

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Оптимизация фармакотерапии прямыми оральными антикоагулянтами: необходимость правильного выбора режима дозирования

Алексей Иванович Кочетков¹, Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

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

В последние годы наблюдается стойкая тенденция ко все более частому назначению прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) по сравнению с антагонистами витамина К в связи с обширной доказательной базой, свидетельствующей об их высокой безопасности и эффективности, которые в ряде случаев превышают таковые у варфарина, и в силу отсутствия необходимости в регулярном контроле международного нормализованного отношения. Вместе с тем актуальным становится вопрос обоснованного и рационального назначения ПОАК, в том числе, с позиции их дозирования, что, в первую очередь, обусловлено увеличением количества пациентов, имеющих сложную структуру сердечно-сосудистого риска и большое количество сопутствующих заболеваний. Среди класса ПОАК особое место занимает апиксабан, доказавший свою высокую эффективность и безопасность как в полной дозе, так и при использовании в обосновано сниженной дозировке, в том числе, у пациентов старших возрастных групп, больных с поражением почек, пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца, имеющих в анамнезе острый коронарный синдром и перенесших чрескожные коронарные вмешательства. Данный ПОАК имеет четкие показания к уменьшению дозы, они внесены в инструкцию по его применению, и в таких случаях должна назначаться сниженная доза, эффективность и безопасность которой в данных клинических ситуациях также доказана. Важнейшей составляющей высокой эффективности и безопасности апиксабана служат благоприятные фармакокинетические свойства препарата, заключающиеся в низком почечном клиренсе, отсутствии взаимодействия с пищей и линейном плавном характере влияния на коагуляционное звено гемостаза, позволяющем избежать эпизодов гипо- и гиперкоагуляции. Оптимальное сочетание эффективности и безопасности апиксабана находит свое отражение в исключительно высокой приверженности пациентов к лечению этим ПОАК, которая подтверждена данными доказательной медицины, в связи с чем больные не нуждаются в дополнительных мероприятиях по ее поддержанию. Все вышеописанные факты позволяют рекомендовать апиксабан к широкому применению у пациентов, нуждающихся в антикоагулянтной терапии, для оптимальной профилактики системных тромбоемболических осложнений и минимизации сопутствующего риска кровотечений.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия, прямые оральные антикоагулянты, апиксабан, дозы, сердечно-сосудистый риск, коморбидность, фармакокинетика, приверженность к лечению.

Для цитирования: Кочетков А.И., Остроумова О.Д. Оптимизация фармакотерапии прямыми оральными антикоагулянтами: необходимость правильного выбора режима дозирования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(4):593-603. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-593-603

Optimization of Pharmacotherapy with Direct Oral Anticoagulants: the Need to Choose the Right Dosage Regimen

Alexey I. Kochetkov¹, Olga D. Ostroumova^{1,2*}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology Pervaya Leonova ul. 16, Moscow, 129226 Russia

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

In recent years, there has been a persistent trend towards the more frequent prescription of direct oral anticoagulants (DOACs) compared with vitamin K antagonists due to the extensive body of evidence showing their high safety and efficacy, which in some cases exceed those of warfarin, and also by reason of there is no necessity for regular monitoring of international normalized ratio. However, the question of the reasonable and rational prescription of DOACs becomes relevant, including issues of their dosing, especially as a result of increasing in the number of patients with a complex cardiovascular risk profile and multimorbidity. In these terms, apixaban stands high among the DOAC class, and its high efficacy and safety both in full dose and reasonably reduced dosage has been proved, including older patients, patients with chronic kidney disease, coronary artery disease, with history of acute coronary syndrome and individuals undergoing percutaneous coronary intervention. This DOAC has strict indications to reduce the dose, they are specified in the drug label, and in such cases a reduced dose should be prescribed, in these clinical conditions the effectiveness and safety of apixaban is also proven. The favorable apixaban pharmacokinetic properties, consisting in low renal clearance, lack of clinically relevant interaction with food and the linear smooth effect on the blood coagulation components without episodes of hypo- and hypercoagulation, are the most important components of high efficacy and safety of this DOAC. The optimal efficacy and safety coupling of apixaban is reflected in the exclusively high patients' adherence to the treatment confirmed by evidence-based medicine data, and therefore there is no necessity for additional procedures to maintain adherence. All the aforementioned facts allow us to recommend apixaban for widespread use in patients requiring anticoagulant therapy for optimal prevention of systemic thromboembolism and minimizing the associated risk of bleeding.

Keywords: anticoagulant therapy, direct oral anticoagulants, apixaban, doses, cardiovascular risk, comorbidity, pharmacokinetics, treatment adherence.

For citation: Kochetkov A.I., Ostroumova O.D. Optimization of Pharmacotherapy with Direct Oral Anticoagulants: the Need to Choose the Right Dosage Regimen. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(4):593-603. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-593-603

Received / Поступила: 22.07.2019
Accepted / Принята в печать: 23.07.2019

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

Введение

«Новые» или прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) были созданы как более совершенная альтернатива антагонистам витамина К (АВК), позволяющая устранить такие их клинические недостатки и ограничения, как сложно предсказуемая выраженность влияния на коагуляционное звено свертывающей системы крови, необходимость регулярного мониторинга терапевтической эффективности и коррекции дозы, а также широкое взаимодействие с прочими лекарственными средствами и пищей [1]. Одним из основных показаний к применению ПОАК является профилактика инсульта и системных тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанным вариантом фибрилляции предсердий (ФП) [2]. Как показано в рандомизированных клинических исследованиях [2,3] по сравнению с АВК, применение некоторых ПОАК ассоциируется с более существенным снижением риска как инсульта, так и кровотечений. Если говорить о риске кровотечений, то он, в целом, безусловно, определяется фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами препаратов, которые в значительной степени различаются среди используемых в настоящее время ПОАК [3]. Хотя у большинства пациентов с ФП происходит одновременное увеличение риска и кровотечений и ишемических событий, в отсутствие терапии антикоагулянтами вероятность развития инсульта многократно превышает угрозу возникновения кровотечений [3].

На сегодняшний день отмечается общемировая тенденция ко все более широкому использованию ПОАК [3,4], что, прежде всего, связано с результатами исследований в условиях реальной клинической практики и анализов представительных государственных регистров пациентов [2-6], получавших ПОАК по поводу неклапанной ФП, в которых была подтверждена низкая частота возникновения инсультов и больших кровотечений на фоне такой терапии. Так, в недавно выполненном анализе данных регистра GLORIA-AF (Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation) [7] доля больных, находящихся на лечении ПОАК (48%), превысила количество лиц, применяющих АВК (32%). Вместе с тем, все более актуальным становится вопрос обоснованного и рационального назначения ПОАК, в том числе – с позиции их дозирования, что, в первую очередь, обусловлено увеличением количества больных, имеющих очень высокий сердечно-сосудистый риск и большое количество сопутствующих заболеваний.

Особую точку приложения применение ПОАК находит среди пациентов старших возрастных групп [8]. Здесь следует отметить, что ФП, как основное показание для антикоагулянтной терапии наиболее часто встречается среди пациентов старше 70 лет, которые также представляют собой пул больных, имеющих наиболь-

шее количество сопутствующих, коморбидных состояний [9], а также включают в себя «хрупких» пациентов с синдромом старческой астении, когнитивными нарушениями и повышенным риском падений. И возраст, и мультиморбидность играют роль факторов, существенно затрудняющих выбор оптимальной стратегии медикаментозного воздействия на коагуляционное звено гемостаза. В условиях множественных сопутствующих заболеваний повышается риск смертности, инфаркта миокарда, инсульта/системных тромбоэмболических осложнений [9]. Кроме того, риск развития больших кровотечений при коморбидной патологии возрастает на 15% с появлением каждого сопутствующего заболевания [9]. В дополнение к этому мультиморбидность неизбежно влечет за собой проблему полипрагмазии. В такой ситуации назначение ПОАК (в частности апиксабана), доказавших свою безопасность и эффективность в рандомизированных клинических исследованиях, пожилым пациентам, которые имеют ограниченные возможности к проведению регулярного мониторинга международного нормализованного отношения (МНО), необходимого при лечении варфарином, является наиболее рациональным и обоснованным подходом [8].

Назначение ПОАК в необоснованно сниженных дозах в клинической практике

В доступной литературе имеется ограниченный объем публикаций, рассматривающих проблему того, должный ли контингент пациентов получает ПОАК, и адекватны ли клинической ситуации назначенные дозы данных препаратов. Например, при анализе регистра амбулаторных пациентов ORBIT-AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) (n=10130) было обнаружено, что среди больных, имевших противопоказания к антикоагулянтной терапии, 30% получали варфарин или дабигатран [10]. В другом проспективном исследовании [11] в группе из 174 пациентов с неклапанной ФП, находившихся на лечении дабигатраном или ривароксабаном, 30,4% лиц принимали необоснованно низкую дозу препаратов, а 6,8% – необоснованно высокую. Интересно отметить, что в последней работе не была установлена роль ни возраста, ни пола, ни наличия сопутствующих заболеваний, ни суммарного балла по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED как предикторов назначения заниженной дозы антикоагулянтов. Еще в одном ретроспективном исследовании [12] оценивалось соответствие реально назначенных доз данных препаратов тем, которые указаны в инструкции по применению. В подгруппе больных со скорректированной схемой приема антикоагулянтов необоснованно низкую дозу получали 68% пациентов, принимавших дабигатран, 37% больных, находящихся на терапии ривароксабаном, и 88% лиц, получавших

апиксабан. Эти результаты нашли дальнейшее подтверждение в последнем анализе регистра ORBIT-AF II [13], где было установлено, что сниженную дозу апиксабана, в отсутствие объективных показаний к этому, получали гораздо большее число больных по сравнению с аналогичным показателем в опорном исследовании ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) – соответственно, 19% против 5% [5]. Кроме того, у пациентов, получавших дабигатран, ривароксабан и апиксабан в дозах, не соответствующим указанным в инструкции по применению, имели место более неблагоприятные клинические исходы в виде повышения риска общей смертности (отношение рисков [ОР] 1,91; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,02-3,60; $p=0,04$) и частоты госпитализаций (ОР 1,26; 95% ДИ 1,07-1,50; $p=0,007$) в сравнении с больными, принимавшими данные препараты в дозах, рекомендованных производителем [13].

Следует отметить, что назначение ПОАК в дозах, не соответствующих рекомендованным в инструкции по применению, довольно часто встречается в клинической практике среди различных групп пациентов, но чаще всего – у пожилых больных и лиц, имеющих мультиморбидную патологию, прежде всего, ишемическую болезнь сердца, диктующую назначение антиагрегантов, и хроническую болезнь почек (ХБП). Так, J.P. Fava и соавт. [8] представили данные ретроспективного когортного анализа, в котором изучалось соответствие реально назначенных дозировок, рекомендованных для трех ПОАК – апиксабана, дабигатрана и ривароксабана у пациентов в возрасте ≥ 75 лет с ФП. Оценка схем дозирования препаратов производилась на момент первичного их назначения и в течение дальнейшего лечения при условии, что был известен уровень креатинина крови, клиренс которого рассчитывался по формуле Кокрофта-Голта. Рекомендованными считались дозы, утвержденные FDA (Food and Drug Administration – Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США). В исследование вошло 98 пациентов (средний возраст 80-83 лет; мужчины составляли 96-100% в 3 группах ПОАК). Средняя длительность приема антикоагулянтов равнялась 293 ± 30 дней. На момент старта терапии апиксабан в рекомендованных дозах получали 92,9% больных, дабигатран – 91,2%, ривароксабан – 86,1% ($p=0,70$). В дальнейшем на протяжении периода наблюдения назначение ПОАК в дозах, утвержденных FDA, имело место в группе дабигатрана у 88,2% пациентов, в группе апиксабана – 78,6%, в группе ривароксабана – 58,3% ($p=0,01$ между 3 группами; $p=0,005$ между пациентами, получавшими дабигатран и ривароксабан). Наиболее частой причиной необоснованной коррекции дозы ПОАК служили колебания клиренса креатинина близко к тем значениям (но не достигая их),

при которых требуется пересмотр схемы терапии, а также рекомендации прочих специалистов, принимающих участие в ведении больного, но не являющихся клиническими фармакологами.

Интересен также ретроспективный субанализ [1] регистра FANTASIA (акроним от испанского «Fibrilación Auricular: influencia del Nivel y Tipo de Anticoagulación Sobre la Incidencia de Ictus y Accidentes hemorrágicos») [14], основанного на данных реальной клинической практики и представлявшего собой проспективное наблюдательное национальное многоцентровое исследование, проведенное в Испании и объединившее в себе пациентов с ФП, получавших антикоагулянтную терапию. Целью описываемого субанализа стало изучение распространенности назначения нерациональных доз ПОАК и ассоциированных с этим явлением факторов. В данную ретроспективную работу вошло 530 пациентов, средний возраст 73 ± 9 лет, 46% составляли женщины, средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc – $3,6 \pm 1,7$, по шкале HAS-BLED – $2,0 \pm 1,1$; дабигатран получали 267 (50,4%) больных, ривароксабан – 190 (35,8%), апиксабан – 73 (13,8%). Нерациональные дозы ПОАК получали 32,4% больных, из них необоснованно низкую – 17,5%, необоснованно высокую – 14,9%. В группе ривароксабана заниженная доза была назначена в 7% случаев, завышенная – 22%; в группе дабигатрана соответственно, в 28% и 8%; в группе апиксабана – в 7% и 20%. При проведении мультивариантного анализа авторами было обнаружено, что факторами, ассоциированными с применением заниженной дозы ПОАК, служат более молодой возраст, низкий балл по шкале CHADS₂, увеличенный индекс массы тела и собственно использование дабигатрана. В отличие от этого назначение завышенных доз прямых антикоагулянтов коррелировало с меньшими значениями индекса коморбидности Чарльсона (Charlson comorbidity index), более высоким баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc, наличием гипертрофической кардиомиопатии, поражения аортального клапана, применением антагонистов альдостерона, антитромбоцитарных препаратов, апиксабана, ривароксабана и отсутствием в схеме ведения больного блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Далее нам бы хотелось рассмотреть вопросы применения различных дозировок одного из представителей класса ПОАК – апиксабана в свете фармакокинетических особенностей препарата, изложить данные клинических исследований, в которых изучалась эффективность обосновано сниженной дозы этого антикоагулянта в силу определенных показаний, и представить сведения по профилю безопасности апиксабана при использовании его в полной дозе.

У пациентов с ФП рекомендованная доза апиксабана составляет 5 мг 2 р/сут. У больных с ФП дозу препарата снижают до 2,5 мг 2 р/сут при наличии сочетания

двух или более из следующих характеристик: 1) возраст ≥ 80 лет; 2) масса тела ≤ 60 кг; 3) концентрация креатинина плазмы крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) [15].

Такая схема дозирования апиксабана применялась в опорном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы ARISTOTLE [5], где у пациентов с неклапанной ФП и, по крайней мере, еще одним фактором риска инсульта ($n=18201$; медиана возраста 70 лет; около 35% женщины) проводился сравнительный анализ влияния данного ПОАК и варфарина (целевой уровень МНО 2-3) на риск развития инсульта и системных тромбоэмболических осложнений. Среди всех включенных в исследование больных 57% получали ранее АВК, около 19% имели в анамнезе инсульт транзиторную ишемическую атаку или тромбоэмболические события. Средний балл по шкале CHADS₂ составлял 2,1. Медиана периода наблюдения равнялась 1,8 лет. Первичной конечной точкой по критерию «эффективность» являлось развитие инсульта или тромбоэмболических осложнений, по критерию «безопасность» – массивные кровотечения. В результате исследования обнаружено, что частота инсульта/системных тромбоэмболических событий была статистически значимо ниже в группе апиксабана по сравнению с группой варфарина – 1,27% и 1,60%, соответственно, в год (ОР для апиксабана 0,79; 95%ДИ 0,66-0,95; $p < 0,001$ для гипотезы «апиксабан не хуже варфарина»; $p=0,01$ для гипотезы «апиксабан лучше варфарина»). Аналогичные результаты получены и в отношении массивных кровотечений, которые статистически значимо реже встречались на фоне терапии апиксабаном по сравнению с варфарином – соответственно, 2,13% и 3,09% в год (ОР 0,69; 95%ДИ 0,60-0,80; $p < 0,001$), а также в отношении общей смертности – 3,52% и 3,94%, соответственно (ОР 0,89; 95%ДИ 0,80-0,90; $p=0,047$). По объективным показателям уменьшенную дозу апиксабана (2,5 мг 2р/сут) получали 428 пациентов (4,7%), при проведении субанализа в данной подгруппе пациентов результаты по ишемическим событиям и кровотечениям статистически значимо не отличались от когорты больных, принимавших препарат в дозе 5 мг ($p=0,22$ и $p=0,21$, соответственно), что позволяет говорить о высокой эффективности и безопасности обоснованно уменьшенной дозы данного ПОАК [5].

Таким образом, если у пациента имеются объективные показания к снижению дозы апиксабана, соответствующие тем, которые указаны в инструкции по применению, то дозу препарата необходимо уменьшать. Важно подчеркнуть, что в такой клинической ситуации, как следует из представленных выше данных, апиксабан сохраняет свой профиль безопасности и эффективности.

Безопасность и эффективность полной дозы апиксабана

В 2016 г. J.H. Alexander и соавт. [9] выполнили субанализ исследования ARISTOTLE, целью которого стало изучение эффекта влияния полной дозы апиксабана (5 мг 2р/сут) у пациентов с ФП с наличием только одного из критериев для снижения дозы препарата (либо возраст ≥ 80 лет, либо масса тела ≤ 60 кг, либо концентрация креатинина плазмы крови ≥ 133 мкмоль/л) на первичные конечные точки в виде инсульта/системных тромбоэмболических осложнений и массивных кровотечений в сравнении с терапией варфарином. В группу с наличием лишь одного критерия для снижения дозы данного ПОАК вошло 3966 больных, группу без таковых критериев составили 13356 лиц. У пациентов, имевших 1 критерий для снижения дозы, отмечался повышенный риск инсульта/тромбоэмболических осложнений (ОР 1,47; 95%ДИ 1,20-1,81) и кровотечений (ОР 1,89; 95%ДИ 1,62-2,20). Польза от апиксабана в дозе 5 мг 2 р/сут в сравнении с варфарином у пациентов с одним из критериев для снижения дозы (ОР 0,94; 95%ДИ 0,66-1,32) и больных в отсутствие таких критериев (ОР 0,77; 95%ДИ 0,62-0,97) статистически значимо не различалась ($p=0,36$). Аналогичные результаты были получены в данных подгруппах и для риска возникновения массивных кровотечений, соответственно: ОР 0,68; 95%ДИ 0,53-0,87 и ОР 0,77; 95%ДИ 0,62-0,97; $p=0,71$. Авторы пришли к выводу, что назначение апиксабана в полной дозе (5 мг 2 р/сут) в сравнении с варфарином приносит аналогичную пользу как у больных с наличием лишь одного из критериев для снижения дозы этого ПОАК, так и у пациентов с отсутствием данных критериев, и является безопасной, эффективной и рациональной схемой лечения.

Как уже говорилось выше, одной из часто встречающихся ситуаций для необоснованного снижения дозы ПОАК является наличие ХБП. В этой связи заслуживает также внимания субанализ исследования AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) [16], в котором у пациентов ($n=5525$; средний возраст 70 лет; 59% мужчин; средний балл на шкале CHADS₂=2,0) с перманентной или пароксизмальной формой ФП и наличием, по крайней мере, одного из дополнительных факторов риска инсульта изучалась влияние апиксабана в сравнении с ацетилсалициловой кислотой 81-324 мг/сут на частоту развития инсульта/системных тромбоэмболических осложнений и массивных кровотечений в зависимости от расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Больные были разделены на две группы: с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (ХБП III стадии; $n=1697$) и с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² ($n=3828$). Апиксабан назначался в дозе 5 мг 2 р/сут,

при наличии как минимум двух из трех неоднократно упоминавшихся выше критериев доза снижалась до 2,5 мг 2 р/сут. Следует отметить, что базовое исследование AVERROES [17] прекратили досрочно (медиана фактического периода наблюдения 1,1 лет) после промежуточного анализа данных в силу явных преимуществ лечения апиксабаном. По результатам же описываемого субанализа [16] было выявлено, что данный ПОАК в сравнении с ацетилсалициловой кислотой статистически значимо более выражено снижал риск инсульта/тромбоэмболических осложнений как у пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (на 68%; частота событий в группе апиксабана 1,8% в год, в группе ацетилсалициловой кислоты – 5,6%; ОР 0,32; 95%ДИ 0,18-0,55; p < 0,001), так и больных с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (на 34%; частота событий в группе апиксабана 1,6% в год, в группе ацетилсалициловой кислоты – 2,8%; ОР 0,57; 95%ДИ 0,37-0,87; p = 0,009). Также у пациентов с ХБП III стадии статистически значимо не различалась частота массивных кровотечений в зависимости от применяемого препарата: 2,5% в год в группе апиксабана, 2,2% в группе ацетилсалициловой кислоты (ОР 1,2; 95%ДИ 0,65-2,1).

Говоря о возможностях применения апиксабана в полной дозе у пациентов с ФП (5 мг 2 р/сут) в условиях мультиморбидности и полипрагмазии, необходимо привести данные еще одного субанализа [18], неоднократно цитировавшегося выше исследования ARISTOTLE [5], где данный ПОАК в суточной дозе 10 мг получали 95,3% больных. Целью описываемого post hoc анализа стало изучение распространенности полиморбидности среди пациентов с ФП старших возрастных групп, а также оценка взаимосвязей между мультиморбидностью, клиническими исходами и эффективностью и безопасностью апиксабана в сравнении с варфарином. В субанализ вошли пациенты 55 лет и старше (n = 16800), которые были стратифицированы в зависимости от числа сопутствующих заболеваний на группу с отсутствием мультиморбидности (0-2 сопутствующих заболевания; n = 6087; 36%), умеренной мультиморбидностью (3-5 сопутствующих заболеваний; n = 8491; 51%) и высокой мультиморбидностью (6 и более сопутствующих заболеваний; n = 2222; 13%). Медиана периода наблюдения составляла 1,8 лет. Полипрагмазия (назначение пяти и более лекарственных средств) имела место у 61,8-95,2% больных. В сравнении с пациентами без мультиморбидности больные в группе с высоким ее уровнем были старше (средний возраст, соответственно, 69 и 74 лет), принимали в два раза большее количество препаратов (5 против 10) и имели больший балл по шкале CHA₂DS₂-VASc (2,7 против 4,9) (p < 0,001 во всех случаях). Скорректированная распространенность на 100 пациенто-лет сочетания инсульта/системных тром-

боэмболических осложнений, смертности и массивных кровотечений возрастала по мере увеличения мультиморбидности (группа без мультиморбидности рассматривалась в качестве референсной; ОР в группе умеренной мультиморбидности = 1,42 [95%ДИ 1,24-1,64]; ОР в группе высокой мультиморбидности – 1,92 [95%ДИ 1,59-2,31]), и при этом безопасность и эффективность апиксабана оставались неизменными вне зависимости от количества сопутствующих заболеваний.

Еще одной работой, доказавшей безопасность полной дозы апиксабана у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском, стало исследование AUGUSTUS (An Open-label, 2×2 Factorial, Randomized Controlled, Clinical Trial to Evaluate the Safety of Apixaban vs. Vitamin K Antagonist and Aspirin vs. Aspirin Placebo in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention) [19,20]. Его первичной целью явился сравнительный анализ по критерию «не хуже» терапии апиксабаном и антагонистом витамина К (целевой уровень МНО 2,0-3,0) в отношении составной конечной точки из массивных и клинически незначимых кровотечений у больных с ФП в сочетании с острым коронарным синдромом и/или с наличием необходимости проведения чрескожного коронарного вмешательства, которым планировалось назначение ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов по меньшей мере на 6 мес. Вторая цель заключалась в оценке потенциально возможного превосходства применения антикоагулянтов вместе с однокомпонентной антитромбоцитарной терапией в виде ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов как минимум в течение 6 мес по сравнению со схемой антикоагулянт+двойная антиагрегантная терапия (сочетание ингибиторов P2Y₁₂ с ацетилсалициловой кислотой) по влиянию на ту же составную конечную точку. В AUGUSTUS вошли 4614 пациентов из 33 стран (медиана возраста больных 70,7 лет; 29% женщин; средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc 3,9±1,6, по шкале HAS-BLED – 2,9±0,9), из них 88,3% имели сопутствующую артериальную гипертонию, 42,8% – сердечную недостаточность, 36,4% – сахарный диабет, а 13,8% перенесли инсульт/транзиторную ишемическую атаку или системные тромбоэмболические события. Период наблюдения составлял 6 мес плюс еще один дополнительный визит после завершения исследования, на 7-м мес для анализа исходов на фоне перевода больных на общепринятую терапию в том или ином региональном центре. В AUGUSTUS апиксабан назначался по 5 мг 2 р/сут, при наличии как минимум 2-х из 3-х указанных выше критериев доза уменьшалась до 2,5 мг 2 р/д, 90,0% больных в группе апиксабана получали данный ПОАК в полной дозе. В результате исследования было показано, что комбинированная конечная точка по кровотечениям возникла у 10,5% больных в группе

апиксабана и у 14,7% лиц в группе АВК, и на фоне приема этого ПОАК она наступала статистически значимо реже на 100 пациенто-лет (ОР 0,69; 95%ДИ 0,58-0,91; $p < 0,001$ как по критерию «не хуже», так и по критерию «лучше»). Сходным образом при лечении апиксабаном в сравнении с варфарином статистически значимо реже имели место летальные исходы и случаи госпитализации больных – 23,5% против 27,4%, соответственно (ОР 0,83; 95%ДИ 0,74-0,93; $p = 0,002$). Частота инсульта на 100 пациенто-лет была также меньше в группе апиксабана (1,2% против 2,4% в группе варфарина; ОР 0,50; 95% 0,26-0,97).

Следует отметить, что результаты клинических исследований, свидетельствующие об оптимальном профиле безопасности и эффективности терапии апиксабаном, отличаются большой степенью воспроизводимости, что в очередной раз подтверждает их высокий уровень доказательности. Это, в частности, продемонстрировано в систематическом обзоре S. Deitelzweig и соавт. [21], которые проанализировали данные реальной клинической практики, где сравнивался риск массивных кровотечений у пациентов с неклапанной ФП на фоне приема либо ПОАК, либо варфарина. В обзор вошло 26 исследований, в основном представляющие собой ретроспективный анализ баз данных лиц, получавших медицинскую помощь согласно системе страхования (23 работы из 26). 15 исследований были проведены в США. Сравнение влияния апиксабана и варфарина на риск кровотечений производилось в 8 исследованиях [22-31], и во всех из них у пациентов, получавших данный НОАК, отмечался статистически значимо меньший риск возникновения таких осложнений (ОР 0,45-0,75; 95%ДИ 0,29-0,97). Для дабигатрана статистически значимое снижение риска массивных кровотечений было обнаружено лишь в 9 исследованиях [27-29, 31-36] из 16. Для ривароксабана в принципе не удалось обнаружить статистически значимого влияния на частоту кровотечений по сравнению с варфарином (7 работ из 7 [24, 27-31, 37, 38]). Для апиксабана риск возникновения массивных кровотечений по сравнению с ривароксабаном был статистически значимо ниже также во всех исследованиях (7 из 7 [22, 23, 25, 27, 28, 30, 29]; ОР 0,39-0,74; 95%ДИ 0,28-0,85), по сравнению с дабигатраном статистически значимых различий выявлено не было. При анализе влияния дабигатрана и ривароксабана между собой на частоту кровотечений статистически значимые различия в пользу дабигатрана обнаружены в 3-х работах [28, 30, 40] из 4-х.

Высокий уровень безопасности и клинической эффективности апиксабана в дозе 5 мг 2 р/сут был также продемонстрирован в другом представительном исследовании [41] – ретроспективном анализе данных пациентов, которые впервые начали получать терапию

антикоагулянтами в связи с неклапанной ФП ($n=448944$; средний возраст 75,4 года; 47,4% женщин). Группу варфарина составили 183318 больных, группу дабигатрана (150 мг 2 р/сут) – 86198 человек, группу ривароксабана (20 мг 1 р/сут) – 106389 лиц и группу апиксабана (5 мг 2 р/сут) – 73039 пациентов. Средний период наблюдения равнялся 130 дням. Авторами применялась регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса с поправкой на коэффициент предрасположенности для расчета ОР в отношении развития тромбоемболического инсульта, внутричерепного кровоизлияния, массивных экстракраниальных кровотечений и общей смертности для каждого ПОАК в сравнении с варфарином, а также для каждого ПОАК между собой. По сравнению с варфарином применение каждого из изучаемых ПОАК ассоциировалось со снижением риска инсульта (на 20-29%; $p = 0,002$ для дабигатрана и $p < 0,001$ для ривароксабана и апиксабана), внутричерепного кровоизлияния (на 35-62%; $p < 0,001$) и смертности (на 19-34%; $p < 0,001$). Между собой ПОАК не различались по влиянию на риск тромбоемболического инсульта. Вместе с тем применение ривароксабана было связано с ростом риска внутричерепного кровоизлияния (против дабигатрана ОР=1,71; 95%ДИ 1,35-2,17), массивных кровотечений (против дабигатрана ОР=1,32; 95%ДИ 1,21-1,45; против апиксабана ОР=2,70; 95%ДИ 2,38-3,05) и смерти (против дабигатрана ОР=1,12; 95%ДИ 1,01-1,24; против апиксабана ОР=1,23; 95%ДИ 1,09-1,38). По сравнению с апиксабаном использование дабигатрана ассоциировалось со снижением вероятности внутричерепного кровоизлияния (ОР=0,70; 95%ДИ 0,53-0,94) и увеличением риска развития массивных экстракраниальных кровотечений (ОР=2,04; 95%ДИ 1,78-2,32). Среди прочих выводов авторы исследования пришли к заключению, что применение апиксабана связано с более благоприятным соотношением польза-нежелательные эффекты в сравнении с использованием ривароксабана.

В 2018 г. вышла в свет статья W.A. Ray и соавт. по рискам желудочно-кишечных кровотечений на фоне антикоагулянтов [42]. До этой публикации оставалось неизвестным, действительно ли применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) связано с меньшим риском развития кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при комбинации их со всеми ПОАК или лишь с отдельными их представителями.

Изучаемая когорта включала больных 30 лет и старше, принимающих в качестве антикоагулянтной терапии апиксабан (10 мг/сут), дабигатран (300 мг/сут), ривароксабан (20 мг/сут), варфарин (из работы исключались пациенты, получавшие различные антикоагулянты в течение периода наблюдения). Кри-

териями исключения являлись терминальная стадия хронической болезни почек, заболевания ЖКТ, увеличивающие риск желудочно-кишечных кровотечений, в частности, варикозное расширение вен пищевода, рак желудка или кишечника, и госпитализация по причине кровотечения в течение предшествующего года. В работу было включено 1643123 пациентов (1713183 случаев лечения пероральными антикоагулянтами, 1161989 человеко-лет наблюдения, 870330 человеко-лет наблюдения (74,9%) составляли пациенты с ФП), средний возраст больных равнялся 76,4±2,4 лет. Изучаемая популяция объединила 754389 человеко-лет лечения антикоагулянтами без сопутствующей терапии ИПП (апиксабан – 43970, дабигатран – 79739, ривароксабан – 114168 и варфарин – 516512 человеко-лет) и 264447 человеко-лет – с сопутствующей терапией ИПП (апиксабан – 14989, дабигатран – 26572, дабигатран – 38958 и варфарин – 18329 человеко-лет). Больные во всех подгруппах преимущественно были в возрасте ≥65 лет (87,3-98,1%), количество пациентов в возрасте ≥85 лет составило от 18,2% до 23,0%.

Среди прочих результатов было обнаружено, что у больных, получающих терапию антикоагулянтами без сопутствующего назначения ИПП, частота госпитализации в связи с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ составила 115 на 10000 человеко-лет (95%ДИ 112-118). Частота госпитализаций в связи с желудочно-кишечными кровотечениями на фоне лечения ривароксабаном (144 на 10000 человеко-лет [95%ДИ 136-152]) была статистически значимо выше, чем при применении апиксабана (73 на 10000 человеко-лет; коэффициент заболеваемости, 1,97 [95%ДИ, 1,73-2,25]; разница рисков 70,9 [95%ДИ 59,1-82,7]), дабигатрана (120 на 10000 человеко-лет; коэффициент заболеваемости 1,19 [95%ДИ, 1,08-1,32]; разница рисков 23,4 [95%ДИ, 10,6-36,2]) и варфарина (113 на 10000 человеко-лет; коэффициент заболеваемости 1,27 [95%ДИ 1,19-1,35]; разница рисков 30,4 [95%ДИ 20,3-40,6]). Частота госпитализаций вследствие кровотечения из верхних отделов ЖКТ при лечении апиксабаном была статистически значимо ниже, чем на фоне терапии дабигатраном (коэффициент заболеваемости 0,61 [95%ДИ 0,52-0,70]; разница рисков – -47,5 [95%ДИ -60,6 - -34,3]) и варфарином (коэффициент заболеваемости 0,64 [95%ДИ 0,57-0,73]; разница рисков -40,5 [95%ДИ -50,0 - -31,0]).

Согласно результатам данного масштабного исследования [42] авторы пришли к заключению, что у больных, начинающих лечение пероральными антикоагулянтами, частота госпитализаций по поводу кровотечений из верхних отделов ЖКТ была самой высокой при использовании ривароксабана, а самой низкой – при назначении апиксабана.

С учетом появления на сегодняшний день все большего и большего количества данных (нередко противоречивых), полученных в условиях реальной клинической практики, хотелось рассмотреть вопросы доказательности таких работ и сопоставимости их результатов с рандомизированными клиническими исследованиями. В качестве примера приведем ретроспективную работу С.І. Coleman и соавт. [43], основанную на изучении баз данных получателей медицинской помощи согласно программам страхования. Ее целью стала сравнительная оценка эффективности и безопасности ривароксабана и апиксабана по отношению к варфарину у пациентов с неклапанной ФП. Исследование REVISIT-US (Real-world Evidence on Stroke prevention In patients with aTtrial fibrillation in the United States) [43] проводилось в период с января 2012 г. по октябрь 2014 г. В него включались взрослые пациенты, кому впервые назначался либо ривароксабан, либо апиксабан, либо варфарин, и у кого суммарный балл по шкале CHA₂DS₂-VASc составлял 2 и более. Основными критериями включения также служили наличие в медицинских картах больных двух и более диагностических кодов неклапанной ФП (согласно ICD-9-CM - International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification) и продолжительность выплат за выписку рецептов на антикоагулянты – ≥180 дней. В исследование не включались больные с наличием в анамнезе инсульта, системных эмболических осложнений и внутричерепного кровоизлияния. Статистический анализ включал в себя регрессионный анализ Кокса и сравнение пациентов как в группе ривароксабана, так и в группе апиксабана с больными, получающими варфарин, после уравнения по степени риска в соотношении 1:1. Комбинированная конечная точка состояла из ишемического инсульта или внутричерепного кровоизлияния, также данные события оценивались и по отдельности. В группу ривароксабана вошло 11411 пациентов, которые были сопоставлены с таким же количеством больных, применяющих варфарин. Авторы обнаружили, что лечение ривароксабаном в сравнении с варфарином приводит к статистически значимо большему снижению риска наступления составной конечной точки (ОР 0,61; 95%ДИ 0,45-0,82), а также внутричерепного кровоизлияния как ее отдельного компонента (ОР 0,53; 95%ДИ 0,35-0,79). В группу апиксабана было включено 4083 больных, которые аналогичным образом сравнивались с 4083 пациентами, принимающими варфарин. На фоне использования апиксабана также происходило снижение частоты составной конечной точки (ОР 0,63, 95%ДИ 0,35-1,12), однако не достигающее уровня статистической значимости. Помимо этого, согласно результатам работы, при применении апиксабана происходило снижение риска внутричерепного кровоиз-

лияния (ОР 0,38; 95%ДИ 0,17-0,88) и увеличение вероятности (без статистической значимости) развития ишемического инсульта (ОР 1,13; 95%ДИ 0,49-2,63). Авторы пришли к выводу, что применение и ривароксабана, и апиксабана ассоциируется со снижением риска внутричерепного кровоизлияния и, вероятно, ассоциируется со снижением частоты наступления составной первичной конечной точки.

Хотелось бы обратить внимание на ряд нюансов в дизайне работы С.І. Coleman и соавт. [43], обуславливающих некоторое несоответствие полученных результатов с данными других масштабных исследований и влияющих на доказательную силу проведенного анализа. Во-первых, авторами была определена комбинированная конечная точка, состоящая из ишемического инсульта и внутричерепного кровоизлияния (или оценки их по отдельности), что не соотносится с общепринятыми конечными точками в рандомизированных клинических исследованиях, где рассматриваются все типы инсультов (ишемические, геморрагические), а также системные тромбоэмболические осложнения. Также не все внутричерепные кровоизлияния представляют собой инсульты. Во-вторых, в исследование не включались пациенты с наличием в анамнезе инсульта, системных эмболических осложнений и внутричерепных кровоизлияний, хотя такие больные очень часто встречаются в рутинной клинической практике. В-третьих, явно не указана длительность периода наблюдения, но, исходя из сведений о количестве пациенто-лет, можно предположить, что он составлял менее 1 года. В-четвертых, бросается в глаза существенно меньшая численность группы апиксабана по сравнению с пациентами, получавшими ривароксабан (4083 человека против 11411), что также с большой долей вероятности могло повлиять на меньшую статистическую значимость различий в группе апиксабана. В-пятых, не производилась поправка на потенциальные сопутствующие факторы, способные повлиять на результаты (confounding factors), что крайне затруднительно сделать при ретроспективном анализе баз данных (могли иметь место ошибки в кодировании диагнозов, неизвестными остались данные о МНО на фоне использования варфарина). Наконец, в-шестых, авторами не проводился анализ чувствительности, который мог бы показать сравнительную эффективность полных и сниженных доз ривароксабана и апиксабана, а также отсутствовала информация о соответствии назначения данных ПОАК и их дозах показаниям, представленным в инструкции по применению, и, что немаловажно, не было сведений о приверженности пациентов к лечению. Таким образом, в описанном исследовании REVISIT-US [43] имело место большое количество существенных ограничений, потенциально

способных оказать влияние на степень достоверности полученных результатов, в связи с чем их необходимо рассматривать в фокусе более масштабных представительных рандомизированных клинических исследований.

Приверженность к терапии ПОАК

В клиническом аспекте применения любого препарата одну из важнейших ролей играет приверженность пациента к лечению, зависящая от многих факторов, в том числе – от профиля безопасности лекарственного средства и его эффективности, и на сегодняшний день большое внимание уделяется вопросам разработки методов повышения приверженности больных к терапии и оценки их результативности. Рассматривая в этом фокусе апиксабан, нам бы хотелось привести данные новейшего исследования AEGEAN (Assessment of an Education and Guidance program for Eliquis Adherence in non-valvular Atrial fibrillation) [44], в котором изучалась приверженность пациентов к лечению данным ПОАК и влияние на нее дополнительных образовательных мероприятий (информационные буклеты, использование различных средств напоминания, доступ в виртуальную клинику). Критериями включения являлись наличие неклапанной ФП или трепетания предсердий и суммарный балл по шкале CHADS₂ ≥ 1. Никто из вошедших в исследование пациентов ранее не получал ПОАК. Больные также могли находиться на терапии ацетилсалициловой кислотой в дозе ≤ 165 мг, если она обосновано назначалась по иным показаниям, отличным от ФП. Основными критериями невключения являлось наличие прочих состояний, требующих антикоагулянтной терапии и/или сопровождающихся повышенным риском кровотечений. Апиксабан (Эликвис®) назначался в дозе 5 мг 2р/сут. В ситуации, если имели место как минимум два из трех описанных нами выше критериев для снижения дозы, препарат применялся по схеме 2,5 мг 2 р/сут. Период наблюдения составлял 48 нед, кроме того, пациенты совершали визиты на 4-й, 12-й, 24-й и 36-й нед. Исходно больные рандомизировались либо в группу стандартного ведения, либо в группу стандартного ведения в сочетании с дополнительными образовательными мероприятиями. Первичной конечной точкой служила приверженность к лечению в конце 24-й нед. В дальнейшем больные, получавшие дополнительные образовательные средства, повторно рандомизировались на подгруппу стандартного ведения и подгруппу, продолжавшую использовать методики, поддерживающие приверженность к лечению, которая вновь оценивалась на 48-й нед. В исследование вошло 1162 пациента (средний возраст около 73 лет; примерно 40% женщин; средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc примерно 3,6 балла, по шкале HAS-BLED – около 1,7 балла). Апиксабан в дозе

2,5 мг 2 р/сут получали 11,9-13,8% больных. По истечении 24 нед уровень приверженности в группах стандартного ведения и дополнительных образовательных мероприятий составлял, соответственно, $91,6 \pm 17,1\%$ и $91,9 \pm 16,1\%$ без статистически значимых различий. В конце 48-й нед уровень приверженности в группах дополнительных образовательных мероприятий, первично-стандартного и вторично-стандартного (после повторной рандомизации) ведения составлял, соответственно, $90,4 \pm 18,0\%$, $90,1 \pm 18,6\%$ и $89,3 \pm 18,1\%$ (статистически значимые различия также отсутствовали). Соответствующие показатели устойчивости (persistence) приверженности к лечению равнялись 86,1% (95%ДИ 81,3-89,7), 85,2% (95%ДИ 81,5-88,2) и 87,8% (95%ДИ 83,4-91,1). На основании полученных результатов авторы сделали вывод о высокой приверженности больных к лечению апиксабаном, на которую не оказывали значимого эффекта дополнительные образовательные методики. Можно предположить, что столь высокие показатели приверженности к терапии связаны как с наличием промежуточных визитов пациентов согласно дизайну исследования, так и с оптимальным профилем безопасности и эффективности данного ПОАК.

Клинические аспекты некоторых фармакокинетических особенностей апиксабана

Представляется важным привести ряд данных о фармакокинетических преимуществах апиксабана, поскольку они обуславливают высокую эффективность и безопасность данного ПОАК. Так, выведение апиксабана из организма человека опосредуется различными путями: в ходе метаболических преобразований и работы ферментных систем, путем гепато-билиарной экскреции и выводу через кишечник, и лишь 27% препарата выделяется почками [45]. Для сравнения: ривароксабан экскретируется почками в объеме 35%, а дабигатран – в количестве 80-85%. Нарушение функции почек не оказывает влияния на C_{max} апиксабана. Низкий клиренс апиксабана почками имеет важное значение в клинической практике, поскольку большинство пациентов, получающих по показаниям антикоагулянтную терапию – это лица пожилого возраста с большим количеством сопутствующих заболеваний и нередким наличием ХБП, что влияет на концентрацию антикоагулянтов в крови при преимущественно почечном механизме их экскреции, повышая ее, и, тем самым, увеличивая риск кровотечений. Благодаря низкому уровню выведения апиксабана почками, данный НОАК лишен такого недостатка. Здесь следует еще раз напомнить представленные выше результаты субанализа исследования AVERROES [16], где была продемонстрирована высокая безопасность и эффек-

тивность апиксабана при разных значениях СКФ (≥ 60 мл/мин/1,73 м² и < 60 мл/мин/1,73 м²).

Абсолютная биодоступность апиксабана при его применении в дозах до 10 мг/сут достигает 50%. Апиксабан быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта: после перорального приема C_{max} достигается в течение 3-4 ч. Очень важен тот факт, что прием пищи не оказывает влияния на значения C_{max} или АУС апиксабана, благодаря чему пациенты могут принимать препарат и во время еды, и после нее. Последнее преимущество крайне актуально для пожилых больных, составляющих подавляющее большинство в структуре распространенности ФП, поскольку у них часто наблюдаются те или иные поражения ЖКТ, и возможность приема апиксабана, в том числе, во время еды, вносит дополнительный вклад в высокую безопасность в отношении ЖКТ.

Не было выявлено значимых изменений параметров фармакокинетики и фармакодинамики при однократном приеме апиксабана в дозе 5 мг у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени выраженности (классы А и В по классификации Чайлд-Пью, соответственно) по сравнению со здоровыми добровольцами. У больных с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и здоровых добровольцев также были сопоставимы изменения анти-FXa активности и МНО. Необходимо в очередной раз отметить, что такие свойства апиксабана крайне важны в условиях мультиморбидности.

Фармакокинетика апиксабана для доз до 10 мг имеет линейный характер. Показатели метаболизма апиксабана характеризуются низкой или умеренной меж- и внутрииндивидуальной вариабельностью: соответствующие значения коэффициента вариации составляют около 20% и 30%, соответственно).

Зависимость между параметрами фармакокинетики и фармакодинамики (в том числе, анти-FXa активности, МНО, протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени) апиксабана и его концентрацией в плазме крови была изучена для широкого диапазона доз препарата (0,5-50 мг). Было показано, что зависимость между концентрацией апиксабана и активностью FXa наилучшим образом описывается с использованием линейной модели. Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики апиксабана, оценивавшаяся у пациентов, получавших апиксабан в клинических исследованиях II и III фазы, соответствовала таковой у здоровых добровольцев.

В клиническом исследовании II фазы, в котором участвовали больные после планового протезирования коленного сустава, изучали эффективность и безопасность 3 суточных доз апиксабана (5, 10 и 20 мг), которые назначали 1 или 2 р/сут. Больных в группах

сравнения лечили эноксапарином или варфарином. Представляет особый интерес тот факт, что, хотя дизайн исследования и не предполагал выявления различий в эффективности однократного и двукратного приема апиксабана, тем не менее, для каждой суточной дозы апиксабана частота первичной конечной точки при двукратном приеме препарата была ниже, чем при однократном, хотя различия не достигли клинической значимости [46]. При регрессионном анализе зависимости эффективности от дозы и популяционном фармакокинетическом анализе были показаны преимущества назначения апиксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут [47]. Поэтому именно этот режим дозирования был выбран для клинических исследований III фазы у пациентов, перенесших ортопедические вмешательства, а для лечения тромбоза глубоких вен и при неклапанной ФП в клинических исследованиях III фазы была выбрана более высокая доза апиксабана – по 5 мг 2 р/сут, которая обеспечивает более интенсивную антикоагуляцию [48] и, следовательно, потенциально обладает более высокой эффективностью и не будет вызывать значительного увеличения риска больших кровотечений. Именно такой режим дозирования апиксабана (по 5 мг 2 р/сут) использовался и в цитируемых выше исследованиях ARISTOTLE [5] и AVERROES [16], которые убедительно продемонстрировали уникальные преимущества апиксабана над препаратами сравнения (варфарин и ацетилсалициловая кислота) как в плане эффективности (риск тромбоэмболических событий), так и в плане безопасности (риск больших кровотечений).

В свете вышеизложенного можно полагать, что высокая эффективность и безопасность апиксабана также обусловлена двукратным режимом его приема в течение суток. Такая схема назначения препарата позволяет избежать резких колебаний концентрации апиксабана в крови, а кривая концентрации апиксабана в крови имеет плавный тренд, что снижает потенциальный риск эпизодов гипо- (при резком повышении содержания препарата в крови) и гиперкоагуляции (при падении концентрации антикоагулянта в крови) и обеспечивает надежную защиту от кровотечений и тромботических осложнений.

References / Литература

1. Ruiz Ortiz M., Muñoz J., Raña Míguez P. et al; FANTASIA study investigators. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. *Eurpace*. 2018;20(10):1577-83. DOI:10.1093/eurpace/eux316.
2. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Eurpace* 2018;20(8):1-12. DOI:10.1093/eurpace/euy054.
3. Dillinger J.G., Aleil B., Cheggour S., et al. Dosing issues with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for the treatment of non-valvular atrial fibrillation: Why we should not underdose our patients. *Arch Cardiovasc Dis*. 2018;111(2):85-94. DOI:10.1016/j.acvd.2017.04.008.
4. Ten Cate V., Ten Cate H., Verheugt F.W. The Global Anticoagulant Registry in the FIELD-Atrial Fibrillation (GARFIELD-AF) : Exploring the changes in anticoagulant practice in patients with non-valvular atrial fibrillation in the Netherlands. *Neth Heart J*. 2016;24(10):574-80. DOI:10.1007/s12471-016-0874-y.

Заклучение

Таким образом, ПОАК являются препаратами первой линии в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП. В клинической практике часто встречаются случаи назначения препаратов данного класса в необоснованно сниженной дозе, не соответствующей критериям, указанным в инструкции по применению. Особенно часто это наблюдается среди пожилых лиц, пациентов с ХБП и у больных с высоким риском кровотечений. Апиксабан, как представитель ПОАК, при применении в полной дозе имеет уникальный профиль сочетания высокой безопасности и высокой эффективности согласно результатам рандомизированных клинических исследований и данным реальной клинической практики, в том числе, у пациентов старших возрастных групп, больных с поражением почек, пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца, имеющих в анамнезе острый коронарный синдром и перенесших чрескожные коронарные вмешательства. Одной из важных составляющих высокой эффективности и безопасности апиксабана служат благоприятные фармакокинетические свойства препарата. Апиксабан имеет четко очерченные показания к уменьшению дозы, они внесены в инструкцию по его применению, в таких случаях должна назначаться сниженная доза, ее эффективность и безопасность в клинических ситуациях также доказана. При назначении ПОАК необходимо помнить о том, что для обеспечения эффективной профилактики инсульта следует назначать препараты в дозах, указанных в инструкции по применению, поскольку именно такой режим дозирования (дозы и кратность приема) продемонстрировал в клинических исследованиях высокую эффективность и безопасность.

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 provided by Pfizer Company, but it did not affect the authors' own opinion.

9. Alexander J.H., Andersson U., Lopes R.D., et al; Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Complications in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Apixaban 5 mg Twice Daily and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Age, Low Body Weight, or High Creatinine: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2016;1(6):673-81. DOI:10.1001/jamacardio.2016.1829.
10. O'Brien E.C., Holmes D.N., Ansell J.E., et al. Physician practices regarding contraindications to oral anticoagulation in atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J.* 2014;167(4):601-9.e1. DOI:10.1016/j.ahj.2013.12.014.
11. Belen E., Canbolat I.P., Bayyigit A., et al. A new gap in the novel anticoagulants' era: undertreatment. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015;26(7):793-7. DOI:10.1097/MBC.0000000000000349.
12. Barra M.E., Fanikos J., Connors J.M., et al. Evaluation of Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulant Therapy. *Am J Med.* 2016;129(11):1198-204. DOI:10.1016/j.amjmed.2016.05.041.
13. Steinberg B.A., Shrader P., Thomas L., et al; ORBIT-AF Investigators and Patients. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(24):2597-604. DOI:10.1016/j.jacc.2016.09.966.
14. Bertomeu-González V., Anguita M., Moreno-Arribas J., et al; FANTASIA Study Investigators. Quality of Anticoagulation With Vitamin K Antagonists. *Clin Cardiol.* 2015;38(6):357-64. DOI:10.1002/clc.22397.
15. Bristol-Myers Squibb/Pfizer. European summary of product characteristics. Elixquis 5 mg film-coated tablets. Renewed 08/07/2019 [cited by Jul 19, 2019]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27220>.
16. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Gao P., et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;21(6):429-35. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.05.007.
17. Eikelboom J.W., O'Donnell M., Yusuf S., et al. Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *Am Heart J.* 2010;159(3):348-53.e1. DOI:10.1016/j.ahj.2009.08.026.
18. Alexander K.P., Brouwer M.A., Mulder H., et al; ARISTOTLE Investigators. Outcomes of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and multi-morbidity: Insights from the ARISTOTLE trial. *Am Heart J.* 2019;208:123-31. DOI:10.1016/j.ahj.2018.09.017.
19. Lopes R.D., Vora A.N., Liaw D., et al. An open-label, 2x2 factorial, randomized controlled trial to evaluate the safety of apixaban vs. vitamin K antagonist and aspirin vs. placebo in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention: Rationale and design of the AUGUSTUS trial. *Am Heart J.* 2018;200:17-23. DOI:10.1016/j.ahj.2018.03.001.
20. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., et al; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380(16):1509-24. DOI:10.1056/NEJMoa1817083.
21. Deitelzweig S., Farmer C., Luo X., et al. Risk of major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: a systematic review of real-world observational studies. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(9):1583-94. DOI:10.1080/03007995.2017.1347090.
22. Amin A., Keshishian A., Xie L., et al. Comparison of major-bleeding risk and health care costs among treatment-naïve non-valvular atrial fibrillation patients initiating apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin. *Circulation.* 2015;132(Suppl 3):A19672.
23. Deitelzweig S., Bruno A., Tate N., et al. Major bleeding, hospitalization rates and healthcare costs among non-valvular atrial fibrillation patients naive to oral anticoagulation and newly treated with novel oral anticoagulants. *Eur Heart J.* 2015;36 (Abstract Supplement):338.
24. Kamble S., Pan X., Phatak H., et al. Real world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients newly initiated on warfarin versus apixaban 5mg BID, dabigatran 150mg BID, or rivaroxaban 20mg QD. *Circulation.* 2015;132(Suppl 3):A18465.
25. Lin I., Masseria C., Mardekian J., et al. Real-world bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation (NVAf) patients prescribed apixaban, dabigatran, rivaroxaban and warfarin: analysis of electronic health records. *Eur Heart J.* 2015;36(Abstract Supplement):1084.
27. Lip G.Y., Keshishian A., Kamble S., et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost.* 2016;116:975-86. DOI:10.1160/TH16-05-0403.
28. Adeboyeje G., Sylwestrzak G., White J., et al. Comparative effectiveness and safety of anticoagulant therapy with warfarin, dabigatran, apixaban, or rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation: Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016;9(Suppl 2):A2.
29. Larsen T.B., Skjoth F., Nielsen P.B., et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.* 2016;353:i3189. DOI:10.1136/bmj.i3189.
30. Noseworthy P.A., Yao X., Abraham N.S., et al. Direct comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in non-valvular atrial fibrillation. *Chest.* 2016;150:1302-12. DOI:10.1016/j.chest.2016.07.013.
31. Yao X., Abraham N.S., Sangaralingham L.R., et al. Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003725. DOI:10.1161/JAHA.116.003725.
32. Seeger J.D., Bykov K., Bartels D.B., et al. Safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in routine care of patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2015;114:1277-89. DOI:10.1160/TH15-06-0497.
33. Korenstra J., Wijtvlief E.P., Veeger N.J., et al. Effectiveness and safety of dabigatran versus acenocoumarol in 'real-world' patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2016;18:1319-27. DOI:10.1093/europace/euv397.
34. Argil Tsadok M., Jackevicius C.A., Essebag V., et al. Warfarin treatment and outcomes of patients with atrial fibrillation in rural and urban settings. *J Rural Health.* 2015;31:310-5. DOI:10.1111/jrh.12110.
35. Chan Y.H., Yen K.C., See L.C., et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks of dabigatran in Asians with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke.* 2016;47:441-9. DOI:10.1161/STROKEAHA.115.011476.
36. Nishtala P.S., Gnjidic D., Jamieson H.A., et al. "Real-world" haemorrhagic rates for warfarin and dabigatran using population-level data in New Zealand. *Int J Cardiol.* 2016;203:746-52. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.11.067.
37. Larsen T.B., Rasmussen L.H., Skjoth F., et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2264-73. DOI:10.1016/j.jacc.2013.03.020.
38. Maura G., Blotiere P.O., Bouillon K., et al. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study. *Circulation.* 2015;132:1252-60. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015710.
39. Tepper P., Mardekian J., Masseria C., et al. Real-world comparison of bleeding risks among non-valvular atrial fibrillation patients on apixaban, dabigatran, rivaroxaban: cohorts comprising new initiators and/or switchers from warfarin. *Eur Heart J.* 2015;36(Suppl 1):1975.
40. Graham D.J., Reichman M.E., Wernecke M., et al. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Intern Med.* 2016;176:1662-71. DOI:10.1001/jamainternmed.2016.5954.
41. Graham D.J., Baro E., Zhang R., et al. Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2019;132(5):596-604.e11. DOI:10.1016/j.amjmed.2018.12.023.
42. Ray W.A., Chung C.P., Murray K.T., et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA.* 2018;320(21):2221-30. DOI:10.1001/jama.2018.17242.
43. Coleman C.L., Antz M., Bowrin K., et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(12):2047-53. DOI:10.1080/03007995.2016.1237937.
44. Montalescot G., Brotons C., Cosyns B., et al; AEGEAN Study Investigators. Educational Impact on Apixaban Adherence in Atrial Fibrillation (the AEGEAN STUDY): A Randomized Clinical Trial. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2019 Jun 26. DOI:10.1007/s40256-019-00356-2.
45. Byon W., Garonzik S., Boyd R.A., Frost C.E. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2019 May 14. DOI:10.1007/s40262-019-00775-z.
46. Lassen M.R., Davidson B.L., Gallus A., et al. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb. Haemost.* 2007;5:2368-75. DOI:10.1111/j.1538-7836.2007.02764.x
47. Lopes R.D., Alexander J.H., Al-Khatib S.M., et al. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J.* 2010;159:331-9. DOI:10.1016/j.ahj.2009.07.035.
48. Lassen M.R., Gallus A., Raskob G.E., et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med.* 2010;363:2487-98. DOI:10.1056/NEJMoa1006885.

About the Authors:

Alexey I. Kochetkov – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University; Assistant, Chair of Aging Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University

Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Head of Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University

Сведения об авторах

Кочетков Алексей Иванович – к.м.н., н.с., лаборатория клинической фармакологии и фармакотерапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н. И. Пирогова; ассистент, кафедра болезней старения, факультет дополнительного профессионального образования, РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н. И. Пирогова; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Семеновский Университет