

ПРИМЕНЕНИЕ РИВАРОКСАБАНА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ XANTUS У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

С.Г. Канорский*

Кубанский государственный медицинский университет. 350063, Краснодар, ул. Седина, 4

В исследовании XANTUS оценены безопасность и эффективность ингибитора фактора Ха ривароксабана в обычной клинической практике у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. У последовательных пациентов, начинавших лечение ривароксабаном, через каждые 3 мес в течение 1 года регистрировали все неблагоприятные события. Заключение о больших кровотечениях, симптоматических тромбоэмболических осложнениях (инсульт, системная эмболия, транзиторная ишемическая атака и инфаркт миокарда), смерти от всех причин выносились централизованно. Всего 6784 пациентов получили ривароксабан в 311 центрах в Европе, Израиле и Канаде в среднем 329 дней. Средний балл CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc составлял 2,0 и 3,4, соответственно. В процессе лечения большое кровотечение произошло у 128 пациентов (2,1 случая на 100 пациенто-лет), 118 больных умерли (1,9 события на 100 пациенто-лет), зарегистрировано 43 инсульта (0,7 случая на 100 пациенто-лет). XANTUS – первое международное проспективное обсервационное исследование, описавшее применение ривароксабана в широкой популяции пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. У пациентов, получавших ривароксабан в рутинной клинической практике, частота инсультов и больших кровотечений оказались низкими.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянты, ривароксабан, тромбоэмболия, кровотечение.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(4):443-449

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-443-449>

Application of rivaroxaban in clinical practice: results of a prospective observational study XANTUS in patients with atrial fibrillation

S.G. Kanorskii*

Kuban State Medical University. Sedina ul. 4, Krasnodar, 350063 Russia

In XANTUS study the safety and efficacy of factor Xa inhibitor rivaroxaban were evaluated in routine clinical practice in patients with non-valvular atrial fibrillation. In consecutive patients who started treatment with rivaroxaban, all adverse events were recorded every 3 months for 1 year. Conclusions of major bleeding, symptomatic thromboembolic complications (stroke, systemic embolism, transient ischemic attack, and myocardial infarction) and death from all causes were centrally adjudicated. In total 6784 patients were treated with rivaroxaban at 311 centers in Europe, Israel, and Canada, on average, 329 days. The mean CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores were 2.0 and 3.4, respectively. Treatment-emergent major bleeding occurred in 128 patients (2.1 events per 100 patient-years), 118 (1.9 events per 100 patient-years) died, and 43 (0.7 events per 100 patient-years) suffered a stroke. XANTUS is the first international, prospective, observational study to describe the use of rivaroxaban in a broad non-valvular atrial fibrillation patient population. Rates of stroke and major bleeding were low in patients receiving rivaroxaban in routine clinical practice.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulants, rivaroxaban, thromboembolism, bleeding

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(4):443-449

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-443-449>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kanorskysg@mail.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) диагностируется примерно у 2% людей в общей популяции, и ее распространенность неуклонно увеличивается из-за старения населения [1]. Наиболее тяжелым осложнением ФП является инсульт, который в большинстве случаев удается предотвращать с помощью перорального приема антикоагулянтов [2-4]. У пациентов с неклапанной ФП новые пероральные антикоагулянты (НОАК: аписабан, дабигатран, ривароксабан и эдоксабан) превосходят варфарин в эффективности, безопасности и удобстве применения [5].

В настоящее время проводится накопление информации о результатах применения НОАК у пациентов с ФП в реальной клинической практике с целью подтверждения данных, ранее полученных в рандомизированных клинических исследованиях. Очевидно, что жесткие условия протоколов рандомизированных исследований III фазы, соблюдение критериев включе-

ния/невключения способны влиять на клинические характеристики пациентов, частоту развивающихся осложнений и результаты оцениваемой терапии. Наблюдательные исследования показывают, насколько результаты рандомизированных клинических исследований воспроизводимы в реальной жизни, позволяют получить дополнительную информацию об эффективности и безопасности применяемого препарата, тактике лечения развивающихся осложнений. Проспективные наблюдательные исследования, обладая рядом преимуществ в сравнении с ретроспективными, занимают место в пирамиде доказательств непосредственно после рандомизированных клинических исследований.

XANTUS - является первым международным проспективным неинтервенционным исследованием, в котором оценивали влияние ривароксабана на частоту массивных кровотечений и тромбоэмболических осложнений у больных с ФП в рутинной клинической практике.

В рандомизированном исследовании III фазы ROCKET AF [6] ривароксабан (Ксарелто®, «Bayer», Германия), в отличие от других новых пероральных антикоагулянтов, изучался у пациентов с неклапанной ФП и

Сведения об авторе:

Канорский Сергей Григорьевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Кубанского ГМУ

множественной сопутствующей патологией, высоким риском как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений. Российский регистр РЕКВАЗА [7] показал сходство клинических характеристик амбулаторных пациентов с ФП и участников проекта ROCKET AF (одновременно высокий риск тромбоэмболии и кровотечения). Вместе с тем имеется значительная доля больных с ФП и меньшим риском. Это обосновывало необходимость получения данных об эффективности и безопасности препарата у более широкого круга пациентов, встречающихся в условиях реальной клинической практики. Международное неинтервенционное наблюдательное исследование XANTUS было одобрено Европейским агентством по лекарственным средствам, а детали его дизайна опубликованы ранее [8]. Недавно в *European Heart Journal* представлены результаты исследования XANTUS [9].

Исследование XANTUS

Методика проведения

Исследуемая популяция включала пациентов с неклапанной ФП в возрасте 18 лет и старше, которые получали ривароксабан с целью уменьшения риска инсульта или системной эмболии. Решение о назначении ривароксабана, выборе его дозы и длительности терапии принималось лечащими врачами. В соответствии с инструкцией доза ривароксабана для профилактики инсульта у больных с неклапанной ФП составляла 20 мг 1 р/д при нормальной или незначительно сниженной функции почек (клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин) и 15 мг 1 р/д при умеренном или тяжелом нарушении функции почек (клиренс креатинина 15-49 мл/мин). После скринингового визита последующий сбор данных проводился при выписке из стационара, в тех случаях, когда пациенты были госпитализированы, и далее примерно через каждые 3 мес. Общий период наблюдения составлял 1 год. Для пациентов, досрочно прекративших лечение, период наблюдения завершался через 30 дней после приема последней дозы ривароксабана.

Первичные конечные точки безопасности ривароксабана (нежелательные явления и серьезные нежелательные явления) включали большое кровотечение, определявшееся в соответствии с критериями Международного общества по изучению тромбозов и гемостаза, смерть от любой причины и некоторые другие события [8]. Вторичные конечные точки включали симптомную тромбоэмболию (инсульт, системная эмболия вне центральной нервной системы, транзиторная ишемическая атака, а также инфаркт миокарда) и небольшое кровотечение (любое кровотечение, не отвечавшее критериям большого кровотечения). Внутричерепное кровотечение одновременно учитывалось в качестве инсульта и большого кровотечения. Геморрагическая трансформация ишемического инсульта рассматривалась как большое кровотечение независимо от наличия/отсутствия симп-

томов. Кроме того, оценивались приверженность к терапии, удовлетворенность пациентов с использованием стандартизированных вопросников, лечение при развитии кровотечения или инсульта.

В исследовании XANTUS применялся ряд мер, обеспечивавших высокое качество и достоверность получаемых данных. Врачи при каждой встрече с больными на запланированных визитах регистрировали в медицинской документации случаи кровотечения, развития инсульта, системной эмболии, транзиторной ишемической атаки, инфаркта миокарда и других нежелательных явлений. Для выявления случайно незарегистрированных осложнений искали в базе данных факты назначения дополнительных препаратов, проведения медицинских вмешательств, другие ключевые слова, а также результаты лабораторных исследований, потенциально связанных с кровотечением или тромбоэмболическим событием. Спорные заключения анализировались экспертами Центрального независимого комитета. Эти эксперты, не принимавшие непосредственного участия в лечении пациентов, включенных в исследование XANTUS, имели доступ ко всей медицинской документации и делали окончательные выводы о верности учета больших кровотечений, инсультов, системных эмболий, транзиторных ишемических атак, инфарктов миокарда и смертельных исходов от любых причин.

Кровотечения идентифицировали с помощью алгоритма, включавшего поиск в базе данных сведений о проведенных гемотрансфузиях. Все тяжелые кровотечения классифицировали на смертельные, произошедшие в критической области (внутричерепное, интраспинальное, интраокулярное), потребовавшие врачебной помощи или оцененные исследователями как «большие». Указанный алгоритм также требовал учета любого зарегистрированного снижения уровня гемоглобина на 2 г/дл и более, независимо от регистрации врачами нежелательного явления. Все случаи кровотечений, выявленные с помощью этого алгоритма, утверждались Центральным независимым комитетом.

Тромбоэмболические осложнения (инсульт, системная эмболия, транзиторная ишемическая атака или инфаркт миокарда) диагностировались врачами-исследователями с учетом информации из базы данных и утверждались решением Центрального независимого комитета. Эксперты последнего также устанавливали тип инсульта, факт геморрагической трансформации ишемического инсульта, причину смертельного исхода. Для обеспечения высокого стандарта отчетности качество ведения документации проверялось в 61 (19,6%) центре, в том числе у 581 пациента (8,6%).

Исследование выполнялось согласно положениям Хельсинкской декларации, одобрено соответствующими органами здравоохранения, независимыми комитетами по этике и проводилось в соответствии с пра-

вилами качественной фармакоэпидемиологической практики (GPP). Независимый академический руководящий комитет курировал подготовку дизайна и проведение исследования, отвечал за разработку документации, имел полный доступ ко всем данным и утверждал все версии документов.

Информированное согласие пациентов включало разрешение на сбор и анализ получаемой информации. Чтобы свести к минимуму риск потери больных для последующего наблюдения, в странах, где это разрешено, пациенты могли добровольно осуществлять альтернативный контакт с врачом-исследователем/независимой командой ведения пациента. В соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) данные о лечении больных и статистический анализ контролировались спонсором. Ведущий статистик курировал вопросы программирования и проверки статистических анализов.

События рассматривались в качестве «возникающих при лечении», если они происходили в период от дня приема первой дозы ривароксабана до двух дней после приема последней дозы в случае окончательной отмены препарата. Статистический анализ событий являлся описательным, разведочным и обычно ограничивался формированием таблиц, отражавших частоту явления, или сводных статистических данных (например, среднее значение [M]±стандартное отклонение [SD] или медиана±квартили). Первичный анализ предполагал полную оценку безопасности терапии у всех пациентов, которые приняли, по меньшей мере, одну дозу ривароксабана. Анализ заболеваемости проводился путем составления пропорций (количество больных с событиями/количество пролеченных больных) и расчета числа событий (число событий на 100 пациенто-лет), представлялся с соответствующими 95% доверительными интервалами.

Результаты исследования

В период с июня 2012 г. по декабрь 2013 г. были обследованы 10934 пациентов, из которых 6784 участвовали в исследовании на базе 311 центров. Большинство больных (77,9%) были из Западной Европы, Канады и Израиля, 22,1% – из Восточной Европы. У 5336 (78,7%) пациентов ривароксабан применялся в дозе 20 мг 1 р/д, 1410 (20,8%) больных получали препарат по 15 мг 1 р/д, в 35 (0,5%) случаях доза оказалась иной, в 3 случаях информация о дозировке отсутствовала. Средний период наблюдения составлял 329 (SD 115; медиана 366) дней. До участия в исследовании XANTUS 45,5% пациентов применяли антагонисты витамина К, а 54,5% их не применяли, 18% ранее использовали для профилактики инсульта ацетилсалициловую кислоту в монотерапии и 1,0% пациентов получали двойную антитромбоцитарную терапию. Ис-

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of the patients in the XANTUS study

Таблица 1. Исходная демографическая и клиническая характеристика пациентов в исследовании XANTUS

Параметр	Ривароксабан (n=6784)
Возраст, лет	71,5 ± 10,0
Возраст <65, n (%)	1478 (21,8)
Возраст ≥65 до ≤75, n (%)	2782 (41,0)
Возраст >75, n (%)	2524 (37,2)
Пол (мужской), n (%)	4016 (59,2)
Вес, кг	83,0 ± 17,3
Индекс массы тела, кг/м ²	28,3 ± 5,0
Индекс массы тела >30 кг/м ² , n (%)	1701 (25,1)
Клиренс креатинина (мл/мин), n (%)	
• <15	20 (0,3)
• ≥15 до <30	75 (1,1)
• ≥30 до <50	545 (8,0)
• ≥50 до ≤80	2354 (34,7)
• >80	1458 (21,5)
• нет данных	2332 (34,4)
Сопутствующие заболевания, n (%)	
• Артериальная гипертензия	5065 (74,7)
• Сахарный диабет	1333 (19,6)
• Инсульт/системная эмболия/транзиторная ишемическая атака в анамнезе	1291 (19,0)
• Застойная сердечная недостаточность	1265 (18,6)
• Инфаркт миокарда	688 (10,1)
Госпитализация исходно, n (%)	1226 (18,1)
Фибрилляция предсердий, n (%)	
• впервые диагностированная	1253 (18,5)
• пароксизмальная	2757 (40,6)
• персистирующая	923 (13,6)
• постоянная	1835 (27,0)
• нет данных	16 (0,2)
Баллы CHADS ₂	2,0 ± 1,3
Баллы, n (%)	
• 0	703 (10,4)
• 1	2061 (30,4)
• 2	2035 (30,0)
• 3	1111 (16,4)
• 4	618 (9,1)
• 5	222 (3,3)
• 6	34 (0,5)
Баллы CHA ₂ DS ₂ -VASc	3,4±1,7
Баллы, n (%)	
• 0	174 (2,6)
• 1	685 (10,1)
• 2	1313 (19,4)
• 3	1578 (23,3)
• 4	1405 (20,7)
• 5	837 (12,3)
• 6-9	789 (11,6)
• нет данных	3 (0,04)
Предыдущая антитромботическая терапия, n (%)	
• Антагонисты витамина К	2767 (40,8)
• Прямой ингибитор тромбина	208 (3,1)
• Ацетилсалициловая кислота в монотерапии	1224 (18,0)
• Двойная антитромбоцитарная терапия	68 (1,0)
• Ингибиторы Ха фактора (исключая ривароксабан)	10 (0,1)
• Гепарины	217 (3,2)
• Другое	55 (0,8)
• Комбинация препаратов	410 (6,0)

Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное

ходные демографические и клинические характеристики больных суммированы в табл. 1.

Каждый третий пациент, включенный в исследование XANTUS, был в возрасте старше 75 лет, а наиболее частым сопутствующим заболеванием (74,7%) являлась артериальная гипертензия. Средний балл CHADS₂ составлял 2,0 (медиана 2,0), а средний балл CHA₂DS₂-VASc – 3,4 (медиана 3,0), что соответствовало средним показателям участников ключевых рандомизированных исследований апиксабана и дабигатрана [10, 11]. При этом у 12,7% больных балл CHA₂DS₂-VASc составлял 0 или 1.

Неблагоприятные исходы (возникавшие в процессе терапии большое кровотечение, инсульт, системная эмболия, смерть от любой причины) отмечены у 3,9%. Между тем у 2709 (39,9%) больных регистрировались нежелательные явления, возникавшие на фоне лечения и 1200 (17,7%) из них получали по поводу них какое-либо лечение. В табл. 2 суммированы неблагоприятные события, наблюдавшиеся у участников исследования XANTUS.

Документировано 142 случая больших кровотечений в период лечения у 128 больных (2,1 случая на 100 пациенто-лет). Инсульт произошел у 43 (0,7 случая на 100 пациенто-лет) пациентов. Тромб в левом предсердии выявлялся у 6 пациентов (0,1 событий на 100

пациенто-лет), что значительно реже, чем указано в недавнем сообщении других авторов [12]. Смерть от всех причин в течение периода контролируемого лечения зафиксирована у 118 больных (1,9 случаев на 100 пациенто-лет). Наиболее часто она наступала от сердечно-сосудистой причины, главным образом, сердечной недостаточности, второе место среди причин смерти занимали онкологические заболевания (табл. 3).

Частота больших кровотечений увеличивалась с возрастом и они регистрировались с частотой 0,9 случаев на 100 пациенто-лет у больных в возрасте до 65 лет, 1,7 случаев на 100 пациенто-лет в возрасте от 65 до 75 лет и 3,2 случаев на 100 пациенто-лет в возрасте старше 75 лет. Подобная тенденция отмечалась и при анализе базы данных Optum Labs Data Warehouse (n=92816), содержащей результаты применения НОА и варфарина в реальной клинической практике [13]. В указанных диапазонах возраста больных частота симптоматических тромбозных событий (инсульт/системная эмболия, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда) составляла 0,8, 1,8 и 2,3 случаев на 100 пациенто-лет, соответственно. Анализ исходов согласно оценкам риска по CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc показал, что частота инсульта/системной эмболии, большого крово-

Table 2. Thromboembolic, bleeding complications and deaths during the study

Таблица 2. Заключение о возникавших в процессе терапии тромбозных, геморрагических осложнениях и смертельных исходах

Показатель	Ривароксабан (n=6784)	
	Частота случаев, n (%)	Частота случаев на 100 пациенто-лет (95% ДИ)
Смерть от любой причины	118 (1,7)	1,9 (1,6-2,3)
Тромбозные события (инсульт, системная эмболия, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда)	108 (1,6)	1,8 (1,5-2,1)
Инсульт/системная эмболия	51 (0,8)	0,8 (0,6-1,1)
Инсульт	43 (0,6)	0,7 (0,5-0,9)
Первично геморрагический инсульт	11 (0,2)	
Первично ишемический инсульт	32 (0,5)	
Геморрагическая трансформация	3 (<0,05)	
Без трансформации	29 (0,4)	
Системная эмболия	8 (0,1)	0,1 (0,1-0,3)
Транзиторная ишемическая атака	32 (0,5)	0,5 (0,4-0,7)
Инфаркт миокарда	27 (0,4)	0,4 (0,3-0,6)
Большое кровотечение	128 (1,9)	2,1 (1,8-2,5)
• фатальное	12 (0,2)	0,2 (0,1-0,3)
• в критический орган	43 (0,6)	0,7 (0,5-0,9)
• внутричерепное кровоизлияние	26 (0,4)	0,4 (0,3-0,6)
• интрапаренхимальное	6 (0,1)	
• субарахноидальное	5 (0,1)	
• интравентрикулярное	6 (0,1)	
• субдуральная гематома	6 (0,1)	
• эпидуральная гематома	1 (<0,05)	
• геморрагическая трансформация ишемического инсульта	3 (<0,05)	
• нет данных	2 (<0,05)	
• из слизистой оболочки	60 (0,9)	1,0 (0,7-1,3)
• желудочно-кишечное	52 (0,8)	0,9 (0,6-1,1)
• снижение гемоглобина на ≥2 г/дл	52 (0,8)	0,9 (0,6-1,1)
• трансфузия ≥2 пакетов эритроцитов или цельной крови	53 (0,8)	0,9 (0,6-1,1)
Небольшое кровотечение	878 (12,9)	15,4 (14,4-16,5)

ДИ – доверительный интервал

Table 3. Conclusions on the causes of deaths during the study

Таблица 3. Заключение о причинах смертельных исходов в процессе терапии

Причины смерти	Число пациентов (n=118)
Сердечно-сосудистые, n (%)	49 (41,5)
Декомпенсация сердечной недостаточности, n (%)	24 (20,3)
Внезапная или не идентифицированная смерть, n (%)	14 (11,9)
Инфаркт миокарда, n (%)	6 (5,1)
Не геморрагический инсульт, n (%)	4 (3,4)
Аритмия сердца, n (%)	1 (0,8)
Венозная тромбоэмболия, n (%)	0
Другие сосудистые осложнения, n (%)	0
Онкологическое заболевание, n (%)	23 (19,5)
Другое, n (%)	16 (13,6)
Кровотечения, n (%)	12 (10,2)
Экстракраниальные, n (%)	5 (4,2)
Внутричерепные, n (%)	7 (5,9)
Инфекционные заболевания, n (%)	10 (8,5)
Необъяснимые, n (%)	9 (7,6)

течения и смерти от всех причин закономерно увеличивалась по мере увеличения степени риска.

Уровни креатинина в крови указывались врачами-исследователями у 4452 (65,6%) пациентов. Среди них 14,4% больных имели клиренс креатинина менее 50 мл/мин, а 85,6% – 50 мл/мин и более. Как и ожидалось, частота больших кровотечений оказалась более высокой у пациентов с документированным снижением функции почек (3,4% у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин). Самый низкий показатель частоты больших кровотечений (0,6%) отмечался у пациентов, не имевших результатов исследований клиренса креатинина. Поскольку XANTUS – наблюдательное исследование, возможно, что клиренс креатинина определялся, но не был документирован. Также нельзя исключить, что оценка клинического статуса больных как в целом удовлетворительного приводила к отказу врачей от лабораторного тестирования клиренса креатинина. Из 3812 пациентов с клиренсом креатинина 50 мл/мин и более 15% получали сниженную дозу ривароксабана 15 мг 1 р/сут, и, напротив, доза 20 мг 1 р/сут назначалась 36% из 640 пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек в любое время в период исследования. Частота больших кровотечений, смерти от всех причин или тромбоэмболических событий (инсульт, системная эмболия, транзиторная ишемическая атака и инфаркт миокарда) оказалась выше при использовании дозы 15 мг 1 р/сут по сравнению с дозой 20 мг 1 р/сут: 3,1 против 1,8 события на 100 пациенто-лет для больших кровотечений, 3,7 против 1,4 события на 100 пациенто-лет для смерти от всех причин и 2,3 против 1,6 события на 100 пациенто-лет для тромбоэмболических событий, соответственно.

Всего 598 (8,8%) пациентам потребовалось, по меньшей мере, одно прерывание терапии ривароксабаном, наиболее часто из-за необходимости хирургического вмешательства, кровотечения или другого не-

желательного явления. Медиана периода прерывания лечения составляла 4 дня. В этот период тромбоэмболические осложнения произошли у 2,0% больных.

Среди 32 пациентов с ишемическим инсультом тромболитическая терапия применялась лишь в двух случаях. У 27 больных с инфарктом миокарда ни разу не применялись фибринолитические препараты, но чрескожное вмешательство и коронарное шунтирование выполнялись в 11 и 2 случаях, соответственно. Большие кровотечения в основном лечили консервативно, редко для достижения гемостаза использовались неспецифические агенты. Так, у 2 пациентов документировано применение концентрата протромбинового комплекса, у 3 – транексамовой кислоты, у 1 – этамзилата.

Приверженность лечению ривароксабаном оставалась высокой в течение года, прекращение терапии к концу периода наблюдения наблюдалось в 20,1% случаев. При этом 5096 (75,1%) больных были «очень удовлетворены» или «удовлетворены» лечением ривароксабаном. Основной причиной преждевременного прекращения терапии (7,9% от всех пациентов) являлось развитие нежелательных явлений.

Обсуждение результатов исследования XANTUS

Рандомизированные клинические исследования «стоят на вершине пирамиды доказательств» эффективности и безопасности исследуемого метода лечения. Однако они не позволяют легко экстраполировать полученные результаты на широкий круг больных с подобной патологией, получающих терапию в повседневной клинической практике. Частота событий, характеристики пациентов, включая сопутствующие заболевания, приверженность к терапии в рандомизированном клиническом исследовании могут отличаться от наблюдаемых в реальной врачебной практике. Это связано со строгим соблюдением условий протокола ис-

следования, критериев включения/невключения пациентов. Проспективные наблюдательные исследования занимают место в пирамиде доказательств непосредственно после рандомизированных клинических исследований [14]. Такие проекты, как XANTUS дополняют результаты ключевых исследований за счет использования невыбранных популяций пациентов и соблюдения реальных условий их лечения. XANTUS является первым международным проспективным неинтервенционным исследованием, описывающим использование НОАК для профилактики инсульта в широкой популяции пациентов с неклапанной ФП. К преимуществам наблюдательных исследований с проспективным дизайном, в отличие от ретроспективных анализов, следует отнести, во-первых, меньшую вероятность систематических ошибок при сборе информации и, во-вторых, ограничение влияния вмешивающихся факторов.

В то время как у пациентов, включенных в исследование III фазы ROCKET AF, средний балл по CHADS₂ составлял 3,5, а 55% ранее перенесли инсульт, системную эмболию или транзиторную ишемическую атаку [6], участники XANTUS имели более низкий риск развития инсульта (средний балл по CHADS₂ составлял 2,0), и только 19,0% из них ранее переносили инсульт, системную эмболию или транзиторную ишемическую атаку. Исходный риск инсульта у больных в XANTUS оказался аналогичным имевшемуся в других исследованиях НОАК, таких как RE-LY и ARISTOTLE, в которых средний балл CHADS₂ составлял 2,1, а доля пациентов с перенесенным инсультом равнялась 20,0% и 19,4%, соответственно [10, 11].

Частота развития инсульта в XANTUS у пациентов, получавших ривароксабан, оказалась низкой – всего 0,7 на 100 пациенто-лет (у принимавших ривароксабан в ROCKET AF – 1,7 случаев на 100 пациенто-лет). Частота других тромбоемболических событий и смерти от всех причин в этой неотобранной популяции пациентов также были низкими. Частота больших кровотечений составляла 2,1 случаев на 100 пациенто-лет, что также ниже, чем в ROCKET AF (3,6 случая на 100 пациенто-лет) [6] и соответствовала показателю в большом американском исследовании электронных медицинских записей 27467 пациентов (2,9 случаев на 100 пациенто-лет) [15]. Частота большого кровотечения в XANTUS оказалась сходной с данными меньшего наблюдательного исследования – Дрезденского регистра НОАК с участием 1200 пациентов с ФП, получавших ривароксабан (3,1 случая на 100 пациенто-лет) [16]. Частота смертельного кровотечения, кровотечения в критический орган и внутричерепного кровоизлияния в XANTUS и ROCKET AF оказались аналогичной (0,2 против 0,2, 0,7 против 0,8 и 0,4 против 0,5 случаев на 100 пациенто-лет, соответственно). Большие желудочно-кишечные кровотечения в XANTUS возникали

реже, чем в ROCKET AF (0,9 против 2,0 событий на 100 пациенто-лет) [17].

Применение неспецифических средств остановки кровотечения, таких как концентрат протромбинового комплекса в XANTUS, также как в ROCKET AF и Дрезденском регистре [16, 18] требовалось редко. Внедрение в практику специфических антидотов НОАК позволит использовать их для остановки угрожающих жизни кровотечений, а также при необходимости экстренных хирургических вмешательств [19]. Самая низкая частота больших кровотечений (0,6%) наблюдалась у больных с отсутствием результатов определения клиренса креатинина на протяжении всего исследования. По-видимому, лабораторное тестирование может являться более актуальным для пациентов с высоким риском кровотечения и клиническая оценка, возможно, достаточна у больных с относительно сохранным здоровьем в целом.

Продолжение лечения антикоагулянтам является одной из основных проблем при профилактике инсульта, потому что прекращение приема препарата оставляет пациентов незащищенными. В последнее время сообщалось о частоте прекращения приема антагонистов витамина К 32% и 38% через 6 и 12 мес от начала терапии [20, 21]. Приверженность к лечению НОАК может оказаться существенно выше. В XANTUS 80% пациентов продолжали прием ривароксабана в течение 1 года, в Дрезденском регистре незапланированная отмена этого НОАК в течение первого года терапии отмечалась в 15% случаев [22].

Необходимо отметить возможность несоответствия доз НОАК в реальной клинической практике тем дозам, которые применялись в успешных рандомизированных клинических исследованиях у больных с ФП. Так, анализ 3625105 назначений двух НОАК кардиологами в США показал [23], что апиксабан в сниженной дозе 2,5 мг 2 р/д рекомендовался в 20,8% случаев, то есть значительно чаще, чем в исследовании ARISTOTLE (4,7% пациентов) [11]. Между тем ривароксабан в дозе 15 мг 1 р/д назначался в 21,7% случаев, что соответствует частоте применения сниженной дозы этого НОАК в проектах ROCKET AF (21,1% больных) [6] и XANTUS (20,8% пациентов) [9]. Вероятно, более частое назначение сниженной дозы апиксабана могло являться причиной отсутствия преимущества апиксабана в предупреждении ишемического инсульта у больных с ФП (риск инсульта оказался на 13% выше) в сравнении с варфарином согласно результатам ретроспективного анализа страховых заявок с использованием базы данных US MarketScan за 2012-2014 гг. в исследовании REVISIT-US [24]. Напротив, в REVISIT-US риск ишемического инсульта при лечении ривароксабаном был на 29% ниже, чем при приеме варфарина.

Возможность приема антикоагулянта 1 р/сут во многом определяет выбор препарата пациентами с ФП

[25]. По данным IMS Health в период с января по июнь 2015 года в США на приобретение ривароксабана затрачено в 3 раза больше средств по сравнению с затратами на дабигатран и в 2,5 раза больше, чем на апиксабан. В России по сведениям IMS National Audit (Retail & Hospital) в 2015 г. частота применения ривароксабана также существенно превышала показатели использования дабигатрана и апиксабана. Ривароксабан предпочтителен при полипрагмазии, характерной для больных с полиморбидной патологией, к которым относится большинство пациентов с ФП [26]. Соблюдение новых рекомендаций по предупреждению инсульта у больных с ФП приводит к улучшению прогноза пациентов [27].

Заключение

XANTUS – первое крупное международное проспективное исследование, дающее информацию о применении ривароксабана для профилактики инсульта у широкой популяции пациентов с неклапанной ФП. Проспективный дизайн этого проекта позволил получить данные более высокого качества по сравнению с ретроспективными исследованиями. Независимая оценка конечных точек сократила риск систематической ошибки. Частота больших кровотечений и инсультов при лечении ривароксабаном в обычной клинической

практике оказалась низкой. Среди пациентов, принимавших ривароксабан, неблагоприятные исходы (инсульт/системная эмболия, большое кровотечение, смерть от любой причины) зарегистрированы в 3,9% случаев. Абсолютное большинство больших кровотечений лечились консервативно, применение гемостатических средств требовалось в единичных случаях. Отмечались высокие показатели постоянства терапии (80% пациентов продолжали принимать препарат в течение года) и удовлетворенности лечением (75% больных были удовлетворены/очень удовлетворены лечением). Результаты исследования XANTUS согласуются с результатами, полученными в других наблюдательных исследованиях ривароксабана, и дополняют данные исследования ROCKET AF.

Конфликт интересов. Чтение лекций для АстраЗенека, Байер, Бристол Майерс Сквибб, Сервье, Пфайзер, Такеда; написание статей для АстраЗенека, Байер, Сервье; участие в исследованиях АстраЗенека, Бристол Майерс Сквибб.

Disclosures. S.G. is a lecturer for AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Servier, Pfizer, Takeda; writing articles for AstraZeneca, Bayer, Servier; participate in the AstraZeneca research, Bristol-Myers Squibb.

References / Литература

- Haim M., Hoshen M., Reges O. et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2015;4(1):e001486.
- Camm A.J., Lip G.Y.H., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33(21):2719-47.
- January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(21):e1-e76.
- Verma A., Cairns J.A., Mitchell L.B. et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2014;30(10):1114-30.
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Macle%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25262857Hicks T., Stewart F., Eisinga A. NOACs versus warfarin for stroke prevention in patients with AF: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2016;3(1):e000279.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91.
- Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S. et al. Diagnosis, treatment, concomitant cardiovascular disease and comorbidities in patients with a diagnosis of "atrial fibrillation" in a real outpatient practice (according to the register of cardiovascular diseases REKVAZA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014;10(4):366-77. In Russian (Лукиянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным Регистра Кардиоваскулярных Заболеваний РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014;10(4):366-77).
- Camm A.J., Amarencu P., Haas S. et al. XANTUS: rationale and design of a noninterventional study of rivaroxaban for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:425-34.
- Camm A.J., Amarencu P., Haas S. et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37(14):1145-53.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92.
- Di Minno M.N., Ambrosino P., Delo Russo A. et al. Prevalence of left atrial thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis of the literature. *Thromb Haemost* 2016;115(3):663-77.
- Abraham N.S., Singh S., Alexander G.C. et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015;350:h1857.
- Ho P.M., Peterson P.N., Masoudi F.A. Evaluating the evidence: is there a rigid hierarchy? *Circulation* 2008;118(16):1675-84.
- Tamayo S., Frank P.W., Patel M. et al. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27467 patients taking rivaroxaban. *Clin Cardiol* 2015;38(2):63-8.
- Beyer-Westendorf J., Förster K., Pannach S. et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC Registry. *Blood* 2014;124(6):955-62.
- Nessel C., Mahaffey K., Piccini J. et al. Incidence and outcomes of gastrointestinal hemorrhage in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Chest* 2012;142(1):84-92.
- Piccini J.P., Garg J., Patel M.R. et al. ROCKET AF Investigators. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014;35(28):1873-80.
- Hu T.Y., Vaidya V.R., Asinatham S.J. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag,andexanet alfa, and idarucizumab. *Vasc Health Risk Manag* 2016;12:35-44.
- Laliberte F., Cloutier M., Nelson W.W. et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin* 2014;30(7):1317-25.
- Nelson W.W., Song X., Coleman C.I. et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin* 2014;30(12):2461-9.
- Beyer-Westendorf J., Förster K., Ebert F. et al. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients: results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace* 2015;17(4):530-8.
- Nguyen E., White C.M., Patel M.R. et al. Doses of apixaban and rivaroxaban prescribed in real-world United States cardiology practices compared to registration trials. *Curr Med Res Opin* 2016;Apr 1. [Epub ahead of print].
- Coleman C.I., Antz M., Simard E. et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in the United States: The REVISIT-US study. The 12th Annual Congress of the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS). Paris, France; April 17-19, 2016. 3-5 Abstract 15-48.
- Böttger B., Thate-Waschke I.M., Bauersachs R. et al. Preferences for anticoagulation therapy in atrial fibrillation: the patients' view. *J Thromb Thrombolysis* 2015;40(4):406-15.
- Piccini J.P., Hellkamp A.S., Washam J.B. 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(4):352-60.
- Chao T.F., Liu C.J., Tuan T.C. et al. Impact on Outcomes of Changing Treatment Guideline Recommendations for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Mayo Clin Proc* 2016;Apr 8. [Epub ahead of print].

Поступила: 16.06.2016
Принята в печать: 30.06.2016