

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): прями 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 блистері, по 2 блистери або по 5 мг по 6 блистерів у паці з 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 інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, у яких спостерігаються один або більше факторів ризику, таких як наявність інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, вік >75 років, гіпертензія, цукровий діабет, симптоматична серцева недостатність (шнайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації). Лікування та профілактика рецидивів тромбозу глибоких вен та легеневої емболії у дорослих. Протипоказання. Печерчутливість до активної речовини або до будь-якого допоміжного компонента. Патологія або стан, що супроводжується значним ризиком сильної кровотечі. Одночасне застосування будь-яких інших антикоагулянтів. Спосіб застосування та дози. Препарат застосовують перорально, запиваючи водою, під час їди або незалежно від прийому їжі. Рекомендована доза препарату для профілактики венозної тромбоемболії у разі протезування колінного або кульшового суглоба становить 2,5 мг перорально двічі на добу. Першу дозу слід прийняти через 12-24 год 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 добу. Доза ЕЛІКВІС для лікування гострого тромбозу глибоких вен та легеневої емболії становить 10 мг перорально двічі на добу протягом перших 7 днів. Потім препарат застосовують у дозуванні 5 мг перорально двічі на добу. Тривалість лікування становить щнайменше 3 місяці. Для профілактики тромбозу глибоких вен та легеневої емболії доза становить 2,5 мг перорально двічі на добу. Якщо пацієнту показана профілактика рецидивів, дозу 2,5 мг двічі на добу слід починати приймати після завершення 6-місячного курсу лікування препаратом ЕЛІКВІС у дозі 5 мг двічі на добу або курсу лікування іншими антикоагулянтами. Побічні реакції. Частими небажаними реакціями були кровотеча, контузія, носова кровотеча та гематома. Застосування препарату ЕЛІКВІС може бути пов'язане зі збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморагічної анемії. Особливості застосування. Даних про застосування апіксабану вагітними жінками немає. На сьогодні невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Ефективність та безпеку застосування препарату ЕЛІКВІС у дітей віком до 18 років не встановлено. Пацієнтам з рівнем креатиніну сироватки ≥ 133 мкмоль/л і 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 (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв) також повинні приймати 2,5 мг двічі на добу. Відомого антитодоту 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 бути обережними при паралельному використанні нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи ацетилсаліцилову кислоту. Не рекомендовано 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 високоелективним інгібітором активного сайту фактора Ха, призначений для перорального прийому. За рахунок пригнічення фактора Ха апіксабан перешкоджає утворенню тромбину та формуванню тромбу. Категорія відпуску. За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційні посвідчення МОЗ України № UA/13699/01/01, UA/13699/01/02 від 27.06.2014, 1.10.2015.

Эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с варфарином в профилактике инсульта у пациентов разного возраста: дополнительный анализ исследования ARISTOTLE

Введение

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) увеличивается с возрастом, составляя от 0,5% среди лиц 40-50 лет до 10% и более к 80 годам (J. Heeringa et al., 2006; A.S. Go et al., 2001). Известно, что ФП ассоциируется с риском развития инсульта, а ежегодная величина этого риска повышается с возрастом (G.Y. Lip et al., 2010).

В исследовании ARISTOTLE новый оральные антикоагулянт — прямой ингибитор фактора свертывания Ха апиксабан — сравнивался с варфарином в профилактике инсульта или системной эмболии у пациентов с ФП и хотя бы одним из дополнительных факторов риска развития инсульта. Исследование показало, что в группе приема апиксабана в дозе 5 мг дважды в сутки по сравнению с группой приема варфарина развивалось меньшее количество инсультов или эмболий другой локализации, реже возникали кровотечения, включая внутричерепные, и это сопровождалось снижением смертности в группе апиксабана. В предусмотренном заранее субанализе исследования ARISTOTLE мы изучали, как эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с варфарином зависят от возраста пациентов.

Характеристики пациентов

Из 18 201 участника исследования ARISTOTLE 5471 (30%) были моложе 65 лет, 7052 (39%) — в возрасте 65-75 лет, 5678 (31%) — ≥75 лет. Возраст 2436 пациентов (13%) — ≥80 лет.

Риск развития инсульта по шкале CHADS₂ был оценен в ≥3 баллов у 20,1% пациентов моложе 65 лет и у 48,5% пациентов в возрасте ≥75 лет. Риск возникновения кровотечений по шкале HAS-BLED был оценен в ≥3 баллов только у 5,3% пациентов моложе 65 лет по сравнению с 27,9% участников возрастной группы 65-74 лет и 33,7% — в группе ≥75 лет. Сниженную дозу апиксабана — 2,5 мг вместо 5 мг дважды в сутки — назначили 19 пациентам моложе 65 лет, 22 пациентам в группе 65-74 лет и 790 пациентам в возрасте ≥75 лет (13,9% старшей возрастной группы), из которых 766 были старше 80 лет.

Среди пациентов, которые получали терапию варфарином, медиана времени в терапевтическом диапазоне значений международного нормированного отношения (TTR) была достоверно меньшей в подгруппе пациентов младшего возраста (64,8 по сравнению с 67,2% в подгруппе 75 лет и старше; $p < 0,0001$), хотя абсолютная разница была незначительной (<3%). Пациенты старшей возрастной подгруппы чаще прекращали терапию до завершения исследования: 1067 (20,2%) из 5290 пациентов моложе 65 лет, 1483 (21,8%) из 6792 пациентов 65-74 лет, 1496 (27,9%) из 5361 пациентов в возрасте ≥75 лет; $p < 0,0001$.

Исходы в зависимости от возраста

Независимо от назначенной терапии у старших пациентов чаще возникали все сердечно-сосудистые события. Годичная частота инсульта или системной эмболии составила 0,93% у пациентов моложе 65 лет, 1,49% — у пациентов 65-74 лет и 1,86% — в подгруппе ≥75 лет. Общая смертность также повышалась с возрастом: 2,65% в год в подгруппе пациентов моложе 65 лет, 3,06% в год в подгруппе пациентов в возрасте 65-74 лет и 5,69% в год в подгруппе ≥75 лет ($p < 0,0001$). Сердечно-сосудистая смертность составила 1,63% в год среди пациентов моложе 65 лет и 2,75% в год среди участников самой старшей возрастной подгруппы ($p < 0,0001$).

Большие кровотечения возникали с частотой 1,34; 2,40 и 4,24% в год в трех возрастных подгруппах соответственно (относительный риск у пациентов в возрасте ≥75 лет по сравнению с пациентами моложе 65 лет составил 3,13; 95% доверительный интервал 2,56-3,83; $p < 0,0001$). Частота внутричерепных кровоизлияний также увеличивалась с возрастом: 0,33; 0,53 и 0,85% в год соответственно возрастным подгруппам ($p < 0,0001$).

Эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с варфарином в зависимости от возраста

Апиксабан эффективнее, чем варфарин, снижал риск развития инсульта или системной эмболии со стабильными результатами во всех возрастных подгруппах (зависимость эффекта от возраста статистически незначительна, $p = 0,11$). Анализ общей смертности в зависимости от возраста также не выявил значимого влияния на эффективность апиксабана по сравнению с варфарином ($p = 0,43$).

На фоне приема апиксабана наблюдалось меньшее количество больших кровотечений, чем в группе варфарина, и этот результат зафиксирован во всех возрастных подгруппах (зависимость от возраста статистически незначительна, $p = 0,63$). На фоне терапии апиксабаном по сравнению с лечением варфарином достоверно меньшей была частота внутричерепных кровоизлияний у пациентов возрастной подгруппы 65-74 лет (ОР 0,35; 95% ДИ 0,20-0,60), а также у пациентов в возрасте ≥75 лет (ОР 0,34; 95% ДИ 0,20-0,57). Что касается пациентов младшей подгруппы, то количество внутричерепных кровоизлияний было незначительным в обеих ветвях исследования: 0,31% в год в группе апиксабана против 0,35% в группе варфарина (ОР 0,87; 95% ДИ 0,43-1,74). Безопасность апиксабана в отношении внутричерепных кровоизлияний не зависела от возраста ($p = 0,20$). В группе апиксабана реже по сравнению с группой варфарина возникали фатальные кровотечения или фатальные геморрагические инсульты, и этот результат повторялся во всех возрастных подгруппах: 0,22% в год на фоне терапии варфарином против 0,05% в год в группе апиксабана у пациентов в возрасте 65-74 лет и 0,41% в год против 0,13% в год соответственно у пациентов в возрасте ≥75 лет (зависимость результатов от возраста статистически незначительна, $p = 0,23$).

Такие же результаты получены у пациентов старше 80 лет ($n = 2436$): частота инсульта или системной эмболии 1,9% в год на фоне терапии варфарином и 1,53% в год на фоне терапии апиксабаном (ОР 0,81; 95% ДИ 0,51-1,29), частота больших кровотечений — 5,41 и 3,55% в год соответственно (ОР 0,66; 95% ДИ 0,48-0,90), частота внутричерепных кровоизлияний — 1,32 и 0,47% в год соответственно (ОР 0,36; 95% ДИ 0,17-0,77).

Эффекты терапии в подгруппе пациентов 75 лет и старше

У большинства пациентов в возрасте ≥75 лет (89%) была нарушена функция почек. Преимущества апиксабана по сравнению с варфарином сохранялись при любых показателях скорости клубочковой фильтрации, в том числе у пациентов самой старшей возрастной подгруппы. В этой подгруппе 2288 участников (40%) ранее не получали терапию варфарином. Среди них частота инсульта или системной эмболии составила 1,95% в год на фоне терапии апиксабаном и 2,58% в год на фоне терапии варфарином

(ОР 0,75; 95% ДИ 0,50-1,14), частота больших кровотечений — 3,74 и 4,86% в год соответственно (ОР 0,77; 95% ДИ 0,56-1,06). Предыдущий опыт лечения варфарином или его отсутствие не влияли на эффективность апиксабана или варфарина в рамках исследования.

Среди 2406 пациентов в возрасте ≥75 лет с низким предсказанным TTR (<66%) инсульт или системная эмболия развивались с частотой 2,24% в год на фоне терапии апиксабаном и 3,26% в год на фоне терапии варфарином (ОР 0,69; 95% ДИ 0,47-1,00), а у пациентов с высоким предсказанным TTR (≥66%) частота конечной точки составила 1,09 и 1,45% в год соответственно (ОР 0,75; 95% ДИ 0,48-1,18). У пациентов с низким предсказанным TTR большие кровотечения возникали с частотой 2,80% в год на фоне терапии апиксабаном и 5,8% в год на фоне терапии варфарином (ОР 0,49; 95% ДИ 0,35-0,68), в то время как у пациентов с высоким предсказанным TTR — 3,71 и 4,77% в год соответственно (ОР 0,77; 95% ДИ 0,59-1,01). Снижение риска больших кровотечений в группе апиксабана было более выраженным, чем в группе варфарина, среди пожилых пациентов с низким предсказанным TTR по сравнению с пациентами с высоким TTR ($p = 0,029$).

Среди пациентов старшей возрастной подгруппы, которым назначали низкую дозу апиксабана — 2,5 мг дважды в сутки, — или плацебо, инсульт или системная эмболия развивались с частотой 1,65% в год на фоне терапии апиксабаном и 3,13% в год на фоне терапии варфарином (ОР 0,52; 95% ДИ 0,25-1,08). При использовании дозы апиксабана 5 мг первичная конечная точка наступала с частотой 1,54% в год в группе апиксабана и 2,05% в год в группе варфарина (ОР 0,75; 95% ДИ 0,55-1,03). На фоне приема дозы 2,5 мг большие кровотечения возникали с частотой 3,29% в год при лечении апиксабаном и 6,54% в год при лечении варфарином (ОР 0,55; 95% ДИ 0,31-0,94), а при использовании дозы 5 мг — с частотой 3,21 и 5,00% в год соответственно (ОР 0,66; 95% ДИ 0,53-0,83). Ни доза апиксабана, ни возраст ≥75 лет не влияли на результаты терапии.

Обсуждение

Результаты этого субанализа исследования ARISTOTLE указывают на то, что риск инсульта, смерти и больших кровотечений значимо повышается с возрастом, и что апиксабан по сравнению с варфарином последовательно уменьшает частоту этих событий независимо от возраста пациентов, в том числе у лиц 80 лет и старше. Поскольку абсолютные риски были выше в старших подгруппах, отсутствие влияния возраста на результаты терапии означает, что пациенты старшего возраста получали больше абсолютной пользы от приема апиксабана.

Предыдущие исследования показали, что антикоагулянтная терапия варфарином по сравнению с приемом ацетилсалициловой кислоты эффективнее предотвращает развитие инсультов у пациентов с ФП, даже в пожилом возрасте (R.G. Hart et al., 2007; J. Mant et al., 2007). Однако риск внутричерепных кровоизлияний, многочисленные взаимодействия с продуктами питания и другими лекарственными средствами, необходимость регулярного контроля свертываемости крови и коррекции дозы усложняют длительное использование варфарина, особенно у пациентов пожилого возраста. Внедрение новых оральных антикоагулянтов, которые так же эффективны и более безопасны, чем

варфарин, не требуют мониторинга коагуляции и в меньшей степени взаимодействуют с пищей и другими препаратами, особенно привлекательно для терапии в старших возрастных группах.

В этом исследовании апиксабан превосходил варфарин в отношении профилактики инсульта, геморрагических осложнений и влияния на выживаемость, причем преимущества апиксабана повторялись во всех возрастных подгруппах.

Доза апиксабана была снижена с 5 до 2,5 мг дважды в сутки у 831 пациента с двумя и более из следующих факторов риска: возраст ≥80 лет, масса тела ≤60 кг, креатинин сыворотки крови ≥133 ммоль/л. Большинство пациентов, которые получали половинную дозу, были в возрасте 75 лет и старше ($n = 790$). При этом уменьшенная доза апиксабана так же эффективно предотвращала развитие инсультов и больших кровотечений, как и обычная доза 5 мг.

Как было показано ранее, по сравнению с варфарином апиксабан уменьшал частоту возникновения инсульта, крупных кровотечений и смертность независимо от функции почек (S.H. Hohnloser et al., 2012). В этом исследовании мы подтвердили, что данный факт относится и к пациентам в возрасте ≥75 лет: апиксабан превосходил варфарин во всем диапазоне скорости клубочковой фильтрации без существенного влияния степени почечной дисфункции на терапевтический эффект. Это очень важный результат, поскольку функция почек снижена у многих пациентов пожилого возраста, а апиксабан продемонстрировал преимущества в этой популяции высокого риска как по эффективности, так и по безопасности.

В одном из анализов исследования ARISTOTLE было установлено, что пациенты, которые ранее не принимали варфарин, отвечали на терапию так же, как и имевшие такой опыт (D.A. Garcia et al., 2013), и что частота развития инсультов, больших кровотечений и смертность были стабильно ниже в группе апиксабана по сравнению с группой варфарина по данным всех клинических центров и во всем диапазоне показателей качества контроля международного нормированного отношения (L. Wallentin et al., 2013). Результаты нашего анализа подтверждают эти закономерности для возрастной подгруппы ≥75 лет.

Заключение

В данном анализе исследования ARISTOTLE показано, что преимущества апиксабана перед варфарином (снижение частоты развития инсульта или системной эмболии, риска кровотечений и смертности) наблюдались последовательно у всех пациентов с ФП независимо от возраста, и даже с большей абсолютной пользой в старших возрастных подгруппах. В свете этих данных назначение апиксабана представляется рациональным решением для профилактики инсульта при ФП у пациентов любого возраста, и особенно у пожилых.

Перевел с англ. Дмитрий Молчанов

По материалам S. Halvorsen, D. Atar, H. Yang и др. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehu046/download from http://eurheartj.oxfordjournals.org/

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

WUKAPI0316022

