

## К ВОПРОСУ О БЕЗОПАСНОСТИ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Резолюция Совета Экспертов

Место проведения: ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, 26 ноября 2016 года

Российский кардиологический журнал 2017, 6 (146): 164–166  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-164-166>

ПОАК — пероральные антикоагулянты прямого действия, ФП — фибрилляция предсердий, МКБ — международная классификация болезней, мг — миллиграмм, СОР — снижение относительного риска, ОР — относительный риск, Д — дабигатрана этексилат, Р — ривароксабан.

## CONCERNING THE SAFETY OF THE DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS IN ROUTINE CARE

Expert Board Resolution

Russ J Cardiol 2017, 6 (146): 164–166  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-164-166>

За последние годы накоплен большой опыт клинического применения пероральных антикоагулянтов прямого действия (ПОАК), что позволяет проводить широкомасштабные ретроспективные исследования их эффективности и безопасности в повседневной врачебной практике. Хотя проспективные рандомизированные клинические исследования являются “золотым стандартом” доказательной медицины и характеризуются хорошо контролируемыми условиями, четко ограниченными характеристиками включаемых пациентов и оговоренной протоколом исследования продолжительностью последующего наблюдения, данные повседневной клинической практики обычно охватывают более широкую и разнородную популяцию пациентов. Оба типа данных важны и могут рассматриваться как дополняющие друг друга, поскольку они служат для ответа на различные вопросы. Анализ данных реальной клинической практики может дать дополнительную полезную информацию о профиле эффективности и безопасности препаратов, позволяя выяснить, можно ли при их повседневном использовании наблюдать те же результаты, которые были описаны в рандомизированных клинических исследованиях. Поэтому сегодня позиция научного сообщества заключается в том, что результаты рандомизированных контролируемых исследований должны быть дополнены данными повседневной клинической практики [1-4].

При интерпретации данных повседневной клинической практики важно учитывать следующие обстоятельства:

— методологию конкретного исследования, в том числе источник и способ получения интересующей информации (порядок отбора больных, алгоритмы оценки конечных точек), особенности изученного

контингента больных, объем выборки и подходы к статистической обработке данных;

— общий объем данных по применению конкретных препаратов в повседневной клинической практике.

— сопоставимость результатов анализа данных повседневной клинической практики, полученных в разных исследованиях (в том числе с результатами проспективных рандомизированных исследований).

Общей особенностью изучения данных повседневной врачебной практики является невозможность учесть причины выбора врачом препаратов и их доз в каждом конкретном случае, а также частое отсутствие детальной информации по приверженности к лечению, о которой зачастую можно судить только по количеству выписанных рецептов или выкупленных препаратов. Поэтому анализ данных повседневной клинической практики не позволяет делать заключения однозначного характера, и интерпретировать полученные результаты следует, принимая во внимания все имеющиеся ограничения. Вместе с тем, эти данные являются источником ценной клинической информации, которая имеет большое научное и практическое значение.

Крупные проспективные рандомизированные клинические исследования III фазы RE-LY [5], ROCKET AF [6] и ARISTOTLE [7], в которых дабигатран, ривароксабан и апиксабан сравнивались с варфарином у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), продемонстрировали, что каждый из ПОАК обладает определенными преимуществами перед варфарином в условиях конкретного клинического испытания. При этом открытым оставался вопрос воспроизводимости полученных результатов в условиях применения препаратов в широкой врачебной практике, а также сравнительной эффективности и безопасности различных ПОАК.

Крупнейшим на данный момент исследованием повседневной клинической практики, в котором подтвердились результаты, полученные в рандомизированном контролируемом исследовании, является независимый ретроспективный анализ, проведенный Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) у 134000 пациентов страховой программы Medicare, получавших дабигатран или варфарин. Полученные результаты, а именно, снижение риска развития ишемического инсульта, трехкратное снижение риска внутричерепного кровотечения, а также снижение общей смертности в значительной мере соответствовали результатам клинического исследования RE-LY и подтвердили профиль безопасности и эффективности дабигатрана [8].

В 2016г опубликованы результаты нескольких ретроспективных исследований, в которых сравнивались эффективность и безопасность ПОАК в условиях практического применения. Наибольший массив данных накоплен в отношении дабигатрана и ривароксабана, т.к. они первыми из ПОАК вошли в клиническую практику.

В исследовании Gorst-Rasmussen A, et al. [9] на основании данных Датского регистра выполнено сравнение эффективности и безопасности применения ривароксабана (n=2405), дабигатрана (n=8908) и варфарина (n=11045) у пациентов с ФП, впервые начавших использовать антикоагулянты. Из анализа исключались больные, перенесшие операцию на клапанах сердца, имевшие указания на митральный стеноз, пациенты с венозным тромбозом в анамнезе или перенесшие оперативные вмешательства на тазобедренном или коленном суставе в предшествующие 30 дней. Отбор больных и учет конечных точек осуществлялся на основании кодов МКБ-10, медиана наблюдения составила 1 год. Перед анализом конечных точек было выполнено выравнивание исходных когорт на основании расчета показателя предрасположенности, что позволило в определенной степени предотвратить возможное влияние различий исходных когорт по клиническим характеристикам пациентов на результат анализа. В рамках проведенного анализа сопоставлялись ривароксабан в дозе 15 мг 1 раз/сут. с варфарином, ривароксабан в дозе 15 мг 1 раз/сут. с дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза/сут., ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз/сут. с варфарином и ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз/сут. с дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза/сут.

Эффективность ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз/сут. и дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. в отношении профилактики инсульта, транзиторной ишемической атаки или системных тромбоэмболий была схожей при том, что отмечалась тенденция к преимуществу ривароксабана перед варфарином по эффективности. Общая смертность на фоне приема рива-

роксабана в этой дозе была сопоставима с таковой на фоне приема варфарина, но у пациентов, получавших ривароксабан, отмечалось повышение относительного риска по данному показателю на 52% в сравнении с группой дабигатрана. Аналогичные закономерности прослеживались в отношении больших кровотечений: сопоставимый риск по сравнению с варфарином и достоверно более высокий (повышение относительного риска на 81%) по сравнению с максимальной дозой дабигатрана. Ривароксабан в дозе 15 мг 1 раз/сут. продемонстрировал аналогичное со сниженной дозой дабигатрана (110 мг 2 раза/сут.) влияние на частоту инсульта, транзиторной ишемической атаки или системных тромбоэмболий при том, что риск этих событий был на 54% ниже на ривароксабана по сравнению с варфарином. Риск кровотечений при использовании ривароксабана в дозе 15 мг 1 раз/сут. был сопоставимым с дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза/сут. и варфарином, однако риск смерти на фоне ривароксабана оказался на 43% выше, чем на фоне дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут. и на 47% выше, чем при применении варфарина.

В октябре 2016г опубликованы материалы независимого ретроспективного исследования по сравнению дабигатрана и ривароксабана, произведенного на основе данных национальной страховой программы США Medicare (Graham D, et al., 2016) [10]. Учитывая особенности страховой программы, в исследование включались пациенты 65 лет и старше (известно, что больные этой возрастной группы составляют до 80% среди имеющих ФП). В основной анализ включались только пациенты без предшествующего опыта лечения пероральными антикоагулянтами. Отбор больных и учет конечных точек осуществлялись с использованием кодов МКБ-9, конечные точки выявлялись с использованием ранее валидизированного алгоритма. Сопоставлялись больные, получавшие ПОАК в полной дозе (дабигатран 150 мг 2 раза/сут. или ривароксабан 20 мг 1 раз/сут.). В качестве первичных конечных точек учитывались тромбоэмболический инсульт, внутричерепные кровотечения, большие внечерепные кровотечения, в т.ч. желудочно-кишечные, и общая смертность. Вторичные конечные точки — госпитализация пациента по поводу любого кровотечения и острый инфаркт миокарда. Для обеспечения сопоставимости сравниваемых групп пациентов по исходным клиническим характеристикам использовался один из методов, основанных на определении показателя предрасположенности — IPTW (inverse probability of treatment weighting — взвешивание в соответствии с обратной вероятностью назначенного лечения).

Всего в анализ вошло более 118000 пациентов с общей продолжительностью наблюдения более 35 тыс. человеко-лет. При назначении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут. отмечалась достоверно более

низкая частота внутрисердечных кровотечений (снижение относительного риска на 39%;  $p=0,002$ ), больших внечерепных кровотечений (снижение относительного риска на 32%;  $p<0,001$ ), включая большие желудочно-кишечные кровотечения (снижение относительного риска на 29%;  $p<0,001$ ) по сравнению с лечением ривароксабаном (20 мг 1 раз/сут.).\*

Показатель смертности от любых причин в группе дабигатрана составил 22,2 случая на 1000 человеко-лет, для ривароксабана — 24,7 случая (приведены значения частоты событий в исходных когортах, скорректированное значение отношение рисков — 1,15; 95% ДИ 1,00-1,32); достоверные различия в пользу дабигатрана отмечены для группы пациентов в возрасте 75-84 лет и у пациентов с суммой баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> >2.

Следует отметить отсутствие достоверных различий между группами дабигатрана и ривароксабана по частоте развития тромбоэмболического инсульта (9,7 и 7,7 случаев на 1000 человеко-лет,  $p=0,07$ ) и по частоте возникновения острого инфаркта миокарда (12,9 и 11,0 случаев на 1000 человеко-лет,  $p=0,18$ ).

Подобные закономерности были выявлены и в другом анализе пациентов Medicare, проведенном I. Hernandez и Y. Zhang [11]. В данном исследовании при среднем периоде наблюдения около 1 года у пациентов, получавших дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. ( $n=7322$ ), наблюдался достоверно более низкий риск больших кровотечений, любых и желудочно-кишечных кровотечений и смерти от всех причин по сравнению с ривароксабаном в дозе 20 мг 1 раз/сут. ( $n=5799$ ), при сопоставимом риске ишемического инсульта и внутрисердечных кровотечений. Тенденции, отмеченные в общей популяции, наблюдались также в подгруппах пациентов старше 75 лет,

\*Примечание: расчет снижения относительного риска для пациентов, получавших дабигатран, в сравнении с пациентами, получавшими ривароксабан (далее — COP (Д/Р), выполнен на основании приведенных в статье Graham D, et al 2016 [10] отношений риска для пациентов, получавших ривароксабан, в сравнении с пациентами, получавшими дабигатран (далее — OP (Р/Д)), по формуле:  $COP (Д/Р), \% = 100 - 100/OP (Р/Д)$ .

## Литература

- Rawlins M. Therapeutic Evidence and Decision-making; Hodder Arnold; London, 2011; 230 p.
- Garrison L, Neumann L, Erickson P, et al. Using Real-World Data for Coverage and Payment Decisions: The ISPOR Real-World Data Task Force Report. *Value in Health* 2007; 10 (5): 326-35.
- Berger M, Mamdani M, Atkins D, et al. Good Research Practices for Comparative Effectiveness Research: Defining, Reporting and Interpreting Nonrandomized Studies of Treatment Effects Using Secondary Data Sources: The ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part I. *Value in Health* 2009; 12(8): 1044-52.
- Hannan E. Randomized Clinical Trials and Observational Studies. Guidelines for Assessing Respective Strengths and Limitations. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008; 1: 211-7.
- Connolly SJ, Ezekowitz M, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JW, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated With Dabigatran or Warfarin for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation* 2015; 131: 157-64.
- Gorst-Rasmussen A, Lip GYH, Larsen TB. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. *Pharmacoeconomic Drug Saf* 2016; 25(11): 1236-44.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med.* 2016; 176(11): 1662-71.
- Hernandez I, Zhang Y. Comparing Stroke and Bleeding with Rivaroxaban and Dabigatran in Atrial Fibrillation: Analysis of the US Medicare Part D Data. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017; 17: 37-47.

у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и у пациентов, имеющих 7 и более сопутствующих заболеваний.

Таким образом, результаты исследований ПОАК во врачебной практике являются дополнением к результатам рандомизированных клинических исследований, позволяя составить представление об эффективности и безопасности повседневного применения этих лекарственных средств у широкого круга больных с ФП. При анализе данных повседневной клинической практики следует учитывать количество изученных пациентов, методологические особенности конкретного исследования и другие факторы, способные оказать существенное влияние на результат. Среди ретроспективных исследований наиболее надежны результаты независимого сравнительного изучения крупных популяций пациентов, когда критерии отбора больных и анализа конечных точек четко сформулированы, одновременно учитываются эффективность и безопасность, а для обеспечения сопоставимости групп сравнения используются адекватные статистические методы. При этом важнейшим критерием надежности результата является его воспроизводимость в исследованиях, выполненных разными группами ученых на основе анализа различных баз данных. Вместе с тем, подобный подход имеет ряд ограничений, поэтому для получения более определенной информации о безопасности пероральных антикоагулянтов в повседневной врачебной практике необходимо проведение хорошо спланированных проспективных исследований.

## Участники Совета экспертов:

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург), Баранова Е. И. (Санкт-Петербург), Дупляков Д. В. (Самара), Золотухин И. А. (Москва), Кореннова О. Ю. (Омск), Новикова Н. А. (Москва), Протасов К. В. (Иркутск), Сайганов С. А. (Санкт-Петербург), Ткачева О. Н. (Москва), Хасанова Д. Р. (Казань), Хасанов Н. Р. (Казань), Шалаев С. В. (Тюмень), Явелов И. С. (Москва), Янишевский С. Н. (Санкт-Петербург).