

К ВОПРОСУ О БЕЗОПАСНОСТИ ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ СОПОСТАВЛЕНИЯ АПИКСАБАНА И ВАРФАРИНА

И.С. Явелов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 101990, г. Москва, Петроверигский переулок, д. 10, стр. 3.

Информация об авторе:

Явелов Игорь Семенович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 623-86-36; e-mail: yavelov@yahoo.com

Резюме

В обзоре анализируются данные о безопасности применения апиксабана для профилактики тромбоэмбологических осложнений у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и венозными тромбоэмбологическими осложнениями, полученные в рамках рандомизированных контролируемых исследований.

Ключевые слова: фибрилляция предсердия, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочных артерий, кровотечения, апиксабан, варфарин

Для цитирования: Явелов И.С. . К вопросу о безопасности прямых пероральных антикоагулянтов: результаты сопоставления апиксабана и варфарина. *Атеротромбоз*. 2018; 2: 54-67. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-54-67>

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

CONSIDERING QUESTION OF SAFETY OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS: THE RESULTS OF THE COMPARISON OF APIXABAN AND WARFARIN

Igor S. Yavelov

Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 121552, Moscow, 3rd Cherepkovskaya, 15A

Author information:

Yavelov Igor Semenovich – dr. habil., Leading Researcher of the Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (495) 623-86-36; e-mail: yavelov@yahoo.com

Abstract

The review analyzes data on the safety of apixaban for the prevention of thromboembolic complications in patients with non-valvular atrial fibrillation and venous thromboembolic complications obtained in randomized controlled studies.

Keywords: atrial fibrillation, deep vein thrombosis, pulmonary artery thromboembolism, bleeding, apixaban, warfarin

For citation: Yavelov I.S. On the issue of the safety of direct oral anticoagulants: the results of the comparison of apixaban and warfarin. *Atherothrombosis*. 2018; 2:54-67. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-54-67>

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest regarding the publication of this article.

Длительное применение антикоагулянтов для профилактики тромбоэмбологических осложнений – основа лечения больных с фибрillationей предсердий (ФП), тромбозом глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и/или тромбоэмболией легочных артерий (ТЭЛА) [1–4]. Однако в повседневной врачебной практике антикоагулянты назначаются намного реже, чем это необходимо. Так, в американском регистре NCDR PINNACLE у 429 417 амбулаторных больных с неклапанной ФП с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASC 3,7 пероральные антикоагулянты были назначены лишь в 44,9% случаев, в то время как 31,4% получали только антиагреганты – ацетилсалициловую кислоту (ACK) или ее сочетание с производным тиено-пиридином [5]. По данным российского регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА, у пациентов, имеющих помимо ФП несколько сочетанных заболеваний (ИБС, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность), частота назначений антикоагулянтов до госпитализации составляла 40,4% и в дальнейшем оставалась столь же низкой (43%) [6]. Частота назначения антикоагулянтов пациентам с ФП, перенесшим острое нарушение мозгового кровообращения, в российском регистре РЕГИОН составляла всего 2,3% до его развития и 17,6% при последующем амбулаторном наблюдении [7]. Кроме того, при использовании варфарина очень часто применяются дозы, не обеспечивающие достаточной эффективности и безопасность. Так, в крупном международном регистре GARFIELD-AF время пребывания МНО в терапевтическом интервале выше 65% во всех вовлеченных в него странах не превышало 40%, а в некоторых регионах (Азия и Латинская Америка) составляло около 20% [8].

Возможности широкого применения антикоагулянтов ограничены прежде всего риском возникновения кровотечений, тяжесть которых варьируется от повторяющихся клинически малозначимых до обширных,

с малообратимыми последствиями или смертельных. При этом именно страх спровоцировать кровотечение является одной из важных причин отказа от использования пероральных антикоагулянтов или их замены на ACK, особенно если имеются отягощающие сопутствующие заболевания [9]. В целом врачи склонны недооценивать риск тромботических осложнений и переоценивать риск кровотечений. Соответственно, можно ожидать, что повышение безопасности антикоагулянтной терапии будет способствовать более широкому применению этого наиболее действенного подхода к профилактике и лечению тромбоза.

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) последних лет показали, что у больных с неклапанной фибрillationей ФП, проксимальным ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА прямые пероральные антикоагулянты при как минимум сопоставимой эффективности превосходят антагонисты витамина К по безопасности (у больных с ТГВ/ТЭЛА есть также данные об их превосходстве по безопасности над подкожными инъекциями лечебной дозы эноксапарина). Цель этого сообщения – напомнить читателю результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований, определивших современные представления об эффективности и безопасности апиксабана при его прямом сопоставлении с варфарином.

БОЛЬНЫЕ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛАЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Эффективность и безопасность апиксабана в профилактике инсульта у больных с неклапанной ФП была изучена в крупном (18 201 участник) международном (39 стран) многоцентровом (1 034 лечебных учреждения) рандомизированном двойном слепом исследовании ARISTOTLE [10]. К критериям включения относили как минимум два документированных на ЭКГ эпизода фибрillationи или трепетания

предсердий продолжительностью не менее 2 недель в предшествующие 12 месяцев в сочетании как минимум с одним сердечно-сосудистым фактором риска: возраст не ниже 75 лет, инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная (артериальная) тромбоэмболия (СЭ) в анамнезе, симптомы сердечной недостаточности в предшествующие 3 месяца или фракция выброса левого желудочка ниже 40%, сахарный диабет или артериальная гипертония, требующая медикаментозного лечения. Основные критерии невключения, помимо стандартных свидетельств высокого риска кровотечений на фоне использования антикоагулянтов, включали обратимую причину возникновения ФП, наличие умеренного или тяжелого митрального стеноза, механический протез клапанов сердца, инсульт в предшествующие 7 дней, а также клиренс креатинина ниже 25 мл/мин или концентрацию креатинина в крови выше 221 мкмоль/л.

Апиксабан применяли в дозе 5 мг 2 раза в сутки. У больных с наличием двух из трех факторов: возраста ≥ 80 лет, массы тела ≤ 60 кг, концентрации креатинина в крови ≥ 133 мкмоль/л – дозу следовало уменьшить до 2,5 мг 2 раза в сутки. В основном в исследовании ARISTOTLE применялась полная (стандартная) доза апиксабана – ее уменьшение потребовалось только у 831 больного (в основном – 790 случаев – у больных в возрасте ≥ 75 лет). Больные из группы сравнения получали варфарин с целевым МНО 2–3.

Медиана длительности наблюдения составила 1,8 лет. За этот срок оценивали совокупную частоту инсульта (ишемического и геморрагического) и системных (артериальных) тромбоэмболий. В качестве первичной конечной точки, характеризующей безопасность, учитывали частоту крупных кровотечений по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH).

В итоге в группе апиксабана сумма случаев инсульта или системных эмболий оказалась

достоверно ниже, чем в группе варфарина (ежегодная частота 1,27% против 1,60% соответственно), что соответствовало относительному риску (ОР) 0,79 при 95%-ных границах доверительного интервала (ДИ) 0,66–0,95 (р для преимущества 0,01). При этом компонентом первичной конечной точки, по которой наиболее существенно различались группы апиксабана и варфарина, являлась более низкая частота геморрагических инсультов (ежегодная частота 0,24% в группе апиксабана против 0,47% в группе варфарина; ОР 0,51; $p < 0,001$).

На апиксабане реже возникали клинически значимые кровотечения, включая крупные, внутричерепные и смертельные (табл. 1, рис. 1) [11]. Кроме того, в группе апиксабана реже отмечались все зарегистрированные кровотечения (ежегодная частота 25,8 против 18,1% соответственно; ОР 0,71; $p < 0,001$).

Применение апиксабана (у большинства больных – в полной дозе 5 мг 2 раза в сутки) не увеличивало частоту крупных желудочно-кишечных кровотечений (ежегодная частота в группе апиксабана 0,76%, в группе варфарина 0,86%; ОР 0,89; $p = 0,37$).

Общий результат исследования был справедлив для разных категорий больных вне зависимости от возраста (включая возраст ≥ 75 и ≥ 80 лет), суммы баллов по шкалам CHADS₂, CHA₂DS₂-VASC и HAS-BLED (включая высокий риск кровотечений), при любой функции почек (включая выраженную почечную недостаточность), а также любом времени нахождения МНО в границах целевого диапазона в группе варфарина (включая высокое, свидетельствующее о хорошем качестве лечения варфарином) (рис. 2–5) [10–14].

Риск инсульта/СЭ, крупных и внутричерепных кровотечений был ниже в группе апиксабана у больных ≥ 75 лет с нарушенной функцией почек (включая клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) и в случаях, когда у них

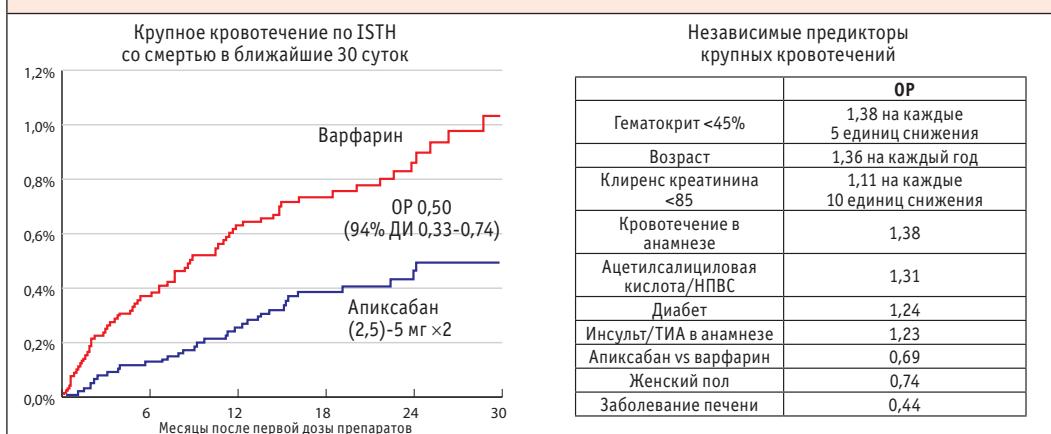
ТАБЛИЦА 1. Структура клинически значимых кровотечений в исследовании ARISTOTLE [11]
TABLE 1. Structure of clinically significant bleeding in the ARISTOTLE study [11]

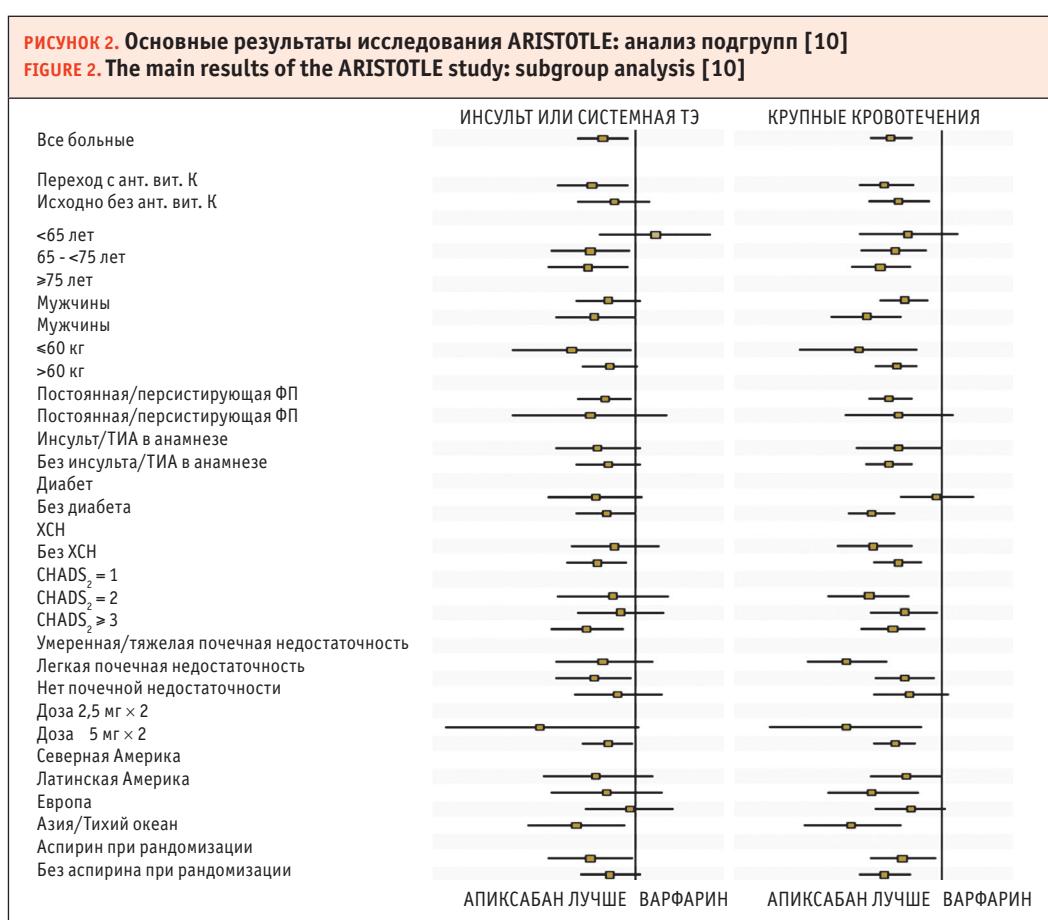
СОБЫТИЙ В ГОД	ВАРФАРИН	АПИКСАБАН	ОР	Р
Крупные кровотечения (критерии ISTH)	3,09%	2,13%	-31%	<0,001
- внутричерепные	0,80%	0,33%	-58%	<0,001
- невнутричерепные	2,27%	1,79%	-21%	0,004
желудочно-кишечные	0,86%	0,76%	-11%	0,37
верхние отделы	0,56%	0,43%	-24%	0,09
нижние отделы	0,24%	0,25%	+6%	0,80
гематомы	0,35%	0,16%	-54%	0,0015
других локализаций			достоверно не различались	
Крупные или клинически значимые некрупные кровотечения	6,01%	4,07%	-32%	<0,001

ТАБЛИЦА 2. Крупные внечерепные кровотечения в исследовании ARISTOTLE [11]
TABLE 2. Major extracranial bleeding in the ARISTOTLE study [11]

СОБЫТИЙ НА 100 ЧЕЛОВЕКО-ЛЕТ	ВАРФАРИН	АПИКСАБАН	ОР	Р
Приводящие к госпитализации	1,41	1,05	-25%	0,005
Со снижением гемоглобина ≥ 2 г/дл	1,44	1,06	-26%	0,003
Ставшие причиной гемотрансфузии	1,25	0,89	-29%	0,002
Требующие консультации врача	1,94	1,54	-21%	0,008
Требующие вмешательства для прекращения	0,90	0,65	-28%	0,012
С нарушением гемодинамики	0,38	0,26	-31%	0,069
Вызывавшие изменение антитромботического лечения	1,47	1,14	-22%	0,012

РИСУНОК 1. Крупные кровотечения и смертность в исследовании ARISTOTLE [11]
FIGURE 1. Major bleeding and mortality in ARISTOTLE studies [11]





использовалась уменьшенная доза апиксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) [15].

Риск крупных и внутричерепных кровотечений при применении полной дозы апиксабана (5 мг 2 раза в сутки) был ниже, чем в группе варфарина, также в случаях, когда имелся только один критерий из необходимых для принятия решения о снижении дозы препарата: либо только возраст ≥80 лет, либо только масса тела ≤60 кг, либо только концентрация креатинина в крови ≥133 мкмоль/л [16]. Статистически значимых различий по сравнительной безопасности апиксабана и варфарина между больными

с наличием или отсутствием одного из этих факторов не было. Очевидно, это свидетельствует против рас пространенного на практике стремления уменьшить дозу апиксабана у больных старческого возраста без учета массы тела и уровня креатинина в крови.

Преимущество апиксабана перед варфарином по безопасности сохранялось и у 753 больных с падениями в анамнезе [17]. Аналогичный результат был получен в подгруппах пациентов с кровотечениями в анамнезе [18], получавшими различную сопутствующую медикаментозную терапию (включая от 0 до 5, 6–8, 9 и более лекарственных средств,

РИСУНОК 3. Основные результаты исследования ARISTOTLE: зависимость от исходного риска инсульта и кровотечений [12]

FIGURE 3. The main results of the ARISTOTLE study: dependence on the initial risk of stroke and bleeding [12]

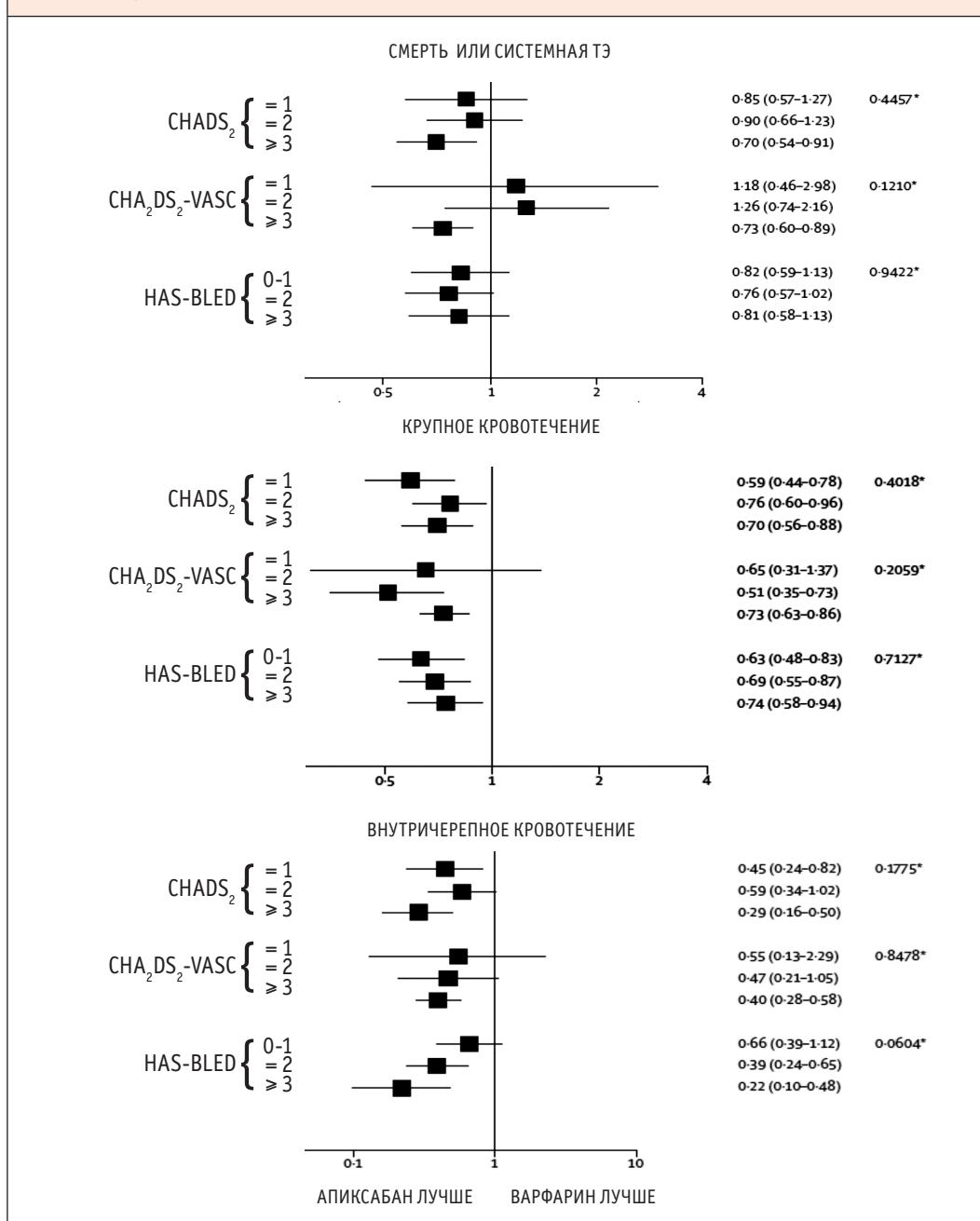


РИСУНОК 4. Основные результаты исследования ARISTOTLE: зависимость от функции почек [13]
FIGURE 4. The main results of the ARISTOTLE study: dependence on the renal function [13]

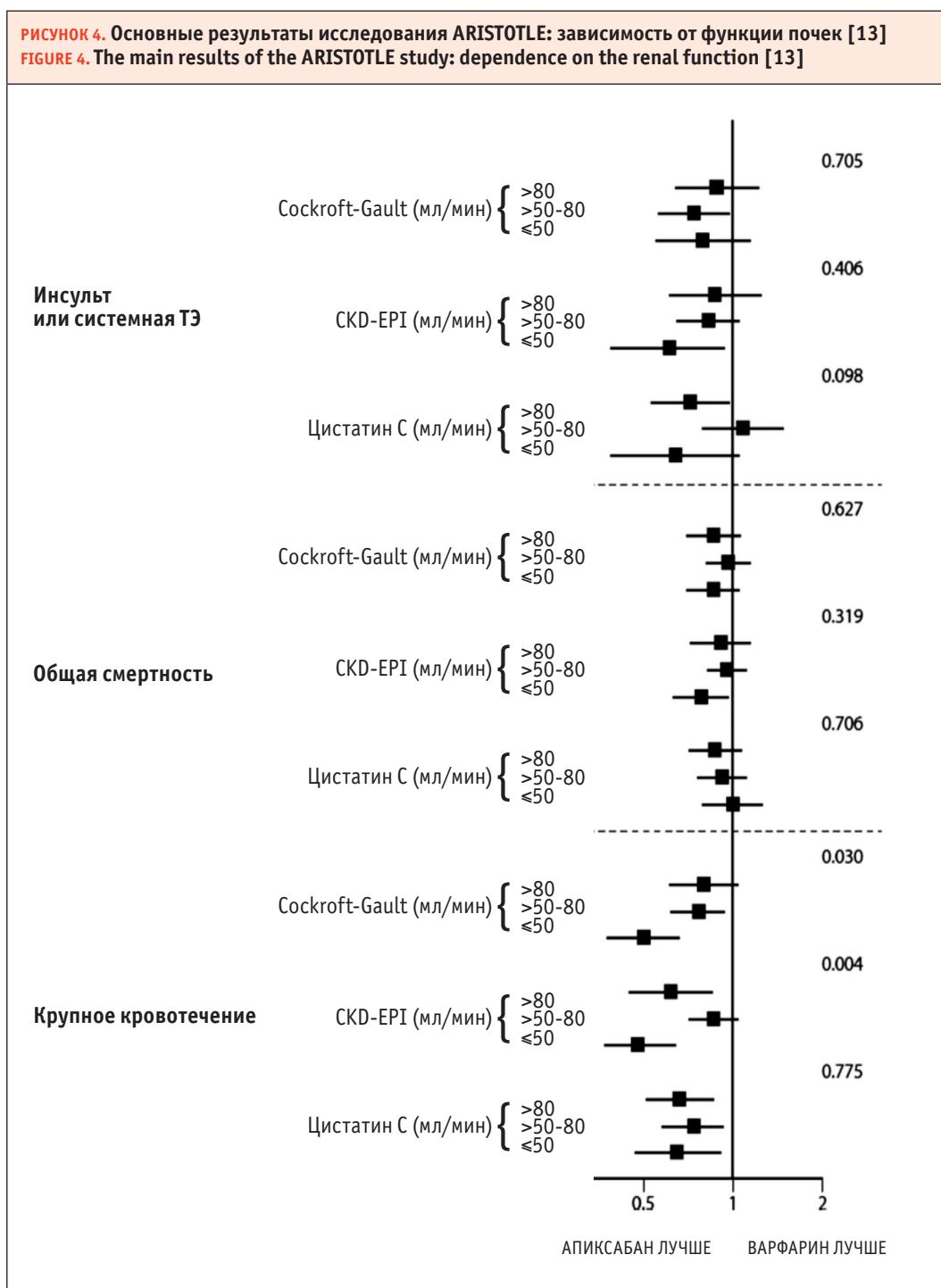


РИСУНОК 5. Основные результаты исследования ARISTOTLE: зависимость от времени нахождения МНО в границах целевого диапазона в группе варфарина [14]

FIGURE 5. The main results of the ARISTOTLE study: dependence on the time of an INR within the target range in the warfarin group [14]

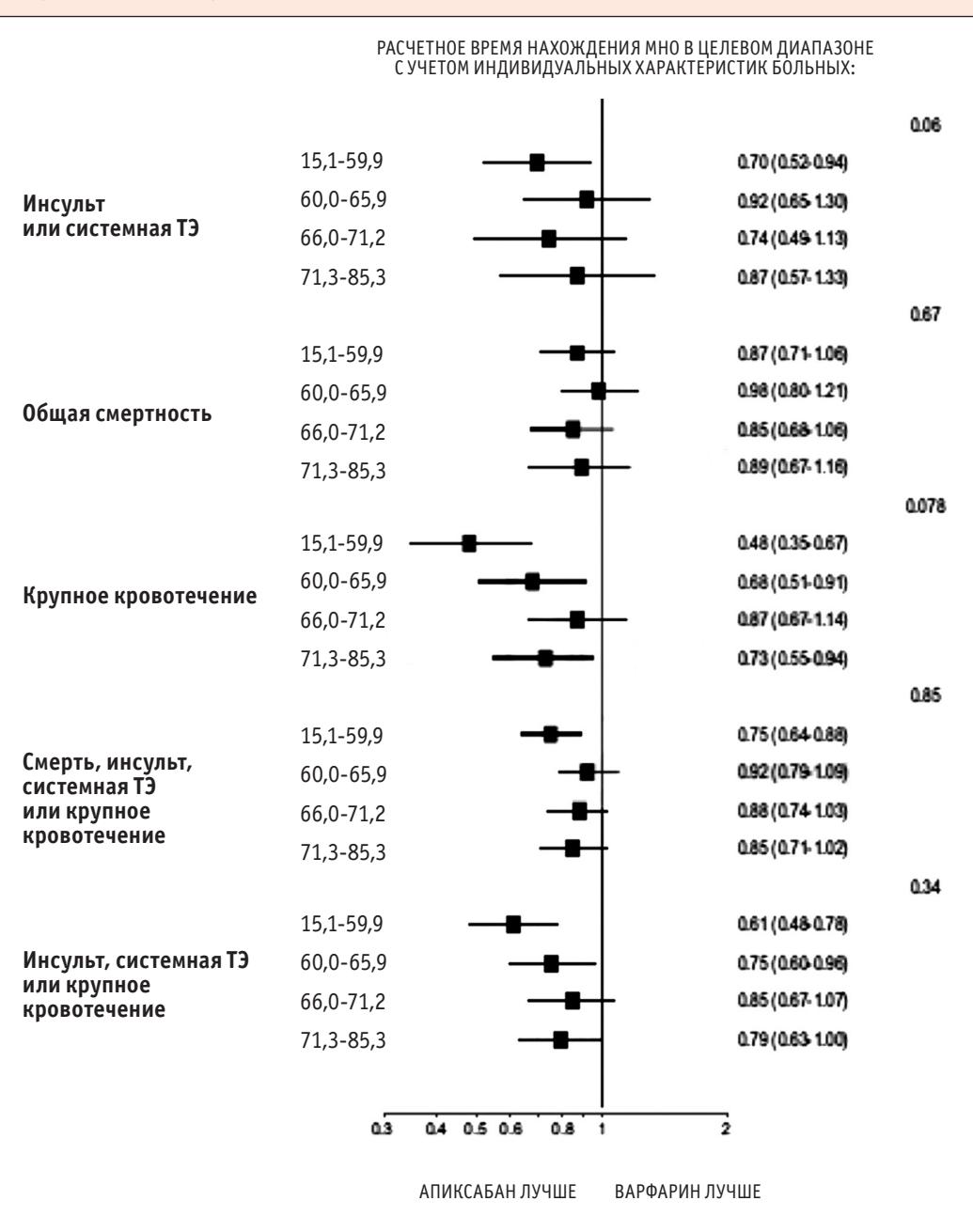
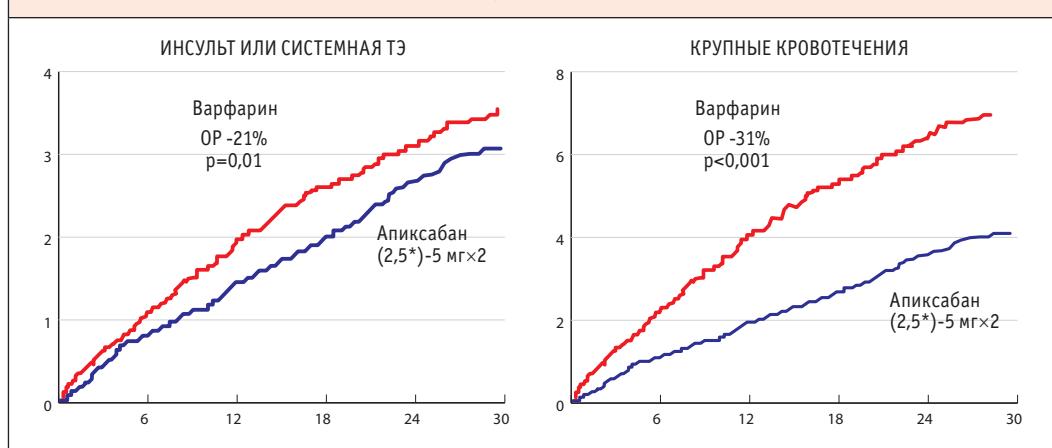
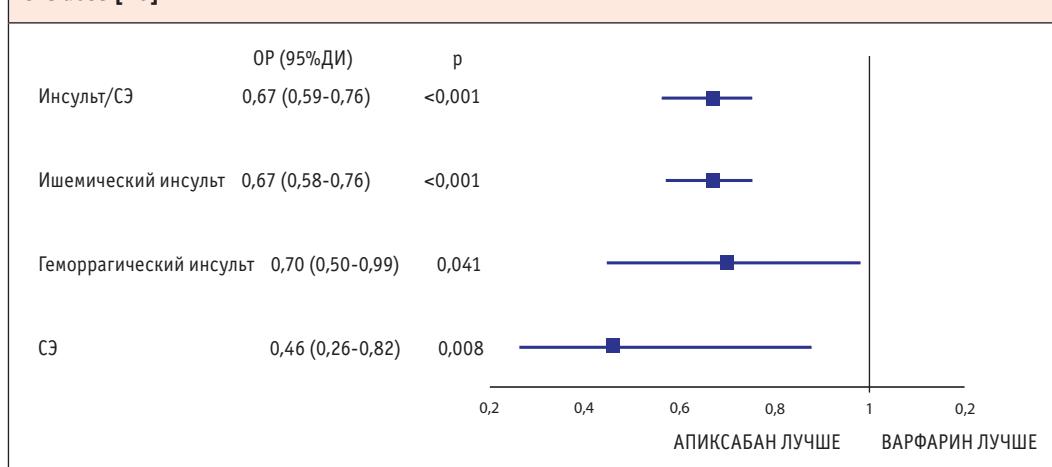


РИСУНОК 6. Основные результаты исследования ARISTOTLE [10]
FIGURE 6. The main results of the ARISTOTLE study [10]



* Если как минимум 2: >80 лет, <60 кг, креатинин >133 мкмоль/л

РИСУНОК 7. Результаты использования апиксабана и варфарина в повседневной врачебной практике: зависимость от дозы [26]
FIGURE 7. The results of the use of apixaban and warfarin in everyday medical practice: dependence on the dose [26]



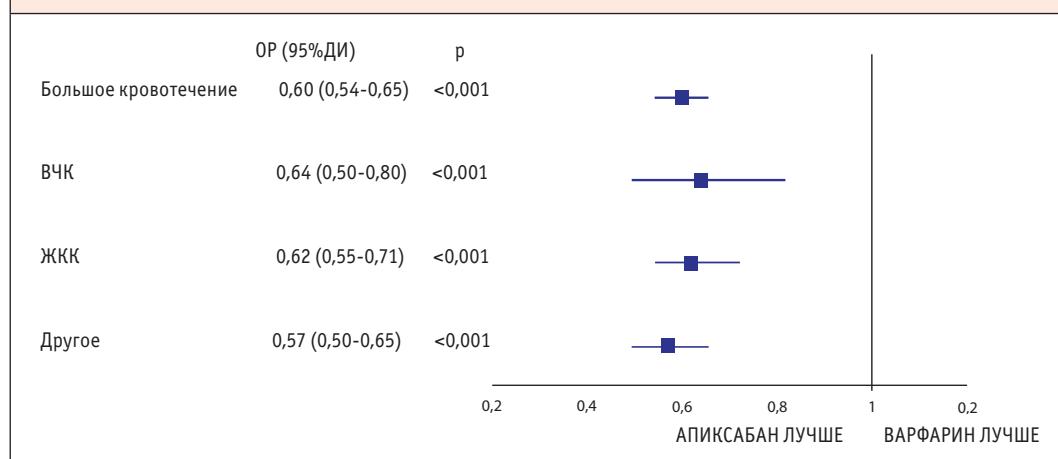
ОП – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; СЭ – системная эмболия

одновременное применение амиодарона, АСК) [19–21].

У больных с наличием ИБС в анамнезе (документированная ИБС, перенесенный инфаркт миокарда, реваскуляризация коронарных

артерий в анамнезе) результаты сопоставления апиксабана и варфарина не отличались от результатов пациентов без ИБС, включая меньший риск крупных и внутричерепных кровотечений в группе апиксабана. При этом

РИСУНОК 8. Результаты использования апиксабана и варфарина в повседневной врачебной практике: структура кровотечений [26]
FIGURE 8. The results of the use of apixaban and warfarin in everyday medical practice: the structure of bleeding [26]



ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ВЧК – внутричерепное кровотечение; ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение

в числовом выражении в группах апиксабана отмечалась меньшая частота возникновения инфаркта миокарда у больных как с сопутствующей ИБС, так и без нее [22]. Аналогичный результат был получен и в подгруппе больных с признаками атеросклероза артерий нижних конечностей [23].

Кривые накопления неблагоприятных исходов продолжали расходиться вплоть до окончания исследования (рис. 6). Поэтому не исключено, что со временем преимущество апиксабана перед варфарином по безопасности будет увеличиваться.

Таким образом, по данным исследования ARISTOTLE, апиксабан, применяемый преимущественно в полной (стандартной) дозе, имеет существенные преимущества перед варфарином по безопасности у больных с неклапанной ФП, в том числе при исходно высоком риске кровотечений, в пожилом возрасте, при сопутствующих заболеваниях, одновременном использовании других лекарственных средств.

БОЛЬНЫЕ С ПРОКСИМАЛЬНЫМ ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И/ИЛИ ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ

Эффективность и безопасность апиксабана в раннем лечении ТГВ/ТЭЛА была изучена в крупном (5 395 больных) международном (28 стран) многоцентровом (358 лечебных учреждений) рандомизированном двойном слепом исследовании AMPLIFY [24]. К критериям включения относили возраст не моложе 18 лет, а также наличие симптомов объективно подтвержденного проксимального ТГВ или ТЭЛА (как с наличием ТГВ, так и без него). Основные критерии невключения, не связанные с риском кровотечений, включали тромбэктомию, тромболитическую терапию, имплантацию кава-фильтра, а также клиренс креатинина ниже 25 мл/мин или концентрацию креатинина в крови выше 220 мкмоль/л.

Апиксабан применяли в виде монотерапии в дозе 10 мг 2 раза в сутки в течение

7 суток, затем дозу уменьшали до 5 мг 2 раза в сутки. В группе сравнения подкожно вводился эноксапарин как минимум 5 суток с переходом на пероральный прием варфарина с целевым МНО 2–3. За 6 месяцев оценивали суммарную частоту рецидивов ТГВ/ТЭЛА с клиническими проявлениями или смерть от венозных тромбоэмбологических осложнений, а также частоту крупных и клинически значимых некрупных кровотечений.

Изученная популяция больных включала 65,5% лиц с изолированным проксимальным ТГВ, 25,2% больных с ТЭЛА (у 9,3% в сочетании с ТГВ). Несправоцированный эпизод ТГВ/ТЭЛА послужил причиной включения у большинства (89,8%) больных. У 143 (2,6%) изученных больных было выявлено активное злокачественное новообразование, у 133 (2,5%) имелось указание на наличие тромбофилии, у 872 (16,2%) отмечены венозные тромбоэмбологические осложнения в анамнезе.

В итоге в группе апиксабана суммарная частота рецидивов ТГВ/ТЭЛА с клиническими проявлениями или смерть от венозных тромбоэмбологических осложнений оказалась численно ниже, чем в группе стандартного лечения (2,3% против 2,7% соответственно), что соответствовало относительному риску 0,84 при 95% ДИ 0,60–1,18 (р для эквивалентности <0,001).

Частота крупных кровотечений в группе апиксабана и сравнения составляла 0,8 и 1,6%, что соответствует ОР 0,31. Это различие достигало статистической значимости (95% ДИ 0,17–0,55; р для преимущества <0,001), и в целом для предотвращения одного крупного кровотечения следовало заменить стандартный подход к использованию антикоагулянтов на апиксабан у 83 больных. Данное преимущество не зависело от пола и распространялось на подгруппы больных в возрасте 75 лет и старше, с нарушенной функцией почек, с массой тела до 60 кг.

Помимо влияния на частоту крупных кровотечений, преимущество апиксабана отмечено при учете опасных для жизни кровотечений (ОР 0,31 при 95% ДИ 0,17–0,55) и клинически значимых некрупных кровотечений (ОР 0,56 при 95% ДИ 0,36–0,55). Для предотвращения одного клинически значимого некрупного кровотечения следовало заменить стандартный подход к использованию антикоагулянтов на апиксабан всего у 19 больных. Таким образом, применение апиксабана позволило уменьшить опасность всех типов кровотечений, имеющих клиническое значение.

Более низкий риск крупных кровотечений в группе апиксабана отмечен уже через 7 суток (когда в группе сравнения в основном использовался эноксапарин), и эти различия сохранялись через 21, 90 суток и 6 месяцев (на фоне приема варфарина) [25]. При этом в абсолютном выражении эффект со временем нарастал – число больных, у которых не развились крупное кровотечение за счет применения апиксабана, составляло 13 через 7 суток, 21 через 21 сутки, 27 через 90 суток и 34 через 6 месяцев. Аналогичная закономерность отмечалась при оценке клинически значимых некрупных кровотечений и сумме крупных и клинически значимых некрупных кровотечений.

Апиксабан не уступал стандартному подходу по эффективности и сохранял преимущество по частоте крупных кровотечений вне зависимости от среднего времени нахождения МНО в границах целевого диапазона на фоне приема варфарина.

Таким образом, исследование AMPLIFY показало, что у изученного контингента больных при сопоставимой эффективности апиксабан обеспечивает большую безопасность лечения ТГВ и/или ТЭЛА, в том числе у наиболее уязвимых категорий больных (в возрасте 75 лет и старше, с нарушенной функцией почек, с низкой массой тела), а также в случаях достаточно

успешного поддержания МНО в границах целевого диапазона на фоне использования варфарина. При этом преимущество апиксабана по безопасности отмечалось с самого начала лечения и в абсолютном выражении нарастало со временем.

СОВОКУПНЫЕ ДАННЫЕ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ О БЕЗОПАСНОСТИ АПИКСАБАНА В СРАВНЕНИИ С ВАРФАРИНОМ У ПОЖИЛЫХ

В 2015 году был опубликован метаанализ 19 рандомизированных контролируемых исследований, в которых пероральные антикоагулянты прямого действия сопоставлялись с варфарином у больных с неклапанной ФП или венозными тромбоэмболическими осложнениями [26]. В него вошло в совокупности 102 479 больных 18 лет и старше и 25 031 больной 75 лет и старше.

По совокупным данным исследований ARISTOTLE, ARISTOTLE-J, AMPLIFY и Botticelli-DVT у всех изученных больных риск крупных кровотечений был ниже в группах апиксабана (ОР 0,66 при 95%-ных границах доверительного интервала 0,58–0,76). По совокупным данным исследований ARISTOTLE и AMPLIFY, у больных в возрасте 75 лет и старше риск крупных кровотечений также был ниже в группах апиксабана (ОР 0,63 при 95%-ных границах доверительного интервала 0,51–0,77). Аналогичный результат получен для внутричерепных и клинически значимых некрупных кровотечений.

ПРИМЕНЕНИЕ АПИКСАБАНА В ПОВСЕДНЕВНОЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ

Анализ результатов применения различных лекарственных средств в повседневной врачебной практике позволяет оценить эффективность и безопасность лечения у большого количества больных, в том числе с клиническими

характеристиками, не представленными в РКИ (при учете известных ограничений, присущих такому подходу).

Наиболее крупным исследованием такого рода для апиксабана является анализ баз данных страховых компаний в США [27]. Проанализированы записи о 913 165 больных с диагнозом ФП, получавших апиксабан или варфарин в период с 1 января 2012 г. по 30 сентября 2015 г. Среди них отобрано 76 940 человек, сопоставимых по исходным показателям с использованием метода псевдорандомизации (propensity score matching). В дальнейшем осуществлялось построение кривых Каплан – Мейера, для расчета ОР использовалась модель пропорционального риска Кокса. В итоге в группе апиксабана по сравнению с варфарином риск инсульта или СЭ оказался ниже на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,59–0,76; $p<0,001$), риск крупных кровотечений – ниже на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ 0,54–0,65; $p<0,001$). Аналогичный результат получен у больных, получавших сниженную дозу апиксабана (2,5 мг 2 раза в сутки), – риск инсульта или СЭ в группе апиксабана был достоверно ниже на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,51–0,85), риск крупных кровотечений – на 43% (ОР 0,57; 95% ДИ 0,47–0,69) (рис. 6). В целом в группе апиксабана отмечена более низкая частота всех кровотечений, включая желудочно-кишечные (рис. 7).

Очевидно, что эти данные подтверждают результаты регистрационных РКИ и указывают на сохранение преимуществ апиксабана перед варфарином по эффективности и безопасности при его повседневном использовании (рис. 8).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при прямом сопоставлении с варфарином в группах апиксабана отмечалась более низкая частота кровотечений. Данное преимущество сохранялось и в подгруппах больных с высоким риском кровотечений (большая сумма баллов по шкале HAS-BLED,

почечная недостаточность, пожилой возраст, падения в анамнезе), в условиях полипрагмазии, при использовании полной (стандартной) и сниженной доз апиксабана. Все это делает апиксабан привлекательной альтернативой

варфарину с точки зрения как эффективности, так и безопасности.

Данная статья подготовлена при финансовой поддержке компании «Пфайзер». В статье выражено мнение авторов, которое может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J.* 2016; 50: e1-e88.
2. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2018; 39: 1330-1393.
3. Konstantinides S., Torbicki A., Agnelli G., et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2014; 35: 3033-3069.
4. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Chest Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016; 149: 315-352.
5. Hsu J.C., Maddox T.M., Kennedy K.F., et al. Oral Anticoagulant Therapy Prescription in Patients with Atrial Fibrillation Across the Spectrum of Stroke Risk Insights from the NCDR PINNACLE Registry. *JAMA Cardiol.* 2016; 1: 55-62.
6. Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бичурина М.А., Белова Е.Н., Кудряшов Е.В., Юзьков Ю.В., Бойцов С.А. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью на госпитальном и амбулаторном этапах лечения по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017;13(2):146-154. [Stepina E.V., Lukyanov M.M., Bichurina M.A., Belova E.N., Kudryashov E.V., Yuzkov Yu.V., Boytsov S.A. Therapy with oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in combination with arterial hypertension, ischemic heart disease, chronic heart failure in the hospital and outpatient stages of treatment according to the REQUESIS CLINIC register. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2017; 13 (2): 146-154.]
7. Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукьянов М.М., и соавт. Исследование «РЕГИСТр больных, перенесших Острое Наружение мозгового кровообращения (РЕГИОН)». Часть 1. Госпитальный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2016; 12(6): 645-653. [Boytsov S.A., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Lukyanov M.M., et al. The study "Register of patients who had Acute Cerebrovascular disease (REGION)". Part 1. Hospital prospective register of patients who had acute cerebral circulation (according to the results of the pilot phase of the study). *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2016; 12 (6): 645-653.]
8. Haas S., Ten Cate H., Accetta G., et al.; GARFIELD-AF Investigators. Quality of Vitamin K Antagonist Control and 1-Year Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation: A Global Perspective from the GARFIELD-AF Registry. *PLoS One.* 2016; 11: e0164076.
9. Гайсенок О.В., Леонов А.С. Применение пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий: данные когортного исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2016;12: 376-379. [Gaisenok O.V., Leonov A.S. The use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: cohort data. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2016; 12: 376-379.]
10. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 981-992.
11. Hylek E.M., Held C., Alexander J.H., et al. Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Receiving Apixaban or Warfarin in the ARISTOTLE Trial: Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *JACC.* 2014; 63: 2141-2147.

12. Lopes R.D., Al-Khatib S.M., 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 randomized controlled trial. *Lancet.* 2012; 380: 1749-1758.
13. Hohnloser S.H., 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: 2821-2830.
14. Wallentin L., Lopes R.D., Hanna M., et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in different levels of predicted INR control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation.* 2013; 127: 2166-2176.
15. Halvorsen S., Atar D., Yang H., 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: 1864-1872.
16. Alexander J.H., Andersson U., Lopes R.D., et al.; for the Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Complications in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Apixaban 5mg Twice Daily and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Age, Low Body Weight, or High Creatinine. A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2016; 1: 673-681.
17. Rao M.P., Vinereanu D., Wojdyla D.M., et al. Clinical Outcomes and History of Fall in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulation: Insights from the ARISTOTLE Trial. *Am J Med.* 2018; 131: 269-275.
18. De Caterina R., Andersson U., Alexander J.H., et al.; ARISTOTLE Investigators. History of bleeding and outcomes with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation in the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial. *Am Heart J.* 2016; 175: 183.
19. Lanas F., Xavier D., Husted S., et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ.* 2016; 353: i2868.
20. Flaker G., Lopes R.D., Hylek E., et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Amiodarone, anticoagulation, and clinical events in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *JACC.* 2014; 64: 1541-1550.
21. Alexander J.H., Lopes R.D., Thomas L., et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2014; 35: 224-232.
22. Bahit M.C., Lopes R.D., Wojdyla D.M., et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol.* 2013; 170: 215-220.
23. Hu P.T., Lopes R.D., Stevens S.R., et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Peripheral Artery Disease: Insights From the ARISTOTLE Trial. *J Am Heart Assoc.* 2017 Jan 17;6(1). pii: e004699. doi: 10.1161/JAHA.116.004699.
24. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al., for the AMPLIFY Investigators. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369: 799-808.
25. Raskob G.E., Gallus A.S., Sanders P., et al. Early time courses of recurrent thromboembolism and bleeding during apixaban or enoxaparin/warfarin therapy. A sub-analysis of the AMPLIFY trial. *Thromb Haemost.* 2016; 115: 809-816.
26. Sharma M., Cornelius V.R., Patel J.P., et al. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2015; 132: 194-204.
27. Li X., Deitelzweig S., Keshishian A., et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in "real-world" clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost.* 2017. doi: 10.1160/TH17-01-0068.

Поступила/Received 15.10.2018