

# Апиксабан для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

По материалам рекомендаций NICE 2013

**Апиксабан (Эликвис, компания Pfizer) – мощный прямой высокоселективный ингибитор Ха фактора, предназначенный для перорального приема. Подавляя Ха фактор, апиксабан предотвращает образование тромбина и формирование тромба.**

**Апиксабан показан для профилактики инсультов и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной ФП с одним или более факторами риска, такими как наличие в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки, возраст  $\geq 75$  лет, артериальная гипертензия, сахарный диабет, симптомная сердечная недостаточность (класс II и выше по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца – NYHA).**

Основные доказательства эффективности апиксабана были получены в двух международных многоцентровых двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. В исследовании ARISTOTLE ( $n=18\,201$ ) сравнивали апиксабан (5 мг 2 р/сут; у некоторых пациентов 2,5 мг 2 р/сут) и варфарин (у пациентов с целевым международным нормализованным отношением (МНО); 2,0-3,0). В исследовании AVERROES ( $n=5598$ ) проводили сравнение апиксабана (5 мг 2 р/сут; у некоторых пациентов 2,5 мг 2 р/сут) и аспирина (81-324 мг 1 р/сут) у больных в возрасте 50 лет и старше с ФП и  $\geq 1$  дополнительным фактором риска инсульта, которые не являлись кандидатами на назначение варфарина или не желали принимать этот препарат.

Главной целью исследования ARISTOTLE было доказать, что апиксабан как минимум не уступает варфарину в отношении комбинированной конечной точки, включающей системную эмболию и инсульт – как ишемический, обусловленный сердечной эмболией, так и геморрагический, который может быть осложнением антикоагулянтной терапии (также может развиваться спонтанно или в результате вторичного кровотечения при ишемическом инсульте). В исследование включали взрослых с ФП или трепетанием предсердий, не обусловленными обратимой причиной, и  $\geq 1$  дополнительным фактором риска инсульта согласно шкале CHADS2. Набор пациентов осуществлялся в 39 странах; 40% участников были из Европы. Средний возраст больных составил 69 лет, мужчин было 65%. В группе варфарина среднее время, в течение которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне, составило 66%. Примерно 4% участников получали апиксабан в дозе 2,5 мг (эту дозу назначали пациентам с  $\geq 2$  критериями из следующих: возраст  $\geq 80$  лет, масса тела  $\geq 60$  кг, креатинин сыворотки  $\geq 1,5$  мг/дл, или 133 мкмоль/л). Средняя исходная оценка CHADS2 составляла 2,1 балла и у 65% пациентов она превышала 2 балла.

В ИТТ-популяции (intention-to-treat; пациенты, получившие по крайней мере одну дозу исследуемого препарата) апиксабан достиг критерия как минимум не уступающей эффективности (пограничный критерий – 1,38) при длительности наблюдения 1,8 года. По сравнению с варфарином апиксабан ассоциировался с достоверно более низкой частотой инсульта и системной эмболии (отношение шансов – ОШ – 0,79; 95% доверительный

интервал – ДИ – 0,66-0,95;  $p=0,01$ ). В группе апиксабана частота фатальных и инвалидизирующих инсультов была значительно ниже, чем в группе варфарина (ОШ 0,51; 95% ДИ 0,35-0,75); тем не менее снижение частоты ишемического инсульта, инсульта неясной этиологии и системной эмболии для апиксабана по сравнению с варфарином было статистически не значимым (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,44-1,75;  $p=0,70$ ). Частота инфаркта миокарда и эмболии легочной артерии / тромбоза глубоких вен была ниже при лечении апиксабаном, однако разница по этим показателям в группе варфарина была недостоверной (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,66-1,17;  $p=0,37$  и ОШ 0,78; 95% ДИ 0,29-2,10;  $p=0,63$  соответственно). Апиксабан по сравнению с варфарином ассоциировался с более низкой общей смертностью; эта разница была на границе статистической значимости (3,52 vs 3,94% соответственно; ОШ 0,89; 95% ДИ 0,80-0,99;  $p=0,047$ ).

Как показал анализ неблагоприятных событий и безопасности лечения в ИТТ-популяции, апиксабан превосходил варфарин по первичной конечной точке безопасности – времени от получения первой дозы исследуемого препарата до первого случая верифицированного большого кровотечения, соответствующего критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,60-0,80;  $p<0,001$ ). Апиксабан по сравнению с варфарином ассоциировался с достоверно более низкой частотой геморрагических событий для всех больших кровотечений (внутричерепные кровоизлияния: ОШ 0,42; 95% ДИ 0,30-0,58; другие большие кровотечения: ОШ 0,79; 95% ДИ 0,68-0,93) и клинически значимых небольших кровотечений, кроме гастроинтестинальных кровотечений, для которых разница между апиксабаном и варфарином была статистически не значимой (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,70-1,15;  $p=0,37$ ). Группы апиксабана и варфарина не отличались по количеству пациентов с неблагоприятными событиями (81,5 vs 83,1% соответственно), однако в группе апиксабана по сравнению с группой варфарина было меньше больных с геморрагическими неблагоприятными событиями (25,2 vs 32,7% соответственно). Тяжелые неблагоприятные события наблюдались у 35,0% пациентов, получавших апиксабан, и у 36,5% больных, которые принимали варфарин. Пациентов, досрочно прекративших прием исследуемого препарата, в группе апиксабана было меньше, чем в группе варфарина (25,3 vs

27,5% соответственно;  $p=0,001$ ); вследствие неблагоприятных событий лечение прервали 7,6% пациентов группы апиксабана и 8,4% больных группы варфарина. Безопасность терапии апиксабаном сохранялась во всех подгруппах пациентов с различным риском инсульта, независимо от контроля варфарина (времени МНО в терапевтическом диапазоне) и у больных, у которых требовалось снижение дозы.

Главной целью исследования AVERROES было продемонстрировать, что апиксабан превосходит аспирин в профилактике достижения комбинированной конечной точки, включавшей инсульт и системную эмболию, у взрослых пациентов с  $\geq 1$  фактором риска инсульта, которые не являлись кандидатами на лечение варфарином. В ИТТ-популяции апиксабан по сравнению с аспирином снижал частоту инсульта и системной эмболии при среднем периоде наблюдения 1,1 года (ОШ 0,45; 95% ДИ 0,32-0,62;  $p<0,001$ ). Частота фатальных и инвалидизирующих инсультов также была значительно ниже в группе апиксабана по сравнению с группой аспирина (ОШ 0,43; 95% ДИ 0,28-0,65). При анализе отдельных подтипов инсульта было установлено, что апиксабан по сравнению с аспирином достоверно снижал частоту ишемического инсульта (ОШ 0,37; 95% ДИ 0,25-0,55), однако уменьшение частоты геморрагических инсультов было статистически не значимым (ОШ 0,67; 95% ДИ 0,24-1,88;  $p=0,45$ ). Апиксабан ассоциировался с более высокой частотой всех кровотечений (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,10-1,53), больших и клинически значимых небольших кровотечений (ОШ 1,38; 95% ДИ 1,07-1,78). Повышение частоты больших кровотечений в группе апиксабана по сравнению с группой аспирина было недостоверным (ОШ 1,54; 95% ДИ 0,96-2,45;  $p=0,07$ ).

Прямые сравнительные исследования апиксабана и новых оральных антикоагулянтов – ривароксабана и дабигатрана – не проводились. Тем не менее метаанализ исследований ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF и AVERROES показал, что по частоте инсульта, системной эмболии и общей смертности эти препараты статистически не отличаются. В то же время апиксабан ассоциировался с достоверно более низкой частотой инфаркта миокарда по сравнению с дабигатраном (150 или 110 мг 2 р/сут); значительно более низкой частотой всех геморрагических событий (внутричерепных кровоизлияний, всех больших кровотечений, гастроинтестинальных кровотечений, других больших

кровотечений, клинически значимых небольших кровотечений и кровотечений любого типа) по сравнению с ривароксабаном; статистически значимо более низкой частотой всех кровотечений, кроме внутричерепных кровоизлияний, и клинически значимых небольших кровотечений (которые не оценивались в исследовании RE-LY) по сравнению с дабигатраном 150 мг; достоверно более низкой частотой кровотечений любого типа по сравнению с дабигатраном 110 мг, а также значительно более низкой вероятностью досрочного прекращения терапии по сравнению с дабигатраном 150 мг, дабигатраном 110 мг и ривароксабаном.

На основании вышеприведенных данных Национальный институт здоровья и клинического мастерства Великобритании (NICE) разработал следующие рекомендации по клиническому применению апиксабана для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной ФП.

- Апиксабан рекомендуется для профилактики инсульта и системной эмболии.

- Решение о начале терапии апиксабаном следует принимать после информированного обсуждения между клиницистом и пациентом рисков и преимуществ апиксабана по сравнению с варфарином, дабигатраном и ривароксабаном. При переводе пациентов, получающих варфарин, на апиксабан следует принимать во внимание потенциальные риски и ожидаемую пользу с учетом уровня контроля МНО.

- Апиксабан клинически более эффективен, чем варфарин, в отношении комбинированного исхода, характеризующего эффективность, – снижение риска инсульта и системной эмболии.

- Апиксабан ассоциируется с более низкой частотой геморрагических событий по сравнению с варфарином. Особую значимость имеет уменьшение риска внутричерепных кровоизлияний при лечении апиксабаном у пациентов с ФП.

- Апиксабан является фармакоэкономически выгодной альтернативой варфарину и может рекомендоваться для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной ФП, имеющих  $\geq 1$  фактора риска инсульта.

Список литературы находится в редакции.

По материалам рекомендаций NICE:  
Apixaban for preventing stroke and systemic embolism in people with nonvalvular atrial fibrillation.  
NICE technology appraisal guidance 275.  
Published date: February 2013.  
www.nice.org.uk/guidance/ta275.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

WUKAP10314002

Статья напечатана при поддержке  
представительства «Файзер Эйч. Си.Пи.  
Корпорейшн» в Украине.