

<https://doi.org/10.26442/20751753.2021.6.200991>

ОБЗОР

## 10 лет исследованию ARISTOTLE: итоги и уроки

О.Д. Остроумова<sup>✉1</sup>, В.Н. Буторов<sup>1</sup>, Е.В. Миронова<sup>2</sup>, Н.М. Долдо<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;<sup>2</sup>ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Россия

### Аннотация

В 2021 г. мировое кардиологическое сообщество отмечает юбилей одного из величайших исследований в клинической медицине – исследования Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE). В исследовании показано, что у пациентов с фибрилляцией предсердий применение апиксабана было более эффективным, чем применение варфарина в профилактике инсульта или системной эмболии, сопровождалось меньшей частотой кровотечений и было сопряжено с более низкой смертностью от всех причин. К настоящему времени опубликовано 77 субанализов этого грандиозного исследования, краткий обзор которых приведен в статье. Как показал post-hoc анализ исследования ARISTOTLE, апиксабан одинаково эффективен и безопасен как у пациентов без сопутствующей патологии, так и у полиморбидных больных. Эффективность и безопасность апиксабана были продемонстрированы при фибрилляции предсердий и наличии сопутствующих заболеваний, в том числе сахарного диабета, хронической болезни почек, ожирения, ишемической болезни сердца. Ряд субанализов исследования ARISTOTLE посвящен прогностической оценке таких биомаркеров, как сердечные тропонины, фактор дифференциации роста-15, N-концевой натрийуретический пептид про-В-типа, D-димер, асимметричный и симметричный диметиларгинин, интерлейкин-6, С-реактивный белок. На основании исследования биомаркеров были созданы новые, более информативные шкалы оценки риска развития инсульта, летального исхода и кровотечений: шкала ABC-инсульт, шкала ABC-летальный исход и шкала ABC-кровотечения. Данные соответствующих субанализов подтвердили большую эффективность и/или безопасность лечения апиксабаном по сравнению с варфарином независимо от уровня различных биомаркеров в плазме крови и степени риска развития инсульта, летального исхода и кровотечений, оцениваемых как с помощью традиционных, так и новых шкал.

**Ключевые слова:** исследование ARISTOTLE, апиксабан, фибрилляция предсердий, сопутствующие заболевания, полиморбидность, биомаркеры, ABC-шкала

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Буторов В.Н., Миронова Е.В., Долдо Н.М. 10 лет исследованию ARISTOTLE: итоги и уроки. Consilium Medicum. 2021; 23 (6): 477–484. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200991

REVIEW

## 10 years of ARISTOTLE trial: results and lessons

Olga D. Ostroumova<sup>✉1</sup>, Vasily N. Butorov<sup>1</sup>, Elena V. Mironova<sup>2</sup>, Nikolai M. Doldo<sup>2</sup><sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;<sup>2</sup>Central Clinical Hospital “Russian Railways-Medicine”, Moscow, Russia

### Abstract

In 2021, the world cardiology community celebrates the anniversary of one of the greatest research in clinical medicine – the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) study. The study showed that in patients with atrial fibrillation, the use

### Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Остроумова Ольга Дмитриевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

**Буторов Василий Николаевич** – канд. мед. наук, доц., доц. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: butorovvn@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9369-2098

**Миронова Елена Владимировна** – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отд-нием ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина». E-mail: e.v.mironova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2988-1767

**Долдо Николай Михайлович** – врач-кардиолог, зав. терапевтическим отд-нием ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина». E-mail: kolj.spb@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0821-7373

✉ **Olga D. Ostroumova** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

**Vasily N. Butorov** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: butorovvn@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9369-2098

**Elena V. Mironova** – Cand. Sci. (Med.), Central Clinical Hospital “Russian Railways-Medicine”. E-mail: e.v.mironova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2988-1767

**Nikolai M. Doldo** – cardiologist, Central Clinical Hospital “Russian Railways-Medicine”. E-mail: kolj.spb@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0821-7373

of apixaban was more effective than the use of warfarin in the prevention of stroke or systemic embolism, was accompanied by a lower frequency of bleeding and was associated with lower mortality from all causes. To date, 77 subanalyses of this ambitious study have been published, a brief overview of which is given in the article. As shown by the post-hoc analysis of the ARISTOTLE study, apixaban was equally effective and safe both in patients without comorbidities and in polymorbid patients. The efficacy and safety of apixaban has been demonstrated in atrial fibrillation and in the presence of comorbidities, including diabetes mellitus, chronic kidney disease, obesity, and coronary heart disease. A number of subanalyses of the ARISTOTLE study are devoted to the prognostic assessment of biomarkers such as cardiac troponins, growth differentiation factor-15, pro-B-type N-terminal natriuretic peptide, D-dimer, asymmetric and symmetric dimethylarginine, interleukin-6, C-reactive protein. Based on the study of biomarkers, new, more informative scales for assessing the risk of stroke, death and bleeding were created: the ABC-stroke scale, the ABC-lethal outcome scale and the ABC-bleeding scale. The data of the corresponding sub-analyses confirmed the greater efficacy and/or safety of apixaban treatment compared with warfarin, regardless of the level of various biomarkers in blood plasma and the degree of risk of stroke, death and bleeding, assessed using both traditional and new scales.

**Keywords:** ARISTOTLE trial, apixaban, atrial fibrillation, concomitant diseases, multimorbidity, biomarkers, ABC scale

**For citation:** Ostroumova OD, Butorov VN, Mironova EV, Doldo NM. 10 years of ARISTOTLE trial: results and lessons. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (6): 477–484. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200991

## Введение

В 2021 г. мировое кардиологическое сообщество отмечает юбилей одного из величайших исследований в клинической медицине – исследования Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) [1]. В 2019 г. это исследование вошло в престижный список «Дюжина Дрэзена: статьи, изменившие клиническую практику с 2000 года» – своеобразный рейтинг, который составил главный редактор журнала «New England Journal of Medicine» D. Drazen. Он охарактеризовал исследование ARISTOTLE как одно из 12 жизненно важных исследований, оказавших наиболее значимое влияние на клиническую практику за последние 19 лет [2].

Основной целью исследования было показать, что апиксабан (Эликвис®, «Пфайзер») не менее эффективен, чем варфарин в отношении снижения частоты возникновения инсульта или системной эмболии (СЭ) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и как минимум одним фактором риска развития инсульта; первичная конечная точка эффективности – инсульт или СЭ [3]. Смерть от всех причин была основной вторичной конечной точкой эффективности. Первичной конечной точкой безопасности были большие кровотечения по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH) [4].

В исследование были включены 18 201 пациент в 1034 клинических центрах в 39 странах. В общей сложности 9120 пациентов были рандомизированы в группу апиксабана и 9081 – в группу варфарина. Группы были сопоставимы по исходным характеристикам: медиана возраста пациентов обеих групп составила 70 лет; 35,3% пациентов были женского пола, а средний балл по шкале CHADS2 – 2,1.

Первичная конечная точка (инсульт/СЭ) была зафиксирована у 212 пациентов в группе апиксабана (1,27% в год) и у 265 – в группе варфарина (1,60% в год) [отношение рисков (ОР) – 0,79, 95% доверительный интервал (ДИ) – 0,66–0,95;  $p < 0,001$  для меньшей эффективности,  $p = 0,01$  для более высокой эффективности]. Частота возникновения геморрагического инсульта была на 49% ниже в группе апиксабана, чем в группе варфарина, а частота возникновения ишемического инсульта (ИИ) или инсульта неуточненного типа оказалась на 8% ниже в группе апиксабана, чем в группе варфарина. Фатальный или инвалидизирующий инсульт был зафиксирован у 84 пациентов в группе апиксабана (0,50% в год) и у 117 пациентов в группе варфарина (0,71% в год) [ОР 0,71, 95% ДИ 0,54–0,94]. Фатальный инсульт был зафиксирован у 42 пациентов в группе апиксабана и у 67 пациентов в группе варфарина.

Частота возникновения смерти от всех причин была ниже в группе апиксабана, чем в группе варфарина (3,52% в год по сравнению с 3,94% в год; ОР 0,89, 95% ДИ 0,80–0,99;  $p = 0,047$ ). Частота возникновения инфаркта миокарда (ИМ) была также ниже в группе апиксабана, чем в группе варфарина, но эта разница не была статистически значимой.

Большие кровотечения по критериям ISTH были за-

фиксированы у 327 пациентов в группе апиксабана (2,13% в год) по сравнению с 462 пациентами в группе варфарина (3,09% в год) [ОР 0,69, 95% ДИ 0,60–0,80;  $p < 0,001$ ]. Обнаружено даже более выраженное снижение частоты возникновения серьезных кровотечений, которые определялись по критериям Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) [5] для кровотечения тяжелой степени, а также по критериям Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) [6] для больших кровотечений. Частота возникновения внутричерепного кровоизлияния составила 0,33% в год в группе апиксабана и 0,80% в год в группе варфарина (ОР 0,42, 95% ДИ 0,30–0,58;  $p < 0,001$ ), а частота возникновения любого кровотечения – 5,8% в год в группе варфарина и 18,1% в год в группе апиксабана, что соответствовало снижению абсолютного риска на 7,7% ( $p < 0,001$ ). По результатам модифицированного анализа чувствительности в intention-to-treat популяции за весь период терапии было отмечено соответствующее 27% относительное снижение частоты возникновения больших кровотечений в группе апиксабана по сравнению с группой варфарина ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, у пациентов с ФП применение апиксабана оказалось более эффективным, чем применение варфарина в профилактике инсульта/СЭ, сопровождалось меньшей частотой кровотечений и было сопряжено с более низкой смертностью от всех причин.

К настоящему времени опубликовано 77 субанализов этого грандиозного исследования (табл. 1).

Целью ряда субанализов исследования ARISTOTLE посвящен оценке эффективности и безопасности апиксабана по сравнению с варфарином в подгруппах пациентов с **различными сопутствующими заболеваниями**. Как известно, одним из независимых факторов риска развития ИИ у пациентов с ФП, включенных в шкалы CHADS2 и CHA2DS2-VASc [7], является **сахарный диабет** (СД), который встречается примерно у 37% больных с ФП [8]. У больных с ФП и наличием СД риск развития ИИ, СЭ повышен на 40%, риск развития больших кровотечений – на 44%, а сердечно-сосудистой (СС) смерти – на 68% по сравнению с пациентами с ФП без СД [9]. Максимальный риск развития осложнений наблюдается у пациентов с СД на инсулинотерапии. Это, в частности, было установлено в субанализе исследования ARISTOTLE, выполненном R. De Caterina и соавт. [10]. Согласно его результатам, по сравнению с пациентами с ФП без СД ОР развития ИМ у пациентов на инсулинотерапии составил 2,34 (95% ДИ 1,43–3,82;  $p = 0,008$ ), а ОР смерти от всех причин – 1,85 (95% ДИ 1,36–2,53;  $p = 0,001$ ).

J. Ezekowitz и соавт. [11] представили результаты субанализа исследования ARISTOTLE, в котором изучали влияние апиксабана на клинические исходы пациентов в зависимости от наличия СД. Среди 18 201 пациента, принимавшего участие в исследовании ARISTOTLE, 4547 (24,9%) имели сопутствующий СД. У пациентов с СД, получающих апиксабан, по сравнению с пациентами, получавшими варфарин, наблюдалось меньшее количество инсультов/СЭ (ОР 0,75, 95% ДИ

Таблица 1. Краткий обзор 77 опубликованных субанализов исследования ARISTOTLE	
	Тема и авторы субанализа
Кровотечения	Признаки большого кровотечения (Hylek и соавт., 2014)
	Исходы и ведение больных с большими кровотечениями (Held и соавт., 2015)
	Кровотечения в анамнезе (De Caterina и соавт., 2016)
	Небольшие кровотечения (Bahit и соавт., 2016)
	Кровотечение у пациентов с анемией (Westenbrink и соавт., 2017)
	Внутричерепное кровоизлияние (Lopes и соавт., 2017)
	Желудочно-кишечные кровотечения (Garcia и соавт., 2020)
Биомаркеры	NT-proBNP (Hijazi и соавт., 2013)
	ФДР-15 (Wallentin и соавт., 2014)
	D-димер (Christersson и соавт., 2014)
	Оценка риска с использованием тропонина I (Hijazi и соавт., 2014)
	Стратификация риска по тропонину T (Hijazi и соавт., 2014)
	Сердечный тропонин I и T (Hijazi и соавт., 2015)
	Биомаркеры воспаления (Hijazi и соавт., 2016)
	Шкала ABC для оценки риска кровотечений (Hijazi и соавт., 2016)
	Шкала ABC для оценки риска инсульта (Hijazi и соавт., 2016)
	Оценка риска инсульта по уровню биомаркеров (Oldgren и соавт., 2016)
	Эхокардиографические факторы риска (Vineanu и соавт., 2017)
	Шкала ABC для оценки риска инсульта с течением времени (Hijazi и соавт., 2017)
	Биомаркеры – предикторы смертности при неклапанной ФП (Sharma и соавт., 2018)
	АДМА и СДМА (Horowitz и соавт., 2018)
	Шкала ABC для оценки летальности (Hijazi и соавт., 2018)
	Ожирение и биомаркеры (Sandhu и соавт., 2018)
	Маркеры коагуляции (Christersson и соавт., 2019)
	ABC-оценка кровотечения при лечении АСК (Hijazi и соавт., 2020)
	ИЛ-6 и смертность (Auhn и соавт., 2020)
	Тропонин и пол (Rosjo и соавт., 2020)
Клиническая практика	Сопутствующий прием амиодарона (Flaker и соавт., 2014)
	Кардиоверсия (Flaker и соавт., 2014)
	Вмешательства (Garcia и соавт., 2014)
	Завершение исследования (Ganger и соавт., 2015)
	Полипрагмазия (Jaspers Focks и соавт., 2016)
	Критерии снижения дозы (Alexander и соавт., 2016)
	Дигоксин и смертность при ФП (Lopes и соавт., 2018)
	Применение антитромботических препаратов/тромбоэмболические события при ФП (Goto и соавт., 2018)
	Чрескожное коронарное вмешательство и антиромбоцитарная терапия (Kopin и соавт., 2018)

	Применение взаимодействующих лекарств (Washam и соавт., 2019)
	Предшествующая коррекция или замена клапанов сердца (Guimaraes и соавт., 2019)
	Нестероидные противовоспалительные препараты (Dalgaard и соавт., 2020)
	Преждевременное прекращение длительного лечения (CamicelH и соавт., 2020)
	Коррекция дозы (Zeitouni и соавт., 2020)
Другие сопутствующие заболевания	Предшествующая ИБС (Bahit и соавт., 2013)
	Клапанная болезнь сердца (Avezum и соавт., 2015)
	Диабет (Ezekowitz и соавт., 2015)
	Хроническая обструктивная болезнь легких (Durheim и соавт., 2016)
	Ожирение (Sandhu и соавт., 2016)
	Заболевание периферических артерий (Hu и соавт., 2017)
	Рак (Melloni и соавт., 2017)
	Сопутствующие пороки митрального или аортального клапана (Vineanu и соавт., 2018)
	Дислипидемия (Pol и соавт., 2018)
	Экстремальная масса тела (Hohnloser и соавт., 2019)
Поражение почек	Полиморбидность (Alexander и соавт., 2019)
	Заболевания щитовидной железы (Goldstein и соавт., 2019)
	Функция почек (Hohnloser и соавт., 2012)
	Функция почек с течением времени (Hijazi и соавт., 2016)
Связанные с варфарином	Выраженная ХБП (Stanifer и соавт., 2020)
	Оценка функции почек (Hijazi и соавт., 2020)
	Предшествующее применение варфарина (Garcia и соавт., 2013)
Риск инсульта и кровотечения	Контроль МНО (Wallentin и соавт., 2013)
	Контроль МНО (Guimaraes и соавт., 2019)
	CHADS2, CHA2DS2-VASc, HAS-BLED (Lopes и соавт., 2012)
	Предшествующий инсульт (Easton и соавт., 2012)
	Систолическая дисфункция левого желудочка и СН (McMurray и соавт., 2013)
	Возраст (Halvorsen и соавт., 2014)
	Сопутствующий прием АСК (Alexander и соавт., 2014)
	Артериальная гипертензия (Rao и соавт., 2015)
	Пол (Vineanu и соавт., 2015)
	Недавно диагностированная ФП (Guimaraes и соавт., 2016)
Иные состояния	Гетерогенность диабета (De Caterina и соавт., 2020)
	Типы ФП (Al-Khatib и соавт., 2013)
	Дозирование лекарств (Alexander и соавт., 2013)
	Пациенты из Восточной Азии (Goto и соавт., 2014)
	Экономический анализ США (Cowper и соавт., 2017)
	Предшествующие падения (Rao и соавт., 2018)
	Преимущества времени, свободного от событий (Berglund и соавт., 2019)
	Региональные различия (Bahit и соавт., 2019)
	Внеклеточные везикулы (Thulin и соавт., 2020)

Примечание. МНО – международное нормализованное отношение.

0,53–1,05), были ниже смертность от всех причин (ОР 0,83, 95% ДИ 0,67–1,02) и СС-смертность (ОР 0,89, 95% ДИ 0,66–1,20), реже встречались внутричерепные кровоизлияния (ОР 0,49, 95% ДИ 0,25–0,95). Частота ИМ при лечении апискабаном и варфарином была сопоставима (ОР 1,02, 95% ДИ 0,62–1,67).

Еще одним сопутствующим заболеванием, увеличивающим риск развития как ИИ/СЭ, так и кровотечений у пациентов с ФП, является **хроническая болезнь почек (ХБП)** [12]. S. Hohnloser и соавт. [13] представили результаты субанализа исследования ARISTOTLE, в котором сравнивали эффективность апискабана и варфарина у пациентов с ФП в зависимости от функции почек. Состояние почек оценивали по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определяемой по формуле Кокрофта–Голта, по расчетной СКФ – рСКФ СКД–ЕРІ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и по уровню цистатина С. Исходно у 7518 (42%) пациентов СКФ, определяемая по формуле Кокрофта–Голта (рСКФ), была >80 мл/мин, у 7587 (42%) – между >50 и 80 мл/мин и у 3917 (15%) – ≤50 мл/мин. Апискабан более эффективно, чем варфарин, снижал частоту развития инсульта, смертности и больших кровотечений независимо от функции почек. Эти результаты также не зависели от метода оценки СКФ, хотя частота возникновения больших кровотечений при использовании апискабана была ниже, чем при использовании варфарина при всех уровнях рСКФ. У больных с рСКФ ≤50 мл/мин, определяемой как по формуле Кокрофта–Голта (ОР 0,50, 95% ДИ 0,38–0,66, *p* для взаимодействия 0,005), так и по СКД–ЕРІ (ОР 0,48, 95% ДИ 0,37–0,64, *p* для взаимодействия 0,003), наблюдалось снижение относительного риска развития больших кровотечений [13].

Z. Hıjazı и соавт. [14] анализировали изменения функции почек за период наблюдения (в среднем – 1,8 года) и их взаимосвязь с различными исходами. Ухудшение функции почек определялось как ежегодное снижение рСКФ более чем на 20%: оно было выявлено у 13,6% пациентов. У этих пациентов риск развития инсульта/СЭ, большого кровотечения и летального исхода был выше: соответственно ОР 1,53, 95% ДИ 1,17–2,01, ОР 1,56, 95% ДИ 1,27–1,93, ОР 2,31, 95% ДИ 1,98–2,68. Результаты субанализа свидетельствуют о большей эффективности и безопасности апискабана по сравнению с варфарином во всех подгруппах пациентов, в том числе и у пациентов с ухудшением функции почек за период наблюдения.

J. Stanifer и соавт. [15] сравнили безопасность применения апискабана с применением варфарина у 269 пациентов с ФП и тяжелой ХБП (определяемой как клиренс креатинина от 25 до 30 мл/мин), включенных в исследование ARISTOTLE. Среди пациентов с клиренсом креатинина 25–30 мл/мин в группе апискабана отмечено значительно меньше количество больших кровотечений (ОР 0,34, 95% ДИ 0,14–0,80) и больших или небольших, но клинически значимых кровотечений (ОР 0,35, 95% ДИ 0,17–0,72) по сравнению с варфарином.

Z. Hıjazı и соавт. [16] сравнили различные методы оценки рСКФ и их ассоциацию с СС-смертностью и большим кровотечением. Изучали корреляцию 5 методов расчета СКФ: СКФ, основанная на определении креатинина (определяемой по формулам Кокрофта–Голта, Modification of Diet in Renal Disease Study – MDRD, СКД–ЕРІ) и/или с учетом уровня цистатина С (СКД–ЕРІ цистатин С и рСКФ СКД–ЕРІ цистатин С + креатинин). В результате авторы установили, что наиболее значимым предиктором смертности и кровотечений является СКФ, рассчитанная с учетом уровня цистатина С.

Необычной находкой ряда субанализов исследования ARISTOTLE явился тот факт, что **ожирение** ассоциируется с лучшим прогнозом пациентов с ФП, что согласуется с так называемым «парадоксом» ожирения [3, 17, 18]. Так, согласно субанализу R. Sandhu и соавт. [17], в исследовании ARISTOTLE исходно 22,6% пациентов имели нормальный индекс массы тела (ИМТ), 37,4% – избыточную массу тела и 40,0% страдали ожирением. Окружность талии (ОТ) оценивалась как высокая, если она была >102 см у мужчин и >88 см у женщин.

При проведении многофакторного анализа было обнаружено, что более высокий ИМТ ассоциируется с более низким риском смертности от всех причин (избыточная масса тела: ОР 0,67, 95% ДИ 0,59–0,78; ожирение: ОР 0,63, 95% ДИ 0,54–0,74, *p*<0,0001) и комбинированной конечной точкой инсульта/СЭ/ИМ/смертность от всех причин (избыточная масса тела: ОР 0,74, 95% ДИ 0,65–0,84; ожирение: ОР 0,68, 95% ДИ 0,60–0,78; *p*<0,0001) по сравнению с нормальным ИМТ.

У женщин увеличение ОТ ассоциировано с более низким риском смертности от всех причин (на 31%, *p*=0,001), более низким риском комбинированной конечной точки (на 27%, *p*=0,001) и более низким риском инсульта/СЭ (на 28%, *p*=0,048). У мужчин подобной закономерности не обнаружено. Авторы не выявили статистически значимой взаимосвязи ожирения/избыточной массы тела, повышенной ОТ с риском развития больших кровотечений.

На основании полученных данных был сделан вывод о том, что у пациентов с ФП, получающих пероральные антикоагулянты, более высокие значения ИМТ и ОТ ассоциированы с более благоприятным прогнозом.

S. Hohnloser и соавт. [18] представили результаты субанализа исследования ARISTOTLE, в котором изучали влияние апискабана на клинические исходы пациентов с различной массой тела (≤60, >60–120, >120 кг). Среди 18 139 пациентов, у которых имелись данные об их массе тела и исходах заболевания, 10,9% вошли в подгруппу с низкой массой тела (≤60 кг), 83,6% – в подгруппу средней весовой категории (>60–120 кг) и 5,4% – в подгруппу с большой массой тела (>120 кг). Эффективность апискабана по сравнению с эффективностью варфарина была одинаковой во всех 3 подгруппах (риск инсульта/СЭ, смертность от всех причин, риск ИМ). Апискабан имел лучший по сравнению с варфарином профиль безопасности во всех 3 подгруппах. При этом у больных с массой тела ≤60 и >60–120 кг было отмечено большее снижение ОР (соответственно ОР 0,55; 95% ДИ 0,36–0,82 и ОР 0,71; 95% ДИ 0,61–0,83, *p* для взаимодействия 0,016).

У 63,9% больных с ФП имеется сопутствующая **ишемическая болезнь сердца (ИБС)** [8]. Сочетание этих 2 заболеваний неблагоприятно влияет на прогноз: риск ИМ увеличивается на 14–16%, инсульта – на 119–144% (!), смерти – на 49–72% [19]. В исследовании ARISTOTLE сопутствующую ИБС имели 36,5% больных [20]. В одном из субанализов оценивались эффективность и безопасность апискабана по сравнению с варфарином в зависимости от наличия сопутствующей ИБС [21]. Было показано, что клинические исходы при применении апискабана не зависят от наличия или отсутствия ИБС. Так, апискабан был одинаково эффективен как у пациентов с ФП с наличием сопутствующей ИБС, так и у больных с ФП без ИБС. У пациентов с ИБС и без ИБС частота случаев инсульта/СЭ и смерти от любой причины была одинаковой (соответственно ОР 0,95, 95% ДИ 0,71–1,27, *p*=0,12; ОР 0,96, 95% ДИ 0,81–1,13, *p*=0,28). Число случаев ИМ было меньше при применении апискабана, чем варфарина, среди пациентов с сопутствующей ИБС и без ИБС. При этом риск возникновения больших кровотечений у пациентов с ФП и ИБС, которые принимали апискабан, был статистически значимо ниже, чем у больных, получавших терапию варфарином (ОР 0,784, 95% ДИ 0,624–0,985) [21]. Авторы подчеркивают, что у пациентов с ФП апискабан чаще предотвращал инсульт или СЭ и смерть и вызывал меньше кровотечений, чем варфарин, независимо от наличия сопутствующей ИБС. Полученные результаты субанализа убедительно показывают, что применение апискабана у данных больных с высоким риском осложнений является более эффективной стратегией лечения, чем назначение варфарина.

R. Lopes и соавт. [22] сравнивали эффективность и безопасность апискабана с варфарином в зависимости от риска инсульта и кровотечения, рассчитанного по традиционным шкалам CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED, используемым для прогнозирования риска инсульта и

Таблица 2. Прогностическая значимость различных биомаркеров и эффективность аписабана у пациентов с неклапанной ФП в зависимости от их уровня (по данным субанализов исследования ARISTOTLE)

Биомаркер	Риск неблагоприятных событий			Эффективность и безопасность аписабана
	инсульт/СЭ	большие кровотечения	смертность	
ФДР-15 [23]	<b>Установлена</b> (независимо от клинических характеристик пациентов, данных оценки риска по клиническим шкалам)	<b>Установлена</b> (независимо от клинических характеристик пациентов, данных оценки риска по клиническим шкалам, уровней NT-proBNP и вч-тропонина)		Аписабан снижает риски инсульта/СЭ, больших кровотечений, смертности независимо от уровня ФДР-15
ФДР-15 [24]	Не анализировалась	Не анализировалась	Повышение уровня ФДР-15 – предиктор повышения риска смерти от кровотечения	Не оценивались
NT-proBNP [25]	<b>Установлена.</b> Добавление уровня NT-proBNP к шкале CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска инсульта/СЭ	<b>Не установлена</b>	<b>Установлена.</b> Добавление уровня NT-proBNP к шкале CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска СС-смертности	Эффективность аписабана выше, чем эффективность варфарина, и не зависела от уровня NT-proBNP
NT-proBNP [24]	Не анализировалась	Не анализировалась	Повышение уровня NT-proBNP – предиктор повышения риска смерти от СН	Не оценивались
Д-димер [26]	<b>Установлена</b> (в обеих группах – аписабана и варфарина). Добавление уровня Д-димера к шкалам CHADS2 и CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска инсульта/СЭ (в обеих группах)	<b>Установлена</b> (в обеих группах – аписабана и варфарина). Добавление уровня Д-димера к шкале HAS-BLED повышает ее прогностическую ценность для оценки риска больших кровотечений (в обеих группах)	<b>Установлена</b> (в обеих группах – аписабана и варфарина). Добавление уровня Д-димера к шкалам CHADS2 и CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска СС-смертности (в группе варфарина)	Эффективность и безопасность аписабана были сопоставимы у пациентов с различными уровнями Д-димера
АДМА и СДМА [27]	<b>Установлена (АДМА).</b> Добавление уровня АДМА к шкале CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска инсульта/СЭ	<b>Установлена (СДМА).</b> Добавление уровня СДМА к шкале HAS-BLED повышает ее прогностическую ценность для оценки риска больших кровотечений	<b>Установлена (АДМА и СДМА).</b> Добавление уровней АДМА и СДМА к шкале CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска смертности и СС-смертности	Эффективность и безопасность аписабана были сопоставимы у пациентов с различными уровнями АДМА и СДМА в плазме крови
ИЛ-6 (исходно и через 2 мес) [28]	<b>Не установлена</b>	<b>Не установлена</b>	<b>Установлена</b> (для обоих измерений, особенно для уровня ИЛ-6 через 2 мес). Добавление уровня ИЛ-6 к шкале CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска смертности	Не оценивались
ИЛ-6 (исходно) [29]	<b>Не установлена</b>	<b>Не установлена</b>	<b>Установлена.</b> Добавление уровня ИЛ-6 к клиническим факторам риска и уровням других биомаркеров (NT-proBNP, тропонин, ФДР-15, цистатин С) не влияет на прогностическую ценность модели	Эффективность и безопасность аписабана были сопоставимы у пациентов с различными уровнями ИЛ-6 в плазме крови
СРБ (исходно) [30]	<b>Не установлена</b>	<b>Не установлена</b>	<b>Установлена.</b> Добавление уровня СРБ к клиническим факторам риска + уровни других биомаркеров (NT-proBNP, тропонин, ФДР-15, цистатин С) не влияет на прогностическую ценность модели	Эффективность и безопасность аписабана были сопоставимы у пациентов с различными уровнями СРБ в плазме крови
Вч-тропонин Т [31]	<b>Установлена.</b> Добавление уровня вч-тропонина Т к шкале CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска инсульта/СЭ	<b>Установлена.</b> Добавление уровня вч-тропонина Т повышает прогностическую ценность модели для оценки риска больших кровотечений	<b>Установлена.</b> Добавление уровня вч-тропонина Т к шкале CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска смертности	Преимущества аписабана перед варфарином по эффективности и безопасности были сопоставимы у пациентов с различными уровнями вч-тропонина Т и вч-тропонина I

<b>Вч-тропонин I</b> [32]	<b>Установлена.</b> Добавление уровня вч-тропонина I к шкале CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска инсульта/СЭ	Установлена	<b>Установлена.</b> Добавление уровня вч-тропонина I к шкале CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска смертности	
<b>Вч-тропонины T и I в зависимости от пола пациентов</b> [33]	<b>Установлена для вч-тропонинов T и I как у мужчин, так и у женщин; статистически значимых различий между лицами разного пола не выявлено.</b> Концентрации вч-тропонинов T и I были выше у мужчин по сравнению с женщинами (с поправкой на демографические факторы, коморбидные заболевания и принимаемые препараты)			Не оценивались
<b>Вч-тропонин T</b> [24]	<b>Не анализировалась</b>	<b>Не анализировалась</b>	<b>Установлена.</b> Удвоение уровня вч-тропонина T – предиктор повышения риска внезапной смерти, а повышение уровня вч-тропонина T у лиц с инсультом/СЭ в анамнезе – предиктор повышения риска смерти от инсульта/СЭ	Не оценивались

**Таблица 3. Прогностическая значимость шкалы ABC у пациентов с клапанной ФП (по данным субанализов исследования ARISTOTLE)**

Шкалы ABC	Клинические предикторы	Биомаркеры-предикторы	Примечание
Шкала ABC-инсульт [30]	Инсульт/ТИА в анамнезе, возраст	NT-proBNP, вч-тропонины T и I	Прогностическая значимость этой шкалы превосходила значимость известной шкалы CHA2DS2-VASc
Шкала ABC-инсульт [34]	Инсульт/ТИА в анамнезе, возраст	NT-proBNP, вч-тропонины T и I	Прогностическая значимость этой шкалы превосходила значимость известной шкалы CHA2DS2-VASc и шкалы ATRIA
Шкала ABC-летальный исход [35]	Возраст, СН	NT-proBNP, тропонин T, ФДР-15	Более выраженное снижение летальности на фоне лечения аписабаном наблюдалось у пациентов с более высокой суммой баллов по шкале ABC-летальный исход
Шкала ABC-кровотечения [36]	Возраст, наличие кровотечения в анамнезе	ФДР-15, вч-тропонины T и I, гемоглобин	Шкала позволяет с большей точностью предсказать риск развития больших кровотечений у пациентов с ФП, чем шкалы HAS-BLED и ORBIT
Шкала ABC-кровотечения (пациенты, получающие антикоагулянтную и антиагрегантную терапию) [37]	Возраст, наличие кровотечения в анамнезе	ФДР-15, вч-тропонины T и I, гематокрит, СКФ, определяемая с помощью цистатина С	Шкала обладает большей предсказывающей ценностью при комбинированной терапии аписабаном и АСК

кровотечения. Аписабан одинаково эффективно снижал риск развития инсульта/СЭ вне зависимости от суммы баллов (1, 2 или  $\geq 3$ ) по шкале CHADS2 или CHA2DS2-VASc (1, 2 или  $\geq 3$ ), а также риск кровотечений (HAS-BLED 0–1, 2 или  $\geq 3$ ). При этом у пациентов, получавших аписабан, частота больших кровотечений была ниже, чем у пациентов, получавших варфарин, вне зависимости от суммы баллов по всем изученным шкалам.

На протяжении двух последних десятилетий не прекращаются попытки определить **биомаркеры**, позволяющие более точно оценить риски инсульта/СЭ и кровотечений у пациентов с ФП, в том числе в отдельных подгруппах пациентов. В этой связи значительное количество субанализов исследования ARISTOTLE посвящено оценке их прогностической значимости (табл. 2). Были изучены следующие биомаркеры: сердечные тропонины, фактор дифференциации роста-15 (ФДР-15), N-концевой натрийуретический пептид про-B-типа (N-terminal pro-B-типе natriuretic peptide – NT-proBNP), D-димер, асимметричный (АДМА) и симметричный (СДМА) диметиларгинин, интерлейкин-6 (ИЛ-6), С-ре-

активный белок (СРБ). Сводные данные о прогностической значимости биомаркеров представлены в табл. 2.

В отношении риска развития инсульта установлена прогностическая значимость уровней ФДР-15 [23], NT-proBNP [25], D-димера [26], АДМА [27], высокочувствительных (вч) тропонинов T и I [31, 32]. Уровни ФДР-15 [24], D-димера [25], СДМА [27], вч-тропонинов T и I [31, 32] были независимыми предикторами повышенного риска больших кровотечений. Как маркеры повышенного риска смерти идентифицированы повышенные уровни ФДР-15 [23], NT-proBNP [25], D-димера [26], АДМА и СДМА [27], вч-тропонинов T и I [31, 32], ИЛ-6 [28, 29] и СРБ [30].

Особого внимания заслуживает тот факт, что эффективность и безопасность аписабана и его преимущества перед варфарином были сопоставимы у пациентов с различными уровнями биомаркеров в плазме крови (СРБ, ИЛ-6, вч-тропонинов T и I, АДМА и СДМА, ФДР-15, NT-proBNP, D-димера); см. табл. 2.

**Новые шкалы для прогнозирования риска развития различных неблагоприятных событий ABC (age,**

biomarkers, clinical history, т.е. возраст, биомаркеры, клинический анамнез). С учетом полученных данных о прогностической значимости уровня определенных биомаркеров Z. Hijazi и соавт. разработали несколько шкал с общим названием ABC для прогнозирования риска возникновения инсульта/СЭ, кровотечений и смертности [30, 34–37] (табл. 3).

На основании наблюдения пациентов с ФП, вошедших в исследование ARISTOTLE, наиболее значимыми предикторами возникновения инсульта оказались возраст, предшествующий инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА), уровни NT-проBNP, вч-тропонинов T и I [30]. Эти параметры были включены в шкалу **ABC-инсульт**. Авторы установили, что прогностическая значимость шкалы **ABC-инсульт** в отношении прогнозирования риска инсульта превосходила таковую шкал CHA2DS2-VASc и ATRIA [35, 36].

Наиболее важными предикторами летальных исходов были возраст, наличие сердечной недостаточности (СН), уровни NT-проBNP, вч-тропонина T, ФДР-15, они вошли в шкалу **ABC-смертность** [35]. Авторы также установили, что на фоне лечения аписабаном по сравнению с варфарином более выраженное снижение летальности наблюдается у пациентов с более высокой суммой баллов по шкале **ABC-смертность** (риск  $\geq 2\%$  по шкале ABC-смертность) [35].

Наиболее важными предикторами больших кровотечений явились возраст, наличие кровотечений в анамнезе, уровни ФДР-15, вч-тропонина T, гемоглобина. Все они были включены в шкалу **ABC-кровотечение** [36]. Авторы установили, что использование данной шкалы позволяет с большей точностью предсказать риск развития больших кровотечений у пациентов с ФП, чем шкалы HAS-BLED и ORBIT.

Отдельный субанализ посвящен изучению риска развития больших кровотечений на фоне комбинированной антитромботической терапии (антикоагулянт + ацетилсалициловая кислота (АСК)) по сравнению с монотерапией антикоагулянтом у пациентов с ФП в зависимости от риска развития кровотечений по шкале **ABC-кровотечение** [36, 37]. Установлено, что у пациентов с низким риском кровотечений по данной шкале частота кровотечений была низкой и сопоставима в группе монотерапии антикоагулянтом (0,5%) и в группе с сопутствующим приемом АСК (0,8%). В то же время у пациентов с высоким риском кровотечений по шкале **ABC-кровотечение** частота кровотечений была больше в группе комбинированной терапии антикоагулянт + АСК по сравнению с группой монотерапии антикоагулянтом (ОР 1,65, 95% ДИ 1,40–1,95;  $p < 0,001$ ; 5,0% vs 3,0%).

Напротив, при изучении возможной прогностической значимости некоторых эхокардиографических параметров (эффект спонтанного контрастирования, наличие тромбов в левом предсердии/ушке левого предсердия, наличие осложненных атеросклеротических бляшек в аорте) у пациентов с ФП, находящихся на антикоагулянтной терапии, статистически значимых ассоциаций с риском развития инсульта/СЭ, ИИ, ИМ, СС смерти и смерти от всех причин не обнаружено [38].

## Заключение

Значимость проведенных субанализов исследования ARISTOTLE трудно переоценить. Врачи стали лучше понимать преимущества лечения аписабаном по сравнению с варфарином при различных сопутствующих заболеваниях (ИБС, ХБП, СД, ожирении и др.). Были созданы новые, более информативные шкалы оценки риска развития инсульта, летального исхода и кровотечений: шкала ABC-инсульт, шкала ABC-летальный исход и шкала ABC-кровотечения. Новые данные еще раз подтвердили большую эффективность и безопасность лечения аписабаном по сравнению с варфарином у больных с клапанной ФП в разных подгруппах пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

*Статья опубликована при финансовой поддержке компании Пфайзер.*

*This article was published with financial support from Pfizer.*

## Литература/References

- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. for the ARISTOTLE committees and investigators. ARISTOTLE primary results. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039
- Drazen's Dozen: articles that changed practice since 2000. *N Engl J Med.* Available at: <https://cdn.nejm.org/pdf/Drazen-Dozen.pdf>. Accessed: 15.06.21.
- Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al.; ARISTOTLE Investigators. Apixaban for Reduction In Stroke and other Thromboembolic Events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J.* 2010;159(3):331–9. DOI:10.1016/j.ahj.2009.07.035
- Schulman S, Kearon C. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in nonsurgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692–4. DOI:10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x
- Ottavanger JP, Armstrong P, Barnathan ES, et al.; GUSTO IV-ACS Investigators. Long-term results after the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor abciximab in unstable angina: one-year survival in the GUSTO IV-ACS (Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries IV—Acute Coronary Syndrome) Trial Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries IV—Acute Coronary Syndrome – GUSTO IV-ACS One Year Follow-up. *Circulation.* 2003;107(3):437–42. DOI:10.1161/01.cir.0000046487.06811.5e
- Rao AK, Pratt C, Berke A, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial – phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11(1):1–11. DOI:10.1016/0735-1097(88)90158-1
- Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ.* 2011;342:d124. DOI:10.1136/bmj.d124
- DuGoff EH, Canudas-Romo V, Buttorff C, et al. Multiple chronic conditions and life expectancy: a life table analysis. *Med Care.* 2014;52(8):e88–94. DOI:10.1097/MLR.0000000000000166
- Brambatti M, Darius H, Oldgren J, et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: Results from the RE-LY trial. *Int J Cardiol.* 2015;196:127–31. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.05.141
- De Caterina R, Patti G, Westerbergh J, et al. Heterogeneity of diabetes as a risk factor for major adverse cardiovascular events in anticoagulated patients with atrial fibrillation: an analysis of the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;pvaa140. DOI:10.1093/ehjcvp/pvaa140
- Ezekowitz JA, Lewis BS, Renato LD, 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;1:86–94. DOI:10.1093/ehjcvp/pvu024
- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics – 2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135:e146–e603. DOI:10.1161/CIR.0000000000000485
- Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, 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;33(22):2821–30. DOI:10.1093/eurheartj/ehs274
- Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, 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 Cardiol.* 2016;1(4):451–60. DOI:10.1001/jamacardio.2016.1170
- Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, et al. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2020;28;141(17):1384–92. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044059
- Hijazi Z, Granger CB, Hohnloser SH, et al. Association of Different Estimates of Renal Function With Cardiovascular Mortality and Bleeding in Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e017155. DOI:10.1161/JAHA.120.017155
- Sandhu RK, Ezekowitz J, Andersson U, et al. The 'obesity paradox' in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2869–78. DOI:10.1093/eurheartj/ehw124
- Hohnloser SH, Fudim M, Alexander JH, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Extremes in Body Weight Insights From the ARISTOTLE Trial. *Circulation.* 2019;139:2292–300. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037955
- Batra G, Svendsblad B, Held C, et al. All types of atrial fibrillation in the setting of myocardial infarction are associated with impaired outcome. *Heart.* 2016;102(12):926–33. DOI:10.1136/heartjnl-2015-308678

20. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17. DOI:10.1056/NEJMoa1007432
21. Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol*. 2013;170(2):215-20. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.10.062
22. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9855):1749-58. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60986-6
23. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, et al.; ARISTOTLE Investigators. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*. 2013;127:2166-76. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204
24. Sharma A, Hijazi Z, Andersson U, et al. The use of biomarkers to predict specific causes of death in patients with atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. *Circulation*. 2018;138(16):1666-76. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034125
25. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2274-84. DOI:10.1016/j.jacc.2012.11.082
26. Christersson C, Wallentin L, Andersson U, et al. D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation – observations from the ARISTOTLE trial. *J Thromb Haemost*. 2014;12(9):1401-12. DOI:10.1111/jth.12638
27. Horowitz JD, De Caterina R, Heresztyn T, et al.; ARISTOTLE Investigators. Asymmetric and Symmetric Dimethylarginine Predict Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: An ARISTOTLE Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(7):721-33. DOI:10.1016/j.jacc.2018.05.058
28. Aulin J, Hijazi Z, Siegbahn A, et al. Serial measurement of interleukin-6 and risk of mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation: Insights from ARISTOTLE and RE-LY trials. *J Thromb Haemost*. 2020;18:2287-95. DOI:10.1111/jth.14947
29. Hijazi Z, Aulin J, Andersson U et al.; ARISTOTLE Investigators. Biomarkers of inflammation and risk of cardiovascular events in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2016;102:508-17. DOI:10.1136/heartjnl-2015-308887
30. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH et al.; ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(20):1582-90. DOI:10.1093/eurheartj/ehw054
31. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, et al.; ARISTOTLE Investigators. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:52-61. DOI:10.1016/j.jacc.2013.07.093
32. Hijazi Z, Siegbahn A, Andersson U, et al.; ARISTOTLE Investigators. High-sensitivity troponin I for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thrombotic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation*. 2014;129:625-34. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006286
33. Røsjø H, Hijazi Z, Omland T, et al. Cardiac troponin is associated with cardiac outcomes in men and women with atrial fibrillation, insights from the ARISTOTLE trial. *J Intern Med*. 2020;288(2):248-59. DOI:10.1111/joim.13072
34. Oldgren J, Hijazi Z, Lindbäck J, et al.; RE-LY and ARISTOTLE Investigators. Performance and Validation of a Novel Biomarker-Based Stroke Risk Score for Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2016;134(22):1697-707. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022802
35. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al.; ARISTOTLE and RE-LY Investigators. A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score. *Eur Heart J*. 2018;39(6):477-85. DOI:10.1093/eurheartj/ehx584
36. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al.; ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*. 2016;387(10035):2302-11. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00741-8
37. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. Evaluation of the Age, Biomarkers, and Clinical History-Bleeding Risk Score in Patients With Atrial Fibrillation With Combined Aspirin and Anticoagulation. Therapy Enrolled in the ARISTOTLE and RE-LY Trials. *JAMA Network Open*. 2020;3(9):e2015943. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.15943
38. Vinereanu D, Lopes RD, Mulder H, et al.; ARISTOTLE Investigators. Echocardiographic Risk Factors for Stroke and Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation Anticoagulated With Apixaban or Warfarin. *Stroke*. 2017;48(12):3266-73. DOI:10.1161/STROKEAHA.117.017574

PP-ELI-RUS-1418 28.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Эликвис®

апиксабан

## Единственный ПОАК, который приводил к снижению рисков по трем показателям у пациентов с НФП<sup>1\*</sup>



**21%**  
ИНСУЛЬТ /  
СИСТЕМНАЯ ЭМБОЛИЯ



**31%**  
БОЛЬШОЕ  
КРОВОТЕЧЕНИЕ



**11%**  
ОБЩАЯ  
СМЕРТНОСТЬ



«Исследование ARISTOTLE – одно из 12 жизнеспасующих исследований, оказавших наиболее значимое влияние на клиническую практику за последние 19 лет»<sup>2</sup>

Д-р Дж. Дрезен, главный редактор «Медицинского журнала Новой Англии»

## ARISTOTLE

10 ЛЕТ ЗАЩИЩАЕМ ПАЦИЕНТОВ С НФП

## Эликвис® (апиксабан) – ОАК №1 в мире

по количеству дней назначенного лечения пациентам\*\* по показаниям НФП и ВТЭ\*\*\*

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®.** Торговое название: Эликвис®. МНН: апиксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. **Показания к применению:** профилактика венозной тромбозной и 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 тяжелой и умеренно выраженной митральной стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозом легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутрисосудистые или внутримозговые изменения сосудов. 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 любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапией апиксабаном, или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозогалактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния

в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 ч. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два 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 с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной аблацией. 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, тромбозом легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг два 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. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозом легочной артерии (ТЭЛА): по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. **Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007, ЛП-001475. **Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис®.**

\* По сравнению с варфаринном. \*\* Дни назначенного лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 месяцев. III квартал 2020 года. Стандартные единицы рассчитаны по рекомендованной суточной дозе ПОАК (апиксабан 2 р/сут, дабигатран 2 р/сут, эдоксабан 1 р/сут, ривароксабан 1 р/сут). Дни назначенного лечения АВК основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы IQVIA MIDAS<sup>®</sup>. \*\*\* Показания учитывались при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКС-10<sup>®</sup>.

1. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N Engl J Med. 2011 Sep 15; 365 (11): 981–992. 2. Special Publication from New England Journal of Medicine. Edward L. Pratt Research Library. URL: <https://prattlibrary.chmc.org/content/special-publication-new-england-journal-medicine> (дата обращения – 22.12.2020). 3. IQVIA MIDAS Sales Data Q3/20 Self-Ins-Out data. 4. IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q3/20. 5. NOAC recommended administration within 24-hour period (apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD). ОАК – оральные антикоагулянты; НФП – неклапанная фибрилляция предсердий; ВТЭ – венозная тромбозная эмболия; ПОАК – прямой оральные антикоагулянты; АВК – антагонист витамина К.



Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте [www.pfizermedinfo.ru](http://www.pfizermedinfo.ru)



ООО «Пфайзер Инновации»  
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С)  
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300  
[www.pfizer.com](http://www.pfizer.com)

PP-ELI-RUS-1214 04.03.2021

Реклама