимального антикоагулянта для того или иного пациента – одна из наиболее трудных задач практикующего врача. К имеющимся в нашем арсенале препаратам, которые доказали свою эффективность при неклапанной ФП, относятся антагонист витамина К (варфарин), прямой ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы Ха-фактора ривароксабан, апиксабан. Препарат эдоксабан также имеет доказательную базу, но пока не зарегистрирован в России.

Данные о частоте использования различных прямых оральных антикоагулянтов (будем, как это многим привычно, называть их «новыми» – НОАК) в реальной клинической практике довольно ограничены. Однако имеющаяся информация (база данных IQVIA MIDAS, данные продаж за Q1 2018 г.) указывает, что наиболее часто среди других НОАК врачами используется ривароксабан. Наши собственные данные, полученные в ходе анализа частоты использования различных оральных антикоагулянтов (ОАК) у пациентов с ФП в Москве, также говорят о том, что большинство пациентов из всех, получающих ОАК, принимают ривароксабан – 41% (данные пока не опубликованы).

Более масштабный регистр, основанный на анализе базы данных медицинских записей США за 2013 г., включал 5 223 пациентов с неклапанной ФП, кому был назначен НОАК, – в 66% случаев это был ривароксабан [14]. Важно отметить, что в этом исследовании пациенты, которым был назначен ривароксабан, продемонстрировали лучшую приверженность к лечению антикоагулянтом.

Вообще, говоря об использовании антикоагулянта при сочетании ФП с СД, невозможно проводить прямые сравнения между собой эффективности и/или безопасности различных НОАК. Исследований с возможностью такого сравнения не было. Сравнивать между собой различные НОАК, опираясь на данные наблюдательных нерандомизированных исследований, также не вполне корректно, т.к. они имеют целый ряд ограничений и большинство различий в них обусловлены не столько свойствами самих антикоагулянтов, сколько различиями в характеристиках включенных пациентов. В рамках данной статьи речь пойдет о важнейших аспектах и особенностях использования у пациентов с ФП и СД препарата ривароксабан.

Эффективность и безопасность ривароксабана у пациентов с неклапанной ФП была изучена в двойном слепом рандомизированном исследовании ROCKET-AF [15], в котором у более чем 14 000 пациентов ривароксабан сравнивался с варфарином. Частота развития первичной «конечной точки» (инсульт + системная эмболия) в группе ривароксабана была на 21% меньше по сравнению с группой варфарина (ОР 0,79; 95 ДИ 0,66–0,96) при анализе популяции пациентов, получавших лечение по протоколу (per-protocol). Частота развития больших и небольших клинически значимых кровотечений значимо не различалась между двумя группами лечения (14,9% vs. 14,5%; ОР 1,03; 95 ДИ 0,96–1,11), но прием ривароксабана по сравнению с варфарином был ассоциирован с достоверно меньшей частотой внутричерепных кровотечений (0,5% vs. 0,7%; $p = 0,02$) и фатальных кровотечений (0,2% vs. 0,5%; $p = 0,003$).

Важной особенностью исследования ROCKET-AF было то, что в него было включено достаточно много пациентов с СД – 40%. И этот показатель, с одной стороны, во многом отражает реальное положение дел, а с другой стороны, значительно превышает число пациентов с СД, которые были

включены в рандомизированные исследования с другими НОАК.

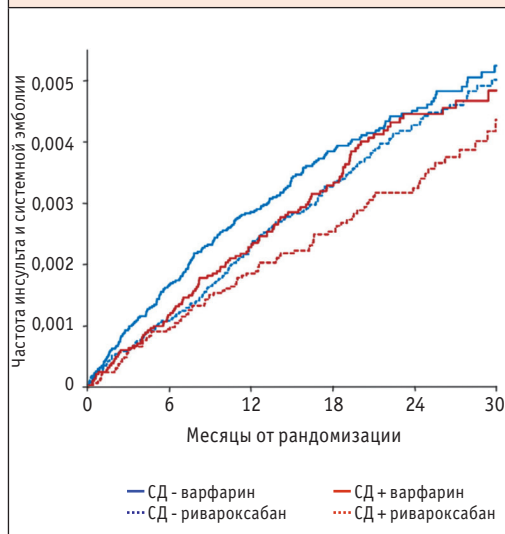
Таким образом, эффективность ривароксабана в сравнении с варфарином у пациентов с неклапанной ФП была изучена в исследовании ROCKET-AF у 5 695 пациентов с СД [16]. Характеризуя пациентов с СД и пациентов без СД, авторы отмечают, что пациенты с СД были значимо моложе и реже перенесли инсульт в прошлом, однако у них чаще отмечался избыток массы тела, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, чаще была персистирующая форма ФП. У пациентов с СД чаще отмечались высокие значения шкалы CHADS2 (среднее значение CHADS2 в группе пациентов с ФП и СД – 3,7 балла; в группе ФП без СД – 3,3 балла). Интересно отметить, что полную дозу ривароксабана (20 мг 1 р/сут) получали 84% пациентов с СД и 76% пациентов без СД, тогда как сниженную дозу (15 мг 1 р/сут) – 16 и 24% пациентов соответственно.

Результаты анализа показывают, что неблагоприятные сердечно-сосудистые события у пациентов с СД развивались значимо чаще, чем у пациентов без СД: частота сосудистой смерти была 3,24 и 2,63% ($p < 0,001$) соответственно, а частота инфаркта миокарда – 1,35% vs. 0,75% ($p < 0,001$) соответственно.

Результаты сравнения ривароксабана и варфарина в отношении предотвращения развития событий, относящихся к первичной «конечной точке», у пациентов с СД в целом показали схожую эффективность обеих стратегий лечения. Частота инсульта и системной эмболии составила 1,74% для ривароксабана и 2,14% для варфарина (ОР 0,82; 95 ДИ 0,63–1,08). Среди пациентов без СД относительное различие между ривароксабаном и варфарином было менее выраженным и составило не 18%, как при СД, а только 8% (ОР 0,92; 95 ДИ 0,75–1,13) (*рис.*).

Важно отметить, что при анализе некоторых вторичных «конечных точек» эффективности у пациентов с СД было продемонстрировано

РИСУНОК. Частота развития инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной ФП с СД и без СД на фоне приема ривароксабана и варфарина в клиническом исследовании ROCKET-AF [15]
FIGURE. The incidence of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular AF with /without DM against the background of rivaroxaban and warfarin therapy in a clinical ROCKET-AF study [15]



превосходство ривароксабана над варфарином. Так, частота суммы таких событий, как инсульт, системная эмболия, инфаркт миокарда и сосудистая смерть, была статистически значимо на 16% ниже у пациентов, принимавших ривароксабан, по сравнению с теми, кто лечился варфарином (5,15% vs. 6,26%; ОР 0,84; 95 ДИ 0,72–0,99). Еще более значимым видится преимущество ривароксабана над варфарином в отношении предотвращения сосудистой смерти у пациентов с СД. Частота этого события была статистически значимо на 20% меньше в группе принимающих ривароксабан (2,83% vs. 3,65%; ОР 0,80; 95 ДИ 0,64–0,99). Этих различий не было выявлено у пациентов без диабета.

В отношении безопасности антикоагулянтного лечения результаты анализа показали

отсутствие значимых различий по частоте возникновения больших кровотечений у пациентов с СД, принимавших ривароксабан и варфарин (3,79% vs. 3,90%; ОР 1,00; 95 ДИ 0,81–1,24). Среди пациентов с СД, лечившихся ривароксабаном, отмечалась тенденция к меньшей частоте внутричерепных кровотечений по сравнению с варфарином без достижения статистически значимого различия (0,50% vs. 0,82%; ОР 0,62; 95 ДИ 0,36–1,05).

Таким образом, результаты субанализа исследования ROCKET-AF показали, что у пациентов с СД эффективность и безопасность ривароксабана была в целом схожей с варфарином. Было также показано, что прием ривароксабана был связан с достоверно меньшей частотой сосудистой смерти по сравнению с варфарином. Косвенно можно утверждать, что исследование показало наличие тенденции к большей эффективности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД.

Несколько нерандомизированных наблюдательных исследований свидетельствуют о благоприятном профиле эффективности и безопасности применения ривароксабана у пациентов с СД в реальной клинической практике. Одной из таких работ стал анализ медицинских записей системы министерства обороны США: среди более чем 44 000 пациентов с неклапанной ФП, принимающих ривароксабан, было 12 000 пациентов с СД (27%) [17]. В этом анализе пациенты с СД были моложе, но имели большее значение шкалы CHADS2-VASc по сравнению с пациентами без СД. В этой группе среди пациентов с СД частота больших кровотечений была выше, чем у пациентов без СД: 3,68% vs. 2,51%. Обращает на себя внимание тот факт, что в этом исследовании из «реальной жизни» частота кровотечений у пациентов с СД на ривароксабана была почти идентичной этому же показателю в рандомизированном исследовании ROCK-AF – 3,79%. Этот факт является

важным подтверждением справедливости находок, полученных в рандомизированном исследовании.

В другом исследовании, выполненном на основании электронной базы данных медицинских карт о пациентах с неклапанной ФП и СД 1 и 2 типов, собранных с 2011 по 2016 г., к пациентам, которым был назначен ривароксабан ($n = 5\,517$), в соотношении 1:1 были подобраны по признакам соответствия пациенты, получавшие варфарин [18]. Полную дозу ривароксабана получали 80% пациентов. Прием ривароксабана был ассоциирован с незначимо меньшей частотой инсульта или системной эмболии (0,87 vs. 1,35 на 100 пациенто-лет; ОР 0,68; 95 ДИ 0,44–1,05). По частоте развития больших кровотечений пациенты с ривароксабаном были сравнимы с теми, кто получал варфарин (2,7 vs. 3,0 на 100 пациенто-лет; ОР 0,96; 95 ДИ 0,74–1,25). Таким образом, это наблюдательное исследование показало, что данные рандомизированного исследования об эффективности и безопасности ривароксабана у пациентов с ФП и СД подтверждаются данными из реальной клинической практики.

Как уже говорилось выше, важным обстоятельством, определяющим лечение пациентов с ФП и СД, является свойственное пациентам с СД снижение почечной функции. И хотя ривароксабан является препаратом, который элиминируется почками в неизменном виде только на 33%, при его назначении и использовании очень важно учитывать функцию почек, выраженную в показателе клиренса креатинина (ClCr), рассчитанного по формуле Кокрофта – Голта. Как следует из инструкции по применению использования ривароксабана, при незначительной почечной дисфункции (ClCr 50–80 мл/мин) нужно использовать стандартную дозу препарата – 20 мг 1 раз в день. При сниженном ClCr (30–49 мл/мин) доза ривароксабана должна быть снижена до 15 мг 1 раз в день [19]. При значении ClCr 15–29 мл/мин использование

ривароксабана в дозе 15 мг 1 раз в день также возможно, но с особой осторожностью, т.к. концентрация препарата при этом может значительно повышаться.

При этом в рандомизированном исследовании ROCKET-AF эффективность и безопасность ривароксабана никак не зависела от значения ClCr. Так, ривароксабан демонстрирует схожую эффективность с варфарином в отношении предотвращения инсульта и системной эмболии и у пациентов с ClCr 30–49 мл/мин (ОР 0,86; 95 ДИ 0,63–1,17), и у пациентов с ClCr ≥ 50 мл/мин (ОР 0,89; 95 ДИ 0,73–1,08). Развитие больших кровотечений на фоне приема ривароксабана также не зависело от функции почек: при ClCr 30–49 мл/мин ОР 0,95 95 ДИ 0,72–1,26, а при ClCr ≥ 50 мл/мин – ОР 1,07 95 ДИ 0,91–1,26. Важно, что частота развития фатальных кровотечений у пациентов с сохраненной и у пациентов со сниженной функцией почек на фоне приема ривароксабана была достоверно меньше, чем при использовании варфарина, – на 61 и 45% соответственно [20].

Суммируя все, что было написано выше о пациентах, у которых ФП сочетается с СД, нужно сказать, что их лечение требует особой внимательности и особой строгости, особенно в использовании орального антикоагулянта, т.к. риск осложнений у этих пациентов гораздо выше, чем у пациентов без СД. Использование ривароксабана у пациентов с ФП и СД является оправданным выбором, т.к., по данным крупного рандомизированного исследования ROCKET-AF, его сравнительная эффективность и безопасность была сопоставима с данными, полученными у пациентов без СД. Данные наблюдательных исследований реальной клинической практики в целом подтверждают основные положения об эффективности и безопасности ривароксабана у пациентов с ФП и СД, полученные в рандомизированном исследовании.

Опубликовано при поддержке АО «БАЙЕР».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Глобальный доклад по диабету Всемирной организации здравоохранения 2016 года. Доступно по ссылке <http://www.who.int/diabetes/global-report/ru/>. [World Health Organization Global Report on Diabetes 2016. Available at <http://www.who.int/diabetes/global-report/ru/>.] (In Russ).
2. Frieberg J., Scharling H., Gadsball N. et al. Sex-specific increase in prevalence of atrial fibrillation (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol.* 2003; 92: 1419-1423.
3. Marten S., Keller L., Helmert S., Michalski F., Werth S., Sahin K., Tittel L., Beyer-Westendorf J. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost.* 2016 May 2; 115(5): 939-49.
4. Huxley R.R., Filion K.B., Konety S., Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2011; 108: 56-62.
5. Kato T., Yamashita T., Sekiguchi A. et al. What are arrhythmogenic substrates in diabetic rat atria? *J Cardiovascular Electrophysiol.* 2006; 17: 890-894.
6. Tadic M., Cuspidi C. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: From mechanisms to clinical practice. *Archives of Cardiovascular Diseases.* 2015; 108(4): 269-276.
7. Lu Z., Liu N., Bai R. et al. HbA1c levels as predictors of ablation outcome in type 2 diabetes mellitus and paroxysmal atrial fibrillation. *Herz.* 2014; 23.
8. Klem I., Wehinger C., Schneider B., Hartl E., Finsterer J., Stollberger C. Diabetic atrial fibrillation patients: mortality and risk for stroke or embolism during a 10-year follow-up. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003; 19: 320-328.
9. Du X., Ninomiya T., de Galan B., Abadir E., Chalmers J., Pillai A., Woodward M., Cooper M., Harrap S., Hamet P., Poulter N., Lip G.Y., Patel A. ADVANCE Collaborative Group. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J.* 2009; 30(9): 1128-35.
10. Afkarian M., Sachs M.C., Kestenbaum B., Hirsch I.B., Tuttle K.P., Himmelfarb J., de Boer I. Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Jan 31; 24(2): 302-308.
11. Olesen J.B., Lip G., Kamper A.L., Hommel K., Køber L., Lane D.A., Lindhardsen J., Gislason G.H. and Torp-Pedersen C. Stroke and Bleeding in Atrial Fibrillation with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2012; 367: 625-635.
12. Lip G., Frison L., Halperin J.L., Lane D.A. Comparative Validation of a Novel Risk Score for Predicting Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation The HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) Score. *JACC.* 2011; 57(2): 173-180.
13. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
14. Brown J.D., Shewale A.R., Talbert J.C. Adherence to Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban for Stroke Prevention in Incident, Treatment-Naïve Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016; 22(11): 1319-29.
15. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg I., Pan G., Singer D.E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C. et al., for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 883-891.
16. Bansilal S., Bloomgarden Z., Halperin J.L., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y., Patel M.R., Becker R.S., Breithardt G., Hacke W., Hankey G.L., Nessel C.C., Singer D.E., Berkowitz S.D., Piccini J.P., Mahaffey K.W., Fox K.A.A., on behalf of the ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: 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 Trial). *Am Heart J.* 2015; 170: 675-682.e8.
17. Peacock W.F., Tamayo S., Sicignano N., Hopf K.P., Yuan Z. and Patel M. Comparison of the Incidence of Major Bleeding With Rivaroxaban Use Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients With Versus Without Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol.* 2017; 119: 753-759.
18. Coleman C.I., Bunz T.J., Eriksson D., Meinecke A.-K., Sood N.A. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs warfarin in people with non-valvular atrial fibrillation and diabetes: an administrative claims database analysis. *Diabetic Medicine.* 2018; 35 (8): 1105-1110.
19. Инструкция к использованию препарата Ксарелто. Доступно по ссылке <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. [Instructions for use of Xarelto. Available at <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.] (In Russ).
20. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J.* 2011; 32: 2387-2394.

Поступила/Received 09.10.2018



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^{*, **, †}



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}

^{*}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 микроинкапсулированного.

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, аписаксан, 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 (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КЛКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана в 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 артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхитах 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 антигемостатические 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, ошпарки 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, кровоочистка дёсен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор[‡], диарея, рвота[‡], кожный зуд (включая частые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экзимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях[‡], кровотечение из ургентального тракта (включая гематурию и меноррагию), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины[‡]), лейкоцитоз[‡], периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияние после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из ран), гематома.

[‡] Наблюдается при проведении ортопедических операций на нижних конечностях.

[‡] Наблюдается при лечении БТД 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.

Отсутствует 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; 2: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: 10.1185/0300795.2015.1096242. 6. Kirchhof et al. Journal of the American College of Cardiology vol. 72 (2) 141–153; DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.058.

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru

L.RU.MKT.09.2018.1212
Реклама