

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

# КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIA

Сравнительная эффективность  
и безопасность прямых пероральных  
антикоагулянтов у пациентов  
с неклапанной фибрillationей предсердий  
и сниженной функцией почек

Горбатенко В.С.,  
Герасименко А.С.,  
Шаталова О.В.



Горбатенко В.С., Герасименко А.С., Шаталова О.В.

ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава РФ, Волгоград, Россия

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И СНИЖЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК

|                            |  |
|----------------------------|--|
| <b>Цель</b>                | Оценить сравнительную эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) при профилактике инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и сниженным клиренсом креатинина.   |
| <b>Материал и методы</b>   | Провели систематический поиск литературы и непрямое сравнение ПОАК.  |
| <b>Результаты</b>          | Для выполнения непрямого сравнения было включено пять рандомизированных клинических исследований. По эффективности профилактики инсульта и системных эмболий препараты были сопоставимы. В профиле безопасности были выявлены отличия. Апиксабан достоверно снижал относительный риск крупных кровотечений по сравнению с ривароксабаном на 27% (относительный риск (ОР) 0,73; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,55–0,98). В группе пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин преимущества апиксабана увеличивались: снижение относительного риска на 48% по сравнению с ривароксабаном (ОР=0,52; 95% ДИ: 0,32–0,84), на 50% по сравнению с дабигатраном 300 мг/сутки (ОР=0,50; 95% ДИ: 0,31–0,81) и на 48% по сравнению с дабигатраном 220 мг/сутки (ОР=0,52; 95% ДИ: 0,32–0,85) |
| <b>Заключение</b>          | По результатам непрямого сравнения ПОАК обладают сопоставимой эффективностью, наиболее предпочтительным в отношении безопасности у пациентов с фибрилляцией предсердий и клиренсом креатинина менее 50 мл/мин является апиксабан.  |
| <b>Ключевые слова</b>      | Фибрилляция предсердий; хроническая болезнь почек; непрямые сравнения; прямые пероральные антикоагулянты; дабигатран; ривароксабан; апиксабан; эдоксабан   |
| <b>Для цитирования</b>     | Gorbatenko V.S., Gerasimenko A.S., Shatalova O.V. Comparative efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. Kardiologiiia. 2020;60(9):102–109. [Russian: Горбатенко В.С., Герасименко А.С., Шаталова О.В. Сравнительная эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и сниженной функцией почек. Кардиология. 2020;60(9):102–109].   |
| <b>Автор для переписки</b> | Горбатенко Владислав Сергеевич. E-mail: vlad30.03@mail.ru  |

### Введение

Профилактика инсульта – одна из ключевых задач в лечении неклапанной фибрилляции предсердий (ФП). Пероральные антикоагулянты достоверно снижают риск тромбоэмбологических событий и смерти [1]. Варфарин был золотым стандартом среди пероральных антикоагулянтов на протяжении многих десятилетий. За последние десять лет было зарегистрировано 4 препарата, являющихся представителями нового класса прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК). Было показано, что ПОАК превосходят антагонисты витамина К в отношении безопасности и эффективности в многочисленных клинических испытаниях. Однако пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, в том числе с выраженной почечной патологией, зачастую не участвовали в большинстве клинических испытаний.

По данным датского ретроспективного исследования риск развития инсульта у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и ФП был в два раза выше, чем у боль-

ных без ХБП. Кроме того, у пациентов с ХБП возрастал риск кровотечений, что значительно усложняло процесс лечения [2].

Целевая группа Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) рекомендует варфарин в качестве терапии первой линии у пациентов с клиренсом креатинина (КлКр) <30 мл/мин. Варфарин использовался в течение многих лет и показал свою эффективность у больных с ФП для профилактики инсульта. Однако было выявлено, что прием варфарина является фактором риска кальцификации сосудов при ХБП [3]. Кроме того, было показано, что использование варфарина увеличивает риск кровотечения при снижении КлКр [4].

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов одобрило применение апиксабана, ривароксабана, дабигатрана и эдоксабана у пациентов с КлКр менее 30 мл/мин. Данные рекомендации были основаны на фармакокинетических параметрах ПОАК [4]. На данный момент отсутствуют рандомизи-

рованные клинические исследования (РКИ), сравнивающие ПОАК напрямую у пациентов с ФП и ХБП.

При оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности медицинских технологий выполняется анализ и синтез информации. Одним из способов синтеза доказательств является выполнение непрямого сравнения (*indirect comparison*) в рамках систематического обзора доказательств. Непрямое сравнение позволяет получить доказательства сравнительной клинической эффективности и безопасности между препаратами данной группы у пациентов с неклапанной ФП [5–7].

Непрямое сравнение представляет собой статистическое сравнение эффекта двух и более лекарственных препаратов относительно общей для них группы контроля [8]. Исследования показали, что контролируемое непрямое сравнение позволяет получить результаты, которые согласуются с результатами прямых сравнительных РКИ в 86–93% случаев [9, 10].

Таким образом, при отсутствии прямых сравнительных исследований проведение непрямого сравнения ПОАК при неклапанной ФП и ХБП является актуальным.

## Цель исследования

Оценка сравнительной эффективности и безопасности альтернативных медицинских технологий (ПОАК) при профилактике инсульта у пациентов с неклапанной ФП и сниженным клиренсом креатинина.

## Материал и методы

Непрямое сравнение выполнено в рамках систематического обзора литературы.

Методология проведения данного этапа исследования соответствует положению инструкции «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и мета-анализов (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA)» [11].

Поскольку прямых сравнений ПОАК у пациентов с неклапанной ФП и ХБП нет, выполнено непрямое сравнительное исследование эффективности и безопасности медицинской технологии.

В системах Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) был проведен поиск по ключевым словам и комбинации этих слов: randomized controlled trials, RCTs, direct oral anticoagulants, DOACs, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban, atrial fibrillation, chronic kidney disease, CKD.

При включении РКИ в исследование учитывались:

- Методологическая гетерогенность (дизайн исследований, методологическое качество исследований);
- Клиническая гетерогенность (сопоставимость характеристик популяций в исследованиях, сопоставимость характеристик вмешательств в исследованиях, сопо-

ставимость характеристик общего контроля в исследованиях);

- Статистическая гетерогенность (статистический анализ в прямых сравнительных исследованиях, составивших сеть доказательств непрямого сравнения).

Ограничения по дате отсутствовали. Поиск литературы проводился только на английском языке. Списки литературы были проверены вручную, а электронные архивы клинических исследований использовались для поиска дополнительных исследований по данной теме. Дата обращения 16.02.2020. Поиск осуществлялся двумя исследователями, разногласия разрешались путем достижения консенсуса.

## Оценка методологического качества

Для оценки риска возникновения систематической ошибки каждого из включенных в сеть доказательств непрямого сравнения исследований применялась методика, в основе которой лежат критерии руководства Коクрановского сообщества [12].

## Критерии эффективности и безопасности

В качестве данных критериев были выбраны инсульт/системные эмболии и массивные кровотечения, так как частота возникновения других событий у пациентов со сниженной функцией почек не была представлена в опубликованных исследованиях.

## Извлечение данных и непрямое сравнение

В исследование включены данные многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, в рамках которых ПОАК (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан и дабигатран) сравнивались с варфарином у пациентов с ФП и КлКр <50 мл/мин.

Частота инсультов/системных эмболий и массивных кровотечений – дихотомические переменные (событие есть или его нет), поэтому результаты исследования представлены в виде относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ). Расчет произведен на основании результатов РКИ III фазы, включенных в данное исследование.

Исследование проведено в соответствии с методикой *adjusted indirect treatment comparison* (методика H. C. Bucher). Непрямые сравнения препаратов «A», «B» и «C» между собой возможны при наличии прямых сравнений с общей группой контроля «A–D», «B–D» и «C–D». В данном случае группа контроля во всех включенных РКИ была общая – антагонист витамина K варфарин.

## Результаты

Непрямые сравнения представляют собой достоверный инструмент доказательной медицины только при ис-

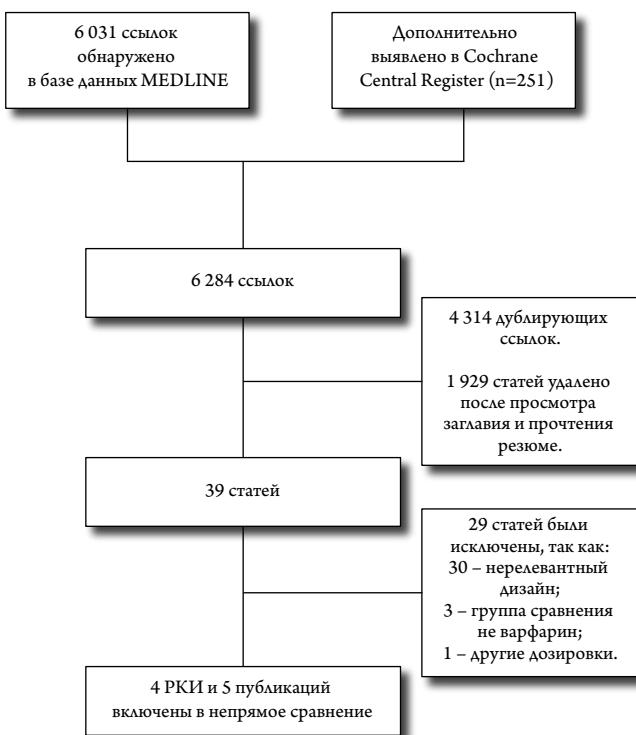
пользовании данных исследований высокого качества. Поэтому мы сконцентрировались на поиске РКИ, несмотря на то что в них создаются искусственные условия проведения, тем не менее это позволяет контролировать различные вмешивающиеся факторы, которые могут повлиять на итоговый результат исследования.

В исследование включены РКИ III фазы, в которых изучалась эффективность и безопасность ПОАК в сравнении с варфарином у пациентов с неклапанной ФП и сниженной функцией почек ( $\text{КлКр} < 50 \text{ мл/мин}$ ). Пациенты с тяжелой ХБП ( $\text{КлКр} < 25 \text{ мл/мин}$ ) не включались в исследования. Блок-схема PRISMA представлена на рисунке 1.

В соответствии с критериями включения/невключения отобрано четыре завершенных РКИ III фазы:

1. RE-LY – многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование, в котором оценивались эффективность и безопасность двух дозировок дабигатрана 150 мг и 110 мг два раза в сутки в сравнении с варфарином. В публикации Connolly S.J. и соавт. представлены данные о частоте инсульта и системной эмболии у пациентов с  $\text{КлКр} < 50 \text{ мл/мин}$  [13]. Отдельно были опубликованы данные о частоте кровотечений у разных подгрупп пациентов, в том числе данные о массивных кровотечениях у больных со сниженным  $\text{КлКр}$  [14]. Для таких пациентов в данном исследовании не было предусмотрено изменения режима дозирования дабигатрана. В этом случае пациент мог быть рандомизирован как в группу 110 мг 2 раза в сутки, так и в группу 150 мг 2 раза в сутки.
2. ROCKET AF – двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности ривароксабана в дозировке 20 мг один раз в сутки в сравнении с варфарином у пациентов с неклапанной ФП. Пациентам с  $\text{КлКр} < 50 \text{ мл/мин}$  производилась коррекция дозы до 15 мг один раз в сутки. В РКИ ривароксабана не было представлено данных о смертности от всех причин, в качестве вторичной конечной точки эффективности была представлена смертность, ассоциированная с сердечно-сосудистыми заболеваниями [15].

Рисунок 1. Блок-схема PRISMA данного исследования



3. В исследовании ARISTOTLE оценивали эффективность и безопасность апиксабана в дозировке 5 мг 2 раза в сутки в сравнении с варфарином. При наличии у пациентов как минимум двух факторов риска (возраст  $\geq 80$  лет, вес  $\leq 60$  кг, креатинин сыворотки  $\geq 133 \text{ мкмоль/л}$ ), дозу корректировали до 2,5 мг 2 раза в сутки [16].

4. ENGAGE AF-TIMI – РКИ, в котором изучена эффективность и безопасность эдоксабана в сравнении с варфарином у пациентов с неклапанной ФП. Эдоксабан назначался в дозировке 60 мг однократно, а у пациентов с  $\text{КлКр} < 50 \text{ мл/мин}$  доза препарата уменьшена до 30 мг однократно [17].

Данные РКИ (дизайн, количество пациентов со сниженной СКФ, дозировки) представлены в таблице 1.

При оценке методологического качества с помощью адаптированного вопросника Кокрановского сотрудничества выявлено, что в четырех исследованиях ис-

Таблица 1. Характеристика РКИ, включенных в исследование

| РКИ  | RE-LY   | ROCKET AF        | ARISTOTLE                | ENGAGE AF-TIMI 48 |
|--|---|------------------|--------------------------|-------------------|
| Дизайн   | Открытое*   | Двойное слепое   | Двойное слепое           | Двойное слепое    |
| Препарат   | Дабигатран  | Ривароксабан     | Апиксабан                | Эдоксабан         |
| Доза препарата у пациентов с $\text{КлКр} < 50 \text{ мл/мин}$ | 110 мг два раза в день или 150 мг два раза в день | 15 мг однократно | 2,5 мг два раза в день** | 30 мг однократно  |
| Количество пациентов с $\text{КлКр} < 50 \text{ мл/мин}$       | 3 554   | 2 921            | 2 747                    | 2 740             |

\* – варфарин в подобранной дозе без ослепления в сравнении со «слепым» использованием двух доз дабигатрана.

\*\* – при сочетании двух и более характеристик: возраст  $\geq 80$  лет, вес  $\leq 60$  кг, уровень креатинина сыворотки крови  $\geq 1,5 \text{ мг/дл}$  ( $\geq 133 \text{ мкмоль/л}$ ).

пользовалась централизованная автоматическая система для проведения рандомизации и ее скрытия. Во всех четырех исследованиях риск систематической ошибки (СО) по этим доменам низкий.

При оценке ослепления медицинского персонала в исследованиях ривароксабана, апиксабана и эдоксабана применялось «классическое двойное ослепление», а в исследовании RE-LY при назначении дабигатрана было двойное ослепление, а варфарин назначался без ослепления. Нами не были выявлены потенциальные ошибки в доменах пропуска данных об исходах и представления результатов. Если при оценке исследования по всем доменам выявлен низкий риск, то предлагается считать подобную работу с низким риском СО (А). В случае обнаружения в публикации одной и более СО с неопределенным риском, такая работа оценивается как имеющая средний риск (В). Если найдена хотя бы одна СО с высоким риском, то и все исследование относится к категории высокого риска СО (С) [12]. Таким образом, исследования ENGAGE AF-TIMI 48, ARISTOTLE и ROCKET AF оценены как РКИ, имеющие низкий риск СО. РКИ дабигатрана RE-LY рассматривались нами как исследование со средним риском СО. Однако с учетом источника финансирования [12], все работы отнесены к категории исследований с высоким риском СО. Оценка риска СО представлена в таблице 2.

В результате были сформированы две группы: в первую группу включены пациенты с КлКр <50 мл/мин; во вторую – с КлКр ≥50 мл/мин.

Конечными точками для оценки эффективности являлись инсульт и системная эмболия, для оценки безопасности – массивные кровотечения. Данные о небольших клинически значимых кровотечениях и смертности от всех причин не были представлены для всех препаратов в подгруппе пациентов со сниженной функцией почек. Относительный риск для ПОАК в сравнении с варфарином по данным РКИ представлен в таблице 3.

Дабигатран в дозировке 150 мг у пациентов с КлКр <50 мл/мин достоверно снижал риск развития инсульта и системной тромбоэмболии в сравнении с варфарином на 44% (ОР=0,56; 95%; ДИ: 0,32–0,99), а апикса-

**Таблица 2. Оценка риска систематической ошибки в РКИ**

| Параметр   | RE-LY<br>[13] | ROCKET<br>AF [15] | ARIS-<br>TOTLE<br>[16] | ENGAGE<br>AF-TIMI<br>48 [17] |
|--|---------------|-------------------|------------------------|------------------------------|
| Метод рандомизации                               | 0             | 0                 | 0                      | 0                            |
| Скрытие рандомизации                             | 0             | 0                 | 0                      | 0                            |
| Ослепление пациентов и медицинского персонала    | 1             | 0                 | 0                      | 0                            |
| Ослепление лиц, оценивающих эффект вмешательства | 0             | 0                 | 0                      | 0                            |
| Пропуск данных в исходах                         | 0             | 0                 | 0                      | 0                            |
| Представление результатов исследования           | 0             | 0                 | 0                      | 0                            |
| Общая оценка без учета конфликта интересов       | B             | A                 | A                      | A                            |
| Конфликт интересов                               | 2             | 2                 | 2                      | 2                            |
| Общая оценка                                     | C             | C                 | C                      | C                            |

0 – низкий риск; 1 – неопределенный риск; 2 – высокий риск; А, В, С в соответствии с Кокрановскими критериями.

бан статистически значимо уменьшал риск массивных кровотечений на 50% (ОР=0,5; 95% ДИ: 0,35–0,71). Ривароксабан и эдоксабан превосходили варфарин в отношении эффективности и безопасности, но статистически незначимо. У пациентов с сохранной функцией почек только дабигатран в дозировке 150 мг два раза в день достоверно снижал риск инсульта и системных эмболий по сравнению с варфарином (ОР=0,68; 95% ДИ: 0,47–0,98). В этой же подгруппе пациентов апиксабан 5 мг два раза в день снижал ОР развития массивных кровотечений на 22% (ОР=0,78; 95% ДИ: 0,63–0,96) по сравнению с варфарином, а дабигатран в дозе 110 мг два раза в день на 28%. В то же время у пациентов с сохранной функцией почек для дабигатрана рекомендованной является доза 150 мг два раза в день. Результаты непрямого сравнения

**Таблица 3. Относительный риск для ПОАК в сравнении с варфарином**

| Препарат       | КлКр <50 мл/мин               |                           | КлКр ≥50 мл/мин         |                           |
|----------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|
|                | Инсульт/<br>системные эмболии | Массивные<br>кровотечения | Инсульт                 | Массивные<br>кровотечения |
| Ривароксабан   | 0,86 (0,58–1,28)              | 0,96 (0,69–1,34)          | 0,88 (0,68–1,14)        | 1,07 (0,88–1,31)          |
| Дабигатран 150 | <b>0,56 (0,32–0,99)</b>       | 1,0 (0,71–1,4)            | <b>0,68 (0,47–0,98)</b> | 0,87 (0,69–1,11)          |
| Дабигатран 110 | 0,76 (0,45–1,28)              | 0,97 (0,69–1,37)          | 0,96 (0,69–1,34)        | <b>0,72 (0,56–0,93)</b>   |
| Апиксабан      | 0,79 (0,49–1,28)              | <b>0,5 (0,35–0,71)</b>    | 0,8 (0,6–1,06)          | <b>0,78 (0,63–0,96)</b>   |
| Эдоксабан      | 0,85 (0,53–1,36)              | 0,75 (0,53–1,06)          | 0,87 (0,65–1,17)        | 0,81 (0,65–1,01)          |

Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

Таблица 4. Непрямое сравнение эффективности и безопасности ПОАК

| Технологии сравнения            | ОР (95% ДИ)                   |                           |                               |                           |
|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------|
|                                 | КлКр <50 мл/мин               |                           | КлКр ≥50 мл/мин               |                           |
|                                 | Инсульт/<br>системные эмболии | Массивные<br>кровотечения | Инсульт/<br>системные эмболии | Массивные<br>кровотечения |
| Ривароксабан/<br>Дабигатран 150 | 1,54 (0,77–3,08)              | 0,96 (0,6–1,54)           | 1,29 (0,83–2,02)              | 1,23 (0,9–1,68)           |
| Ривароксабан/<br>Дабигатран 110 | 1,13 (0,59–2,18)              | 0,99 (0,62–1,59)          | 0,92 (0,6–1,4)                | <b>1,49 (1,08–2,06)</b>   |
| Апиксабан/<br>Ривароксабан      | 0,92 (0,49–1,72)              | <b>0,52 (0,32–0,84)</b>   | 0,91 (0,62–1,33)              | <b>0,73 (0,55–0,98)</b>   |
| Апиксабан/<br>Дабигатран 150    | 1,41 (0,67–2,96)              | <b>0,5 (0,31–0,81)</b>    | 1,18 (0,75–1,87)              | 0,89 (0,65–1,22)          |
| Апиксабан/<br>Дабигатран 110    | 1,04 (0,51–2,11)              | <b>0,52 (0,32–0,85)</b>   | 0,83 (0,54–1,28)              | 1,08 (0,78–1,5)           |
| Апиксабан/<br>Эдоксабан         | 0,93 (0,48–1,82)              | 0,67 (0,41–1,1)           | 0,92 (0,61–1,39)              | 0,96 (0,71–1,3)           |
| Эдоксабан/<br>Ривароксабан      | 0,99 (0,53–1,83)              | 0,78 (0,48–1,26)          | 0,99 (0,67–1,47)              | 0,76 (0,56–1,02)          |
| Эдоксабан/<br>Дабигатран 150    | 1,52 (0,73–3,17)              | 0,75 (0,46–1,21)          | 1,28 (0,8–2,05)               | 0,93 (0,67–1,29)          |
| Эдоксабан/<br>Дабигатран 110    | 1,12 (0,56–2,25)              | 0,77 (0,47–1,25)          | 0,91 (0,58–1,42)              | 1,13 (0,81–1,58)          |

Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

ПОАК у пациентов с неклапанной ФП и ХБП представлены в таблице 4.

Выполненное непрямое сравнение ПОАК у пациентов с неклапанной ФП и ХБП выявило различия в безопасности между препаратами. В подгруппе пациентов с КлКр <50 мл/мин апиксабан статистически значимо уменьшал ОР развития массивных кровотечений на 48% по сравнению с ривароксабаном 15 мг однократно ( $OP=0,52$ ; 95% ДИ: 0,32–0,84), по сравнению с дабигатраном 150 мг 2 раза в день на 50% ( $OP=0,50$ ; 95% ДИ: 0,32–0,79), с дабигатраном 110 мг 2 раза в день на 48% ( $OP=0,52$ ; 95% ДИ: 0,33–0,82).

В этой же подгруппе между препаратами не было выявлено статистически значимых различий по ОР возникновения инсульта/системных тромбоэмбологических осложнений. У пациентов со сниженной функцией почек дабигатран превосходил варфарин по эффективности, при этом был сопоставим с другими ПОАК.

В подгруппе пациентов с КлКр ≥50 мл/мин статистически значимые различия были выявлены только по ОР развития массивных кровотечений. Апиксабан в дозировке 5 мг два раза в день снижал риск кровотечений по сравнению с ривароксабаном 20 мг однократно ( $OP=0,73$ ; 95% ДИ: 0,55–0,98). Также было показано преимущество дабигатрана в дозе 110 мг два раза в день над ривароксабаном по тому же показателю.

## Обсуждение

В результате выполненного исследования показано, что ПОАК предпочтительнее по безопасности и, как минимум, не уступают по эффективности варфарину. Исследования реальной клинической практики подтвердили результаты клинических исследований III фазы, а также внесли ряд дополнительных данных. В американском исследовании Xiaoxi Yao была проанализирована база данных системы страхования более 125 тысяч пациентов. В этой работе показано, что дабигатран и апиксабан снижают риск массивных кровотечений по сравнению с варфарином. Ривароксабан не имеет преимуществ в этом отношении. Только апиксабан снижал риск инсульта и системных эмболий, дабигатран и ривароксабан были сопоставимы по эффективности с варфарином [18].

Сетевой мета-анализ 25 наблюдательных исследований (более 1 млн пациентов) подтвердил преимущество апиксабана над дабигатраном и ривароксабаном в профиле безопасности при сопоставимой эффективности [19]. В другом сетевом мета-анализе ПОАК (апиксабан, ривароксабан и дабигатран) были сопоставимы по эффективности, но, в то же время, апиксабан был достоверно безопаснее ривароксабана [20]. Когорта пациентов с ХБП отдельно не изучалась в исследованиях оценки эффективности и безопасности ПОАК у больных неклапанной ФП [5–7].

Исследование ARISTOPHANES (467 тысяч пациентов) является одним из крупнейших исследований реальной клинической практики применения ПОАК, в котором отдельно представлена подгруппа пациентов с ХБП. У пациентов с нормальной функцией почек апиксабан статистически значимо превосходил дабигатран и ривароксабан в отношении снижения риска инсульта/системной эмболии и массивных кровотечений. Дабигатран был безопаснее ривароксабана и сопоставим с ним по эффективности. Анализ подгрупп пациентов с ХБП в исследовании ARISTOPHANES подтвердил полученные нами данные в непрямых сравнениях. Апиксабан был достоверно безопаснее дабигатрана и ривароксабана, дабигатран, в свою очередь, вызывал массивные кровотечения реже, чем ривароксабан [21]. Вероятно, преимущество апиксабана в отношении безопасности у пациентов с почечной патологией может быть связано с особенностями фармакокинетики препарата, а именно с наименьшей долей почечного выведения (27%) среди всех ПОАК [22, 23].

Полученные данные подтверждают, что использование метода непрямого сравнения при правильном методологическом подходе позволяет получить достоверные результаты, которые могут быть применены в процессе принятия решений специалистами в реальной клинической практике.

## Ограничения исследования

Для 4 РКИ, включенных в непрямое сравнение, характерна значительная гетерогенность. Во-первых, исследо-

вания ROCKET, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI – это двойные слепые РКИ, а RE-LY имеет открытый дизайн. Во-вторых, имелись различия в критериях включения пациентов, времени нахождения международного нормализованного отношения в рамках терапевтического диапазона при приеме варфарина, определении массивных кровотечений. Таким образом, наше исследование имеет вышеупомянутые существенные ограничения.

## Заключение

В соответствии с клиническими рекомендациями у пациентов с неклапанной ФП для профилактики тромбоэмбологических осложнений препаратами выбора являются ПОАК (при отсутствии противопоказаний) [24]. Непрямое сравнение ПОАК у пациентов с неклапанной ФП и ХБП (КлКр 30–49 мл/мин) показали, что апиксабан сопоставим по безопасности с эдоцабаном, но имеет более благоприятный профиль в сравнении с дабигатраном и ривароксабаном. Исследование ARISTOPHANES подтверждает полученные нами результаты. Тем не менее требуется дальнейшее изучение эффективности и безопасности ПОАК у пациентов с неклапанной ФП в сочетании с ХБП. Для получения более детальных данных необходимы прямые сравнения ПОАК в рамках проспективных когортных наблюдательных исследований.

Статья поступила 07.05.2020

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lip GYH, Freedman B, De Caterina R, Potpara TS. Stroke prevention in atrial fibrillation: Past, present and future: Comparing the guidelines and practical decision-making. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017;117(7):1230–9. DOI: 10.1160/TH16-11-0876
2. Olesen JB, Lip GYH, Kamper A-L, Hommel K, Køber L, Lane DA et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(7):625–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1105594
3. Shea MK, Booth SL. Vitamin K, Vascular Calcification, and Chronic Kidney Disease: Current Evidence and Unanswered Questions. *Current Developments in Nutrition*. 2019;3(9):nzz077. DOI: 10.1093/cdn/nzz077
4. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, Abramson S, Jardine M, Zhao S et al. Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(24):2888–99. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.082
5. Baker WL, Phung OJ. Systematic Review and Adjusted Indirect Comparison Meta-Analysis of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012;5(5):711–9. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.966572
6. Fernandez MM, Wang J, Ye X, Kwong WJ, Sherif B, Hogue S et al. Systematic review and network meta-analysis of the relative efficacy and safety of edoxaban versus other nonvitamin K antagonist oral anticoagulants among patients with nonvalvular atrial fibrillation and CHADS2 score ≥ 2. *SAGE Open Medicine*. 2015;3:205031211561335. DOI: 10.1177/2050312115613350
7. Skjøth F, Larsen T, Rasmussen L, Lip GYH. Efficacy and safety of edoxaban in comparison with dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: An indirect comparison analysis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2014;111(05):981–8. DOI: 10.1160/TH14-02-0118
8. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997;50(6):683–91. DOI: 10.1016/S0895-4356(97)00049-8
9. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ*. 2003;326(7387):472–472. DOI: 10.1136/bmj.326.7387.472
10. Song F, Xiong T, Parekh-Burke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study. *BMJ*. 2011;343:d4909. DOI: 10.1136/bmj.d4909
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*. 2009;6(7):e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097
12. Rebrova O.Yu., Fedyaeva V.K., Hachatrian G.R. Adaptation and validation of the Cochrane questionnaire to assess risks of bias in randomized controlled trials. *Medical Technologies. Assessment and choice*. 2015;1(19):9–17. [Russian: Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных

- контролируемых испытаниях. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2015;1(19):9-17]
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
  14. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J et al. Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation Clinical Perspective: An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363–72. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747
  15. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *European Heart Journal*. 2011;32(19):2387–94. DOI: 10.1093/euroheartj/ehr342
  16. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal*. 2012;33(22):2821–30. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs274
  17. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM et al. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation*. 2016;134(1):24–36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022361
  18. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(6):e003725. DOI: 10.1161/JAHHA.116.003725
  19. Douros A, Durand M, Doyle CM, Yoon S, Reynier P, Filion KB. Comparative Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Drug Safety*. 2019;42(10):1135–48. DOI: 10.1007/s40264-019-00842-1
  20. Zhang J, Tang J, Cui X, Wang B, Bu M, Bai Y et al. Indirect comparison of novel Oral anticoagulants among Asians with non-Valvular atrial fibrillation in the real world setting: a network meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019;19(1):182. DOI: 10.1186/s12872-019-1165-5
  21. Lip GYH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Gupta K et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients: The ARISTOPHANES Study. *Stroke*. 2018;49(12):2933–44. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.020232
  22. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39(16):1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
  23. Petrov V.I., Shatalova O.V., Gerasimenko A.S., Gorbatenko V.S. Safety of Using Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4):530–7. [Russian: Петров В.И., Шаталова О.В., Герасименко А.С., Горбатенко В.С. Безопасность применения прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):530-7]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-530-537
  24. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*. 2016;50(5):e1–88. DOI: 10.1093/ejcts/ezw313

PP-ELI-RUS-0980 10.10.2020

## Для заметок



## В ретроспективном когортном исследовании ARISTOPHANES Эликвис® продемонстрировал более высокую эффективность и безопасность по сравнению с Ксарелто® и Прадакса®<sup>1</sup>



## Эффективность и безопасность Эликвис®: реальная клиническая практика подтверждает результаты рандомизированных клинических исследований<sup>\*1,5</sup>

### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®

Торговое название: Эликвис® МНН: апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг и 5 мг апиксабана. Показания к применению: – профилактика венозной тромбозомболии у пациентов после планового эндолептозирования газобедренного или коленного сустава; – профилактика инсульта и системной тромбозомболии у взрослых пациентов с некапиллярной фибринолизической предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст >75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающиеся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключением являются пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственным клапаном сердца – лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозом глубокой артерии (ТГА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТГА. Противопоказания: Повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клиническое значение кровотечения. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания и состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения; существующие в настоящий время или недавно обострение извнешней болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенный оперативный вмешательства на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; невротические сосуды или выраженные внутриприспинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на дialизе. Возраст до 18 лет (данное о применении препарата отсутствует). Беременность (данное о применении препарата отсутствует). Период грудного вскармливания (данное о применении препарата отсутствует). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированные гепарины (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, даугепарин и др.), производные гепарина (фondапаринум и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, риароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном или нефракционированным гепарином назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Побочное действие: Частыми нежелательными реакциями были

кровотечения (носовое, желудочно-кишечное, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, гематома анемия, закрытая травма, тошнота. Переучен всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. Способ применения и дозы: Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развесить в воде, водной дистилляте, яблочном соке или поре и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развесить в воде или 5% водном растворе дистиллята и немедленно внести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной дистилляте, яблочном соке или поре до 4 часов. У пациентов с фибринолитической предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибринолитической предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг: два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови ≥ 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибринолитической предсердий следует применять дозу апиксабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибринолитической предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 мг препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис®, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг, по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов после планового эндолептозирования газобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндолептозирование газобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечебный тромбоз глубоких вен, тромбозомболии легочной артерии (ТГЛ): По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинических значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен и ТГЛ: Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: №Л-002007, №Л-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимознакомиться с полным текстом Инструкции.

\* Прямых сравнительных РКИ между НОАК не проводилось, прямое сравнение может быть некорректным.

Ограничения исследования ARISTOPHANES определены как общие для ретроспективных наблюдательных исследований баз данных. С полным их содержанием этих ограничений можно ознакомиться в тексте оригиналной статьи.

Товарный знак Ксарелто® принадлежит компании «БАИЕР». Товарный знак Прадакса® принадлежит компании «Бёйнгер Ингельхайм».



Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах

Pfizer на интернет-сайте [www.pfizermedinfo.ru](http://www.pfizermedinfo.ru)



000 «Файзер Инновации», Россия, 123112, Москва,  
Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).  
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00. [www.pfizer.ru](http://www.pfizer.ru)