

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ:

ДВУХЛЕТНЕЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Реальная клиническая практика применения антикоагулянтных препаратов в настоящее время является одним из самых актуальных направлений в кардиологии. Обновленные рекомендации 2016 г. по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) при первичном назначении антикоагулянтов отдают предпочтение прямым пероральным антикоагулянтам (ППОАК), а не антагонистам витамина К, но, к сожалению, не дают однозначного ответа на вопрос, одинаков ли клинический эффект разных ППОАК или между ними существует значительная разница. Материал и методы. В данном исследовании мы провели сравнительный анализ безопасности применения ППОАК у пациентов с ФП неклапанной этиологии и постарались выявить возможные предикторы геморрагических событий с целью оценки предсказательной способности шкал риска развития кровотечений. С этой целью в течение 2 лет (24 мес.) нами проводилось наблюдение за 117 пациентами с ФП неклапанной этиологии, получавших антикоагулянтную терапию ППОАК с целью профилактики ТЭО. Результаты. За весь период наблюдения больших кровотечений и тромбоэмболических осложнений зарегистрировано не было, что свидетельствует о хорошем профиле эффективности и безопасности всех ППОАК. При анализе прогностической значимости различных шкал мы выявили наибольший предсказательный эффект шкалы HAS-BLED в группе пациентов, получавших прямой ингибитор тромбина (дабигатран). На фоне лечения ингибиторами Ха фактора (ривароксабан и апиксабан) аналогичной тенденции выявлено не было. Заключение. В ходе 2-летнего наблюдения за 117 пациентами, получавшими терапию ППОАК, нами было продемонстрировано, что данная группа препаратов у пациентов с ФП неклапанной этиологии эффективна и безопасна при назначении адекватных доз в соответствии с инструкцией: как группа прямых ингибиторов тромбина (дабигатран), так и группа ингибиторов Ха фактора (ривароксабан и апиксабан). Шкала HAS-BLED в нашей работе оказалась прогностически более точной при назначении прямого ингибитора тромбина дабигатрана.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, прямые пероральные антикоагулянты, тромбоэмболические осложнения, риск кровотечений, дабигатран, ривароксабан, апиксабан.

A.V. ZHILENKO, PhD in Medicine, A.A. SOKOLOVA, I.L. TSAREV, D.A. NAPALKOV, MD, Prof.

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

SAFETY OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION: A TWO-YEAR COHORT STUDY

Real-life clinical application of anticoagulant drugs is currently one of the most promising trends in cardiology. With relation to initial prescription of anticoagulants, the updated 2016 guidelines on the management of patients with atrial fibrillation (AF) highlight direct oral anticoagulants (DOAC) rather than vitamin K antagonists, but, unfortunately, they are not clear about whether different DOAC have the same clinical effect of there is a significant difference. Material and methods. We conducted a comparative analysis of the safety of DOAC in patients with non-valvular AF and attempted to identify the potential predictors of hemorrhagic events in order to assess the predictive value of bleeding risk scores. For this purpose, we observed 117 patients with non-valvular AF who received DOAC to prevent TEC for 2 years (24 months). Results. Over the entire period of follow-up, no major bleeding or thromboembolic complications were recorded, supporting the good efficacy and safety profile of DOAC. We analysed the prognostic value of various scores and found that HAS-BLED had the highest predictive value in the group of patients treated with the direct thrombin inhibitor (dabigatran). Treatment with factor Xa inhibitors (rivaroxaban and apixaban) did not demonstrate a similar trend. Conclusion. Over the 2-year follow-up of 117 patients treated with DOAC, we were able to show that this group of drugs in patients with non-valvular AF is effective and safe given that adequate doses in accordance with the instructions are administered; this is true for both direct thrombin inhibitors (dabigatran) and factor Xa inhibitors (rivaroxaban and apixaban). HAS-BLED was prognostically more accurate when the direct thrombin inhibitor dabigatran was administered.

Keywords: atrial fibrillation, direct oral anticoagulation, thromboembolic complications, bleeding risk, dabigatran, rivaroxaban, apixaban.

ВВЕДЕНИЕ

Реальная клиническая практика применения антикоагулянтных препаратов в настоящее время является одним из самых актуальных направлений в кардиологии. Обновленные рекомендации 2016 г. по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [1] не дают ответа на вопрос о том, какому из прямых пероральных анти-

коагулянтов (ППОАК) отдавать предпочтение в определенных клинических ситуациях, что заставляет практикующих врачей обращаться к результатам как рандомизированных клинических исследований (РКИ), так и к немногочисленным данным реальной клинической практики. Кроме того, ретроспективный анализ баз данных страховых компаний, статистическая обработка которых представляет некоторую трудность, и небольшие про-

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатель	Количество и доля пациентов, получавших прямой ингибитор тромбина – дабигатран (n = 49)	Количество и доля пациентов, получавших ингибиторы Ха фактора – ривароксабан и аписксабан (n = 68)	Достоверность, p
Мужчины	20 (40,8%)	21 (31,3%)	н/д
Женщины	29 (59,2%)	47 (68,7%)	н/д
Средний возраст, лет	66 ± 8,1	70 ± 10,0	p = 0,05
ИБС	20 (40,8%)	30 (44,8%)	н/д
АГ	45 (91,8%)	65 (97,0%)	н/д
ИМ	5 (10,2%)	8 (11,9%)	н/д
ТИА/инсульт	8 (16,3%)	13 (19,4%)	н/д
ФВ <40%	3 (10,3%)	2 (6,9%)	н/д
СД	12 (24,5%)	9 (13,4%)	н/д

спективные когортные исследования зачастую более наглядно демонстрируют то, что происходит в реальных условиях, в отличие от РКИ, проводимых по «идеальным» протоколам с «идеальными» группами пациентов [2–5].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данном исследовании мы провели сравнительный анализ безопасности применения ППОАК у пациентов с ФП неклапанной этиологии и постарались выявить возможные предикторы геморрагических событий с целью оценки предсказательной способности шкал риска развития кровотечений.

За весь период наблюдения больших кровотечений и ТЭО зарегистрировано не было, что свидетельствует о хорошем профиле эффективности и безопасности ППОАК

В течение 2 лет (24 мес.) нами проводилось наблюдение за 117 пациентами с ФП неклапанной этиологии, получавших антикоагулянтную терапию ППОАК для профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО).

В исследование было включено 117 пациентов: 40 мужчин (возраст 43–86 лет) и 77 женщин (возраст 47–90 лет). Пациенты были разделены на группы сравнения в зависимости от механизма действия антикоагулянта: 1-я группа (n = 49) получала прямой ингибитор тромбина дабигатран, 2-я (n = 68) – ингибиторы Ха фактора (ривароксабан или аписксабан). В группе дабигатрана было 20

мужчин (40,8%) и 29 женщин (59,2%), средний возраст составил 66 ± 8,1 года. 3 человека были старше 75 лет. Артериальная гипертензия (АГ) ранее была диагностирована у 45 (91,8%) пациентов, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 20 (40,8%) пациентов, сахарным диабетом (СД) страдали 12 человек (24,5%), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (либо транзиторная ишемическая атака (ТИА)) в анамнезе было у 8 (16,3%) пациентов, а инфаркт миокарда (ИМ) – у 5 (10,2%) больных. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) (<40%) была диагностирована у 3 пациентов (10,3%).

В группу ингибиторов Ха фактора (ривароксабан или аписксабан) вошли 21 мужчина (31,3%) и 48 женщин (68,7%), средний возраст составил 70 ± 10,0 лет. 8 человек (27,6%) были старше 75 лет. АГ была ранее выявлена у 55 (97%), ИБС – у 30 пациентов (44,8%), СД был диагностирован у 9 человек (13,4%), ОНМК (либо ТИА) в прошлом

Таблица 2. Среднее значение баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED и ATRIA в группах

Показатель	Группа прямого ингибитора тромбина – дабигатрана (n = 49)	Группа ингибиторов Ха фактора – ривароксабана или аписксабана (n = 68)	Достоверность
CHA ₂ DS ₂ -VASc	3,62 ± 1,38	4,12 ± 1,71	p > 0,05
HAS-BLED	1,64 ± 0,85	1,85 ± 1,44	p > 0,05
ATRIA	1,63 ± 1,24	1,89 ± 1,45	p > 0,05

были у 13 (19,4%) пациентов, ИМ – у 8 (11,9%) больных. ХСН со сниженной ФВ (<50%) была диагностирована у 2 пациентов (6,9%).

Достоверных различий как по клиническим характеристикам (табл. 1), так и по количеству баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, ATRIA между данными группами не было (табл. 2). Единственное, что следует отметить, – тот факт, что средний возраст был выше у пациентов, получавших ингибиторы Ха фактора (ривароксабан и аписксабан).

РЕЗУЛЬТАТЫ

За весь период наблюдения больших кровотечений и ТЭО зарегистрировано не было, что свидетельствует о хорошем профиле эффективности и безопасности ППОАК. Данные о малых кровотечениях представлены на рисунке 1, достоверных различий по числу геморрагических событий в обеих группах получено не было.

В группе дабигатрана было зарегистрировано 8 случаев малых кровотечений (у 16,3% от общего числа пациентов). Из них у 3 пациентов наблюдалась петехиальная сыпь, было 2 эпизода носового кровотечения, 2 – геморроидального кровотечения и 1 – кровоизлияние в склеру.

Рисунок 1. Малые геморрагические события в группах терапии прямым ингибитором тромбина (дабигатран) и ингибиторами Ха фактора (ривароксабан и аписксабан)

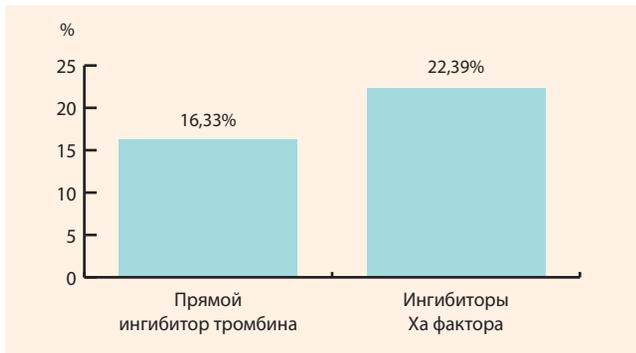
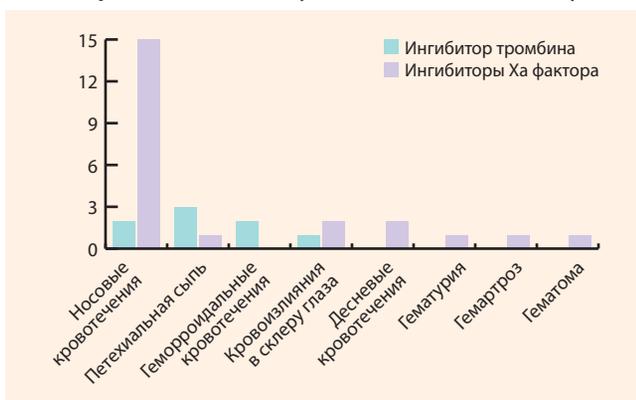


Рисунок 2. Виды кровотечений, зарегистрированных за весь период наблюдения (в абсолютных значениях)



В группе прямых ингибиторов Ха фактора было отмечено 15 случаев кровотечений (у 22,4% от общего числа пациентов; различия с группой дабигатрана недостоверны; $p > 0,05$), при этом носовые кровотечения наблюдались у 7 пациентов, по 2 эпизода десневых кровотечений и кровоизлияний в склеру и по 1 случаю гематурии, гемартроза, петехиальной сыпи и образования гематомы (рис. 2).

При анализе прогностической значимости шкал по группам мы выявили достоверное увеличение частоты кровотечений у пациентов с большим числом баллов по шкале HAS-BLED в группе получавших прямой ингибитор тромбина (дабигатран)

Предсказательная значимость шкал HAS-BLED и ATRIA для геморрагических событий в период терапии различными классами ППОАК

Особый интерес представляет поиск предикторов геморрагических событий у пациентов, принимавших ППОАК. Однако при проведении факторного анализа у пациентов с малыми кровотечениями и у пациентов без геморрагических осложнений достоверных различий в клинических характеристиках выявлено не было. Нами

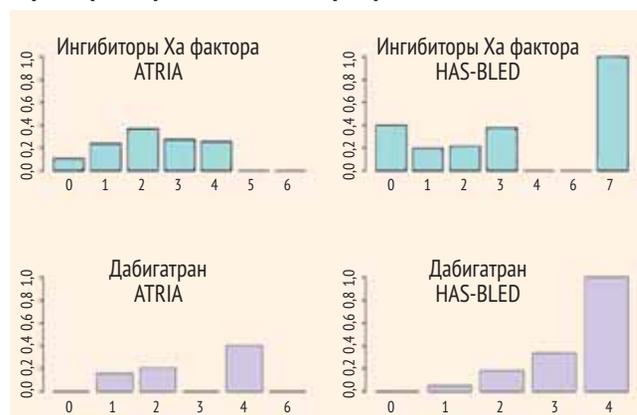
была проведена попытка оценки предсказательной значимости шкал HAS-BLED и ATRIA, однако достоверной зависимости частоты развития кровотечений среди всех пациентов от количества баллов по шкалам HAS-BLED и ATRIA выявлено не было (табл. 3). Таким образом, на основании клинических характеристик сложно предсказать, у кого из пациентов, получающих ППОАК, произойдет даже малое кровотечение.

Таблица 3. Шкалы HAS-BLED и ATRIA как предикторы геморрагических осложнений у пациентов, получающих ППОАК

Показатель	Пациенты без кровотечений, баллы в среднем	Пациенты с кровотечениями, баллы в среднем	Достоверность
HAS-BLED	1,7 ± 1,14	2,1 ± 1,53	$p > 0,05$
ATRIA	1,7 ± 1,41	1,9 ± 1,16	$p > 0,05$

При анализе прогностической значимости шкал по группам мы выявили достоверное увеличение частоты кровотечений у пациентов с большим числом баллов по шкале HAS-BLED в группе получавших прямой ингибитор тромбина (дабигатран). На фоне лечения ингибиторами Ха фактора (ривароксабан и аписксабан) аналогичной тенденции выявлено не было. Шкала ATRIA для препаратов обоих классов предсказательной ценностью для малых кровотечений не обладала (рис. 3). Таким образом, можно сделать осторожный вывод о том, что, возможно, разработанная и валидизированная на антагонистах витамина К шкала HAS-BLED обладает хорошей предсказательной ценностью для пациентов, получающих терапию дабигатраном, но она малоинформативна при использовании ингибиторов Ха фактора.

Рисунок 3. Прогностическая ценность различных шкал оценки риска развития кровотечений для ингибиторов Ха фактора и прямого ингибитора тромбина



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные реальной клинической практики зачастую оказываются спорными и неоднозначными, хотя для получения результатов используется информация о десятках тысяч пациентов. Однако при этом ретроспективные исследования имеют главный недостаток – отсутствие продолжительного проспективного наблюдения за больными, в ходе которого можно фиксировать, как в нашей работе, различные нюансы, связанные с оценкой эффективности и безопасности. В ходе 2-летнего наблюдения за 117 пациентами, получавшими терапию ППОАК, нами было продемонстрировано, что данная группа препаратов у пациентов с ФП неклапанной этиологии эффективна и безопасна при назначении адекватных доз в соответствии с инструкцией: как группа прямых ингибиторов тромбина (дабигатран), так и группа ингибиторов Ха фактора (ривароксабан и апиксабан). Шкала HAS-BLED в нашей работе оказалась прогностически более точной при назначении прямого ингибитора тромбина дабигатрана, что может быть полезным дополнительным инструментом для предварительной оценки безопасности терапии и назначения сниженных доз препарата у пациентов с высоким риском геморрагических событий (3 и более баллов по шкале HAS-BLED). 

ЛИТЕРАТУРА

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*, 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
2. Gorst-Rasmussen A, Lip GYH and Larsen TB. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. *Pharmacoepid Drug Saf*, 2016. doi: 10.1002/pds.4034.
3. Lip GYH, Keshishian A, Kamble S, Pan X, Mardekian J, Horblyuk R, Hamilton M. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost*, 2016, 19: 116(5).
4. Hernandez I, Zhang Y. Comparing Stroke and Bleeding with Rivaroxaban and Dabigatran in Atrial Fibrillation: Analysis of the US Medicare Part D Data. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2016 Sep 14.
5. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Hsueh YH, Izem R, Southworth MR, Wei Y, Liao J, Goulding MR, Mott K, Chillarige Y, MaCurdy TE, Worrall C, Kelman JA. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med*, 2016 Oct 3. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5954.

 www.remedium-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку **10%** на любой подписной комплект

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3436
remedium@remedium.ru