

Антикоагулянтная терапия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий: эффекты апиксабана

О. Л. Барбараш^{1, 2}, В. В. Кашталап^{1, 2}

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово

² Кемеровский государственный медицинский университет

Цель обзора: рассмотрение данных некоторых субанализов рандомизированного клинического исследования ARISTOTLE в отношении апиксабана, знание которых может быть полезным для практикующего врача при назначении препаратов из группы новых оральных антикоагулянтов с целью длительной профилактики ишемических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Основные положения. Представлен анализ преимуществ апиксабана перед варфарином по эффективности и безопасности у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и различными клиническими ситуациями (пожилой возраст, почечная дисфункция, сердечно-сосудистая коморбидность, сопутствующая терапия, высокий риск кровотечений), основанный на результатах субанализов клинического исследования ARISTOTLE.

Заключение. Результаты многочисленных субанализов международного рандомизированного исследования ARISTOTLE позволяют рекомендовать апиксабан (Эликвис) для длительной антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий и широким спектром сопутствующих заболеваний и клинических состояний, повышающих риск тромбоэмболических событий и геморрагических осложнений, в силу уникального сочетания его эффективности и безопасности.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, новые оральные антикоагулянты, апиксабан, коморбидность.

Anticoagulation Therapy in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: Effects of Apixaban

O. L. Barbarash^{1, 2}, V. V. Kashtalap^{1, 2}

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

² Kemerovo State Medical University

Objective of the Review: To describe data about Apixaban obtained from some subanalyses performed in the ARISTOTLE randomized clinical study, which can be useful for practitioners when choosing use new oral anticoagulants for long-term prevention of ischemic events in patients with atrial fibrillation.

Key Points: This paper analyzes the advantages of Apixaban over warfarin in terms of efficacy and safety in patients with non-valvular atrial fibrillation in different clinical settings (advanced age, renal dysfunction, cardiovascular comorbidity, concomitant treatments, and high risk of hemorrhage). This analysis is based on the results of subanalyses performed in the ARISTOTLE clinical study.

Conclusion: The results of numerous subanalyses performed in the ARISTOTLE international randomized study suggest that, due to a unique combination of its efficacy and safety, Apixaban (Eliquis) can be recommended for long-term anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation and a wide range of concomitant disorders and clinical conditions that increase the risk of thrombotic, ischemic, and hemorrhagic events.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulation therapy, new oral anticoagulants, Apixaban, comorbidity.

В настоящее время нет сомнений в необходимости длительного использования непрямых антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП). Такая терапия применяется для профилактики тромбоэмболических осложнений после индивидуальной оценки риска их развития с помощью шкалы CHA₂DS₂VASc [19]. Назначение с этой целью новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) имеет ряд несомненных преимуществ по таким параметрам, как эффективность, безопасность, удобство применения, по сравнению с антагонистами витамина К (варфарином).

В клинической практике применяются две группы препаратов, относящихся к НОАК, — прямые ингибиторы Ха-фактора (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан) и прямые ингибиторы тромбина (дабигатрана этексилат). Следует отметить, однако, что и другие препараты из группы НОАК показали несомненные преимущества в использовании у пациентов

с неклапанной ФП по сравнению с варфарином. Фактически у практикующего врача нет сомнений в том, что НОАК у пациентов с неклапанной ФП эффективнее, безопаснее и удобнее, чем уходящий в прошлое для таких больных варфарин. Речь идет, скорее, о выборе того или иного препарата внутри группы НОАК с учетом конкретной клинической ситуации.

Апиксабан — пероральный прямой ингибитор Ха-фактора свертывания крови, характеризующийся быстрой абсорбцией из ЖКТ. Время его полувыведения — 12 часов, что требует приема фиксированной дозы (5 мг или 2,5 мг) дважды в день. Препарат на 25% элиминируется почками, поэтому необходима оценка почечной функции перед началом терапии. В отличие от варфарина при использовании препарата не нужен рутинный мониторинг параметров коагулограммы [25].

Основной доказательной базой применения апиксабана для долговременной профилактики эмболических событий

Барбараш Ольга Леонидовна — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, директор ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КеГМУ Минздрава России. E-mail: olb61@mail.ru

Кашталап Василий Васильевич — д. м. н., заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КеГМУ Минздрава России. 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. E-mail: v_kash@mail.ru

у пациентов с неклапанной ФП являются результаты многоцентровых рандомизированных исследований Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients who have Failed or are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment trial (AVERROES) и Apixaban for education in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE), а также данные реальной клинической практики (регистры больных с ФП). В исследовании AVERROES применение апиксабана ассоциировалось со снижением риска инсульта и системных эмболий при ФП на 55% по сравнению с таковым при применении ацетилсалициловой кислоты (АСК) без увеличения риска кровотечений [4].

В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ARISTOTLE продемонстрированы большие эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с варфарином у пациентов с ФП [13]. ARISTOTLE — двойное слепое исследование, в котором участвовал 18 201 больной с неклапанной ФП из 1034 клинических центров разных стран мира, которые были разделены на две равные группы: первая с приемом варфарина и оценкой МНО, вторая — с приемом апиксабана в дозе 5 мг дважды в день. Средний возраст пациентов составил около 70 лет, период наблюдения — более 30 месяцев для каждого участника.

Результаты исследования ARISTOTLE в течение 1,8 года убедительно показали, что у больных с неклапанной ФП, принимавших апиксабан, ишемический инсульт и системные эмболии развивались значимо реже (на 21%), смертельные исходы также наблюдались реже (на 11%), вероятность возникновения больших кровотечений была на 31% ниже по сравнению с таковыми у пациентов из группы варфарина. Эти данные позволяют рекомендовать апиксабан широкому кругу лиц с неклапанной ФП с показаниями для долговременной антикоагулянтной терапии.

Ввиду отсутствия прямых сравнительных исследований НОАК между собой большое значение придается субанализам уже проведенных РКИ, сопоставлявших препараты группы НОАК с варфарином. В связи с этим несомненный интерес представляет дополнительная оценка эффективности и безопасности апиксабана пациентов с неклапанной ФП и дополнительным коморбидным фоном. Сложность выбора оптимального антикоагулянтного препарата для каждого больного заключается в том, что факторы риска развития тромбоишемического события зачастую ассоциируются и с высоким риском геморрагических осложнений (пожилой возраст, почечная дисфункция, низкая масса тела, наличие в анамнезе ранее перенесенных ишемических инсультов). Поэтому для целого ряда клинических состояний важен подбор препарата, эффективного в профилактике ишемических событий без значимого повышения риска кровотечений.

Цель настоящей статьи — обзор данных некоторых субанализов рандомизированного клинического исследования ARISTOTLE в отношении апиксабана, знание которых может быть полезным для практикующего врача при назначении препаратов из группы НОАК с целью длительной профилактики ишемических событий у пациентов с ФП.

В нашей работе приведены данные нескольких субанализов РКИ ARISTOTLE. К концу 2016 г. таких субанализов с оценкой факторов влияния на эффективность апиксабана насчитывается более 30 (табл.).

Так, интересны результаты субанализа по сравнительной оценке эффективности и безопасности апиксабана и варфарина у пациентов с неклапанной ФП, у которых в анамнезе имелись ишемические инсульты/транзиторные ишемические

атаки — 3436 (18,9%) из всех участников исследования [6]. В этой группе достаточно тяжелых больных с высоким риском повторных ишемических событий выявлены преимущества апиксабана перед варфарином. В подгруппе пациентов с предшествующими ОНМК и транзиторными ишемическими атаками (ТИА) частота повторных ОНМК и системных эмболий — 2,46 на 100 пациенто-лет последующего наблюдения у больных, принимавших апиксабан, и 3,24 на фоне приема варфарина (ОР = 0,76; 95%-ный ДИ: 0,56–1,03). В подгруппе пациентов с ФП без предшествующих ОНМК и ТИА частота инсультов и системных эмболий составила 1,01 на 100 пациенто-лет последующего наблюдения на фоне приема апиксабана и 1,23 на фоне приема варфарина (ОР = 0,82, 95%-ный ДИ: 0,65–1,03; $p = 0,71$). Абсолютное снижение риска инсульта и системных эмболий при приеме апиксабана по сравнению с варфарином — 0,77 на 100 пациенто-лет при последующем наблюдении (95%-ный ДИ: 0,08–1,63) у больных с ФП и предшествующими церебральными событиями и 0,22 (96%-ный ДИ: 0,03–0,47) у пациентов с ФП без церебральных событий в анамнезе.

Таким образом, у лиц с ФП и ранее перенесенными тромбоишемическими инсультами/ТИА преимущества апиксабана перед варфарином в профилактике ишемических событий были даже более выражены, чем во всей популяции. Результаты приведенного субанализа примечательны еще тем, что по данным регистровых исследований пациенты с ранее перенесенными ОНМК/ТИА встречаются достаточно часто (15–25%) [22]. Это требует от практикующего врача продуманного подхода к их ведению, поскольку у них высок риск развития кровотечений [11].

Еще один из субанализов исследования ARISTOTLE имел своей целью сравнение эффективности и безопасности использования апиксабана у пациентов с неклапанной ФП и установленным диагнозом ИБС ($n = 6639$; 36,5%) [3]. Большинство этих больных — мужчины, у них в анамнезе чаще встречались АГ, ишемический инсульт, СД, они чаще принимали АСК до рандомизации в исследование. Тем не менее в данной тяжелой группе с высоким риском развития ишемических событий преимущества апиксабана над варфарином в отношении снижения риска инсульта/системной эмболии/смерти от всех причин был столь же убедительным, как и в исследовании в целом. Так, в подгруппе больных с ФП и ИБС ОР инсульта/системной эмболии/смерти от всех причин составил 0,95 (95%-ный ДИ: 0,7–1,27), а у пациентов с ФП без ИБС — 0,96 (95%-ный ДИ 0,81–1,13; $p = 0,28$). Частота инфаркта миокарда у принимавших апиксабан была ниже, чем у больных на терапии варфарином, вне зависимости от наличия ИБС в анамнезе: у пациентов без ИБС ОР составил 0,76 (95%-ный ДИ: 0,47–1,2), при ИБС ОР был равен 0,95 (95%-ный ДИ: 0,66–1,35), $p = 0,45$. Эффективность апиксабана при ФП в уменьшении риска внутричерепных кровоизлияний была выше, чем таковая варфарина, независимо от наличия или отсутствия ИБС в анамнезе. Все вышеперечисленное может определить НОАК (апиксабан, в частности) как препараты выбора у пациентов с неклапанной ФП и ИБС.

Значимыми факторами, влияющими на риск развития ишемических событий и кровотечений у пациентов с ФП, являются сопутствующая терапия и возможный риск лекарственных взаимодействий. В субанализе РКИ ARISTOTLE J. H. Alexander и соавт. [2] сравнили эффективность и безопасность апиксабана и варфарина у пациентов с ФП, продолжавших принимать АСК в дозе менее 165 мг на первый визит (визит включения). По протоколу ARISTOTLE

таких больных было 4434 (24,4%). Основными причинами назначения АСК стали сосудистые заболевания и перенесенные ранее острые коронарные катастрофы. Выявлено, что, независимо от приема АСК, применение апиксабана у пациентов с ФП сопровождается значимым снижением частоты инсультов и системных эмболий по сравнению с варфарином: при приеме АСК и апиксабана — 1,12%, при приеме АСК и варфарина — 1,91% (OR = 0,58; 95%-ный ДИ: 0,39–0,85); на фоне апиксабана без АСК — 1,11%,

на фоне варфарина без АСК — 1,32% (OR = 0,84; 95%-ный ДИ: 0,66–1,07); для обоих показателей $p = 0,1$. Уменьшение частоты больших кровотечений при использовании апиксабана также было более выраженным вне зависимости от приема АСК: на фоне апиксабана и АСК — 3,10%, варфарина и АСК — 3,92% (OR = 0,77; 95%-ный ДИ: 0,6–0,99), при приеме апиксабана без АСК — 1,82%, варфарина без АСК — 2,78% (OR = 0,65; 95%-ный ДИ: 0,55–0,78); для обоих показателей $p = 0,29$.

Таблица

**Перечень субанализов рандомизированного клинического исследования
Apixaban for education in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation**

Оцениваемый в ходе проведения субанализа фактор	Публикации
Вторичная профилактика	Easton J. D. et al. Lancet Neurol. 2012. Vol. 11. N 6. P. 503–511 [6]
Сниженная функция почек	Hohnloser S. H. et al. Eur. Heart J. 2012. Vol. 33. N 22. P. 2821–2830 [17]
Зависимость от риска инсульта/кровотечения по шкалам	Lopes R. D. et al. Lancet. 2012. Vol. 380. N 9855. P. 1749–1758
Уровень натриуретического гормона В-типа (N-концевого пропептида)	Hijazi Z. et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2013. Vol. 61. N 22. P. 2274–2284
Тип и продолжительность фибрилляции предсердий	Al-Khatib S. M. et al. Eur. Heart J. 2013. Vol. 34. N 31. P. 2464–2471
Сердечная недостаточность и систолическая дисфункция левого желудочка	McMurray J. J. et al. Circ. Heart Fail. 2013. Vol. 6. N 3. P. 451–460 [24]
Уровень контроля международного нормализованного отношения	Wallentin L. et al. Circulation. 2013. Vol. 127. N 22. P. 2166–2176
Предшествующий прием варфарина	Garcia D. A. et al. Am. Heart J. 2013. Vol. 166. N 3. P. 549–558 [9]
Уровень тропонина	Hijazi Z. et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 63. N 1. P. 52–61
Сопутствующий прием ацетилсалициловой кислоты	Alexander J. H. et al. Eur. Heart J. 2014. Vol. 35. N 4. P. 224–232 [2]
Сопутствующая ишемическая болезнь сердца	Bahit M. C. et al. J. Cardiol. 2013. Vol. 170. N 2. P. 215–220 [3]
Кардиоверсия	Flaker G. et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 63. N 11. P. 1082–1087 [8]
Возраст	Halvorsen S. et al. Eur. Heart J. 2014. Vol. 35. N 28. P. 1864–1872 [14]
Большое кровотечение	Hylek E. M. et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 63. N 20. P. 2141–2147 [18]
D-димер	Christersson C. et al. J. Thromb. Haemost. 2014. Vol. 12. N 9. P. 1401–1412
Восточноазиатская популяция	Goto S. et al. Am. Heart J. 2014. Vol. 168. N 3. P. 303–309 [12]
Фактор роста дифференциации 15	Wallentin L. et al. Circulation. 2014. Vol. 130. N 21. P. 1847–1858
Совместный с амиодароном прием апиксабана	Flaker G. et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 64. N 15. P. 1541–1550
Перипроцедуральные перерывы приема антикоагулянтов	Garcia D. et al. Blood. 2014. Vol. 124. N 25. P. 3692–3698
Переход на варфарин в конце исследования	Granger C. B. et al. Am. Heart J. 2015. Vol. 169. N 1. P. 25–30
Исходы больших кровотечений	Held C. et al. Eur. Heart J. 2015. Vol. 36. N 20. P. 1264–1272 [16]
При поражениях клапанов	Avezum A. et al. Circulation. 2015. Vol. 132. N 8. P. 624–632
Хроническая обструктивная болезнь легких	Durheim M. T. et al. Int. J. Cardiol. 2016. Vol. 202. P. 589–594 [5]
Контроль артериального давления	Rao M. P. et al. J. Am. Heart Assoc. 2015. Vol. 4. N 12. PII: e002015
Пол пациента	Vinereanu D. et al. Eur. Heart J. 2015. Vol. 36. N 46. P. 3268–3275
Наличие ожирения	Sandhu R. K. et al. Eur. Heart J. 2016. PII: ehw124
Кровотечения в анамнезе	De Caterina R. et al. Am. Heart J. 2016. Vol. 175. P. 175–183
5 мг апиксабана при одном из трех факторов снижения дозы (вторичный анализ)	Alexander J. H. et al. JAMA Cardiol. 2016. Vol. 1. N 6. P. 673–681 [1]
Различная функция почек (вторичный анализ)	Hijazi Z. et al. JAMA Cardiol. 2016. Vol. 1. N 4. P. 451–460.
Политерапия (вторичный анализ)	Jaspers Focks J. et al. BMJ. 2016. Vol. 353: i2868
Наличие активного онкологического процесса	Melloni C. et al. ESC 2016. Abstract 1353
Падения в анамнезе	Rao P. et al. ESC 2016. Abstract 1352
Прекращение приема антикоагулянта	Xavier D. et al. ESC 2016. Abstract P2586
Сахарный диабет	Ezekowitz J. A. et al. Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother. 2015. Vol. 1. N 2. P. 86–94 [7]
Совместный с дигоксином прием апиксабана	Rordorf R. et al. ESC 2015. Abstract P6155

НОВОЕ
ПОКАЗАНИЕ
лечение и профилактика
рецидивов ТГВ и ТЭЛА

Профилактика инсульта/системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

ЭФФЕКТИВНОСТЬ –
снижение риска
инсульта/
системных
тромбоэмболий
по сравнению
с варфарином²

БЕЗОПАСНОСТЬ –
меньше
риск
больших
кровотечений
по сравнению
с варфарином²

ЭЛИКВИС® ОБЪЕДИНЯЕТ ОБА ПРЕИМУЩЕСТВА

ЭЛИКВИС® – достоверно снижает риск инсульта / системных тромбоэмболий в сочетании с меньшим риском развития больших кровотечений*

ЭЛИКВИС® – в клинических исследованиях доказал снижение общей смертности*

Торговое название: Эликвис®. МНН: аликсабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; клинически значимое кровотечение; при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений; тяжелые нарушения функции печени, заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений; нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе; возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют); беременность (данные о применении препарата отсутствуют); период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют); одновременное применение с препаратами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Наиболее часто встречаются следующие побочные действия: анемия, кровотечения (часто – носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани глазного яблока), гематомы, тошнота. **Способ применения и дозы:** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг 2 раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг 2 раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Решение о длительности терапии должно основываться на оценке наличия и обратимости факторов, предрасполагающих к рецидивированию (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации и т.д.), а также проявлений ТГВ и/или ТЭЛА, составляя, как минимум, 3 месяца. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 2,5 мг 2 раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007 от 19.02.2013, ЛП-001475 от 03.02.2012. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®, ЛП-002007, ЛП-001475 от 21.04.2015. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

Медицинских работников просят сообщать о любых нежелательных явлениях в службу фармаконадзора компании Пфайзер.

1. Эликвис® (аликсабан). Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. МЗ РФ, 21.04.2015. 2. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

* Статистически значимо по сравнению с варфарином.



ООО «Пфайзер». Россия 123317, Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300

WRUELQM015188

Таким образом, аписабан характеризуется лучшими по сравнению с варфарином эффектами по профилактике тромбоэмических осложнений и больших кровотечений у пациентов с неклапанной ФП, независимо от сопутствующего приема АСК, что может быть особенно актуально для больных, перенесших ОКС или эндоваскулярные вмешательства.

В субанализе исследования ARISTOTLE, выполненном D. A. Garcia и соавт. [9], сравнивались эффективность и безопасность аписабана и варфарина, а также частота отмены двух препаратов за все время терапии в группах пациентов, ранее принимавших (57,1%) и не принимавших (42,9%) антикоагулянты. По данным этого субанализа, преимущества аписабана перед варфарином в профилактике тромбоэмического инсульта/системной эмболии были выявлены как в группе пациентов, не получавших ранее антикоагулянты (ОР = 0,86; 95%-ный ДИ: 0,67–1,11), так и у больных, имевших в анамнезе прием антагонистов витамина К (ОР = 0,73; 95%-ный ДИ: 0,57–0,95).

Не зависел от приема антикоагулянтов в анамнезе и протективный эффект аписабана в отношении снижения частоты больших кровотечений и уровня общей смертности. В группе принимавших аписабан и антикоагулянты до рандомизации внутричерепные кровотечения встречались реже всего (ОР = 0,28; 95%-ный ДИ: 0,17–0,46). У пациентов с ФП, находившихся на терапии аписабаном и ранее не получавших антикоагулянты, частота внутричерепных кровотечений оказалась выше (ОР = 0,60; 95%-ный ДИ: 0,38–0,93). Интересно, что в группе больных с предыдущим антикоагулянтным лечением протективный эффект аписабана был более выражен, что может говорить в пользу смены терапии варфарином на НОАК (в частности, аписабан). Максимальной же частота внутричерепных кровотечений была у принимавших варфарин, независимо от применения антикоагулянтов до рандомизации.

В рамках клинического исследования реже всего отменяли препараты для антикоагулянтной терапии в группе аписабана у участников, ранее принимавших антикоагулянты, наиболее часто — в группе варфарина у больных, не принимавших антикоагулянты до рандомизации. Таким образом, предшествующее использование антикоагулянтов не влияет на превосходство аписабана над варфарином у пациентов с неклапанной ФП.

Известно, что почечная дисфункция (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 80 мл/мин) ассоциируется у лиц с ФП с высоким риском как ишемических событий, так и кровотечений [10], что требует от практического врача корректно оценивать риск неблагоприятных исходов у этой категории пациентов, а также выбрать максимально эффективный и безопасный антикоагулянтный препарат. Отдельный субанализ исследования ARISTOTLE S. H. Hohnloser и соавт. [17] посвящен сравнению эффективности и безопасности аписабана и варфарина у пациентов с ФП в зависимости от функции почек. В РКИ ARISTOTLE у 42% рандомизированных пациентов определялась СКФ 51–80 мл/мин, еще 15% имели СКФ 50 мл/мин и менее, то есть популяция с нарушенной функцией почек соответствовала таковой среди больных с ФП в реальной клинической практике [27].

Результаты субанализа показали, что аписабан был более эффективен, чем варфарин, в профилактике инсульта/системной эмболии и летального исхода независимо от наличия почечной дисфункции. Применение аписабана также ассоциировалось с меньшей частотой больших кровотечений у пациентов как с нормальной СКФ,

так и со сниженной. При этом максимальное уменьшение риска больших кровотечений у пациентов с ФП было зарегистрировано в группе больных с СКФ менее 50 мл/мин, принимающих аписабан (ОР = 0,50; 95%-ный ДИ: 0,38–0,66; $p = 0,005$ при сравнении с варфарином), что позволяет практикующему врачу с уверенностью использовать аписабан для долговременной профилактики неблагоприятных событий у пациентов с ФП и почечной дисфункцией без значимого увеличения риска больших кровотечений.

Актуальными для практикующих врачей являются результаты субанализа исследования ARISTOTLE, посвященного оценке эффективности и безопасности аписабана в зависимости от возраста пациентов с неклапанной ФП [14]. Частота ФП повышается с увеличением возраста: с 0,5% в возрастной группе 40–50 лет до 10% у лиц старше 80 лет [15]. Известно также, что с возрастом увеличивается риск развития тромбоэмических осложнений [21]. В исследовании ARISTOTLE возраст больных был следующим: 30% — до 65 лет, 39% — от 65 до 74 лет включительно и 31% — 75 лет и старше. В течение 1,8 года наблюдения согласно протоколу частота развития ишемического инсульта/транзиторной ишемической атаки закономерно повышалась с увеличением возраста пациентов. По результатам проведенного субанализа показано, что аписабан в дозировке 5 мг два раза в день был более эффективен в профилактике ишемических событий в возрастной группе старше 75 лет. При этом риск развития больших кровотечений значимо не повышался в случае отсутствия у пожилых пациентов других дополнительных факторов, ассоциированных с геморрагическими осложнениями: низкой массы тела, известной почечной дисфункции.

Кроме того, аписабан в полной дозе 5 мг два раза в день показал убедительный эффект и в снижении числа больших и жизнеугрожающих кровотечений у больных с высоким риском их развития, имевших один из нескольких известных факторов высокого риска геморрагических осложнений — пожилого и старческого возраста, с пониженными значениями массы тела (60 кг и менее), с высоким уровнем креатинина (более 133 мкмоль/л) [1].

Поскольку ранее было предполагалось, исходя из исследований фармакокинетики у различных клинических групп, что при сочетании нескольких из вышеперечисленных факторов аписабан в стандартной дозировке 5 мг два раза в день может провоцировать развитие больших кровотечений, то для практического применения аписабана его уменьшенная дозировка (2,5 мг два раза в день) рекомендуется при наличии двух и более клинико-анамнестических признаков: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее, концентрация креатинина в плазме 133 мкмоль/л и более) для профилактики геморрагических осложнений.

Таким образом, у пациентов пожилого и старческого возраста при выборе НОАК по профилю эффективности/безопасности несомненные преимущества в сравнении с варфарином имеет аписабан в дозировке 5 мг два раза в день (при отсутствии других факторов риска, ассоциированных с развитием кровотечений), который, наряду со снижением риска инсульта и системных тромбоэмболий, имеет доказанно меньший риск больших кровотечений [18].

Известно, что при использовании антикоагулянтов существуют расовые различия в риске кровотечений. Так, для пациентов монголоидной расы из-за специфического для них высокого риска развития внутричерепных кровотечений требуется изменения дозировки антитромботических препаратов [26]. При этом варфарин у больных с ФП в этом

регионе используется значимо реже, чем на других территориях [20]. Поскольку исследование ARISTOTLE было многоцентровым, пациенты из Восточной Азии (Китай, Японии, Тайваня, Южной Кореи, Малайзии, Гонконга, Сингапура, Филиппин) также принимали в нем участие.

В субанализе ARISTOTLE S. Goto и соавт. оценивалась эффективность и безопасность приема апиксабана в зависимости от расы [12]. У пациентов из Восточной Азии был выявлен ряд особенностей, которые частично объясняют их большую склонность к развитию жизнеугрожающих кровотечений, чем у лиц из других регионов: значимо меньшая масса тела и несколько большая частота эмболических событий в анамнезе. При этом только у 25,4% пациентов из Восточной Азии была выявлена нормальная функция почек (СКФ > 80 мл/мин). Однако даже у этой группы апиксабан превосходил варфарин. Так, уменьшение частоты инсультов и системных эмболий в исследовании ARISTOTLE на фоне приема апиксабана по сравнению с варфарином у пациентов из стран Восточной Азии было более выраженным, как и у пациентов на других территориях: ОР = 0,74 (95%-ный ДИ: 0,5–1,1) у участников из Восточной Азии и ОР = 0,81 (95%-ный ДИ: 0,66–0,99) у пациентов из других регионов (р = 0,7).

По частоте развития больших кровотечений использование апиксабана также имело значимые преимущества перед таковым варфарина независимо от расы пациентов: ОР = 0,53 (95%-ный ДИ: 0,35–0,80) у больных из Восточной Азии и ОР = 0,72 (95%-ный ДИ: 0,62–0,83) у лиц из других регионов (р = 0,17). При этом снижение общего числа кровотечений на фоне апиксабана по сравнению с варфарином значимо более выражено у участников из Восточной Азии (р = 0,03).

Для практического врача результаты этого субанализа интересны в плане экстраполяции успешного опыта использования апиксабана у пациентов с неклапанной ФП и высоким риском развития кровотечений (недостаточная масса тела, почечная дисфункция, ранее перенесенные ОНМК). У таких больных апиксабан убедительно показал превосходство над варфарином. Следует отметить, что развитие больших кровотечений, включая внутричерепные гематомы, крайне негативно влияет на прогноз пациентов с ФП. Как показали результаты дополнительного анализа исследования ARISTOTLE, выполненного С. Held и соавт. [16], гораздо эффективнее профилактировать развитие кровотечений, путем подбора оптимального препарата для длительной антикоагулянтной терапии, чем проводить экстренную гемостатическую терапию.

Следует отметить, что тонкие механизмы снижения риска больших кровотечений на фоне терапии НОАК и апиксабаном в частности детально не изучены. Имеется предположение, что оно связано с большей, чем на фоне терапии варфарином, стабильностью гипокоагуляционного эффекта [23].

Еще один субанализ исследования ARISTOTLE оценивал эффективность и безопасность применения апиксабана по сравнению с варфарином у пациентов с ФП в зависимости от наличия клинических состояний, повышающих риск развития неблагоприятных ишемических событий: ХСН и/или систолической дисфункции миокарда ЛЖ (фракция выброса ЛЖ менее 40%). Оказалось, что максимальный риск ишемического инсульта/транзиторной ишемической атаки был в группе больных с систолической дисфункцией (19% участников исследования ARISOTLE). При этом апиксабан был одинаково эффективнее и безопаснее варфарина у всех пациентов с ФП независимо от наличия сердечной недостаточности и/или дисфункции ЛЖ [24].

Хотелось бы представить и еще несколько субанализов исследования ARISTOTLE. Первый касается эффективности и безопасности апиксабана у пациентов с ФП и ХОБЛ [5]. Результаты выполненного анализа показывают, что наличие ХОБЛ никак не влияет на большую, чем у варфарина, эффективность и безопасность апиксабана при ФП (ОР = 0,92; 95%-ный ДИ: 0,52–1,63) и при сочетании ФП и ХОБЛ (ОР = 0,78; 95%-ный ДИ: 0,65–0,95), для обоих показателей р = 0,617. При этом наличие ХОБЛ (10,8% пациентов с ФП в исследовании ARISTOTLE) никак не влияло на риск развития инсульта или системной эмболии (ОР = 0,85; 95%-ный ДИ: 0,6–1,21), для обоих показателей р = 0,356. Однако наличие ХОБЛ у пациентов с ФП ассоциировалось с повышением частоты общей и сердечно-сосудистой смерти по сравнению с пациентами без нее (ОР = 1,6; 95%-ный ДИ: 1,36–1,88; р = 0,001), что необходимо учитывать практикующему врачу при ведении таких пациентов.

В субанализе J. A. Ezekowitz и соавт. [7] оценивали эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с варфарином у пациентов с ФП и наличием/отсутствием СД 2 типа. Из 18 201 пациента-участника исследования ARISTOTLE у 4547 (25%) стоял диагноз СД 2 типа. Эти пациенты были моложе (средний возраст — 69 vs 70 лет), характеризовались более частым наличием ИБС (39% vs 31%) и более высокими средними баллами по шкалам CHADS₂ (2,9 vs 1,9) и HAS-BLED (1,9 vs 1,7), чем у пациентов без СД 2 типа (для всех сравниваемых значений р < 0,0001). У больных с ФП и СД 2 типа, принимавших апиксабан, по сравнению пациентами на варфарине, в течение всего времени наблюдения были меньше частота системных эмболий (ОР = 0,75; 95%-ный ДИ: 0,53–1,05) и внутричерепных гематом (ОР = 0,49; 95%-ный ДИ: 0,25–0,95), общая смертность (ОР = 0,83; 95%-ный ДИ: 0,67–1,02), сердечно-сосудистая смертность (ОР = 0,89; 95%-ный ДИ: 0,66–1,2); для всех сравниваемых групп р < 0,05. В то же время частота инфаркта миокарда не отличалась у больных с СД на фоне приема варфарина и апиксабана (ОР = 1,02; 95%-ный ДИ: 0,62–1,67). Таким образом, у пациентов с СД 2 типа апиксабан сохраняет свое преимущество перед варфарином по эффективности и безопасности.

И, наконец, субанализ исследования ARISTOTLE, выполненный G. Flaker и соавт., оценивал эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с варфарином с позиции возможного повышения частоты развития инсультов/системных эмболий у пациентов с ФП после выполнения кардиоверсии. Всего было выполнено 743 кардиоверсии у 540 больных в равном количестве в группах апиксабана и варфарина. При этом в течение 30 дней после кардиоверсий не было выявлено новых инсультов/системных эмболий в обеих группах. Другие серьезные нежелательные явления (инфаркт миокарда, большое кровотечение и смерть) наблюдались в равном количестве как в той, так и в другой группе (0,2–0,6%) [8]. Представленные данные позволяют позитивно оценивать перспективы применения апиксабана у пациентов с ФП, которые подвергаются кардиоверсии.

В заключение хотелось бы остановиться на нескольких субанализах, представленных на Европейском конгрессе кардиологов 2016 г. Большой интерес вызвали данные С. Melloni и соавт. по субанализу исследования ARISTOTLE у пациентов со злокачественными новообразованиями. Авторы заключают, что пациенты с ФП и активным раком имеют высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с варфарином была сопоставимой у пациентов с активным

раком и без него. В другом субанализе (D. Xavier и соавт.) было показано, что больные с ФП реже прекращали антикоагулянтную терапию апиксабаном по сравнению с таковой варфарином. Интересны также результаты субанализа исследования ARISTOTLE P. Rao и соавт. среди пациентов с ФП, получавших антикоагулянтную терапию и имевших в анамнезе падения. Такие больные имеют более высокий риск кровотечений и смерти по сравнению с остальными. Показана чистая клиническая выгода апиксабана у данных пациентов по сравнению с варфарином.

ЛИТЕРАТУРА

- Alexander J. H., Andersson U., Lopes R. D., Hijazi Z. et al. Apixaban 5 mg Twice Daily and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Age, Low Body Weight, or High Creatinine. A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial // *JAMA Cardiol.* 2016. Vol. 1. N 6. P. 673–681.
- Alexander J. H., Lopes R. D., Thomas L., Alings M. et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35. N 4. P. 224–232.
- Bahit M. C., Lopes R. D., Wojdyla D. M., Hohnloser S. H. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial // *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 170. N 2. P. 215–220.
- Connolly S. J., Ezekowitz J., Yusuf S., Diener H. C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. N 9. P. 806–817.
- Durheim M. T., Cyr D. D., Lopes R. D., Thomas L. E. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial // *Int. J. Cardiol.* 2016. Vol. 202. P. 589–594.
- Easton J. D., Lopes R. D., Bahit M. C., Wojdyla D. M. et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial // *Lancet Neurol.* 2012. Vol. 11. N 6. P. 503–511.
- Ezekowitz J. A., Lewis B. S., Lopes R. D., Wojdyla D. M. et al. Clinical outcomes of patients with diabetes and atrial fibrillation treated with apixaban: results from the ARISTOTLE trial // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2015. Vol. 1. N 2. P. 86–94.
- Flaker G., Lopes R. D., Al-Khatib S. M., Hermosillo A. G. et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 63. N 11. P. 1082–1087.
- García D. A., Wallentin L., Lopes R. D., Thomas L. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation according to prior warfarin use: Results from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial // *Am. Heart J.* 2013. Vol. 166. N 3. P. 549–558.
- Go A. S., Fang M. C., Udaltsova N., Chang Y. et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study // *Circulation.* 2009. Vol. 119. N 10. P. 1363–1369.
- Go A. S., Hylek E. M., Borowsky L. H., Phillips K. A. et al. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study // *Ann. Intern. Med.* 1999. Vol. 131. N 12. P. 927–934.
- Goto S., Zhu J., Liu L., Oh B.-H. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation from East Asia: a subanalysis of the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial // *Am. Heart J.* 2014. Vol. 168. N 3. P. 303–309.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты многочисленных субанализов международного рандомизированного исследования ARISTOTLE позволяют рекомендовать апиксабан (Эликвис) для длительной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и широким спектром сопутствующих заболеваний и клинических состояний, повышающих риск тромботических событий и геморрагических осложнений в силу уникального сочетания его эффективности и безопасности.

- Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J., Lopes R. D. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. N 11. P. 981–992.
- Halvorsen S., Atar D., Yang H., De Caterina R. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35. N 28. P. 1864–1872.
- Heeringa J., van der Kuip D. A., Hofman A., Kors J. A. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. N 8. P. 949–953.
- Held C., Hylek E. M., Alexander J. H., Hanna M. et al. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial // *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36. N 20. P. 1264–1272.
- Hohnloser S. H., Hijazi Z., Thomas L., Alexander J. H. et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. N 22. P. 2821–2830.
- Hylek E. M., Held C., Alexander J. H., Lopes R. D. et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 63. N 20. P. 2141–2147.
- January C. T., Wann L. S., Alpert J. S., Calkins H. et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 64. N 21. P. e1–e76.
- Kakkar A. K., Mueller I., Bassand J. P., Fitzmaurice D. A. 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 // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. N 5: e63479.
- Lip G. Y., Nieuwlaat R., Pisters R., Lane D. A. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation // *Chest.* 2010. Vol. 137. N 2. P. 263–272.
- Lopes R. D., Shah B. R., Olson D. M., Zhao X. et al. Antithrombotic therapy use at discharge and 1 year in patients with atrial fibrillation and acute stroke: results from the AVAIL Registry // *Stroke.* 2011. Vol. 42. N 12. P. 3477–3483.
- Mackman N. The role of tissue factor and factor VIIa in hemostasis // *Anesth. Analg.* 2009. Vol. 108. N 5. P. 1447–1452.
- McMurray J. J. V., Ezekowitz J. A., Lewis B. S., Gersh B. 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. Vol. 6. N 3. P. 451–460.
- Raghavan N., Frost C. E., Yu Z., He K. et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans // *Drug. Metab. Dispos.* 2009. Vol. 37. N 1. P. 74–81.
- Shen A. Y., Yao J. F., Brar S. S., Jorgensen M. B. et al. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 50. N 4. P. 309–315.
- Soliman E. Z., Prineas R. J., Go A. S., Xie D. et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) // *Am. Heart J.* 2010. Vol. 159. N 6. P. 1102–1107. ■

Библиографическая ссылка: