



Плащинская Л.И.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Применение апиксабана в реальной клинической практике: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 18.09.2024

Принята: 09.12.2024

Контакты: lario2001@mail.ru

Резюме

Фибрилляция предсердий – самая частая аритмия в практике кардиолога, без антикоагулянтной терапии может осложняться инсультом. В данной статье определены основные вопросы врача общей практики, терапевта, кардиолога в отношении использования апиксабана с целью профилактики тромбоэмболических рисков. Рассмотрен выбор прямого орального антикоагулянта у отдельных групп пациентов с клинической фибрилляцией предсердий, в том числе у пожилых лиц и хрупких пациентов, а также с высоким риском геморрагических осложнений. Приведены основные исследования сравнения апиксабана с варфарином и ацетилсалициловой кислотой. Рассмотрены вопросы использования апиксабана при нарушении почечной и печеночной функций, а также преимущества его двукратного применения. На основании обзора определены основные шаги в инициации антикоагулянтной терапии. Уделено внимание тактике ведения пациентов, которые перенесли эпизод острой тромбоэмболии легочной артерии и/или имели тромбоз глубоких вен ног, и использованию апиксабана для профилактики тромбоэмболических осложнений у онкологических пациентов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, прямой оральный антикоагулянт, апиксабан, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоэмболические осложнения



Plashchinskaya L.

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Apixaban Use in Real Clinical Practice: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 18.09.2024

Accepted: 09.12.2024

Contacts: lario2001@mail.ru

Abstract

Atrial fibrillation is the most frequent arrhythmia in cardiologists' practice, which, if not managed with anticoagulant therapy, can be complicated by strokes. The article outlined the main questions of general practitioners, therapists, and cardiologists concerning the use of apixaban to prevent thromboembolic risks. The choice of a direct oral anticoagulant in selected patient populations with clinical atrial fibrillation, including the elderly and fragile patients, as well as those at high risk of hemorrhagic complications, is discussed. The main studies comparing apixaban with warfarin and acetylsalicylic acid are presented. The use of apixaban in renal and hepatic dysfunctions and advantages of its twice-daily administration are covered. Based on the review, the main steps in anticoagulation therapy initiating are defined. The tactics of managing patients who underwent an episode of acute pulmonary embolism and/or had deep leg vein thrombosis and using apixaban to prevent thromboembolic complications in cancer patients are emphasized.

Keywords: atrial fibrillation, direct oral anticoagulant, apixaban, pulmonary embolism, thromboembolic complications

■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), данный вид нарушений сердечного ритма продолжает оставаться одной из основных причин инсульта, системных эмболий, сердечной недостаточности и внезапной смерти. Более того, в ближайшем будущем прогнозируется резкий рост числа пациентов с этой аритмией, который может быть ассоциирован как с улучшением диагностики субклинических форм ФП, так и с увеличением продолжительности жизни, а также удельного веса лиц пожилого и старческого возраста в популяции во всем мире.

В соответствии с обновленными рекомендациями Европейского общества кардиологов 2024 г., антикоагулянтную терапию следует назначать всем пациентам с ФП и кардиоэмболическим риском CHA₂DS₂-VA ≥ 2 . При наличии хотя бы одного клинического фактора риска инсульта CHA₂DS₂-VA = 1 необходимо рассмотреть возможность назначения орального антикоагулянта (ОАК) [1]. При этом прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) рекомендованы в качестве препаратов первой линии у пациентов с клинической ФП, исключая пациентов с механическими клапанами сердца или митральным стенозом средней и тяжелой степени.

Достаточно оптимистичны результаты крупных регистров последних лет, которые показывают увеличение доли пациентов с ФП, которым назначаются антикоагулянты. Так, согласно данным регистра GARFIELD, за период с 2010 по 2016 г. доля врачей, не назначивших антикоагулянты пациентам с ФП и тромбоземболическом риском CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , уменьшилась в 1,5 раза. Данные этого же регистра показали, что назначение ПОАК возросло с 4,2% до 37% [2].

Хотя лидером фармацевтического рынка среди ПОАК все еще остается ривароксабан, доля апиксабана постоянно увеличивается. По данным Института информации в области здравоохранения (IMS Health), в 2016 г. в США апиксабан продавался практически так же часто (42,5%), как и ривароксабан (46,5%), хотя апиксабан был зарегистрирован позже и отличался от ривароксабана необходимостью в двукратном приеме в сутки. И более того, кардиологи в США уже с 2015 г. стали назначать апиксабан чаще других ПОАК [3]. Чем обусловлен в данной ситуации выбор апиксабана в инициации антикоагулянтной терапии пациентам с клинической ФП?

■ РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ АПИКСАБАНА ПРИ ФП

На данный момент отсутствуют результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых ПОАК сравнивались бы напрямую между собой. Поэтому обычно эти препараты в РКИ, регистрах и метаанализах у пациентов с ФП сравниваются с «золотым стандартом» – варфарином.

Апиксабан – пероральный антикоагулянт, являющийся прямым и высокоселективным ингибитором фактора Ха, а также подавляющий активность протромбиназы.

Апиксабан продемонстрировал привлекательное соотношение показателей эффективности и безопасности по результатам крупного (n=18 201) многоцентрового (39 стран) двойного слепого рандомизированного исследования ARISTOTLE, в рамках которого он сравнивался с варфарином [4]. Срок наблюдения составил в среднем 1,8 года. Апиксабан назначали в дозе 5 мг 2 раза в сутки, доза препарата уменьшалась до 2,5 мг 2 раза в сутки пациентам, которые соответствовали по крайней мере двум из нижеперечисленных критериев: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). Группы лечения оказались сопоставимы по основным исходным характеристикам. Средний возраст пациентов составил 70 лет, при этом 35,3% были женщины, 57% пациентов получали ранее варфарин, 17% перенесли в прошлом инсульт/ТИА или эпизод системной тромбоэмболии. Среднее значение индекса CHA₂DS₂-VASc составило 2,1. У пациентов, принимавших варфарин, целевое МНО поддерживалось в среднем в течение 66% всего времени исследования. В группе апиксабана по сравнению с группой варфарина наблюдалось статистически значимое уменьшение числа инсультов и системных эмболий – на 21%, крупных кровотечений – на 31% и риска смерти от всех причин – на 11%. На фоне применения апиксабана на 49% снизилась частота геморрагических инсультов (рис. 1). Частота желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) между группами не различалась.

В результате исследований ARISTOTLE, RE-LY и ROCKET-AF по сравнению эффективности и безопасности соответственно апиксабана, дабигтрана и ривароксабана с варфарином только апиксабан продемонстрировал достоверное влияние на самую жесткую конечную точку – снижение общей смертности – в сравнении с варфарином на 11%.

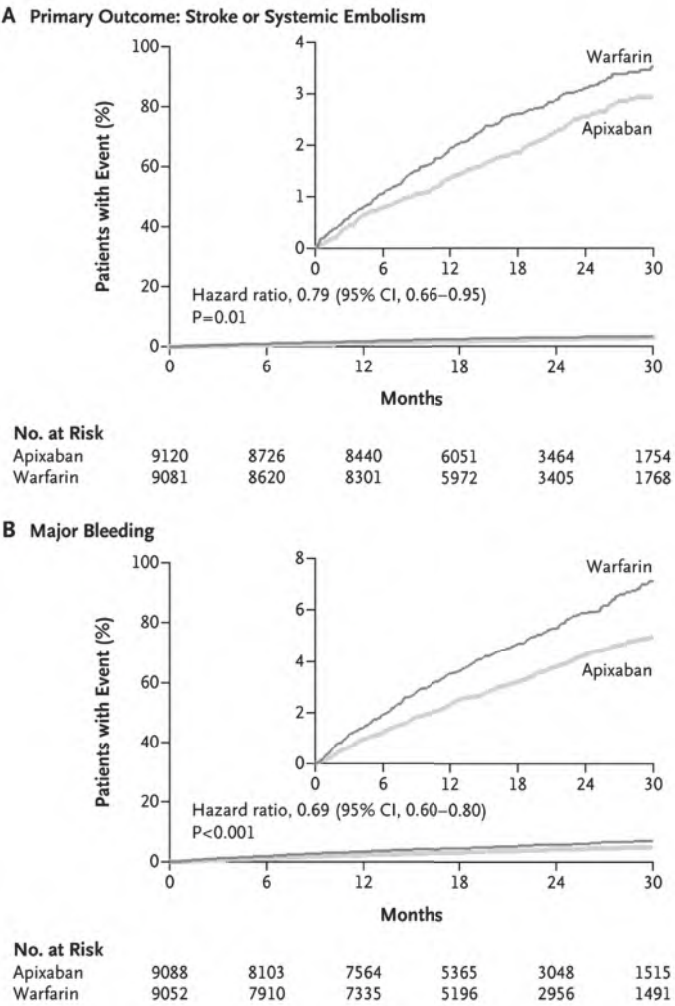


Рис. 1. Кривые Каплана – Мейера для основных результатов эффективности и безопасности
Fig. 1. Kaplan – Meier curves for primary efficacy and safety outcomes

Несмотря на то что исследование ARISTOTLE завершилось в 2011 г., его результаты до сих пор продолжают анализировать. Актуальную клиническую ценность имеет высокая эффективность и безопасность апиксабана у пациентов со сниженной почечной функцией [5, 6]. Одним из критериев исключения в РКИ ARISTOTLE была хроническая болезнь почек (ХБП) с рассчитанным клиренсом креатинина <25 мл/мин. В субанализе ARISTOTLE апиксабан эффективнее варфарина предотвращал инсульт независимо от почечной функции, а у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин преимущества апиксабана по снижению частоты больших кровотечений были выражены в наибольшей степени (рис. 2).

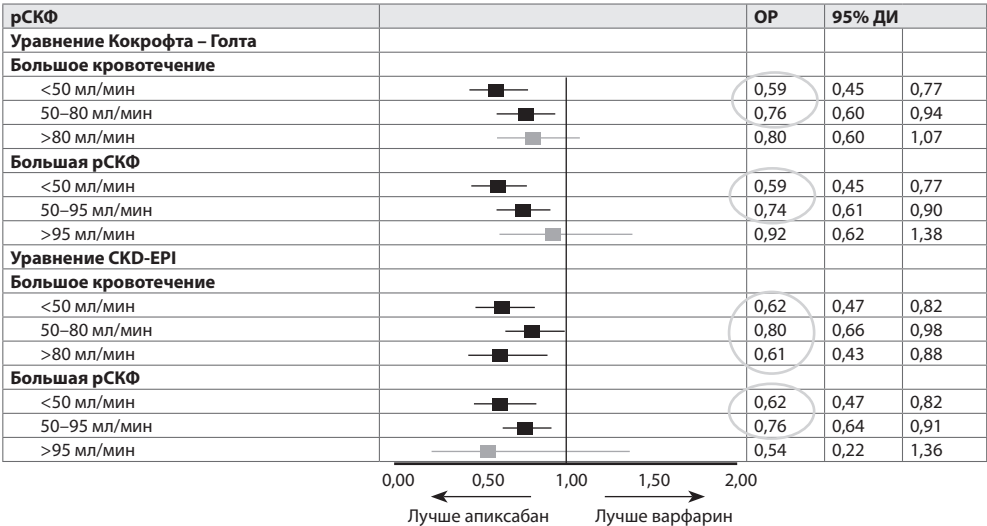


Рис. 2. Эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с варфарином у пациентов с ФП и ХБП (по результатам субанализа РКИ ARISTOTLE)
Fig. 2. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with AF and CKD (based on the results of the ARISTOTLE RCT subanalysis)

В масштабном обсервационном исследовании в реальной клинической практике ARISTOPHANES сравнивались варфарин, апиксабан, дабигатран и ривароксабан у почти 500 тыс. пациентов в 2013–2015 гг. Апиксабан (отношение рисков (ОР) 0,61; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,54–0,69), дабигатран (ОР=0,80; 95% ДИ 0,68–0,94) и ривароксабан (ОР=0,75; 95% ДИ 0,69–0,82) ассоциировались с меньшей частотой инсульта или серьезных нежелательных событий по сравнению с варфарином. Апиксабан (ОР=0,58; 95% ДИ 0,54–0,62) и дабигатран (ОР=0,73; 95% ДИ 0,66–0,81) показали меньший риск больших кровотечений по сравнению с варфарином, а ривароксабан (ОР=1,07; 95% ДИ 1,02–1,13) – больший. Несмотря на то что в данном исследовании ПОАК не сравнивались между собой напрямую, впервые когорты с разными ПОАК сопоставлялись между собой в подгруппах как с ХБП, так и без данной патологии. В итоге апиксабан в обеих подгруппах получил определенное преимущество перед ривароксабаном и дабигатраном как по количеству риска инсультов и нежелательных серьезных кровотечений, так и по количеству больших кровотечений [6, 7].

В метаанализ Chokesuwattanaskul R. et al. [8] были включены 5 крупных исследований с общим количеством пациентов 43 850 с терминальной болезнью почек. Было отмечено значительное снижение риска кровотечений при приеме ПОАК (отношение шансов (ОШ) 0,42; 95% ДИ 0,28–0,6) по сравнению с варфарином и достоверные различия в профилактике тромбоэмболий (ОШ=0,56; 95% ДИ 0,23–1,39). Частота любых кровотечений при приеме апиксабана была достоверно меньше, чем варфарина, а частота тромбоэмболических событий между данными группами не различалась.

В крупном систематическом обзоре по антикоагулянтам при ФП и ХБП Feldberg J. et al. у пациентов, нуждающихся в плановом гемодиализе, не отмечалось значимой

разницы в снижении частоты инсультов между ПОАК и варфарином, однако в этой группе пациентов прием ривароксабана и дабигатрана в отличие от апиксабана увеличивал частоту кровотечений [9].

В исследование AVERROES были включены пациенты с неклапанной ФП и факторами риска тромбоэмболических осложнений, имеющие противопоказания к приему варфарина или отказывающиеся от лечения этим препаратом [10]. Пациенты получали апиксабан 5 мг 2 раза в день или аспирин 81–324 мг. Единственное исследование ПОАК с аспирином было прекращено досрочно из-за очевидных преимуществ апиксабана. Снижение частоты инсульта и системных тромбоэмболий в группе этого препарата по сравнению с аспирином составило 55% (95% ДИ ОР 0,32–0,62; $p<0,001$) при сопоставимых показателях безопасности.

В клинической практике, помимо выбора ОАК для профилактики тромбоэмболического риска, важным моментом является применение препарата у отдельных групп пациентов. Так, одной из самых актуальных групп пациентов для врача любого звена здравоохранения являются пациенты пожилого возраста. Кроме высокого риска инсульта и кровотечения, пожилому возрасту свойственны и некоторые другие особенности, например полиморбидность и синдром старческой астении, снижение почечной функции и иные, которые следует обязательно учитывать при выборе ОАК.

В 2008 г. в Германии была предложена система FORTA (Fit-for-The-Aged), которая основывается на принципах доказательной медицины с учетом данных реальной клинической практики и рекомендует определенные принципы лекарственной терапии в зависимости от возраста пациентов. Цель системы FORTA – индивидуализация терапии на основании клинических характеристик пациента с учетом возможных ошибок при использовании лекарственных средств в пожилом возрасте [11]. Документ FORTA представляет собой список препаратов по классам. В зависимости от того, насколько тот или иной препарат подходит для применения в пожилом возрасте, выделяют 4 класса FORTA: A, B, C и D (см. таблицу) [12]. Преимущества системы FORTA были подтверждены во многих РКИ.

По мнению экспертов FORTA, апиксабан является наиболее безопасным пероральным антикоагулянтом у пожилых пациентов с ФП. Возможности применения

Классификация лекарственных препаратов в соответствии с критериями FORTA [12] Drugs classification according to FORTA criteria [12]

Класс FORTA	Характеристика
Класс А (A-bsolutely)	– Обязательный (рекомендуемый) препарат – Четкое преимущество при определении соотношения эффективность/безопасность является доказанным у пожилых людей при данном показании
Класс В (B-eneficial)	Препараты с доказанной или очевидной эффективностью у пожилых людей, но имеющие некоторые ограничения при оценке эффективности или безопасности
Класс С (C-areful)	– Препараты с сомнительным профилем эффективность/безопасность – Следует избегать их назначения (или исключать из листа назначения при наличии слишком большого числа лекарств) из-за отсутствия преимуществ или наличия возможных побочных эффектов – Рассмотреть/найти альтернативу
Класс D (D-on't)	– Препараты, назначения которых пожилым пациентам следует избегать – В первую очередь исключать из листа назначений – Рассмотреть/найти альтернативу

апиксабана при ФП были изучены в подгруппе пожилых (≥ 75 лет) пациентов и продемонстрированы в одном из субанализов РКИ ARISTOTLE [13], который показал, что по сравнению с варфарином в группе апиксабана риск инсульта / системных эмболий оказался ниже на 29% (ОР=0,71; 95% ДИ 0,53–0,95), а риск большого кровотечения – на 36% (ОР=0,64; 95% ДИ 0,52–0,79).

Старческая астения, или хрупкость (англ. frailty – «хрупкость») – это гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов и высокому риску неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти [12]. Физиологической основой синдрома являются длительная активация системы гемостаза и провоспалительный статус. Установлено, что ФП и хрупкость являются взаимоотягощающими состояниями.

Исследования реальной клинической практики подтвердили благоприятный профиль эффективности и безопасности апиксабана у пожилых людей. В 2017 г. были опубликованы результаты ретроспективного наблюдательного когортного исследования [14], в котором участвовали 35 857 пациентов с ФП в возрасте ≥ 65 лет. Доля пациентов, принимавших варфарин, составила 39,2%, апиксабан – 23%, дабигатран – 6,9%, ривароксабан – 30,9%. Апиксабан сравнили с дабигатраном ($n=4654$), ривароксабаном ($n=13\ 620$) и варфарином ($n=14\ 214$), для чего каждому пациенту, получавшему апиксабан, была подобрана соответствующая пара из другой группы, полностью сопоставимой по основным клиническим характеристикам. По сравнению с варфарином лечение апиксабаном снижало риск любого инсульта / системной эмболии на 35%, ишемического инсульта – на 37%, любого большого кровотечения – на 47%, большого ЖКК – на 47%, другого (кроме ЖКК и внутричерепного) большого кровотечения – на 52%. По сравнению с ривароксабаном лечение апиксабаном снижало риск любого инсульта / системных эмболий на 28%, ишемического инсульта – на 33%, любого большого кровотечения – на 51%, большого ЖКК – на 57%, другого большого кровотечения – на 49%. Эффективность и безопасность апиксабана и дабигатрана оказались сопоставимы, но в группе апиксабана была выявлена тенденция к снижению риска большого ЖКК на 32%.

В 2019 г. были опубликованы результаты крупного ретроспективного когортного исследования [15], выполненного по заданию и при финансировании американской организации FDA (Food and Drug Administration). В нем принимали участие 448 944 пациента с неклапанной ФП в возрасте ≥ 65 лет, зарегистрированных в системе US Medicare, которые получали варфарин ($n=183\ 318$) или один из ПОАК: дабигатран (150 мг 2 раза в день; $n=86\ 198$), ривароксабан (20 мг 1 раз в день; $n=106\ 389$) или апиксабан (5 мг 2 раза в день; $n=73\ 039$) в период с октября 2010 г. по сентябрь 2015 г. По сравнению с варфарином все ПОАК снижали риск инсульта на 20–29% ($p=0,002$ для дабигатрана; $p<0,001$ для ривароксабана и апиксабана), внутричерепного кровоизлияния – на 35–62% ($p<0,001$ для всех ПОАК) и общую смертность – на 19–34% ($p<0,001$ для всех ПОАК). Применение ривароксабана ассоциировалось с повышенным риском внутричерепного кровоизлияния (по сравнению с дабигатраном ОР составил 1,71; 95% ДИ 1,35–2,17), большого внечерепного кровотечения (по сравнению с дабигатраном ОР=1,32; 95% ДИ 1,21–1,45; по сравнению с апиксабаном ОР=2,70; 95% ДИ 2,38–3,05) и общей смертности (по сравнению с дабигатраном



ОР=1,12; 95% ДИ 1,01–1,24; по сравнению с апиксабаном ОР=1,23; 95% ДИ 1,09–1,38). На долю большого ЖКК пришлось 82% всех случаев внечерепных кровотечений, при этом по сравнению с варфарином его риск был выше при использовании дабигатрана и ривароксабана и ниже при применении апиксабана. Таким образом, у пожилых пациентов с ФП, получавших варфарин или стандартные дозы ПОАК, терапия дабигатраном, ривароксабаном и апиксабаном характеризовалась более благоприятным соотношением риск/польза, чем лечение варфарином. Риск любого кровотечения, включая ЖКК, оказался ниже при лечении апиксабаном по сравнению как с варфарином, так и с другими ПОАК.

Дозирование апиксабана у пациентов с ФП имеет особенности, причем пожилой возраст является одним из трех критериев для уменьшения дозы. Стандартная доза апиксабана для профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП – 5 мг 2 раза в день. Уменьшенная доза (2,5 мг 2 раза в день) назначается при наличии любых двух из трех критериев: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин сыворотки крови $\geq 1,5$ мг/дл (≥ 133 мкмоль/л). Важно отметить, что пациенты старше 80 лет должны получать уменьшенную дозу апиксабана только в сочетании с низкой массой тела и/или повышенным уровнем креатинина сыворотки. Один только возраст ≥ 80 лет при массе тела более 60 кг и уровне креатинина менее 133 мкмоль/л не является поводом для уменьшения дозы апиксабана. Необоснованное уменьшение дозы апиксабана значительно снижает его эффективность при сохраняющемся риске кровотечений [16].

Несмотря на то что антикоагулянтная и двойная антиагрегантная терапия помогает снизить риск инсульта и повторных ишемических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и ФП, нуждающихся в чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ), такое сочетание ведет к повышению риска кровотечения. Результаты исследования AUGUSTUS у пациентов с сочетанием неклапанной ФП и ОКС и/или ЧКВ, которым показаны как антикоагулянты, так и антиагреганты, показали эффективность и безопасность применения апиксабана с антиагрегантами [17]. По дизайну исследование было открытым проспективным рандомизированным с двухфакторной оценкой двух независимых гипотез: 1) сравнение апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в день и антагониста витамина К (АВК) в сочетании с двойной антиагрегантной терапией ингибитором P2Y₁₂ и ацетилсалициловой кислотой (АСК) или с монотерапией ингибитором P2Y₁₂ в достижении исхода по критериям безопасности – большое и клинически значимое небольшое кровотечение у пациентов с ФП и недавним ОКС и/или ЧКВ. Вначале оценивалась гипотеза «не хуже», затем – гипотеза превосходства апиксабана над АВК; 2) превосходство монотерапии ингибитором P2Y₁₂ над двойной антиагрегантной терапией ингибитором P2Y₁₂ и АСК в достижении исхода по критериям безопасности – большое и клинически значимое небольшое кровотечение у пациентов с неклапанной ФП и недавним ОКС и/или подвергшихся ЧКВ, которым планируется проводить сопутствующую антикоагулянтную терапию (апиксабаном или АВК). В исследовании приняли участие 4614 пациентов. Ключевые результаты исследования AUGUSTUS: 1) применение препарата апиксабан в сочетании с ингибиторами P2Y₁₂ в монотерапии или комбинации с АСК приводило к снижению риска большого и клинически значимого небольшого кровотечения на 31% по сравнению с АВК в сочетании с ингибиторами P2Y₁₂ в монотерапии или в комбинации с АСК (10,5% и 14,7% соответственно; ОР=0,69; 95% ДИ 0,58–0,81; $p < 0,001$);

2) независимо от использованного антикоагулянта (апиксабан или АВК) было продемонстрировано, что добавление АСК к ингибитору P2Y₁₂ в антиагрегантной терапии приводит к увеличению риска большого и клинически значимого небольшого кровотечения на протяжении 6 месяцев лечения почти в 2 раза (16,1% и 9,0% соответственно; OR=1,89; 95% ДИ 1,59–2,24; $p<0,001$). При анализе вторичных комбинированных исходов, таких как смерть и госпитализация, было показано, что применение препарата апиксабан в сочетании с двойной антиагрегантной терапией или монотерапией ингибитором P2Y₁₂ приводит к снижению частоты наступления данного исхода по сравнению с терапией АВК в таких же режимах антиагрегантной терапии (23,5% и 27,4% соответственно; OR=0,83; 95% ДИ 0,74–0,93; $p=0,002$). Изучение частоты наступления исхода (смерть или ишемическое событие (инфаркт миокарда, инсульт, верифицированный или вероятный тромбоз стента либо экстренная реваскуляризация)) показало их сопоставимость в группах пациентов, получающих апиксабан и АВК в качестве антикоагулянтной терапии (6,7% и 7,1% соответственно; OR=0,93; 95% ДИ 0,75–1,16; $p>0,05$). Таким образом, у пациентов с ФП и недавно перенесенным ОКС или ЧКВ, получавших ингибитор P2Y₁₂, антитромботическая терапия, включавшая апиксабан без АСК, приводила к меньшему количеству кровотечений и госпитализаций без существенных различий в частоте ишемических осложнений по сравнению со схемами, включавшими АВК, АСК или оба эти препарата.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению ФП 2024 г. [1], а также по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов 2024 г. [18] указан класс показаний IIa к использованию в тройной антитромботической схеме уменьшенных доз ривароксабана 15 мг, а также дабигатрана 110 мг 2 раза в день к антиагрегантной терапии (АСК + клопидогрел или клопидогрел) в случае преобладания геморрагического риска над опасениями по поводу тромбоза стента или ишемического инсульта. Апиксабан может использоваться в данных клинических случаях без изменения терапевтических доз. Тикагрелор и прасугрел не рекомендуется использовать в тройной антитромботической терапии (класс показаний III). Однако как альтернатива клопидогрелу (при резистентности к нему) может быть рассмотрено назначение тикагрелора или прасугрела, но уже только в двойной антитромботической схеме, т. е. в сочетании с ПОАК [18], при этом доза апиксабана также не меняется в зависимости от геморрагического риска.

Важным моментом в клинической практике кардиолога является подготовка пациента для кардиоверсии ритма. Основной целью исследования EMANATE [19] было сравнение апиксабана с антагонистом гепарина / АВК у пациентов с ФП, получавших антикоагулянты менее чем за 48 ч до рандомизации и перенесших кардиоверсию. В исследование было включено 1500 пациентов, преимущественно с впервые возникшей ФП, которым выполнили плановую кардиоверсию. При сравнении апиксабана с гепарином/АВК было зарегистрировано 0/753 против 6/747 инсультов (OR=0; 95% ДИ 0–0,64; $p=0,015$), отсутствие системных эмболий и 2 против 1 смерти (OR=1,98; 95% ДИ 0,19–54,00; $p>0,999$). По безопасности было 3/735 против 6/721 крупного (OR=0,49; 95% ДИ 0,10–2,07; $p=0,338$) и 11 против 13 значимых некрупных кровотечений (OR=0,83; 95% ДИ 0,34–1,89; $p=0,685$). На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что частота инсультов, системных эмболий, смертей и кровотечений была низкой как у пациентов с ФП, получавших апиксабан, так и у пациентов, получавших гепарин/АВК, которым проводилась кардиоверсия. Начало



терапевтической антикоагуляции следует рассматривать как можно скорее при незапланированной кардиоверсии при ФП или трепетании предсердий, чтобы предотвратить тромбоэмболию, связанную с процедурой (класс показаний IIa) [1]. В случае необходимости выполнения кардиоверсии не подготовленным по антикоагуляции пациентам возможно рассмотреть нагрузочную дозу апиксабана 10 мг за 2 часа до кардиоверсии.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ РКИ ПРИМЕНЕНИЯ АПИКСАБАНА ПРИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ

Наряду с проблемой кардиоэмболических осложнений у пациентов с ФП актуальной проблемой остаются венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) из-за широкой распространенности, тенденции к рецидивированию, риска возможных осложнений и высокой стоимости лечения. Термин ВТЭО объединяет тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА).

Применение апиксабана в лечении пациентов с ВТЭО изучали в исследовании фазы III AMPLIFY [20]. В данное исследование было включено 5395 пациентов с симптомным проксимальным ТГВ и/или ТЭЛА, которые были рандомизированы либо в группу апиксабана (10 мг 2 раза в день в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в день 6 месяцев), либо в группу стандартной терапии. Традиционное лечение данной патологии предусматривало назначение в качестве стартовой терапии лечебной дозы эноксапарина натрия (1 мг/кг 2 раза в сутки) подкожно в течение не менее 5 суток и подбора на этом фоне необходимой дозы АВК (варфарина), после чего эноксапарин отменяли, когда 2 дня подряд МНО составляло как минимум 2,0. Результаты 6-месячного наблюдения показали, что апиксабан не уступал стандартной антикоагулянтной терапии по эффективности предотвращения повторных случаев ВТЭО и ВТЭО-ассоциированных случаев смерти (2,3% и 2,7%; ОР=0,84; 95% ДИ 0,60–1,18). В добавление к этому апиксабан ассоциировался с меньшим количеством случаев больших кровотечений по сравнению со стандартной терапией (0,6% и 1,8%; ОР=0,31; 95% ДИ 0,17–0,55; $p<0,001$). Сумма всех клинически значимых кровотечений также оказалась меньше у тех, кто принимал апиксабан. Основным выводом исследования AMPLIFY стало подтверждение высокой эффективности апиксабана, по крайней мере не уступавшей таковой варфарина, а также явное превосходство над варфарином в отношении отсутствия риска кровотечений в лечении и вторичной профилактике ВТЭО.

ВТЭО могут осложнять практически любой послеоперационный период, когда их развитие ассоциировано с кровопотерей, длительной иммобилизацией, непосредственным воздействием на сосудистую стенку и другими факторами. Известно, что операции по протезированию крупных суставов часто сопряжены с повышенным риском развития ВТЭО. Поэтому в настоящее время рекомендована обязательная антикоагулянтная первичная профилактика ВТЭО при эндопротезировании крупных суставов. Результаты двух крупных РКИ – ADVANCE-2 и ADVANCE-3 – показали, что эффективность и безопасность пероральной терапии апиксабаном 2,5 мг 2 раза в день выше, чем таковые эноксапарина в дозе 40 мг 1 раз в сутки подкожно в профилактике ВТЭО у пациентов после протезирования коленного и тазобедренного суставов [21, 22]. Апиксабан продемонстрировал достоверное снижение частоты комбинированной конечной точки, включавшей развитие ВТЭО и смерть от любых причин, по сравнению с эноксапарином. При этом не было зафиксировано достоверных

отличий между группами по частоте кровотечений, хотя апиксабан продемонстрировал тенденцию к ее снижению.

Еще одним направлением применения апиксабана в клинической практике стало его использование для профилактики ВТЭО у онкологических пациентов. Пероральный апиксабан оказался не менее эффективным, чем подкожный дальтепарин при лечении венозной тромбоэмболии, связанной с раком, без повышения риска большого кровотечения [23]. Рецидивирующая венозная тромбоэмболия наблюдалась у 32 из 576 пациентов (5,6%) в группе апиксабана и у 46 из 579 пациентов (7,9%) в группе дальтепарина ($OR=0,63$; 95% ДИ 0,37–1,07; $p<0,001$). Большое кровотечение наблюдалось у 22 пациентов (3,8%) в группе апиксабана и у 23 пациентов (4,0%) в группе дальтепарина ($OR=0,82$; 95% ДИ 0,40–1,69; $p=0,60$). Апиксабан назначался перорально в дозе 10 мг 2 раза в день в течение первых 7 дней и 5 мг 2 раза в день в дальнейшем. Важным моментом является отсутствие необходимости в уменьшении дозы после нагрузочной схемы в течение 7 дней при снижении почечной функции.

Возникает вопрос, насколько отличается приверженность к ПОАК в зависимости от двукратного и однократного приема препарата в сутки. В одном из обзоров было показано, что приверженность к каждому ПОАК у пациентов с ФП была одинаковой среди обоих режимов дозирования и сохранялась высокой, что может быть связано со специфическими свойствами препаратов, а не с режимами их дозирования [24].

Результаты прямого рандомизированного открытого перекрестного сравнения фармакокинетики и анти-Ха активности ривароксабана (1 раз в сутки) и апиксабана (2 раза в сутки) показали сопоставимые для обоих препаратов значения суточной экспозиции по уровню площади под фармакокинетической кривой («концентрация действующего вещества – время» AUC 0–24 часа), но различия в 3,6 раза по соотношению максимальной и минимальной плазменной концентрации препарата C_{max}/C_{min} (4,7 для двукратного приема апиксабана и 16,9 для однократного приема ривароксабана). Показатели AUC 0–24, C_{max} и C_{min} были более стабильными для апиксабана, демонстрируя коэффициент вариации 20–24% против 29–46% для ривароксабана. Таким образом, двукратный прием препарата приводил к меньшим колебаниям показателей анти-Ха активности в течение суток [25, 26].

Фармакокинетика апиксабана изучалась у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. Легкая (класс А по Чайлду – Пью) и умеренная (класс В по Чайлду – Пью) печеночная недостаточность не оказывала заметного влияния на фармакокинетику апиксабана. Связывание апиксабана с белками у лиц с легкой или умеренной печеночной недостаточностью было сопоставимо с таковым у здоровых лиц. Коррекция дозы у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью не требовалась. Фармакокинетика апиксабана у субъектов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлду – Пью) не оценивалась. Поскольку у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью могут быть внутренние нарушения коагуляции, а клинический опыт применения апиксабана у этих пациентов невелик, использование апиксабана не рекомендуется у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью [27].

Подводя итоги вышеизложенному, кратко определим основные шаги врача в инициации терапии ПОАК, в том числе при выборе апиксабана у лиц с ФП. Назначение антикоагулянтов пациентам с ФП должно быть строго обосновано диагностическими критериями: наличие ритма ФП, зарегистрированного на поверхностной ЭКГ



в 12 отведениях, многоканальной ЭКГ или в одном отведении на протяжении не менее 30 с [1]. После диагностики ФП необходимо оценить степень риска тромбоэмболических осложнений, связанных с ФП (для этого сегодня в Республике Беларусь используется шкала CHA₂DS₂-VASc), риск геморрагических осложнений (например, по шкале HAS-BLED), а также функцию почек. До начала использования ПОАК врачу о пациенте необходимо знать следующее: пол, возраст, масса тела, наличие артериальной гипертензии и степень ее компенсации, перенесенные инсульт, инфаркт миокарда или коронарное вмешательство, наличие значимого периферического атеросклероза (сонных артерий, нижних конечностей и пр.), сахарного диабета, клиники сердечной недостаточности независимо от фракции выброса левого желудочка или асимптомной с фракцией выброса левого желудочка $\leq 40\%$, анамнез перенесенного ранее кровотечения, злоупотребление алкоголем или использование каких-либо лекарственных препаратов. Также до начала лечения антикоагулянтом необходимо определить в крови уровень гемоглобина, тромбоцитов, креатинина, печеночных трансаминаз (АлАТ и АсАТ). Важно также оценить возможные противопоказания к приему ПОАК, такие как наличие механического протеза клапана сердца или умеренного/тяжелого митрального стеноза).

Получив всю эту информацию и проведя оценку по шкалам риска, врач, согласно современным рекомендациям по лечению пациентов с ФП, должен рассмотреть возможность назначения антикоагулянта пациентам мужского пола со значением шкалы CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 балла и пациентам женского пола со значением шкалы CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 баллов. При этом очень важно помнить, что высокий риск тромбоэмболических осложнений по CHA₂DS₂-VASc является основанием для назначения ПОАК, но высокий риск кровотечения по шкале HAS-BLED не должен быть основанием для неназначения или отмены ПОАК (высокий геморрагический риск – это основание для повышенного контроля и поиска, а также коррекции модифицируемых факторов риска кровотечений). Следует знать, что форма ФП не должна влиять на принятие решения о старте антикоагулянтной терапии.

Необходимо помнить о том, что перед началом терапии ПОАК, как и другими антикоагулянтами, рекомендуется оценить экскреторную функцию почек по формулам Кокрофта – Голта или MDRD [28, 29]. От значений клиренса креатинина зависит выбор оптимальной дозы препарата. При значениях 15–29 мл/мин доза апиксабана составляет 5 мг/сут (2,5 мг 2 раза в день). При скорости клубочковой фильтрации 15–29 мл/мин требуются особая осторожность и тщательный мониторинг функции почек. Апиксабан не рекомендуется назначать при значениях клиренса креатинина менее 15 мл/мин. Оценка экскреторной функции почек – важный инструмент при выборе правильной дозы антикоагулянта. На данный риск развития существенно влияют пожилой возраст пациентов, низкая масса тела, наличие неконтролируемой артериальной гипертензии, сопутствующий прием АСК и/или нестероидных противовоспалительных препаратов.

Важным моментом в продолжении терапии антикоагулянтами является индивидуализированная повторная оценка тромбоэмболического риска и риска геморрагических осложнений как минимум один раз в 6 месяцев.

С регистрацией в конце 2023 г. в Беларуси отечественного генерического препарата Апиксабан-АМ в двух дозировках – 5 мг и 2,5 мг, относящегося к группе прямых ингибиторов фактора Ха, производства ООО «АмантисМед» [30] подход к

антикоагулянтной терапии может быть более персонифицированным, с учетом полиморбидности пациентов. В Республике Беларусь апиксабан уже включен в национальные стандарты лечения ТГВ № 17 от 22.03.2022 [31], лечения заболеваний периферических артерий № 77 от 11.05.2023 [32], лечения методом эндопротезирования пациентов с заболеваниями коленного [33] и тазобедренного сустава [34], с травмами опорно-двигательного аппарата в стационарных условиях № 109 от 25.06.2024 [35] и Республиканский формуляр; следует ожидать внесения препарата в Перечень основных лекарственных средств, служащий основанием для назначения фармакотерапии в амбулаторных условиях на льготной и бесплатной основе.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании изложенного материала можно сделать вывод о том, что апиксабан обладает хорошей доказательной базой в плане эффективной и безопасной профилактики ишемических инсультов при неклапанной ФП, в том числе при подготовке к кардиоверсии ритма, а также имеет особое преимущество при назначении его у отдельных групп пациентов с клинической ФП (пациенты со сниженной скоростью клубочковой фильтрации почек, с повышенным риском ЖКК, а также у пожилых и хрупких пациентов). Также свою эффективность и безопасность апиксабан показал в лечении и профилактике ВТЭО/ТЭЛА, в том числе у лиц после выполненных операций по протезированию коленных и тазобедренных суставов, а также у онкологических пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Van Gelder I.C., et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2024;45(36):3314–3414. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
2. <https://af.garfieldregistry.org/key-findings/treatment-practice>
3. www.imshealth.com
4. Granger C.B., et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–992.
5. Hijazi Z., 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
6. Zagidullin N.Sh., Davtyan P.A. Features of anticoagulation in the combination of atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S3):4676. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4676 (in Russian)
7. Lip G.Y.H., et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke*. 2018;49(12):2933–44. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020232
8. Chokesuwattanaskul R., et al. Safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with end-stage renal disease: meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41:878. doi: 10.1111/pace.13394
9. Feldberg J., et al. A systematic review of direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;1;34(2):265–77. doi: 10.1093/ndt/gfy031
10. Lip G.Y., et al. Relationship of the SAMETT2R2score to poor quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest*. 2014.
11. Wehling M. Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for the aged (FORTA) [in German]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133:2289–2291. doi: 10.1055/s-0028-1091275
12. Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. The Oral Anticoagulants Administration in Elderly Patients with Geriatric Syndromes: What's New? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(6):984–993. (in Russian) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-12-03>
13. Halvorsen S., 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;35(28):1864–1872. doi: 10.1093/eurheartj/ehu046
14. Deitelzweig S., et al. Comparison of effectiveness and safety of treatment with apixaban vs. other oral anticoagulants among elderly nonvalvular atrial fibrillation patients. *Current Medical Research and Opinion*. 2017;33(10):1745–1754. doi: 10.1080/03007995.2017.1334638
15. Graham D., et al. Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2019;132(5):596–604.e11. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.12.023
16. Yao X., et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(23):2779–2790. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.600

17. Lopez R.D., et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019 Apr 18;380(16):1509–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083. Epub 2019 Mar 17
18. Vrints Ch., et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal.* 2024;45:3415–3537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
19. Ezekowitz M.D., et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J.* 2018 Apr 6;39(32):2959–2971. doi: 10.1093/eurheartj/ehy148
20. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799–808.
21. Lassen M.R., et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2010;375(9717):807–815.
22. Lassen M.R., et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2487–2498.
23. Agnelli G., et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599–1607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103
24. Hui-Jeong Hwang, et al. Adherence and clinical outcomes for twice-daily versus once-daily dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: Is dosing frequency important? *PLoS One.* 2023 Mar 30;18(3):e0283478. doi: 10.1371/journal.pone.0283478
25. Vavilova T.V. Anticoagulant activity of direct factor Xa inhibitors as a tool to ensure the effectiveness and safety of drugs intake. *Kardiologija.* 2019;59(115):28–35. doi: 10.18087/cardio.n951 (in Russian)
26. Frost C., Song Y., Barrett Y.C., et al. A randomized direct comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban and rivaroxaban. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications.* 2014;6:179–87. doi: 10.2147/CPAA.S61131
27. Wonkyung Byon, et al. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2019 May 14;58(10):1265–1279. doi: 10.1007/s40262-019-00775-z
28. Gilyarov M.Yu., Konstantinova Ye.V. Administration of Apixaban in Clinical Practice. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2015;44:6–12. (in Russian) <https://umedp.ru/upload/iblock/2f3/gilyarov.pdf>
29. Erlikh A.D. Specific aspects of using apixaban in outpatient physician practice. *RMJ.* 2022;9:29–34.
30. Apixaban-AM: Summary of product characteristics of medicinal product. https://www.rceth.by/NDfiles/instr/23_10_3323_s.pdf (in Russian)
31. Clinical protocol "Diagnostics and treatment of patients (adults) with deep vein thrombosis" (approved by Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated March 22, 2022 No. 17) (in Russian)
32. Clinical protocol "Diagnostics and treatment of patients with peripheral arterial diseases (adult population)" (approved by Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus on May 11, 2023 No. 77) (in Russian)
33. Clinical protocol "Diagnostics and treatment by endoprosthetics of patients (adult population) with diseases of the knee joint" (approved by Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus on June 25, 2024 No. 109) (in Russian)
34. Clinical protocol "Diagnostics and treatment by endoprosthetics of patients (adult population) with diseases of the hip joint" (approved by Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus on June 25, 2024 No. 109) (in Russian)
35. Clinical protocol "Diagnostics and treatment of patients (adults) with injuries of the musculoskeletal system in inpatient conditions" (approved by Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus on June 25, 2024 No. 109) (in Russian)