

Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Троицкая Е. А.
ФГАОУ ВО «РУДН», 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

ПРОБЛЕМЫ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ВОЗМОЖНОСТИ РИВАРОКСАБАНА

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, прямые оральные антикоагулянты, ривароксабан

Ссылка для цитирования: Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Троицкая Е. А. Проблемы антикоагулянтной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий: возможности ривароксабана. Кардиология. 2018;58(S2):33–41

РЕЗЮМЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) и СН – новые эпидемии ССЗ, частое сочетание которых усугубляет неблагоприятный прогноз пациента во многом за счет повышения риска тромбоэмболических осложнений. В обзоре рассмотрены основные данные об эпидемиологии, механизмах и прогнозе при сочетании СН и ФП, подходах к назначению прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) и возможностях ривароксабана.

Kobalava Zh. D., Villevalde S. V., Troitskaya E. A.
Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow, Russia 117198

PROBLEMS OF ANTICOAGULATION THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND ATRIAL FIBRILLATION: ROLE OF RIVAROXABAN

KEYWORDS: CHRONIC HEART FAILURE, ATRIAL FIBRILLATION, DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS, RIVAROXABAN

For citation: Kobalava Zh. D., Villevalde S. V., Troitskaya E. A. Problems of anticoagulation therapy in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation: role of rivaroxaban. Kardiologiia. 2018;58(S2):33–41

SUMMARY

Heart failure and atrial fibrillation are the two new epidemics of cardiovascular disease. Their frequent coincidence increases mortality rates mainly because of increased risk of thromboembolic events. The review focuses on epidemiology, mechanisms, prognosis in patients with heart failure and atrial fibrillation, approaches to the administration of direct oral anticoagulants and role of rivaroxaban.

Введение

Два десятилетия назад ФП и СН были провозглашены «двумя новыми эпидемиями ССЗ» [1]. Часто сочетаясь друг с другом, данные заболевания оказывают дополнительное отрицательное воздействие на прогноз. Эпидемиологические исследования ЭПОХА–ХСН и ЭПОХА–О–ХСН, проведенные в РФ, показали, что ХСН I–IV ФК встречается у 7% населения, т. е. у 7,9 млн. человек, а клинически выраженная СН (II–IV ФК) – у 4,5% (5,1 млн.) [2, 3]. ФП является самым распространенным нарушением ритма сердца среди пациентов с СН. На нашей планете более 33 млн. человек страдают ФП, а ежегодно она развивается более чем у 5 млн. человек [4]. Актуальность изучения проблемы сочетания ФП и СН обусловлена высокой частотой данной коморбидности, ухудшением прогноза пациентов за счет усиления неблагоприятных эффектов – увеличения смертности,

частоты госпитализаций, риска инсульта и системных эмболий, а также меньшей эффективностью стандартной терапии и проблемами при подборе антикоагулянтов [5].

Эпидемиология сочетания ФП и СН

Частота развития СН, ФП и их сочетания была проанализирована у участников Фрамингемского исследования. Первичное развитие ФП отмечалось у 38%, первичное развитие ХСН – у 41%, одновременная диагностика – у 21%. Частота развития СН у пациентов с диагностированной ФП составляла 3,3% в год, а частота развития ФП на фоне СН – 5,4% в год [6]. В крупных исследованиях по СН продемонстрирован рост распространенности ФП одновременно с утяжелением ФК ХСН: если среди пациентов с NYHA I–II класса ФП встречается у каждого 10-го, то среди пациентов с NYHA III–IV класса – у каждого 2-го пациента [7, 8]. Встречаемость СН у пациен-

Таблица 1. Распространенность СН у пациентов с различными видами ФП в реальной клинической практике

ФК СН	Пароксизмальная ФП	Персистирующая ФП	Постоянная ФП	p
СН в целом	32,9%	44,3%	55,6%	<0,0001
NYHA I	72,7%	62%	50,3%	<0,0001
NYHA II	20%	24,3%	29,5%	
NYHA III–IV	7,3%	13,7%	20,2%	

ФП – фибрилляция предсердий

Таблица 2. Прогноз у пациентов с ФП и СН по данным Фрамингемского исследования

Коморбидное состояние	Мужчины, ОШ (95%ДИ)	Женщины, ОШ (95% ДИ)
Смертность после развития СН у пациентов с ФП	2,7 (1,9–3,7)	3,1 (2,2–4,2)
Смертность после развития ФП у пациентов с СН	1,6 (1,2–2,1)	2,7 (2,0–3,6)

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, СН – сердечная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий

Таблица 3. Риск СС смерти у пациентов с ФП и СН в исследованиях с ПОАК

Конечные точки	ОР (95%ДИ)		p
	Общая смертность	СС смертность	
ROCKET AF [30]	1,34 (1,17–1,55)	1,65 (1,37–1,98)	<0,0001
ARISTOTLE [44]	1,81 (1,55–2,11)	–	<0,0001
RE-LY [24]	–	2,26 (0,89–1,31)	<0,0001

ДИ – доверительный интервал, ОР – относительный риск, СС – сердечно-сосудистый

тов с ФП, по разным данным колеблется в диапазоне от 21 до 68%. В частности, по данным регистра EORP-AF-Pilot, включавшем 2972 пациента с ФП, ХСН была диагностирована у 47,5% [9]. В регистре 2012 г., по данным реальной клинической практики, распространенность СН при ФП увеличивалась от пароксизмальной к постоянной форме (табл. 1) [10].

Развитие СН на фоне имеющейся ФП свидетельствует о прогрессирующем ухудшении функции сердца и ассоциировано с более неблагоприятным прогнозом по сравнению с развитием ФП у пациентов с СН (табл. 2) [6].

Мета-анализ 33 исследований с участием 114 204 пациентов с СН показал, что сочетание с ФП, выявленное у 38%, ассоциировано с повышением риска смерти в 2,21 раза [11]. Анализ исследований с ПОАК также подтвердил значительное увеличение частоты общей и сердечно-сосудистой (СС) смертности у пациентов с сочетанием 2 заболеваний (табл. 3).

Корни столь частого сочетания и взаимного влияния 2 заболеваний друг на друга следует искать в общем патогенезе.

Общая патофизиология развития ФП и СН

У ФП и СН много общих факторов риска (ФР): пожилой возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и клапанные пороки сердца [7, 12]. СН может являться субстратом для развития ФП и наоборот. Более глубокое понимание лежащих в основе механизмов может значительно улучшить профилактику обоих заболеваний. Выделяют

несколько основных механизмов развития СН при ФП (рис. 1) [13].

При ФП снижение вклада систолы предсердий и уменьшение диастолического наполнения ЛЖ приводят к снижению сердечного выброса (СВ), что, в свою очередь, ведет к повышению плазменных концентраций адреналина и эндотелина, усугубляя типичную для СН нейрогормональную активацию и вазоконстрикцию. Помимо этого, ФП ассоциирована с расширением митрального фиброзного кольца и развитием регургитации.



ЛП – левое предсердие, ПД – потенциал действия, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СВ – сердечный выброс, ФП – фибрилляция предсердий

Рисунок 1. Патофизиологический «порочный круг» развития СН и ФП

тации даже у пациентов без структурных изменений миокарда. Наконец, тахикардия при ФП может привести к развитию кардиомиопатии, вероятно, обратимой на фоне адекватной ритм-урежающей терапии. В свою очередь, СН способствует возникновению ФП за счет изменений на структурном, ультраструктурном и нейроэндокринном уровнях. Изменения в структуре левого предсердия (увеличение размеров, давления, относительная митральная регургитация) повышают механическую нагрузку на миокард, приводят к изменению разности потенциалов на определенных участках, усиливают нейрогормональный ответ и усугубляют процессы фиброза [13, 14].

Риск инсульта у пациентов с СН и ФП

Сочетание СН и ФП значительно повышает риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО), в частности, ишемического инсульта – важнейшего фактора неблагоприятного прогноза. С одной стороны, известно, что каждый 5-й ишемический инсульт ассоциирован с неклапанной ФП [15]; с другой – СН сама по себе является протромбогенным состоянием, при котором создаются благоприятные условия для реализации всех компонентов триады Вирхова: стаз крови на фоне систолической дисфункции; эндокардиальная и эндотелиальная дисфункция и гиперкоагуляция [16]. Тромбин является одним из ключевых факторов патогенеза СН за счет негативного влияния на функцию эндотелия и воспаления в сосудистой стенке [17].

Известно, что риск инсульта не отличается у пациентов с СН и сохранной фракцией выброса (СНсФВ) и с СН и низкой фракцией выброса (СНнФВ), но ассоциирован с наличием сопутствующих заболеваний и повышается при наличии структурных изменений сердца даже на фоне хорошего лечения СН [18]. Согласно анализу исследований CORONA и GISSI-HF (всего 9 585 пациентов с СН, 36,8% с ФП) кумулятивная частота инсульта у пациентов с СН повышалась при сочетании с ФП (4,7% против 3,4%; $p < 0,001$) [19]. По данным регистра EORP-AF-Pilot, у пациентов с ФП наличие СН увеличивало риск инсульта, системных тромбоэмболий и транзиторной ишемической атаки (13,4% против 4,0%; $p < 0,0001$), независимо от ФВ (2,2% для СНнФВ против 1,1% для СНсФВ; $p = 0,262$). Причем из всех проанализированных факторов СН являлась одним из основных предикторов ТЭО (ОР=2,22; 95% ДИ: 1,53–3,22) [9]. Интересны данные, полученные при анализе российского регистра больных с ХСН и ФП (РИФ–ХСН) (1003 пациента, 56,8% мужчин, средний возраст $67,2 \pm 11,3$ лет, средняя ФВ $44,2 \pm 12,6\%$), в котором высокий риск ТЭО (СНА₂DS₂-Vasc ≥ 3 баллов) отмечался у 77,6% больных.

Столь высокий показатель объясняется высокой частотой сопутствующих заболеваний: ИБС у 68,9%, ИМ в анамнезе у 38,6%, СД 2 типа – у 26% и хроническая болезнь почек у 12,9% пациентов [20, 21].

Антикоагулянтная терапия остается единственной стратегией, доказавшей свое влияние на прогноз в данной группе пациентов, что нашло свое отражение и в рекомендациях по ведению пациентов с ФП [15], и в рекомендациях по СН [22, 23].

Антикоагулянтная терапия при ФП и ХСН

Принятие решения о начале антикоагулянтной терапии у пациентов с СН основывается на сопоставлении риска инсульта и риска большого кровотечения. Последнее особенно важно, так как у большинства пациентов имеется нарушение функции почек, печени, анемия или кровотечение в анамнезе. Риск больших кровотечений, как и риск ТЭО, увеличивается с ростом ФК [24]. Известно, что у пациентов с СН повышена вариабельность метаболизма антагонистов витамина К, в связи с чем контроль МНО при назначении варфарина может представлять трудности [25]. Таким образом, препараты из группы ПОАК являются более предпочтительным выбором у пациентов с СН и ФП [22, 23], что подтверждают опубликованные в последние годы мета-анализы.

В мета-анализе Xiong и соавт. (4 исследования, $n=32512$, сочетание СН и ФП) показано, что применение ПОАК в высоких дозах ассоциировалось со снижением риска инсульта и системных эмболий на 14% (ОР=0,86; 95% ДИ: 0,76–0,98), а эффективность низкодозовых режимов ПОАК была сопоставима с варфарином (ОР=1,02; 95% ДИ: 0,86–1,21). Безопасность ПОАК по сравнению с варфарином подтверждена как для низких, так и для высоких доз (снижение риска больших кровотечений на 36 и 24% соответственно). При этом в общей популяции эффективность и безопасность ПОАК не зависела от наличия или отсутствия СН [26]. В мета-анализе Savarese (4 исследования, $n=55011$, СН у 48%) у пациентов с СН применение ПОАК по сравнению с варфарином ассоциировалось со снижением риска инсульта и системных ТЭО на 14,4%, больших кровотечений на 23,2%, внутримозговых кровоизлияний на 57,3% [27].

Следует отметить, что частота назначения ОАК пациентам с ФП в клинической практике не оптимальна. Согласно регистру GARFIELD (52 081 пациент с впервые диагностированной ФП) ОАК были назначены 66,7% пациентов без СН, 66–68% пациентов с СН I–III ФК и лишь 56,5% пациентов с СН IV ФК, причем антагонисты витамина К назначались чаще, чем ПОАК (рис. 2) [28].

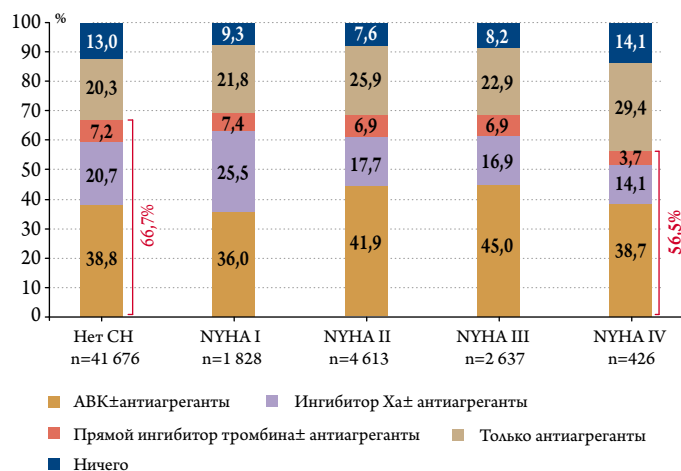


Рисунок 2. Антитромботическая терапия у пациентов с СН по данным регистра GARFIELD

По данным российского регистра РИФ, частота приема ОАК при ФП и СН составляет 64%, из них только 27% пациентов получают ПОАК [20]. Одной из возможных причин столь низких показателей может быть терапевтическая инертность врачей, связанная с недостаточной информированностью об эффективности и безопасности ПОАК в отношении данной популяции больных.

Доказательная база для ПОАК в профилактике инсульта при ФП и СН: роль ривароксабана

Из 4 крупных исследований с ПОАК, посвященных профилактике инсульта при ФП, наибольшее число пациентов с СН (62%) было включено в исследование ROCKET-AF [29]. Примечательно, что 87% пациентов популяции ROCKET-AF относились к высокому риску развития ТЭО, в связи с чем эту популяцию можно считать наиболее приближенной к популяции регистра

РИФ, в которой аналогичный риск отмечен у 77,6% больных (см. выше). Соответственно, практикующие врачи, назначающие ривароксабан своим пациентам, могут ожидать результатов, аналогичных полученным в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ). Примечательно, что в регистре РИФ именно ривароксабан оказался наиболее часто назначаемым препаратом группы ПОАК (68% против 21% для дабигатрана и 11% для апиксабана) [20]. В этой связи интересны результаты дополнительного анализа ROCKET-AF для пациентов с СН (n=9 033), в котором показано, что эффективность ривароксабана была сопоставима с эффективностью варфарина и не зависела от наличия СН, систолической функции ЛЖ и ФК СН [30]. При сходной частоте больших кровотечений ривароксабан обладал более благоприятным профилем безопасности в отношении риска геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния именно в подгруппе пациентов с СН (табл. 4).

Возможности ривароксабана у пациентов с ХСН и снижением функции почек

Распространенность хронической болезни почек у пациентов с СН достигает 30–40% и не зависит от величины ФВ. Нарушение функции почек является независимым предиктором смертности у пациентов с СН, более сильным для СНнФВ [31]. ФП сама по себе может являться одной из причин ухудшения функции почек, что, возможно, обусловлено ухудшением внутривисцеральной гемодинамики, которое может усугубляться при эмболии внутривисцеральных артерий фрагментами тромбов из левого предсердия. Нарушение функции почек является ограничением для назначения многих препаратов, в том числе и ОАК. В связи с этим выбор антикоагулянта, который

Таблица 4. Эффективность и безопасность ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с СН (анализ ROCKET-AF) [30]

Подгруппа		Ривароксабан vs варфарин, ОР (95% ДИ)	p*
Инсульт и системные эмболии			
СН		0,91 (0,74–1,13)	0,62
Без СН		0,84 (0,65–1,09)	
ФВ≥40%		0,98 (0,74–1,31)	0,38
ФВ<40%		0,72 (0,46–1,12)	
NYHA I–II		0,94 (0,73–1,22)	0,68
NYHA III–IV		0,90 (0,61–1,32)	
Безопасность			
Большие и небольшие кровотечения	СН	1,05 (0,95–1,15)	0,99
	Без СН	1,05 (0,93–1,18)	
Геморрагический инсульт	СН	0,38 (0,19–0,76)	0,067
	Без СН	0,91 (0,48–1,73)	
ВМК	СН	0,63 (0,40–1,02)	0,71
	Без СН	0,72 (0,44–1,19)	

ВМК – внутримозговое кровоизлияние, ДИ – доверительный интервал, ОР – относительный риск, ФП – фибрилляция предсердий. * – p взаимодействия.



Лидер среди новых пероральных антикоагулянтов в России и мире^{*,1}

- ◆ Ксарелто®: профиль эффективности и безопасности подтвержден в рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике²⁻⁹
- ◆ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 30 миллионов пациентов^{10,11}

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

КСАРЕЛТО®, Международное непатентованное название: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

— профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения;
— лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов и/или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной

кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе), при лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; при лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза), и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения; у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства), Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечений. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно. Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) или 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 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 слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно 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), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор*, диарея, рвота*, лихорадка*, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, повышение активности «печеночных» трансаминаз, боли в конечностях*, головокружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию**), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины)*, носовое кровотечение, кровохарканье, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экзимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

* регистрировались после больших ортопедических операций.

** регистрировались при лечении БТЭ как очень частые у женщин <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.10.2017.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Байер АГ, Германия.

Производитель: Байер АГ, Германия или Байер Хелсхер Мануфэкчуринг С.р.Л., Италия.

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению.

*retail, daily doses (розничных продажах, в дневных дозах).

Литература

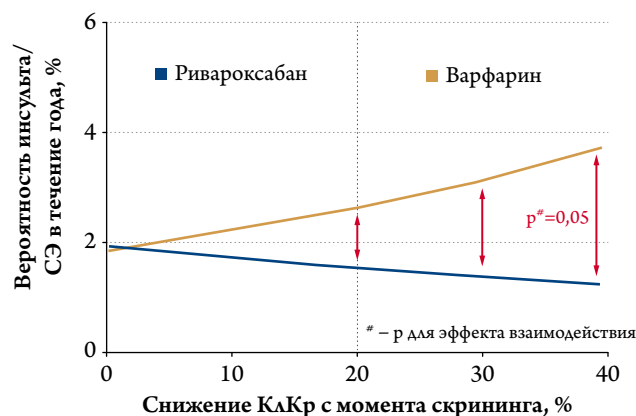
1. Internal calculations derived from IMS data from IQVIA; IMS MIDAS August 2017. 2. Patel M.R. et al. N Engl J Med 2011; 365: 883–891. 3. Кантис: Camm A.J. et al. Eur Heart J. 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv466. 4. Prins M.H. et al. Thromb J 2013; 11: 21. 5. The EINSTEIN Investigators. N Engl J Med. 2010; 363: 2499–2510. 6. Ageno W. et al. HYPERSILK "http://www.thelancet.com/haematology" www.thelancet.com/haematology. Published online December 7, 2015. 7. Russell R.D. et al. Thrombosis. 2013; 2013: 762310. 8. Turpie A.G. et al. Thromb Haemost. 2014 Jan; 111(1): 94–102. 9. Mega J.L. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2012 Jan 5; 366(1): 9–19. 10. Xarelto® (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission. 11. Quintiles IMS Health MIDAS Database: Monthly Sales January 2017.

L.RU.MKT.12.2017.0599

Таблица 5. Эффективность и безопасность ПОАК у пациентов с нарушением функции почек

События	ROCKET-AF (n=14 264) [32]	ARISTOTLE (n=18 201) [45]	RE-LY (n=18 113) [46]
Ухудшение ФП по сравнению с варфарином	Более медленное на фоне ривароксабана	Нет разницы	Более медленное на фоне дабигатрана
Инсульт/ системные эмболии, ОР (95% ДИ)	0,5 (0,27–0,93), $p^*=0,05$	0,8 (0,51–1,24); $p^*=0,86$	Не изучалось
Кровотечения ОР (95% ДИ)	1,06 (0,8–1,39), $p^*=0,61$	0,76 (0,54–1,07); $p^*=0,73$	

ДИ – доверительный интервал, ОР – относительный риск, * – p взаимодействия.



СЭ – системные эмболии, КЛКр – клиренс креатинина

Рисунок 3. Сравнительная эффективность ривароксабана и варфарина в зависимости от клиренса креатинина

способен не только не ухудшать, но и замедлять скорость падения фильтрационной функции почек, является актуальной проблемой. За последние 2 года были опубликованы результаты дополнительных анализов исследований ROCKET-AF, ARISTOTLE и RE-LY. Показано, что ривароксабан и дабигатран ассоциировались с более медленным ухудшением функции почек по сравнению с варфарином, а апиксабан продемонстрировал сопоставимые результаты. Кроме того, достоверное снижение риска инсульта и ТЭО при нарушении функции почек выявлено только в анализе ROCKET-AF (табл. 5).

В среднем клиренс креатинина в общей группе ROCKET-AF снизился на 3,5 мл/мин. Назначение ривароксабана ассоциировалось с достоверно менее выраженным снижением клиренса креатинина по сравнению с варфарином (на 3,5 мл/мин по сравнению с 4,3 мл/мин, $p<0,001$). Следует отметить, что наиболее выраженные преимущества препарата по сравнению с варфарином в отношении риска ТЭО отмечались в группе с максимальным ухудшением функции почек (рис. 3) [32].

В связи с тем, что нарушение функции почек часто требует уменьшения дозы антикоагулянтов, возникает вопрос о сохранении их эффективности. Интересно, что для реальной клинической практики характерно часто необоснованное назначение более низких доз ПОАК, из-за чего исходы могут отличаться от резуль-

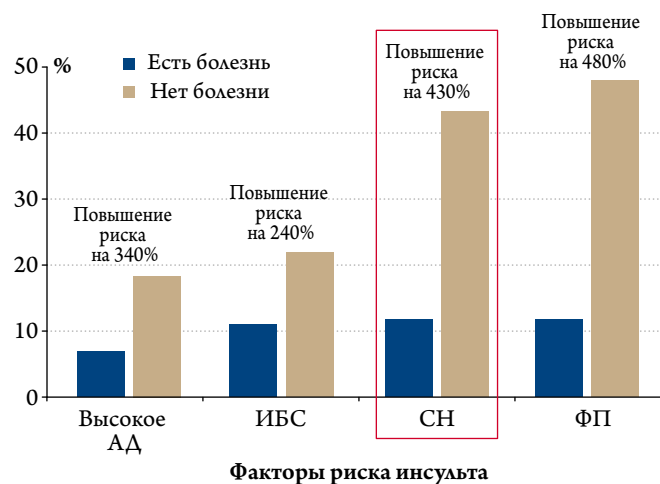


Рисунок 4. Риск инсульта в зависимости от имеющихся факторов риска

татов, полученных в РКИ. Согласно анализу базы данных MIDAS (IMS Health) в реальной практике частота назначения низких доз ривароксабана составляет 24,5%, что сопоставимо с данными РКИ 3-й фазы (20,7%); низких доз дабигатрана – 53,7 и 49,7%. Наибольший разрыв данных отмечен для апиксабана – 35,5% по сравнению с 4,7% [33–36]. В ретроспективном когортном анализе, включавшем 55 644 пациента с неклапанной ФП, получавших ПОАК в низких дозах, показана тенденция к снижению частоты ТЭО для ривароксабана и дабигатрана по сравнению с варфарином и тенденция к ее увеличению для апиксабана, однако различия для всех препаратов статистически не различались [37]. Таким образом, у пациентов с ФП, СН и нарушением функции почек применение ривароксабана в дозе 15 мг/сут. ассоциировано со снижением риска ТЭО по сравнению с варфарином, а применение более низких доз препарата не ассоциируется со снижением его эффективности.

Назначение ПОАК пациентам с СН и синусовым ритмом

Как уже указывалось выше, СН является протромбогенным состоянием и ассоциирована с повышением риска ТЭО в том числе и среди пациентов с синусовым ритмом (рис. 4) [16].

На протяжении последних лет активно изучается вопрос эффективности антикоагулянтов у пациентов с СН и синусовым ритмом. Результаты проведенных ранее исследований сравнения варфарина и аспирина неоднозначны: в исследованиях WASH (n=279 пациентов, аспирин, варфарин, плацебо), WATCH (n=1 587, варфарин, аспирин, клопидогрел) и WARCEF (аспирин, варфарин) не были продемонстрированы достоверные преимущества антитромботической терапии в отношении риска СС исходов [38–40]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по СН 2016 г., учитывая отсутствие общей пользы от назначения варфарина в отношении частоты смерти и инсульта, наряду с увеличением больших кровотечений, несмотря на потенциальное снижение риска ишемического инсульта, нет оснований для рутинного использования варфарина у всех пациентов с СН [23].

В то же время ПОАК, в отличие от варфарина, напрямую влияют на тромбин – ключевой фактор тромбообразования при СН, в связи с чем их назначение может привести к принципиально иным результатам. Продолжающееся в настоящее время исследование COMMANDER HF, в отличие от предыдущих исследований с варфарином, тестирует «тромбиновую гипотезу» в большей степени, чем «антикоагулянтную гипотезу», и должно ответить на вопрос, может ли ривароксабан в сосудистой дозе 2,5 мг 2 раза в день путем прямого подавления образования тромбина снижать риск ишемических событий и прогрессирования заболевания у пациентов с СН с синусовым ритмом и сопутствующей ИБС. В это двойное слепое многоцентровое РКИ включено 5 000 пациентов, рандомизированных к приему ривароксабана или плацебо. Период наблюдения после рандомизации составит от 6 до 54 мес.; примерной датой окончания исследования является 2-й квартал 2018 г.

Первичной конечной точкой по эффективности является сочетание ИМ, инсульта и общей смертности, а первичной конечной точкой по безопасности – фатальное кровотечение или критическое органное кровотечение с возможными необратимыми последствиями.

COMMANDER HF – первое исследование такого дизайна, спланированное для оценки антитромбиновой стратегии у пациентов с СН высокого риска: в сочетании с ИБС, с повышением натрийуретических пептидов и анамнезом недавнего значимого ухудшения СН [41].

Приверженность к терапии ПОАК у пациентов с СН

Известно, что более 80% усиления симптомов СН связаны с несоблюдением пациентом режима приема препаратов [42], что во многом обусловлено необходимостью принимать большое количество лекарств одновременно. Однократный режим приема ривароксабана может способствовать повышению приверженности к антикоагулянтной терапии. В исследовании XANTUS, анализирующем данные реальной клинической практики (n=6 784 пациента с неклапанной ФП, получающих ривароксабан, застойная СН у 18,6%), продемонстрирована хорошая приверженность к приему препарата: 80% участников продолжали прием ривароксабана в течение года, более 75% были удовлетворены или очень удовлетворены лечением [43].

Заключение

Пациенты с СН и ФП характеризуются высоким риском инсульта и системных ТЭО. Препараты из группы ПОАК являются предпочтительным выбором в данной популяции пациентов. В исследование ривароксабана ROCKET-AF было включено наибольшее число пациентов с СН (62%).

Ривароксабан обладает высокой эффективностью и безопасностью у пациентов с ФП, независимо от наличия СН и ФВ, в том числе и у пациентов с нарушением функции почек. Однократный режим дозирования может способствовать формированию высокой приверженности пациентов с ФП и ХСН к назначенной терапии. Таким образом, имеющаяся доказательная база убедительно свидетельствует о высокой эффективности и безопасности ривароксабана в сложной для ведения группе пациентов с ХСН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Braunwald E. Shattuck lecture – cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med.* 1997;337 (19):1360–9. DOI:10.1056/NEJM199711063371906
2. Агеев Ф. Т., Даниелян М. О., Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2004;5 (1):4–7. [Ageev F. T., Danielyan M. O., Mareev V. Y. et al. Patients with chronic heart failure in the Russian ambulatory practice: contingent features, diagnosis and treatment (studies of AGE-O-CHF). *Russian Heart Failure Journal.* 2004;5 (1):4–7.]
3. Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Бадин Ю. В., Галявич А. С. et al. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН (Часть II). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2006;7 (3):112–5. [Fomin I. V., Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Ageev F. T., Badin Yu. V. et al. Prevalence of chronic heart failure in European part of Russian Federation – Data of AGE-CHF (Part II). *Serdechnaya Nedostatochnost'* 2006;7 (1):112–5.]
4. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014;129 (8):837–47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119

5. Lubitz SA, Benjamin EJ, Ellinor PT. Atrial fibrillation in congestive heart failure. *Heart Fail Clin.* 2010;6 (2):187–200. DOI:10.1016/j.hfc.2009.11.001
6. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107 (23):2920–5. DOI:10.1161/01.CIR.0000072767.89944.6E
7. Savelieva I, John Camm A. Atrial fibrillation and heart failure: natural history and pharmacological treatment. *Europace.* 2004;5 Suppl 1: S5–19. DOI:10.1016/j.eupc.2004.07.003
8. Khan MA, Ahmed F, Neynes L, Mamas MA. Atrial fibrillation in heart failure: The sword of Damocles revisited. *World J Cardiol.* 2013;5 (7):215–27. DOI:10.4330/wjcv.5.i7.215
9. Lip GYH, Laroche C, Popescu MI, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Dan G-A et al. Heart failure in patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the EURObservational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation. *Eur J Heart Fail.* 2015;17 (6):570–82. DOI:10.1002/ehf.254
10. Chiang C-E, Naditch-Brulé L, Murin J, Goethals M, Inoue H, O'Neill J et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5 (4):632–9. DOI:10.1161/CIRCEP.112.970749
11. Oudatayo A, Wong CX, Williams R, Hunn B, Emdin CA. Prognostic Importance of Atrial Fibrillation Timing and Pattern in Adults With Congestive Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Card Fail.* 2017;23 (1):56–62. DOI:10.1016/j.cardfail.2016.08.005
12. Chatterjee NA, Chae CU, Kim E, Moorthy MV, Conen D, Sandhu RK et al. Modifiable Risk Factors for Incident Heart Failure in Atrial Fibrillation. *JACC Heart Fail.* 2017;5 (8):552–60. DOI:10.1016/j.jchf.2017.04.004
13. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J.* 2015;36 (46):3250–7. DOI:10.1093/eurheartj/ehv513
14. Verma A, Kalman JM, Callans DJ. Treatment of Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation.* 2017;135 (16):1547–63. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026054
15. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal.* 2016;37 (38):2893–962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210
16. Abraham JM, Connolly SJ. Atrial fibrillation in heart failure: stroke risk stratification and anticoagulation. *Heart Fail Rev.* 2014;19 (3):305–13. DOI:10.1007/s10741-014-9420-4
17. Zannad F, Stough WG, Regnault V, Gheorghiane M, Deliaargyris E, Gibson CM et al. Is thrombosis a contributor to heart failure pathophysiology? Possible mechanisms, therapeutic opportunities, and clinical investigation challenges. *Int J Cardiol.* 2013;167 (5):1772–82. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.12.018
18. Sartipy U, Dahlström U, Fu M, Lund LH. Atrial fibrillation in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2017;5 (8):565–74. DOI:10.1016/j.jchf.2017.05.001
19. Abdul-Rahim AH, Perez A-C, Fulton RL, Jhund PS, Latini R, Tognoni G et al. Risk of Stroke in Chronic Heart Failure Patients Without Atrial Fibrillation: Analysis of the Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial Heart Failure (CORONA) and the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca-Heart Failure (GISSI-HF) Trials. *Circulation.* 2015;131 (17):1486–1494; discussion 1494. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013760
20. Терещенко С. Н., Романова Н. В., Жиров И. В., Осмоловская Ю. Ф., Голицын С. П. Российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): клинико-демографические характеристики выборки на момент включения в регистр. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2016;17 (6):418–26. [Tereshchenko S. N., Romanova N. V., Zhirov I. V., Osmolovskaya Yu. F., Golitsyn S. P. Russian Registry of Patients with Chronic Heart Failure and Atrial Fibrillation (RIF-CHF): Clinical and demographic characteristics of the sample upon inclusion into the Registry. *Russian Heart Failure Journal.* 2016;17 (6):418–426.] DOI:10.18087/rhfj.2016.6.2276
21. Терещенко С. Н., Жиров И. В., Романова Н. В., Осмоловская Ю. Ф., Голицын С. П. Первый Российский регистр больных Хронической Сердечной Недостаточностью И Фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): дизайн исследования. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11 (6):577–81. [Tereshchenko S. N., Zhirov I. V., Romanova N. V., Osmolovskaya Yu. F., Golitsyn S. P. The first Russian register of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation (RIF-CHF): study design. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015;11 (6):577–581.] DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-6-577-581
22. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., et al. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2017;18(1):3–40. [Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Begrambekova Yu. L., Belenkov Yu. N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*] DOI:10.18087/rhfj.2017.1.2346
23. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2016;37 (27):2129–200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
24. Ferreira J, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Brueckmann M, Fraessdorf M, Reilly PA et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and symptomatic heart failure: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Eur J Heart Fail.* 2013;15 (9):1053–61. DOI:10.1093/eurjhf/hft111
25. Lip GYH, Heinzel FR, Gaita F, Juanatey JRG, Le Heuzey JY, Potpara T et al. European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Eur J Heart Fail.* 2015;17 (9):848–74. DOI:10.1002/ehf.338
26. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, Lane DA, Hong K, Lip GYH. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials: Characteristics of included RCTs NOACs in patients with concomitant AF and HF. *European Journal of Heart Failure.* 2015;17 (11):1192–200. DOI:10.1002/ehf.343
27. Savarese G, Giugliano RP, Rosano GMC, McMurray J, Magnani G, Filippatos G et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail.* 2016;4 (11):870–80. DOI:10.1016/j.jchf.2016.07.012
28. Kakkar AK, Mueller I, Bassand J-P, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the International, Observational, Prospective GARFIELD Registry. Hernandez AV, editor. *PLoS ONE.* 2013;8 (5):e63479. DOI:10.1371/journal.pone.0063479
29. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine.* 2011;365 (10):883–91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638
30. van Diepen S, Hellkamp AS, Patel MR, Becker RC, Breithardt G, Hacke W et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Circ Heart Fail.* 2013;6 (4):740–7. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000212
31. McAlister FA, Ezekowitz J, Tarantini L, Squire I, Komajda M, Bayes-Genis A et al. Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: impact of the new chronic kidney disease-epidemiology collaboration group formula. *Circulation: Heart Failure.* 2012;5 (3):309–14. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966242
32. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Lindner SM, Piccini JP, Becker RC et al. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsen-

- ing Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin Clinical Perspective: Insights From ROCKET AF. *Circulation*. 2016;134 (1):37–47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021890
33. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *European Heart Journal*. 2011;32 (19):2387–94. DOI:10.1093/eurheartj/ehr342
 34. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365 (11):981–92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039
 35. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361 (12):1139–51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561
 36. IMS Health MIDAS компании Quintiles: IMS MIDAS Q42015. MIDAS® [Internet]. [cited 2018].
 37. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GYH, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2017;356: j510. DOI:10.1136/bmj.j510
 38. Cleland JG, Findlay I, Jafri S, Sutton G, Falk R, Bulpitt C et al. The Warfarin/Aspirin study in heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *American Heart Journal*. 2004;148 (1):157–64. DOI:10.1016/j.ahj.2004.03.010
 39. Massie BM, Collins JF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JGF, Ezekowitz M et al. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart failure (WATCH) trial. *Circulation*. 2009;119 (12):1616–24. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.801753
 40. Homma S, Thompson JLP, Pulicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *New England Journal of Medicine*. 2012;366 (20):1859–69. DOI:10.1056/NEJMoa1202299
 41. Zannad F, Greenberg B, Cleland JGF, Gheorghiade M, van Veldhuisen DJ, Mehra MR et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, event-driven, multicentre study comparing the efficacy and safety of oral rivaroxaban with placebo for reducing the risk of death, myocardial infarction or stroke in subjects with heart failure and signi: Rationale and design of COMMANDER HF. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17 (7):735–42. DOI:10.1002/ehf.266
 42. Diaz A, Ciochini C, Esperatti M, Becerra A, Mainardi S, Farah A. Precipitating factors leading to decompensation of chronic heart failure in the elderly patient in South-American community hospital: Precipitating factors leading to decompensation of chronic heart failure in the elderly patient in South-American community hospital. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2011;8 (1):12–4. DOI: 10.3724/SPJ.1263.2011.00012
 43. Camm AJ, Amarencu P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2016;37 (14):1145–53. DOI:10.1093/eurheartj/ehv466
 44. McMurray JJV, Ezekowitz JA, Lewis BS, Gersh BJ, van Diepen S, Amerena J et al. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circ Heart Fail*. 2013;6 (3):451–60. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000143
 45. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2016;1 (4):451. DOI:10.1001/jamacardio.2016.1170
 46. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65 (23):2481–93. DOI:10.1016/j.jacc.2015.03.577

Материал поступил в редакцию 14/12/2017

Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

Эспиро снижает смертность у пациентов
с сердечной недостаточностью
и перенесших инфаркт миокарда



Снижает внезапную смертность на 1/3¹
Снижает количество госпитализаций²
Улучшает функцию миокарда³

1 - Pitt B et al. *Eur. J Heart Fail*/ 2006; 8: 295-301.

2 - Zannad et al., *N Engl J Med*. (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010

3 - Udelson JF. Et al., *Circ. Heart Fail*. 2010;3: 347-353

Производитель - фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша
АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03