



Голубев С.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Апиксабан: новые возможности антикоагулянтной терапии в амбулаторной практике

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 20.10.2024

Принята: 22.11.2024

Контакты: golubev2000@yahoo.com

Резюме

Проблема профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений в различных сосудистых бассейнах с применением антикоагулянтов имеет чрезвычайно важную медицинскую и социальную значимость вследствие высокой частоты возникновения тромбозов и тромбоэмболий разных локализаций, тенденции к их рецидивированию, возможных осложнений, а также высокой стоимости лечения. В данном практико-ориентированном обзоре представлена информация о клинико-фармакологических характеристиках и рациональном применении апиксабана – прямого перорально активного ингибитора коагуляционного фактора Ха, широко применяемого в мировой клинической практике для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений. Представленная информация является результатом анализа и синтеза доказательств, полученных в клинических исследованиях, с учетом актуальных клинических рекомендаций. Сделан акцент на аспекты, важные для врачей первичного звена: врачей общей практики, терапевтов и кардиологов, а также хирургов и травматологов, что призвано помочь в принятии клинических решений по проведению антикоагулянтной терапии с использованием апиксабана в амбулаторных условиях. Сформулированы концепция и критерии «надежного лекарственного препарата для амбулаторной практики» и представлена степень соответствия апиксабана данным критериям.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, прямой оральный антикоагулянт, апиксабан, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен, эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей

Golubev S.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Apixaban: New Opportunities for Anticoagulant Therapy in Outpatient Practice

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 20.10.2024

Accepted: 22.11.2024

Contacts: golubev2000@yahoo.com

Abstract

The problem of prophylaxis and treatment of thromboembolic complications in various vascular beds with anticoagulants is of extreme medical and social importance due to the high incidence of thromboses and thromboembolisms of various localizations, the tendency to recurrence, possible complications, and the high cost of treatment. Apixaban is a direct orally active inhibitor of coagulation factor Xa, widely used in world clinical practice for the prevention and treatment of thromboembolic complications. The information presented is the result of an analysis and synthesis of evidence obtained from clinical trials, taking into account relevant clinical recommendations. Emphasis is placed on aspects that are important for primary care physicians: general practitioners, internists and cardiologists, as well as surgeons and traumatologists, which is intended to help in making clinical decisions on anticoagulant therapy with apixaban in outpatient settings. The concept and criteria of a "reliable drug for outpatient practice" are formulated and the degree of compliance of apixaban with these criteria is presented.

Keywords: atrial fibrillation, direct oral anticoagulant, apixaban, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, endoprosthetics of large joints of the lower extremities

■ ВВЕДЕНИЕ

Проблема профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений в различных сосудистых бассейнах имеет чрезвычайно важную медицинскую и социальную значимость вследствие высокой частоты возникновения тромбозов и тромбоэмболий разных локализаций, тенденции к их рецидивированию, возможных осложнений, а также высокой стоимости лечения. Наряду с тромболитиками и антиагрегантами, препараты, воздействующие на коагуляционный гемостаз через подавление синтеза в печени или активности в кровотоке коагуляционных факторов, относятся к жизненно важным антитромботическим средствам. Антикоагулянты могут применяться парентерально или перорально; последние, по понятным причинам удобства применения, являются основными антикоагулянтами в амбулаторной практике. В настоящее время достигнутый прогресс в этой области связывают с внедрением в клиническую практику активных при приеме внутрь (оральных) антикоагулянтов прямого действия (прямых), то есть блокирующих эффекты активированных факторов свертывания (IIa, Xa) в циркулирующей крови – месте развития тромботических катастроф.

В мировой клинической практике применяются различные прямые оральные антикоагулянты (ПОАК): апиксабан, дабигатран, ривароксабан, эдоксабан. Уникальной особенностью фармацевтического рынка и, соответственно, клинической практики Республики Беларусь явилось длительное отсутствие как оригинального, так и воспроизведенных препаратов апиксабана – ингибитора Ха-фактора, что существенно ограничивало возможности антикоагулянтной профилактики и терапии в системе здравоохранения. В последние годы ситуация изменилась, препараты апиксабана зарегистрированы и производятся в Республике Беларусь [1], однако информированность практикующих врачей о клинико-фармакологических характеристиках и основах рационального применения апиксабана остается недостаточной. Между тем, в отличие от Беларуси, препараты апиксабана находят широкое клиническое применение в мировой практике. Так, по данным аналитической платформы IQVIA MIDAS за I полугодие 2020 г., апиксабан был назван оральным антикоагулянтом № 1 в мире по количеству дней назначенного лечения пациентам по показаниям фибрилляция предсердий (ФП) и венозная тромбоэмболия (ВТЭ), а осенью 2022 г. оригинальный препарат апиксабана был признан лучшим рецептурным брендом в России по версии IQVIA RX AWARDS по итогам маркетингового исследования ФармаТренд [2].

Целью настоящего практико-ориентированного краткого обзора явилось представление актуальной научной информации для врачей первичного звена: врачей общей практики, терапевтов и кардиологов, а также хирургов и травматологов, работающих в амбулаторных условиях, по оптимизации клинических решений при проведении антикоагулянтной терапии с использованием апиксабана.

Зарегистрированными показаниями для клинического применения апиксабана являются [1]:

- профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной ФП (таблетки 2,5 мг и 5 мг);
- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых (таблетки 2,5 мг и 5 мг);
- профилактика ВТЭ у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава (таблетки 2,5 мг).

■ ПРАКТИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ АПИКСАБАНА

Многие десятилетия варфарин и другие антагонисты витамина К (АВК) благодаря своей монополии находили широкое применение как средства плановой пероральной профилактики инсульта и других тромбоэмболических осложнений при ФП. К сожалению, варфарин и другие АВК не являются идеальными антикоагулянтами в амбулаторной практике в силу множества причин, среди которых узкий терапевтический диапазон, медленное начало действия и длительное последствие, непредсказуемый ответ на стартовую дозировку, необходимость в частом лабораторном мониторинге для достижения терапевтического эффекта и предотвращения токсического действия. Свой негативный вклад вносят и многочисленные нежелательные взаимодействия варфарина с другими лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, генетический полиморфизм пациента. Поэтому несоблюдение ряда условий рационального применения варфарина чревато неэффективностью лечения или развитием тяжелых геморрагических осложнений, включая инсульт. По данным

метаанализа клинических исследований, в США среднее время, в течение которого МНО поддерживалось в целевом диапазоне, составляло лишь 55% времени периода наблюдения [3]. В российском фармакоэпидемиологическом исследовании терапия варфарином у пациентов с ФП была адекватной лишь в 8% наблюдений [4].

Факторы, кратко изложенные выше, послужили основанием для разработки новых, более безопасных и, возможно, более эффективных пероральных антикоагулянтов по сравнению с АВК. Первым из них стал прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат, разрешенный к клиническому применению в 2010 году, затем регуляторное одобрение получили прямые ингибиторы фактора Ха – ривароксабан в 2011 году и апиксабан в 2012 году.

Апиксабан – мощный пероральный прямой ингибитор, обратимо и высокоселективно блокирующий активный центр коагуляционного фактора Ха. Для реализации антитромботической активности апиксабана не требуется присутствие антитромбина III. Апиксабан ингибирует как свободный, так и связанный с тромбом фактор Ха, а также активность протромбиназы. Протромбиназа – сложный комплекс, который состоит из активированных X и V факторов свертывания, формирующийся на фосфолипидной поверхности мембран тромбоцитов в присутствии ионов кальция, который катализирует превращение II фактора (тромбина) из неактивной формы в активную. Апиксабан не обладает прямым антиагрегантным действием, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. Таким образом, за счет ингибирования активности фактора Ха апиксабан предотвращает образование тромбина и последующее формирование тромбов [5].

Абсолютная биодоступность апиксабана составляет 50% при его применении внутрь в дозах до 10 мг. Апиксабан быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), максимальная его концентрация (C_{max}) достигается в течение 3–4 часов после перорального приема. Прием пищи не оказывает влияния на показатели площади под кривой «концентрация – время» (AUC) или C_{max} апиксабана, поэтому его, в отличие от ривароксабана, можно принимать независимо от приема пищи. Период полувыведения апиксабана составляет 12 ч., что делало обоснованным его клиническое изучение с кратностью применения 2 раза в сутки. Апиксабан в организме подвергается метаболизму с участием системы цитохрома P450 (прежде всего CYP3A4, в меньшей степени другими семействами). Поэтому следует избегать сочетанного применения апиксабана с сильными индукторами или ингибиторами CYP3A4 [1]. Выделение апиксабана и его метаболитов почками составляет лишь 27% от его клиренса, что способствует безопасному применению препарата при нарушении функции почек [5].

■ АПИКСАБАН В ПРОФИЛАКТИКЕ АРТЕРИАЛЬНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Медико-социальная значимость фибрилляции предсердий и роль антикоагулянтов

ФП относится к частым видам нарушений ритма сердца, причем частота ее возникновения напрямую связана с возрастом человека. Предполагается, что риск развития ФП в течение жизни имеет каждый третий человек, особенно после 40 лет.

В связи с тенденцией к старению населения, растущим бременем опосредующих эту аритмию заболеваний, появлением новых технологий для диагностики ожидается, что с 2010 г. по 2060 г. число пациентов с ФП удвоится [6].

ФП является единственным видом аритмий сердца, ассоциированным с тромбоэмболическими осложнениями, вследствие уникальности патогенетических механизмов тромбообразования. Так, при ФП происходят расширение полости левого предсердия, утрата его механической систолы, замедление кровотока, особенно в ушке левого предсердия. Указанное развивается на фоне активации системы свертывания крови и нарушения функции эндотелия, связанных с заболеванием, проявлением которого является ФП. Каскад синергических реакций существенно увеличивает риск тромбообразования в полости левого предсердия, наиболее часто – в его ушке, где в наибольшей степени замедлен кровоток. Проникновение тромба или его фрагмента через левый желудочек в аорту и далее в ее ветви приводит к развитию ишемического инсульта (при попадании в артерии мозга) либо системных эмболий (артерии кишечника, селезенки, почек, конечностей). Усиление риска тромбообразования в ушке левого предсердия также происходит на фоне его часто встречающихся морфологических особенностей/аномалий в виде повышенной трабекулярности и деформаций [7].

По мировым оценочным данным, распространенность ФП может составлять 2–4% населения, причем наличие любой клинической формы фибрилляции предсердий связано с увеличением риска смерти в 1,5–3,5 раза [6]. Можно полагать, что в Республике Беларусь данным видом аритмии страдает до 350 000 человек. Согласно данным Министерства здравоохранения Республики Беларусь, за 2023 год в стране было зарегистрировано более 41 000 инсультов [8], из которых около 85% ишемические. Согласно мировой статистике, на долю кардиоэмболических инсультов приходится около 30% от общего числа ишемических инсультов. Следовательно, в Республике Беларусь за 2023 год случилось около 10 000 кардиоэмболических инсультов на фоне ФП.

С другой стороны, в общей популяции без ФП риск ишемического инсульта в течение жизни составляет около 20–25%, однако у пациентов с ФП этот риск в 5 раз выше, по сравнению с теми, у кого нет ФП. Антикоагулянтная терапия может снизить риск инсульта на 60%. Пожизненный риск геморрагического инсульта в общей популяции составляет около 2–6%. У лиц, принимающих антикоагулянты, риск геморрагического инсульта составляет 0,1–0,6% в год и зависит от вида антикоагулянта и факторов риска пациента [6].

Приведенные эпидемиологические данные позволяют понять значимость рациональной антикоагулянтной терапии для прогноза пациентов с ФП, а также наличие нереализованных возможностей по повышению эффективности профилактики инсультов. Согласно современным клиническим рекомендациям, наиболее действенным способом медикаментозной профилактики кардиоэмболических осложнений при ФП является длительное (неопределенно долгое) применение пероральных антикоагулянтов [6]. В настоящее время повышение эффективности такой профилактики связывают с предпочтительным использованием новых ПОАК, изученных в сравнительных с варфарином рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы, ставших основанием для их регистрации по данному показанию. Исключение составляют пациенты с механическими клапанами сердца,

митральным стенозом средней и тяжелой степени, а также антифосфолипидным синдромом [1, 6].

«Неудобства» варфарина могут частично объяснять, почему некоторые врачи до сих пор при ФП предпочитают применять ацетилсалициловую кислоту (АСК), не требующую контроля каких-либо лабораторных показателей. Однако следует помнить, что применение АСК, в том числе в комбинации с клопидогрелем, для профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП сопровождается сопоставимым с АВК риском геморрагических событий, но значительно уступает в эффективности предупреждения инсульта и системных эмболий. Поэтому, согласно современным международным рекомендациям, антитромбоцитарные препараты (монотерапия АСК или в комбинации с клопидогрелем) не назначаются у пациентов с ФП вместо антикоагулянтов для профилактики инсультов [6].

Роль оценочных шкал риска инсульта и кровотечения при решении вопроса о назначении антикоагулянта при фибрилляции предсердий

В соответствии с последними рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с ФП 2024 года [6] для оценки риска инсульта при ФП рекомендовано использование модифицированной шкалы $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VA}$. Из прежней шкалы $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ исключен фактор пола (женский). Показатель $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VA}=1$ рекомендуется считать показателем повышенного риска тромбоэмболии и учитывать при принятии решения о начале пероральной антикоагуляции, $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VA}\geq 2$ требует назначения перорального антикоагулянта, как правило, ПОАК. При этом пероральная антикоагуляция рекомендуется для профилактики ишемического инсульта и тромбоэмболии всем пациентам с ФП и гипертрофической кардиомиопатией или амилоидозом сердца, независимо от оценки по данной шкале [6]. Указанные новации пока ожидают своего одобрения в отечественных стандартах диагностики и лечения ФП, и в этой связи мы бы хотели обратить внимание на утвержденную в стране общую характеристику лекарственного препарата апиксабан, в которой начало антикоагуляции показано всем взрослым пациентам с неклапанной ФП, имеющим один или несколько факторов риска, таких как предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, симптоматическая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA) [1].

Еще одна шкала приводилась и приводится в рекомендациях ESC и используется в нашей стране – шкала оценки риска кровотечения HAS-BLED. Однако следует помнить, что расчетный риск кровотечения, полученный с ее использованием, не может являться основанием для назначения или отмены антикоагулянтной терапии, что еще раз подчеркнуто в последней версии рекомендаций 2024 года [6]. Скорее, данная шкала может помочь в выявлении модифицируемых факторов риска кровотечения у конкретного пациента, с тем чтобы устранить их и повысить безопасность терапии.

Заметим также, что клиническая форма ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная) не должна влиять на принятие решения о проведении антикоагулянтной терапии, то есть при любой клинической форме ФП необходимо рассмотреть назначение перорального антикоагулянта.

Клиническая эффективность и безопасность апиксабана при фибрилляции предсердий

Эффективность апиксабана для профилактики инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной ФП была изучена в рандомизированном двойном слепом сравнительном клиническом исследовании в параллельных группах с варфарином (РКИ III фазы – регистрационное) – ARISTOTLE (NCT 00412984) [9]. В общей сложности 18 201 пациент с неклапанной ФП и по крайней мере одним дополнительным фактором риска инсульта был рандомизирован для приема апиксабана по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг 2 раза в сутки при наличии двух и более критериев: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее, уровень креатинина плазмы 133 мкмоль/л и более) или варфарина с целевым диапазоном МНО 2,0–3,0; длительность терапии в среднем составляла 20 месяцев. Средний возраст пациентов составил 69,1 года, средний балл по шкале CHADS₂ – 2,1, пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе – 18,9%. Исходно дизайн исследования предполагал тестирование гипотезы о том, что исследуемый препарат не хуже, чем контрольный. Однако апиксабан оказался не только «не хуже» варфарина, но и убедительно продемонстрировал более высокие эффективность и безопасность.

Частота основного исхода (инсульт и системная тромбоэмболия) составила 1,6% в год в группе варфарина против 1,27% в год – в группе апиксабана (снижение относительного риска (ОР) составило 21% в сравнении с варфарином; $p=0,01$ – для преимущества). Частота больших кровотечений была 3,09% в год на фоне лечения варфарином и 2,13% при лечении апиксабаном (снижение ОР 31%; $p<0,001$), со статистически значимым снижением на 49% ($p<0,001$) геморрагических инсультов в группе апиксабана. Также отмечено снижение риска больших кровотечений при применении апиксабана по сравнению с варфарином. Суммарная частота инсульта, системных тромбоэмболий и больших кровотечений оказалась 4,11% в год на варфарине против 3,17% в год на апиксабане ($p<0,001$). Значимым интегральным клиническим результатом следует считать более низкие показатели общей смертности в группе апиксабана – 3,52% случаев по сравнению с группой варфарина – 3,94% (снижение ОР составило 11%; $p=0,047$). Инфаркт миокарда регистрировался с частотой 0,61% в год у получавших варфарин против 0,53% в год у получавших апиксабан. Общая частота прекращения терапии в связи с нежелательными реакциями составила 1,8% для апиксабана и 2,6% для варфарина [10].

Принимая во внимание результаты регистрационных РКИ других ПОАК в сравнении с варфарином при ФП (дабигатрана – RE-LY, ривароксабана – ROCKET-AF), следует отметить, что, хотя детально сопоставлять результаты этих исследований не представляется возможным, только в исследовании ARISTOTLE, изучавшем апиксабан, было доказано превосходство данного ПОАК над варфарином по всем трем ключевым клиническим показателям: частоте инсультов / системной эмболии, частоте больших кровотечений, частоте общей смертности (рис. 1). В мае 2019 г. исследование ARISTOTLE вошло в престижный список «Джюина Дрэзена: статьи, изменившие клиническую практику с 2000 года» – рейтинг, составленный главным редактором New England Journal of Medicine, доктором Джеффри Дрэзеном (Jeffrey M. Drazen). Эксперт назвал исследование ARISTOTLE «одним из 12 исследований, оказавших наибольшее значимое влияние на клиническую практику и жизнеспающих исследований за последние 19 лет» [11].

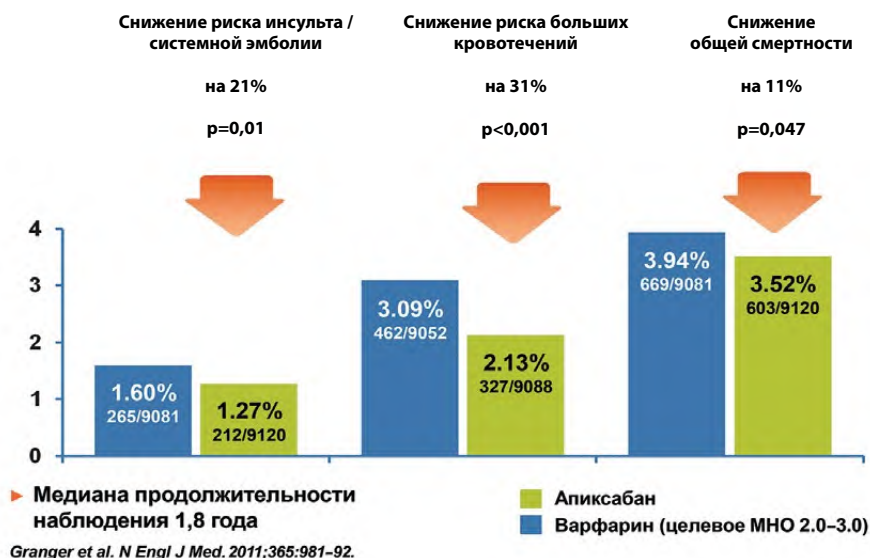


Рис. 1. Эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий (по результатам рандомизированного клинического исследования ARISTOTLE)

Fig. 1. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with arterial fibrillation (based on the results of the ARISTOTLE randomized clinical trial)

Результаты клинического изучения апиксабана при фибрилляции предсердий в условиях полиморбидности и множественных лекарственных назначений

Основные результаты РКИ ARISTOTLE дополняются данными анализа в подгруппах пациентов как в отношении эффективности, так и безопасности лечения, что является клинически важным, поскольку пациенты с ФП часто имеют множественную патологию и нуждаются в сочетанной терапии.

Так, апиксабан эффективнее и безопаснее варфарина, если применяется для вторичной профилактики инсульта (3436 пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе) [12]. Апиксабан сохраняет свои преимущества перед варфарином независимо от сопутствующего приема амиодарона (2051 пациент, принимавший амиодарон на момент включения в исследование), на фоне которого риск инсульта и системных тромбоэмболий был выше практически в 1,5 раза. Более того, частота инсульта и системной тромбоэмболии снижалась при приеме апиксабана в сравнении с варфарином у получающих амиодарон на 33%, у не получающих – на 18%. Возможно, это связано с меньшей предсказуемостью эффекта варфарина на фоне его фармакокинетического взаимодействия с амиодароном (амиодарон вмешивается в метаболизм варфарина через CYP2C9-путь) [13].

На фоне полипрагмазии (13 932 пациента с применением 5 и более лекарственных препаратов) сохраняются преимущества апиксабана при лечении ФП в отношении частоты развития инсультов и общей смертности, но не в отношении частоты больших кровотечений; у принимающих 9 и более препаратов частота больших

кровотечений была сопоставима на фоне апиксабана и варфарина [14]. При этом пациенты с ФП реже отказывались от приема апиксабана, чем от приема варфарина (4046 пациентов, прекративших прием исследуемых препаратов до завершения исследования) [15].

Апиксабан сохраняет свои преимущества по эффективности и безопасности у пациентов с фибрилляцией предсердий и онкологическим процессом [16]. У пациентов с ФП и анемией (2288 пациентов с анемией на момент включения в исследование – уровень гемоглобина крови менее 130 г/л для мужчин и менее 120 г/л для женщин), которая увеличивает риски больших кровотечений и общую смертность в данной группе, сохраняются все преимущества апиксабана по сравнению с варфарином [17].

Риск кровотечений при применении апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий

ПОАК в сравнении с АВК имеют разные профили безопасности, прежде всего это касается риска больших экстракраниальных и в первую очередь желудочно-кишечных кровотечений. Для минимизации риска кровотечений на терапии ПОАК необходим индивидуальный подход к выбору препарата для каждого конкретного пациента.

В базовых регистрационных РКИ было показано, что при учете совокупной частоты крупных кровотечений безопасность дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут и ривароксабана сравнима с варфарином, а апиксабана и дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут имеет преимущество перед варфарином. При сравнении с варфарином использование обеих доз дабигатрана, ривароксабана и апиксабана сопряжено с более низким риском геморрагического инсульта и внутричерепных кровотечений; однако при использовании дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут и ривароксабана повышается риск крупных желудочно-кишечных кровотечений. Частота таких кровотечений (по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH), включая кровотечения в верхнем и нижнем отделах ЖКТ и ректальное кровотечение) при применении апиксабана была сравнима с таковой при применении варфарина и составила 0,76% и 0,86% в год соответственно (ОР=0,89; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,70–1,15; $p=0,37$). По данному параметру апиксабан – единственный ПОАК, который не увеличивал риски больших желудочно-кишечных кровотечений в стандартной дозе, рекомендуемой для лечения ФП, что делает его препаратом выбора среди ПОАК при высоком риске кровотечений из ЖКТ или после таковых [18]. Число малых кровотечений у пациентов с ФП в РКИ ARISTOTLE на фоне приема апиксабана было в 1,5 раза меньше, чем при приеме варфарина. Малые кровотечения также неблагоприятно влияют на прогноз, практически вдвое увеличивая смертность и число последующих больших кровотечений [19].

Генез имеющихся различий в профиле безопасности ПОАК точно не определен. Однако фармакологическая логика подсказывает, что для препарата, циркулирующего и оказывающего свои эффекты в крови, может иметь важное значение вариабельность его концентрации. В сравнительном исследовании фармакокинетики и фармакодинамики апиксабана при приеме 2 раза в сутки и ривароксабана при назначении 1 раз в сутки у здоровых добровольцев были оценены суточные колебания концентрации препаратов в крови и анти-Ха-активности. Колебания концентрации ривароксабана характеризовались однокорной кривой, апиксабана – двукорной

в течение суток. Показатели анти-Ха-активности в течение первых часов после приема ривароксабана были отчетливо выше, а к концу суток – ниже по сравнению с апиксабаном. Апиксабан с кратностью приема два раза в сутки продемонстрировал меньшую вариабельность экспозиции между субъектами, более высокий минимум и меньшие колебания анти-Ха-активности и концентрации в плазме от пика к минимуму, что предполагает более постоянную антикоагуляцию по сравнению с ривароксабаном при назначении один раз в сутки [20].

Апиксабан является единственным ПОАК, который сравнивали при ФП с применением АСК в РКИ AVERROES [21], включавшем 5599 пациентов с ФП, имевших высокий риск инсульта, но которые не могли получать варфарин; период наблюдения составил 1,1 года. Данное исследование было досрочно прекращено в силу очевидных преимуществ апиксабана перед АСК в отношении профилактики инсульта и системной тромбоэмболии. В данном исследовании привлекает внимание поразительно низкая частота кровотечений в группе апиксабана, сопоставимая с группой АСК. Так, частота больших кровотечений была сходной в 2 группах (1,2% в год в группе АСК и 1,4% в год – в группе апиксабана; $p=0,57$); по частоте внутричерепных кровотечений также различий не отмечалось. Итак, апиксабан, по сравнению с АСК, оказался эффективнее в отношении профилактики инсульта и системной тромбоэмболии, а по безопасности был не хуже. По образному выражению одного из организаторов исследования AVERROES, именно апиксабан «вбил последний гвоздь в гроб аспирина у больных ФП».

Использование апиксабана у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий

Увеличение возраста пациента с пороговыми значениями 65 и 75 лет является мощным потенцирующим фактором ежегодного риска инсульта у пациентов с ФП. Актуальные рекомендации ESC 2024 года подчеркивают важность антикоагуляции, наряду с выявлением и коррекцией рисков кровотечения, у пожилых пациентов [6].

В субанализе исследования ARISTOTLE при приеме апиксабана 5 мг два раза в сутки по сравнению с варфарином риск инсульта/тромбоэмболий оказался ниже на 29% в возрастной группе ≥ 75 лет ($OR=0,71$; ДИ 0,53–0,95). Также у пациентов старше 75 лет с ФП апиксабан снижал риски больших кровотечений на 36% ($OR=0,64$; ДИ 0,52–0,79) [22], а статистические различия по частоте возникновения больших желудочно-кишечных кровотечений при применении апиксабана по сравнению с варфарином отсутствовали ($OR=0,99$, ДИ 0,69–1,42), что делает апиксабан препаратом выбора для пациентов старших возрастных групп [23].

Согласно набирающей популярность пациентоориентированной системе оценки медикаментозной терапии у пожилых FORTA (Fit for The Aged, версия 4), валидированной и поддерживаемой экспертами медицинского факультета Гейдельбергского университета (Германия), апиксабану – единственному среди ПОАК – присвоена высшая категория A (A-bsolutely) при ФП, что означает рекомендуемый препарат для пожилых пациентов в связи с явным преимуществом при определении соотношения эффективность/безопасность, доказанным при применении по данному показанию [24].

Апиксабан у пациентов с хронической болезнью почек и фибрилляцией предсердий

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой серьезную проблему современной медицины как в клиническом, так и в эпидемиологическом аспекте. В мире ХБП страдают более 500 млн человек, в том числе 10 млн с терминальной стадией и 2 млн находятся на заместительной почечной терапии. Частота как ХБП, так и ФП увеличивается с возрастом, и их сочетание составляет 0,4–2,0% в общей популяции. Интересно, что факт наличия ХБП увеличивает риск возникновения ФП, а ФП в свою очередь – ХБП. Распространенность ФП увеличивается по мере ухудшения экскреторной функции почек и приближается к 15% при терминальной болезни почек. При прогрессировании ХБП у пациентов с ФП увеличивается как риск инсульта, так и риск кровотечений. Поэтому понятен широкий интерес к использованию ПОАК для профилактики тромбозов и эмболий у пациентов с ХБП [25].

В субанализе исследования ARISTOTLE у пациентов с ФП апиксабан оказался эффективнее варфарина в предотвращении инсульта или системной эмболии и снижении смертности независимо от функции почек. Эти результаты были постоянными, независимо от методов оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Апиксабан ассоциировался с меньшим числом крупных кровотечений во всех диапазонах расчетной СКФ. Более того, относительное снижение риска крупных кровотечений было выше у пациентов с расчетной СКФ <50 мл/мин [26].

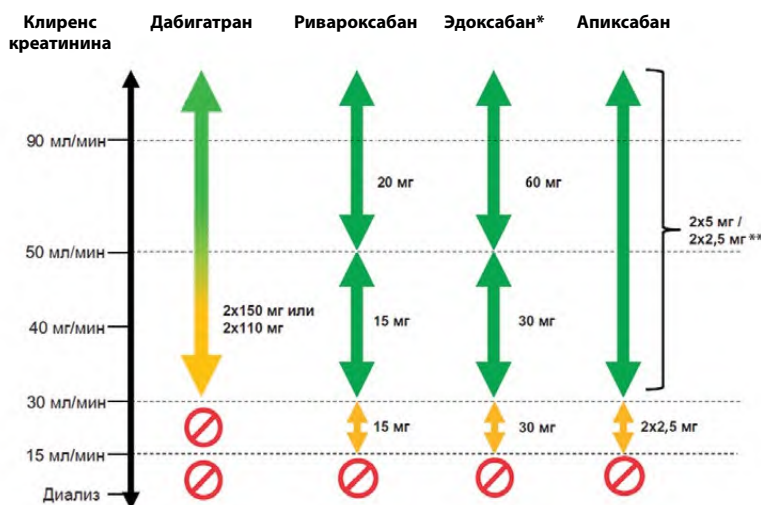
У пациентов с ФП и ХБП с клиренсом креатинина до 30 мл/мин нет необходимости в снижении дозы апиксабана на основе расчета данного показателя (рис. 2). В отличие от других ПОАК, в этом диапазоне функции почек применяется уникальное правило снижения дозы апиксабана с 5 мг 2 раза в сутки до 2,5 мг 2 раза в сутки при наличии у пациента хотя бы двух из следующих трех критериев: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин сыворотки крови ≥ 133 мкмоль/л [1]. При клиренсе креатинина в диапазоне 15–29 мл/мин применяется сниженная доза апиксабана 2,5 мг 2 раза в сутки. Отметим, что, в отличие от Беларуси и других европейских стран, регуляторное агентство США (FDA) разрешило применение апиксабана у пациентов с ФП и терминальной стадией ХБП, находящихся на гемодиализе.

Произвольные изменения схемы дозирования (разовой дозы, кратности приема) апиксабана, равно как и других ПОАК, отличные от режимов применения, изученных в РКИ и указанных в общей характеристике лекарственного препарата (инструкции по медицинскому применению), не рекомендуются [1, 6].

Апиксабан у пациентов с нарушениями функции печени

Пациенты с заболеваниями печени подвержены повышенному риску как тромбозов, так и кровотечений. Важнейшим причинным фактором последних является нарушение синтеза почти всех факторов свертывания крови в печени. Многие пациенты с печеночной недостаточностью страдают ФП и тромбоемболическими осложнениями, что требует приема ПОАК [27].

Легкая (класс А по Чайлду – Пью) и умеренная (класс В по Чайлду – Пью) печеночная недостаточность не оказывает заметного влияния на фармакокинетику апиксабана [28]. Коррекция дозы у пациентов с легкой или умеренной печеночной



Steffel et al. *Europace*. 2021;23:1612–1676.

* Препарат не зарегистрирован в Республике Беларусь; ** при наличии у пациента хотя бы двух из следующих трех критериев: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин сыворотки крови ≥ 133 мкмоль/л

Рис. 2. Режимы дозирования прямых оральных антикоагулянтов в зависимости от функции почек согласно общей характеристике лекарственного препарата

Fig. 2. Dosing regimens of direct oral anticoagulants according to summary of product characteristics

недостаточностью не требуется [1]. Фармакокинетика апиксабана у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлду – Пью) не оценивалась. Поскольку у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью могут быть исходные нарушения коагуляции, а клинический опыт применения апиксабана у этих пациентов невелик, при тяжелой печеночной недостаточности использование апиксабана не рекомендуется [1].

■ АПИКСАБАН В УПРАВЛЕНИИ ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЗАМИ И ЭМБОЛИЯМИ

Клиническая эффективность и безопасность апиксабана при лечении тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, а также в профилактике их рецидивов

ВТЭ, клинически проявляющаяся в виде ТГВ или ТЭЛА, является третьим по частоте острым сердечно-сосудистым синдромом в мире после инфаркта миокарда и инсульта, а также одной из основных причин смертности. Большинство ВТЭ развивается в амбулаторных условиях, при этом за последние два десятилетия регистрируется неуклонный рост заболеваемости. Наиболее опасным проявлением ВТЭ является ТЭЛА, которая, как правило, представляет собой отсроченное во времени последствие ТГВ (примерно в 50% случаев). Лечение проводится с учетом классификации ТЭЛА на группы высокого, промежуточного и низкого риска, последняя является наиболее частой. Основой лечения ТГВ и ТЭЛА является применение

антикоагулянтов, длительность которого зависит от персистенции факторов риска повторной ВТЭ [29].

Эффективность и безопасность апиксабана в лечении острой ВТЭ и предотвращении ее рецидивов были убедительно продемонстрированы в РКИ AMPLIFY и AMPLIFY-EXT, а также в РКИ CARAVAGGIO с участием онкологических пациентов. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании AMPLIFY [30], включавшем 5395 пациентов, было проведено сравнение применения апиксабана и традиционной терапии эноксапарином/варфарином при острой ВТЭ. Апиксабан назначался в стартовой дозе 10 мг дважды в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг дважды в сутки в течение 6 месяцев. Лечение апиксабаном оказалось не менее эффективным (первичной комбинированной конечной точкой служила частота подтвержденных случаев рецидивов ВТЭ (нелетальный ТГВ или нелетальная ТЭЛА) или обусловленных ВТЭ случаев смерти), чем стартовая терапия низкомолекулярным гепарином (НМГ) с переходом на прием варфарина, с более низкой частотой больших и клинически значимых кровотечений, а также меньшей частотой и продолжительностью госпитализаций [31]. Сопутствующее применение антитромбоцитарных средств в исследовании AMPLIFY (у 813 пациентов) не влияло на эффективность лечения в группах сравнения, но пропорционально повышало частоту кровотечений в обеих группах при сохранении для апиксабана преимуществ по безопасности [32]. В данном исследовании обращает на себя внимание тот факт, что все пациенты получали нагрузочную дозу апиксабана (10 мг 2 раза в сутки) всего в течение 7 дней, при этом на всех этапах лечения у пациентов со снижением клиренса креатинина вплоть до 15 мл/мин коррекция дозы апиксабана не применялась.

Изучение эффективности апиксабана после стартового лечения ТЭЛА и ТГВ (в течение 6–12 месяцев) в качестве первой линии продленной профилактики рецидива ВТЭ проведено в рамках рандомизированного плацебо-контролируемого исследования AMPLIFY-EXT, включавшего в общей сложности 2482 пациента [33]. Длительное, в течение 12 месяцев, применение апиксабана как в дозе 2,5 мг дважды в сутки, так и в дозе 5 мг дважды в сутки статистически значимо снижало количество рецидивов венозной тромбоэмболии и всех случаев смерти без повышения частоты больших кровотечений по сравнению с плацебо [34]. Продленное применение апиксабана также значимо снижало частоту госпитализаций по любой причине и удлиняло время до первой госпитализации по сравнению с приемом плацебо [35].

Таким образом, исследовательская программа AMPLIFY продемонстрировала возможность и целесообразность первоначального лечения ВТЭ с использованием перорального современного антикоагулянта прямого действия, а также еще раз подчеркнула необходимость проведения длительной профилактики повторных ТЭЛА и/или ТГВ у пациентов с сохраняющимися факторами риска возникновения ВТЭ. В настоящее время эти подходы и изученные схемы дозирования апиксабана одобрены национальными стандартами диагностики и лечения ТГВ [36]. Зачастую врач, принимая решение о сроках лечения и проведении или непроведении профилактики повторных ТГВ или ТЭЛА с использованием ПОАК, ориентируется на лабораторные данные пациента (коагулограмму, уровень D-димеров и др.) или данные инструментальных исследований, что не соответствует современным взглядам на проблему. В соответствии с имеющимися медицинскими рекомендациями короткая продолжительность лечения (но не менее 3 месяцев) должна основываться

на переходящих факторах риска (например, недавнее хирургическое вмешательство, травма, иммобилизация), т. е. при таком характере факторов риска лечение продолжается не менее 3 месяцев без последующего профилактического применения апиксабана. При сохранении факторов риска повторной ВТЭ лечение продолжается не менее 6 месяцев с переходом на профилактические дозы апиксабана длительно, при этом врач постоянно должен взвешивать пользу терапии для пациента и риски кровотечений [1].

Особенности управления венозными тромбозомболическими осложнениями при злокачественных новообразованиях: место апиксабана

ВТЭ являются второй по значимости причиной смерти у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) после самого онкологического процесса. Частота ТГВ и/или ТЭЛА у пациентов с ЗНО в 4–7 раз выше по сравнению с пациентами без таковых. При проведении химиотерапии этот риск возрастает более чем в 6 раз, причем наиболее опасны первые три месяца после постановки диагноза ЗНО. У пациентов с ЗНО и отдаленными метастазами риск ВТЭ увеличивается в 20 раз по сравнению с пациентами с ЗНО без метастазов. Одновременно со значимым увеличением риска ВТЭ при большинстве видов ЗНО имеет место параллельное возрастание риска кровотечений, причем как крупных, так и клинически значимых небольших кровотечений. «Золотым стандартом» антикоагулянтной терапии у онкологических пациентов уже на протяжении длительного времени являются НМГ. Их использование статистически значимо уменьшает риск ВТЭ на 44% и ТЭЛА на 39% при некотором росте риска кровотечений, в большей степени клинически значимых небольших [37, 38]. Несмотря на высокую эффективность и относительно благоприятный профиль безопасности препаратов НМГ, следует отметить, что инъекционный путь введения создает неудобства для их длительного применения на амбулаторном этапе лечения, что может сказываться на качестве жизни и приверженности пациентов терапии и, как следствие, на ее эффективности.

Эффективность и безопасность применения апиксабана у пациентов с ЗНО была оценена в РКИ CARAVAGGIO, где апиксабан сравнивался с НМГ (дальтепарин) в предотвращении рецидивов ВТЭ. Рецидивирующая ВТЭ имела место у 32 из 576 пациентов (5,6%) в группе апиксабана и у 46 из 579 пациентов (7,9%) в группе дальтепарина (ОР 0,63; ДИ 0,37–1,07; $p < 0,001$ для не меньшей эффективности). Крупное кровотечение произошло у 22 пациентов (3,8%) в группе апиксабана и у 23 пациентов (4,0%) в группе дальтепарина (ОР 0,82; ДИ 0,40–1,69; $p = 0,60$). Таким образом, апиксабан продемонстрировал сравнимые с НМГ эффективность и безопасность в управлении ВТЭ при ЗНО [39].

Выполненный недавно российскими авторами метаанализ всех доступных клинических исследований апиксабана при ЗНО позволяет заключить, что апиксабан может быть средством выбора для лечения и профилактики рецидивов ВТЭ у пациентов с ЗНО на основе его значимого преимущества по эффективности при сходных показателях безопасности и большем удобстве применения по сравнению с НМГ [38].

В международных клинических рекомендациях по лечению и профилактике ВТЭ у онкологических пациентов 2022 года ключевыми рекомендациями (уровень 1А или 1В) являются: применение ПОАК в качестве стартовой и поддерживающей терапии тромбозов, связанных с раком, у пациентов, которые не входят в группу

высокого риска желудочно-кишечных или мочеполовых кровотечений, при отсутствии выраженного лекарственного взаимодействия или нарушения всасывания в ЖКТ; длительность применения НМГ или ПОАК в течение минимум 6 месяцев для лечения тромбоза, связанного с раком; первичная профилактика ВТЭ с использованием НМГ или ПОАК (апиксабан или ривароксабан) у амбулаторных пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком поджелудочной железы, получающим противоопухолевую терапию и имеющим низкий риск кровотечения [40].

■ АПИКСАБАН В ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЙ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ СУСТАВОВ

Ежегодно в мире выполняется более 1,5 миллиона операций по эндопротезированию крупных суставов нижних конечностей, при этом потребность в них неуклонно растет. В последние годы эти технологии активно развиваются в Республике Беларусь. Реконструктивные операции такого рода отличаются высокой эффективностью, однако являются травматичными и чреваты развитием массивной кровопотери. ВТЭ – типичное отсроченное последствие эндопротезирования; частота тромботических осложнений весьма вариабельна и, по разным оценкам, колеблется от 9% до 64%. Пациенты после планового эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава для профилактики ВТЭ нуждаются в профилактических дозах антикоагулянтов. Как правило, это пожилые люди, имеющие коморбидную сердечно-сосудистую и иную патологию, с заведомо высоким риском развития как ВТЭ, так и геморрагических осложнений. Поэтому для успеха лечения критически важна четкая координация мероприятий на амбулаторном и стационарном этапах, которая должна включать оптимальный выбор режима антикоагуляции (вида, дозы и сроков применения препарата).

Сравнительная эффективность и безопасность апиксабана в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений после ортопедических вмешательств на крупных суставах нижних конечностей были изучены в серии клинических исследований ADVANCE. В исследовании ADVANCE-2 пациенты, перенесшие эндопротезирование коленного сустава, были рандомизированы на получение апиксабана 2,5 мг внутрь 2 раза в сутки ($n=1528$) или эноксапарина 40 мг подкожно один раз в сутки ($n=1529$). Апиксабан начинали применять через 12–24 часа после закрытия раны, а эноксапарин – за 12 часов до начала операции. У всех пациентов через 10–14 дней выполнялась контрольная двусторонняя венография. Первичным критерием эффективности была составная конечная точка, включавшая следующие исходы: бессимптомный или симптомный ТГВ, несмертельную ТЭЛА и смерть от любой причины. Первичным критерием безопасности являлось кровотечение во время лечения. Первичный исход эффективности имел место у 15% пациентов группы апиксабана и у 24% – группы эноксапарина (ОР 0,62; ДИ 0,51–0,74, $p<0,0001$). Большие или клинически значимые небольшие кровотечения наблюдались у 4% пациентов группы апиксабана и у 5% – группы эноксапарина ($p=0,09$). Таким образом, апиксабан в дозе 2,5 мг два раза в сутки в течение 10–14 дней, начиная с утра после тотального эндопротезирования коленного сустава, представляет собой более эффективную и удобную пероральную альтернативу эноксапарину без повышения риска кровотечения [41].

В клиническом исследовании ADVANCE-3 5407 пациентов, подвергнутых эндопротезированию тазобедренного сустава, были рандомизированы на получение апиксабана 2,5 мг внутрь 2 раза в сутки или эноксапарина подкожно 1 раз в сутки. Апиксабан начинали применять через 12–24 часа после закрытия раны, а эноксапарин – за 12 часов до начала операции. Профилактическое лечение проводилось в течение 35 дней, после чего выполнялась двусторонняя венография. Первичные критерии эффективности и безопасности были идентичны таковым в исследовании ADVANCE-2. Исходы эффективности наблюдались у 1,5% пациентов группы апиксабана и у 3,9% – в группе эноксапарина (ОР 0,36; ДИ 0,22–0,54, $p < 0,001$). Большие или клинически значимые небольшие кровотечения наблюдались у 4,8% пациентов в группе апиксабана и у 5,0% – в группе эноксапарина (абсолютное снижение риска –0,2 процентных пункта; ДИ от –1,4 до 1,0). Таким образом, исследование ADVANCE-3 продемонстрировало преимущества в эффективности и схожую безопасность апиксабана по сравнению с эноксапарином в профилактике ВТЭ при эндопротезировании тазобедренного сустава [42].

Подчеркнем, что пациенты при эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей получают первую дозу апиксабана через 12–24 ч. после операции, что является наиболее отсроченным началом лечения среди всех вариантов антикоагуляции. Это дает больше возможностей для лечащего врача в минимизации риска развития послеоперационного кровотечения, а также позволяет более активно использовать регионарную анестезию. Амбулаторный этап ведения этих пациентов должен обеспечить применение апиксабана в рекомендуемые (изученные в РКИ) сроки с тем, чтобы обеспечить максимальный результат данных крупных и высокотратных плановых оперативных вмешательств.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В октябре 2023 года в Беларуси был зарегистрирован отечественный генерический препарат Апиксабан-АМ в двух дозировках (5 мг и 2,5 мг) производства ООО «АмантисМед» [1], что обеспечило постоянную доступность апиксабана на фармацевтическом рынке и в клинической практике. Этот факт меняет подход к проведению антикоагулянтной терапии, который может быть более персонализированным, в том числе с учетом полиморбидности пациентов.

В настоящее время апиксабан включен в национальные стандарты Республики Беларусь (клинические протоколы) «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с тромбозом глубоких вен» (2022 г.) [36], «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями периферических артерий (взрослое население)» (2023 г.) [43], «Диагностика и лечение методом эндопротезирования пациентов (взрослое население) с заболеваниями коленного сустава» (2024 г.) [44], «Диагностика и лечение методом эндопротезирования пациентов (взрослое население) с заболеваниями тазобедренного сустава» (2024 г.) [45] и «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с травмами опорно-двигательного аппарата в стационарных условиях» (2024 г.) [46]. Препарат входит в Республиканский формуляр лекарственных средств; следует ожидать внесения препарата в Перечень основных лекарственных средств, служащий основанием для назначения фармакотерапии в амбулаторных условиях на льготной и бесплатной основе. Данные организационно-управленческие решения призваны обеспечить активное внедрение апиксабана в широкую клиническую практику как в условиях стационара, так и поликлиники.

Амбулаторная практика предъявляет специфические требования к лекарственной терапии, в особенности при решении задач профилактики и лечения распространенных жизнеугрожающих заболеваний. Предпочтение отдается хорошо изученным лекарственным препаратам с возможностью перорального длительного применения, с сохранением благоприятного профиля эффективности/безопасности в условиях полиморбидности и множественности лекарственных назначений, без необходимости частого и/или трудоемкого лабораторного и инструментального контроля. Чем в большей степени препарат отвечает указанным требованиям, тем более надежным (термин наш. – Авт.) он является. Высокая эффективность и безопасность апиксабана, не компрометируемая возрастом пациента, состоянием его органов всасывания, метаболизма и выведения, наличием различной патологии, наряду с удобным режимом применения, позволяет расценивать его как надежный лекарственный препарат для амбулаторной практики при наличии показаний для клинического применения, рассмотренных в данном сообщении. Автор будет рад, если представленная научная медицинская информация будет способствовать скорейшему преодолению терапевтической инерции практикующих врачей Республики Беларусь, выражающейся в недостаточном использовании апиксабана при необходимости проведения антикоагуляции, в том числе у проблемных контингентов пациентов, рассмотренных выше, таких как пациенты с высоким риском кровотечений, в том числе желудочно-кишечных, с нарушением функции почек, онкологической патологией, пожилые и «хрупкие» пациенты, при одновременном высоком риске кардиоэмболических инсультов и кровотечений, а также в других клинических ситуациях.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Apixaban-AM: Summary of product characteristics of medicinal product. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/23_10_3323_s.pdf (in Russian)
2. IQVIA. Absolute Revenue growth PharmaTrend MAT 06/2020.
3. Baker W.L., Cios D.A., Sander S.D., Coleman C.I. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm.* 2009;15(3):244–52. doi: 10.18553/jmcp.2009.15.3.244
4. Gavrisiuk E., Ignatiev I., Sychev D., Marinin V. Analysis of the use of the indirect anticoagulant warfarin in patients with permanent atrial fibrillation in an outpatient setting. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2012;1:42–7. (in Russian)
5. Cada D.J., Levien T.L., Baker D.E. Formulary drug reviews: apixaban. *Hosp Pharm.* 2013;48(6):494–509.
6. Van Gelder I.C., Rienstra M., Bunting K.V., et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal.* 2024;45:3314–3414. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176
7. Yaghi S., Chang A.D., Akiki R., et al. The left atrial appendage morphology is associated with embolic stroke subtypes using a simple classification system: A proof of concept study. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2020;14(1):27–33. doi: 10.1016/j.jcct.2019.04.005
8. Available at: <https://belta.by/society/view/bolee-20-tys-chelovek-v-belarusi-za-pervoe-polugodie-perenesli-insult-670237-2024/>
9. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00412984?term=ARISTOTLE&draw=2&rank=1>
10. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039
11. Drazen's Dozen: articles that changed practice since 2000. *The New England Journal of Medicine.* Available at: <https://cdn.nejm.org/pdf/Drazens-Dozen.pdf>
12. Easton J.D., Lopes R.D., Bahit M., et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *The Lancet Neurology.* 2012;11(6):503–511.
13. Flaker G., Lopes R.D., Hylek E., et al. Amiodarone, anticoagulation, and clinical events in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(15):1541–50.
14. Focks J.J., Brouwer M.A., Wojdyla D.M., et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ.* 2016;353:i2868.
15. Caricelli A.P., Al-Khatib S.M., Xavier D., et al. Premature permanent discontinuation of apixaban or warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2021;107(9):713–720.
16. Melloni C., Dunning A., Granger C.B. et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and active cancer: insights from the ARISTOTLE trial. *Am J Med.* 2017;130(12):1440–1448.e1.

17. Westenbrink B, Alings M, Granger C.B., et al. Anemia is associated with bleeding and mortality, but not stroke, in patients with atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. *Am Heart J*. 2017;185:140–149.
18. Desai J, Kolb J.M., Weitz J.J., Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants – defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost*. 2013;110:205–212. doi: 10.1160/TH13-02-0150
19. Bahit M.C., Lopes R.D., Wojdyla D.M., et al. Non-major bleeding with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103(8):623–628.
20. Frost C., Song Y., Barrett Y.C., et al. A randomized direct comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban and rivaroxaban. *Clin Pharmacol*. 2014;6:179–87. doi: 10.2147/CPAA.S61131
21. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C.L., et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806–17. doi: 10.1056/NEJMoa1007432
22. Schäfer A., Flierl U., Berliner D. Anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation in elderly patients. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020;34(4):555–568. doi: 10.1007/s10557-020-06981-3
23. Diener H.-C., Aisenberg J., Ansell J., et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *European Heart Journal*. 2017;38:860–868. doi: 10.1093/eurheartj/ehw069
24. Pazan F., Collins R., Gil V.M., et al. A structured literature review and international consensus validation of FORTA labels of oral anticoagulants for long-term treatment of atrial fibrillation in older patients (OAC-FORTA 2019). *Drugs Aging*. 2020;37(7):539–548. doi: 10.1007/s40266-020-00771-0
25. Zagidullin N., Davtyan P. Specifics of anticoagulation in combination with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(35):4676. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4676 (in Russian)
26. Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L., et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012;33:2821–2830. doi: 10.1093/eurheartj/ehs267
27. Qamar A., Vaduganathan M., Greenberger N.J., Giugliano R.P. Oral anticoagulation in patients with liver disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):2162–2175. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.023
28. Frost C., Yu Z., Wang J., et al. Single-dose safety and pharmacokinetics of apixaban in subjects with mild or moderate hepatic impairment. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(Suppl. 1):S34.
29. Kahn S.R., de Wit K. Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2022;387(1):45–57. doi: 10.1056/NEJMc2116489
30. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00643201>
31. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799–808.
32. Cohen A., Agnelli G., Buller H., et al. Characteristics and outcomes in patients with venous thromboembolism taking concomitant anti-platelet agents and anticoagulants in the AMPLIFY trial. *Thromb Haemost*. 2019;119:461–466.
33. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00633893>
34. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):699–708.
35. Liu X., Thompson J., Phatak H., et al. Extended anticoagulation with apixaban reduces hospitalizations in patients with venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2016;115(01):161–168.
36. Clinical protocol "Diagnostics and treatment of patients (adults) with deep vein thrombosis" (approved by Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated March 22, 2022 No. 17). (in Russian)
37. Blom J.W. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715–22. doi: 10.1001/ja-ma.293.6.715
38. Mareev V., Mareev Yu. Role of anticoagulants in therapy and prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: a meta-analysis of randomized trials with apixaban. *Cardiology*. 2022;62(3):4–15. doi: 10.18087/cardio.2022.3.n1987 (in Russian)
39. Agnelli G., Becattini C., Meyer G., et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(17):1599–607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103
40. Farge D., Frere C., Connors J.M., et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncology*. 2022;23(7):e334–e347.
41. Lassen M.R., Raskob G.E., Gallus A., et al; ADVANCE-2 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2); a randomized double-blind trial. *Lancet*. 2010;375(9717):807–815.
42. Lassen M.R., Gallus A., Raskob G.E., et al; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2487–2498.
43. Clinical protocol "Diagnostics and treatment of patients with peripheral arterial diseases (adult population)" (approved by Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus on May 11, 2023 No. 77). (in Russian)
44. Clinical protocol "Diagnostics and treatment by endoprosthetics of patients (adult population) with diseases of the knee joint" (approved by Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus on June 25, 2024 No. 109). (in Russian)
45. Clinical protocol "Diagnostics and treatment by endoprosthetics of patients (adult population) with diseases of the hip joint" (approved by Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus on June 25, 2024 No. 109). (in Russian)
46. Clinical protocol "Diagnostics and treatment of patients (adults) with injuries of the musculoskeletal system in inpatient conditions" (approved by Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus on June 25, 2024 No. 109). (in Russian)