

Данные реальной клинической практики как инструмент при выборе прямого перорального антикоагулянта

Дмитрий Александрович Напалков*, Анастасия Андреевна Соколова, Виктор Викторович Фомин

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Россия 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

В обзоре обсуждается необходимость подкрепления данных, полученных в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), результатами реальной клинической практики (РКП). Оба метода получения информации обладают недостатками. В РКИ включаются пациенты с минимальной сопутствующей патологией и рядом других ограничений, в соответствие со строгими процедурами и протоколом лечения. При анализе баз данных, используемых для РКП, информация менее точная, популяции пациентов могут быть неоднородны, и возможны различные трактовки конечных точек. В то же время, в случае, если данные РКИ подтверждаются ключевыми результатами РКП, это является мощным свидетельством убедительности информации, полученной как с помощью одного, так и другого метода сбора данных. Результаты анализа различных баз данных, опубликованные за последние 2 года, свидетельствуют о том, что у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии применение апиксабана сопровождается наилучшей приверженностью среди всех новых пероральных антикоагулянтов и наименьшей частотой кровотечений, что подтверждает хороший профиль безопасности, показанный в исследовании ARISTOTLE. Ривароксабан, напротив, продемонстрировал наихудший профиль безопасности, чаще всего вызывая кровотечения у пациентов с фибрилляцией предсердий при длительном приеме.

Ключевые слова: новые пероральные антикоагулянты, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, реальная клиническая практика.

Для цитирования: Напалков Д.А., Соколова А.А., Фомин В.В. Данные реальной клинической практики как инструмент при выборе прямого перорального антикоагулянта. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):95-99. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-95-99>

Data of Clinical Practice as a Tool for Choice of Direct Oral Anticoagulant

Dmitry A. Napalkov*, Anastasiya A. Sokolova, Viktor V. Fomin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

The review actualizes the need to validate data obtained in randomized clinical trials (RCT) by the results of routine clinical practice (RCP). Definitely, both methods have some disadvantages. Only patients with minimal comorbidity and a number of other restrictions are included into the RCT in accordance with strict procedures and treatment protocol. On the contrary, the analysis of the RCP shows that data bases of insurance companies and medical records are associated with less exact information about the patients, heterogeneity of comparison groups might be significant, and end points evaluation can be different. At the same time, if the RCT data are confirmed by the key results of the RCP analysis, it is a strong evidence of the credibility of information, obtained by the both methods. The analysis of various RCP data bases published over the past 2 years shows that, among all new oral anticoagulants, apixaban is associated with the best adherence to treatment and lowest bleeding incidence in patients with non-valvular atrial fibrillation. These results confirm good safety profile of apixaban which was previously demonstrated in ARISTOTLE trial. On the contrary, rivaroxaban was associated with the most frequent bleeding in long-term use in patients with atrial fibrillation.

Keywords: new oral anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, routine clinical practice.

For citation: Napalkov D.A., Sokolova A.A., Fomin V.V. Data of Clinical Practice as a Tool for Choice of Direct Oral Anticoagulant. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):95-99 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-95-99>

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dminap@mail.ru

Рандомизированные клинические исследования против исследований реальной клинической практики

Основой доказательной кардиологии по праву считаются многочисленные рандомизированные клинические исследования (РКИ), в ходе которых из-

учаются эффективность и безопасность различных классов кардиологических препаратов. Кардиология стала фактически тем идеальным научным направлением, в котором рекомендации по лечению пациентов с различными нозологическими формами [артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий (ФП)] жестко базируются на полученных в ходе РКИ положительных или отрицательных данных. Увлекаясь и жонглируя

Received / Поступила: 30.01.2017

Accepted / Принята в печать: 01.02.2017

данными РКИ, мы периодически забываем о том, что именно с них и могут начинаться ошибки интерпретации, поскольку, как известно, в них пациенты объединяются по принципу генерализации – наличия 1-2 признаков (чаще всего болезни или синдрома), являющихся критериями включения в исследование. В настоящее время можно встретить убедительную критику ряда авторов [1], требующих не останавливаться на популяционно-ориентированных исследованиях (когорты пациентов с АГ 1-2 степени, когорты пациентов с неклапанной формой ФП). Более целесообразным может быть изучение эффективности и безопасности методов лечения, учитывая особенности больных: нарушенная функция почек у пациентов с АГ или ФП, сопутствующие заболевания (например, ИБС или хроническую обструктивную болезнь легких), различный возраст. То есть, не пренебрегать клиническими характеристиками пациентов в рамках одной патологии («все пациенты с АГ 1-2 степени или неклапанной ФП, в принципе, одинаковы, поэтому для них применимы общие подходы»), а развивать пациент-ориентированные исследования, в ходе которых во главу угла выходят заранее определенные и изучаемые подгруппы пациентов с особыми характеристиками. От генерализации результатов – к индивидуализации результатов, от средней эффективности препарата у пациентов с данной патологией – к эффективности препарата у пациентов с данной патологией и теми или иными дополнительными характеристиками, от абсолютной эффективности (например, в сравнении с плацебо) – к сравнительной эффективности. Пока эта парадигма только обсуждается и глобально не является признанной, ее обсуждение уже обнажило уязвимые места РКИ и потребовало на практике подтверждать те факты, которые еще несколько лет назад не требовали доказательств. В настоящее время в дополнении к данным РКИ клини-

цисты хотят знать, как на практике работают те или иные препараты.

Исследования реальной клинической практики (проспективные наблюдательные исследования, анализ баз страховых компаний, ретроспективный анализ медицинской документации) призваны дополнять и подтверждать выводы, полученные в ходе РКИ [2]. Как и у клинических исследований, у исследований реальной клинической практики (РКП) есть свои ограничения (табл. 1). Во-первых, качество сбора информации ниже, чем в РКИ. Во-вторых, выявленные различия между группами пациентов, получающими ту или иную терапию, могут быть связаны с различными характеристиками популяций пациентов, поскольку они не усредняются, а берутся за основу такими, какие они есть. В-третьих, часто отсутствует валидация конечных точек и существует высокий риск потери данных. Но в то же время, в отличие от РКИ, в реальной клинической практике нет четко ограниченных популяций пациентов, жесткой схемы процедур и контроля за ними, ограниченного протоколом размера выборки и длительности наблюдения за пациентами.

В исследованиях реальной практики используют метод «псевдорандомизации» (propensity score matching) – статистический метод устранения влияния вмешивающихся факторов (конфаундеров), искажающих результаты обсервационных исследований при сравнении групп наблюдения. Он основан на использовании значений индекса соответствия – условной вероятности попадания каждого объекта исследования в основную или контрольную группу наблюдения на основании набора его характеристик [3].

Нам представляется, что на этом этапе развития медицинской науки не следует пытаться выяснить, чему же целесообразнее верить: данным РКИ или реальной клинической практике? Скорее, речь идет о появившемся втором инструменте для анализа данных, дополняющем

Table 1. Disadvantages of randomized clinical trials and clinical practice studies

Таблица 1. Недостатки рандомизированных клинических исследований и исследований реальной клинической практики

Рандомизированные клинические исследования	Реальная клиническая практика
• Четко ограниченная популяция пациентов	• Выявленные различия могут быть обусловлены влиянием ряда факторов (например, различий популяций пациентов, которым назначается тот или иной препарат)
• Жесткая схема процедур и контроль за пациентами, отсутствующая в реальной жизни	• Может отсутствовать подробная информация о сопутствующей патологии и проводимой дополнительной терапии
• Ограниченные протоколом число пациентов и продолжительность наблюдения за ними	• В большинстве случаев отсутствует жесткая валидация конечных точек
• Баланс между необходимостью, возможностями бюджета и этическими ограничениями	• Процент потери данных существенно выше, а качество сбора информации существенно ниже, чем в РКИ
РКИ – рандомизированные клинические исследования	

и отчасти устраняющем недостатки доказательной медицины. Это – приближение к лечению наших реальных пациентов.

Зачем нам это «приближение»? Проведенный в 2012 г. анализ базы данных врачебной практики [4] показал, какой процент пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) отвечает критериям включения в основные исследования по прямым пероральным антикоагулянтам (ППОАК). По старой шкале CHA₂DS₂ из 83 898 проанализированных пациентов в исследование RE-LY (с дабигатраном) было бы включено 74% пациентов, в исследование ARISTOTLE (с апиксабаном) – 72% пациентов, а в исследование ROCKETAF (с ривароксабаном) – только лишь 56% пациентов. Таким образом, именно популяции, включенные в исследования RE-LY и ARISOTLE, максимально отражают реальный пул пациентов с ФП.

Различия между «идеальным» и «реальным» лечением антикоагулянтами было хорошо показано на классическом препарате из класса антагонистов витамина К – варфарине. Если в ключевых исследованиях по антикоагулянтам число пациентов, более 70% времени пребывавших в целевом диапазоне МНО (2,0-3,0), составляло около 66% [5], то в реальной клинической практике оно не превышает 40-45% [6,7]. В нашем собственном проспективном наблюдательном исследовании, проведенном на базе кабинета контроля антикоагулянтной терапии, таких пациентов оказалось 41% из общего числа, принимавших варфарин [8].

Приверженность к терапии прямыми пероральными антикоагулянтами в реальной клинической практике

Перед тем, как говорить о безопасности приема различных ППОАК, нужно коснуться темы приверженности. Вне всяких сомнений, на показатель приверженности влияет большое количество факторов, которые довольно сложно проанализировать. Тем не менее, чем больше количество проанализированных случаев прекращения лечения – тем больше понимание потенциального вреда при его прекращении.

Один из самых больших из опубликованных на данный момент анализов приверженности лечению ППОАК был сделан на основе большой коммерческой базе данных США, в который был включен 64661 пациент с ФП, начавших терапию варфарином, дабигатраном, ривароксабаном или апиксабаном в период с ноября 2010 г. по декабрь 2014 г. [9]. Средний возраст пациентов составил 73 года, примерно 90% из них имели 2 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, и почти половина – 3 и более баллов по шкале HAS-BLED. Средний период наблюдения составил 1,1 года.

Оказалось, что за данный период времени менее 50% пациентов принимали антикоагулянты на постоянной основе. В когорте пациентов, имевших 2 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, хорошая приверженность лечению сопровождалась более низкой частотой развития ишемического инсульта и достоверным возрастанием числа кровотечений. Интересно, что у пациентов с 0 и 1 баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc хорошая приверженность к лечению не приводила к снижению риска инсульта, однако достоверно увеличивала риск кровотечений. Этот факт в очередной раз ставит вопрос о необходимости обязательной антикоагулянтной терапии для тех, кто имеет всего 1 дополнительный фактор риска помимо наличия ФП.

В связи с этим в последних рекомендациях ESC и EACTS 2016 года указано, что терапия пероральными антикоагулянтами для профилактики тромбозов рекомендуется всем пациентам мужского пола с ФП с 2 и более баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc, а женского – с 3 и более (класс I Уровень А для обоих полов). При наличии 1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc у мужчин и 2 – у женщин антикоагулянтную терапию следует принимать во внимание индивидуальные особенности и предпочтения пациента (класс IIa Уровень В для обоих полов) [10].

Кроме того, данное исследование показало, что однократный прием ривароксабана не сопровождается большей приверженностью к лечению и, что прекращение приема препаратов двукратного приема (апиксабана и дабигатрана) не происходит чаще.

Table 2. Percentage of patients with adherence to therapy for various direct oral anticoagulants (>80% of the days of taking the drugs), depending on the risk of thromboembolic complications

Таблица 2. Процент приверженных терапии пациентов на различных ППОАК (>80% дней приема препаратов) в зависимости от риска тромбозов и эмболических осложнений

Приверженность	Апиксабан (n=3900)	Дабигатран (n=10235)	Ривароксабан (n=12336)
Общая	61,9%	38,5%	50,5%
CHA ₂ DS ₂ -VASc 0-1	50,1%	24,6%	36,5%
CHA ₂ DS ₂ -VASc 2-3	62,0%	40,3%	52,8%
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥4	64,0%	42,4%	53,2%

Прием любого препарата из класса ППОАК сопровождался достоверно лучшей приверженностью к лечению в сравнении с варфарином (средняя продолжительность наблюдения 1,1 год; всего 87 157 пациенто-лет). При сравнении ППОАК между собой в данной когорте пациентов наилучшую приверженность продемонстрировали пациенты, принимавшие апиксабан, при этом не имело значения, какое число баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc они имели (табл. 2).

Авторы отмечают, что отчасти низкая приверженность к терапии дабигатраном объясняется большим периодом наблюдения за пациентами, принимавшими данный препарат, а, как известно, проблемы с приверженностью нарастают с длительностью терапии. Кроме того, дабигатран чаще (в 18% случаев), чем другие ППОАК (ривароксабан – 15%; апиксабан – 10,8%), назначался пациентам с 0-1 баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc, которые, в принципе, не отличаются хорошей приверженностью к лечению. В то же время апиксабан показал хорошие результаты в группах самого разнообразного риска тромбоэмболических событий, что заслуживает внимания.

Безопасность терапии прямыми пероральными антикоагулянтами в реальной клинической практике

Хороший профиль безопасности апиксабана был доказан в ходе исследования ARISTOTLE, где препарат продемонстрировал безоговорочное преимущество над варфарином как в эффективности, так и в безопасности, особенно в группах высокого риска тромбоэмболических осложнений и у пациентов старше 75 лет. В то же время, регистровые исследования по апиксабану публикуются реже в связи с более поздним выходом препарата на рынок. Поэтому любые публикации, касающиеся сравнительных исследований ППОАК рассматриваются с большим интересом. В нашем собственном небольшом регистре (n=325) за 3 года наблюдения у 26 пациентов на апиксабане не было зафиксировано ни одного большого кровотечения [11].

Ключевой публикацией, затронувшей вопросы безопасности применения апиксабана, дабигатрана и ривароксабана за последние несколько лет стал анализ огромной базы данных Truven Market Scan, проведенный Lip Y.H. et al. [12]. Авторами статьи была проделана большая работа: из 101 138 пациентов, начавших принимать варфарин или любой из ППОАК с января 2013 г. по декабрь 2014 г., были последовательно исключены пациенты без диагноза ФП, перенесшие оперативные вмешательства на сердце, пациенты с венозными тромбоэмболическими осложнениями, клапанными поражениями сердца, после чего оставшиеся 46803 пациента были распределены в зависимости от назначенного препарата в груп-

пы ривароксабана (n=17801), варфарина (n=15461), апиксабана (n=7438) и дабигатрана (n=4661). Применение статистического метода propensity score (так называемая «псевдорандомизация») позволило учесть множество клинических характеристик отдельно взятых пациентов и их потенциальное влияние на те или иные исходы (в данном случае – кровотечения), создавая тем самым равнозначные условия для сравнения (например, пациенты, впервые в качестве антикоагулянта начавшие прием апиксабана, в сравнении с пациентами, впервые в качестве антикоагулянта начавшие прием варфарина; сопоставимость по возрасту, этническим группам и другим клиническим характеристикам). Крайне важно отметить, что с целью нивелирования довольно значимого влияния использования различных доз антикоагулянтов в клинической практике в анализ по ППОАК включались только пациенты, получавшие стандартные (максимально рекомендованные) дозы, т.е. апиксабан 5 мг 2 р/сут, ривароксабан 20 мг/сут, дабигатран 150 мг 2 р/сут. В целом, варфарин, как оказалось, назначается более пожилым пациентам, имеющим сопутствующие заболевания и больший риск инсульта.

Результаты показали, что на апиксабане отмечалась самая низкая частота больших кровотечений (2,38 на 100 пациенто-лет), а на варфарине – наивысшая частота геморрагических событий (5,09 на 100 пациенто-лет). При сравнении рисков больших кровотечений на различных ППОАК с варфарином выяснилось, что риск больших кровотечений достоверно ниже на апиксабане (на 47%) и на дабигатране (на 31%). У пациентов, получавших ривароксабан и варфарин, серьезные геморрагические события возникали с одинаковой частотой (табл. 3).

При сравнении максимальных доз ППОАК между собой достоверно безопасней оказался апиксабан в сравнении с ривароксабаном – на 82%. Все остальные сопоставления (апиксабан против дабигатрана; дабигатран против ривароксабана) не выявили значимых различий (отношение шансов 1,82; 95% доверительный интервал 1,36-2,43).

Таким образом, данные реальной клинической практики подтверждают данные больших клинических исследований (ARISTOTLE, ROCKET AF, RE-LY), демонстрируя очевидный факт: при необходимости выбора стандартных (максимально рекомендованных) доз ППОАК апиксабан (5 мг 2 р/сут) обладает лучшим профилем безопасности в сравнении с дабигатраном (150 мг 2 р/сут) и ривароксабаном (20 мг 1 р/сут) при сохранении эффективности. Как мы полагаем из имеющихся данных на настоящее время, при назначении пациентам с неклапанной ФП (именно данная категория больных включалась и в

РКИ, и в анализы РКП) максимальной, т.е. наиболее эффективной дозы ППОАК, в качестве препарата выбора нужно рассматривать аписабан, затем – дабигатран, и, в последнюю очередь – ривароксабан, не обладающий лучшим профилем безопасности у данной категории больных.

References / Литература

1. Sacristan J.A. Patient-centered medicine and patient-oriented research: improving health outcomes for individual patients. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2013;13:6.
2. Booth C.M., Tannock I.F. Randomised controlled trials and population-based observational research: partners in the evolution of medical evidence. *Br J Cancer*. 2014;110(3):551-5.
3. Grijbovski A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A., Dyusupov A.A. Using pseudorandomizatsii (propensity score matching) to eliminate systematic differences between comparison groups in observational studies with dichotomous outcomes. *Ekologiya Cheloveka*. 2016;5:50-64. (In Russ.) [Грибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А., Дюсупов А.А. Использование псевдорандомизации (propensity score matching) для устранения систематических различий между сравниваемыми группами в обсервационных исследованиях с дихотомическим исходом. *Экология Человека*. 2016;5:50–64].
4. Lee S., Monz B.U., Clemens A., et al. Representativeness of the dabigatran, apixaban and rivaroxaban clinical trial populations to real-world atrial fibrillation patients in the United Kingdom: a cross-sectional analysis using the General Practice Research Database. *BMJ Open*. 2012;2(6):e001768.
5. Kalra L., Yu G., Perez I., et al. Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness. *BMJ*. 2000;320(7244):1236-9.
6. Samsa G.P., Matchar D.B., Goldstein L.B., et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med*. 2000;160(7):967-73.
7. Matchar D.B., Samsa G.P., Cohen S.J., et al. Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organizations: results of the managing anticoagulation services trial. *Am J Med*. 2002;113(1):42-51.

About the Authors:

Dmitry A. Napalkov – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Anastasiya A. Sokolova – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Viktor V. Fomin – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией “Пфайзер”, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Help to publish of the article was provided by Pfizer company, but it did not affect own opinion of the authors.

8. Sokolova A.A., Zhilenko A.V., Tsarev I.L., et al. Practical aspects of the use of anticoagulant therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation the etiology: University Hospital data register. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*. 2015;9(125):32-7. (In Russ.) [Соколова А.А., Жиленко А.В., Царев И.Л., и др. Практические аспекты применения антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии: данные регистра университетской клиники. *Российский Кардиологический Журнал*. 2015;9(125):32-7].
9. Yao X., Abraham N.S., Alexander G.C., et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2):e003074.
10. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18(11):1609-78.
11. Sokolova A.A., Tsarev I.L., Napalkov D.A., Sulimov V.A. Monitoring of patients with non-valvular atrial fibrillation etiology through the work of the office monitoring of anticoagulant therapy: long-term efficient and safe use of anticoagulants. *Farmateka*. 2016;6(319):45-50. (In Russ.) [Соколова А.А., Царев И.Л., Напалков Д.А., Сулимов В.А. Наблюдение за пациентами с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в рамках работы кабинета контроля антикоагулянтной терапии: длительное эффективное и безопасное применение антикоагулянтов. *Фарматека*. 2016;6(319):45-50].
12. Lip G.Y.H., Keshishian A., Kamble S., et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost*. 2016;116(5):975-86.

Сведения об авторах:

Напалков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1, лечебный факультет, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Соколова Анастасия Андреевна – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии №1 лечебный факультет, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Фомин Виктор Викторович – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии №1, лечебный факультет, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова