

Подходы к выбору антикоагулянтной терапии в лечении больного с сочетанием фибрилляции предсердий, ишемической болезни сердца и периферического атеросклероза: возможности апиксабана

Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*}, Алексей Иванович Кочетков¹, Ирина Юрьевна Орлова³, Елена Анатольевна Смолярчук², Юлия Сергеевна Павлова²

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Россия, 127423, Москва, ул. Делегатская, 20/1

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

³ Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина Россия, 111399, Москва, Федеративный проспект, 17

В статье рассмотрены вопросы выбора антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) и некоторыми сопутствующими заболеваниями – ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе, с острым коронарным синдромом (ОКС) в анамнезе, заболеванием периферических артерий (ЗПА). Общая смертность и частота инфаркта миокарда у больных ИБС и ФП выше, чем у пациентов с ФП без ИБС. Больные с ФП и ЗПА по сравнению с пациентами с ФП без ЗПА имеют более высокие риски инсульта и системных эмболий. Пациентам с сочетанием ФП и ИБС, перенесшим чрезкожные коронарные вмешательства (при ОКС или планово), потенциально необходимо назначение тройной антитромботической терапии. Возможность ее назначения и продолжительность, выбор конкретных препаратов и их дозы должны определяться тщательно и строго индивидуально, исходя из соотношения рисков ишемических событий, связанных со стентированием, риска развития ишемического инсульта и кровотечений. Для минимизации риска кровотечений рекомендуется использование новых оральных антикоагулянтов (НОАК) вместо антагонистов витамина К (например, варфарина), сниженные дозировки НОАК, изученные в регистрационных исследованиях и доказавшие свою эффективность в профилактике инсульта/системных эмболий, использование клопидогрела как препарата выбора из группы ингибиторов P2Y₁₂, использование низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК), рутинное назначение препаратов из группы ингибиторов протонной помпы. В статье также приведены данные субанализов рандомизированного клинического исследования ARISTOTEL, свидетельствующие о высоком профиле эффективности и безопасности апиксабана у больных с ФП в зависимости от наличия ИБС, ЗПА, сопутствующего приема АСК. Преимущества апиксабана над варфарином в отношении снижения риска инсульта/системной эмболии, общей смертности и риска кровотечений в подгруппе больных с ИБС столь же очевидны, как и в общей популяции исследования ARISTOTEL, и в подгруппе пациентов без ИБС. Лечение апиксабаном как в подгруппе больных, принимавших АСК, так и подгруппе пациентов без сопутствующей терапии АСК, сопровождается меньшим риском инсультов и системных эмболий и меньшей частотой больших кровотечений. Риск инсульта или системных эмболий был сходным у пациентов с ФП и ЗПА, рандомизированных в группу апиксабана или в группу варфарина, также, как и у больных с ФП без ЗПА. Больные с ФП и ЗПА, получавшие апиксабан или варфарин, имели сходную частоту больших кровотечений или клинически значимых небольших кровотечений.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, заболевание периферических артерий, прямые пероральные антикоагулянты, апиксабан.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Орлова И.Ю., Смолярчук Е.А., Павлова Ю.С. Подходы к выбору антикоагулянтной терапии в лечении больного с сочетанием фибрилляции предсердий, ишемической болезни сердца и периферического атеросклероза: возможности апиксабана. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):441-450. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-441-450

Approaches to the Choice of Anticoagulant Therapy in the Treatment of Patients with Combination of Atrial Fibrillation with Coronary Heart Disease or Peripheral Atherosclerosis: Potential of Apixaban

Olga D. Ostroumova^{1,2*}, Alexey I. Kochetkov¹, Irina Yu. Orlova³, Elena A. Smolyarchuk², Julia S. Pavlova²

¹ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20-1, Moscow, 127473 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8, Moscow, 119991 Russia

³ E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital. Federativnii prospekt 17, Moscow, 111399 Russia

The choice of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation (AF) and concomitant diseases – coronary heart disease (CHD), including acute coronary syndrome (ACS) in history, peripheral arterial disease (PAD), is discussed in the article. The overall mortality and incidence of myocardial infarction in patients with CHD and AF is higher than in patients with AF without CHD. Patients with AF and PAD compared to patients with AF without PAD have higher risks both stroke and systemic embolism. The prescription of triple antithrombotic therapy is necessary for patients with a combination of AF and CHD who underwent percutaneous coronary interventions (in ACS or elective surgery). The possibility of prescription and duration, the choice of specific drugs and their doses should be determined individually, based on the risks of ischemic events associated with stenting, the risk of ischemic stroke and bleeding. Use of new oral anticoagulants (NOAC) instead of vitamin K antagonists (eg, warfarin), low doses of NOAC, studied in trials and proven efficacy in the prevention of stroke/systemic embolism, the use of clopidogrel as a drug of choice from the P2Y₁₂ inhibitor group, the use of low doses of acetylsalicylic acid (ASA), the routine administration of drugs from the proton pump inhibitor group is recommended to minimize the risk of bleeding. The data of subanalysis of the ARISTOTEL randomized clinical trial, indicating a high profile of efficacy and safety of apixaban in patients with AF, depending on the presence of CHD, PAD, concomitant use of ASA, are also presented in the article. The benefits of apixaban over warfarin for reducing the risk of stroke/systemic embolism, total mortality and the risk of bleeding in a subgroup of CHD patients are just as obvious as in the general population of the ARISTOTEL study, and in the subgroup of patients without CHD. Treatment with apixaban, both in the subgroup of patients taking ASA, and a subgroup of patients without ASA, is accompanied by a lower risk of strokes and systemic embolism and

a lower incidence of major bleeding. The risk of stroke or systemic embolism was similar in patients with AF and PAD randomized to the apixaban group or to the warfarin group, as well as in patients with AF without PAD. Patients with AF and PAD who received apixaban or warfarin had a similar incidence of major bleeding or clinically significant minor bleeding.

Keywords: atrial fibrillation, coronary artery disease, peripheral artery disease, direct oral anticoagulant, apixaban.

For citation: Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Orlova I.Y., Smolyarchuk E.A., Pavlova J.S. Approaches to the Choice of Anticoagulant Therapy in the Treatment of Patients with Combination of Atrial Fibrillation with Coronary Heart Disease or Peripheral Atherosclerosis: Potential of Apixaban. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):441-450. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-441-450

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ostroumova.olga@mail.ru

Received / Поступила: 01.06.2018

Accepted / Принята в печать: 04.06.2018

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных нарушений ритма сердца: ее частота в общей популяции составляет 1-2%, при этом частота ФП увеличивается с возрастом – до 15% в возрасте 80 лет [1-5]. В ближайшие годы предсказывают еще большее увеличение количества больных с ФП в связи с увеличением продолжительности жизни [1-5]. Согласно результатам Фрамингемского исследования риск развития ФП в возрасте 40 лет и старше составляет около 25% [6]. В данное исследование были включены все участники Фрамингемского исследования сердца, которые не имели ФП на момент индексации, в возрасте 40 лет и старше. Был рассчитан пожизненный риск (до 95-летнего возраста) развития ФП (плюс трепетание предсердий), со смертью без ФП, принятой в качестве контрольного исхода [6]. В общей сложности проводилось наблюдение за 3999 мужчинами и 4726 женщинами в период с 1968 до 1999 г.г. (176166 пациенто-лет), у 936 участников исследования наблюдалось развитие ФП, и у 2621 участника наблюдалась смерть без ФП. В возрасте 40 лет пожизненный риск развития ФП составил 26,0% (95% доверительный интервал (ДИ) 24,0-27,0) для мужчин и 23,0% (21,0-24,0) – для женщин [6].

Клиническая значимость ФП обусловлена тем, что ее наличие ассоциируется с увеличением смертности, частоты ишемического инсульта и других тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности и госпитализаций, ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки, нарушением функции левого желудочка и развитием когнитивной дисфункции [7]. Данная проблема имеет еще и большой социальный аспект: наличие ФП приводит к высоким затратам на здравоохранение [8]. Так, в исследовании Euro Heart Survey on AF [9] приняли участие 5333 пациента с ФП из 35 европейских стран, исследования затрат проводили в 5-ти странах-участниках с самым большим количеством пациентов.

Средние затраты, связанные с госпитализацией по поводу ФП, на одного пациента в год составили €1507, €3225, €1010, €2315, и €2328 в Греции, Италии, Польше, Испании и Нидерландах, соответственно. Основными составляющими затрат (на них пришлось более 70% от общих годовых затрат во всех пяти странах) явились медицинская помощь в условиях стационара и интервенционные вмешательства [9]. Специально проведенный систематический обзор литературы о затратах, обусловленных ФП (1990-2009 гг.), в который были включены результаты 37 исследований, подтвердил высокий уровень затрат, связанных с ФП (до €7241 в Швеции), при этом максимум затрат также приходился на госпитализации – они составляли около 50-70% от всех годовых затрат [10].

Абсолютное большинство пациентов помимо ФП имеют разные коморбидные заболевания, чаще всего, артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), а также заболевания периферических артерий (ЗПА), сахарный диабет (СД), хроническую болезнь почек, и другие [8]. Подсчитано, что в среднем пациент с ФП имеет 3-4 сопутствующих заболевания [11]. Так, например, у ургентно-госпитализированных пациентов наиболее частыми сопутствующими заболеваниями являются ИБС и хроническая сердечная недостаточность, тогда как у амбулаторных больных – АГ [8]. В российском исследовании, проведенном М. Ф. Баллюзек и соавт. [12], в котором проанализированы данные 454 пациентов (216 мужчин, возраст ≥40 лет) кардиологического отделения г. Санкт-Петербург, авторы отметили, что диагноз ИБС при наличии ФП ставится неоправданно часто. Однако с другой стороны при использовании достоверных критериев диагностики ИБС частота ее у пациентов с ФП все равно была очень высокой – 40,8%. По данным другого российского исследования у пациентов с ФП, находившихся в терапевтическом и кардиологическом отделении стационара, частота сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний колебалась в зависимости от формы ФП (впервые

возникшая, пароксизмальная, персистирующая, постоянная), и составляла 80-92% для АГ, 20-71% для стенокардии, 25-40% для инфаркта миокарда [11].

Фибрилляция предсердий и ишемическая болезнь сердца

Согласно зарубежным данным ИБС имеет место у 36,4% пациентов с ФА [13], а у 2-21% больных с острым коронарным синдромом (ОКС) развивается ФП [14]. Широкое применение чрескожных вмешательств (ЧКВ) на коронарных артериях, особенно при ОКС, обеспечило снижение частоты развития ФП у таких пациентов, однако эта проблема по-прежнему остается очень актуальной. Имеются данные, что до 15% больных с ФП в течение жизни переносят ЧКВ со стентированием [15].

Сочетание ФП и ИБС, безусловно, затрудняет своевременное назначение антикоагулянтной терапии, предъявляет дополнительные требования к выбору конкретного антикоагулянта, его дозировок с позиций соотношения эффективность/безопасность. В связи с этим особо возрастает значимость данных, полученных в рандомизированных клинических исследованиях.

Пациентам с сочетанием ФП и ИБС, перенесшим ЧКВ (при ОКС или планово), потенциально необходимо назначение тройной антитромботической терапии [7, 16]. Возможность ее назначения, продолжительность многокомпонентной антитромботической терапии, выбор конкретных препаратов и их дозы должны определяться тщательно и строго индивидуально, исходя из соотношения риска ишемических событий, связанных со стентированием, риска развития ишемического инсульта и кровотечений. Для принятия решения по данному вопросу рекомендуется проводить оценку пациентов по шкалам CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED [16]. Также оценивается ишемическое событие, связанное с ЧКВ [17]. Высокий риск ишемического события, связанного со ЧКВ, имеет место, если стентирование коронарных артерий произведено в связи с ОКС, либо оно обусловлено определенными анатомическими или связанными с процедурой факторами, повышающими риск развития инфаркта миокарда (предшествующий тромбоз стента на фоне адекватной дезагрегантной терапии, стентирование последней оставшейся коронарной артерии, диффузное мультисосудистое поражение, особенно – у больных с сахарным диабетом, клиренс креатинина <60 мл/мин, установка минимум 3-х стентов, вылечено минимум 3 поражения, бифуркация с установкой 2-х стентов, общая длина стентов >60 мм, лечение хронической тотальной окклюзии).

Если риск ишемических событий высокий, а риск кровотечения, напротив, невысок, показано назначе-

ние тройной антитромботической терапии (предпочтительнее – новый оральные антикоагулянт (НОАК)+ацетилсалициловая кислота (АСК)+клопидогрел) на период 6 мес, после этого рекомендуется переходить на двойную антитромботическую терапию (НОАК+АСК или клопидогрел) [16]. У лиц с высоким риском кровотечений и/или невысоким риском ишемических событий, связанных с ЧКВ, предлагается, на выбор врача, две тактики. Возможно назначение тройной антитромботической терапии, но время ее проведения целесообразно ограничить одним мес [16], далее до года (то есть, оставшиеся 11 мес) назначается двойная антитромботическая терапия (НОАК+АСК или клопидогрел). Также в данной клинической ситуации возможно вообще отказаться от тройной антитромботической терапии, а сразу назначить двойную – комбинацию одного антиагреганта с НОАК. Профиль пациентов, которым не рекомендуется назначение тройной терапии, включает короткую ожидаемую продолжительность жизни, активное течение онкологического заболевания, плохую ожидаемую приверженность терапии, плохой ментальный статус, терминальную стадию почечной недостаточности, старческий возраст (>80 лет), предшествующее большое кровотечение, в том числе, геморрагический инсульт, хронический алкоголизм, анемию, клинически достоверное кровотечение на двойной антитромботической терапии [16].

Для минимизации риска кровотечений рекомендуется использование НОАК вместо антагонистов витамина К (варфарина), сниженные дозировки НОАК, изученные в регистрационных исследованиях и доказавшие свою эффективность в профилактике инсульта/системных эмболий, использование клопидогрела как препарата выбора из группы ингибиторов P2Y₁₂, использование низких доз АСК (≤100мг), рутинное назначение препаратов из группы ингибиторов протонной помпы [16].

Необходимо отметить, что в настоящее время отсутствует единое мнение о дозах НОАК в составе тройной терапии. В цитируемой выше обновленной версии подходов к двойной антитромбоцитарной терапии (рекомендации Европейского кардиологического общества 2017 г.) [16] написано, что, если в сочетании с АСК и/или клопидогрелом используются НОАК, следует рассмотреть наименьшую одобренную дозу, эффективную для профилактики инсульта, изученную при ФП (уровень доказанности IIaC) – дабигатран 110 мг 2 р/сут, ривароксабан 20 мг 1 р/сут; при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин – 15 мг 1 р/сут, аписабан 5 мг 2 р/сут; при наличии любых 2-х из 3-х критериев снижения дозы (возраст ≥80 лет, вес ≤60 кг, креатинин ≥133 мкмоль/л) – 2,5 мг 2 р/сут. В то же время согласованные рекомендации рабочей

группы по тромбозам Европейского кардиологического общества, Европейской ассоциации сердечного ритма, Европейской ассоциации по чрескожным вмешательствам на сердце, Европейской ассоциации неотложной кардиологии, одобренные Обществом сердечного ритма и Азиатско-Тихоокеанском обществом сердечного ритма по антитромботической терапии у больных с ФП в сочетании с ОКС или подвергнутых ЧКВ или чрескожным вмешательствам на клапанах сердца (2014) [17] говорят, что когда НОАК назначаются в сочетании с низкой дозой АСК и/или клопидогрелом, могут рассматриваться самые низкие дозы, изученные в профилактике инсульта при ФП (дабигатран 110 мг 2 р/сут, ривароксабан 15 мг 1 р/сут или апиксабан 2,5 мг 2 р/сут; уровень доказанности IIbC) [17]. Налицо отличия по рекомендуемым дозам апиксабана и ривароксабана по сравнению с рекомендациями 2017 г., но необходимо отметить, что документ 2014 г. (в отличие от рекомендаций 2017 г.) не является клиническими рекомендациями, а представляет собой консенсусный документ, согласованную позицию ведущих экспертов. Кроме

того, уровень доказанности положения о тройной терапии НОАК в данном согласительном документе ниже – IIbC, тогда как в рекомендациях 2017 г. – IIaC [16, 17]. Сходная позиция содержится и в обновленной версии рекомендаций Европейской ассоциации сердечного ритма по использованию НОАК у пациентов с неклапанной ФП (2015) [18]: после отмены парентеральных антикоагулянтов после ОКС/ЧКВ считается целесообразным возобновить прием того же НОАК в сочетании с одним или двумя антиагрегантами. При этом предпочтительно использование дозы дабигатрана 110 мг 2 р/сут, в том числе, у ранее получавших 150 мг 2 р/сут. Записано также, что при рассмотрении апиксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут или ривароксабана 15 мг 1 р/сут, если нет соответствующих критериев для снижения дозы (см. выше), в связи с отсутствием данных по эффективности в профилактике инсульта, снижение дозы представляется нецелесообразным.

Следует отметить, что на сегодняшний день вопросы двойной и тройной антитромботической терапии у пациентов после ОКС/ЧКВ и ФП продолжают

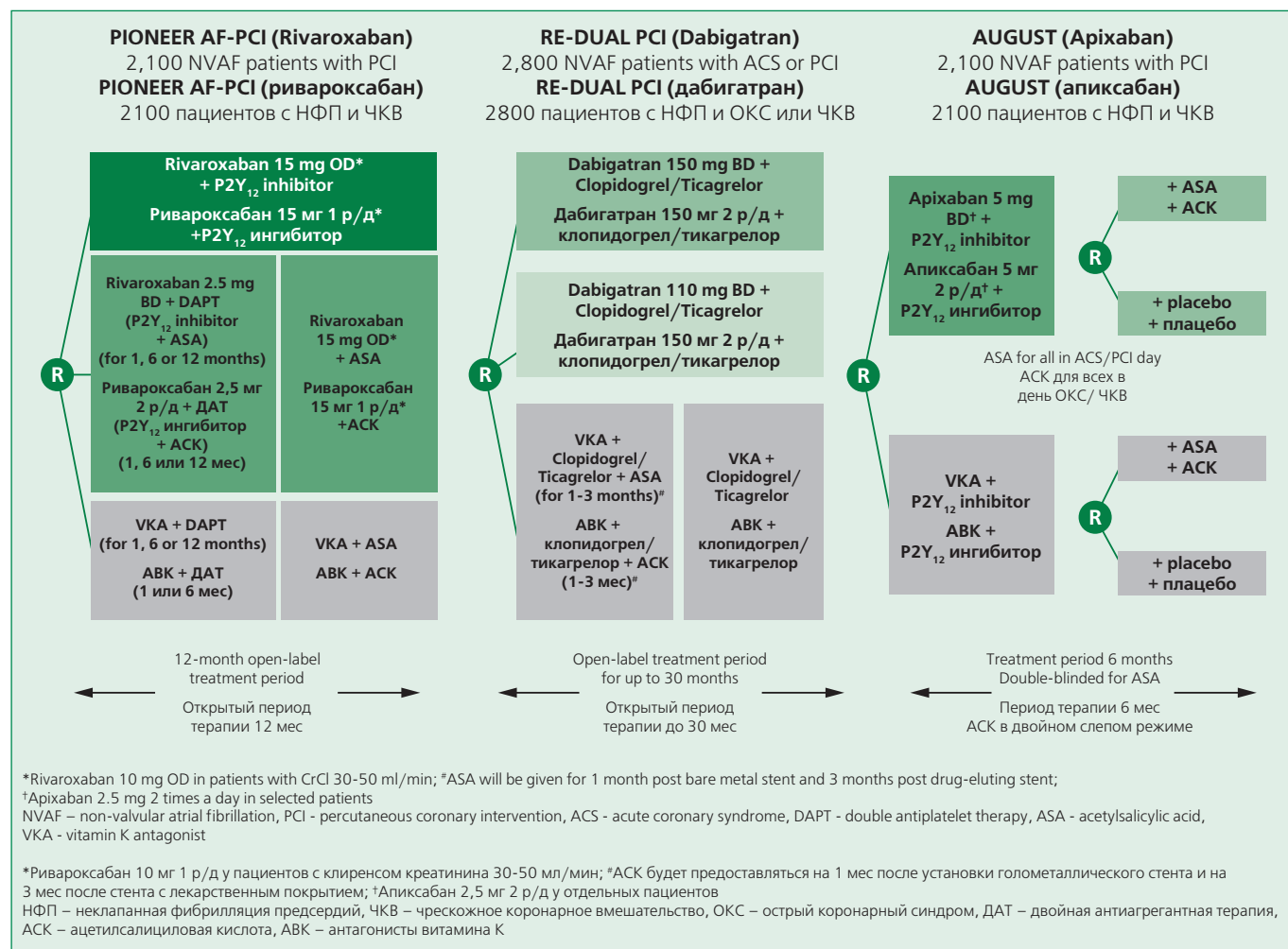


Figure 1. Prospective trials of NOACs in NVAF patients with concomitant ACS and undergoing PCI

Рисунок 1. Проспективные исследования НОАК у пациентов с ФП с сопутствующим ОКС и подвергающихся ЧКВ

оставаться открытыми с учетом высоких рисков рецидива эмболических событий и, особенно, кровотечений. Поэтому для отработки режимов оптимальной безопасности проводятся специальные исследования по всем НОАК – AUGUSTUS (с апиксабаном), PIONEER AF-PCI (с ривароксабаном), RE-DUAL PCI (с дабигатраном), EVOLVE AF PCI (с эдоксабаном). Эти исследования несколько различаются по объему выборки, критериям включения, периоду наблюдения, дизайну исследования, первичной конечной точке (рис. 1), и, когда будут результаты всех этих исследований, несомненно, нас ждет переосмысление позиции по ведению пациентов с ФП и стабильной ИБС.

Другая клиническая ситуация касается пациента со стабильной ИБС (год и более после ОКС), у которого впервые выявляется ФП. В такой ситуации считается, что достаточно назначения монотерапии любым НОАК [19]. Больным с ФП и повышенным коронарным риском, а также после перенесенного ОКС и/или имплантации стентов при стабильной ИБС согласно всем рекомендациям [7, 16-18] может быть назначен любой представитель класса НОАК (в виде монотерапии, или в комбинации с дезагрегантами, в зависимости от конкретной клинической ситуации – см. выше): апиксабан, дабигатран, ривароксабан.

Как правильно выбрать препарат и дозу? Здесь необходимо учитывать, что выбор препарата, безусловно, определяется соотношением эффективности/безопасность. Прямые сравнения НОАК отсутствуют, мы можем только косвенно сопоставить результаты соответствующих исследований – RE-LY (The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy), ROCKET AF (The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), ARISTOTLE (Apixaban for education in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) [20-22]. Итак, апиксабан и дабигатран статистически значимо снижали риск инсультов и системных эмболий по сравнению с варфарином, дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут статистически значимо снижает риск ишемических и неуточненных инсультов [20,22]. Только на фоне применения апиксабана отмечена статистически значимо меньшая общая смертность по сравнению с группой варфарина [22]. Все три НОАК статистически значимо превзошли варфарин в плане риска внутримозговых кровоизлияний [20-22]. Количество крупных кровотечений было статистически значимо меньше только в исследовании ARISTOTLE [относительный риск (ОР) 0,66-0,95] на фоне лечения апиксабаном, чем при применении варфарина – на 21% [22]. Количество крупных кровотечений на фоне терапии дабигатраном в дозе 150 мг 2 р/сут и ривароксабаном статистически значимо не отличалось от

такового в группе варфарина [20,21]. Кроме того, в отличие от варфарина при использовании дабигатрана (150 мг 2 р/сут) и ривароксабана существенно чаще регистрировались желудочно-кишечные кровотечения [больше на 50%; ОР 1,50 (95% ДИ 1,19-1,89) и на 47%; ОР 1,47 (95% ДИ 1,20-1,81), соответственно] [20,21]. Количество желудочно-кишечных кровотечений в группах апиксабана и варфарина в исследовании ARISTOTLE было сопоставимо [22].

Безусловно, самой сложной категорией пациентов являются те больные с ФП, которые ранее уже имели кровотечение из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или у них повышен риск желудочно-кишечного кровотечения. Препаратом выбора среди НОАК в этой ситуации следует считать апиксабан [23]. В исследовании ARISTOTLE на фоне применения апиксабана общее количество крупных кровотечений из ЖКТ, количество кровотечений из верхних отделов и из нижних отделов ЖКТ было сопоставимо с таковым при лечении варфарином [22]. При использовании дабигатрана общее количество крупных кровотечений из ЖКТ по сравнению с варфарином было статистически значимо больше на 29% (ОР 1,29; 95% ДИ 1,07-1,55), а при использовании ривароксабана – статистически значимо больше на 45% (ОР 1,45; 95% ДИ 1,19-1,78). Представляет интерес еще один факт, который пока не имеет объяснения: при лечении дабигатраном статистически значимо чаще, чем на варфарине регистрировали кровотечения из нижних отделов ЖКТ (в основном, геморроидальные), тогда как частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ статистически значимо не различалась. Напротив, на фоне терапии ривароксабаном и варфарином количество кровотечений из нижних отделов ЖКТ было сопоставимо, тогда как количество кровотечений из верхних отделов ЖКТ в группе ривароксабана оказалось статистически значимо больше, чем в группе варфарина. Хотелось бы присоединиться к мнению Д.А. Напалкова и соавт. [23], что с позиции практикующего врача геморроидальное кровотечение распознать можно проще и быстрее, можно заранее сориентировать пациента, как ему вести себя в данной ситуации – пропускать дозу или прекращать прием НОАК.

Оценке эффективности и безопасности апиксабана у больных с сочетанием ФП и установленным диагнозом ИБС был посвящен специальный субанализ исследования ARISTOTLE [24]. Таких больных в исследовании ARISTOTLE оказалось 36,5% (n=6639), из них 38,9% (n=2585) перенесли инфаркт миокарда, 24,9% (n=1651) – ЧКВ, 18,2% (n=1206) – аортокоронарное шунтирование, доза апиксабана – 5 мг 2 р/сут, по сравнению с пациентами с ФП без ИБС среди них статистически значимо больше было мужчин. Больные с ФП и ИБС статистически значимо чаще

Table 1. The incidence of adverse events in patients with atrial fibrillation with and without the history of coronary artery disease

Таблица 1. Частота неблагоприятных событий у пациентов с ФП с наличием и отсутствием документированной ИБС в анамнезе

Параметр	ФП без документированной ИБС	ФП и документированная ИБС	p
Инсульт или системная эмболия, n (%)	292 (1,39)	185 (1,51)	>0,05
Инсульт, n (%)	271 (1,29)	178 (1,45)	>0,05
Инфаркт миокарда, n (%)	72 (0,34)	120 (0,97)	<0,0001
Общая смертность, n (%)	730 (3,39)	541 (4,30)	<0,0001
Большие кровотечения (ISTH), n (%)	491 (2,54)	298 (2,72)	>0,05
Внутричерепные кровоизлияния, n (%)	119 (0,61)	55 (0,49)	>0,05
Частота представлена на 100 пациенто-лет			
ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП – фибрилляция предсердий, ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis			

имели множественные сопутствующие заболевания (АГ, хроническую сердечную недостаточность, сахарный диабет, заболевания периферических артерий, инсульт/ТИА в анамнезе), поэтому они статистически значимо чаще принимали соответствующие лекарственные средства на момент рандомизации в исследование (ингибиторы АПФ или БРА, бета-адреноблокаторы, статины, дезагреганты). Особо хотелось бы отметить, что частота приема АСК составила 42,2%, клопидогрела – 3,4% в подгруппе больных с ФП и ИБС против 24,5% и 1,0%, соответственно, в подгруппе пациентов с ФП без документированной ИБС.

Согласно полученным результатам общая смертность у больных с ИБС и ФП была статистически значимо выше ($p < 0,0001$), чем у пациентов с ФП без ИБС, также статистически значимо выше ($p < 0,0001$) у больных с ФП и ИБС по сравнению с пациентами только с ФП оказалась частота инфаркта миокарда (табл. 1). В то же время частота комбинированной точки инсульта/системные эмболии, инсультов, больших кровотечений и внутричерепных кровоизлияний в этих 2-х подгруппах больных статистически значимо не различалась [24].

Несмотря на то, что подгруппа больных с ФП и ИБС оказалась более «тяжелой», с более высоким риском развития и ишемических событий и кровотечений, преимущества апиксабана над варфарином в отношении снижения риска инсульта/системной эмболии, общей смертности и риска кровотечений в этой подгруппе были столь же очевидными, как и в общей популяции исследования ARISTOTLE, и в подгруппе пациентов без ИБС (табл. 2). Так, в подгруппе пациентов с ФП и документированной ИБС ОР комбинированной конечной точки «инсульт/системная эмболия/смерть от всех причин» составлял 0,95 (95% ДИ 0,7-1,27), а в подгруппе пациентов с ФП без ИБС – 0,96 (95% ДИ 0,81-1,13; $p = 0,28$). Не обнаружено достоверных различий между подгруппами в риске

общей смертности, инсульта, инфаркта в частоте процедур реваскуляризации. Частота инфаркта миокарда у пациентов, принимавших апиксабан, оказалась ниже, чем у больных на терапии варфарином, независимо от наличия ИБС [24].

Следует отметить, что у пациентов с ИБС и/или инфарктом миокарда в анамнезе все представители класса НОАК по эффективности были аналогичны варфарину, что вытекает из анализа результатов соответствующих исследований (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE) [20-22].

Значимое преимущество апиксабана над варфарином при ФП в уменьшении риска внутричерепных кровоизлияний и больших кровотечений сохранялось, и было сопоставимым в подгруппах больных с наличием и отсутствием ИБС [24]. При наличии ИБС апиксабан на 22% превосходил варфарин по риску больших кровотечений, и на 64% (!) – по риску внутричерепных кровоизлияний. Если косвенно сопоставить эти данные для апиксабана с результатами, полученными для двух других НОАК, становится очевидным, что только апиксабан имел преимущества над варфарином у больных с ФП и ИБС по риску кровотечений. Так, обе дозы дабигатрана у данной когорты больных были одинаково эффективны по сравнению с варфарином (дабигатран 150 мг 2 р/сут: ОР 0,95; 95% ДИ 0,75-1,20; дабигатран 110 мг 2 р/сут: ОР 0,78; 95% ДИ 0,75-1,10), на фоне лечения ривароксабаном у больных с ФП и инфарктом миокарда в анамнезе большие кровотечения возникали статистически значимо чаще, чем при лечении варфарином – на 21% (ОР 1,21; 95% ДИ 1,02-1,43) [19,25].

Не вызывает сомнения, что одним из главных факторов, влияющим на риск развития кровотечений и коронарных событий у пациентов с ФП и ИБС является сопутствующая терапия дезагрегантами, особенно, двойная дезагрегантная терапия [16]. Поэтому особо

Table 2. Efficacy and safety of apixaban in comparison with warfarin in patients with and without history of coronary artery disease

Таблица 2. Эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с варфарином у пациентов с наличием и отсутствием документированной ИБС в анамнезе

Параметр	Апиксабан n (%)	Варфарин n (%)	ОР (95% ДИ)	p
Общая смертность				
ИБС «-»	3,11 (335)	3,68 (395)	0,85 (0,73-0,98)	0,28
ИБС «+»	4,21 (267)	4,40 (274)	0,96 (0,81-1,13)	
Инфаркт миокарда				
ИБС «-»	0,29 (31)	0,39 (41)	0,76 (0,47-1,20)	0,45
ИБС «+»	0,95 (59)	1,00 (61)	0,95 (0,66-1,35)	
Процедуры реваскуляризации*				
ИБС «-»	0,70 (74)	0,67 (71)	1,04 (0,75-1,44)	0,47
ИБС «+»	1,69 (104)	1,89 (114)	0,89 (0,68-1,16)	
Инсульт				
ИБС «-»	1,06 (112)	1,52 (159)	0,70 (0,55-0,89)	0,14
ИБС «+»	1,40 (87)	1,50 (91)	0,94 (0,70-1,26)	
Большие кровотечения (ISTH)				
ИБС «-»	1,99 (194)	3,12 (297)	0,64 (0,53-0,77)	0,17
ИБС «+»	2,39 (133)	3,05 (165)	0,78 (0,62-0,99)	
Внутричерепные кровоизлияния				
ИБС «-»	0,37 (37)	0,85 (82)	0,443 (0,301-0,654)	0,59
ИБС «+»	0,27 (15)	0,73 (40)	0,364 (0,201-0,659)	

*ЧКВ или аортокоронарное шунтирование
ДИ – доверительный интервал, ОР – относительный риск, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis

большое значение для клинической практики имеют результаты еще одного субанализа, исследования ARISTOTLE, в котором сравнивали эффективность и безопасность апиксабана и варфарина у больных с ФП, которые на визит включения продолжали принимать АСК в дозе менее 165 мг [26]. Всего в исследовании ARISTOTLE 24,4% больных (n=4434) принимали АСК, в основном, в связи с наличием сопутствующих сосудистых заболеваний (ИБС, в т.ч. перенесенный инфаркт миокарда или ОКС, заболевания периферических артерий). В результате анализа полученных данных было выявлено, что лечение апиксабаном как в подгруппе больных, принимавших АСК, так и подгруппе пациентов без сопутствующей терапии АСК, сопровождается меньшим риском инсультов и системных эмболий по сравнению с варфарином: подгруппа апиксабан+АСК – 1,12%, подгруппа варфарин+АСК – 1,91% (ОР 0,58; 95% ДИ 0,39-0,85), апиксабан без АСК – 1,11%, варфарин без АСК – 1,32% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,66-1,07). При этом было установлено, что при лечении апиксабаном также значительно меньше оказалась частота больших кровотечений вне зависимости от одновременного приема АСК: апиксабан+АСК – 3,10%, варфарин+АСК – 3,92% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,6-0,99), апиксабан без

АСК – 1,82%, варфарин без АСК – 2,78% (ОР 0,65, 95% ДИ: 0,55-0,78).

Следовательно, апиксабан характеризуется лучшим профилем эффективность/безопасность по сравнению с варфарином при одновременном назначении АСК, что особенно важно для пациентов с сопутствующей ИБС, в том числе – после ОКС и/или эндоваскулярных вмешательств.

Фибрилляция предсердий и заболевания периферических артерий

Еще одной группой пациентов, которые нуждаются в сопутствующем назначении дезагрегантов, являются больные с заболеваниями периферических артерий (ЗПА). В последние годы в мире отмечен рост заболеваемости как ЗПА, так и ФП – 33,5 млн человек с ФП и 202 млн человек с ЗПА [27,28]. Известно, что пациенты с сочетанием ЗПА и ФП имеют повышенный риск инсульта [7]. Были разработаны оценки риска развития инсульта и системной эмболии, и шкала CHA₂DS₂-VASc, как известно, включает пункт «заболевания сосудов», который подразумевает наличие инфаркта миокарда, атеросклеротических бляшек в аорте и ЗПА [7]. Частота использования НОАК при лечении ФП возрастает во всем мире, включая РФ,

однако имеется очень мало данных об их эффективности и безопасности у больных с сопутствующими ЗПА [29-31], поэтому столь важны результаты субанализа исследования ARISTOTLE, целями которого были [32]:

- оценка возможной взаимосвязи наличия сопутствующего ЗПА у больных с ФП с клиническими исходами (инсульт, системная эмболия и кровотечение)
- сравнение эффективности и безопасности апиксабана и варфарина у пациентов с ФП с наличием и отсутствием сопутствующего ЗПА.

Таких больных в исследовании ARISTOTLE оказалось 4,9% (n=884) по сравнению с пациентами с ФП без ЗПА, среди них статистически значимо больше было мужчин, также они были старше и имели статистически значимо больший средний балл по CHADS₂ (2,66±1,25 против 2,09±1,09 с наличием и отсутствием сопутствующего ЗПА, соответственно; p<0,0001 для всех указанных сравнений). Представляет интерес тот факт, что количество больных с ФП и ЗПА, которые курили на момент включения в исследование, было лишь 10,1%, хотя это и оказалось статистически значимо больше, чем в подгруппе ФП без ЗПА (8,1%; p=0,0343). Больные с ФП и ЗПА статистически значимо чаще имели множественные сопутствующие заболевания – АГ (92%; p=0,0001), ИБС (59,2%; p<0,0001), инфаркт миокарда в анамнезе (29,1%; p<0,0001), хроническую сердечную недостаточность в предшествующие рандомизации 3 мес или сниженную фракцию выброса (41,1%; p=0,0003), сахарный диабет (36,8%; p<0,0001), инсульт/транзиторную ишемическую атаку/системные эмболии в анамнезе (33,4%; p<0,0001) и др. Поэтому они статистически значимо чаще принимали соответствующие лекарственные средства на момент рандомизации в исследование [ингибиторы АПФ или БРА (76,2%; p=0,0039), бета-адреноблокаторы (68,8%; p=0,0044), дезагреганты (АСК – 39,0%, клопидогрел – 3,7%; в обоих случаях p<0,0001). Нужно отметить, что частота приема АСК составила 42,2%, клопидогрела – 3,4% в подгруппе больных с ФП и ИБС против 24,5% и 1,0%, соответственно, в подгруппе пациентов с ФП без документированной ИБС.

Авторы обнаружили, что больные с ФП и ЗПА по сравнению с пациентами с ФП без ЗПА имеют более высокие риски как инсульта и системных эмболий (ОР 1,73; 95% ДИ 1,22-2,45; p=0,002), так и больших кровотечений (ОР 1,34; 95% ДИ 1,00-1,81; p=0,05). Риск инсульта или системных эмболий был сходным у пациентов с ФП и ЗПА, рандомизированных в группу апиксабана или в группу варфарина (ОР 0,63; 95% ДИ 0,32-1,25), так же, как и у больных с ФП без ЗПА (ОР 0,80; 95% ДИ 0,66-0,96; p=0,52). Больные с ФП

и ЗПА, получавшие апиксабан или варфарин, имели сходную частоту больших кровотечений или клинически значимых небольших кровотечений (ОР 1,05; 95% ДИ 0,69-1,58), в то же время пациенты с ФП без ЗПА имели статистически значимо меньшую частоту кровотечений, если они лечились апиксабаном, а не варфарином (ОР 0,65; 95% ДИ 0,58-0,73; p=0,03). Полученные данные позволили авторам сделать вывод о том, что преимущества апиксабана над варфарином в профилактике инсульта и системной эмболии были схожими в подгруппах пациентов с наличием и отсутствием ЗПА. Полученные данные подчеркивают необходимость оптимизации лечения пациентов с сочетанием ФП и ЗПА.

Заключение

В заключении хотелось бы еще раз обратить внимание на тот факт, что пациенты с сочетанием ФП и ИБС/ЗПА для выбора оптимальной терапии нуждаются в комплексной оценке риска ишемических, тромбоземболических событий и кровотечений. Поэтому не прекращается поиск информативных биохимических маркеров, которые позволили бы точнее спрогнозировать вероятность развития неблагоприятных событий, и на основании полученных результатов выработать дифференцированную тактику лечения таких пациентов. В связи с этим представляют большой интерес результаты еще одного субанализа исследования ARISTOTLE, опубликованного в начале 2018 г. [33]. Выявлено, что у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, более высокие уровни аполипопротеина А1 (основной белок-носитель липопротеинов высокой плотности, также входит в состав хиломикронов) в плазме крови были независимо взаимосвязаны со статистически значимо более низким риском ишемических кардиоваскулярных событий, включая инсульты/системные эмболии и смертность, а более высокие уровни аполипопротеина В (основной белок всех липопротеинов, включая липопротеины низкой плотности, кроме липопротеинов высокой плотности) в плазме крови были взаимосвязаны со статистически значимым более высоким риском инфаркта миокарда. Эти данные позволяют лучше понять риски, связанные с дислипидемией у пациентов с ФП, и предполагают, что исследование различных терапевтических стратегий коррекции дислипидемии у этих больных может играть роль в снижении их сердечно-сосудистого риска и улучшения прогноза.

Таким образом, у больных с ФП, особенно при наличии сопутствующих заболеваний, корректное назначение антитромботической терапии позволяет снизить риск инсультов и системных эмболий, и, следовательно, снизить смертность и инвалидизацию этих больных без существенного повышения риска крово-

течений. Современные рекомендации по ведению больных ФП подчеркивают первоочередную значимость антикоагулянтной терапии и отдают предпочтение применению НОАК, в том числе, апиксабана, эффективность и безопасность которого у разных групп пациентов с ФП доказана в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях. Имеющиеся данные рандомизированных клинических исследований и их субанализов позволяют рассматривать апиксабан как

препарат первого выбора у пациентов с неклапанной ФП в сочетании с ИБС и/или ЗПА.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией Пфайзер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Assistance in the publication of the article was provided by Pfizer, but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

1. Stewart S, Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001;86:516-21. doi: 10.1136/heart.86.5.516.
2. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-5. doi:10.1001/jama.285.18.2370.
3. Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J., et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140
4. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A., et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27:949-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehi825.
5. Naccarelli G.V., Varker H., Lin J., Schulman K.L. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*. 2009;104:1534-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.07.022.
6. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1042-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42
7. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw313.
8. Lip G.Y., Tse H.F., Lane D.A. Atrial fibrillation. *Lancet*. 2012;379:648-61. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61514-6.
9. Ringborg A., Nieuwlaat R., Lindgren P., et al. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace*. 2008;10:403-11. doi: 10.1093/europace/eun048.
10. Wolowacz S.E., Samuel M., Brennan V.K., et al. The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature. *Europace*. 2011;13:1375-85. doi: 10.1093/europace/eur194.
11. Rubanenko O.A. Comorbid pathology in patients with atrial fibrillation. *Izvestiya Samarskogo Nauchnogo Centra Rossijskoj Akademii Nauk*. 2015;17(2):367-70. (In Russ.) [Рубаненко О.А. Коморбидная патология у пациентов с фибрилляцией предсердий. Известия Самарского Научного Центра Российской Академии Наук. 2015;17(2):367-70].
12. Ballyuzek M.F., Aleksandrova L. N. Frequency and features of the course of ischemic heart disease associated with the development of atrial fibrillation. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta*. 2012;11(2):3-9. (In Russ.) [Баллюзек М.Ф., Александрова Л. Н. Частота и особенности течения ишемической болезни сердца, ассоциированной с развитием фибрилляции предсердий. Вестник Санкт-Петербургского Университета. 2012; 11(2):3-9].
13. Lip G.Y., Laroche C., Dan G.A., et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace*. 2014;16(3):308-19. doi: 10.1093/europace/eut373.
14. Dorian P., Guerra P.G., Kerr C.R., et al. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009; 2: 218-224. doi: 10.1161/CIRCEP.108.812347.
15. Cho J.R., Angiolillo D.J. Percutaneous coronary intervention and atrial fibrillation: The triple therapy dilemma. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39:203-8. doi: 10.1007/s11239-014-1132-z)
16. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., et al.; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-60. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
17. Lip G., Windecker S., Huber K., et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) *Eur Heart J*. 2014; 35(45):3155-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu298.
18. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309.
19. Napalkov D.A., Sokolova A.A., Rodionov A.V. Atrial fibrillation and ischemic heart disease: how to combine antiplatelet and anticoagulant therapy, depending on the clinical situation? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(21):191-5. (In Russ.) [Напалков Д.А., Соколова А.А., Родионов А.В. Фибрилляция предсердий и ишемическая болезнь сердца: как сочетать антиагрегантную и антикоагулянтную терапию в зависимости от клинической ситуации? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(2):191-5]. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-191-195.
20. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
21. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
22. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
23. Napalkov D.A., Sokolova A.A. Algorithm for individual selection of a new oral anticoagulant in patients with non-valvular atrial fibrillation based on the available evidence base. *Эффективная фармакотерапия. Кардиология и Ангиология*. 2015;2:25-30. (In Russ.) [Напалков Д.А., Соколова А.А. Алгоритм индивидуального выбора нового перорального антикоагулянта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на основе имеющейся доказательной базы. Эффективная фармакотерапия. Кардиология и Ангиология. 2015;2:25-30].
24. Bahit M. C., Lopes R. D., Wojdyla D. M et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol*. 2013;170(2):215-20. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.10.062.
25. Rao M.P., Pokorney S.D., Granger C.B. Atrial fibrillation: a review of recent studies with the focus on those from the duke clinical research institute. *Scientifica (Cairo)*. 2014;2014:901586. doi: 10.1155/2014/901586.
26. Alexander J. H., Lopes R. D., Thomas L., et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014;35(4):224-32. doi: 10.1093/eurheartj/ehx445.
27. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
28. Fowkes F.G., Rudan D., Rudan I., et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382:1329-40. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0.
29. Gage B.F., van Walraven C., Pearce L., et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation*. 2004;110:2287-92. doi:10.1161/01.CIR.0000145172.55640.93.
30. Goto S, Bhatt DL, Röther J, et al. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J*. 2008;156:855-863. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.03.002
31. Winkel T.A., Hoeks S.E., Schouten O., et al. Prognosis of atrial fibrillation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: data from the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;40:9-16. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.03.003.
32. Hu P.T., Lopes R.D., Stevens S.R., et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Peripheral Artery Disease: Insights From the ARISTOTLE Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(1):pii:e004699. doi: 10.1161/JAHA.116.004699.
33. Pol T., Held C., Westerbergh J., Lindbäck J., et al. Dyslipidemia and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Therapy: Insights From the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(3):pii:e007444. doi: 10.1161/JAHA.117.007444.

About the Authors:

Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov University

Alexey I. Kochetkov – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Irina Yu. Orlova – MD, Cardiologist, 1st cardiology department, E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital

Elena A. Smolyarchuk – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov University

Julia S. Pavlova – 6th Year Student, Sechenov University

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

Кочетков Алексей Иванович – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Орлова Ирина Юрьевна – врач-кардиолог, первое кардиологическое отделение, ГКБ им. Е.О. Мухина

Смолярчук Елена Анатольевна – к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

Павлова Юлия Сергеевна – студентка 6 курса, Сеченовский Университет