

# И вновь продолжается спор: какой прямой антикоагулянт более эффективен и безопасен при назначении больным с фибрилляцией предсердий

Сергей Юрьевич Марцевич\*

Национальный медицинский научно-исследовательский центр терапии и профилактической медицины  
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

В статье рассматриваются данные наблюдательного исследования M. Fralick и соавт., которые, проанализировав крупную базу данных больных с фибрилляцией предсердий, пришли к выводу, что ривароксабан уступает апиксабану в способности предупреждать ишемический инсульт, системную эмболию и чаще вызывает кровотечения. Отмечаются серьезные методические дефекты анализа. Указывается, что никакие статистические методы не способны скорректировать отсутствие в базе данных таких важнейших сведений, как мотивы врача к назначению того или иного препарата, а также приверженность больного к его приему. Отмечается также, что больные, включенные в исследование, по клиническим характеристикам не соответствовали типичной популяции больных с фибрилляцией предсердий. Делается заключение о неправомерности сделанных в работе выводов.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, прямые оральные антикоагулянты, рандомизированные контролируемые и наблюдательные исследования.

**Для цитирования:** Марцевич С.Ю. И вновь продолжается спор: какой прямой антикоагулянт более эффективен и безопасен при назначении больным с фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):635-637. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-09

## The Controversy Continues Again: which Direct Anticoagulant is More Effective and Safe when Administered to Patients with Atrial Fibrillation?

Sergey Yu. Martsevich\*

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

The data from the observational study of M. Fralick et al. were analyzed in the article. The authors analyzed a large database of patients with atrial fibrillation and concluded that rivaroxaban is inferior to apixaban in its ability to prevent ischemic stroke and systemic embolism and is more likely to cause bleeding. Serious methodological defects of the analysis take place. No statistical methods are capable of correcting the absence of such important information in the database as the doctor's motives for prescribing a particular drug, as well as the patient's adherence to taking it. It is also noted that the patients included in the study, according to clinical characteristics, did not correspond to the typical population of patients with atrial fibrillation. The author considers the conclusions made in the mentioned work to be unauthorized.

**Keywords:** atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, randomized controlled and observational studies.

**For citation:** Martsevich S.Y. The Controversy Continues Again: which Direct Anticoagulant is More Effective and Safe when Administered to Patients with Atrial Fibrillation? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):635-637. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-09

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

## Введение

В целом ряде статей, опубликованных в журнале *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* [1,2], мы неоднократно поднимали проблему выбора препарата практическим врачом, способов доказательств адекватности такого выбора, в частности, роли различных видов исследований в иерархии этих доказательств. Этот вопрос в настоящее время особенно актуален для выбора препарата из группы прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), представленных четырьмя препаратами, достаточно близкими между собой по фармакологическим свойствам и клиническому эффекту – дабигатраном, ривароксабаном, апиксабаном и эдоксабаном (последний в России пока не зарегистрирован). Наличие нескольких близких по

действию препаратов всегда создает сложности в выборе конкретного препарата для врача и дает повод для не всегда добросовестной конкуренции фармацевтических компаний, эти препараты производящих.

## Проблема выявления наиболее эффективного и безопасного ПОАК

Доказательная медицина и современные клинические рекомендации, основанные на ее данных, четко определились в отношении эффективности и безопасности ПОАК. Основой для этого послужили рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), являющиеся, как известно, «золотым стандартом» доказательства. В этих РКИ было доказано, что основные используемые сейчас ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) по крайней мере, не уступают варфарину в эффективности предупреждения тромбозомболических осложнений, в первую очередь, моз-

Received/Поступила: 06.07.2020

Accepted/Принята в печать: 09.07.2020

гового инсульта, связанных с фибрилляцией предсердий (ФП), и более безопасны, чем варфарин. Попытки выделить среди названных препаратов наиболее эффективный и безопасный с позиции доказательной медицины в принципе не решаемы, ибо с помощью РКИ не проводилось прямых сравнений между разными препаратами из группы ПОАК.

Попытка выявить наиболее эффективный и безопасный ПОАК с помощью наблюдательных исследований, в том числе, анализа появившихся в последнее время огромных баз данных (big data), заранее обречена на неудачу, так как мощь современной статистики никогда не компенсирует смещений, или сдвигов (bias), характерных для любого наблюдательного исследования, особенно – ретроспективного [3,4]. На этот факт четко указывают наиболее известные специалисты по доказательной медицине, в том числе, J. Samm [5]. Никакой статистический анализ не позволит компенсировать отсутствие в базе данных таких важнейших сведений, как мотивы врача к выписке того или иного препарата (почему конкретный врач выбрал апиксабан или ривароксбан), а также приверженность больного к его приему [4]. Поэтому многочисленные анализы баз данных и регистров в попытке выявить самый эффективный и безопасный ПОАК никогда не смогут опровергнуть результаты существующих РКИ или восполнить результаты не сделанных РКИ. Они могут, в лучшем случае, сформировать какую-либо гипотезу, которая будет нуждаться в проверке с помощью РКИ, и ни в коем случае не должны приниматься врачами как руководство к действию.

Типичным примером такого исследования является недавно опубликованная статья M. Fralick с соавт., [6], претендующая на решение вопроса о первенстве среди ПОАК. Авторы, ретроспективно проанализировав крупную базу данных, утверждают, что ривароксабан уступает апиксабану в способности предупреждать ишемический инсульт и системную эмболию у больных с ФП, и что он чаще, чем апиксабан, вызывает кровотечения. К сожалению, несмотря на то, что сами авторы отмечают существенные методические дефекты проведенного ими анализа, они призывают использовать полученные в работе результаты на практике. До тех пор, пока не будут получены, как пишут авторы, результаты прямых сравнений ПОАК с помощью РКИ, следует отдавать предпочтение апиксабану перед ривароксбаном при назначении больным с ФП.

Говоря об ожидаемых вскоре результатах сравнения разных ПОАК в РКИ, авторы явно грешат против истины, поскольку РКИ по прямому сравнению ПОАК в настоящее время не проводятся (и вряд ли когда-либо будут проводиться). Исследование же, на которое они ссылаются (DARING-AF), проводилось в Тайване всего

на 3000 (!) больных и имело целью доказать, что апиксабан и ривароксабан не уступают по эффективности дабигатрану. Сразу отметим, что выявить различия в действии между тремя ПОАК на таком количестве больных в принципе невозможно, для этого требуется несколько десятков тысяч больных. Важно, однако, другое: ни дизайн этого исследования, ни информация о его статусе никогда не публиковались, последний раз информация о нем обновлялась на сайте clinicaltrials.gov 2 года тому назад.

Если же говорить о самом исследовании M. Fralick с соавт., то качество его очень невысоко и как наблюдательного исследования. Многие дефекты признают и сами авторы в разделе «ограничения исследования», другие очевидны при знакомстве с текстом статьи. Так, например, авторы откровенно пишут, что они не знают, с какой кратностью назначались ривароксабан и апиксабан, но почему-то считают, что врачи всегда делали это в соответствии с инструкцией (факт далеко не очевидный, отклонение от инструкции в назначении ПОАК было подтверждено в ряде регистров) [7].

Как известно, одним из недостатков РКИ часто называют селективность включаемых в них больных, имея в виду при этом, что в РКИ включаются тщательно отобранные больные с относительно легким течением болезни и отсутствием сопутствующих заболеваний, с которыми врач редко встречается в реальной практике. Соответственно, наблюдательные исследования, особенно регистры и базы данных рассматриваются как отражающие реальную действительность. Если с этих позиций рассмотреть исследование M. Fralick с соавт., то картина, как ни странно, получается обратная: включенные в это исследование больные по своей тяжести, коморбидности и риску осложнений значительно уступали больным, включенным в РКИ с ПОАК (RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE) [8-10]. Так, например, в исследовании M. Fralick с соавт. около 40% больных имели риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS<sub>2</sub> равный 1, а около 10% больных – равный 0. Между тем, в исследование ROCKET-AF больные с таким низким риском осложнений вообще не включались, около 43% больных имели риск осложнений по шкале CHADS<sub>2</sub> равный 3, а остальные – больше 3 [9]. Вполне понятно, что частота инсультов в исследовании M. Fralick с соавт. оказалась существенно ниже, чем в любом из РКИ с препаратами из группы ПОАК (табл. 1).

Все сказанное вызывает большие сомнения в репрезентативности больных, включенных в исследование M. Fralick с соавт. Упоминание в статье о «рутинной практике» явно не соответствует действительности, и это еще более принижает роль исследования даже как наблюдательного. Поэтому вызывает сомнение возможность использовать это исследование не только

**Table 1. Stroke incidence in 4 randomized clinical trials with direct oral anticoagulants and in an observational study of M. Fralick et al.**

**Таблица 1. Частота инсультов в 4 РКИ с ПОАК и в наблюдательном исследовании М. Fralick с соавт.**

| Исследование                 | Частота инсультов      |
|------------------------------|------------------------|
| AVERROES [12] (апиксабан)    | 1,6% человек/год       |
| ARISTOTLE [10] (апиксабан)   | 1,27% человек/год      |
| ROCKET-AF [9] (ривароксабан) | 1,7% человек/год       |
| RE-LY [8] (дабигатран)       | 1,11-1,53% человек/год |
| М. Fralick с соавт. [6]      | 0,75% человек/год      |

РКИ – рандомизированное клиническое исследование, ПОАК – прямой антикоагулянт

для сравнения действия разных ПОАК между собой, но и просто для оценки течения заболевания как такового. Напомним, что российские регистры больных с ФП, в отличие от исследования М. Fralick с соавт., демонстрировали характеристики больных, весьма

схожие с характеристиками больных, включенных в исследование ROCKET-AF [11].

## Закключение

Таким образом, очередная статья, в которой сделана попытка выявить наиболее эффективный и безопасный ПОАК, и претендующая на истину в конечной инстанции (по сделанному в ней заключению), на самом деле никого и ни в чем не убеждает. Вызывает удивление стремление использовать эту статью в образовательных целях, однако, это не имеет ничего общего с внедрением данных доказательной медицины в реальную клиническую практику.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** The author has not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

- Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. Randomised Clinical Trials and Observational Studies: the Ratio in the Hierarchy of Evidence of the Efficacy of Drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(5):567-73 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности лекарств. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(5):567-73]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573.
- Martsevich S.Yu., Lukina Y.V., Kutishenko N.P. Once again about the hierarchy of evidences in medicine or whether it is possible to choose the most effective and safe drug with the help of observational studies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):270-4 (In Russ.) (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. Еще раз об иерархии доказательств в медицине, или можно ли с помощью наблюдательных исследований решить вопрос о выборе наиболее эффективного и безопасного препарата. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(2):270-4]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-2-270-274.
- Harris M., Taylor G., Jackson D. *Clinical evidence made easy*. Banbury: Scion Publishing Ltd.; 2014.
- Wang D., Bakhai A., eds. *Clinical trials. A practical guide to design, analysis and reporting*. London: Remedia Publishing; 2006.
- Camm J., Fox K., Peterson E. Challenges in comparing the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation-related stroke prevention. *Europace*. 2017;0:1-11. DOI:10.1093/europace/eux086.
- Fralick N., Colacci M., Schneeweiss S., et al. Effectiveness and safety of apixaban compared with rivaroxaban for patients with atrial fibrillation in routin practice. A cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;172:463-73. DOI:10.7326/M19-2522.

- Steinberg B., Shrader P., Thomas L., et al. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes. *J Amer Coll Cardiol*. 2016;68:2597-604. DOI:10.1016/j.jacc.2016.09.966.
- Connolly S.J., Ezekowitz S.J., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:98-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
- Martsevich S.Yu., Navasardyan A.R., Zakharova N.A., Lukyanov M.M. New oral anticoagulants: can the results of international controlled trials with these drugs be transferred to Russian patients? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015; 14: 48-52 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Захарова Н.А., Лукьянов М.М. Новые оральные антикоагулянты: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препаратами переносить на российских больных? *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2015;14:48-52]. DOI:10.15829/1728-8800-2015-5-48-52.
- Connolly S., Eikelboom J., Joyner C., et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17. DOI:10.1056/NEJMoa1007432.

### About the Authors:

**Sergey Yu. Martsevich** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

### Сведения об авторах:

**Марцевич Сергей Юрьевич** – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, НИИЦ ТПМ