

C.B. Granger, J.H. Alexander, J.J.V. McMurray et al.

Сравнение апиксабана и варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий

Известно, что фибрилляция предсердий (ФП) является одним из значимых факторов повышения риска инсульта. Важное условие эффективной профилактики инсульта – использование антикоагулянтов. Установлено, что применение антагонистов витамина К (АВК), в том числе и варфарина снижает риск инсульта примерно на 70%. В то же время использование варфарина в клинической практике ограничено, что обусловлено узким терапевтическим диапазоном, взаимодействием с пищевыми продуктами и другими лекарственными средствами, необходимостью мониторинга параметров коагуляции, высоким риском кровотечений (R. Hart et al., 1999). Отчасти именно поэтому лишь половина пациентов, которым показано лечение варфарином, действительно принимают препарат (A. Go et al., 1999).

В связи с этим особенно важными являются результаты исследований, в которых было показано, что новые пероральные антикоагулянты не уступают варфарину или даже превосходят его в отношении профилактики инсульта и системных тромбоэмболий.

Представитель группы новых пероральных антикоагулянтов – ингибитор фактора Ха апиксабан изучали в многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ARISTOTEL.

Целью исследования ARISTOTEL было сравнение эффективности апиксабана и варфарина в предупреждении инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с ФП.

Дизайн исследования ARISTOTEL и характеристики пациентов

Исследование включало 18 201 пациента с ФП и как минимум одним дополнительным фактором риска развития инсульта по шкале CHADS₂. Больные были обследованы в 1034 клинических центрах, расположенных в 39 странах мира.

Пациентов рандомизировали для получения апиксабана или плацебо апиксабана 2 раза в сутки по 5 мг; дозу 2,5 мг получали участники исследования при наличии 2 или более критериев: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг, уровень креатинина сыворотки крови $\geq 1,5$ мг/дл (≥ 133 мкмоль/л). Варфарин или плацебо варфарина назначали по 2 мг 1 раз в сутки с последующим титрованием дозы для удержания международного нормализованного отношения (МНО) в диапазоне 2,0–3,0.

В качестве первичной конечной точки оценивали частоту развития ишемического/геморрагического инсульта или системной тромбоэмболии. Вторичной конечной точкой эффективности являлась смерть от любой причины. Большое кровотечение рассматривалось как первичная конечная точка безопасности. Вторичной конечной точкой безопасности была комбинированная точка большого и малого кровотечений.

Кроме гипотезы об отсутствии у варфарина преимуществ перед апиксабаном, в исследовании проверяли предположение о том, что апиксабан может быть эффективнее варфарина по степени влияния на первичную конечную точку, снижения риска смерти от любых причин и безопаснее в отношении развития больших кровотечений.

Пациенты были стратифицированы в подгруппы для субанализов в соответствии со следующими критериями: предшествующий прием варфарина (да/нет – при условии, что пациент не получал варфарин или другой АВК в предшествующие 30 дней до включения в исследование), возраст ($<65/65-74/\geq 75$ лет), пол (мужской/женский), масса тела ($\leq 60/>60$ кг), тип ФП (постоянная или персистирующая/пароксизмальная), инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе (да/нет), сахарный диабет (да/нет), сердечная недостаточность (да/нет), оценка по шкале CHADS₂ (1/2/ ≥ 3

балла), степень почечной дисфункции (тяжелая или умеренная/легкая/отсутствует), доза апиксабана (2,5 мг 2 раза в сутки или плацебо / 5 мг 2 раза в сутки), регион исследования (Северная Америка/Латинская Америка/ Европа/страны Азиатско-Тихоокеанского бассейна), прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) на момент рандомизации (да/нет).

Результаты

Группа апиксабана включала 9120 пациентов, группа варфарина – 9081. Обе группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам. Медиана возраста больных составила 70 лет, среднее значение оценки риска инсульта по шкале CHADS₂ – 2,1 балла. 19% участников имели в анамнезе инсульт, ТИА или системную тромбоэмболию. Около 57% пациентов получали ранее АВК. У пациентов, которым назначали варфарин, терапевтический диапазон МНО (2,0–3,0) удерживали на протяжении 66% времени (медиана); среднее значение составило 62,2% (при этом были исключены данные, полученные в первые 7 дней после рандомизации и в перерывах в приеме препарата). Медиана длительности наблюдения в исследовании ARISTOTEL составила 1,8 года.

Частота развития первичной конечной точки в группе апиксабана была достоверно более низкой по сравнению с группой варфарина (1,27% против 1,60% в год, отношение рисков – 0,79; 95% доверительный интервал – 0,66–0,95; $p < 0,001$ для гипотезы как минимум такой же эффективности и $p = 0,01$ для гипотезы преимуществ). Апиксабан также превосходил варфарин по первичной конечной точке безопасности: частота больших кровотечений в группе апиксабана составила 2,13% в год, в группе варфарина – 3,09% в год (ОР 0,69; 95% ДИ 0,60–0,80; $p < 0,001$).

Апиксабан ассоциировался с более низким уровнем общей смертности по сравнению с варфарином (3,52 и 3,94% в год соответственно, ОР 0,89; 95% ДИ 0,80–0,99; $p = 0,047$). У пациентов, получавших апиксабан, частота развития геморрагического инсульта оказалась значительно ниже по сравнению с больными, которым назначали варфарин (0,24 и 0,47% в год соответственно, ОР 0,51; 95% ДИ 0,35–0,75; $p < 0,001$). Аналогичный показатель для ишемического инсульта или инсульта неясной этиологии составил в группе апиксабана 0,97%, в группе варфарина – 1,05% в год (ОР 0,92; 95% ДИ 0,74–1,13; $p = 0,42$).

Лечение апиксабаном оказалось безопасным во всех основных подгруппах пациентов, в том числе у больных с умеренной либо тяжелой почечной дисфункцией.

Обсуждение

Исследование ARISTOTEL продемонстрировало, что у пациентов с ФП и как минимум одним фактором риска инсульта апиксабан по сравнению с варфарином достоверно более эффективно снижает риск инсульта и системных тромбоэмболий (на 21%), больших кровотечений (на 31%) и летального исхода

(на 11%). В пересчете на каждую тысячу пациентов, пролеченных в течение периода наблюдения (1,8 года), апиксабан дополнительно к эффекту варфарина предупредил развитие 6 инсультов, 15 больших кровотечений, 8 смертей. Столь выраженный эффект апиксабана в профилактике инсульта в основном обеспечивался за счет снижения риска геморрагического инсульта. Так, лечение апиксабаном предотвращало развитие 4 геморрагических и 2 ишемических (или неизвестной этиологии) инсультов на каждую тысячу пролеченных больных. Данный эффект сохранялся во всех анализируемых подгруппах пациентов, независимо от географического региона, предшествующего приема варфарина, возраста, пола, степени почечной дисфункции, риска инсульта и других факторов.

Апиксабан продемонстрировал приемлемый профиль безопасности и отсутствие неожиданных побочных эффектов. Частота отмены апиксабана была ниже таковой варфарина: 25,3% против 27,5% ($p = 0,001$).

Таким образом, апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки является альтернативой варфарину, который, несмотря на высокую профилактическую эффективность в отношении инсульта, характеризуется достаточным вариабельным ответом на терапию, высоким риском взаимодействия с другими препаратами и продуктами питания, требует тщательного лабораторного контроля, повышает риск кровотечений (в том числе внутричерепных). Апиксабан не только эффективнее предупреждает инсульт, но и существенно реже вызывает кровотечения, не требует регулярного контроля за свертывающей системой крови, и его прием сопряжен с меньшим риском отмены антикоагулянтной терапии.

Эти выводы подтверждаются и результатами РКИ AVERROES (S. Connolly et al., 2011), в котором апиксабан сравнивали с АСК в лечении пациентов с ФП, для которых прием варфарина был невозможен по разным причинам. В этом исследовании апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки снижал частоту инсульта и системных тромбоэмболий на 55% по сравнению с АСК, не повышая при этом риска больших кровотечений. Частота летальных исходов среди больных, получающих апиксабан, оказалась меньшей по сравнению с таковой в группе АСК. При этом в группе апиксабана отмечена более низкая частота случаев прекращения терапии.

В недавно завершенных РКИ, посвященных поиску альтернативы АВК и изучению эффектов новых пероральных антикоагулянтов, варфарин сравнивали также с другим ингибитором фактора Ха – ривароксабаном (исследование ROCKET-AF, 2011) и прямым ингибитором тромбина – дабигатраном (исследование RE-LY, 2009). Согласно полученным результатам оба препарата как минимум не уступали варфарину по эффективности в предупреждении инсульта. В то же время общая частота крупных кровотечений, наблюдавшаяся

в исследованиях при приеме дабигатрана и ривароксабана, не отличалась от таковой в группах варфарина. В исследовании RE-LY частота массивных кровотечений на фоне приема варфарина была выше по сравнению с дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза в сутки, но не с дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза в сутки, хотя использование обеих доз дабигатрана приводило к снижению частоты внутричерепных кровоизлияний по сравнению с варфарином. В то же время дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки обуславливал такую же частоту развития первичной конечной точки эффективности, как и при приеме варфарина.

В исследовании ARISTOTEL апиксабан назначали в дозе 5 мг 2 раза в сутки, а в случае, если прогнозировалось снижение его экскреции, доза препарата уменьшалась. Апиксабан, назначаемый таким образом, продемонстрировал преимущества, показанные для обеих доз дабигатрана – более низкую частоту инсульта и большую безопасность в отношении риска развития желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с варфарином. Снижение частоты геморрагических осложнений на фоне применения апиксабана отмечалось во всех подгруппах, сформированных по тому или иному клинически важному признаку, в том числе и по возрасту (J. Eikelboom et al., 2011). Кроме того, как показали исследования ARISTOTEL и AVERROES, у пациентов, принимавших апиксабан, реже развивался инфаркт миокарда по сравнению с теми, у кого применяли варфарин и аспирин.

По данным исследования ROCKET-AF, в котором использовали ИТТ анализ, новый пероральный антикоагулянт ривароксабан оказался не менее эффективным в профилактике инсульта и системной тромбоэмболии, чем варфарин (M. Patel et al., 2011). В группе ривароксабана частота внутричерепных кровоизлияний и фатальных кровотечений была ниже по сравнению с группой варфарина. По влиянию на другие виды больших кровотечений ривароксабан преимуществ не продемонстрировал.

Таким образом, результаты исследования ARISTOTEL отличаются от данных других исследований, в которых сопоставляли эффекты новых пероральных антикоагулянтов и варфарина. Указанные отличия можно объяснить назначением разных доз препаратов, каждый из которых к тому же обладает индивидуальными особенностями фармакокинетики и фармакодинамики (C. Frost et al., 2011). Кроме того, определенную роль играет и дизайн исследований, в частности характеристики пациентов.

Более низкий риск геморрагического инсульта на фоне приема всех трех новых пероральных антикоагулянтов указывает на существование специфического риска, ассоциированного с варфарином. Этот риск, наиболее вероятно, обусловлен ингибированием варфарином нескольких факторов коагуляции или взаимодействием между варфарином и комплексами тканевого фактора VIIa в головном мозге (N. Maskman, 2009).

Таким образом, у пациентов с ФП апиксабан превосходил варфарин в профилактике инсульта и системной эмболии, вызывал меньше кровотечений и обеспечивал более низкую смертность.

По материалам статьи Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981-992.

Перевод с англ. Глеба Данина

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

WUKAP10314008

Профілактика інсульту / системної емболії у пацієнтів з неклапанною ФП

ПРОДЕМОНСТРОВАНО
перевагу щодо
профілактики
ІНСУЛЬТУ /
СИСТЕМНОЇ ЕМБОЛІЇ
порівняно з варфарином¹

ПРОДЕМОНСТРОВАНО
перевагу щодо
зниження
РИЗИКУ
ВЕЛИКИХ КРОВОТЕЧ
порівняно з варфарином¹

ЕЛІКВІС® поєднує обидві переваги

Обери ЕЛІКВІС® – інгібітор Ха фактора,
що продемонстрував краще зниження ризику
інсульту / системної емболії із значно нижчим
ризиком великих кровотеч порівняно із варфарином.¹

ЕЛІКВІС® (апіксабан): прямий інгібітор фактора Ха для перорального прийому, показаний для профілактики інсульту і системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НКФП), які мають один або більше факторів ризику, таких як раніше перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік понад 75 років, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, симптомна серцева недостатність (клас NYHA >II).¹

Література:

1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992.

ЕЛІКВІС (апіксабан) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 таблеток по 2,5 мг, у білестері, по 2 білестері або по 5 мг по 6 білестерів у пацієні до картону.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату. Показання до застосування. Таблетки по 2,5 мг: профілактика венозної тромбоемболії у дорослих пацієнтів, які перенесли планову операцію з протезування колінного або кульшового суглоба. Таблетки по 2,5 та 5 мг: профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, у яких мають місце один або більше факторів ризику, таких як наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, вік ≥ 75 років і старше, гіпертонія, цукровий діабет, симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації).
Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого допоміжного компонента. Клінічно значуща активна кровотеча. Патологія або стан, що супроводжується значним ризиком сильної кровотечі. Одночасне застосування будь-яких інших антикоагулянтів. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовують перорально, запиваючи водою, з їжею чи без їжі. Рекомендована доза препарату для профілактики венозної тромбоемболії у разі протезування колінного або кульшового суглоба становить 2,5 мг перорально двічі на день. Першу дозу слід прийняти через 12-24 години після операції. Рекомендована тривалість лікування пацієнтів, що перенесли операцію з метою заміни кульшового суглоба становить 32-38 днів; колінного – 10-14 днів. Рекомендована доза препарату при профілактиці інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь становить 5 мг перорально двічі на день. **Побічні реакції.** Загальними небажаними реакціями були носова кровотеча, забиття, гематурія, гематома, крововилив у око та шлунково-кишкові кровотечі. Застосування Еліквіс може бути пов'язане із збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморагічної анемії. **Особливості застосування.** Дані про застосування апіксабану вагітним жінкам немає. На сьогоднішній день невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Ефективність та безпека застосування Еліквіс дітям до 18 років не встановлена. Пацієнтам з рівнем креатиніну сироватки ≥ 133 мкмоль/л (віком ≥ 80 років або з масою тіла ≤ 60 кг) слід призначати меншу дозу апіксабану, а саме 2,5 мг двічі на добу. Пацієнти з ознаками тяжкого порушення функцій нирок (кпіренс креатиніну 15-29 мг/л) також повинні приймати 2,5 мг двічі на день. Відомого антитоду до препарату не існує. У разі виникнення геморагічних ускладнень необхідно припинити лікування та провести обстеження джерела кровотечі. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Паралельне лікування пацієнтів будь-якими іншими антикоагулянтами протипоказане. Застосування одночасно з антитромбоцитарними препаратами підвищує ризик кровотечі. Слід проявляти обережність, при паралельному використанні нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи ацетилсаліцилову кислоту. Не рекомендується застосовувати для лікування пацієнтів з тяжкими порушеннями функцій печінки, призначати пацієнтам, при системному лікуванні потужними інгібіторами одночасно СYP3A4 та P-глі або інгібіторами протезазу ВІЛ. Одночасне застосування препарату Еліквіс та потужних препаратів-індукторів СYP3A4 та P-глі може призвести до зниження експозиції апіксабану приблизно на 50%. **Фармакологічні властивості.** Апіксабан є потужним зворотним прямим та високоселективним інгібітором активного сайту фактора Ха, призначеним для перорального прийому. За рахунок пригнічення фактора Ха апіксабан перешкоджає утворенню тромбіну та формуванню тромба. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. **Реєстраційні посвідчення МОЗ України** № UA/13699/01/01, UA/13699/01/02 від 27.06.2014.