

Безопасность как критерий выбора антикоагулянта для профилактики инсультов и тромбоэмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

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 безопасности как критерию выбора антикоагулянта. Апиксабан всесторонне изучен у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) как в рандомизированных, так и в исследованиях реальной клинической практики (РКП). Исследование ARISTOTLE показало, что апиксабан не только достоверно снижает риск ишемического инсульта (ИИ) и тромбоэмболии (ТЭ), внутричерепных кровотечений, риск больших кровотечений, но и не увеличивает риск кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Безопасность апиксана способствует тому, что он является единственным прямым оральным антикоагулянтом (ПОАК), который достоверно снижает смертность от всех причин по данным рандомизированных клинических исследований. Результаты исследования ARISTOTLE подтверждены в исследованиях РКП, в которых показано, что апиксабан обладает безопасностью в отношении развития геморрагических осложнений и при этом эффективен. Апиксабан всесторонне изучен и с успехом применяется во время проведения кардиоверсии (КВ), аблации, при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ). Все ПОАК в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2024 г. по ФП поставлены в одинаковые позиции, но задача врача выбрать среди них наиболее безопасный. Есть все основания полагать (по данным РКИ и исследований РКП), что апиксабан является эффективным и наиболее безопасным из 3 имеющихся в нашей стране ПОАК. В соответствии с клиническими рекомендациями ЕОК 2024 г., врачи при назначении ПОАК не должны исключать пациентов с ФП, имеющих наиболее высокий риск кровотечения, т. к. они часто имеют высокий риск инсульта. Задача врача состоит в том, чтобы выбрать среди ПОАК самый безопасный, что, несомненно, будет способствовать повышению приверженности к лечению и позволит достигнуть наибольших успехов в профилактике ИИ и ТЭ.

Ключевые слова: апиксабан, эффективность, кровотечения, рандомизированные контролируемые исследования, реальная клиническая практика

Для цитирования: Панченко Е.П. Безопасность как критерий выбора антикоагулянта для профилактики инсультов и тромбоэмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Медицинский совет*. 2025;19(6):158–165. <https://doi.org/10.21518/ms2025-179>.

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.

Safety as a criterion for choosing an anticoagulant to prevent strokes and thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation

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 safety as a criterion for choosing an anticoagulant. Apixaban has been extensively studied in patients with atrial fibrillation (AF) in both randomized and real-world data (RWD) trials. The ARISTOTLE trial showed that apixaban not only significantly reduces the risk of ischemic stroke (IS) and thromboembolism (TE), intracranial bleeding, major bleeding, but also keeps down the risk of gastrointestinal (GI) bleeding. The safety of apixaban lies in the fact that it is the only direct oral anticoagulant (DOAC) that significantly reduces all-cause death based on the results of randomized clinical trials. The results of the ARISTOTLE trial have been confirmed in RWD trials showing that apixaban is safe with regards to bleeding complications and, at the same time, effective. Apixaban has been studied extensively and is used successfully in the settings of cardioversion (CV), ablation, and percutaneous coronary intervention (PCI). The 2024 European Society of Cardiology guidelines on AF puts all DOACs in the same positions, but the doctor's task is to choose the safest among them. There is every reason to believe (based on RCTs and RWD trials findings) that apixaban is effective and the

safest of 3 DOACs available in our country. According to the 2024 ESC clinical guidelines, when prescribing DOACs physicians should not exclude patients with AF who have the highest risk of bleeding, as they are often at high risk of stroke. The role of a physician is to choose the safest among DOACs, which will certainly help to improve adherence to treatment and to achieve the greatest success in preventing IS and TE.

Keywords: apixaban, efficacy, bleeding, randomized controlled trials, real-world clinical practice

For citation: Panchenko EP. Safety as a criterion for choosing an anticoagulant to prevent strokes and thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):158–165. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-179>.

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; is a member of the academic (advisory) boards of SANOFI, Bayer, Lilly, AstraZeneca; Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Lilly; Servier.

ВВЕДЕНИЕ

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) применяются у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) более 15 лет, и в современных европейских и отечественных рекомендациях [1] все они находятся в равной позиции по эффективности и безопасности. Но так ли это? Все ли ПОАК одинаковы у пациентов с ФП в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) и исследованиях реальной клинической практики (РКП)? К настоящему моменту при ФП изучены 4 ПОАК: дабигатрана этаксилат [2], ривароксабан [3], апиксабан [4] и эдоксабан [5]. В настоящее время в РФ присутствуют 3 из 4 ПОАК: дабигатрана этаксилат, ривароксабан и апиксабан. Эдоксабан в РФ отсутствует.

Что же известно об эффективности и безопасности применения ПОАК у пациентов с ФП по результатам РКИ? Во всех РКИ, посвященных оценке ПОАК у пациентов с так называемой «неклапанной» ФП, препаратом сравнения был варфарин. Дизайн РКИ был похожим при использовании всех ПОАК, но тем не менее имелись и отличия, связанные прежде всего с характеристикой пациентов, включенных в каждое из РКИ.

Основные результаты по сравнению ПОАК с варфарином, полученные в РКИ, представлены в *таблице*.

По данным РКИ, все ПОАК были как минимум столь же эффективными, как и варфарин в отношении

профилактики ишемического инсульта (ИИ) / системных эмболий (СЭ); имели общее свойство по сравнению с терапией варфарином в виде снижения риска геморрагического инсульта и как минимум тенденцию к снижению смерти от всех причин. Тем не менее в результатах РКИ имелись отличия. Эти различия были прежде всего связаны с безопасностью ПОАК.

Апиксабан так же как дабигатран в дозе 150 мг в сравнении с антагонистами витамина К достоверно снижал риск ИИ / СЭ, но при этом апиксабан еще и достоверно снижал риск больших кровотечений по сравнению с варфарином. Данное свойство апиксабана сказалось на частоте смерти от всех причин, т. к. апиксабан был единственным из имеющихся в РФ ПОАК у кого относительный риск (ОР) смерти от всех причин достоверно снижался на 11%. Таким образом, апиксабан по результатам РКИ оказался наиболее безопасным и не менее эффективным, чем другие ПОАК.

Апиксабан – единственный из ПОАК, который сравнивался с аспирином у пациентов с ФП в РКИ AVERROES [6], в которое было включено 2808 пациентов, получавших апиксабан, и 2791 пациент, получавший аспирин. По результатам этого РКИ оказалось, что апиксабан достоверно эффективнее аспирина в профилактике ИИ / СЭ, а по частоте больших, клинически значимых и фатальных кровотечений не отличался от аспирина.

● **Таблица.** Основные результаты эффективности и безопасности применения прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в сравнении с варфарином (данные РКИ)

● **Table.** Key results of the efficient and safe use of direct oral anticoagulants vs warfarin in patients with atrial fibrillation (RCT data)

ПОАК	Инсульт / СЭ	ИИ / не уточненный	Геморрагический инсульт	Большие кровотечения	ЖКТ кровотечения	ССС	Смерть от всех причин
Дабигатран 150 мг × 2 р.	↓ ОР на 34%	↓ ОР на 24%	↓ ОР на 74%	Одинаково	↑ ОР на 50%	↓ ОР на 15%	Одинаково p = 0,051
Дабигатран 110 мг × 2 р.	Одинаково	Одинаково	↓ ОР на 69%	↓ ОР на 20%	Одинаково	Одинаково	Одинаково
Ривароксабан 20 мг × 1 р.	Одинаково	Одинаково	↓ ОР на 40%	Одинаково	↑ ОР в 3 раза	Одинаково	Одинаково, p = 0,09
Апиксабан 5 мг × 2 р.	↓ ОР на 21%	Одинаково	↓ ОР на 49%	↓ ОР на 31%	Одинаково	Одинаково	↓ ОР на 11%

Примечание. СЭ – системные эмболии; ОР – относительный риск; СССР – сердечно-сосудистая смерть.

СУБАНАЛИЗЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ARISTOTLE (ВОЗРАСТ, ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК, МАССА ТЕЛА)

К настоящему времени проведено множество субанализов исследования ARISTOTLE. Один из них посвящен анализу материалов в связи с возрастом пациента. Этот субанализ исследования ARISTOTLE [7] показал, что эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с варфарином не зависит от возраста пациента. В исследовании ARISTOTLE 30% пациентов были моложе 65 лет, в возрасте от 65 до 75 лет было 39% пациентов, а старше 75 лет – 31% пациентов. Частота инсульта, смерти от всех причин и больших кровотечений, как и следовало ожидать, оказалась выше у пациентов старшей возрастной группы ($p < 0,001$). Однако апиксабан оказался более эффективным, чем варфарин в профилактике инсульта и снижения смертности у пациентов с ФП независимо от возраста и ассоциировался с меньшим количеством всех, больших и внутричерепных кровотечений вне зависимости от возраста. Результаты сохранялись и для 13% пациентов, возраст которых был выше, чем 80 лет.

В 2008 г. в Германии для оптимизации назначения лекарственных препаратов пожилым людям была предложена шкала FORTA (FIT FOR The Aged) [8], в соответствии с которой каждому препарату присваивается класс в зависимости от его эффективности и безопасности у пожилых пациентов: А (обязательно к назначению), В (полезно), С (сомнительно) и D (следует избегать). Положения шкалы OAC-FORTA неоднократно пересматривались независимой группой экспертов в области гериатрии [9]. В 2019 г. проведено очередное обновление OAC-FORTA 2016 г. с учетом новых данных [10]. Следует особо отметить, что эксперты не обнаружили ни одного РКИ по использованию за этот период времени антагонистов витамина К (ABK) аценокумарола, флуиндиона и фенпрокумона у пожилых пациентов. По результатам OAC-FORTA 2019 варфарин, дабигатран, эдоксабан и ривароксабан были маркированы как FORTA-B; аценокумаролу, флуиндиону и фенпрокумону присвоен класс FORTA-C, и только апиксабану, как и в первой версии шкалы, был присвоен класс FORTA-A.

Еще один субанализ исследования ARISTOTLE [11] показал, что эффективность и безопасность апиксабана сохраняется вне зависимости от того, какой формулой определяется клиренс креатинина (КлКр) при хронической болезни почек (ХБП). Частота больших кровотечений имела явную тенденцию к снижению вне зависимости от того, определялся ли КлКр по формуле Кокрофта-Гоулта, либо определялась ли скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI, либо по определению цистатина С. Следует подчеркнуть, что апиксабан выводится почками на 27%, применение его разрешено всем пациентам с ФП и КлКр, превышающим 30 мл/мин в стандартной дозе. Доза апиксабана у большинства пациентов должна быть 5 мг 2 раза в день. Условиями для снижения дозы до 2,5 мг 2 раза в исследовании ARISTOTLE было наличие как минимум 2 признаков: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг, креатинин ≥ 133 ммоль/л.

Проблема безопасности апиксабана изучалась в многочисленных исследованиях при его применении у пациентов с ХБП, включая 4-ю стадию. Как уже было сказано выше, апиксабан в соответствии с инструкцией к препарату больным с ФП можно принимать при КлКр не менее 30 мл/мин. К сожалению, в РКИ ПОАК у пациентов с ФП не включались больные с тяжелой ХПН и данные крайне скудны.

В одном из последних исследований РКП [12], целью которого было установить современные тенденции в назначении пероральных антикоагулянтов у пациентов с ФП и ХБП, были использованы данные базы Clinical Practice Research Datalink Gold с 2010 по 2020 г. в Великобритании. Эта база данных содержит записи о длительном состоянии здоровья более чем 15 млн человек. Для решения поставленных задач была сформирована ретроспективная когорта пациентов старше 65 лет с ФП без ХБП ($n = 41901$) и с наличием ХБП ($n = 18421$). Функция почек была рассчитана по формуле eGFR с использованием уровня креатинина, ближайшего к началу лечения пероральными антикоагулянтами. Величина eGFR менее 60 мл/мин/1,73 м² считалась наличием у пациента ХБП. Стадия 3a диагностирована при eGFR – 45–59; 3b стадия – 30–44; 4-я стадия 15–29 мл/мин/1,73 м². Результаты исследования показали, что за 10 лет (2010–2020 гг.) в Великобритании частота назначения варфарина у пациентов с ФП и ХБП снизилась на 96%, а назначение апиксабана возросло на 56,1%: с 2,7% в 2013 г. до 58,8% в 2020 г. Использование ривароксабана возросло в меньшей степени: с 3,6% в 2012 г. до 33,3% в 2015 г., а затем снизилось до 12,7% в 2020 г. В настоящее время в Великобритании апиксабан стал одним из наиболее часто назначаемых ПОАК у пациентов с ХБП. Интересно, что к 2020 г. наибольшее снижение назначения варфарина (до 2,6%) отмечено у пациентов с 3a стадией ХБП, а у пациентов с ХБП 4-й стадии – 14,7%. То есть у пациентов с ХБП 4-й стадии в 3 раза чаще назначали варфарин, чем у пациентов с 3a стадией с ХБП. В то время как апиксабан наиболее часто назначался всем больным с ХБП, у пациентов 4-й стадии его назначение было меньше, чем у варфарина. Стоит отметить, что назначение ривароксабана у пациентов с ФП, имеющих ХБП, имело отчетливую тенденцию к снижению: у пациентов со стадией 3a в 2020 г. начали лечение только 14,9%; со стадией 3b только 5,9%. Авторы делают вывод о нарастании назначения ПОАК вместо варфарина вне зависимости от наличия ХБП, хотя у пациентов с выраженной ХБП назначение варфарина преобладает. Из всех ПОАК апиксабан назначается чаще всего, что отражает мнение врачей о его наибольшей безопасности у пациентов с ФП и ХБП.

Субанализ исследования ARISTOTLE, выполненный S.H. Hohnloser et al. [13] показал, что эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с варфарином устойчиво сохраняется у пациентов разного веса. Следует заметить, что в отношении больших кровотечений отмечается заметное их снижение у пациентов со сниженным или нормальным весом по сравнению с пациентами, имеющими превышение веса. Похоже, что апиксабан по

сравнению с варфарином имеет преимущества в эффективности и безопасности у пациентов с ФП с широким спектром массы тела. Этот вывод позволяет использовать апиксабан у пациентов с ожирением.

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ИССЛЕДОВАНИЯ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: В ЧЕМ РАЗНИЦА?

Рандомизированные исследования доказали эффективность и безопасность ПОАК в сравнении с АВК и являются основой для создания клинических рекомендаций. Однако регистры и исследования РКП чрезвычайно полезны, т. к. позволяют оценить выбор лечащего врача, приверженность пациента к лечению, эффективность и безопасность препаратов в условиях реальной клинической практики у разных пациентов, а также следует отметить, что воспроизводимость результатов РКИ в наблюдательных исследованиях повышает уверенность врача в выборе ПОАК. Однако в исследованиях РКП могут быть различия в методологии, которые могут привести к разным результатам, кроме того, наблюдательные исследования обладают разной степенью внутренней валидности, поэтому в каждом случае требуется детальное изучение методов исследования. Следует с осторожностью относиться к результатам исследований, в которых алгоритм идентификации исходов не валидизирован с помощью внешних источников, а также к надежности небольших различий в полученных результатах и помнить, что использование проспективного дизайна в наблюдательных исследованиях позволяет избежать ряда систематических ошибок. Таким образом, результаты исследований РКП, отличающиеся от результатов РКИ, могут быть использованы для генерации только гипотезы, требующей своего подтверждения в РКИ, и не могут опровергнуть результатов РКИ [14].

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ АПИКСАБАНА В ИССЛЕДОВАНИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

В 2018 г. было опубликовано исследование G. Lip et al. [15] под названием ARISTOFAN, целью которого было сравнить частоту возникновения инсульта / СЭ и больших кровотечений в большой популяции пациентов с ФП, получающих различные ПОАК или варфарин в РКП. Это было ретроспективное наблюдательное когортное исследование, в котором были проанализированы объединенные данные, полученные из центров CMS Medicare и 4 крупных баз данных коммерческих заявок США: MarketScan, PharMetrics, Optum и Humana. Исследование проанализировало материал с 1 января 2012 г. по 30 сентября 2015 г. Среди исходов оценивалась эффективность, подразумевавшая время до наступления первого эпизода инсульта / СЭ, в том числе ИИ, геморрагического инсульта и СЭ. Также изучали безопасность, заключающуюся во времени до наступления первого эпизода большого кровотечения, в том числе желудочно-кишечного кровотечения, внутричерепного кровоизлияния и большого кровотечения в другие

важные органы. В исследование включили 321 182 пациента с ФП: на апиксабане было 63 484 пациента, число пациентов, получавших дабигатран, составило 27 571, ривароксабан – 103 477 человек и варфарин – 126 650. До анализа методом псевдорандомизации у пациентов, получавших варфарин, отмечался наибольший возраст, наивысший показатель CHA₂DS₂-VASc и наивысший показатель HAS-BLED; далее следовали пациенты, получающие апиксабан, ривароксабан и дабигатран. Для проведения сравнения антикоагулянтов между собой 285 292 пациента сгруппировали в когорты, исходно уравненные по степени риска: апиксабан – варфарин (n = 57 929 в каждой), дабигатран – варфарин (n = 26 838 в каждой), ривароксабан – варфарин (n = 83 007 в каждой), апиксабан – дабигатран (n = 27 096 в каждой), апиксабан – ривароксабан (n = 62 619 в каждой) и дабигатран – ривароксабан (n = 27 538 в каждой). Сравнение показало, что апиксабан по сравнению с варфарином снижал относительный риск (ОР) всех инсультов / СЭ и больших кровотечений (кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и внутричерепных). Во время как ривароксабан по сравнению с варфарином снижал ОР только всех инсультов / СЭ и внутричерепных кровотечений, но при этом повышал ОР кровотечений из ЖКТ и других больших кровотечений. В популяции пациентов из программы Medicare применение ПОАК ассоциировалось с пониженным уровнем смертности по сравнению с варфарином, а использование апиксабана характеризовалось снижением смертности по сравнению с дабигатраном и ривароксабаном. Следует подчеркнуть, что прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности ПОАК не проводилось, и факт того, что данные когорты сопоставлены индивидуально и поэтому полученные результаты не следует сравнивать с другими когортами.

В том же году в журнале JAMA публикуется исследование W.A. Ray et al. [16], в котором проанализированы данные страховых компаний США. В исследование РКП включен анализ 1 713 183 человек, у которых антикоагулянты назначены впервые. Средний возраст пациентов составил 76,4 (2,4) года. Длительность наблюдения составила 651 427 человеко-лет, наличие ФП было у 870 330 пациентов, что составило 74,9%. Во время лечения антикоагулянтами 754 389 человек не получали ингибиторы протонного насоса (ИПН), среди них стандартизованная частота госпитализаций в связи с кровотечением из верхних отделов ЖКТ составила 7 119 случаев, что соответствовало 115 на 10 000 человеко-лет (95%ДИ 112–118). При использовании ривароксабана частота госпитализаций в связи с кровотечением была наибольшей и составила 144 на 10 000 человеко-лет, она была существенно больше, чем на апиксабане (73 случая на 10 000 человеко-лет). На дабигатране частота госпитализаций в связи с кровотечением составила 120 на 10 000 человеко-лет, на варфарине 113 на 10 000 человеко-лет. Частота госпитализаций в связи с кровотечением на апиксабане была наименьшей из всех вариантов антитромботической терапии. При одновременном назначении ИПН риск кровотечений снижался на всех пероральных антикоагулянтах.

Еще одно исследование РКП [17] было задумано с целью уточнить риск ИИ / СЭ и больших кровотечений у пожилых полиморбидных пациентов с ФП, начавших лечение ПОАК. В исследовании была использована база Medicare, США, проанализирована судьба пациентов с января 2012 г. по декабрь 2017-го. В исследование ретроспективно включали пациентов с ФП, имевших не менее 6 сопутствующих заболеваний, общее число которых составило 22,1%. Число пациентов, начавших лечение апиксабаном, составило 87 436 человек, ривароксабаном – 63 050 и дабигатраном – 12 587 человек. Методом *propensity score* ПОАК сравнили между собой. При сравнении апиксабана с ривароксабаном первый ассоциировался с более низким числом ИИ / СЭ – ОР составил 0,90; 95% ДИ 0,81–1,00. При сравнении апиксабана с дабигатраном первый также ассоциировался с более низким риском ИИ / СЭ (ОР 0,71, 95% ДИ 0,57–0,89). В отношении безопасности исследование показало, что больших кровотечений у пациентов, получавших апиксабан и дабигатран, было меньше, чем у пациентов, получавших ривароксабан, соответственно: ОР 0,62; 95% ДИ 0,59–0,65 и ОР 0,78; 95% ДИ 0,71–0,87. При сравнении апиксабана и дабигатрана первый показал минимальное количество больших кровотечений, ОР составил 0,81; 95% ДИ 0,72–0,90. Авторы делают вывод о том, что полученные результаты могут быть полезны при выборе ПОАК в РКП.

КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В исследовании РКП [18] по анализу кровотечений из ЖКТ у пациентов с ФП, получающих ПОАК, были включены результаты 11 качественных исследований РКП. По сравнению с варфарином наименьшее количество кровотечений из ЖКТ отмечалось у апиксабана – ОШ 0,45 (95% ДИ 0,34–0,59) и 1,13 (95% ДИ 0,79–1,63). Риск кровотечений из ЖКТ на апиксабанах был ниже, чем у пациентов, получающих дабигатран, ОШ соответственно 0,39 (95% ДИ 0,27–0,58) и 0,95 (95% ДИ 0,65–1,18), а также ниже, чем у пациентов, получавших ривароксабан, соответственно ОШ 0,33 (95% ДИ 0,22–0,49) и 0,82 (95% ДИ 0,62–1,08). Таким образом, в этом исследовании РКП апиксабан также продемонстрировал наиболее низкий риск кровотечений из ЖКТ.

Еще одно исследование РКП – национальное когортное исследование Исландии [19] – также преследовало цель с помощью метода *propensity score* сравнить ПОАК между собой. Следует отметить, что 2157 пациентов принимали апиксабан, 494 пациента принимали дабигатран, 3217 пациентов – ривароксабан. Частота больших кровотечений из ЖКТ на апиксабанах была в 1,5 раза ниже, чем на ривароксабанах (95% ДИ 1,00–2,24). При анализе всех кровотечений из ЖКТ относительный риск также был в пользу апиксабана и составил 1,4 (1,01–1,94). Таким образом, еще одно исследование РКП показало, что апиксабан из всех ПОАК обладает наименьшей способностью вызывать кровотечения из ЖКТ.

АПИКСАБАН ПРИ КАРДИОВЕРСИИ И РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ

Эффективность и безопасность апиксабана и гепаринов / АВК у пациентов с ФП, подвергаемых КВ, были сравнены в исследовании EMANATE [20]. Конечными точками эффективности послужили ИИ / СЭ и смерть. Конечными точками безопасности были большие и клинически значимые (КЗ) кровотечения. В исследовании было 1038 активных и 300 спонтанных КВ. В группе апиксабана по сравнению с больными, получавшими гепарин / АВК, не было инсультов: 0 / 753 против 6 / 747, $p = 0,015$. В обеих группах не было ТЭ; смертей соответственно было 2 и 1, $p > 0,999$. Больших кровотечений было 3 / 735 в группе апиксабана против 6 / 721 в группе гепарин / АВК (ОР 0,49; 95% ДИ 0,10–2,07; $p = 0,338$) и 11 против 13 КЗ кровотечений (ОР 0,83; 95% ДИ 0,34–1,89; $p = 0,685$). При нейровизуализации было обнаружено соответственно 60 и 61 тромботическое осложнение, ни одно из которых не сопровождалось симптомами инсульта. Частота инсульта / ТЭ, смерти и кровотечений была низкой для пациентов, получивших апиксабан и гепарин / АВК.

Сравнение продолжения лечения апиксабаном 5 мг 2 раза в день с варфарином (МНО = 2–3) у пациентов с ФП, подвергаемых абляции, было проверено в открытом многоцентровом исследовании ANAFA-AFNET 5 [21]. Первичной конечной точкой (ПКТ) была сумма смерти, ИИ и большого и КЗ кровотечения по классификации BARC (Bleeding Academic Research Consortium). Всего было рандомизировано 674 пациента с ФП, 633 пациента получили антикоагулянт. Магнитно-резонансное исследование головного мозга (МРТ ГМ) было проведено 335 больным. ПКТ наблюдалась у 22 пациентов в группе апиксабана ($n = 318$) и 23 из группы АВК ($n = 315$), $p = 0,0002$ для «не хуже». Разницы в исследовании МРТ ГМ не было. Продолжение лечения апиксабаном во время РЧА оказалось эффективным и безопасным в отношении кровотечения инсульта и когнитивной функции. Таким образом, и КВ, и абляция у пациентов с ФП, вне зависимости от риска инсульта / ТЭ, нуждаются в антикоагулянтной поддержке, эффективность ПОАК при КВ и абляции не отличается от АВК. Следует помнить, что проверить, принимает или нет больной ПОАК, нельзя, поэтому пациент должен быть мотивирован к приему и не иметь пропусков в приеме антикоагулянтов. До КВ и абляции длительность приема ПОАК должна составлять не менее 3 нед. Если при чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхо-КГ) обнаружен тромб в ушке левого предсердия, то через 3–4 нед. терапии ПОАК целесообразно повторить ЧПЭхо-КГ, и, если тромб растворился, можно делать КВ, но в этом случае больной должен принимать ПОАК пожизненно. Терапия «моста» при абляции не нужна, при необходимости достаточно отменить прием 1–2 доз ПОАК. Даже у мужчин, имеющих $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{Vasc} = 0$, а у женщин = 1, антикоагулянты после КВ должны быть назначены в течение 1 мес., а у всех пациентов, перенесших процедуру абляции, – в течение

2 мес. После КВ и 1 мес. обязательного лечения антикоагулянтами и 2 мес. лечения после процедуры абляции необходимость продолжения лечения ПОАК / АВК зависит только от имеющегося риска ИИ / СЭ.

ПОАК У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПОДВЕРГАЕМЫХ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ

Эффективность и безопасность апиксабана у пациентов с ФП, подвергаемых стентированию коронарных артерий, изучена в исследовании AUGUSTUS [22]. Четыре ПОАК были изучены в подобной ситуации. Первым было исследование с ривароксабаном под названием PIONEER AF-PCI [23], которое было опубликовано в 2016 г. Основным достижением этого исследования явилась возможность применения ПОАК при ФП и чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) и демонстрация отчетливого снижения кровотечений при уменьшении интенсивности антитромботической терапии. Вторым в августе 2017 г. было обнародовано исследование с дабигатраном RE-DUAL PCI [24], в которое так же как в PIONEER AF-PCI включали только пациентов с ЧКВ и не включали пациентов с недавно перенесенными ИИ транзиторной ишемической атакой (ТИА), анемией. После этого исследования оставалось неясным, с чем связано снижение кровотечений с применением дабигатрана или отказом от аспирина? Кроме того, у пациентов, принимавших дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в день в группе не принимавших аспирин, отмечалась отчетливая тенденция к увеличению частоты смерти, ИМ, ИИ и тромбоза стента. Следует отметить, что ни в одном исследовании с применением ПОАК не хватило мощности для оценки эффективности.

Исследование AUGUSTUS было самым крупным и включило 4614 пациентов с ФП. Критериями включения в исследование являлось наличие у больного ФП и потребности в приеме антикоагулянтов, а также наличие у больного ОКС или необходимости в проведении ЧКВ и возможности принимать ингибиторы P2Y₁₂ не менее 6 мес. В большинстве случаев (92,6%) этим ингибитором был клопидогрел. В отличие от исследования PIONEER AF-PCI в AUGUSTUS разрешалось включать пациентов с ИИ / ТИА в анамнезе. Несомненным достоинством исследования был его дизайн, позволивший учесть все накопившиеся вопросы после аналогичных исследований с ривароксабаном и дабигатраном. Дизайн исследования заключался в том, что назначение антикоагулянта (апиксабана или варфарина) было открытым, а назначение аспирина было заслеплено, то есть половина пациентов получала плацебо аспирина. Следует заметить, что от момента проведения ЧКВ или развития ОКС у больного до рандомизации прошло в среднем 6,6 дня, в течение этого периода все пациенты принимали аспирин. Первичной конечной точкой были большие и клинически значимые кровотечения по классификации ISTH. Вторичной конечной точкой послужили частота смерти и ишемических событий, включая

смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт, тромбоз стента и потребность в срочной госпитализации.

Результаты исследования убедительно показали, что безопасность апиксабана в сравнении с варфарином в дозе для профилактики ИИ / ТЭ у пациентов с ФП (5 мг 2 раза в день) лучше варфарина как в составе двойной, так и тройной антитромботической терапии. Субанализ исследования AUGUSTUS [25] продемонстрировал, что больших и клинически значимых кровотечений было достоверно меньше у всех пациентов, получавших апиксабан, вне зависимости от причины включения в исследование: у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), лечившихся медикаментозно (n = 1097), снижение ОР по сравнению с группой варфарина составило 56%; у пациентов с ОКС с проведением ЧКВ (n = 1714) снижение ОР составило 32% и у пациентов с ФП, которым проводилось плановое ЧКВ (n = 1784), снижение ОР составило 18%.

Назначение аспирина достоверно повышало частоту кровотечений по сравнению с плацебо, соответственно 16,1 и 9,0%. Тот же субанализ [25] продемонстрировал, что больших и клинически значимых кровотечений было достоверно больше у всех пациентов, получавших аспирин, вне зависимости от причины включения в исследование: у пациентов с ОКС, лечившихся медикаментозно, повышение ОР составило 49%, у пациентов с ОКС с проведением ЧКВ повышение ОР составило 100% и у пациентов с ФП, которым проводилось плановое ЧКВ, повышение ОР составило 91%. Таким образом, исследование AUGUSTUS и его субанализ еще раз продемонстрировали безопасность апиксабана у пациентов с ОКС и ХКС, подвергаемых ЧКВ.

Хотя мощность исследования AUGUSTUS не была рассчитана на оценку ишемических исходов, риск последних в группе «Без аспирина» имел тренд к увеличению, соответственно: частота ИМ 3,6 и 2,9%, ОР 0,81, 95% ДИ 0,59–1,12; тромбоз стента 0,9 и 0,5%, ОР 0,52, 95% ДИ 0,25–1,08; потребность в срочной реваскуляризации 2,0 и 1,6%, ОР 0,79, 95% ДИ 0,51–1,21. Определению оптимальной длительности лечения аспирином способствовал еще один субанализ исследования AUGUSTUS, представленный J. Alexander на заседании ACC в 2020 г. [26]. Анализ накопительной частоты больших кровотечений в первые 30 дней показал ее отчетливую связь с приемом аспирина. С другой стороны, накопительная частота ишемических событий, объединивших ССС, инсульт, ИМ и ТС в группе аспирина в течение первых 30 дней, была ощутимо меньше. Иными словами, аспирин в первые 30 дней защищал больного от ишемических событий, одновременно повышая риск крупных кровотечений. Анализ кровотечений и ишемических событий в последующие 5 мес. показал, что большие кровотечения в группе аспирина в период с 30-го дня до 6 мес. продолжают накапливаться, а частота ишемических событий не нарастает. Следует подчеркнуть, что в исследовании AUGUSTUS подавляющее число пациентов принимало аспирин в течение недели, это обстоятельство способствовало минимально рекомендованному недельному сроку тройной терапии (ПОАК + аспирин + клопидогрел)

в рекомендациях ЕОК 2024 г. [1] по ФП и увеличению ее до 1 мес. у пациентов высокого тромботического риска. Данному обстоятельству способствовал еще один субанализ исследования AUGUSTUS [27], который, проанализировав пациентов с ФП, подвергавшихся ЧКВ, обнаружил, что тромбозы стентов и связанные с ними клинические события происходят в течение первого месяца после ЧКВ. В современных рекомендациях [1] сказано, что апиксабан является единственным антикоагулянтом, у которого нет необходимости снижать дозу у пациентов с ФП и высоким риском кровотечения при необходимости сочетать ПОАК с антиагрегантами. Следует подчеркнуть, что подобные указания есть для ривароксабана и дабигатрана.

Целью данной статьи не является анализ применения апиксабана у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) и тромбозом глубоких вен (ТГВ), но следует подчеркнуть, что препарат с успехом применяется при лечении данной патологии. Из-за своей большей безопасности апиксабан рекомендован больным со злокачественными образованиями в случае возникновения у них ТГВ / ТЭЛА [28–30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, апиксабан всесторонне изучен у пациентов с ФП, обладает достаточной эффективностью и безопасностью в отношении развития геморрагических осложнений.

В соответствии с клиническими рекомендациями ЕОК 2024 г., врачи при назначении ПОАК не должны исключать пациентов с ФП, имеющих наиболее высокий риск кровотечения, т. к. эти больные часто имеют высокий риск инсульта. Все ПОАК в рекомендациях ЕОК 2024 по ФП поставлены в одинаковые позиции, но задача врача выбрать среди них самый безопасный, что несомненно будет способствовать повышению приверженности к лечению и позволит достигнуть наибольших успехов в профилактике ИИ / ТЭ. Есть все основания полагать (по данным РКИ и исследований РКТ), что апиксабан является эффективным и наиболее безопасным из трех имеющихся в нашей стране ПОАК.

Поступила / Received 21.03.2025
Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2025
Принята в печать / Accepted 10.04.2025



Список литературы / Reference

1. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314–3414. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–1151. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0905561>.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–891. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1009638>.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–992. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1107039>.
5. Giugliano RP, Ruff CH, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093–2104. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1310907>.
6. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-Ch, Hart R, Golitsyn S et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806–817. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007432>.
7. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1864–1872. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu046>.
8. Wehling M. Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for the aged (FORTA). *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133(44):2289–2291. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1091275>.
9. Pazan F, Weiss C, Wehling M. The FORTA (Fit FOR The Aged) list 2018: third version of a validated clinical tool for improved drug treatment in older people. *Drugs Aging*. 2019;36(5):481–484. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00669-6>.
10. Pazan F, Collins R, Gil VM, Hanon O, Hardt R, Hoffmeister M et al. A Structured Literature Review and International Consensus Validation of FORTA Labels of Oral Anticoagulants for Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older Patients (OAC-FORTA 2019). *Drugs Aging*. 2020;37(7):539–548. <https://doi.org/10.1007/s40266-020-00771-0>.
11. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas A, Alexander JH, 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs274>.
12. Liaw J, Liaw D, Dave Ch. Initiation patterns of anticoagulants for atrial fibrillation among older UK adults with and without chronic kidney disease, 2010–2020. *Open Heart*. 2024;11(1):e002515. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2023-002515>.
13. Hohnloser SH, Fudim M, Alexander JH, Wojdyla DM, Ezekowitz JA, Hanna M et al. Efficacy and Safety of Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Extremes in Body Weight. *Circulation*. 2019;139(20):2292–2300. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.037955>.
14. Арутюнов ГП, Архипов МВ, Бакалов СА, Бокарев ИН, Вышлов ЕВ, Гиляревский СР и др. Место и значение наблюдательных исследований НОАК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с позиции медицины, основанной на доказательствах. *Атеротромбоз*. 2016;(2):61–64. Режим доступа: <https://www.aterotromboz.ru/jour/article/view/94>.
15. Arutyunov GP, Arkhipov MV, Bakalov SA, Bokarev IN, Vyshlov EV, Gilyarevskiy SR et al. The role and value of observational DOAC studies in patients with non-valvular atrial fibrillation through the lens of evidence-based medicine. *Atherothrombosis*. 2016;(2):61–64. (In Russ.) Available at: <https://www.aterotromboz.ru/jour/article/view/94>.
16. Lip GH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Gupta K et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke*. 2018;49(12):2933–2944. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.118.020232>.
17. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, Stein CM. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA*. 2018;320(21):2221–2230. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.17242>.
18. Dhamane AD, Ferri M, Keshishian AI, Russ C, Atreja N, Gutierrez C et al. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants Among Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation and Multimorbidity. *Adv Ther*. 2023;40(3):887–902. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02387-9>.
19. Anghel L, Sascău R, Trifan A, Zota IM, Stătescu C. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and the Gastrointestinal Bleeding Risk in Real-World Studies. *J Clin Med*. 2020;9(5):1398. <https://doi.org/10.3390/jcm9051398>.
20. Ingason AB, Hreinsson JP, Ágústsson AS, Lund S, Rumba E, A Pálsson DA et al. Rivaroxaban Is Associated With Higher Rates of Gastrointestinal Bleeding Than Other Direct Oral Anticoagulants A Nationwide Propensity Score-Weighted Study. *Ann Int Med*. 2021;174(11):1493–1502. <https://doi.org/10.7326/M21-1474>.
21. Ezekowitz MD, Pollack CV, Halperin JL, England RD, VanPelt Nguyen S, Spahr J et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2959–2971. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy148/>.
22. Kirchhof P, Haessler KG, Blank B, De Bono J, Callans D, Elvan A et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2942–2955. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy176>.
23. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R et al. 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/NEJMoa1817083>.
24. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt F, Wildgoose P et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J*. 2015;169 (4):472–8.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.12.006>.

24. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513–1524. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1708454>.
25. Windecker S, Lopes RD, Massaro T, Jones-Burton C, Granger CB, 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: Insights From the AUGUSTUS Trial. *Circulation*. 2019;140(23):1921–1932. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043308>.
26. Alexander J, 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>.
27. 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.119.043308>.
28. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Buckner T, Diep R et al. NCCN Guidelines. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 1. 2024;22(7). <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0046>.
29. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5(4):927–974. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003442>.
30. Сомонова ОВ, Антух ЭА, Варданыан АВ, Громова ЕГ, Долгушин БИ, Елизарова АЛ. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических пациентов. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(#3s2):170–183. Режим доступа: <https://rosoncoveb.ru/standarts/RUSSCO/2023/>.
Somonova OV, Antukh EHA, Vardanyan AV, Gromova EG, Dolgushin BI, Elizarova AL. Clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of TE in patients with cancer. RUSSCO practice guidelines, part 2. *Malignant Tumours*. 2023;13(#3s2):170–183. (In Russ.) Available at: <https://rosoncoveb.ru/standarts/RUSSCO/2023/>.

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