

И.С. ЯВЕЛОВ, д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

# БАЛАНС ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ВОЗМОЖНОСТИ АПИКСАБАНА

## ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

Тромбоэмболические нарушения представляют серьезную проблему здравоохранения. Одно из наиболее значимых заболеваний, ассоциированных с тромбозом и имеющих серьезные клинические последствия, является инсульт. Фибрилляция предсердий увеличивает частоту возникновения инсульта, что определяет актуальность антикоагуляции при этом заболевании. В последнее время для профилактики тромбозов все большее распространение приобретают новые пероральные антикоагулянты. В связи с этим предлагаем обсудить некоторые вопросы применения антикоагулянтов для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий.

– Какова вероятность инсульта у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий?

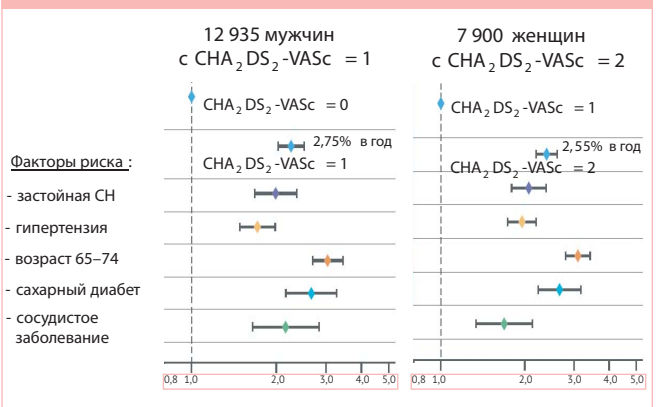
– Опасность инсульта у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) неодинакова и зависит от наличия сердечно-сосудистых факторов риска. Для ее оценки рекомендуется шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [1–3]. Отсутствие клинических факторов риска, входящих в состав этой шкалы, указывает на достаточно низкую вероятность инсульта. При этом женский пол не свидетельствует о повышенном риске инсульта, если у больной нет других предрасполагающих факторов, входящих в состав шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

– Кому показана профилактика инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий?

– Профилактику инсульта необходимо проводить больным, у которых сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составляет как минимум 2 [1–3]. При наличии 1 балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (за исключением больных женского пола, не имеющих дополнительных факторов риска) целесообразность профилактики не столь очевидна, однако рассмотреть ее возможность настоятельно рекомендуется. Недавно получено свидетельство в пользу такой точки зрения. При анализе базы данных национальной страховой компании Тайваня, включавшей сведения о 186 570 больных, не принимавших антиагрегантов и антикоагулянтов, были отобраны 12 935 мужчин с 1 баллом по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и 7 900 женщин с 2 баллами по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, из которых 1 балл соответствовал женскому полу [4]. Наличие одного дополни-

тельного фактора риска, «висящего» 1 балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, свидетельствовало о примерно двукратном увеличении риска ишемического инсульта, частота которого превышала 2,5% в год как у мужчин, так и у женщин. Это было справедливо и для каждого отдельно взятого фактора риска (застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст от 65 до 74 лет, сахарный диабет, сосудистое заболевание), среди которых наиболее значимым оказался возраст (рис. 1).

**Рисунок 1. Риск ишемического инсульта при неклапанной ФП при различных компонентах шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Анализ базы данных национальной страховой компании Тайваня (n = 186 570 без антиагрегантов и антикоагулянтов) [4]**



**Таблица 1. Результаты исследования AVERROES [8]**

Событий в год	Ацетилсалициловая кислота	Апиксабан	ОР	p
Инсульт или артериальная тромбоэмболия не в сосуды центральной нервной системы	3,7%	1,6%	- 55%	<0,001
Инсульт	3,4%	1,6%	- 54%	<0,001
- геморрагический	0,3%	0,2%	- 33%	0,45
- ишемический	3,0%	1,1%	- 63%	<0,001
- инвалидизирующий или смертельный	2,3%	1,0%	- 57%	<0,001
Артериальная тромбоэмболия не в сосуды центральной нервной системы	0,4%	0,1%	- 85%	0,01
Инфаркт миокарда	0,9%	0,8%	- 14%	0,59
Сердечно-сосудистая смертность	3,1%	2,7%	- 13%	0,37
Общая смертность	4,4%	3,5%	- 21%	0,07
Госпитализация из-за сердечно-сосудистого заболевания	15,9%	12,6%	- 21%	<0,001

Примечание. Здесь и далее ОР – относительный риск.

– Можно ли в профилактике инсульта при клапанной фибрилляции предсердий обойтись без антикоагулянтов?

– Длительное (неопределенно долгое) применение пероральных антикоагулянтов – наиболее действенный способ медикаментозного предупреждения инсульта и кардиоэмболических осложнений не в сосуды центральной нервной системы при клапанной ФП [1–3, 5]. Так, при сопоставимой безопасности (частоте больших кровотечений) антагонисты витамина К по эффективности намного превосходят антиагреганты (как монотерапию ацетилсалициловой кислотой, так и ее сочетание с клопидогрелом) [6–9]. Аналогичный результат получен и в крупном двойном слепом исследовании AVERROES при сопоставлении нового перорального антикоагулянта апиксабан и монотерапии ацетилсалициловой кислотой (табл. 1) [8]. Таким образом, очевидно, что роль антиагрегантов в профилактике инсульта при клапанной ФП очень скромная и ограничивается больными, у которых по разным обстоятельствам нельзя использовать ни один из пероральных антикоагулянтов.

– Какова вероятность серьезных кровотечений у больных с клапанной фибрилляцией предсердий?

– Опасность больших кровотечений у больных с клапанной ФП неодинакова. Для оценки степени риска рекомендуют использовать шкалу HAS-BLED [1, 2]. В крупном контролируемом исследовании RE-LY независимыми предикторами внутричерепных кровотечений оказались возраст, наличие инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе, сопутствующее использование ацетилсалициловой кислоты, а также применение варфарина, а не нового перорального антикоагулянта [10].

Проблема, с одной стороны, заключается в том, что многие факторы риска кровотечений (например, возраст, нарушенная функция почек) не поддаются коррекции, с другой – у многих больных опасность инсульта и серьезного кровотечения оказывается одинаково высокой, поскольку предрасполагающие к ним обстоятельства во

многом совпадают. Все это делает актуальным поиск способов профилактики инсульта, которые при как минимум равной с антагонистами витамина К эффективности обладали бы преимуществом в безопасности.

– Что опаснее – кардиоэмболические осложнения или кровотечения?

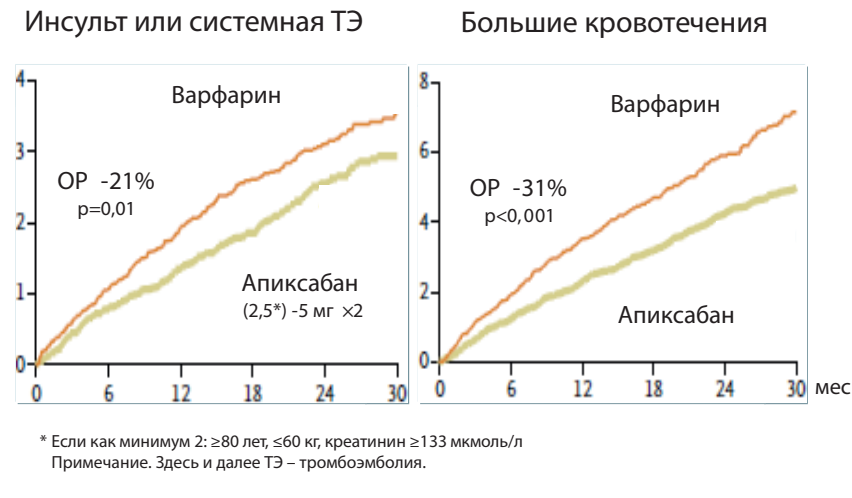
– С одной стороны, кардиоэмболический инсульт часто характеризуется большим объемом поражения и имеет неблагоприятный прогноз. С другой – последствия больших кровотечений включают не только само осложнение, но во многих случаях за ними следует либо отказ от дальнейшего использования антитромботических препаратов, либо переход с антикоагулянтов на антиагреганты, которые традиционно вызывают у врачей меньше опасений. В итоге растет опасность тромбоэмболических осложнений.

На основании анализа баз данных исследований ACTIVE и RE-LY был оценен риск смерти после различных осложнений у больных с клапанной ФП (табл. 2) [11]. Оказалось, что вероятность умереть после ишемического инсульта и инфаркта почти одинакова, а при артериальной тромбоэмболии не в сосуды центральной системы –

**Таблица 2. Риск смерти после различных осложнений у больных с клапанной ФП при учете других предрасполагающих факторов: совокупный анализ баз данных исследований ACTIVE и RE-LY [11]**

Событие	ОР
Ишемический инсульт	6,46
Системная тромбоэмболия	5,84
Геморрагический инсульт	21,29
Субдуральное кровотечение	5,08
Внечерепное кровотечение	4,60
Инфаркт миокарда	6,19

Рисунок 2. Основные результаты исследования ARISTOTLE [16]



Антагонисты витамина К начинают действовать медленно (полный анти-тромботический эффект проявляется как минимум через 5 сут. от начала подбора дозы), и в первые несколько дней есть риск гиперкоагуляции. Реальный срок подбора дозы препаратов этой группы составляет от 1 до 3 мес., в течение которых может быть повышенным риск серьезных кровотечений и тромботических осложнений [12–14]. Кроме того, есть сомнения в сопоставимости препаратов варфарина разных производителей, и, по некоторым данным, при смене производителя варфарина может потребоваться коррекция дозы [15]. Новые пероральные антикоагулянты не только упрощают лечение, но и имеют различные клинические преимущества перед

антагонистами витамина К [16–18].

выше, чем при субдуральном и внемозжечковом кровоизлиянии. С наиболее высоким риском смерти было сопряжено возникновение геморрагического инсульта. Поэтому, хотя геморрагический инсульт возникает достаточно редко, уменьшение частоты его встречаемости способно оказать положительное влияние на итоговый результат лечения.

– Почему, несмотря на широкую доступность антагонистов витамина К, появились другие пероральные антикоагулянты?

– У антагонистов витамина К есть множество ограничений, из-за которых они неудобны с практической точки зрения. Так, препараты этой группы характеризуются малой предсказуемостью и изменчивостью эффекта из-за многочисленных лекарственных и пищевых взаимодействий, влияния интеркуррентных заболеваний и других обстоятельств, что делает необходимым индивидуальный подбор дозы под контролем МНО и ее периодическую коррекцию при изменении какого-либо из указанных факторов. Антагонисты витамина К имеют достаточно узкое терапевтическое окно, и их эффект критически зависит от успешности сохранения целевого МНО (время его пребывания в границах целевого диапазона).

– Какой смысл вместо антагонистов витамина К при неклапанной фибрилляции предсердий использовать апиксабан?

– Прямое сравнение варфарина и апиксабана у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий проведено в крупном двойном слепом исследовании ARISTOTLE [16]. В целом по сравнению с варфарином апиксабан обладал преимуществом как по эффективности (обеспечивал более низкую совокупную частоту инсульта и артериальных – системных – тромбоемболий не в сосуды центральной нервной системы), так и по безопасности (при его использовании заметно реже возникали большие кровотечения) (рис. 2). В результате отмечено достоверное снижение общей смертности.

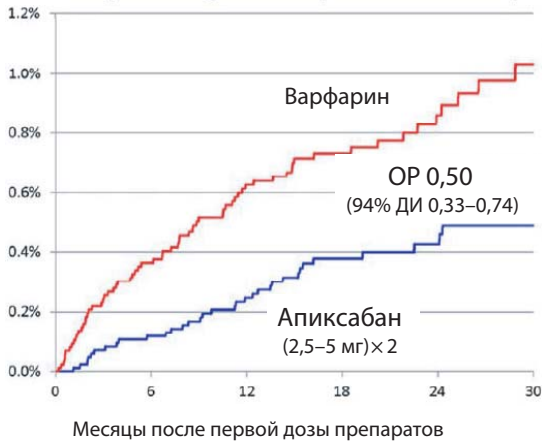
При использовании апиксабана реже возникал геморрагический инсульт; по влиянию на частоту ишемического инсульта и артериальных тромбоемболий не в сосуды центральной нервной системы апиксабан был сопоставим с варфарином (табл. 3). При анализе структуры боль-

Таблица 3. Основные результаты исследования ARISTOTLE [16]

Событий в год	Варфарин	Апиксабан	ОР	p
Инсульт или артериальная тромбоемболия не в сосуды центральной нервной системы	1,60%	1,27%	-21%	0,01
Инсульт	1,51%	1,19%	-21%	0,01
- геморрагический	0,47%	0,24%	-49%	<0,001
- ишемический или неуточненный	1,05%	0,97%	-8%	0,42
Артериальная тромбоемболия не в сосуды центральной нервной системы	0,10%	0,09%	-13%	0,70
Инфаркт миокарда	0,61%	0,53%	-12%	0,37
Сердечно-сосудистая смертность	2,02%	1,80%	-11%	>0,05
Общая смертность	3,94%	3,52%	-11%	0,047

Рисунок 3. Большие кровотечения и смертность в исследовании ARISTOTLE [19]

Большое кровотечение по ISTH  
со смертью в ближайшие 30 сут.



Независимые предикторы больших кровотечений	
	ОР
Гематокрит < 45%	1,38 на каждые 5 единиц снижения
Возраст	1,36 на каждый год
Клиренс креатинина < 85	1,11 на каждые 10 единиц снижения
Кровотечение в анамнезе	1,38
Ацетилсалициловая кислота/НПВС	1,31
Диабет	1,24
Инсульт/ТИА в анамнезе	1,23
Апиксабан vs варфарина	0,69
Женский пол	0,74
Заболевание печени	0,44

Рисунок 4. Основные результаты исследования ARISTOTLE: анализ подгрупп [16]

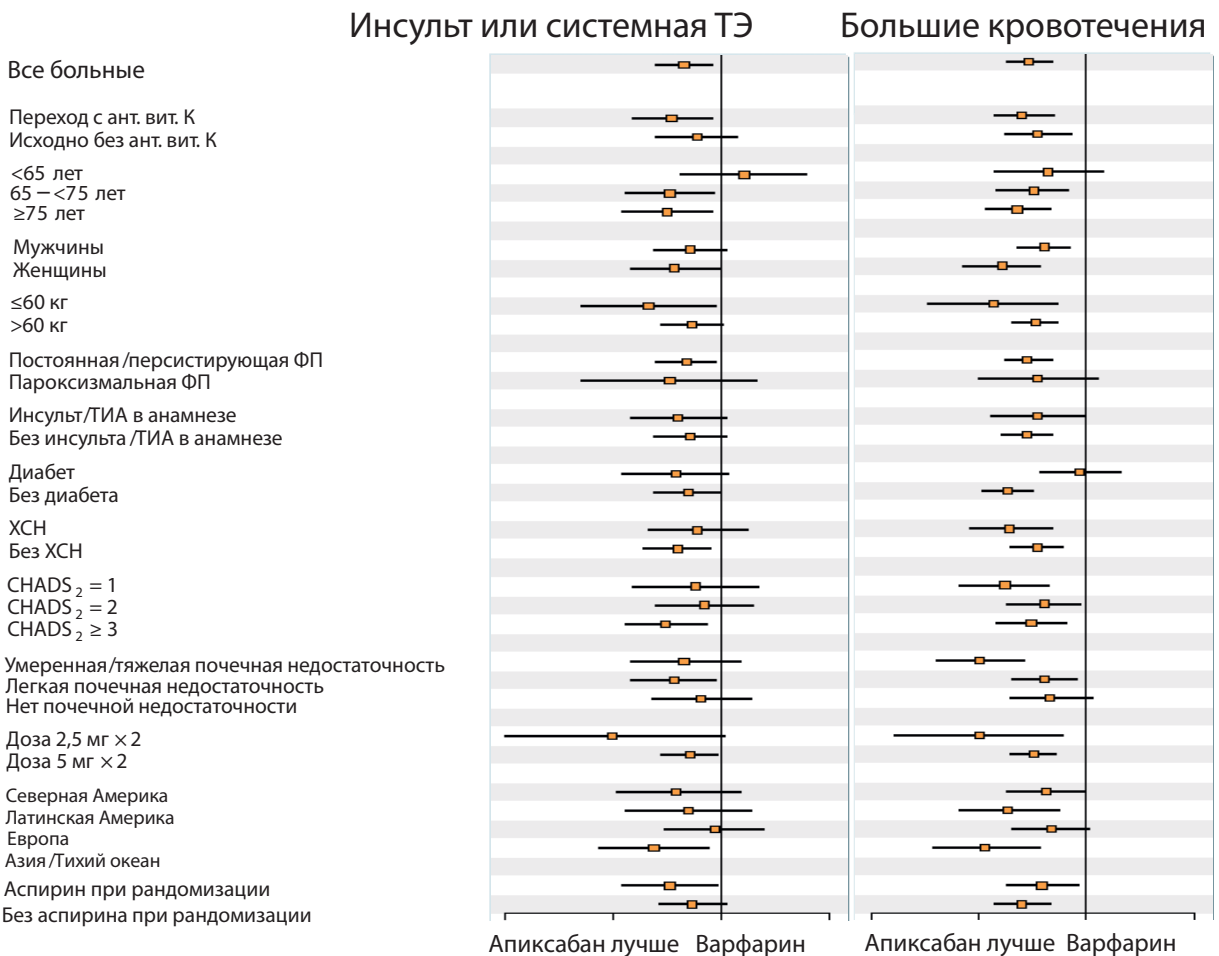


Рисунок 5. Основные результаты исследования ARISTOTLE: зависимость от исходного риска инсульта и кровотечений [20]

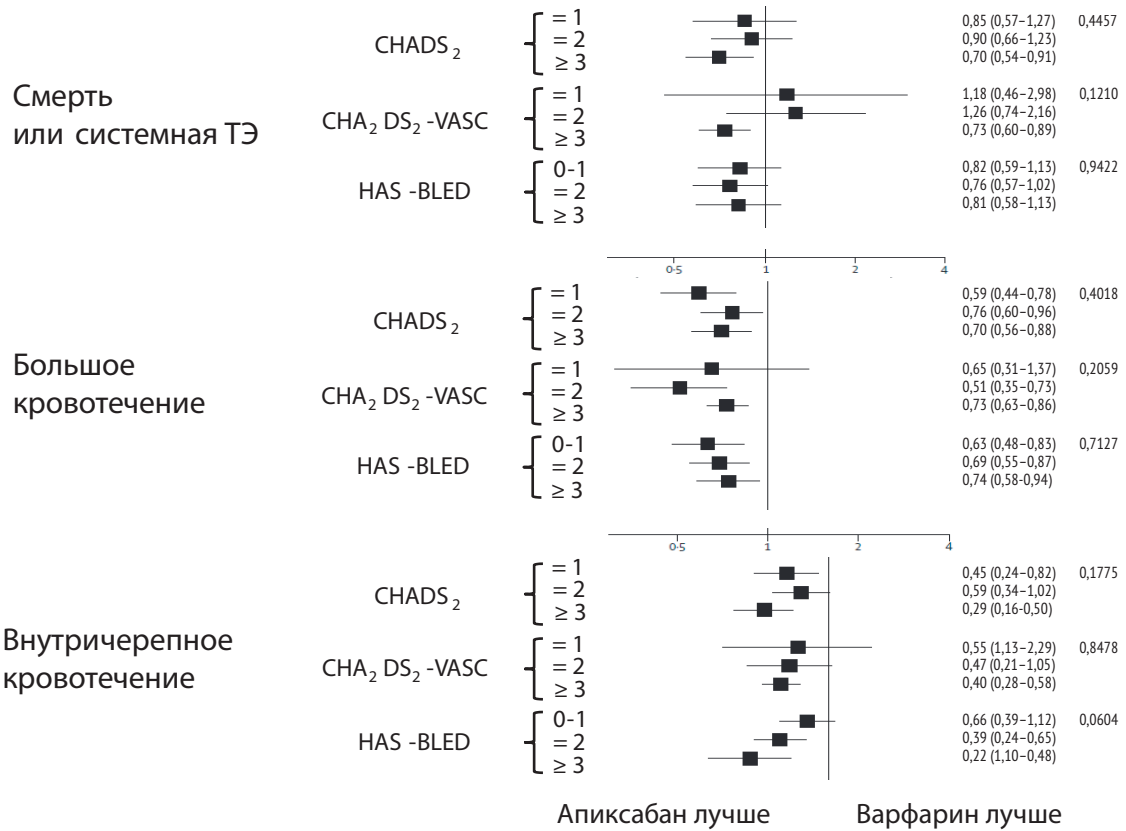


Рисунок 6. Основные результаты исследования ARISTOTLE: зависимость от функции почек [21]

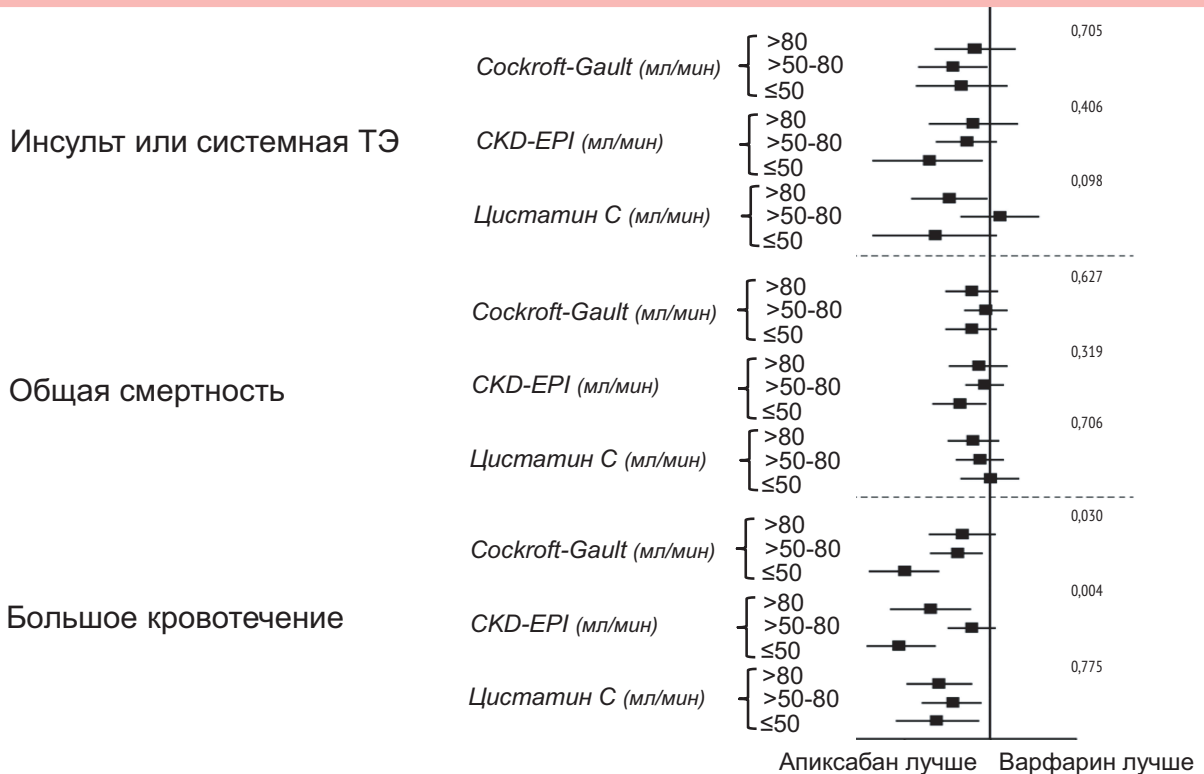


Таблица 4. Структура клинически значимых кровотечений в исследовании ARISTOTLE [19]

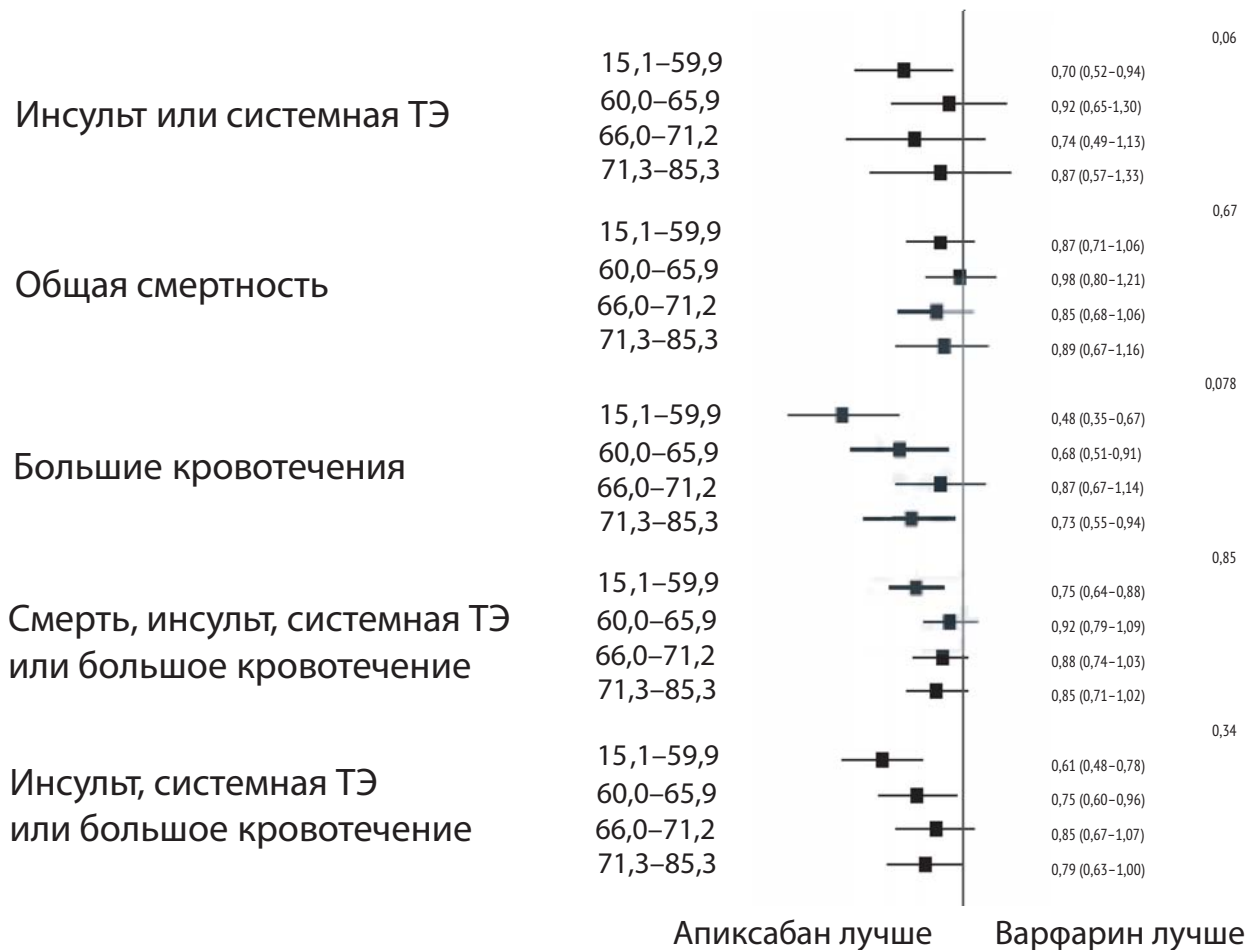
Событий в год	Варфарин	Апиксабан	ОР	р
Большие кровотечения (критерии ISTH)	3,09%	2,13%	-31%	<0,001
- внутрисерепные	0,80%	0,33%	-58%	<0,001
- невнутрисерепные	2,27%	1,79%	-21%	0,004
желудочно-кишечные	0,86%	0,76%	-11%	0,37
верхние отделы	0,56%	0,43%	-24%	0,09
нижние отделы	0,24%	0,25%	+6%	0,80
гематомы	0,35%	0,16%	-54%	0,0015
других локализаций	Достоверно не различались			
Большие или клинически значимые небольшие кровотечения	6,01%	4,07%	-32%	<0,001

Таблица 5. Большие внечерепные кровотечения в исследовании ARISTOTLE [19]

Событий на 100 человеко-лет	Варфарин	Апиксабан	ОР	р
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	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 антитромботического лечения	1,47	1,14	-22%	0,012

Рисунок 7. Основные результаты исследования ARISTOTLE: зависимость от времени нахождения МНО в границах целевого диапазона в группе варфарина [22]

Расчетное время нахождения МНО в целевом диапазоне с учетом индивидуальных характеристик больных



ших кровотечений очевидно, что на апиксабане реже возникало большинство вариантов клинически значимых кровотечений, включая предшествующие смерти в ближайший месяц (табл. 4, 5 и рис. 3).

Общий результат исследования был справедлив у разных категорий больных, вне зависимости от суммы баллов по шкалам CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED (включая высокий риск кровотечений), у больных с нарушенной функцией почек (включая выраженную почечную недостаточность при условии, что клиренс креатинина ниже 25 мл/мин являлся критерием невключения в исследование),

в пожилом и старческом возрасте (старше и 75 лет), а также при любом времени нахождения МНО в границах целевого диапазона в группе варфарина (включая высокое, свидетельствующее о хорошем качестве лечения варфарином) (рис. 4–7). Соответственно, клиническое преимущество апиксабана перед варфарином по совокупному показателю эффективности и безопасности распространялось и на наиболее уязвимые контингенты больных, имеющих наиболее высокий риск кардиоэмболических осложнений и/или повышенную вероятность возникновения серьезных кровотечений.



## ЛИТЕРАТУРА

- Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2010, 31: 2369-2429.
- 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*, 2012, 14: 1385-1413.
- 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2014, 130: 2071-2104.
- Chao TF, Liu CJ, Wang KL et al. Should Atrial Fibrillation Patients With 1 Additional Risk Factor of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score (Beyond Sex) Receive Oral Anticoagulation? *JACC*, 2015, 65: 635-642.
- You JJ, Singer DE, Howard PA et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141: 531S–575S.
- Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic Therapy To Prevent Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Ann Intern Med*, 1999; 131: 492-501.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2007, 146: 857-867.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. For the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011, 364: 806-817.
- The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006, 367: 1903-1912.
- Hart RG, Diener H-C, Yang S et al. Intracranial Hemorrhage in Atrial Fibrillation Patients During Anticoagulation With Warfarin or Dabigatran. The RE-LY Trial. *Stroke* 2012, 43: 1511-1517.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Hart RG et al. Balancing the benefits and risks of 2 doses of dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *JACC*, 2013, 62: 900-988.
- ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006, 367: 1903-1912.
- Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ* 2013, 185: 121-127.
- Azoulay L, Dell'Aniello S, Simon TA et al. Initiation of warfarin in patients with atrial fibrillation: early effects on ischaemic strokes. *Eur Heart J* 2014, 35: 1881-1887.
- Ghate SR, Biskupiak JE, Ye X et al. Hemorrhagic and Thrombotic Events Associated with Generic Substitution of Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation: A Retrospective Analysis. *Ann Pharmacother* 2011, 45: 701-712.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. For the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 981-992.
- Connolly SJ, Connolly SJ, Ezekowitz MD et al. For the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1351.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. For the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011, 365: 883-891.
- Hylek EM, Held C, Alexander JH. et al. Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Receiving Apixaban or Warfarin in the ARISTOTLE Trial: Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *JACC* 2014, 63: 2141-2147.
- Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2012, 380: 1749-1758.
- Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012, 33: 2821-2830.
- Wallentin L, Lopes RD, Hanna M et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in different levels of predicted INR control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*, 2013, 127: 2166-2176.