



<sup>1</sup> Региональный  
сосудистый  
центр ГКБ № 1  
им. Н.И. Пирогова

<sup>2</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

<sup>3</sup> Российский  
национальный  
исследовательский  
медицинский  
университет  
им. Н.И. Пирогова

# Применение апиксабана в клинической практике

М.Ю. Гиляров<sup>1,2</sup>, Е.В. Константинова<sup>1,3</sup>

Адрес для переписки: Михаил Юрьевич Гиляров, gilarov@gmail.com

*Проблема антикоагулянтной профилактики и лечения тромбоемболических осложнений в различных сосудистых бассейнах имеет чрезвычайную медицинскую и социальную значимость вследствие значительной распространенности тромбозов и тромбоемболий разных локализаций, тенденции к рецидивированию, возможных осложнений, а также высокой стоимости лечения. Результаты исследований показали, что апиксабан эффективен в лечении пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, проксимальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей и/или тромбоемболией легочной артерии. Кроме того, апиксабан эффективен в первичной профилактике венозных тромбоемболических осложнений у пациентов с протезированием крупных суставов.*

**Ключевые слова:** неклапанная фибрилляция предсердий, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоемболия легочной артерии, апиксабан

## Введение

Врачи разных специальностей часто сталкиваются с проблемой венозных, артериальных и кардиальных тромбозов и тромбоемболий. Независимо от сосудистого бассейна основные этиопатогенетические механизмы тромбообразования соответствуют тем, которые были описаны более века назад Рудольфом Вирховым (Rudolf Virchow): тромбы преимущественно образуются в местах замедленного кровотока (стаз крови), где имеются воспалительные или дисфункциональные изменения эндотелия, и/или при

повышении активности свертывающей системы крови.

Как известно, ключевым фактором тромбообразования является тромбин, благодаря которому происходят конверсия фибриногена в фибрин и активация тромбоцитов. Антикоагулянты признаны основой профилактики и лечения тромбозов и тромбоемболий за счет способности подавлять эффекты тромбина и препятствовать образованию фибрина. При этом тромб может подвергнуться обратному развитию под влиянием эндогенного фибринолиза.

В зависимости от эффекта воздействия на соответствующее звено коагуляционного каскада выделяют антикоагулянты прямого действия (нуждающиеся в кофакторе – антитромбине – для реализации эффектов и не нуждающиеся в нем) и непрямого. Примером антикоагулянта прямого действия, нейтрализующего циркулирующие факторы свертывания, служит апиксабан. К антикоагулянтам, нуждающимся в кофакторе для реализации эффектов, относятся нефракционированный гепарин и низкомолекулярные гепарины. В группу антикоагулянтов непрямого действия входят антагонисты витамина К (АВК), снижающие содержание в крови полноценно функционирующих факторов свертывания, нарушая их синтез в печени.

Во многих случаях антикоагулянтная терапия назначается на длительный или даже неопределенно долгий срок, что делает приоритетными препараты перорального приема. До недавнего времени пероральная антикоагулянтная терапия подразумевала использование препаратов группы АВК, лидирующую позицию среди которых занимал варфарин. Варфарин, эффективность которого доказана в ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), уже более 60 лет назначается пациентам для лечения и профилактики тромботических



осложнений. Однако особенности фармакодинамики и фармакокинетики препарата существенно осложняют его практическое применение. На величину эффективной дозы варфарина влияет множество факторов: особенности диеты, сопутствующая лекарственная терапия, наличие заболеваний печени и почек. Кроме того, чувствительность к варфарину зависит от расы и генетических особенностей пациентов. Эффективная и безопасная терапия варфарином и другими АВК возможна только при индивидуальном подборе дозы и постоянном мониторинге антикоагулянтной активности по показателю международного нормализованного отношения (МНО). За пределами терапевтического диапазона МНО у варфарина либо снижается эффективность предотвращения и лечения тромбозов и тромбоэмболических осложнений, либо повышается риск развития кровотечений, в том числе внутримозговых [1, 2].

### Новые пероральные антикоагулянты

Трудности проведения анти тромботической терапии варфарином и другими АВК подтолкнули исследователей многих стран к поиску альтернативных средств, которые обладали бы стабильной фармакокинетикой и фармакодинамикой и не требовали бы контроля степени антикоагуляции. В результате в реальной клинической практике появилась группа новых оральных антикоагулянтов (new oral anticoagulants) (НОАК). Три из них – апиксабан, дабигатран этексилат и ривароксабан одобрены к применению в России.

В отличие от АВК, блокирующих образование нескольких факторов свертывания крови (факторы II, VII, IX и X), НОАК блокируют активность одного этапа коагуляции. Апиксабан и ривароксабан ингибируют фактор Ха свертывания крови, а дабигатран этексилат является прямым ингибитором тромбина.

В отличие от варфарина НОАК характеризуются меньшей степенью взаимодействия с пищевыми про-

дуктами и лекарственными препаратами, отсутствием потребности в постоянном мониторинге с использованием коагуляционных тестов и подборе дозы (хотя при нарушениях функции почек необходимо корректировать дозу).

Исходя из принципов доказательной медицины для каждого НОАК зарегистрированы показания к применению в клинической практике, основанные на результатах завершившихся РКИ с участием разных групп больных. Речь, в частности, идет о применении данных препаратов в ортопедии, в целях лечения и профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), при неклапанной фибрилляции предсердий (ФП).

Наличие ФП (самого распространенного нарушения ритма сердца после экстрасистолии) в семь и более раз повышает риск кардиоэмболий, в первую очередь ишемического инсульта. Согласно современным рекомендациям, наиболее действенный способ медикаментозного предупреждения кардиоэмболических осложнений при ФП – длительное (неопределенно долгое) применение пероральных антикоагулянтов [3–6]. Этот подход превосходит по эффективности применение антиагрегантов (как монотерапию ацетилсалициловой кислотой, так и ее сочетание с клопидогрелом) [7, 8]. Использование антикоагулянтов оправдано у больных с факторами риска инсульта независимо от клинического варианта ФП (пароксизмальная, постоянная или персистирующая) [3–6].

### Исследования эффективности, безопасности и экономической целесообразности

Результаты ряда крупных РКИ показали, что у больных с неклапанной ФП (то есть в отсутствие митрального стеноза или механических протезов клапанов сердца) НОАК могут использоваться наряду с АВК [9–11].

Так, в крупном многоцентровом исследовании ARISTOTLE с участием свыше 18 000 пациентов

с неклапанной ФП из 39 стран сравнивали эффективность и безопасность апиксабана и варфарина [9]. Срок наблюдения за больными составил в среднем 1,8 года. Апиксабан назначали в дозе 5 мг два раза в сутки. У пациентов, принимавших варфарин, целевое МНО поддерживалось в среднем в течение 66% всего времени исследования. В группе апиксабана по сравнению с группой варфарина наблюдалось статистически значимое уменьшение числа инсультов и системных эмболий – на 21%, крупных кровотечений – на 31% и риска смерти от всех причин – на 11%. На фоне применения апиксабана значительно снизилась (на 49%) частота геморрагических инсультов.

В исследовании AVERROES эффективность и безопасность апиксабана у пациентов с ФП были подтверждены и по отношению к монотерапии ацетилсалициловой кислотой [12]. В исследование вошли 5599 пациентов, которым не представлялось возможным назначить АВК. Имеются в виду сложность регулярного контроля МНО (43%), предпочтения пациентов (38%), количество баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> < 2 (21%). Ацетилсалициловую кислоту назначали в дозе 81–324 мг. Средняя суточная доза препарата составила 165 мг. Наблюдение за участниками исследования продолжалось в течение 1,1 года. Исследование было завершено досрочно в связи с явным преимуществом апиксабана. На фоне его применения риск достижения первичной конечной точки (инсульт или системная эмболия) снизился более чем на 50%. Наилучший эффект имел место у пациентов, перенесших в анамнезе инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Показатели общей смертности, частоты инфарктов миокарда и значимых кровотечений, включая внутримозговые и желудочно-кишечные, не различались между группами. Преимущество в эффективности апиксабана не зависело от риска инсульта согласно количеству баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> и проявлялось у пациентов с риском 1 балл.



Таким образом, результаты двух крупных исследований ARISTOTLE и AVERROES продемонстрировали, что апиксабан в дозе 5 мг два раза в сутки у пациентов с неклапанной ФП эффективно снижает риск инсульта и системной эмболии, риск общей смертности. Апиксабан безопаснее варфарина в отношении риска развития кровотечений.

Наряду с проблемой кардиоэмболий у больных ФП серьезным медицинским и даже социальным вопросом остаются венозные тромбоемболические осложнения (ВТЭО) из-за высокой распространенности, тенденции к рецидивированию, возможных осложнений и стоимости лечения [13–15].

Термин ВТЭО объединяет тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоемболию легочной артерии (ТЭЛА).

Согласно современным рекомендациям, антикоагулянты составляют основу лечения ВТЭО. Минимальная длительность их использования – три месяца [16, 17]. Нередко возникает необходимость в более длительном назначении у пациентов с ВТЭО. Например, у больных онкологическими заболеваниями срок лечения составляет по меньшей мере шесть месяцев. В конкретном случае ВТЭО сроки терапии антикоагулянтами зависят от наличия показаний для дальнейшего лечения (или вторичной профилактики) и переносимости уже проведенного лечения, прежде всего факта развития геморрагических осложнений.

При возникновении острого тромботического эпизода стандартным подходом к лечению считается назначение достаточно высоких (лечебных) доз парентеральных антикоагулянтов (нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса) с переходом на АВК и поддержанием значений МНО в диапазоне 2,0–3,0. Однако, как уже отмечалось, сложности практического, особенно длительного применения АВК стимулируют поиск альтернативных подходов,

организацию и проведение исследований НОАК.

Возможности применения апиксабана в лечении пациентов с ВТЭО изучали в исследовании фазы III AMPLIFY [18]. В исследование было включено 5395 больных с симптомным проксимальным ТГВ и/или ТЭЛА, которые были рандомизированы либо в группу апиксабана (10 мг два раза в день в течение семи дней, затем 5 мг два раза в день шесть месяцев), либо в группу стандартной терапии. Традиционное лечение предусматривало назначение в качестве стартовой терапии лечебной дозы эноксапарина натрия (1 мг/кг два раза в сутки) подкожно в течение не менее пяти суток и подбора на этом фоне необходимой дозы АВК (варфарина), после чего эноксапарин отменяли, когда два дня подряд МНО составляло как минимум 2,0. Результаты шестимесячного наблюдения показали, что апиксабан не уступал стандартной антикоагулянтной терапии по эффективности предотвращения повторных случаев ВТЭО и ВТЭО-ассоциированных случаев смерти (2,3 и 2,7%; отношение рисков (ОР) 0,84; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,60–1,18). При этом апиксабан ассоциировался с меньшим количеством случаев больших кровотечений по сравнению со стандартной терапией (0,6 и 1,8%; ОР 0,31; 95% ДИ 0,17–0,55,  $p < 0,001$ ). Сумма всех клинически значимых кровотечений также оказалась ниже у тех, кто принимал апиксабан.

Основным выводом исследования AMPLIFY стала констатация высокой эффективности апиксабана, по меньшей мере не уступавшей таковой варфарина, и его явное превосходство перед варфарином в отношении безопасности по риску кровотечений в лечении и вторичной профилактике ВТЭО.

ВТЭО могут осложнять практически любой послеоперационный период, когда их развитию способствуют кровопотеря, иммобилизация, непосредственное воздействие на сосудистую стенку

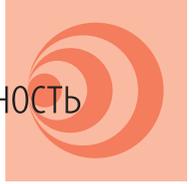
и другие факторы. Установлено, что операции по протезированию крупных суставов влекут за собой существенное увеличение риска развития ВТЭО. В связи с этим в настоящее время рекомендована обязательная антикоагулянтная первичная профилактика ВТЭО при эндопротезировании крупных суставов [16].

Результаты двух крупных РКИ – ADVANCE-2 и ADVANCE-3 показали, что эффективность и безопасность пероральной терапии апиксабаном 2,5 мг два раза в день выше, чем таковые эноксапарина в дозе 40 мг один раз в сутки подкожно, в профилактике ВТЭО у больных после протезирования коленного и тазобедренного суставов [19–20]. Апиксабан продемонстрировал достоверное снижение частоты комбинированной конечной точки, включавшей развитие ВТЭО и смерть от любых причин, по сравнению с эноксапарином. При этом не было зафиксировано достоверных различий между группами по частоте кровотечений, хотя апиксабан продемонстрировал тенденцию к ее снижению.

Таким образом, апиксабан обладает хорошей доказательной базой в плане профилактики ишемических инсультов при неклапанной ФП, в лечении и профилактике ВТЭО, в том числе у пациентов после протезирования коленных и тазобедренных суставов. Однако при использовании этого препарата, равно как и любого антикоагулянта, врач может столкнуться с рядом прикладных вопросов, связанных прежде всего с безопасностью проводимой терапии:

- ✓ можно ли оценить и минимизировать риск кровотечений;
- ✓ какова тактика ведения пациентов при кровотечении;
- ✓ как применять апиксабан у пациентов с хронической болезнью почек?

При сниженной экскреторной функции почек эффективность и безопасность НОАК может меняться. В большей степени сказанное касается дабигатрана этексилата из-за его преимущественно почечного способа вы-



ведения. Именно поэтому перед началом терапии НОАК, как и другими антикоагулянтами, рекомендуется оценить экскреторную функцию почек по формулам Кокрофта – Голта или MDRD. От значений клиренса креатинина зависит выбор оптимальной дозы препарата. При значениях 15–49 мл/мин доза аписабана составляет 5 мг/сут (2,5 мг два раза в день). При скорости клубочковой фильтрации 15–29 мл/мин требуются особая осторожность и тщательный мониторинг функции почек. Аписабан не рекомендуется назначать при значениях клиренса креатинина менее 15 мл/мин.

Оценка экскреторной функции почек – одна из основных составляющих в профилактике кровотечений при терапии антикоагулянтами. На риск развития кровотечения существенно влияют, в частности, пожилой возраст пациентов, низкая масса тела, наличие неконтролируемой артериальной гипертонии, сопутствующий прием ацетилсалициловой кислоты и/или нестероидных противовоспалительных препаратов.

Идентификация факторов риска развития кровотечений способствовала разработке различных клинических шкал. Наиболее распространенной в настоящее время считается шкала HAS-BLED [21]. Пациента с количеством баллов по шкале HAS-BLED  $\geq 3$  относят к группе высокого риска развития кровотечений. Однако этот факт не должен рассматриваться как повод для одностороннего отказа от терапии аписабаном. В первую очередь следует задуматься о коррекции потенциально обратимых факторов, составляющих уровень риска (например, коррекция уровня артериального давления, уточнение необходимости назначения ацетилсалициловой кислоты или нестероидных противовоспалительных препаратов).

Когда у пациента, находящегося на антикоагулянтной терапии, развивается кровотечение, первоочередная задача – найти и по возможности устранить его источ-

ник. Если кровотечение возникло в течение шести часов после последнего приема аписабана, приемление активированного угля или других сорбентов способно уменьшить всасывание препарата, предотвратив его антикоагулянтное действие. В случае большого кровотечения необходимо восстановить гемодинамическую стабильность. Для этого проводят инфузионную, а иногда инотропную терапию.

Вопрос об отмене препарата или экстренном ингибировании его фармакологической активности должен решаться в индивидуальном порядке, поскольку препараты с прокоагулянтной активностью могут повысить риск тромботических осложнений. В настоящее время официально зарегистрированных антидотов для НОАК нет. Для ингибиторов фактора Ха (аписабана и ривароксабана) разрабатывается специфический антидот – г-антидот, или андексанет альфа, прошедший фазу II клинических исследований и получивший в Управлении по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США статус препарата с ускоренной процедурой регистрации [22, 23]. Необходимо отметить, что, несмотря на отсутствие официально одобренного антидота, преимуществом аписабана перед варфарином в случае развития кровотечения являются меньший период полувыведения и отсутствие кумулятивного эффекта. Многолетний опыт клинического применения варфарина свидетельствует о значительном риске кровотечений на фоне его применения, который наиболее высок в первые три месяца после начала использования АВК. Причем особенно опасен первый месяц от начала подбора дозы [24, 25].

По данным крупных РКИ, все НОАК имеют преимущества перед варфарином в отношении снижения частоты внутричерепных кровотечений. В то же время дабигатрана этексилат в дозе 150 мг два раза в сутки и ривароксабан повышают относительный

риск желудочно-кишечных кровотечений, что не наблюдается при терапии аписабаном. При этом аписабан продемонстрировал преимущество перед варфарином в отношении риска развития всех крупных кровотечений [9–11].

По данным анализа V. Geldhof и соавт. (2014), проведенного на основании данных всех завершившихся РКИ, аписабан превосходит по безопасности варфарин в плане риска развития кровотечений даже в группах больных пожилого возраста и/или пациентов с нарушенной экскреторной функцией почек [26].

В исследовании ARISTOTLE преимущество аписабана перед варфарином даже возрастало у пациентов с выраженной почечной недостаточностью в отношении риска развития больших кровотечений [9].

Возможно, опасения, которые испытывают врачи по поводу безопасности антикоагулянтной терапии, являются одной из причин низкой приверженности врачей к соблюдению клинических рекомендаций по назначению антикоагулянтной терапии больным с ФП и ВТЭО по данным наблюдательных исследований в нашей стране и за рубежом [27, 28].

По данным международного регистра ENDORSE, адекватная профилактика ВТЭО осуществлялась только в 25,9% случаев у больных с наличием показаний или факторами риска в РФ, тогда как в целом, по данным регистра во всех участвовавших странах, – в 58,5% [29].

В ряде случаев врачи и пациенты отдают предпочтение традиционным подходам, которые на первый взгляд представляются экономически более целесообразными. Однако результаты фармакоэкономического анализа показывают, что применение аписабана, например, у пациентов с ФП, в конечном итоге обеспечивает увеличение средней продолжительности жизни, сокращает затраты на лечение осложнений, значительно снижает затраты на мониторинг МНО



и визиты к врачу по сравнению с варфарином [30].

В терапии и профилактике ВТЭО апиксабан по сравнению с эноксапарином повышает качество и продолжительность жизни, одновременно, по данным фармакоэкономического анализа, снижает объем затрат. Согласно анализу завершившихся РКИ, проведенному А.В. Рудаковой, при эндопротезировании коленного и тазобедренного суставов апиксабан представляет собой не только наиболее эффективную и безопасную схему лечения (в сравнении с эноксапарином и дабигатрана этексилатом), но и наиболее предпочтительную с точки зрения фармакоэкономики [31]. Автор показала, что назначение апиксабана позволяло в 1,8–2,0 раза сократить суммарные издержки в сравнении с эноксапарином и в 1,2–1,4 раза – в сравнении с дабигатрана этексилатом.

Не исключено, что полученные доказательства экономической

целесообразности назначения современных препаратов целевым группам больных повысят приверженность врачей к соблюдению клинических рекомендаций в реальной клинической практике и позволят им сделать выбор препарата оптимальным. При выборе в пользу варфарина и других АВК эффективность и безопасность терапии будет достаточной только при условии нахождения МНО в терапевтическом диапазоне достаточное время (70% и более). Этот аспект особенно важен в условиях российской клинической практики, поскольку, согласно данным Ю.Б. Белоусова и соавт., около 25% пациентов не имеют возможности получать надлежащий контроль МНО [32].

Еще тревожнее выглядят результаты работы Е.В. Гаврисюка и соавт., продемонстрировавшие, что только 8% пациентов с постоянной ФП и высоким риском инсульта получают варфарин в корректно подобранной дозе по показателю

МНО на поликлиническом этапе лечения [33].

## Заключение

На основании изложенного можно констатировать, что апиксабан удобен в применении – ежедневный двукратный прием фиксированной дозы без необходимости лабораторного контроля. Кроме того, препарат отличает небольшая частота лекарственных взаимодействий и отсутствие пищевых ограничений.

С позиций доказательной медицины показана высокая безопасность терапии апиксабаном, превосходящая безопасность терапии варфарином даже при строгом контроле МНО, что нечасто наблюдается в реальной клинической практике. Терапия апиксабаном не только эффективна, безопасна, но и экономически целесообразна в разных группах больных, что может облегчить принятие решения о его широком применении в повседневной клинической практике. ☺

## Литература

- Holbrook A., Schulman S., Witt D.M. et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2012. Vol. 141. Suppl. 2. P. e152S–184S.
- Lane D.A., Lip G.Y. Anticoagulation intensity for elderly atrial fibrillation patients: should we use a conventional INR target (2.0 to 3.0) or a lower range? // Thromb. Haemost. 2010. Vol. 103. № 2. P. 254–256.
- Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК, ВНОА, ACCX (2012) // scardio.ru/content/Guidelines/FP\_rkj\_13.pdf.
- European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2010. Vol. 31. № 19. P. 2369–2429.
- Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // Europace. 2012. Vol. 14. № 10. P. 1385–1413.
- January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society // Circulation. 2014. Vol. 130. № 23. P. 2071–2104.
- Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // Ann. Intern. Med. 2007. Vol. 146. № 12. P. 857–867.
- ACTIVE Investigators, Connolly S.J., Pogue J., Hart R.G. et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. № 20. P. 2066–2078.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 11. P. 981–992.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 12. P. 1139–1151.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 10. P. 883–891.
- Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 9. P. 806–817.
- Beckman M.G., Hooper W.C., Critchley S.E., Ortel T.L. Venous thromboembolism: a public health concern // Am. J. Prev. Med. 2010. Vol. 38. Suppl. 4. P. S495–501.
- Deitelzweig S.B., Johnson B.H., Lin J., Schulman K.L. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections // Am. J. Hematol. 2011. Vol. 86. № 2. P. 217–220.

**НОВОЕ  
ПОКАЗАНИЕ**  
лечение и профилактика  
рецидивов ТГВ и ТЭЛА

Профилактика инсульта/системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ –**  
снижение риска  
инсульта/  
системных  
тромбоэмболий  
по сравнению  
с варфарином<sup>2</sup>

**БЕЗОПАСНОСТЬ –**  
меньше  
риск  
больших  
кровотечений  
по сравнению  
с варфарином<sup>2</sup>

## ЭЛИКВИС® ОБЪЕДИНЯЕТ ОБА ПРЕИМУЩЕСТВА

**ЭЛИКВИС®** – достоверно снижает риск инсульта/системных тромбоэмболий в сочетании с меньшим риском развития больших кровотечений\*

**ЭЛИКВИС®** – в клинических исследованиях доказал снижение общей смертности\*

**Торговое название:** Эликвис®. **МНН:** аликсабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; клинически значимое кровотечение; при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений; тяжелые нарушения функции печени, заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений; нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе; возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют); беременность (данные о применении препарата отсутствуют); период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют); одновременное применение с препаратами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Наиболее часто встречаются следующие побочные действия: анемия, кровотечения (часто – носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани глазного яблока), гематомы, тошнота. **Способ применения и дозы:** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг 2 раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг 2 раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови  $\geq 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг 2 раза в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Решение о длительности терапии должно основываться на оценке наличия и обратимости факторов, предрасполагающих к рецидивированию (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации и т.д.), а также проявлений ТГВ и/или ТЭЛА, составляя, как минимум, 3 месяца. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 2,5 мг 2 раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007 от 19.02.2013, ЛП-001475 от 03.02.2012. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®, ЛП-002007, ЛП-001475 от 21.04.2015. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

Медицинских работников просят сообщать о любых нежелательных явлениях в службу фармаконадзора компании Пфайзер.

1. Эликвис® (аликсабан). Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. МЗ РФ, 21.04.2015. 2. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

\* Статистически значимо по сравнению с варфарином.



ООО «Пфайзер». Россия 123317, Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).  
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300

RUWELQMO15188



15. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality // *Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 98. № 4. P. 756–764.
16. Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений // *Флебология.* 2010. Т. 4. № 2–1. С. 2–37.
17. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G. et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35. № 43. P. 3033–3069.
18. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 9. P. 799–808.
19. Lassen M.R., Raskob G.E., Gallus A. et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial // *Lancet.* 2010. Vol. 375. № 9717. P. 807–815.
20. Lassen M.R., Gallus A., Raskob G.E. et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 26. P. 2487–2498.
21. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey // *Chest.* 2010. Vol. 138. № 5. P. 1093–1100.
22. Lu G., DeGuzman F.R., Hollenbach S.J. et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa // *Nat. Med.* 2013. Vol. 19. № 4. P. 446–451.
23. Ebright J., Mousa S.A. Oral anticoagulants and status of antidotes for the reversal of bleeding risk // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2015. Vol. 21. № 2. P. 105–114.
24. Gomes T., Mamdani M.M., Holbrook A.M. et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation // *CMAJ.* 2013. Vol. 185. № 2. P. E121–127.
25. Hylek E.M., Evans-Molina C., Shea C. et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation // *Circulation.* 2007. Vol. 115. № 21. P. 2689–2696.
26. Geldhof V., Vandenbrielle C., Verhamme P., Vanassche T. Venous thromboembolism in the elderly: efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants // *Thromb. J.* 2014. Vol. 12. № 21.
27. Марцевич С.Ю., Дроздова Л.Ю., Воронина В.П. Здоровье и образование врача: две составляющие успеха // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2010. Т. 6. № 1. С. 73–76.
28. Schiro T.A., Sakowski J., Romanelli R.J. et al. Improving adherence to best-practice guidelines for venous thromboembolism risk assessment and prevention // *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2011. Vol. 68. № 22. P. 2184–2189.
29. Сулимов В.А., Беленцов С.М., Головина Н.И. и др. Распространенность и профилактика тромбоемболий в клинической практике: российские результаты международного регистра ENDORSE // *Клиническая фармакология и терапия.* 2008. Т. 17. № 3. С. 32–40.
30. Dorian P., Kongnakorn T., Phatak H. et al. Cost-effectiveness of apixaban vs. current standard of care for stroke prevention in patients with atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35. № 28. P. 1897–1906.
31. Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты профилактики венозных тромбоемболических осложнений при эндопротезировании крупных суставов // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2015. Т. 11. № 3. С. 287–292.
32. Белоусов Ю.Б., Явелов И.С., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Анализ прямых затрат, ассоциированных с применением варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2011. Т. 7. № 5. С. 561–566.
33. Гаврисюк Е.В., Игнатьев И.В., Сычев Д.А. и др. Анализ применения непрямого антикоагулянта варфарина у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в поликлинических условиях // *Клиническая фармакология и терапия.* 2012. Т. 21. № 1. С. 42–46.

### Administration of Apixaban in Clinical Practice

M.Yu. Gilyarov<sup>1,2</sup>, Ye.V. Konstantinova<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Regional Vascular Center at the City Clinical Hospital № 1 named after N.I. Pirogov

<sup>2</sup> First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

<sup>3</sup> Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Contact person: Mikhail Yuryevich Gilyarov, gilarov@gmail.com

*Due to a high incidence rate of thrombosis and thromboembolism of various locations, tendency to relapses, possible complications and treatment cost, a problem of anti-coagulant prophylaxis and treatment of thromboembolic complications in different vessel beds have extreme medical and social importance. Study results demonstrated that apixaban is efficient in treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation, proximal deep vein thrombosis of the lower extremities and/or pulmonary artery thromboembolism. Moreover, apixaban is efficient in primary prophylaxis of venous thromboembolic complications in patients with prostheses of the large joints.*

**Key words:** non-valvular atrial fibrillation, deep vein thrombosis of the lower extremities, pulmonary artery thromboembolism, apixaban