

# Апиксабан при неклапанной фибрилляции предсердий и лечении венозных тромбоэмболических осложнений: универсальное преимущество по безопасности у разных категорий больных

И.С. Явелов, ORCID: 0000-0003-2816-1183, e-mail: yavelov@yahoo.com

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

## Резюме

В обзоре представлены данные о частоте кровотечений при прямом сопоставлении апиксабана и антагонистов витамина К в рамках проспективных рандомизированных контролируемых исследований. Согласно данным исследований ARISTOTLE, AUGUSTUS и AMPLIFY, апиксабан обладает преимуществом перед антагонистами витамина К по безопасности вне зависимости от показаний (профилактика кардиоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий, лечение венозных тромбоэмболических осложнений), которое распространяется на все категории изученных больных, в т.ч. имеющих повышенный риск кровотечений (пожилой и старческий возраст, хроническая почечная недостаточность, низкая масса тела, артериальная гипертензия, необходимость одновременного применения одного или двух антиагрегантов, 3 и более балла по шкале HAS-BLED). При этом ход кривых накопления клинически значимых кровотечений указывает на постоянное увеличение числа больных, у которых удастся предотвратить кровотечения при длительном применении апиксабана вместо антагонистов витамина К.

В проспективных рандомизированных клинических исследованиях AMPLIFY и CARAVAGGIO показано, что при раннем лечении проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей и/или тромбоза легочных артерий у больных без злокачественных новообразований апиксабан безопаснее низкомолекулярного гепарина эноксапарина, при длительном лечении венозных тромбоэмболических осложнений у больных со злокачественными новообразованиями не уступает по безопасности низкомолекулярному гепарину далтепарину. Дополнительные свидетельства в пользу безопасности апиксабана получены при его сопоставлении с плацебо при продленном лечении венозных тромбоэмболических осложнений у больных с невысоким риском серьезных кровотечений в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании AMPLIFY-EXT.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, неклапанная фибрилляция предсердий, венозные тромбоэмболические осложнения, тромбоз глубоких вен, тромбоз легочных артерий, кровотечения, апиксабан, антагонисты витамина К, варфарин, низкомолекулярный гепарин

**Для цитирования:** Явелов И.С. Апиксабан при неклапанной фибрилляции предсердий и лечении венозных тромбоэмболических осложнений: универсальное преимущество по безопасности у разных категорий больных. *Медицинский совет.* 2020;(14):48–54. doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-48-54.

**Конфликт интересов:** статья опубликована при поддержке компании Pfizer. Мнение автора может не совпадать с мнением компании Pfizer.

# Apixaban in non-valvular atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolism: universal safety advantage in different categories of patients

Igor S. Yavelov, ORCID: 0000-0003-2816-1183, e-mail: yavelov@yahoo.com

National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia

## Abstract

This review presents data on the frequency of bleeding in direct comparison of apixaban and vitamin K antagonists in the context of prospective randomized controlled trials. According to ARISTOTLE, AUGUSTUS and AMPLIFY studies, Apixaban has an advantage over vitamin K antagonists in terms of safety regardless of the indications (prevention of cardioembolic complications in nonvalvular atrial fibrillation, treatment of venous thromboembolic complications), which applies to all categories of patients studied, including those with increased risk of bleeding (elderly and old age, chronic renal failure, low body weight, arterial hypertension, the need for simultaneous use of one or two antiagregants, 3 or more points on the HAS-BLED scale). Moreover, the course of the accumulation curves of clinically significant bleedings indicates a constant increase in the number of patients who can prevent bleeding with prolonged use of apixaban instead of vitamin K antagonists.

Prospective randomized clinical trials AMPLIFY and CARAVAGGIO show that in early treatment of proximal deep vein thrombosis of the lower limbs and/or thromboembolism of pulmonary arteries in patients without malignant tumors apixaban is safer than low-molecular-weight heparin enoxaparin. In long-term treatment of venous thromboembolic complications in patients with malignant tumors is not worse in safety than low-molecular-weight heparin dalteparin. Additional evidence for the safety of apixaban was obtained by comparing it with placebo in the prolonged treatment of venous thromboembolic complications in patients with low risk of serious bleeding in a prospective randomized controlled trial AMPLIFY-EXT.

**Keywords:** atrial fibrillation, nonvalvular atrial fibrillation, venous thromboembolic complications, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, bleeding, apixaban, vitamin K antagonists, warfarin, low-molecular-weight heparin

**For citation:** Yavelov I.S. Apixaban in non-valvular atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolism: universal safety advantage in different categories of patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(14):48–54. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-48-54.

**Conflict of interest:** this article was published with the support of Pfizer. The opinion of the author does not necessarily represent that of Pfizer

## ВВЕДЕНИЕ

Больным с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), имеющим повышенный риск инсульта и артериальных (сердечных) тромбозов не в сосуды центральной нервной системы, показано пожизненное использование пероральных антикоагулянтов, предпочтительно прямого действия, если к ним нет противопоказаний [1]. Препараты данной группы рекомендуются и при лечении большинства больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и/или тромбозом легочных артерий (ТЭЛА), не имеющих активного злокачественного новообразования [2, 3]. В основе этих представлений – удобство практического использования прямых пероральных антикоагулянтов в сочетании с как минимум равной эффективностью и преимуществами в безопасности перед антагонистами витамина К. Ниже будут представлены результаты сравнения частоты кровотечений при применении прямого перорального ингибитора активированного фактора свертывания крови X-апиксабана и антагонистов витамина К у разных категорий больных с неклапанной ФП и ТГВ/ТЭЛА в рамках рандомизированных контролируемых исследований. Данные так называемой повседневной (реальной) врачебной практики рассматриваться не будут, поскольку интерпретировать их достаточно сложно из-за неконтролируемого решения врача использовать у конкретного больного тот или иной пероральный антикоагулянт и невозможности при анализе учесть (нивелировать) все различия между группами сравнения, способные оказать существенное влияние на результат.

## СОПОСТАВЛЕНИЕ АПИКСАБАНА И ВАРФАРИНА ПО БЕЗОПАСНОСТИ У БОЛЬНЫХ С НЕКЛАПАННОЙ ФП: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ARISTOTLE

Безопасность апиксабана у больных с неклапанной ФП была изучена в крупном (18 201 больной) международном (39 стран) многоцентровом (1 034 лечебных учреждения) рандомизированном двойном слепом исследовании ARISTOTLE [4]. К критериям включения относили наличие как минимум двух документированных

эпизодов фибрилляции или трепетания предсердий в предшествующие 12 мес. в сочетании как минимум с одним из факторов риска инсульта. В исследование не включали больных с очень высоким риском кровотечения на фоне использования антикоагулянтов (когда речь идет о наличии противопоказаний к препаратам этой группы), с обратимой причиной ФП, наличием умеренного или тяжелого митрального стеноза, механическим протезом клапанов сердца, инсультом в предшествующие 7 дней, а также расчетным клиренсом креатинина ниже 25 мл/мин или концентрацией креатинина в крови выше 221 мкмоль/л.

Апиксабан применяли в дозе 5 мг 2 раза в сутки. У больных с 2 из 3 факторов, указывающих на замедленное выведение препарата (возраст 80 лет и выше, масса тела 60 кг и ниже, концентрация креатинина в крови 133 мкмоль/л и выше), дозу следовало уменьшить до 2,5 мг 2 раза в сутки. Больные из группы сравнения должны были получать варфарин с целевым МНО 2,0–3,0. Медиана длительности наблюдения составила 1,8 лет.

Частота и структура кровотечений в группах апиксабана и варфарина представлена в табл. [4, 5]. Совокупная частота крупных кровотечений была существенно ниже в группе апиксабана. При этом достоверно реже отмечались внутричерепные кровотечения и гематомы, а также кровотечения, приводящие к госпитализации и требующие серьезного врачебного вмешательства. Частота ряда крупных кровотечений других локализаций (в частности, крупных кровотечений из различных отделов желудочно-кишечного тракта – верхних, нижних, ректальных, геморроидальных) заметно не отличалась от варфарина. Частота крупных кровотечений, после которых в течение 30 дней наступала смерть, также была существенно ниже в группе апиксабана (относительный риск (ОР) 0,50 при 95% доверительном интервале (ДИ) 0,33–0,74).

Риск крупных кровотечений в группе апиксабана был ниже, чем в группе варфарина, у всех проанализированных категорий больных: у мужчин и женщин; в возрасте до 65 лет, 65–75 лет и старше; при массе тела до 60 и выше 60 кг; при наличии и отсутствии в анамнезе инсульта/транзиторной ишемической атаки, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, хронической почечной недостаточности; при использовании доз апик-

● **Таблица.** Ежегодная частота кровотечений у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в группах апиксабана и варфарина: результаты исследования ARISTOTLE [4, 5]

● **Table.** Annual bleeding rate in patients with nonvalvular atrial fibrillation in apixaban and warfarin groups: ARISTOTLE study results [4, 5]

	Варфарин	Апиксабан	Изменение ОР	p
Крупные кровотечения (критерии ISTH)	3,09%	2,13%	- 31%	<0,001
• внутричерепные	0,80%	0,33%	- 58%	<0,001
• внечерепные	2,27%	1,79%	- 21%	0,004
• желудочно-кишечные	0,86%	0,76%	- 11%	0,37
• гематомы	0,35%	0,16%	- 54%	0,0015
• другие локализации	Достоверно не различались			
• приводящие к госпитализации	1,41*	1,05*	- 25%	0,005
• со снижением гемоглобина $\geq 2$ г/дл	1,44*	1,06*	- 26%	0,003
• ставшие причиной гемотрансфузии	1,25*	0,89*	- 29%	0,002
• требующие консультации врача или хирурга	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
• вызвавшие изменение антиромботического лечения	1,47*	1,14*	- 22%	0,012
Крупные или клинически значимые некрупные кровотечения	6,01%	4,07%	- 32%	<0,001
Любые кровотечения	25,8%	18,1%	- 29%	<0,001

\* Расчет на 100 человеко-лет. ISTH – Международное общество по тромбозу и гемостазу. ОР – относительный риск.

сабана 2,5 и 5 мг 2 раза в сутки; при применении антагонистов витамина К до включения в исследование и первом назначении пероральных антикоагулянтов в ходе исследования ARISTOTLE; при одновременном использовании ацетилсалициловой кислоты или монотерапии пероральными антикоагулянтами [4]. Эта закономерность проявлялась вне зависимости от исходной функции почек, оцененной по формулам CKD-EPI, Crowcroft-Gault и уровню цистатина в крови (включая выраженную почечную недостаточность при условии, что расчетный клиренс креатинина ниже 25 мл/мин являлся критерием невключения в исследование), причем у больных с наиболее низкими расчетными значениями клиренса креатинина/скорости клубочковой фильтрации ( $\leq 50$  мл/мин или мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно) отмечалась тенденция к более выраженному снижению риска крупных кровотечений в группе апиксабана [6]. Было продемонстрировано, что по мере снижения клиренса креатинина частота крупных кровотечений увеличивается, однако в большей степени это происходит на варфарине. Поэтому чем ниже был клиренс креатинина, тем отчетливее проявляется преимущество апиксабана перед варфарином по безопасности.

Риск крупных кровотечений был ниже в группе апиксабана при любой сумме баллов по шкалам CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED (включая больных с высоким риском кровотечений, когда сумма баллов по шкале HAS-BLED составляет 3 и более), а также при сравнении

с достаточно хорошо подобранной дозой варфарина, когда среднее время нахождения МНО в границах целевого диапазона составляло 71,3–85,3% [7, 8]. Аналогичный результат получен при учете числа одновременно принимаемых лекарственных средств, хотя преимущество апиксабана перед варфарином уменьшалось при одновременном применении большого числа препаратов, оно прослеживалось и при выраженной полипрагмазии (ОР для одновременного приема не более 5 лекарственных средств составлял 0,50, ОР для одновременного приема 6–8 лекарственных средств – 0,72, ОР для одновременного приема 9 и более лекарственных средств – 0,84; p для взаимодействия 0,017) [9].

Преимущество апиксабана перед варфарином по безопасности (более низкий риск крупных кровотечений, внутричерепных кровотечений, геморрагического инсульта и субдуральных кровотечений) сохранялось у 753 больных с падениями в анамнезе [10].

С практической точки зрения важно, что при применении обычной (несниженной) дозы апиксабана (5 мг 2 раза в сутки) при наличии только одного из критериев для снижения дозы – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и ниже, концентрация креатинина в крови 133 мкмоль/л и выше – отмечалось точно такое же снижение ОР крупных кровотечений, как и у больных, не имевших ни одного из них [11]. Соответственно, нет никаких оснований рисковать эффективностью профилактики кардиоэмболических осложнений, расширяя

основания для уменьшения дозы аписабана вне стандартных показаний (наличие как минимум двух из указанных критериев замедленного выведения препарата).

В группе аписабана была ниже совокупная частота крупных и клинически значимых некрупных кровотечений (ОР 0,68 при 95% границах ДИ 0,61–0,75;  $p < 0,001$ ), а также всех зарегистрированных кровотечений (ОР 0,71 при 95% границах ДИ 0,68–0,75;  $p < 0,001$ ) [2]. Аналогичный результат был получен при учете совокупной частоты клинически значимых некрупных и мелких кровотечений, которым не предшествовали крупные – ОР этих осложнений с учетом различия по другим факторам риска составлял 0,69 при 95% границах ДИ 0,63–0,75 [12]. Среди подобных кровотечений в группе аписабана имела тенденция к более редкому возникновению синяков или кровоподтеков, гематом, носовых кровотечений, гематурии, в то время как заметных различий по частоте желудочно-кишечных кровотечений не было.

Результат сопоставления групп аписабана и варфарина по безопасности не зависел от подходов к оценке тяжести кровотечений – при использовании критериев GUSTO и TIMI он оказался аналогичным [4].

Кривые накопления новых случаев кровотечений расходились в пользу аписабана на протяжении всего периода исследования [4, 5]. Это указывает на возможность более существенного преимущества аписабана перед варфарином при длительном (многолетнем) приеме пероральных антикоагулянтов (по крайней мере, в абсолютном выражении – по числу больных, у которых кровотечения не возникли).

Таким образом, по данным исследования ARISTOTLE, при неклапанной ФП преимущество аписабана перед варфарином по безопасности отмечается практически у всех категорий изученных больных, в т. ч. имеющих повышенный риск кровотечений (пожилой и старческий возраст, хроническая почечная недостаточность, низкая масса тела, артериальная гипертензия, необходимость одновременного применения ацетилсалициловой кислоты, 3 и более балла по шкале HAS-BLED).

### **СОПОСТАВЛЕНИЕ АПИСАБАНА И ВАРФАРИНА ПО БЕЗОПАСНОСТИ У БОЛЬНЫХ С НЕКЛАПАННОЙ ФП С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И/ИЛИ ПОДВЕРГНУТЫХ КОРОНАРНОМУ СТЕНТИРОВАНИЮ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ AUGUSTUS**

Безопасность аписабана у больных с неклапанной ФП, нуждающихся в комбинированной антитромботической терапии, была изучена в крупном (4 614 больных) международном (33 страны) многоцентровом (492 лечебных учреждения) рандомизированном контролируемом исследовании AUGUSTUS [13]. К критериям включения относили возраст не моложе 18 лет с неклапанной ФП и планируемым длительным использованием пероральных антикоагулянтов в сочетании с острым коронарным синдромом или чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) в ближайшие 14 суток и ожидаемым использованием

антиагрегантов из группы блокаторов P2Y<sub>12</sub>-рецептора тромбоцитов как минимум 6 мес. В исследование не включали больных с противопоказаниями к изучаемым антитромботическим препаратам, внутричерепным кровотечением в анамнезе, продолжающимся кровотечением, коагулопатией, а также расчетным клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин или концентрацией креатинина в крови выше 221 мкмоль/л.

Больные были рандомизированы к приему аписабана или антагониста витамина К (открытая часть исследования) и приему ацетилсалициловой кислоты или плацебо (двойная слепая часть исследования). Во всех случаях предусматривался прием блокатора P2Y<sub>12</sub>-рецептора тромбоцитов. При рандомизации учитывалось показание к комбинированной антитромботической терапии (острый коронарный синдром или ЧКВ). В итоге были сформированы 3 подгруппы: больные, недавно перенесшие острый коронарный синдром и подвергшиеся ЧКВ (37,3% включенных в исследование); больные, недавно перенесшие острый коронарный синдром, которые лечатся неинвазивно (23,9% включенных в исследование); больные со стабильной коронарной болезнью сердца, недавно перенесшие ЧКВ (38,8% включенных в исследование).

Аписабан применяли в дозе 5 мг 2 раза в сутки. У больных с 2 из 3 факторов, указывающих на замедленное выведение препарата (возраст 80 лет и выше, масса тела 60 кг и ниже, концентрация креатинина в крови 133 мкмоль/л и выше), дозу следовало уменьшить до 2,5 мг 2 раза в сутки. Целевые значения МНО у получающих антагонист витамина К составляли 2,0–3,0, рекомендуемая доза ацетилсалициловой кислоты – 81 мг 1 раз в сутки. Из блокаторов P2Y<sub>12</sub>-рецептора тромбоцитов практически все больные (92,6%) получали клопидогрел. Длительность наблюдения составила 6 мес.

В итоге это исследование позволяло напрямую сопоставить безопасность аписабана в стандартных (рекомендованных) дозах с антагонистами витамина К в составе двойной и тройной антитромботической терапии у трех категорий больных с неклапанной ФП, нуждающихся в длительном использовании сочетания перорального антикоагулянта и одним или двумя антиагрегантами.

Совокупная частота крупных и клинически значимых некрупных кровотечений по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) в группе аписабана была существенно ниже, чем в группе антагонистов витамина К (10,5% против 14,7% соответственно, ОР 0,69 при 95% границах ДИ 0,58–0,81;  $p < 0,001$ ). Аналогичный результат был получен при использовании критериев оценки тяжести кровотечений GUSTO и TIMI.

Риск крупных кровотечений и клинически значимых некрупных кровотечений в группе аписабана был ниже, чем в группе антагонистов витамина К, у всех проанализированных категорий больных: у мужчин и женщин; в возрасте до 65 лет, 65–79 лет и старше; при массе тела до 60 и выше 60 кг; при наличии и отсутствии хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии; при концентрации креатинина в крови ниже

1,5 мг/дл и более высокой; при применении антагонистов витамина К до включения в исследование и первом назначении пероральных антикоагулянтов в ходе исследования AUGUSTUS; при использовании клопидогрела, прасургела или тикагрелора [13].

Риск крупных и клинически значимых некрупных кровотечений был ниже в группе апиксабана при любой сумме баллов по шкалам CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED (включая больных с высоким риском кровотечений, когда сумма баллов по шкале HAS-BLED составляет 3 и более). Аналогичный результат был получен в подгруппах больных с неинвазивным лечением острого коронарного синдрома, с ЧКВ при остром коронарном синдроме и ЧКВ у больных со стабильной коронарной болезнью сердца [13, 14]. При этом в подгруппе больных с острым коронарным синдромом, которые лечились неинвазивно, отмечено наиболее выраженное преимущество апиксабана перед антагонистами витамина К по риску возникновения клинически значимых некрупных кровотечений.

Совокупная частота крупных и клинически значимых некрупных кровотечений была выше при сочетании перорального антикоагулянта с двумя антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота и блокатор P2Y<sub>12</sub>-рецептора тромбоцитов), чем при сочетании перорального антикоагулянта только с блокатором P2Y<sub>12</sub>-рецептора тромбоцитов, однако в обоих случаях риск их возникновения был ниже у рандомизированных в группу апиксабана.

Риск госпитализаций из-за кровотечений также был достоверно ниже в группе апиксабана (ОР 0,65 при 95% границах ДИ 0,50–0,86;  $p = 0,003$ ) [15].

Кривые накопления новых случаев кровотечений расходились в пользу апиксабана на протяжении всего периода исследования [13]. Это указывает на возможность более существенного преимущества апиксабана перед антагонистами витамина К при длительном (многолетнем) приеме пероральных антикоагулянтов (по крайней мере в абсолютном выражении – по числу больных, у которых кровотечения не возникли).

Таким образом, очевидно, что результаты сопоставления безопасности апиксабана и антагонистов витамина К в исследовании AUGUSTUS повторяют результаты исследования ARISTOTLE, но для больных, нуждающихся в длительном одновременном использовании одного или двух антиагрегантов.

## СОПОСТАВЛЕНИЕ АПИКСАБАНА И ВАРФАРИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ/ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ

Исследование AMPLIFY. 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 [16]. К критериям включения относили возраст не моложе 18 лет с наличием симптомов объективно подтвержден-

ного проксимального ТГВ или ТЭЛА (как с ТГВ, так и без него). К основным критериям невключения относили высокий риск кровотечений, использование тромбэктомии, тромболитической терапии или имплантацию кавалитера, анемию, тромбоцитопению, повышенный уровень аминотрансфераз (более чем в 2 раза от верхней границы нормы), повышенный уровень билирубина (более чем в 1,5 раза от верхней границы нормы), а также расчетный клиренс креатинина ниже 25 мл/мин или концентрацию креатинина в крови выше 220 мкмоль/л.

В итоге было включено 65,5% больных с изолированным проксимальным ТГВ и 25,2% с ТЭЛА (у 9,3% в сочетании с ТГВ). Активное злокачественное новообразование имели 143 (2,6%) из изученных больных, известную тромбофилию – 133 (2,5%).

Апиксабан применяли 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 низкомолекулярный гепарин эноксапарин как минимум 5 суток с переходом на пероральный прием варфарина с целевым МНО 2,0–3,0. Исходы оценивали за 6 мес.

Риск крупных кровотечений в группе апиксабана был существенно ниже, чем в группе сравнения (ОР 0,31 при 95% границах ДИ 0,17–0,55;  $p < 0,001$ ). Совокупная частота крупных и клинически значимых некрупных кровотечений также была ниже в группе апиксабана (ОР 0,44 при 95% границах ДИ 0,36–0,55;  $p < 0,001$ ). Преимущество апиксабана отмечено также при учете опасных для жизни кровотечений (ОР риск 0,31 при 95% границах доверительного интервала 0,17–0,55) и клинически значимых некрупных кровотечений (относительный риск 0,56 при 95% границах доверительного интервала 0,36–0,55). Таким образом, применение апиксабана позволило уменьшить опасность всех типов кровотечений, имеющих клиническое значение.

Риск крупных кровотечений в группе апиксабана был ниже, чем в группе сравнения, у всех проанализированных категорий больных: у мужчин и женщин; в возрасте до 65 лет, 65–74 года и старше; при массе тела до 60 и выше 60 кг; при нормальной функции почек, легкой и умеренной/тяжелой хронической почечной недостаточности; вне зависимости от наличия ТГВ или ТЭЛА и анатомической распространенности тромбоза при ТГВ/ТЭЛА. Апиксабан сохранял преимущество по частоте крупных кровотечений вне зависимости от среднего времени нахождения МНО в границах целевого диапазона на фоне приема варфарина (ниже 51,5%, 51,9–59,0, 59,1–68,0, выше 68,0) [16].

Более низкий риск крупных кровотечений в группе апиксабана отмечен уже через 7 суток (когда в группе сравнения в основном парентерально вводились антикоагулянты), и эти различия сохранялись через 21 сутки, 90 суток и 6 мес. (на фоне приема варфарина) [17]. При этом в абсолютном выражении эффект со временем нарастал: число больных, у которых не развилось крупное кровотечение за счет применения апиксабана, составляло 13 через 7 суток, 21 – через 21 сутки, 27 – через 90 суток и 34 – через 6 мес. Аналогичная закономерность

отмечалась при учете клинически значимых некрупных кровотечений, а также суммы крупных и клинически значимых некрупных кровотечений.

Таким образом, исследование AMPLIFY показало, что у изученного контингента больных апиксабан обеспечивает большую безопасность лечения ТГВ и/или ТЭЛА, в т. ч. 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.

*Исследование AMPLIFY-EXT.* Эффективность и безопасность стандартной и уменьшенной доз апиксабана при продленной вторичной профилактике ТГВ/ТЭЛА была изучена в достаточно крупном (2 486 больных) международном (28 стран) многоцентровом (328 лечебных учреждений) рандомизированном двойном слепом исследовании AMPLIFY-EXT [18]. В него включались больные не моложе 18 лет, перенесшие ТГТ/ТЭЛА с клиническими проявлениями, пролеченные антикоагулянтами в течение 6–12 мес. и не имевшие за это время рецидивов заболевания. К основным критериям не включения относили противопоказания для продолжения использования антикоагулянтов, анемию, тромбоцитопению, повышенный уровень аминотрансфераз (более чем в два раза от верхней границы нормы), повышенный уровень билирубина (более чем в 1,5 раза от верхней границы нормы), а также расчетный клиренс креатинина ниже 25 мл/мин или концентрацию креатинина в крови выше 221 мкмоль/л. Активное злокачественное новообразование имели 42 (1,6%) из изученных больных, известную врожденную тромбофилию – 94 (3,8%).

Больных рандомизировали к приему апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки, апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки или плацебо. Исходы оценивали за 6 мес.

Существенных различий по эффективности у двух изученных доз апиксабана не было (обе заметно превосходили плацебо). Частота крупных кровотечений в целом оказалась низкой – они отмечены у 7 больных, из них 2 – в группе низкой дозы апиксабана, 1 – в группе стандартной и 4 – в группе плацебо. Однако при учете клинически значимых некрупных кровотечений доза апиксабана 2,5 мг 2 раза в сутки оказалась безопаснее дозы 5 мг 2 раза в сутки – их частота составила 3,0% (ОР при сравнении с плацебо 1,29 при 95% границах ДИ 0,72–2,33) и 4,2% (ОР при сравнении с плацебо 1,82 при 95% границах ДИ 1,05–3,18).

Таким образом, результаты исследования AMPLIFY-EXT дают дополнительное свидетельство в пользу безопасности апиксабана при его сопоставлении с плацебо у больных с исходно невысоким риском серьезных геморрагических осложнений (ранее получавших лечебные дозы антикоагулянтов от 6 мес. до 1 года без выраженных кровотечений, не имевших сохраняющихся факторов риска кровотечений – существенного нарушения функ-

ции печени, анемии, тромбоцитопении, тяжелой почечной недостаточности).

*Исследование CARAVAGGIO.* Эффективность и безопасность апиксабана в раннем лечении ТГВ/ТЭЛА была изучена в достаточно крупном (1 170 больных) международном (11 стран) многоцентровом (119 лечебных учреждений) рандомизированном открытом исследовании CARAVAGGIO [19]. В него включались больные не моложе 18 лет с проксимальным ТГВ/ТЭЛА и активным или диагностированным в последние 2 года злокачественным новообразованием (в т. ч. метастатическим). К основным критериям не включения относили высокий риск кровотечений (включая анемию, тромбоцитопению, неконтролируемую артериальную гипертензию, нарушенную функцию печени, потребность в приеме двух антиагрегантов), а также расчетный клиренс креатинина ниже 30 мл/мин.

Апиксабан применяли 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 низкомолекулярный гепарин далтепарин: в первый месяц в дозе 200 МЕ/кг 1 раз в сутки, затем в дозе 150 МЕ/кг 1 раз в сутки. Исходы оценивали за 6 мес.

Существенных различий по частоте крупных кровотечений между группами апиксабана и далтепарина не было – она составляла 3,8 и 4,6% соответственно (ОР 0,82 при 95% границах ДИ 0,40–1,69;  $p = 0,60$ ).

Риск крупных кровотечений в группе апиксабана и далтепарина был сопоставимым для всех проанализированных категорий больных: у мужчин и женщин; в возрасте до 65 лет, 65–74 года и старше; при массе тела до 60, 60–90 кг и выше; при клиренсе креатинина ниже 80 мл/мин и выше; при активном злокачественном новообразовании и злокачественном новообразовании в анамнезе; при наличии и отсутствии метастазов, при солидных злокачественных новообразованиях и онкогематологическом заболевании; при противоопухолевой терапии и без нее.

Не было существенных различий и по частоте крупных желудочно-кишечных кровотечений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При прямом сопоставлении с антагонистами витамина К в рамках проспективных рандомизированных контролируемых исследований апиксабан продемонстрировал преимущество по безопасности вне зависимости от показаний (профилактика кардиоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий, лечение венозных тромбоемболических осложнений). Это преимущество распространялось на все категории изученных больных, в т. ч. имеющих повышенный риск кровотечений (пожилой и старческий возраст, хроническая почечная недостаточность, низкая масса тела, артериальная гипертензия, необходимость одновременного применения одного или двух антиагрегантов, 3 и более балла по шкале HAS-BLED). При этом ход кривых накопления клинически значимых кровотечений

указывает на постоянное увеличения числа больных, у которых удастся предотвратить кровотечения при длительном применении апиксабана вместо антагонистов витамина К.

В раннем лечении проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей и/или тромбоза легочных артерий у больных без злокачественных новообразований апиксабан был безопаснее низкомолекулярного гепарина эноксапарина, при длительном лечении венозных тромбоза осложнений у боль-

ных со злокачественными новообразованиями не уступал по безопасности низкомолекулярному гепарину далтепарину. Дополнительные свидетельства в пользу безопасности апиксабана получены при его сопоставлении с плацебо при продленном лечении венозных тромбоза осложнений у больных с невысоким риском серьезных кровотечений.



Поступила / Received: 17.07.2020

Поступила после рецензирования / Revised: 03.08.2020

Принята в печать / Accepted: 10.08.2020

## Список литературы / References

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Euro J Cardio-Thoracic Surg.* 2016;50(5):e1–e88. doi: 10.1093/ejcts/ezw313.
- Kearon C, Akl E.A., Ornelas J., Blaivas A., Jimenez B., Bounameaux H. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315–352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
- Konstantinides S, Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.-J., Harjola V.-P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
- Hylek E.M., Held C., Alexander J.H., Lopes R.D., De Caterina R., Woldyla D.M. et al. Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Receiving Apixaban or Warfarin: the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *JACC.* 2014;63(20):2141–2147. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.549.
- Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L., Alexander J.H., Amerena J., Hanna M. et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2012;33(22):2821–2830. doi: 10.1093/eurheartj/ehs274.
- Lopes R.D., Al-Khatib S.M., Wallentin L., Yang H., Ansell J., Bahit M.C. 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(9855):1749–1758. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60986-6.
- Wallentin L., Lopes R.D., Hanna M., Thomas L., Hellkamp A., Nepal S. 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(22):2166–2176. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.142158.
- Focks J.J., Brouwer M.A., Wojdyla D.M., Thomas L., Lopes R.D., Washam J.B. 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. doi: 10.1136/bmj.i2868.
- Rao M.P., Vinereanu D., Wojdyla D.M., Alexander J.H., Atar D., Hylek E.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(3):269–275. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.10.036.
- Alexander J.H., Andersson U., Lopes R.D., Hijazi Z., Hohnloser S.H., Ezekowitz J.A. et al. Apixaban 5 mg Twice Daily and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Age, Low Body Weight, or High Creatinine. A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2016;1(6):673–681. doi: 10.1001/jamacardio.2016.1829.
- Bahit M.C., Lopes R.D., Wojdyla D.M., Held C., Hanna M., Vinereanu D. et al. Non-major bleeding with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2017;103(8):623–628. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309901.
- Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., Vora A.N., Massaro T., Mehran R. et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380:1509–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083.
- Windecker S., Lopes R.D., Massaro T., Jones-Burton C., Granger C.B., Aronson R. et al. Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome Treated Medically or with Percutaneous Coronary Intervention or Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation.* 2019;140(23):1921–1932. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043308.
- Vora A.N., Alexander J.H., Wojdyla D., Aronson R., Granger C.B., Darius H. et al. Hospitalization among Patients with Atrial Fibrillation and a Recent Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention Treated with Apixaban or Aspirin. *Circulation.* 2019;140(23):1960–1963. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043754.
- Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M. et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:799–808. doi: 10.1056/NEJMoa1302507.
- Raskob G.E., Gallus A.S., Sanders P., Thompson J.R., Agnelli G., Buller H.R. et al. Early time courses of recurrent thromboembolism and bleeding during apixaban or enoxaparin/warfarin therapy. *Thromb Haemost.* 2016;115(04):809–816. doi: 10.1160/TH15-09-0752.
- Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M. et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:699–708. doi: 10.1056/NEJMoa1207541.
- Agnelli G., Becattini C., Meyer G., Muñoz A., Huisman M.V., Connors J.M. et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382:1599–1607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103.

### Информация об авторе:

**Явелов Игорь Семенович**, д.м.н., руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; e-mail: yavelov@yahoo.com

### Information about the author:

**Igor S. Yavelov**, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, Federal State Institution "National Medical Research Center for Preventive Medicine" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; e-mail: yavelov@yahoo.com