

## АПИКСАБАН В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

О.О. Шахматова, Е.П. Панченко

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ

**Сердечно-сосудистые заболевания — наиболее распространенные патологии в России. Они обуславливают более 50% летальных случаев, значительная доля которых ассоциирована с развитием системных тромбоэмболий и инсульта. При этом фибрилляция предсердий значительно увеличивает частоту тромбоэмболических событий. Для их профилактики показано применение антикоагулянтов. В последнее время все большее распространение получают новые оральные антикоагулянты (НОАК), применение которых не требует постоянного контроля международного нормализованного отношения. В статье рассмотрена проблема применения одного из НОАК — аписабана для терапии пациентов на фоне фибрилляции предсердий.**

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** фибрилляция предсердий, новые оральные антикоагулянты, инсульт, системные тромбоэмболии, аписабан

**Ф**ибрилляция предсердий (ФП) — самое распространенное нарушение ритма сердца, ассоциирующееся с повышением риска инсульта и системных тромбоэмболий в 5 раз, смерти — вдвое [1]. Несмотря на безусловную эффективность антикоагулянтов в предотвращении тромбоэмболических осложнений (ТЭО) при ФП, частота их назначения остается недопустимо низкой. Ситуация начала меняться коренным образом начиная с 2010 г, когда на рынке появились так называемые новые пероральные антикоагулянты (НОАК). Данные препараты обладают крайне привлекательным спектром свойств, благодаря которому врачи назначают антикоагулянты чаще, а пациенты принимают их охотнее: как минимум сопоставимая с варфарином эффективность у пациентов с неклапанной ФП, меньшая частота внутричерепных кровоизлияний, в ряде случаев — больших кро-

вотечений, предсказуемый эффект, фиксированная доза, отсутствие необходимости регулярного лабораторного контроля, меньшее число взаимодействий с лекарственными препаратами, продуктами питания, алкоголем. Быстрое наступление антикоагулянтного действия позволяет назначать пероральные антикоагулянты без предшествующего использования парентеральных антикоагулянтов как в начале терапии, так и в случае перерыва в приеме препаратов при выполнении инвазивных вмешательств. Кроме того, оказалось, что в отдельных подгруппах пациентов с высоким риском инсульта, у которых антикоагулянты всегда назначались особенно плохо (пожилые пациенты, больные с умеренным нарушением функции почек), некоторые НОАК эффективнее и безопаснее, чем варфарин [2–4].

Какой же конкретно антикоагулянт выбрать для пациента с ФП? В соответствии с совре-

**ТАБЛИЦА 1. Индекс SAMeTT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>**

Критерий	Количество баллов	Комментарий
Пол (Sex) — женский	1	
Возраст (Age) <60 лет	1	
Сопутствующая патология (Medicalhistory) — более 2 сопутствующих заболеваний	1	
Лекарственные препараты, с которыми взаимодействует варфарин (Treatment)	1	Например, амиодарон
Курение (Тobacco)	2	В настоящее время
Раса (Race) — не европеоид	2	В первую очередь азиатско-тихоокеанская
Всего: 8		

менными представлениями варфарин реализует свои протективные свойства в достаточной мере в том случае, если МНО находится в терапевтическом диапазоне 2,0–3,0 более 70% всего времени (TTR, time in therapeutic range >70%) [5]. В противном случае значительно повышается риск тромботических и геморрагических осложнений [6]. Существует целый ряд клинических факторов, ассоциирующихся с нестабильностью МНО. Относительно недавно была разработана [7] и валидизирована на большой когорте пациентов [8] шкала SAMeTT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, позволяющая предсказать адекватность терапии варфарином (табл. 1). В случае если число баллов по этой шкале не превышает 2, можно ожидать устойчивого МНО и хорошего клинического эффекта от приема варфарина. Если число баллов >2, предпочтительно назначать один из препаратов группы НОАК [8, 9].

В настоящее время в РФ зарегистрировано 3 препарата, относящихся к новым пероральным антикоагулянтам — прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат и прямые ингибиторы Ха- фактора апиксабан и ривароксабан. Прямых сравнительных исследований между препаратами не проводилось. Сопоставление результатов исследований, в которых

эти препараты сравнивались с варфарином, не вполне корректно, учитывая разную «тяжесть» включаемых больных (возраст, индекс CHADS<sub>2</sub>, инсульт/ТИА в анамнезе), а также особенности проведения исследований, например время пребывания МНО в целевом диапазоне в группе пациентов, получающих варфарин. Безусловное влияние этих факторов подтверждается разной частотой неблагоприятных исходов от исследования к исследованию у пациентов, получающих варфарин. Тем не менее каждый из НОАК продемонстрировал индивидуальный спектр эффективности и безопасности при лечении пациентов с ФП, который следует принимать во внимание при выборе оптимальной терапии. В таблице 2 приведены основные результаты исследований ARISTOTLE, RE-LY и ROCKET-AF [2–4].

Таким образом только апиксабан продемонстрировал достоверное влияние на самую жесткую конечную точку — снижение общей смертности в сравнении с варфарином на 11%.

## ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА АПИКСАБАНА

Апиксабан был изучен в двух исследованиях III фазы — AVERROES и ARISTOTLE. В исследовании AVERROES [10] включались пациенты с не-

**ТАБЛИЦА 2. НОАК в сравнении с варфарином у пациентов с неклапанной ФП**

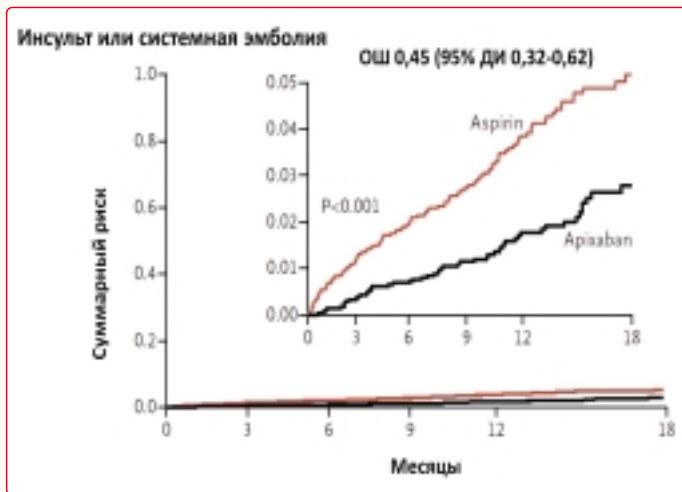
	Инсульт/ТЭ	Ишемический/неуточненный инсульт	Геморрагический инсульт	Большие кровотечения	Желудочно-кишечные кровотечения	Сердечно-сосудистая смерть	Смерть от всех причин
Апиксабан	↓ на 21%	=	↓ на 49%	↓ на 31%	=	=	↓ на 11%
Ривароксабан	=	=	↓ на 40%	=	↑ в 3 раза	=	=
Дабигатран 110 мг	=	=	↓ на 69%	↓ на 20%	=	=	=
Дабигатран 150 мг	↓ на 34%	↓ на 24%	↓ на 74%	=	↑ на 50%	↓ на 15%	Тенденция к снижению смертности (НД)

«=» означает одинаковый эффект исследуемого препарата и варфарина на частоту соответствующего неблагоприятного события. НД — недостоверно

клапанной ФП и факторами риска тромбоэмболических осложнений, имеющие противопоказания к приему варфарина или отказывающиеся от лечения этим препаратом. Больные получали апиксабан 5 мг 2 раза в день или аспирин 81–324 мг. Исследование 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 (рис. 1, 2).

С варфарином апиксабан сравнивался в рамках двойного слепого рандомизированно-

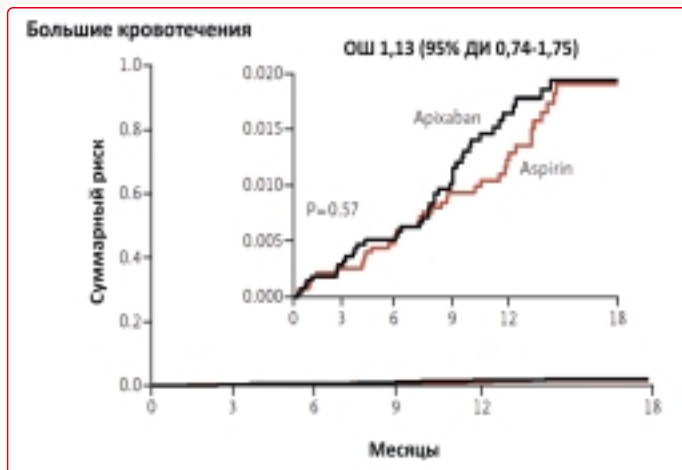
**РИСУНОК 1. Риск развития инсульта/системной тромбоэмболии у пациентов с ФП на фоне терапии апиксабаном или аспирином (AVERROES)**



го исследования ARISTOTLE [4]. Дизайн исследования представлен на рисунке 3.

Апиксабан (или соответствующее плацебо) назначался в дозе 5 мг 2 раза в день. Доза 2,5 мг

**РИСУНОК 2.** Риск развития больших кровотечений у пациентов с ФП на фоне терапии апиксабаном или аспирином (AVERROES)



2 раза в сутки назначалась пациентам, которые соответствовали по крайней мере двум из нижеперечисленных критериев: возраст  $\geq 80$  лет, масса тела  $\leq 60$  кг, креатинин  $\geq 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л), (Клиренс креатинина менее 25 мл/мин или уровень креатинина более 221 мкмоль/л являлись критериями исключения). Варфарин (или соответствующее плацебо) назначался в соответствии с МНО, выдаваемом в зашифро-

**РИСУНОК 3.** Дизайн исследования ARISTOTLE



Оценивались гипотезы «апиксабан не хуже варфарина в отношении первичной конечной точки», «апиксабан лучше варфарина в отношении первичной конечной точки», «апиксабан лучше в отношении влияния на большие кровотечения и смертность».

ванном заслепленном виде портативным прибором (целевой уровень МНО 2–3).

Всего в исследование был включен 18 201 пациент. Медиана времени наблюдения составила 1,8 года. Группы лечения оказались сопоставимы по основным исходным параметрам. Средний возраст пациентов составил 70 лет, 35,3% больных были женщинами, 57% получали ранее варфарин, 17% перенесли в прошлом инсульт/ТИА или эпизод системной тромбоэмболии. Среднее значение индекса CHADS<sub>2</sub> составило 2,1. Среднее время пребывания МНО в терапевтическом диапазоне у пациентов, получавших варфарин, составило 62,2%.

Частота первичной конечной точки (инсульт + системная тромбоэмболия) в группе апиксабана составила 1,27% в год, в группе варфарина – 1,6% в год (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,66–0,95;  $p < 0,001$  для гипотезы «апиксабан не хуже варфарина»;  $p = 0,01$  для гипотезы «апиксабан лучше варфарина») (рис. 4).

Частота важнейшей вторичной точки по эффективности – смерти от всех причин – была достоверно ниже в группе апиксабана (3,52% в год против 3,94% в год, ОШ 0,89, 95% ДИ 0,8–0,0998,  $p = 0,047$ ). Инфаркт миокарда развивался с одинаковой частотой в обеих группах.

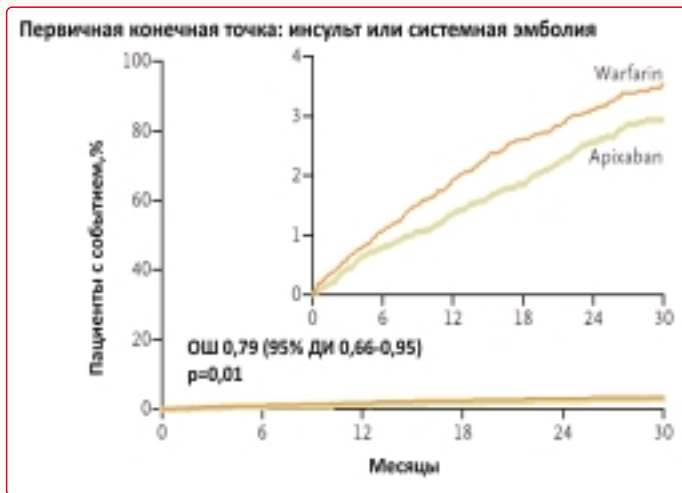
Еще одним преимуществом терапии апиксабаном оказалось меньшее количество геморрагических осложнений: частота первичной конечной точки по безопасности (большие кровотечения по критериям ISTH) в группе апикса-

бана составила 2,13% в год, в группе варфарина – 3,09% в год (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,60–0,90,  $p < 0,001$ ) (рис. 5). Частота желудочно-кишечных кровотечений между группами не различалась.

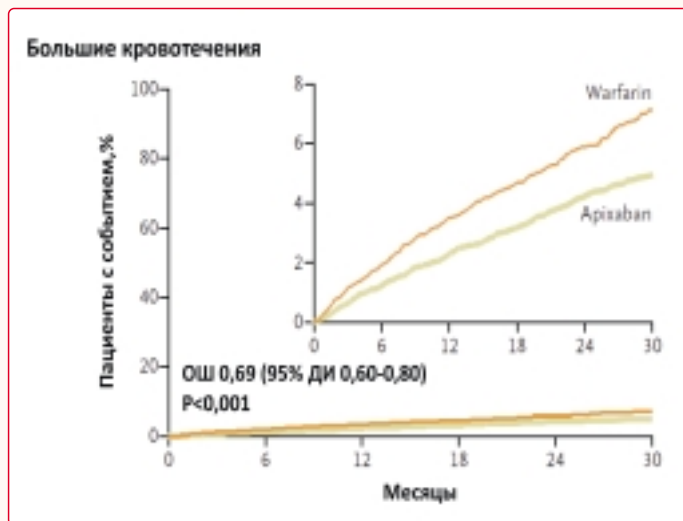
Частота первичной конечной точки была ниже в группе апиксабана во всех заранее определенных подгруппах пациентов. Что касается безопасности, преимущества апиксабана по частоте больших кровотечений у больных с умеренным или тяжелым нарушением функции почек были выражены сильнее, чем в общей когорте. У пациентов с сахарным диабетом частота больших кровотечений была одинакова в группах апиксабана и варфарина. Важно отметить, что апиксабан был эффективнее и безопаснее варфарина независимо от возраста пациентов (в т. ч. у больных старше 75 лет).

В дальнейшем результаты исследования ARISTOTLE дополнительно анализировались в различных направлениях. Так, было показано, что преимущества апиксабана по эффективности и безопасности не зависят от времени, в течение

**РИСУНОК 4. Риск развития инсульта/системной тромбоэмболии у пациентов с ФП на фоне терапии апиксабаном или варфарином (ARISTOTLE)**



**РИСУНОК 5. Риск развития больших кровотечений у пациентов с ФП на фоне терапии апиксабаном или варфарином (ARISTOTLE)**



которого у пациентов группы сравнения МНО находилось в целевом диапазоне [11]. Отдельно анализировалась когорта пациентов, перенесших ранее инсульт или ТИА. Было показано, что у данной группы пациентов апиксабан сохраняет все преимущества, выявленные в общей популяции [12]. Порядка 20–25% пациентов, включенных в исследование ARISTOTLE, помимо антикоагулянта принимали аспирин, что ассоциировалось с увеличением риска кровотечений. Однако преимущества апиксабана в отношении риска инсульта, больших кровотечений и общей смертности сохранялись независимо от сопутствующего приема аспирина [13].

### **ПОДГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ, В КОТОРЫХ ПРИЕМ АПИКСАБАНА МОЖЕТ ИМЕТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА**

Несмотря на отсутствие исследований, напрямую сравнивающих НОАК между собой, было выполнено множество анализов в под-

группах, post-hoc анализов и мета-анализов, опираясь на результаты которых можно с некоторой степенью приближения выделить подгруппы пациентов, у которых апиксабан, по-видимому, может иметь некоторые преимущества.

**Пациенты с нарушенной функцией почек.** Апиксабан преимущественно экскретируется билиарной системой, почки выводят не более 25% препарата. Анализ в подгруппах в рамках исследования ARISTOTLE показал, что

апиксабан эффективнее варфарина предотвращает инсульт независимо от почечной функции, а у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин преимущества апиксабана по снижению частоты больших кровотечений выражены в наибольшей степени. В исследовании ARISTOTLE включались пациенты с клиренсом креатинина более 25 мл/мин [4].

Ривароксабан экскретируется почками на 35%. В исследовании ROCKET-AF в подгруппе пациентов с клиренсом креатинина 30–50 мл ривароксабан был сопоставим с варфарином по показателям эффективности и безопасности (за исключением геморрагических инсультов, частоту которых ривароксабан снижал так же, как и во всей популяции). Клиренс креатинина менее 30 мл/мин был критерием исключения в данном исследовании [3].

Дабигатран экскретируется почками на 80%. Препарат не испытывался у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин. Согласно результатам исследования RE-LY эффектив-

ность и безопасность обеих доз дабигатрана практически не зависела от почечной функции [2]. Однако при проведении дополнительного анализа результатов исследования с пересчетом клиренса креатинина по формуле СКД-ЕРП оказалось, что наилучший спектр безопасности обеих доз дабигатрана по сравнению с варфарином проявляется у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина  $\geq 80$  мл/мин) [14]. Таким образом складывается впечатление, что в когорте пациентов с клиренсом креатинина (25)30–50 мл/мин аписабан может быть препаратом выбора.

В 2014 г. были опубликованы результаты исследования фармакокинетики аписабана у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 15 мл/мин), которым на постоянной основе выполняется гемодиализ. Оказалось, что в такой ситуации аписабан может быть назначен в полной дозе — 5 мг 2 раза в сутки (дозу следует снижать до 2,5 мг 2 раза в сутки у пациентов 80 лет и старше либо имеющих массу тела менее 60 кг) [15]. По результатам этого исследования были внесены соответствующие поправки в американскую инструкцию по применению препарата [16].

**Пациенты с высоким риском кровотечений.** Пациентам данной категории, по-видимому, предпочтительнее назначать аписабан или дабигатран в низкой дозе, поскольку такие режимы профилактики тромбоэмболических осложнений ассоциируются с наименьшим риском больших кровотечений. Эти же лекарства вызывают наименьшее количество желудочно-кишечных кровотечений и эпизодов диспепсии различной степени тяжести [2, 4]. Поэтому больные с ФП и анамнезом эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ могут иметь преимущества при назначении аписабана или дабигатрана в низкой дозе. Однако при выборе конкретного препарата

риск кровотечения следует соотносить с риском ишемических осложнений и иметь в виду меньшую эффективность низкодозового режима приема дабигатрана.

**Пожилые пациенты (старше 75 лет).** С возрастом у пациентов с ФП значительно повышается риск ТЭО [17]. Существуют данные, демонстрирующие значительную клиническую пользу применения варфарина у пожилых пациентов [18]. Также показано, что большая часть инсультов происходит именно у пожилых больных, которые не получают антикоагулянтной терапии [19]. Тем не менее чем старше становится пациент, тем меньше шансов, что врач назначит ему антикоагулянт. Как правило, практикующие кардиологи объясняют это полипрагмазией, высоким риском падения и вообще потенциально большим риском кровотечений. Однако многие из этих проблем значительно преувеличены: так, было подсчитано, что, для того чтобы вероятность геморрагического инсульта нивелировала пользу от назначения варфарина, пациент должен упасть 295 раз в год [20]. Тем не менее не стоит забывать, что с возрастом действительно увеличивается риск геморрагических осложнений. Таким образом пожилые пациенты — контингент больных, для которых необходимо выбрать максимально эффективный и безопасный антикоагулянт, удобный в использовании.

P. Sardar и соавт. опубликовали результаты мета-анализа, оценивающего эффективность и безопасность НОАК у пожилых пациентов [21]. Было показано, что у пациентов с ФП старше 75 лет ривароксабан безопаснее, чем варфарин, при сходных показателях эффективности, дабигатран (оценивались обе дозы одновременно) эффективнее варфарина, но большие кровотечения происходят с той же частотой, а вот аписабан у пожилых пациентов реже варфарина вызывает и инсульты, и большие кровотечения.

## ОСОБЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ

**Кардиоверсия.** Эффективность и безопасность апиксабана во время кардиоверсии не изучались в рамках специально спланированного протокола. Post-hoc анализ результатов исследования ARISTOTLE [22] показал, что оба варианта антикоагулянтной терапии (и варфарин, и апиксабан) в равной степени обеспечивают безопасную кардиоверсию. Всего за время проведения исследования было выполнено 743 процедуры восстановления синусового ритма у 540 пациентов. К моменту проведения кардиоверсии данные ЧП-ЭХОКГ были доступны у 171 пациента (86 получали апиксабан, 85 — варфарин). У принимающих варфарин пациентов, которым проводилась кардиоверсия, доля времени пребывания МНО в целевом диапазоне в среднем составила 59%. На момент кардиоверсии антикоагулянт получали 80% пациентов группы варфарина и 84% пациентов группы апиксабана. В течение 30 дней после процедуры восстановления синусового ритма не было зарегистрировано ни одного инсульта. В каждой подгруппе произошло по одному ИМ и по одному большому кровотечению; было зарегистрировано по два случая смерти в каждой группе. Безусловно, ограничением этого анализа являются недостаточная статистическая мощность и отсутствие рандомизации. Тем не менее в соответствии с рекомендациями АНА/АСС/НRS 2014 г. применение апиксабана для профилактики ТЭО в течение 3 нед. до плановой кардиоверсии и 4 нед. после у пациентов с пароксизмом ФП длительностью более 48 ч признано возможным (класс рекомендаций — IIa, уровень доказанности B). Возможность проведения кардиоверсии на фоне терапии апиксабаном отражена также в обновленной версии европейской инструкции по применению препарата [23].

Поскольку у пациента, получавшего до кардиоверсии апиксабан, невозможно измерить

МНО и убедиться в том, что больной действительно принимал препарат, следует очень тщательно беседовать с пациентом, оценивая приверженность к терапии. В случае возникновения сомнений в адекватной антикоагуляции перед кардиоверсией целесообразно выполнить ЧП-ЭХОКГ.

С июля 2014 г. проводится набор пациентов в протокол EMANATE (открытое рандомизированное исследование, целью которого является сравнение эффективности и безопасности апиксабана и варфарина при плановой кардиоверсии; планируется включить 1500 пациентов) [24].

**Радиочастотная катетерная абляция по поводу ФП.** В настоящее время катетерную абляцию по поводу ФП рекомендовано проводить на фоне продолжающейся антикоагулянтной терапии варфарином [25]. Такая тактика связана с меньшим числом ишемических осложнений процедуры при сопоставимой частоте тампонады сердца. Простая экстраполяция данных, полученных на фоне применения варфарина, на применение НОАК не оправдана. Так, недавно был опубликован мета-анализ 17 обсервационных и 1 рандомизированного исследования ( $n = 5513$ ), сравнивающий применение варфарина и дабигатрана во время РЧА. Оказалось, что на фоне использования дабигатрана риск перипроцедурального ишемического инсульта достоверно выше, чем у получающих варфарин (ОШ 3,94, 95% ДИ 1,54—10,08) при одинаковой частоте больших кровотечений, случаев тампонады сердца и гематом в паховой области [26].

Данные о проведении РЧА на фоне апиксабана ограничены небольшим ретроспективным наблюдательным исследованием [27], в котором оценивались результаты проведения абляции на фоне постоянной терапии апиксабаном ( $n = 105$ ) или варфарином ( $n = 237$ ). В течение 30 сут. после РЧА был зарегистриро-



**ТАБЛИЦА 3. Антитромботическая терапия после ЧКВ у пациентов с ФП, нуждающихся в постоянном приеме пероральных антикоагулянтов**

Риск кровотечения	Клиническая ситуация	Риск ТЭО	Рекомендованный режим антитромботической терапии
Низкий или умеренный (HAS-BLED 0-2)	Стабильная ИБС	Умеренный (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC 1 у мужчин) или высокий (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC ≥2)	Как минимум 4 нед. (не более 6 мес.): тройная терапия АК + клопидогрел 75 мг/сут + аспирин 75—100 мг/сут. До 12 мес.: АК + клопидогрел 75 мг/сут (или аспирин 75—100 мг/сут). У больных умеренного риска ТЭО, обусловленного только наличием ИБС, сразу можно назначать двойную терапию АК + антиагрегант. Пожизненно: АК*
	ОКС	Умеренный (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC 1 у мужчин) или высокий (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC ≥2)	6 мес.: тройная терапия АК + клопидогрел 75 мг/сут + аспирин 75—100 мг/сут независимо от типа стента. До 12 мес.: АК + клопидогрел 75 мг/сут (или аспирин 75—100 мг/сут). Пожизненно: АК*
Высокий (HAS-BLED ≥3)	Стабильная ИБС	Умеренный (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC 1 у мужчин)	12 мес.: АК + клопидогрел 75 мг/сут. Пожизненно: АК*
		Высокий (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC ≥2)	4 нед.: тройная терапия АК + клопидогрел 75 мг/сут + аспирин 75—100 мг/сут. До 12 мес.: АК + клопидогрел 75 мг/сут (или аспирин 75—100 мг/сут). Пожизненно: АК*
	ОКС	Умеренный (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC 1 у мужчин) или высокий (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC ≥2)	4 нед.: тройная терапия АК + клопидогрел 75 мг/сут + аспирин 75—100 мг/сут независимо от типа стента. До 12 мес.: АК + клопидогрел 75 мг/сут (или аспирин 75—100 мг/сут). Пожизненно: АК*

АК — пероральный антикоагулянт, в т. ч. апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки.  
\* У пациентов очень высокого риска возможна комбинация АК с одним антиагрегантом.

ван 1 эпизод тромбоэмболических осложнений в группе варфарина (0,4%); большие кровотечения произошли у 1% больных каждой группы. Таким образом, значимых различий между группами выявлено не было.

В декабре 2014 г. стартовало открытое рандомизированное многоцентровое исследова-

ние AXAFA, целью которого является сравнение непрерывного использования варфарина и апиксабана во время РЧА по поводу ФП. Завершение исследования планируется к октябрю 2017 г. [28].

**ИБС: стабильное течение, плановое чрескожное коронарное вмешательство, ОКС.**

Специально спланированных исследований для изучения апиксабана у пациентов с ФП и сопутствующей ИБС не проводилось. В исследовании ARISTOTLE входило достаточное количество пациентов с ИБС (36,4%), и исходы в этой страте больных у принимающих апиксабан соответствовали тенденциям, выявленным во всей популяции [4]. 34,2% больных с ИБС получали аспирин, но сопутствующая терапия не оказывала влияния на показатели эффективности апиксабана и варфарина, несколько увеличивая риск кровотечений в обеих группах [13]. На этом основании экспертами мировых сообществ рекомендовано использование апиксабана в виде монотерапии у пациентов со стабильной ИБС (стабильная стенокардия напряжения; ОКС или плановое ЧКВ более 12 мес. назад). По-видимому, в ряде случаев у пациентов очень высокого риска все же предпочтительно использовать комбинацию антикоагулянта и антиагреганта (аспирина или клопидогрела). Речь идет о таких ситуациях, например, как перенесенное стентирование ствола левой коронарной артерии, стентирование проксимального сегмента передней нисходящей артерии, проксимальное бифуркационное стентирование, повторные ИМ и т. п. (класс рекомендаций — IIb) [29].

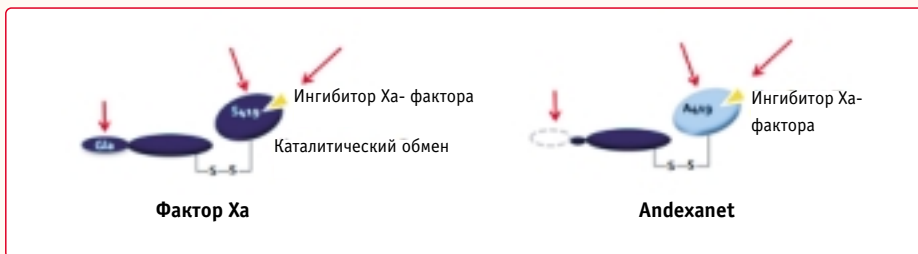
В 2014 г. был опубликован рекомендательный документ ряда кардиологических сообществ (European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Association of Acute Cardiac Care (ACCA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)) [29], перламентирующий применение НОАК у пациентов с ФП, ОКС и/или ЧКВ. Пересмотр рекомендаций основывался в основном на данных регистров (включавших множество небольших когортных исследований, часто — ретро-

спективных) и результатах небольшого рандомизированного исследования WOEST, продемонстрировавшего преимущества двойной терапии (варфарин + клопидогрел) над тройной (варфарин + клопидогрел + аспирин) у пациентов с ФП, которым было выполнено ЧКВ [30].

Основная мысль этих рекомендаций — максимальное сокращение длительности тройной антитромботической терапии, переход на двойную терапию (пероральный антикоагулянт + антитромбоцитарный препарат, предпочтительно клопидогрел). Длительность тройной терапии зависит от ряда факторов, в первую очередь от риска кровотечения (оцененный по шкале HAS-BLED), ТЭО и наличия обострения ИБС. В качестве антикоагулянта наравне с варфарином (при условии хорошего контроля МНО, TTR >70%) рекомендованы НОАК (в том числе апиксабан). Если выбор пал на НОАК, их следует использовать в наименьших дозах, тестированных для лечения пациентов с ФП (в случае апиксабана — 2,5 мг 2 раза в день). НОАК не следует применять у пациентов с механическими протезами клапанов сердца или при наличии умеренного/тяжелого стеноза митрального клапана. В качестве компонента комбинированной антитромботической терапии не следует использовать тикагрелор или празугрел, поскольку эти препараты никогда не исследовались в комбинации с НОАК (возможно, исключение стоит делать для пациентов с доказанным тромбозом стента). В *таблице 3* суммированы основные положения рекомендаций.

Если НОАК применялись до планового ЧКВ, целесообразны их отмена на 48 ч и использование стандартного протокола антикоагулянтной поддержки ЧКВ с применением парентеральных антикоагулянтов. У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST в случае ранней инвазивной стратегии (ЧКВ в первые 24 ч) или у

**РИСУНОК 6. Andexanet alfa**  
(генно-инженерная версия человеческого фактора Ха)



пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST также может быть целесообразно прервать прием НОАК перед эндоваскулярным вмешательством, в случае необходимости дополнительно вводить НФГ или бивалирудин во время процедуры. У пациентов с ОКС низкого риска, которым ЧКВ в первые сутки не выполняется, может быть целесообразно прерывание лечения НОАК на 36–48 ч с переходом на эноксапарин.

### СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТИДОТ

Уязвимым местом аписабана (как и других НОАК) является отсутствие специфических антидотов, разрешенных для клинического использования. Однако в этом направлении сделаны многообещающие шаги. Осенью 2014 г. были доложены результаты испытания универсального антидота ингибиторов Ха-фактора Andexanet alfa (PRT064445) у здоровых добровольцев, принимающих аписабан (исследование III фазы ANNEXA<sup>TM</sup>-A) [31]. Andexanet alfa (AnXa) представляет собой молекулу каталитически неактивного модифицированного человеческого рекомбинантного Ха- фактора (рис. 6), которая высокоаффинно связывает молекулы прямых и непрямых ингибиторов Ха- фактора.

Исследование ANNEXA<sup>TM</sup>-A двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое. В освещаемой ниже части исследования тестировалось болюсное введение антидота. Пациенты (n = 34) в возрасте 50–75 лет были рандомизированы в соотношении 3:1 к введению AnXa или плацебо. Все пациенты получали аписабан 5 мг 2 раза в сутки в течение 4 дней. На 4-й день терапии через 3 ч после приема последней дозы аписабана (в предполагаемый период максимальной концентрации аписабана в плазме) в/в болюсно вводилось 400 мг AnXa либо плацебо.

Через 2–5 мин после введения антидота антикоагулянтная активность аписабана (измеренная по анти-Ха активности) снижалась в среднем на 94%. Снижение анти-Ха активности коррелировало со значительным снижением концентрации свободного аписабана в плазме, что соответствует механизму действия антидота. AnXa восстанавливал уровень генерации тромбина до исходного уровня (предшествующего лечению аписабаном). За время наблюдения (43 дня после рандомизации) неблагоприятных событий, тромбозов не регистрировалось. Не было выявлено антител к факторам X или Ха.

В ближайшее время планируется проведение исследования фазы 3b/4 с участием паци-

ентов, получающих апиксабан в связи с ФП, с регистрацией клинических исходов [32].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Апиксабан является альтернативой варфарину в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, превосходя его по ря-

ду показателей эффективности и безопасности. Кроме того, данный препарат удобнее в использовании. Есть основания полагать, что перечисленные качества апиксабана будут способствовать увеличению частоты назначения пероральных антикоагулянтов пациентам с ФП и высоким риском ТЭО, снижая риск инсульта в популяции.



## ИСТОЧНИКИ

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1991; 22(8): 983–8.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 361(12): 1139–51.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365(10): 883–91.
4. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V. et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 981–992.
5. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Vitamin K antagonists in heart
6. Disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thrombosis and haemostasis* 2013; 110(6): 1087–107.
7. Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*, 2008; 1(2): 84–91.
8. Gallego P, Roldan V, Marin F, et al. SAME-TTR score, time in therapeutic range and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am J Med*, 2014.
9. Azoulay L, Dell’Aniello S, Simon TA, et al. Initiation of warfarin in patients with atrial fibrillation: early effects on ischaemic strokes. *EurHeart J*, 2014; 35(28): 1881–7.
10. Lip GY, Haguenoer K, Saint-Etienne C, et al. Relationship of the SAMETT2R2score to poor quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest*, 2014.
11. S. J. Connolly, JEikelboom, C Joyner, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 364: 806–81.
12. L Wallentin L, RD. Lopes RD, M Hanna M et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warfarin at Different Levels of Predicted INR Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Circulation*, 2013; 127: 2166–2176.
13. Easton JD, Lopes RD, Bahit M, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *The Lancet Neurology*, Volume 11, Issue 6, 503–511.
14. JH. Alexander, RD. Lopes, I Thomas et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal*, (2014), 35: 224–232.
15. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*, 2014; 129(9): 961–70.
16. Wang X, Tirucherai G, Hlgen A, et al. Apixaban pharmacokinetics in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014; 1: 187. Abstract.
17. Инструкция по применению препарата ELIQUIS (США) [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_eliquis.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_eliquis.pdf)
18. Langenberg M, Hellemons BS, van Ree JW, et al. Atrial fibrillation in elderly patients: prevalence and comorbidity in general practice. *BMJ*, 1996; 313(7071): 1534.
19. Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*, 2009; 151(5): 297–305.
20. Palareti G, Salomone L, Cavazza M, et al. Stroke/thromboembolism and intracranial hemorrhage in a ‘real world’ atrial fibrillation population: The CAFBO STUDY (Complications of Atrial Fibrillation in the BOlogna area). *Chest*, 2014.

21. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, et al. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med*, 1999; 159(7): 677–85.
22. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, et al. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2014; 62(5): 857–64.
23. G Flaker, RD. Lopes, SM. Al-Khatib et al. Efficacy and Safety of Apixaban in Patients After Cardioversion for Atrial Fibrillation. *JACC*, 2014, Vol. 63, No. 11, 2014: 1082–7.
24. Инструкция по применению препарата Eliquis, Великобритания. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27220/SPC/Eliquis+5+mg+film-coated+tablets>.
25. Пресс-релиз Bristol-Myers Squibb и Pfizer от 17.07.2014 <http://news.bms.com/press-release/bristol-myers-squibb-and-pfizer-announce-enrollment-first-patient-phase-iv-emanate-tri>.
26. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 АНА/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2014; 130: e199–e267. doi:10.1161/CIR.0000000000000041.
27. Sardar, Partha et al. Meta-Analysis of Risk of Stroke or Transient Ischemic Attack With Dabigatran for Atrial Fibrillation Ablation. *American Journal of Cardiology*, Volume 113, Issue 7: 1173–1177.
28. Tomoyuki Nagao, Yasuya Iden, Masayuki Shimano et al. Efficacy and Safety of Apixaban in the Patients Undergoing the Ablation of Atrial Fibrillation. *PACE*, 2015; 38:155–163.
29. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02227550>.
30. Task Force M, Lip GY, Windecker S, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular
31. This article is protected by copyright. All rights reserved. Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*, 2014. doi:10.1093/eurheartj/ehu298.
32. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2013; 381: 1107–1115.
33. Слайды к докладу Mark Crowther на научной сессии Американского общества сердца 2014 г. «ANNEXA™-A: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, Demonstrating Reversal of Apixaban-Induced Anticoagulation in Older Subjects by Andexanet alfa (PRT064445), a Universal Antidote for Factor Xa (fXa) Inhibitors».
34. [http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm\\_469639.pdf](http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469639.pdf).
35. Пресс-релиз компаний Portola, Bristol-Myers Squibb и Pfizer от 17.04.2014. <http://news.bms.com/press-release/portola-bristol-myers-squibb-and-pfizer-announce-statistically-significant-results-fir>.