

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Новые антикоагулянты в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий в условиях реальной клинической практики

Жанна Давидовна Кобалава, Светлана Вадимовна Виллевалде,
Андрей Анатольевич Шаваров*

Российский университет дружбы народов
Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

В крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) было показано, что новые прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) имеют сопоставимую с варфарином эффективность в профилактике ишемического инсульта головного мозга и системных тромбоэмболических осложнений при более низком риске внутричерепных кровотечений. В последние годы на порядок возросло количество публикаций, изучающих применение ПОАК в условиях реальной клинической практики (РКП). В обзоре обсуждаются преимущества и недостатки исследований РКП. Результаты ретроспективных исследований, выполненных в условиях реальной клинической практики, в целом усиливают обоснованность выводов основных РКИ. При сравнении трех ПОАК между собой апиксабан отличается более низким риском геморрагических осложнений, тогда как ривароксабан – более высоким. Высокая приверженность лечению апиксабаном у пациентов с ФП, не зависящая от дополнительных средств обучения, свидетельствует о хорошей адаптации пациентов к терапии апиксабаном, несмотря на необходимость приема препарата 2 раза в день. Сокращение расходов на оказание медицинской помощи с точки зрения взаимосвязи варфарина или ПОАК с инфарктом головного мозга и геморрагическими осложнениями более всего ассоциируется с апиксабаном.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянты, реальная клиническая практика, апиксабан.

Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Шаваров А.А. Новые антикоагулянты в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий в условиях реальной клинической практики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):298-305. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-298-305

New Direct Oral Anticoagulants for Treatment of Patients with Atrial Fibrillation in Real-World Setting

Zhanna D. Kobalava, Svetlana V. Villevalde, Andrey A. Shavarov*

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

Large randomized clinical trials (RCTs) in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) showed that new direct oral anticoagulants (DOACs) were just as effective at preventing stroke and systemic thromboembolic (STE) complications as warfarin, although DOACs were associated with less risk of intracranial bleeding. There was significant increasing number of publications addressed to use of DOACs in real-world setting in recent years. We discussed some of pros and cons for studies used real-world data in the review. Results of real-world studies provided a generally strong support for conclusions of main RCTs. In comparison of different DOACs against each other apixaban demonstrated lower bleeding risk while patients given rivaroxaban appeared to have higher rate of hemorrhagic events. High adherence to apixaban treatment for AF irrespective to additional value educational program suggested that apixaban treatment is easy to follow and well accepted by patients despite of twice-daily dosing regimen. Healthcare cost analyses demonstrated that patients who were prescribed apixaban had lower stroke/STE-related as well as major bleeding-related medical costs.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulants, real-world data, apixaban.

For citation: Kobalava Z.D., Villevalde S.V., Shavarov A.A. New Direct Oral Anticoagulants for Treatment of Patients with Atrial Fibrillation in Real-World Setting. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2):298-305. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-298-305

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): shavarov_aa@rudn.university

Введение

Пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) имеют пятикратное повышение риска развития инсульта головного мозга или системной тромбоэмболии [1], поэтому задача профилактики системных тромбоэмболических осложнений (ТЭО) является одной из ведущих у данной категории больных. На протяжении нескольких десятилетий варфарин ши-

роко и успешно использовался для предотвращения ТЭО у пациентов с ФП, однако этот препарат имеет узкое терапевтическое окно, что требует некоторых ограничений в диете и тщательного контроля уровня гипокоагуляции [2]. При этом нередко уровень международного нормализованного отношения (МНО) оказывается ниже рекомендуемых значений, что увеличивает риск ТЭО даже на фоне приема антикоагулянта [3]. В ряде работ показана низкая приверженность к терапии варфарином у пациентов с ФП, и приблизительно четверть из них прекращает

Received / Поступила: 04.04.2018

Accepted / Принята в печать: 09.04.2018

прием препарата в течение первого года лечения [4, 5]. В последнее десятилетие в крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) было показано, что новые прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) имеют сопоставимую с варфарином эффективность в профилактике ТЭО при более низком риске внутричерепных кровотечений [6]. Эти результаты нашли отражение в Российских и Европейских рекомендациях по лечению пациентов с ФП [7, 8], согласно которым назначение ПОАК должно быть предпочтительным.

Вместе с этим результаты Датского регистра, включавшего 62065 пациентов с неклапанной ФП, продемонстрировали, что антагонисты витамина К (АВК) пока остаются преобладающим средством терапии, хотя к концу четырехлетнего наблюдения (декабрь 2015 г.) около 30% больных перешли с их приема на ПОАК [9].

В РКИ, сравнивавших эффективность и безопасность варфарина и ПОАК у пациентов с неклапанной ФП, имелись специфические критерии исключения, такие как тяжелая дисфункция почек, анемия, тромбоцитопения, состояния, повышающие риск кровотечений, короткая ожидаемая продолжительность жизни пациентов [6, 10]. Эти ограничения дали предпосылки для создания регистров и обсервационных исследований, изучающих эффекты ПОАК у пациентов с ФП в реальной клинической практике.

Преимущества и недостатки исследований реальной клинической практики

Несмотря на то, что РКИ являются «золотым стандартом» оценки изучаемых факторов, они принципиально лимитированы возможностью изучения весьма ограниченного количества эффектов, интересующих исследователей, в том числе, связанных с невозможностью осуществления процедуры рандомизации. В этой связи исследования реальной клинической практики служат действенным способом оценки взаимосвязи между фактором и возможным исходом [11, 12].

Исследования клинической практики являются обсервационными, в ходе которых проводится сравнительный анализ относительной эффективности, стоимости лечения, качества жизни, приверженности лечению. Исследования клинической практики могут использовать множественные источники получения данных, включая базы страховых компаний, регистры, электронные карты пациентов, медицинские выписки пациентов, рецептурные предписания, любые медицинские заключения, социальные сети. Исследования клинической практики способны реализовать задачи, требующие включения более расширенной выборки

пациентов, изучения более гетерогенной популяции, наблюдения в более длительные периоды, и которые не могут быть выполнены в РКИ по этическим или практическим соображениям [13].

Однако исследования клинической практики также не лишены ограничений. Во-первых, ретроспективные обсервационные исследования выявляют ассоциации между показателями, но не устанавливают причинные связи [14]. Во-вторых, невозможность исключить систематическую ошибку отбора вследствие исходных различий характеристик пациентов в сравниваемых группах [13, 15, 16]. В-третьих, хотя отношения шансов и отношения рисков могут быть скорректированы по демографическим и клиническим параметрам пациентов, вмешивающиеся факторы (конфаундеры) могут сохранять свое искажающее влияние на результаты из-за неучтенных переменных [16]. В-четвертых, источник данных о пациентах может ограничивать обобщение результатов [15]. В-пятых, любые исследования, использующие базы данных страховых компаний и электронных историй болезни, лимитированы возможными ошибками присвоения кода болезни [13].

Для преодоления слабых сторон исследований клинической практики используются, в основном, два метода статистической обработки данных. Один из них – регрессионный анализ Кокса, включающий все потенциальные конфаундеры в модель, в которой зависимые переменные определяют, скорее, время, а не вероятность наступления события в течение установленного периода наблюдения. Вторым является метод псевдорандомизации (propensity score matching [PSM]), основанный на использовании индекса соответствия (propensity score), который определяется как условная вероятность попадания каждого объекта исследования в основную или контрольную группу наблюдения на основании набора его характеристик. Отбор ковариат для включения в анализ PSM должен быть основан на теоретических представлениях об их потенциальной взаимосвязи как с изучаемым фактором, так и с исходом [17].

С 2011 по 2017 гг. количество публикаций, изучающих применение ПОАК в условиях клинической практики, возросло на порядок. Данные клинической практики подтверждают и дополняют результаты РКИ, внося вклад в доказательную медицину, что позволяет ответить на ряд научных и практических вопросов, связанных с информацией об используемых дозах ПОАК, приверженности пациентов к лечению, с клиническими и экономическими эффектами и исходами терапии, и оказать поддержку в принятии решения при выборе ПОАК.

Клинические исходы в условиях повседневной врачебной практики

Х. Yao и соавт., используя крупнейшую в США базу данных медицинской страховой компании Medicare, провели ретроспективный анализ эффективности и безопасности апиксабана, ривароксабана, дабигатрана и варфарина у пациентов с ФП за период с октября 2010 по июнь 2015 гг. [18]. Для этого по показателю предрасположенности 1:1 были сформированы три когорты пациентов, в которых сравнивались: апиксабан и варфарин ($n=15390$), дабигатран и варфарин ($n=28614$), ривароксабан и варфарин ($n=32350$). Регрессионная модель Кокса показала, что в сравнении с варфарином апиксабан снижал риск инфаркта головного мозга и системных ТЭО на 33% ($p=0,04$), тогда как дабигатран и ривароксабан не продемонстрировали преимуществ. Риск развития «больших» кровотечений на фоне приема апиксабана был ниже на 55% ($p<0,001$), а желудочно-кишечных кровотечений – меньше на 49% ($p<0,001$). Дабигатран уменьшал риск «больших» кровотечений на 21% ($p<0,01$), но риск желудочно-кишечных кровотечений был сопоставимым в сравнении с варфарином ($p=0,78$). Статистически значимых различий между терапией ривароксабаном и варфарином в отношении риска развития «больших» кровотечений не было выявлено ($p=0,56$), при этом ривароксабан повышал риск желудочно-кишечных кровотечений на 21% ($p=0,03$). Все ПОАК уменьшали риск внутрисерпных кровотечений в сравнении с варфарином: апиксабан – на 76% ($p<0,001$), дабигатран – на 64% ($p<0,001$), и ривароксабан – на 49% ($p<0,001$) [18].

В работе Amin A. и соавт. сравнивались эффективность и безопасность у пациентов с ФП, начавших лечение ПОАК в сравнении с АВК в соотношении 1:1 [19]. В обсервационное исследование с января 2012 по декабрь 2014 гг. было включено 186132 пациента старше 65 лет, находившихся в базе данных медицинского страхования Medicare, из них прием варфарина был предписан 95390 (51,2%) больным, апиксабана – 20853 (11,2%), ривароксабана – 53146 (28,6%), дабигатрана – 16734 (9,0%). Через 6 мес наблюдения в сравнении в варфарином терапия апиксабаном (относительный риск [ОР] 0,40; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,31-0,53; $p<0,001$) и ривароксабаном (ОР 0,72; 95% ДИ 0,63-0,83; $p<0,001$) была ассоциирована со значительным снижением риска развития инфаркта головного мозга и системных ТЭО. Лечение апиксабаном (ОР 0,51; 95% ДИ 0,44-0,58; $p<0,001$) и дабигатраном (ОР 0,79; 95% ДИ 0,69-0,91; $p<0,01$) было связано со снижением риска, а терапия ривароксабаном (ОР 1,17; 95% ДИ 1,10-0,26; $p<0,001$) – с повышением риска развития «больших» кровотечений в сравнении в варфарином [19].

Анализ Датского регистра показал, что в условиях рутинной клинической практики все ПОАК могут успешно использоваться в качестве альтернативы АВК, при этом стандартные дозы ПОАК (дабигатран 150 мг 2 р/д, ривароксабан 20 мг 1 р/д, апиксабан 5 мг 2 р/д) сопоставимы по эффективности с варфарином в отношении профилактики ишемических инфарктов головного мозга. Однако в сравнении с варфарином риск «больших» кровотечений был статистически значимо ниже на терапии апиксабаном (ОР 0,61; 95%-й ДИ 0,49-0,75) и дабигатраном (ОР 0,58; 95%-й ДИ 0,47-0,71), так же, как и риски любых кровотечений (ОР 0,63; 95%-й ДИ 0,53-0,76 для апиксабана и ОР 0,61; 95% ДИ 0,51-0,74 для дабигатрана) и смерти (ОР 0,65; 95% ДИ 0,56-0,75 для апиксабана и ОР 0,63; 95% ДИ 0,48-0,82 для дабигатрана) [20].

Terper P. и соавт., используя медицинскую базу данных Market Scan Earlyview, сравнивали безопасность антикоагулянтов у пациентов с ФП, которые в период с января 2013 по октябрь 2014 гг. стали получать ПОАК или перешли на прием ПОАК с варфарина [21]. Апиксабан принимали 8785 больных с ФП, дабигатран – 20963, ривароксабан – 30529. Многофакторный анализ Кокса показал, что в сравнении с апиксабаном 6-месячная терапия ривароксабаном была связана с более высокими рисками «больших» кровотечений (ОР 1,36; 95% ДИ 1,23-1,52), клинически значимых «небольших» кровотечений (ОР 1,43; 95%-й ДИ 1,34-1,54) и любых кровотечений (ОР 1,41; 95% ДИ 1,32-1,50), а терапия дабигатраном ассоциировалась с повышенным риском клинически значимых желудочно-кишечных кровотечений (ОР 1,24; 95% ДИ 1,07-1,44).

В работе Noseworthy P.A. и соавт. было выполнено прямое сравнение эффективности и безопасности ривароксабана и дабигатрана ($n=31574$), апиксабана и дабигатрана ($n=13084$), апиксабана и ривароксабана ($n=13130$) у пациентов с ФП, выбранных из административной базы данных в период с октября 2010 по февраль 2015 гг. [22]. Выполненный анализ не выявил достоверных различий в риске развития инфаркта головного мозга и системных ТЭО между тремя ПОАК. Терапия апиксабаном ассоциировалась со снижением риска «больших» кровотечений на 50% ($p<0,001$) в сравнении с дабигатраном, и на 61% ($p<0,001$) – в сравнении с ривароксабаном. В сравнении с дабигатраном ривароксабан увеличивал риск «больших» кровотечений на 30% ($p<0,01$), а внутрисерпных кровотечений – на 79% ($p=0,02$).

Lip G. и соавт. провели ретроспективное когортное исследование с использованием медицинской базы данных Truven Market Scan [23]. С января 2012 по декабрь 2014 гг. для сравнительной оценки риска раз-

вития «больших» кровотечений в исследование был включен 45361 пациент с ФП (возраст ≥ 18 лет), из них 15461 (34,1%) больной получал варфарин, 7438 (16,4%) – апиксабан, 17801 (39,2%) – ривароксабан, 4661 (10,3%) – дабигатран. Как минимум через 12 мес лечения апиксабан (ОР 0,53; 95% ДИ 0,39-0,71; $p < 0,001$) и дабигатран (ОР 0,69; 95% ДИ 0,50-0,96; $p < 0,01$) статистически значимо в сравнении с варфарином уменьшали риск кровотечений, требующих госпитализации. Риск данного осложнения у пациентов, получавших ривароксабан (ОР 0,98; 95% ДИ 0,83-1,17; $p < 0,01$), был сопоставим с таковым у больных на фоне приема варфарина. Также был выполнен сравнительный анализ безопасности между ПОАК в стандартных дозах, показавший, что терапия ривароксабаном сопровождалась достоверным повышением относительного риска «больших» кровотечений на 82% (95% ДИ 1,36-2,43) в сравнении с апиксабаном, а риски развития кровотечений при сопоставлении апиксабана и дабигатрана (ОР 1,41; 95% ДИ 0,93-2,14), а также дабигатрана и ривароксабана (ОР 1,05; 95% ДИ 0,74-1,49) были сопоставимы.

Самое крупное исследование РКП было выполнено Li X. и соавт. [24], которые использовали базы данных 4-х крупных страховых компаний США: Truven Market Scan, IMS PharMetrics PlusTM Database, Optum ClinformaticsTM Data Mart, Humana Research Database. С января 2012 по сентябрь 2015 гг. было включено 913165 пациентов с ФП, получавших апиксабан или варфарин, из которых было отобрано 76940 сопоставимых медицинских карт, соответствующих критериям включения ($n=38470$ для варфарина, $n=38470$ для апиксабана). Статистическая обработка данных выполнялась с использованием метода псевдорандомизации. В группе апиксабана отмечалось снижение

ОР развития инфаркта головного мозга и ТЭО на 33% (95% ДИ 0,59-0,76), и «больших» кровотечений – на 40% (95% ДИ 0,54-0,65) в сравнении с группой варфарина. Апиксабан продемонстрировал свое превосходство перед варфарином и по другим показателям как эффективности (ишемический и геморрагический инфаркты головного мозга, ТЭО [рис. 1]), так и безопасности (внутричерепное, желудочно-кишечное и другие «большие» кровотечения [рис. 2]). Подгрупповой анализ в зависимости от доз апиксабана, возраста, исходного риска инфаркта головного мозга и кровотечений пациентов или источника данных также показал преимущества по эффективности и безопасности в группе апиксабана [24].

В ретроспективном когортном обсервационном исследовании Deitelzweig S. и соавт. провели сравнение эффективности и безопасности методом псевдорандомизации с подбором пар апиксабан и ривароксабан ($n=13620$), апиксабан и дабигатран ($n=4654$), апиксабан и варфарин ($n=14214$) у ранее не получавших антикоагулянты пожилых пациентов с ФП, выбранных с января 2013 по сентябрь 2015 гг. из базы данных страховой компании Humana Research Database [25]. Терапия апиксабаном отличалась более низким скорректированным риском инфаркта головного мозга и ТЭО в сравнении с ривароксабаном (ОР 0,72; 95% ДИ 0,55-0,95; $p=0,003$) и варфарином (ОР 0,65; 95% ДИ 0,51-0,83; $p < 0,001$), и «больших» кровотечений в сравнении с ривароксабаном (ОР 0,49; 95% ДИ 0,41-0,59; $p < 0,001$) и варфарином (ОР 0,53; 95% ДИ 0,45-0,63; $p < 0,001$). В сравнении с дабигатраном на фоне терапии апиксабаном отмечалась тенденция к более низкому риску как инфаркта головного мозга и ТЭО (ОР 0,78; 95% ДИ 0,51-1,21; $p=0,27$), так и «больших» кровотечений (ОР 0,82; 95% ДИ 0,59-

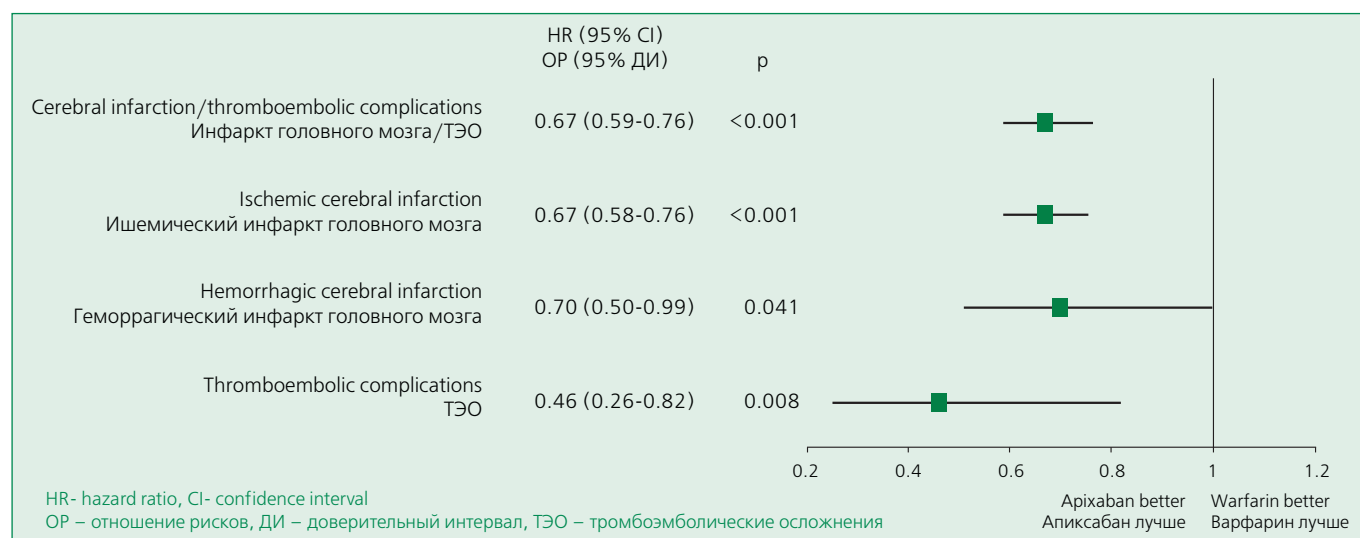


Figure 1. Evaluation of the efficacy of apixaban versus warfarin in the largest clinical practice study (adapted from [24])

Рисунок 1. Оценка эффективности терапии апиксабаном в сравнении с варфарином в самом крупном исследовании реальной клинической практики (адаптировано из [24])

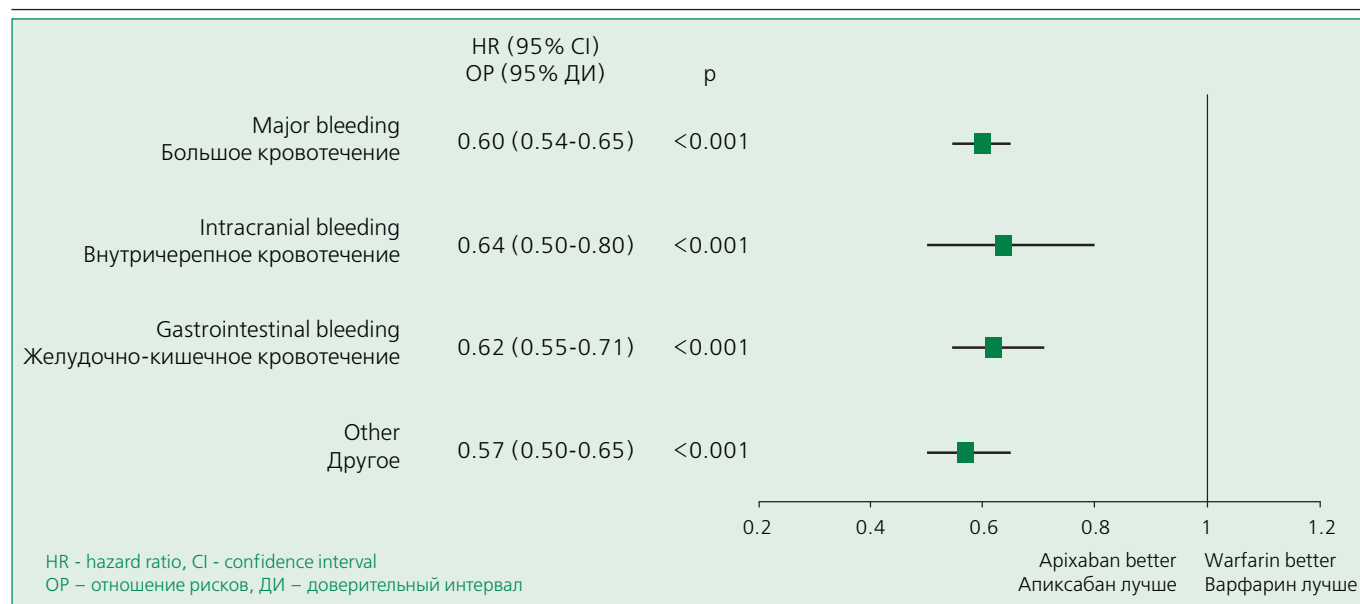


Figure 2. Evaluation of the safety of apixaban therapy versus warfarin in the largest clinical practice study (adapted from [24])

Рисунок 2. Оценка безопасности терапии апиксабаном в сравнении с варфарином в самом крупном исследовании реальной клинической практики (адаптировано из [24])

1,14; $p=0,23$), однако выявленные различия не имели достоверного характера [25].

Экономические аспекты антикоагулянтной терапии

Lin J. и соавт. в когортном исследовании с использованием медицинской базы данных IMS Pharmedics Plus ретроспективно оценивали безопасность и экономическую целесообразность антикоагулянтной терапии у 35530 пациентов, которые с января 2013 по сентябрь 2015 гг. начали прием варфарина, апиксабана, ривароксабана или дабигатрана по поводу ФП [26]. Регрессионный анализ Кокса установил, что в сравнении с апиксабаном пациенты, получавшие ривароксабан, имели выше относительный риск первой госпитализации по любым причинам на 44% ($p<0,001$), и выше риск госпитализаций по поводу «больших» кровотечений – на 57% ($p=0,037$) через 4,5 мес наблюдения. Общая стоимость медицинских затрат была ниже на \$383 ($p=0,002$) на 1 пациента за 1 мес на фоне приема апиксабана, чем ривароксабана.

В сравнении с апиксабаном у больных, принимавших варфарин, был также достоверно выше риск первой госпитализации по любым причинам на 122% ($p<0,001$), и выше риск госпитализаций по поводу «больших» кровотечений на 105% ($p<0,001$) через 5 мес наблюдения. Общая стоимость медицинских услуг была ниже на \$258 ($p=0,025$) на 1 пациента за 1 мес на фоне приема апиксабана по сравнению с варфарином, а стоимость затрат, связанных с «большим» кровотечением – ниже на \$116 ($p=0,026$) [26]. Кроме того, в сравнении с апиксабаном терапия даби-

гатраном (ОР 1,98; 95% ДИ 1,6-2,4; $p<0,001$) у пациентов с ФП ассоциировалась с более высоким риском первой госпитализации по любым причинам через 5 мес наблюдения, хотя общая стоимость медицинских издержек на фоне лечения этими препаратами достоверно не отличалась [26].

Amin A. и соавт. также оценивали связанные с клиническими исходами финансовые медицинские затраты у пациентов с ФП, получавших АВК или ПОАК [19]. Финансовые затраты на медицинскую помощь рассчитывались как суммарная стоимость первой госпитализации по поводу ТЭО или «большого» кровотечения, пребывания в отделении интенсивной терапии, и дополнительные расходы после выписки на пациента за 1 мес. В сравнении с варфарином финансовые расходы, связанные с ТЭО, были меньше при терапии апиксабаном на \$68 ($p<0,001$), ривароксабаном – на \$46 ($p=0,002$), дабигатраном – на \$35 ($p=0,064$). Стоимость, связанная с лечением «большого» кровотечения, была ниже при терапии апиксабаном на \$237 ($p<0,001$), дабигатраном – на \$81 ($p=0,064$); ривароксабан и варфарин продемонстрировали сопоставимые затраты в отношении этого показателя.

Удержание на терапии и приверженность к лечению антикоагулянтами

Рандомизированные клинические исследования отличаются высокой приверженностью к лечению. Так, например, по данным Zhang Z. и соавт. при анализе результатов 111 РКИ в разных отраслях медицины, в которых пациенты получали пероральные лекарственные препараты, медиана приверженности к лечению

составила 88,4% (диапазон 48-100%) [27]. Приверженность к антикоагулянтной терапии имеет стратегическое значение для предотвращения инфаркта головного мозга и ТЭО у пациентов с ФП, однако этот показатель в условиях клинической практики, где нет жесткого контроля за приемом препаратов, может быть ниже, чем в РКИ, что может повлечь за собой снижение эффективности лечения.

Знания пациентов о ФП и их отношение к болезни и лечению редко попадают в фокус внимания РКИ. В связи с этим Европейская ассоциация сердечного ритма (European Heart Rhythm Association [EHRA]) провела опрос 1147 пациентов (средний возраст 66 лет, 55% мужчины) из 8 стран, которые по поводу ФП получают антикоагулянтную или антитромбоцитарную терапию [28]. В целом 879 (76,6%) пациентов получали текущую терапию антикоагулянтами, из которых 588 (66,9%) принимали АВК, а 291 (33,1%) – ПОАК. Лечение антитромбоцитарными препаратами получали 175 (15,3%) больных, из них 87 принимали в их качестве монотерапии и 88 – в качестве двойной антитромбоцитарной терапии. На вопрос о цели лечения в 90% случаев пациенты ответили, что показанием для антикоагулянтной терапии является «разжижение крови», и только 9% респондентов ответили, что антикоагулянты им назначены для лечения аритмии сердца. Большая часть, 475 (54%) пациентов, знала о повышенном риске «малых» кровотечений, связанном с приемом антикоагулянтов, а 229 (26%) имели представление о повышенном риске всех кровотечений, включая «большие». В анамнезе у 193 (13%) больных с ФП отмечались кровотечения, причем самая низкая частота данных осложнений зарегистрирована у пациентов, принимающих ПОАК (16%), а самая высокая – на фоне комбинации АВК с антитромбоцитарными препаратами (34%). Прекратили прием антикоагулянтов 14,5% респондентов, из них 51% больных не смог четко объяснить причину отказа от лечения, а возникшее кровотечение было поводом для прекращения терапии лишь в 4% случаев [28].

Lane D.A. и соавт. показали, что школы по ФП способны значимо повышать восприятие пациентами своего заболевания [29]. Другие авторы подчеркивают важность создания программ обучения для повышения приверженности терапии антикоагулянтами [30].

В ретроспективном когортном исследовании с использованием крупной коммерческой базы страховой компании Optum Labs Data Warehouse (США) Yao X. и соавт. проанализировали данные ранее не получавших антикоагулянты пациентов с ФП ($n=64661$), начавших принимать варфарин, дабигатран, ривароксабан или апиксабан с ноября 2010 по декабрь 2014 гг. [31]. Медиана периода наблюдения составила 1,1 год, в течение которого высокая приверженность лечению, соот-

ветствующая пропорции дней приема антикоагулянта $\geq 80\%$, была отмечена у 47,5% пациентов, получавших ПОАК, и 40,2% больных, принимавших варфарин ($p<0,001$). После коррекции с учетом влияния потенциальных конфаундеров прогнозируемая вероятность приверженности (ПВП) лечению была наивысшая у пациентов с ФП, получавших апиксабан (ПВП 52,1%; 95% ДИ 50,3-53,9), в сравнении с лицами, принимавшими ривароксабан (ПВП 47,6%; 95% ДИ 46,6-48,7), дабигатран (ПВП 45,9%; 95% ДИ 44,8-47,1) и варфарин (ПВП 38,7%; 95% ДИ 38,1-39,3). Стартовая терапия варфарином у пациентов с ФП ассоциировалась с наименьшей ПВП антикоагулянтной терапии в сравнении с больными, начавшими лечение ПОАК ($p<0,001$ по всем стратам риска).

Интересными представляются результаты открытого клинического исследования AEGEAN, в котором изучалось влияние дополнительной программы обучения на приверженность и непрерывность лечения апиксабаном в сравнении с общепринятым стандартом медицинской помощи у 1162 пациентов (средний возраст 73 года, 60% мужчины) с ФП, рандомизированных в соответствующие группы в соотношении 1:1 [32]. Программа обучения включала предоставление пациентам информационных буклетов о ФП и важности антикоагулянтной терапии, средств оповещения о приеме лекарства, доступа в виртуальную клинику с персоналом, контролирующим прием антикоагулянтов в реальной практике. Приверженность лечению оценивалась с помощью электронных дневников, содержащих блистеры и регистрирующих прием каждой таблетки. Пациенты в обеих группах принимали апиксабан в дозе 5 мг 2 р/сут (или 2,5 мг 2 р/сут при определенных показаниях) на протяжении 24 нед, а затем в группе обученных пациентов повторно производилась рандомизация в соотношении 1:1 на подгруппу, продолжившую следовать дополнительной программе обучения, и подгруппу, осуществившую переход ко «вторичному» стандартному лечению еще в течение 24 нед. Через первые 24 нед значимых различий в приверженности терапии апиксабаном в группе с программой обучения и группе стандартного лечения выявлено не было ($91,9\pm 0,7\%$ против $91,6\pm 0,7\%$ соответственно). Через 48 нед приверженность терапии апиксабаном также оставалась высокой и сопоставимой во всех трех подгруппах: $90,4\pm 1,1\%$ у пациентов с программой обучения, $90,1\pm 0,8\%$ у больных со стандартным лечением, и $89,3\pm 1,2\%$ у больных со «вторичным» стандартным лечением. Непрерывность лечения (определяемая как отсутствие перерыва в лечении на протяжении 30 последовательных дней) через 48 нед наблюдения была оценена как высокая: $>85\%$ во всех трех подгруппах сравнения [32].

Pan X. и соавт., выполнив ретроспективный анализ данных, включавший 24596 пациентов с ФП, впервые начавших прием ОАК, показали достоверно более низкую частоту отказа от лечения у лиц, получавших апиксабан, в сравнении с варфарином (ОР 0,55; 95% ДИ 0,46-0,66; $p < 0,001$), дабигатраном (ОР 0,55; 95% ДИ 0,46-0,66; $p < 0,001$) и ривароксабаном (ОР 0,68; 95% ДИ 0,57-0,82; $p < 0,001$) [33]. Период наблюдения в исследовании составлял более 210 дней.

В исследовании Brown J.D. и соавт. оценивалась приверженность ранее не получавших антикоагулянты пациентов с ФП к лечению ривароксабаном ($n=3455$), дабигатраном ($n=1264$) и апиксабаном ($n=504$) [34]. Пропорция дней применения препарата (proportion of days covered [PDC]), показатель, отражающий и комплаенс, и непрерывность лечения, среди лиц, получавших дабигатран, была достоверно ниже через 3, 6 и 9 мес терапии (PDC = 0,77; 0,67 и 0,62) в сравнении с терапией ривароксабаном (PDC = 0,84; 0,75 и 0,70; $p < 0,001$) и апиксабаном (PDC = 0,82; 0,75 и 0,71; $p < 0,001$). Через 9 мес наблюдения 56,8% пациентов на терапии апиксабаном имели $PDC \geq 0,80$, что было сопоставимо с 55,0% лиц, принимавших ривароксабан, и достоверно выше по сравнению с 46,7% пациентов, получавших дабигатран ($p < 0,001$).

Доля пациентов, перешедших в ходе исследования по каким-либо причинам на прием других ОАК, была почти в два раза выше среди лиц, получавших дабигатран, чем в группах, принимавших ривароксабан и апиксабан (19,5 против 10,0 против 10,8%, соответственно, $p < 0,001$). При этом вектор перехода на другие антикоагулянты имел определенные различия: большая часть пациентов, получавших апиксабан и дабигатран, предпочла прием ПОАК (59,5 и 57,6% соответственно), а не АВК, в то время как 64,7% больных сменили ривароксабан на варфарин. Объяснением перехода большей доли пациентов с приема ривароксабан на варфарин в исследовании Brown J.D. и соавт. может служить схожий однократный режим приема этих препаратов, создающий некоторые предпосылки у врачей и пациентов для преимущественного выбора АВК [35, 36]. Хотя режим дозирования может играть важную роль в решении вопроса о смене ОАК, как показали в своей работе авторы, двукратный режим прием апиксана не уменьшал приверженности терапии.

Таким образом, представленные результаты убеждают в необходимости проведения исследований клинической практики. Помимо того, что клиническая практика проверяет выводы, сделанные в РКИ, только исследования клинической практики могут давать представление о преимуществах того или иного метода лечения и исходах в некоторых ситуациях, напри-

мер, в группах пациентов, не вошедших в РКИ по критериям исключения, в условиях актуальной клинической практики лечебных учреждений, у пациентов, подходы к терапии которых не определены протоколом исследования или клиническими руководствами. К преимуществам данных клинической практики можно отнести то, что они оценивают в большей степени не эффективность, а результативность лечения в типичных условиях повседневной врачебной практики, сопоставляя сразу несколько альтернативных подходов к лечению (например, старые лекарственные препараты против новых) в более представительной выборке пациентов и с учетом более широкого спектра клинических исходов, что позволяет оптимизировать терапию в условиях эволюционирующего профиля риск/безопасность, не прибегая к сравнению с плацебо. Вместе с тем данные клинической практики, несмотря на использование изоцированных статистических методов для устранения систематических ошибок отбора и искажений, имеют существенные ограничения, обусловленные тем, что ретроспективный или проспективный наблюдательный дизайн исследования не имеет методологической строгости и рандомизации, присущих РКИ [7].

Заключение

Результаты ретроспективных исследований, выполненных в условиях реальной клинической практики, в целом усиливают обоснованность выводов основных РКИ, показавших преимущества ПОАК перед варфарином. При сравнении трех ПОАК – апиксабан отличается более низким риском геморрагических осложнений, тогда как ривароксабан – более высоким. В отношении «больших» кровотечений по данным разных авторов апиксабан сопоставим, или имеет более низкий риск данных осложнений, чем дабигатран, и в сравнении с последним имеет более выгодный профиль безопасности в отношении желудочно-кишечных кровотечений. Высокие приверженность и непрерывность лечения апиксабаном у пациентов с ФП, не зависящие от дополнительных средств обучения, свидетельствуют о хорошей адаптации пациентов к терапии апиксабаном, несмотря на необходимость приема препарата 2 р/д. Сокращение расходов на оказание медицинской помощи с точки зрения взаимосвязи варфарина или ПОАК с системными тромбоэмболическими событиями и геморрагическими осложнениями более всего ассоциируется с апиксабаном. Приведенные результаты исследований РКИ дают потенциальную возможность улучшить клинические исходы, качество медицинской помощи, и снизить стоимость медицинских затрат при выборе антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной ФП.

Конфликт интересов. Статья подготовлена при поддержке компании Пфайзер. В статье выражено мнение авторов, которое может отличаться от позиции компании Пфайзер.

Disclosures. The publication of the article is supported by Pfizer. The authors' opinion presented in the article may differ from the opinion of Pfizer.

References / Литература

1. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-8. doi: 10.1161/01.STR.22.8.983.
2. Savelieva I., Camm A.J. Practical considerations for using novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2014;37:32-47. doi:10.1002/clc.22204.
3. Macedo A.F., Bell J., McCarron C., et al. Determinants of oral anticoagulation control in new warfarin patients: analysis using data from Clinical Practice Research Datalink. *Thromb Res*. 2015;136:250-60. doi:10.1016/j.thromres.2015.06.007.
4. Fang M.C., Go A.S., Chang Y., et al. Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:624-31. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.937680.
5. Zalesak M., Siu K., Francis K., et al. Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:567-74. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000192.
6. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
7. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18:1609-78. doi:10.1016/j.rec.2016.11.033.
8. Sulimov V.A., Golitsyn J.V., Panchenko E.P., et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;4(suppl 3):1-100. (In Russ.) [Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации. Российский Кардиологический Журнал. 2013;4(приложение 3):1-100].
9. Fosbol E.L., Vinding N.E., Lamberts M., et al. Shifting to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agent from vitamin K antagonist in atrial fibrillation. *Europace*. 2017;0:1-9. doi:10.1093/europace/eux193.
10. Boriani G., Cimaglia P., Fantecchi E., et al. Non-valvular atrial fibrillation: potential clinical implications of the heterogeneous definitions used in trials on new oral anticoagulants. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015;16:491-6. doi:10.2459/JCM.0000000000000236.
11. Grzhibovsky A.M., Ivanov S.V. Cohort studies in health care. *Nauka i Zdravoohranenie*. 2015; 3: 5-16 (In Russ.) [Гржибовский АМ, Иванов СВ. Когортные исследования в здравоохранении. Наука и Здравоохранение. 2015;3:5-16].
12. Grzhibovsky A.M., Ivanov S.V. Cross-sectional (one-stage) studies in public health. *Nauka i Zdravoohranenie*. 2015;2:5-18. (In Russ.) [Гржибовский АМ, Иванов СВ. Поперечные (одномоментные) исследования в здравоохранении. Наука и Здравоохранение. 2015;2:5-18].
13. Garrison L.P. Jr., Neumann P.J., Erickson P., et al. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force Report. *Value Health*. 2007;10:326-335. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00186.x.
14. Fairies D.E., Leon A.C., Haro J.M., Obenchain R.L. Analysis of observational healthcare data using SAS. Cary, NC: SAS Institute, Inc.; 2010.
15. Riley G.F. Administrative and claims records as sources of health care cost data. *Med Care*. 2009;47:S51-S551. doi:10.1097/MLR.0b013e31819c95aa.
16. Annemans L., Aristides A., Kubin M. Real-Life Data: A Growing Need. *ISPOR Connections*. 2007;13(5):8-12.
17. Johnson M.L., Crown W., Martin B.C., et al. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: The ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report- Part III. *Value Health*. 2009;8:1062-73. doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00602.x.
18. Yao X., Abraham N.S., Sangaralingham L.R., et al. Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *Am Heart Assoc*. 2016;5:e003725. doi:10.1161/JAHA.116.003725.
19. Amin A., Keshishian A., Trocio J., et al. Risk of stroke/systemic embolism, major bleeding and associated costs in non-valvular atrial fibrillation patients who initiated apixaban, dabigatran, or rivaroxaban compared with warfarin in the United States Medicare population. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(9):1595-1604. doi:10.1080/03007995.2017.1345729.
20. Larsen T.B., Skjoth F., Nielsen B., et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *Br Med J*. 2016;353:i3189. doi:10.1136/bmj.i3189.
21. Tepper P., Mardekian J., Masseria C., et al. Real-world comparison of bleeding risks among non-valvular atrial fibrillation patients on apixaban, dabigatran, rivaroxaban: cohorts comprising new initiators and/or switchers from warfarin. *Eur Heart J*. 2015;36(Abstr Suppl.):339.
22. Noseworthy P.A., Yao X., Abraham N.S., et al. Direct comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in non-valvular atrial fibrillation. *Chest* 2016; 150(6):1302-12. doi:10.1016/j.chest.2016.07.013.
23. Lip G.Y., 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. *Thromb Haemost*. 2016;116(5):975-86. doi:10.1160/TH16-05-0403.
24. Li X., Deitelzweig S., Keshishian A., et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in "real-world" clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost*. 2017;117:1072-82. doi:10.1160/TH17-01-0068.
25. Deitelzweig S., Luo X., Gupta K., et al. Comparison of effectiveness and safety of treatment with apixaban vs. other oral anticoagulants among elderly nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(10):1745-54. doi:10.1080/03007995.2017.1334638.
26. Lin J., Trocio J., Gupta K., et al. Major bleeding risk and healthcare economic outcomes of nonvalvular atrial fibrillation patients newly initiated with oral anticoagulant therapy in the real-world setting. *J Med Econ*. 2017;20(9):952-61. doi:10.1080/13696998.2017.1341902.
27. Zhang Z., Peluso M.J., Gross C.P., et al. Adherence reporting in randomized controlled trials. *Clin Trial*. 2014;11(2):195-204. doi:10.1177/1740774513512565.
28. Amara W., Larsen T.B., Sciaraffia E., et al. Patients' attitude and knowledge about oral anticoagulation therapy: results of a self-assessment survey in patients with atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2016;18:151-5. doi:10.1093/europace/euv317.
29. Lane D.A., Barker R.V., Lip G.Y. Best practice for atrial fibrillation patient education. *Curr Pharm Des*. 2014;21:533-43. doi:10.2174/13816128/20666140825125715.
30. Potpara T.S., Pison L., Larsen T.B., et al. How are patients with atrial fibrillation approached and informed about their risk profile and available therapies in Europe? Results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2015;17:468-72. doi:10.1093/europace/euv025.
31. Yao X., Abraham N.S., Alexander 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:e003074. doi:10.1161/JAHA.115.003074.
32. Montalescot G. Adherence and persistence to apixaban treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation is high and similar with standard of care patient education or with an additional educational program: the randomized AEGEAN study. *Circulation*. 2016;134:A18842.
33. Pan X., Kachroo S., Liu X., et al. Real world discontinuation rates with apixaban versus warfarin, dabigatran, or rivaroxaban among atrial fibrillation patients newly initiated on anticoagulation therapy: early findings. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:A415. doi:10.1016/S0735-1097(14)60415-0.
34. Brown J.D., Shewale A.R., Talbert J.C. Adherence to rivaroxaban, dabigatran, and apixaban for stroke prevention in incident, treatment-naïve nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(11):1319-29. doi:10.18553/jmpc.2016.22.11.1319.
35. Andrade J.G., Krahn A.D., Skanes A.C., et al. Values and preferences of physicians and patients with nonvalvular atrial fibrillation who receive oral anticoagulation therapy for stroke prevention. *Can J Cardiol*. 2016;32(6):747-53. doi:10.1016/j.cjca.2015.09.023.
36. Vrijens B., Heidebuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace*. 2015;17(4):514-23. doi:10.1093/europace/euu311.

About the Authors:

Zhanna D. Kobalava – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Head of Chair of Internal Medicine, Cardiology and Functional Diagnostics of the Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Medical Institute, RUDN University

Svetlana V. Villevalde – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Medical Institute, RUDN University

Andrey A. Shavarov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Medical Institute, RUDN University

Сведения об авторах:

Кобалава Жанна Давидовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и функциональной диагностики факультета повышения квалификации медицинских работников, Медицинский институт, РУДН
Виллевальде Светлана Вадимовна – д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Медицинский институт, РУДН
Шаваров Андрей Анатольевич – к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Медицинский институт, РУДН