

Апиксабан у больных фибрилляцией предсердий с острым коронарным синдромом и при плановом чрескожном коронарном вмешательстве: что добавили к нашим представлениям субанализы исследования AUGUSTUS?

Е.П. Панченко, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

Резюме

Статья посвящена результатам субанализов, опубликованных после выхода исследования AUGUSTUS. Важнейшим выводом основного исследования является доказательство того, что для большинства пациентов с ФП и ОКС, а также для подвергаемых плановому ЧКВ недельной терапии аспирином достаточно для профилактики тромботических осложнений и только у части больных, имеющих дополнительные факторы риска ишемических событий и низкий риск кровотечения, можно продлить терапию аспирином до 1 мес. после ЧКВ. С момента опубликования результатов исследования AUGUSTUS прошло четыре года, и все последующие субанализы данного исследования подтвердили его результаты. Было показано, что преимущества апиксабана по сравнению с варфарином в отношении безопасности и эффективности проявляются вне зависимости от функции почек и соответствуют результатам исследования в целом. Преимущества апиксабана и связь аспирина с кровотечениями были одинаковыми у больных ФП, перенесших и не перенесших инсульт, не зависели от дозы препарата, если снижение дозы до 2,5 мг × 2 раза происходило в соответствии с критериями по снижению. Преимущества апиксабана по сравнению с варфарином сохранялись независимо от времени пребывания в терапевтическом диапазоне в группе пациентов, принимающих варфарин. Преимущества апиксабана перед варфарином и связь длительного приема аспирина с частотой кровотечений сохранялись у пациентов с высоким и низким исходным риском кровотечений и инсульта. Все проведенные субанализы исследования AUGUSTUS подтвердили эффективность и безопасность апиксабана и возможность отказа от приема аспирина на амбулаторном этапе у большинства больных ФП, перенесших плановое ЧКВ или ОКС.

Ключевые слова: исследование AUGUSTUS, результаты субанализов, эффективность, безопасность, профилактика тромботических осложнений

Для цитирования: Панченко Е.П. Апиксабан у больных фибрилляцией предсердий с острым коронарным синдромом и при плановом чрескожном коронарном вмешательстве: что добавили к нашим представлениям субанализы исследования AUGUSTUS? *Медицинский совет*. 2023;17(16):41–45. <https://doi.org/10.21518/ms2023-286>.

Конфликт интересов: Е.П. Панченко участвует в клинических исследованиях: Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, SANOFI, AstraZeneca, Daiichi Sankyo Pharma Development, GlaxoSmithKline DMPK; является лектором: SANOFI, Takeda-NYCOMED, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Lilly, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, MEDICINES, Servier; является членом научного (консультативного) совета: SANOFI, Bayer, Lilly, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Lilly, Servier.

Apixaban in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome in elective percutaneous coronary intervention: what did the subanalysis of the AUGUSTUS trial add to our understanding?

Elizaveta P. Panchenko, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ru

National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

The article is devoted to the results of the subanalysis published after release of the AUGUSTUS trial. The most important conclusion of the parent trial is the evidence that weekly aspirin therapy is sufficient to prevent thrombotic complications in the majority of patients with AF and ACS, as well as those undergoing elective PCI, and that aspirin therapy can be extended

up to 1 month after PCI only in a part of patients with additional risk factors for ischemic events and a low risk of bleeding. Four years have passed since the publication of the AUGUSTUS trial results, and all subsequent subanalyses of the trial confirmed its results. The safety and efficacy advantages of apixaban over warfarin were shown to be independent of renal function and consistent with the overall trial results. The advantages of apixaban and the association of aspirin with bleeding were similar in both stroke and non-stroke patients with AF and were dose-independent when a dose was reduced to 2.5 mg twice in accordance with the reduction criteria. The advantages of apixaban over warfarin lasted regardless of time spent in the therapeutic range in the warfarin group. The advantages of apixaban over warfarin and the association of long-term intake of aspirin with bleeding rates persisted in patients with high and low baseline risk of bleeding and stroke. All subanalyses of the AUGUSTUS trial confirmed the efficacy and safety of apixaban, as well as the option to discontinue aspirin at the outpatient stage in the majority of patients with AF, who underwent elective PCI or ACS.

Keywords: AUGUSTUS trial, subanalysis results, efficacy, safety, prevention of thrombotic complications

For citation: Panchenko EP. Apixaban in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome in elective percutaneous coronary intervention: what did the subgroup analysis of the AUGUSTUS trial add to our understanding? *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(16):41–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-286>.

Conflict of interest: E.P. Panchenko takes part in the clinical trials of Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, SANOFI, AstraZeneca, Daiichi Sankyo Pharma Development, GlaxoSmithKline DMPK; is a lecturer at SANOFI, Takeda-NYCOMED, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Lilly, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, MEDICINES, Servier; and is a member of the academic (advisory) boards of SANOFI, Bayer, Lilly, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Lilly, Servier.

ВВЕДЕНИЕ

Весной 2019 г. было опубликовано исследование AUGUSTUS, в котором была изучена безопасность апиксабана у больных фибрилляцией предсердий (ФП) и острым коронарным синдромом (ОКС), а также при плановом чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) [1]. Это исследование было наиболее крупным среди всех организованных с другими прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) в аналогичной ситуации, и в него вошло 4 600 больных ФП. Исследование имело т. н. двухфакториальный дизайн, при котором апиксабан или варфарин назначались открытым способом, а назначение аспирина было заслеплено. Следует отметить, что доза апиксабана составляла 5 мг × 2 раза в день и соответствовала дозе с доказанной эффективностью при профилактике инсульта у больных ФП. Это было важным отличием от исследования PIONEER-AF PCI [2]. Еще одним важным отличием исследования AUGUSTUS было то, что до рандомизации (7 дней) все пациенты получали аспирин, а затем он назначался двойным слепым способом с применением плацебо. Больные ФП, включенные в исследование, имели высокий риск инсульта и кровотечения. В качестве ингибитора рецепторов P_2Y_{12} подавляющее число больных (92,6%) получали клопидогрел. В исследование было включено примерно одинаковое число больных ОКС, получивших ЧКВ и леченных консервативно, а также пациентов с плановым ЧКВ.

Апиксабан оказался безопаснее варфарина в составе как двойной (7,3 и 10,9%), так и тройной антитромботической терапии (13,8 и 18,7%). Частота смерти или госпитализации не отличалась в сравниваемых группах. Следует подчеркнуть, что мощность исследования AUGUSTUS, как и других исследований с ПОАК, не была рассчитана для оценки ишемических исходов. Исследование AUGUSTUS является единственным, показавшим преимущества

апиксабана перед варфарином по безопасности, вне зависимости от стратегии лечения больных ОКС.

Основной результат исследования AUGUSTUS в отношении назначения аспирина показал, что отказ от него положительно сказался на частоте кровотечений. Частота крупных кровотечений в группе аспирина составила 16,1% против 9,0% в группе плацебо. Увеличение крупных кровотечений в группе аспирина было отмечено вне зависимости от стратегии лечения как больных ОКС, так и при плановом ЧКВ.

ЧАСТОТА И ВРЕМЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ТРОМБОЗОВ СТЕНТА В ИССЛЕДОВАНИИ AUGUSTUS

Важным с точки зрения определения длительности терапии аспирином в составе ТАТ является субанализ исследования AUGUSTUS, целью которого была оценка времени образования тромбозов стентов (ТС) [3]. В период проведения исследования, который составил 6 мес., возникло 20 определенных и 30 определенных или вероятных ТС. Большинство из них (80%) возникло в первый месяц лечения, а исходы, связанные с ТС, случились в тот же день, что и ТС. Тромбозов стентов без клинических проявлений не было. Тромбоз стентов новых поколений был достаточно редким явлением и возникал вскоре после вмешательства. Следует подчеркнуть, что в группе аспирина отмечалось двукратное увеличение числа кровотечений, поэтому только у пациентов с ФП с высоким риском ТС и низким риском кровотечения целесообразно добавить аспирин на 1 мес. к терапии апиксабаном и клопидогрелом.

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АСПИРИНОМ В ИССЛЕДОВАНИИ AUGUSTUS

Необходимость ограничить максимальную длительность лечения аспирином 1 мес. у больных ФП, подвергнутых ЧКВ, подтверждена еще одним субанализом

исследования AUGUSTUS [4]. Субанализ показал, что накопительная частота больших кровотечений в первый месяц была связана с приемом аспирина. Однако накопительная частота ишемических событий за этот же период была меньше в группе аспирина. Следует заметить, что в последующие 5 мес. в группе аспирина частота крупных кровотечений продолжала накапливаться, но нарастания частоты ишемических событий в это время не происходило.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АПИКСАБАНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИИ ПОЧЕК В ИССЛЕДОВАНИИ AUGUSTUS

Учитывая, что частота кровотечений и тромботических осложнений напрямую зависит от функции почек, результаты исследования AUGUSTUS, а именно баланс «риск – польза», были проанализированы в зависимости от величины СКФ [5]. Для этого у 4 456 пациентов была рассчитана исходная СКФ по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Действие апиксабана против варфарина и аспирина против плацебо было оценено в зависимости от величины функции почек с помощью модели Кокса. В качестве первичной конечной точки (ПКТ) оценивали большие и клинически значимые кровотечения по классификации ISTH. Вторичными конечными точками (ВКТ) считали смерть, госпитализацию и ишемические события, объединившие смерть, инсульт, инфаркт миокарда, определенный или вероятный ТС и потребность в срочной реваскуляризации. Следует отметить, что в исследование AUGUSTUS не включали пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин.

Распределение больных в зависимости от величины СКФ-EPI было следующим: $eGFR > 80$ / $> 50-80$ / $30-50$ мл × мин – $1 \times 1,73$ м² соответственно: 30/52/19%. За 6 мес. наблюдения случилось 543 кровотечения, 1 125 смертей или госпитализаций и 282 ишемических события. Сравнение апиксабана с варфарином показало его преимущества в отношении кровотечений во всех трех группах больных, сформированных в зависимости от СКФ. Снижение абсолютного риска кровотечений в наибольшей степени проявлялось у больных с величиной $eGFR$ от 30 до 50 мл × мин – $1 \times 1,73$ м² и составило 13,1% против 21,3% (ОР 0,59; 95% ДИ 0,41–0,84).

У пациентов в группе аспирина по сравнению с плацебо риск кровотечений был выше во всех группах, сформированных в зависимости от СКФ. Он был выше даже у больных с величиной $eGFR > 80$ мл × мин – $1 \times 1,73$ м²: 16,6% против 5,6% (ОР 3,22; 95% ДИ 2,19–4,74; p для взаимодействия = 0,007). Риски смерти и госпитализаций и ишемических событий были сравнимы в группах аспирина и плацебо у пациентов с разной величиной СКФ. Таким образом, преимущества апиксабана по сравнению с варфарином в отношении безопасности и эффективности проявлялись вне зависимости от величины СКФ и соответствовали результатам исследования в целом. Риск кровотечений в группе аспирина был выше, чем в группе плацебо, у больных ФП вне зависимости от функции почек.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АПИКСАБАНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЕРЕНЕСЕННОГО РАННЕГО ИНСУЛЬТА В ИССЛЕДОВАНИИ AUGUSTUS

Еще один субанализ исследования AUGUSTUS был посвящен безопасности и эффективности апиксабана в сравнении с варфарином и аспирина в сравнении с плацебо у больных ФП и ОКС, которые перенесли в прошлом инсульт/ТИА или ТЭ [6]. Следует учесть, что данные, касающиеся риска цереброваскулярных ишемических событий и крупных кровотечений у больных ФП и недавним ОКС, весьма ограничены. Как и в предыдущем субанализе, действие апиксабана против варфарина и аспирина против плацебо было оценено в зависимости от ИИ/ТИА/ТЭ в анамнезе с помощью модели Кокса. Напомним, что в исследование включались пациенты с ФП, недавно перенесшие плановое ЧКВ, получавшие в течение 6 мес. клопидогрел. Основной конечной точкой были большие и клинически значимые кровотечения.

Из 4 581 пациента с ФП инсульт/ТИА/ТЭ в анамнезе имели 633 человека (13,8%). Эти пациенты были старше, имели более высокие значения индексов CHA_2DS_2-Vasc и $HAS-BLED$, у них чаще встречались кровотечения в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, а также прием пероральных антикоагулянтов. Подобные данные находили и в других исследованиях с ПОАК, в частности, в исследовании ARISTOTLE у больных с инсультом в анамнезе риск повторного инсульта или ТЭ, больших, внутричерепных кровотечений и смерти был в 2–3 раза выше, чем у лиц с ФП без инсульта в анамнезе [7].

По сравнению с группой варфарина пациенты с ФП с ИИ/ТИА/ТЭ в прошлом в группе апиксабана ассоциировались с более низкой частотой больших или КЗ-кровотечений, смерти от госпитализаций (ОР 0,69; 95% ДИ 0,46–1,03), у пациентов, не имевших в анамнезе ИИ/ТИА/ТЭ, данный показатель составил: ОР 0,68; 95% ДИ 0,57–0,82. Следует отметить, что у больных с инсультом и без результаты совпали с результатами исследования в целом.

У больных без инсульта в прошлом, получавших аспирин, частота кровотечений была выше, чем в группе плацебо, похоже, что эта разница была менее устойчивой у пациентов, переносивших инсульт в прошлом. Вред аспирина в большей степени был выражен у пациентов, не переносивших инсульт. Прием аспирина ассоциировался с меньшим количеством смертей и ишемических событий, чем прием плацебо, у больных с инсультом (ОР 0,71; 95% ДИ 0,42–1,20) и без него в прошлом (ОР 0,93; 95% ДИ 0,72–1,21), однако разница не была достоверной. Возможно, что положительное влияние на ишемические события аспирин может оказывать у ряда больных с инсультом в анамнезе, тем не менее результаты этого субанализа указывают на целесообразность применения апиксабана и клопидогрела у больных ФП с ОКС вне зависимости от наличия в анамнезе перенесенного инсульта.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АПИКСАБАНА В ИССЛЕДОВАНИИ AUGUSTUS В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСПОЛЗУЕМОЙ ДОЗЫ

В ноябре 2022 г. на сессии АНА бы представлен еще один субанализ исследования AUGUSTUS, касающийся дозы апиксабана [8]. Как уже указывалось выше, большим достоинством исследования AUGUSTUS было использование апиксабана в дозе 5 мг × 2 раза, показавшей свою эффективность и безопасность по сравнению с варфарином у больных ФП в исследовании ARISTOTLE. По условиям протокола доза могла быть снижена до 2,5 мг × 2 раза, если у пациента встречались по меньшей мере два из трех признаков: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин крови ≥ 1,5 мг/дл. Целью данного субанализа было установить долю пациентов, получающих уменьшенную дозу апиксабана, включая больных с показаниями и без показаний к снижению дозы, а также оценка ее эффективности и безопасности. Из 2 290 больных, получавших апиксабан, 229 человек получали уменьшенную дозу, из которых только 43% имели соответствующие критерии для снижения дозы. Частота трех основных конечных точек: больших и КЗ-кровотечений, смерти/госпитализации и смерти/ишемических событий – была выше у принимавших уменьшенную дозу апиксабана при наличии показаний (13,7, 34,7 и 12,2% соответственно) по сравнению с больными, принимавшими уменьшенную дозу при отсутствии показаний (10,5, 32,5 и 12,3% соответственно), и теми, кто принимал 5 мг × 2 раза (11,0, 23,0 и 5,7% соответственно).

При сравнении с варфарином апиксабан в дозе 2,5 мг × 2 раза при условии наличия показаний имел аналогичную или большую пользу, чем доза 5 мг × 2 раза, в отношении больших и КЗ-кровотечений, смерти/повторных госпитализаций и смерти/ишемических событий.

Основной вывод этого субанализа состоит в том, что среди больных ФП и недавним ОКС, а также больных ФП, подвергаемых плановому стентированию, получавших уменьшенную дозу апиксабана, только 43% имеют критерии для уменьшения дозы. Кроме того, уменьшение дозы апиксабана в соответствии с критериями для снижения дозы ассоциируется с меньшим риском кровотечения и одинаковой частотой повторных госпитализаций и ишемических исходов по сравнению с варфарином и не отличается от стандартной дозы апиксабана.

БЕЗОПАСНОСТЬ АПИКСАБАНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АДЕКВАТНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВАРФАРИНОМ В ИССЛЕДОВАНИИ AUGUSTUS

Как показал еще один субанализ, доложенный на заседании АНА в 2022 г., частота геморрагических исходов в группе апиксабана не зависела от времени пребывания больных, получавших варфарин, в терапевтическом диапазоне антикоагуляции (TTR) и была достоверно меньше, чем во всех подгруппах пациентов, получавших варфарин, сформированных по величине TTR [9]. Не зависела от величины TTR и частота кровотечений, связанных с назначением аспирина, их было существенно меньше

в группе плацебо. Что касается смерти или госпитализации, то результаты данного субанализа указывают на возможную пользу от назначения аспирина больным со средними значениями TTR, превышающими 58%.

До недавнего времени рекомендации большинства стран советовали у больных ФП, недавно перенесших ОКС, использовать комбинацию перорального антикоагулянта (варфарина) с двойной анти тромботической терапией (ДАТТ), мотивируя тем, что антикоагулянт лучше аспирина защищает больных ФП, а ДАТТ лучше, чем варфарин, предотвращает тромбоз стента и рецидив ИМ у больных ОКС. Однако частота кровотечений при т. н. тройной терапии достигала 10%, что послужило причиной поиска альтернативных комбинаций [10]. Как известно, последние рекомендации указывают на то, что для большинства больных ФП и ОКС после недельного периода тройной терапии достаточно одного из ПОАК и ингибитора P₂Y₁₂ тромбоцитов [11]. Существенную роль в доказательстве эффективности и безопасности данного положения сыграли результаты исследования AUGUSTUS.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АПИКСАБАНА В ИССЛЕДОВАНИИ AUGUSTUS В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕЛИЧИНЫ ИНДЕКСОВ CHA₂DS₂-VASC И HAS-BLED

Риск инсульта и кровотечений мы привыкли оценивать с помощью шкал CHA₂DS₂-Vasc и HAS-BLED. Эти шкалы полезны при принятии решения о назначении антикоагулянта больным ФП и оценке у них риска кровотечения. Риск инсульта и кровотечения у больных ФП, недавно перенесших ОКС и плановое ЧКВ, изучен недостаточно, поэтому еще один субанализ исследования AUGUSTUS, посвященный оценке результатов исследования в зависимости от величины индексов CHA₂DS₂-Vasc и HAS-BLED у больных ФП с недавним ОКС и после планового ЧКВ, представляется актуальным [12]. В исследовании AUGUSTUS у 66,8% больных величина индекса HAS-BLED была ≥ 3, что означает высокий риск кровотечений. Особенностью данного субанализа было то, что величину индекса CHA₂DS₂-Vasc ≤ 2 считали ассоциированной с низким риском ИИ/ТЭ, а величину индекса CHA₂DS₂-Vasc ≥ 3 – с высоким, последняя отмечалась у 81,7% пациентов.

Основной результат данного субанализа указывает на то, что частота кровотечений была ниже в группе апиксабана, чем варфарина, независимо от исходного риска кровотечения (ОР 0,57; 95% ДИ: 0,41–0,78), для пациентов с величиной индекса HAS-BLED ≤ 2. Для пациентов с величиной индекса HAS-BLED ≥ 3 ОР 0,72; 95% ДИ: 0,59–0,88, $p_{\text{для взаимодействия}} = 0,23$. Назначение аспирина способствовало возникновению кровотечений независимо от исходного риска. Для пациентов с величиной индекса HAS-BLED ≤ 2 относительный риск составил 1,86; 95% ДИ 1,36–2,56. Для больных с величиной индекса HAS-BLED ≥ 3 ОР составил 1,81; 95% ДИ 1,47–2,23, $p_{\text{для взаимодействия}} = 0,88$.

Что касается ишемических исходов, то апиксабан в сравнении с варфарином снижал ОР частоты смерти и госпитализаций у больных с любым риском инсульта/ТЭ:

для пациентов с величиной индекса CHA2DS2-VASc ≥ 3 относительный риск составил 0,82; 95% ДИ 0,73–0,94; для больных с индексом CHA2DS2-VASc ≤ 2 относительный риск 0,92; 95% ДИ 0,67–1,25; $p_{\text{для взаимодействия}} = 0,53$. Итак, данный субанализ подтвердил возможность отказаться от аспирина у большинства больных ФП и ОКС, а также у больных, подвергнутых плановому ЧКВ вне зависимости от исходного риска кровотечения и инсульта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании AUGUSTUS была изучена безопасность апиксабана у больных ФП и ОКС, а также при плановом ЧКВ. Это исследование было наиболее крупным среди ПОАК и отличалось использованием доз апиксабана, доказавших свою эффективность и безопасность у больных ФП. Важнейшим выводом исследования является доказательство того, что для большинства пациентов с ФП и ОКС, а также для подвергаемых плановому ЧКВ недельной терапии аспирином достаточно для профилактики тромботических осложнений и только у части больных, имеющих дополнительные факторы риска ишемических событий и низкий риск кровотечения, можно продлить терапию аспирином до 1 мес. после ЧКВ.

С момента опубликования результатов исследования AUGUSTUS прошло четыре года, и все последующие субанализы данного исследования подтвердили его результаты. Кроме того, было показано, что преимущества

апиксабана по сравнению с варфарином в отношении безопасности и эффективности проявляются вне зависимости от функции почек и соответствуют результатам исследования в целом. Преимущества апиксабана и связь аспирина с кровотечениями были одинаковыми у больных ФП, перенесших и не перенесших инсульт, не зависели от дозы препарата, если снижение дозы до 2,5 мг $\times$ 2 раза происходило в соответствии с критериями по снижению. Преимущества апиксабана по сравнению с варфарином сохранялись независимо от времени пребывания в терапевтическом диапазоне пациентов, принимающих варфарин. Следует отметить, что преимущества апиксабана перед варфарином и связь длительного приема аспирина с частотой кровотечений сохранялись у пациентов с высоким и низким исходным риском кровотечений и инсульта.

Таким образом, все проведенные субанализы исследования AUGUSTUS подтвердили эффективность и безопасность апиксабана и возможность отказа от приема аспирина на амбулаторном этапе у большинства больных ФП, перенесших плановое ЧКВ или ОКС. Длительность приема ингибиторов P_2Y_{12} определяется клинической картиной и для больных ИБС после планового ЧКВ составляет 6 мес., а у больных, переживших ОКС, – 12 мес. При этом апиксабан должен приниматься неопределенно долго в полноценной дозе.



Поступила / Received 22.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 05.09.2023
Принята в печать / Accepted 07.09.2023

Список литературы / References

- Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R et al.; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380(16):1509–1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817085>.
- Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2423–2434. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594>.
- Lopes RD, Leonardi S, Wojdyla DM, Vora AN, Thomas L, Storey RF et al. Stent Thrombosis in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Stenting in the AUGUSTUS Trial. *Circulation*. 2020;141(9):781–783. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044584>.
- Alexander JH, Wojdyla D, Vora AN, Thomas L, Granger CB, Goodman SG et al. Risk/Benefit Tradeoff of Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Early and Late After an Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention: Insights From AUGUSTUS. *Circulation*. 2020;141(20):1618–1627. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046534>.
- Hijazi Z, Alexander JH, Li Z, Wojdyla DM, Mehran R, Granger CB et al. Apixaban or Vitamin K Antagonists and Aspirin or Placebo According to Kidney Function in Patients With Atrial Fibrillation After Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the AUGUSTUS Trial. *Circulation*. 2021;143(12):1215–1223. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051020>.
- Bahit MC, Vora AN, Li Z, Wojdyla DM, Thomas L, Goodman SG et al. Apixaban or Warfarin and Aspirin or Placebo After Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Atrial Fibrillation and Prior Stroke: A Post Hoc Analysis From the AUGUSTUS Trial. *JAMA Cardiol*. 2022;7(7):682–689. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.1166>.
- Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):503–511. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70092-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70092-3).
- Fudim M, Lopes R, Wojdyla D, Mehran R, Khan M, Granger C et al. Abstract 11994: Reduced versus Standard Dose Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome and/or Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the AUGUSTUS Trial. *Circulation*. 2022;146:A11994. https://doi.org/10.1161/circ.146.suppl_1.11994.
- Harrington J, Hellkamp A, Alexander J, Mehran R, Granger C, Goodman S et al. Benefits of Apixaban over Warfarin are Preserved Independent of Warfarin Time in Therapeutic Range: Insight from the AUGUSTUS Trial. *Circulation*. 2022;146:A13168. https://doi.org/10.1161/circ.146.suppl_1.13168.
- van Rein N, Heide-Jorgensen U, Lijfering WM, Dekkers OM, Sorensen HT, Cannegieter SC. Major bleeding rates in atrial fibrillation patients on single, dual, or triple antithrombotic therapy. *Circulation*. 2019;139:775–786. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036248>.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and 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. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- Harskamp RE, Fanaroff AC, Lopes RD, Wojdyla DM, Goodman SG, Thomas LE et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation After Acute Coronary Syndromes or Percutaneous Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(5):417–427. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.035>.

Информация об авторе:

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; lizapanchenko@mail.ru

Information about the author:

Elizaveta P. Panchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; lizapanchenko@mail.ru