

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Антикоагулянтная терапия у сложных пациентов с фибрилляцией предсердий: когда риски эмболий и кровотечений сопоставимы

Дмитрий Александрович Напалков*, Анастасия Андреевна Соколова,
Мария Александровна Габитова, Луиза Насировна Уддин

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
(Сеченовский Университет). Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр.4

В данной статье затрагиваются вопросы применения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) у наиболее уязвимой группы пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП): при высоком риске развития геморрагических и тромбоэмболических осложнений (ТЭО), а также у пожилых пациентов. Фокусируется внимание на сравнении эффективности и безопасности ПОАК, основанном на рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и данных реальной клинической практики (РКП). Показаны возможные причины различной интерпретации данных РКИ и РКП. Представлены результаты применения сниженных доз ПОАК как по данным РКИ, так и различных ретроспективных исследований и регистров. Приводятся данные собственного 13-месячного наблюдения за пожилыми (старше 75 лет) с высоким риском развития ТЭО (CHA₂DS₂-VASc – 4,5 балла) на фоне приема ривароксабана. Была продемонстрирована хорошая эффективность и безопасность препарата как в сниженной, так и в полной дозе: за время наблюдения было зафиксировано лишь 2 малых кровотечения, ни одного большого кровотечения (по критериям ISTH) и ни одного тромбоэмболического осложнения. Таким образом, даже самых сложных пациентов с ФП можно безопасно и эффективно вести на прямых антикоагулянтах, не забывая о необходимости комплексного подхода и обязательной коррекции модифицируемых факторов риска.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, сложные пациенты, пожилые пациенты, ривароксабан, варфарин.

Для цитирования: Напалков Д.А., Соколова А.А., Габитова М.А., Уддин Л.Н. Антикоагулянтная терапия у сложных пациентов с фибрилляцией предсердий: когда риски эмболий и кровотечений сопоставимы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):785-789. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-785-789

Anticoagulant Therapy in Difficult Patients with Atrial Fibrillation: When the Risks of Embolism and Bleeding Are Comparable

Dmitry A. Napalkov*, Anastasiya A. Sokolova, Mariia A. Gabitova, Luisa N. Uddin
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Bolshaya Pirogovskaya ul. 2-4, Moscow, 119435, Russia

This article affects the problems of using NOAC in the most defenseless groups of patients with atrial fibrillation: those who have high bleeding and high thromboembolic risk and elderly. The focus is on comparison of effectiveness and safety of NOACs based on randomized clinical trials (RCT) and real-world data (RWD). The possible reasons for the different interpretation of the data of the RCT and the RWD are shown. Use of NOAC in reduced doses prescribing according to RCT and RWD are shown. Our own 13-month observation of patients 75 years and older with very high thromboembolic risk (CHA₂DS₂-VASc – 4,5 points) on rivaroxaban therapy are presented. Good efficacy and safety of full and reduced doses of rivaroxaban were demonstrated: only 2 episodes of small bleedings and no large bleedings (ISTH criteria) were detected as well as no thromboembolic events. Thus, even difficult patients with AF and comorbidity may be safely and effectively treated with NOACs taking into consideration integrated approach and correction of modifiable risk factors.

Keywords: atrial fibrillation, difficult patients, elderly, rivaroxaban, warfarin.

For citation: Napalkov D.A., Sokolova A.A., Gabitova M.A., Uddin L.N. Anticoagulant Therapy in Difficult Patients with Atrial Fibrillation: When the Risks of Embolism and Bleeding Are Comparable. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):785-789. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-785-789

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

Введение

За последние 5-7 лет число пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), принимающих пероральные антикоагулянты, существенно возросло. Большое количество исследований, образовательных меро-

приятий, статей в медицинских журналах по данной теме свидетельствуют о непреложном факте: без приема антикоагулянтов пациенты чаще подвержены развитию инсультов и системных эмболий. В то же время ни один из врачей не хочет нести ответственность за кровотечение, развившееся на фоне назначенного им препарата. Из-за желания сделать свою терапию максимально безопасной, кардиологичес-

Received / Поступила: 02.10.2018

Accepted / Принята в печать: 03.10.2018

кий мир двинулся в трех направлениях: 1) синтез специфических антидотов к антикоагулянтам; 2) попытаться понять, какой из имеющихся антикоагулянтов самый безопасный и 3) кто входит в группу риска кровотечений на антикоагулянтах, и как этот риск минимизировать.

Антидоты к прямым оральным антикоагулянтам

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration; FDA) зарегистрировало антидот к дабигатрану – идаруцизумаб и антидот к Ха фактору (андексанет-альфа), другие (например, ципарантаг) находятся на различных фазах клинических исследований. Хотя появление антидотов и будет хорошей «подушкой безопасности» для врачей, воспользоваться препаратом из-за развития больших кровотечений, по-видимому, придется довольно редко, потому что даже в ключевых клинических исследованиях реальная частота серьезных кровотечений на прямых оральных антикоагулянтах (ПОАК – дабигатран, ривароксабан, апиксабан), когда можно было подумать о необходимости использования антидота, была крайне низкой: если представить себе 100 пациентов, принимающих антикоагулянты в течение 1 года, то на каждом из изучавшихся ПОАК было зарегистрировано всего по 2 больших кровотечения (от 1,9 на апиксабане в исследовании ARISTOTLE до 2,25 на ривароксабане в исследовании ROCKET AF). Всего 2 больших кровотечения на 100 пациентов, которые лечатся в течение года – это клинически ничтожно. К тому же, реальная практика тех времен была иной: ПОАК в исследованиях назначались дополнительно к антиагрегантам, чаще – к ацетилсалициловой кислоте (АСК), реже – к клопидогрелу и даже комбинации АСК+клопидогрел; ARISTOTLE – 30,9%; ROCKET AF – 36,5%; RE-LY – 39,8% от общего числа пациентов – каждому третьему, а то и чаще. Это, конечно же, несопоставимо с современными рекомендациями, согласно которым совместное назначение перорального антикоагулянта и антиагреганта у пациентов с ФП на ограниченный период времени (1 мес-1 год) рассматривается только после планового чрескожного вмешательства (ЧКВ) на коронарных артериях или острого коронарного синдрома (ОКС) [1-3]. Таким образом, нам представляется, что появление антидотов к пероральным антикоагулянтам в России – это ожидаемое событие, но оно вряд ли будет оказывать реальное влияние на выбор антикоагулянта в клинической практике. Однако для отделений реанимации, хирургических и травматологических стационаров наличие антидота может дать возможность быстро

нейтрализовать его действие перед экстренной операцией и спасти жизнь больного, не опасаясь фатального кровотечения.

Сравнение прямых оральных антикоагулянтов между собой

Как известно, многоцентровых рандомизированных исследований по непосредственному сравнению разных представителей класса ПОАК между собой не проводилось, и таковых не предвидится. Долгое время, задаваясь вопросом, какой ПОАК эффективней и безопасней, кардиологическое сообщество прибегало к различному математическому моделированию. В частности, наличие варфарина в качестве препарата сравнения во всех ключевых исследованиях позволило в огромном числе проводить мета-анализы, непрямые сравнения и использовать метод propensity score, «выравнивающий» различия между пациентами. В дальнейшем для получения статистических данных были вовлечены большие базы страховых компаний (Medicare, USMarketScan и др.), которые содержали информацию по пациентам с ФП и их истории болезни, в частности, госпитализациям по поводу инсультов и кровотечений. На каком-то этапе у интересующихся исследованиями врачей возникло разочарование: в статьях, зачастую с похожим названием, делались совершенно противоположные выводы о том, какой препарат лучше выбирать с позиции эффективности и безопасности. Своего рода промежуточный вывод на эту тему сделал в своей аналитической статье «Сложности в сравнении прямых оральных антикоагулянтов для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий», опубликованной в 2017 г. в журнале Eurorace, его главный редактор, британский профессор и известный кардиолог J. Samm с соавт. [4]. Авторы признают тот факт, что даже идеально выполненные сетевые мета-анализы исследований с ПОАК имеют ряд существенных ограничений, не позволяющих сделать достоверные выводы. В частности, это касается различного дизайна исследований, несопоставимых популяций пациентов и несопадающих конечных точек.

Так, например, в дизайне исследований ROCKET AF (с ривароксабаном) и ARISTOTLE (с апиксабаном) было запланировано уменьшение дозы препарата исходно при нарушенной функции почек, а в исследовании RE-LY (с дабигатраном) такой возможности не было. При этом сниженная доза (15 мг) ривароксабана назначалась при снижении клиренса креатинина менее 50 мл/мин, а поводом для снижения дозы апиксабана (до 2,5 мг 2 р/д) было наличие двух из трех критериев: повышенный уровень креатинина, вес менее 60 кг и возраст более 80 лет). Если проанализи-

зировать соотношение пациентов, получивших в исследованиях максимальную и сниженную дозу препаратов, то для дабигатрана это будет 1:1 (150 мг 2 р/д против 110 мг 2 р/д), для ривароксабана – 4:1 (20 мг против 15 мг), а для апиксабана – 19:1 (5 мг 2 р/д против 2,5 мг 2 р/д). Такие различия в дизайнах могли повлиять на эффективность и безопасность проводимой антикоагулянтной терапии.

Существенным различием в популяциях, включенных в ключевые исследования, был также и различный процент пациентов с постоянной и пароксизмальной формой ФП. Несмотря на противоречивые данные, в ряде работ было показано, что при постоянной форме ФП частота тромбоэмболических событий статистически значимо больше, чем при пароксизмальной форме, в то же время ни в инструкции по применению препаратов, ни в рекомендациях форма ФП не определяет принцип выбора и назначения орального антикоагулянта [5]. Наименьший процент пациентов с постоянной формой ФП был в группах дабигатрана (67-68%), в сравнении с ривароксабаном (81%) и апиксабаном (85%). Точно так же следует отметить, что в исследовании ROCKET AF (с ривароксабаном) включались пациенты, имеющие более высокий риск тромбоэмболических осложнений (средний балл по «старой» шкале CHADS₂ – 3,5), в то время как в исследования RE-LY (с дабигатраном) и ARISTOTLE (с апиксабаном) включались пациенты с меньшим количеством коморбидностей (CHADS₂ – 2,1). Пациенты, перенесшие инсульт или транзиторную ишемическую атаку, составляли более половины популяции исследования ROCKET AF – 55%, в то время как только пятая часть от общего числа пациентов в исследованиях RE-LY и ARISTOTLE обладали таким анамнезом. Аналогичным образом и пациентов с хронической сердечной недостаточностью было достоверно больше в исследовании с ривароксабаном (около 62,5%) в сравнении с ARISTOTLE (35,5%) и RE-LY (32,0%). Кроме того, в данных исследованиях когорты пациентов исходно имели различный риск геморрагических событий. Наибольшее число пациентов с 3 баллами и выше по шкале HAS-BLED (высокий риск кровотечений) было в исследовании ROCKET AF (с ривароксабаном) – 62%, а в других исследованиях таких пациентов было существенно меньше: в ARISTOTLE (с апиксабаном) – 23% и в RE-LY (с дабигатраном) – 10% [6-8].

В связи с этими серьезными различиями в дизайне и характеристике больных многочисленные мета-анализы, построенные на данных результатах, не вполне корректны, т.к. по правилам проведения мета-анализов они должны включать исследования с повторяющимся, однотипным дизайном и сопоставимые популяции пациентов. По их результатам без тени со-

мнения можно сделать вывод только о том, что ПОАК как класс превосходит варфарин по балансу «эффективность/безопасность».

Появившиеся данные реальной клинической практики (РКП) являются дополнением к рандомизированным клиническим исследованиям (РКИ) с позиции более «приземленной» в отношении реальных условий здравоохранения, а также менее «отобранных» пациентов с учетом критериев включения и не включения. Существенным ограничением данных РКП является ретроспективный характер сбора информации, неоднозначность трактовки состоявшихся событий (инсультов или кровотечений), а также возможность спекуляции статистической выборкой (например, включение годичных, 2-годичных или 3-годичных данных в зависимости от того, в каком случае получают статистически значимые различия). Таким образом, данные РКП все же рекомендуется анализировать достаточно критично, не умаляя того факта, что они продемонстрировали сопоставимую эффективность ПОАК в реальной жизни при меньшем числе кровотечений в сравнении с данными, полученными в ключевых исследованиях с антикоагулянтами.

Уязвимые пациенты, имеющие высокий риск развития геморрагических осложнений, определялись, прежде всего, при большом числе баллов по шкале HAS-BLED (3 и более). Дальнейшее изучение этого вопроса позволило выяснить, что данная шкала не в полной мере предсказательна для пациентов, получающих ПОАК (это и не удивительно, т.к. она была разработана и валидизирована для антагонистов витамина К). При проведении многофакторного анализа базы данных Министерства обороны США S. Тамауо и соавт., помимо ряда хорошо известных факторов риска кровотечений (пожилой возраст, желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, транзиторная ишемическая атака в анамнезе), выявили целый дополнительный спектр ассоциированных состояний, не входивших ранее в шкалу HAS-BLED. Так, анемия, сердечная недостаточность и наличие верифицированного сосудистого заболевания в разы повышали риск пациента получить большое кровотечение [9]. Таким образом, математическое моделирование, основанное на данных РКП, позволило выявить дополнительные факторы риска развития больших кровотечений, которые прежде так детально не обсуждались.

Неадекватно заниженные дозы антикоагулянтов в реальной практике

Еще одна серьезная проблема, о которой в свете борьбы за отсутствие кровотечений на фоне приема антикоагулянтов периодически забывают – это их эффективность в плане профилактики инсульта и си-

темных эмболий. Работая с уязвимыми, по мнению врачей, пациентами, часто приходится сталкиваться с назначением неадекватно заниженных доз ПОАК. При этом мы уже отмечали, что наиболее широко (на всех пациентах без ограничений) была изучена сниженная (110 мг 2 р/д) доза дабигатрана, в то время как ривароксабан и апиксабан назначались в сниженных дозах при заранее оговоренных условиях (см. выше).

В нашем собственном небольшом (n=92) регистре ПОАК [10] сниженную дозу дабигатрана получали 39% пациентов, ривароксабана – 21% пациентов, а апиксабана – 54% пациентов. Если вновь вернуться к проценту пациентов, получавших сниженные дозы ПОАК в ключевых исследованиях, то для дабигатрана и ривароксабана пропорции были сопоставимыми, а число пациентов, получающих сниженные дозы апиксабана, было в разы выше. Тем не менее, за 2-2,5 года наблюдения у пациентов не было зафиксировано ни одного тромбоэмболического осложнения. Но если бы наш регистр включал существенно большее число пациентов, могло ли это повлиять на результаты?

На данный вопрос отчасти отвечает ретроспективный анализ большой американской базы данных X. Yao и соавт. [11]. Из 13392 пациентов с ФП у 13,3% дозы пероральных антикоагулянтов были необоснованно занижены: в данной когорте больных это привело к повышению риска инсульта в 4,87 раза в группе неадекватно сниженной дозировки апиксабана (2,5 мг 2 р/д), но было отмечено сохранение эффективности ривароксабана (15 мг 1 р/д) и дабигатрана (110 мг 2 р/д) даже при их неадекватном снижении.

Огромное когортное датское исследование, объединившее 3 регистра, позволило ответить на вопрос о влиянии сниженных доз ПОАК на прогноз пациентов с ФП. В него были включены 4400 пациентов на апиксабана (2,5 мг 2 р/д), 8875 пациентов на дабигатране (110 мг 2 р/д) и 3476 на ривароксабана (15 мг 1 р/д); группу сравнения составили 38893 пациента на варфарине. В данном исследовании на фоне терапии сниженными дозами апиксабана была отмечена тенденция к более высокому риску тромбоэмболических осложнений, что не отмечалось у пациентов на дабигатране и ривароксабана. Кроме того, только сниженная доза ривароксабана (назначенная по инструкции или уменьшенная по личному

решению врача) оказалась лучше варфарина как в общей когорте пациентов, так и у лиц старше 80 лет [12].

В нашем собственном исследовании (М.А. Габитова, А.А. Соколова, Д.А. Напалков) мы уже больше года (13 мес) ведем наблюдение за 29 пациентами старше 75 лет (средний возраст – 79,5 лет), получающих терапию ривароксабаном для профилактики тромбоэмболических событий на фоне ФП. 17 пациентов (58,6%) получают сниженную дозу ривароксабана (15 мг 1 р/д) из-за сниженного менее 50 мл/мин клиренса креатинина. Средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc составляет 4,5, по шкале HAS-BLED – 2. Таким образом, в данной группе пациенты имеют очень высокий риск тромбоэмболий и умеренный риск кровотечений. За время наблюдения у пациентов было зафиксировано 2 малых кровотечения, не потребовавших даже пропуска дозы препарата, ни одного большого кровотечения (по критериям ISTH) и ни одного тромбоэмболического осложнения.

Заключение

Таким образом, даже самых сложных пациентов с ФП можно безопасно и эффективно вести на прямых оральных антикоагулянтах, не забывая о необходимости комплексного подхода и обязательной коррекции модифицируемых факторов риска. Нам представляется, что в настоящее время не должен ставиться вопрос о том, какой из ПОАК лучше. Необходимо учиться грамотно работать со всеми ПОАК, а выбор препарата для каждого из пациентов останется в рамках личных предпочтений и интуиции врача, базирующихся на клинико-демографических характеристиках пациентов и данных доказательной медицины.

Конфликт интересов: Д.А. Напалков – лекции и исследовательская работа для компании Boehringer Ingelheim, лекции для компаний Bayer, Pfizer и Takeda; А.А. Соколова – лекции и исследовательская работа для компании Boehringer Ingelheim, лекции для компаний Bayer и Takeda.

Disclosures: D.A. Napalkov – lectures and researches for Boehringer Ingelheim, lectures for Bayer, Pfizer and Takeda. A.A. Sokolova – lectures and researches for Boehringer Ingelheim, lectures for Bayer and Takeda.

References / Литература

1. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
2. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
3. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
4. Camm A.J., Fox K.A.A., Peterson E. Challenges in comparing the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation-related stroke prevention. *Europace.* 2018;20(1):1-11. doi:10.1093/eurpace/eux086.
5. Steinberg B.A., Hellkamp A.S., Likhnygina Y., et al. ROCKET-AF Steering Committee and Investigators. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J.* 2015;36:288-96. doi:10.1093/eurheartj/ehu359.
6. Sherwood M.W., Nessel C.C., Hellcamp A.S., et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Rivaroxaban or Warfarin. *JACC.* 2015;66(21):2271-81. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.024.
7. Lopes R.D., Al-Khatib S.M., Wallentin L., et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9855):1749-58. doi:10.1016/S0140-6736(12)60986-6.
8. Eikelboom JW, Connolly SJ, Hart RG, et al. Balancing the Benefits and Risks of 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Atrial Fibrillation. *JACC.* 2013;62(10):900-8. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.042.
9. Tamayo S.G., Simeone J.C., Nordstrom B.L., et al. Risk factors for major bleeding in rivaroxaban users with atrial fibrillation. *J Am Coll Card.* 2016;10(68):1143-9. doi:10.1016/j.jacc.2016.06.028.
10. (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].
11. Yao X., Shah N.D., Sangaralingham L.R., et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients with Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:2779-90. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.600.
12. Nielsen P.B., Skjoth F., Sogaard M., et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.* 2017;356:j510. doi:10.1136/bmj.j510.

About the Authors:

Dmitry A. Napalkov – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, Sechenov University

Anastasiya A. Sokolova – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, Sechenov University

Mariia A. Gabitova – MD, Post-Graduate Student, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, Sechenov University

Luisa N. Uddin – MD, Post-Graduate Student, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, Sechenov University

Сведения об авторах:

Напалков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1, лечебный факультет, Сеченовский Университет

Соколова Анастасия Андреевна – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии №1, лечебный факультет, Сеченовский Университет

Габитова Мария Александровна – аспирант, кафедра факультетской терапии №1, лечебный факультет, Сеченовский Университет

Уддин Луиза Насировна – аспирант кафедра факультетской терапии №1, лечебный факультет, Сеченовский Университет