

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и умеренно выраженной почечной недостаточностью: сравнительное исследование ривароксабана и варфарина

Хотя у большинства пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) прием антикоагулянтов обеспечивает профилактику ишемического инсульта и системной тромбоэмболии, больные с ФП и нарушением функции почек, даже получая антитромботическую терапию, остаются в зоне высокого риска как тромбоэмболических осложнений, так и кровотечений (M. Fang et al., 2011; R. Pisters et al., 2010; E. Vazquez, C. Sanchez-Perales, 2011).

По данным обсервационных исследований (J. Johnston et al., 2003; J. Piccini et al., 2009), часто врачи не назначают антикоагулянты пациентам с ФП и почечной недостаточностью, опасаясь, что риск геморрагических осложнений превысит потенциальную пользу. Таким образом, ключевой вопрос сводится к тому, возможно ли у этой категории больных проведение адекватной антикоагулянтной терапии, не сопровождающейся чрезмерным повышением риска кровотечений.

Ривароксабан — прямой ингибитор фактора Ха — характеризуется предсказуемой фармакокинетикой, быстрым началом и окончанием действия после перорального применения. В основном (на две трети) препарат метаболизируется в печени до неактивных метаболитов. Примерно треть лекарственного вещества в неизменном виде экскретируется с мочой (D. Kubitz et al., 2005; D. Kubitz et al., 2008). В рандомизированном клиническом испытании ROCKET-AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), включавшем 14 264 больных с ФП, сопоставлялась профилактическая эффективность ривароксабана и варфарина в отношении всех типов мозгового инсульта и системной тромбоэмболии (M. Patel et al., 2011). Дизайн исследования разрабатывался с учетом коморбидности, наблюдаемой в реальной клинической практике, поэтому включенные пациенты имели более высокие риски по сравнению с таковыми в популяциях других недавних исследований (S. Connolly et al., 2009; S. Connolly et al., 2011). Ривароксабан не уступал варфарину по эффективности, а в популяции пациентов, получавших эти препараты, — превосходил его при том, что общая частота геморрагических осложнений была сопоставима, а частота внутричерепных кровоизлияний и фатальных кровотечений на фоне приема ривароксабана оказалась ниже (M. Patel et al., 2011).

У пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью (исходный клиренс креатинина (CrCl) 30–49 мл/мин; 20,7% обследованной популяции) суточную дозу препарата снижали с 20 до 15 мг, основываясь на многочисленных данных фармакодинамических исследований и фармакокинетического моделирования. По результатам заранее предопределенного вторичного анализа определяли эффективность и безопасность сниженной дозы ривароксабана по сравнению с соответствующими показателями для варфарина в когорте пациентов высокого риска с умеренно выраженной почечной недостаточностью. Также оценивали, в какой

мере эти результаты были сопоставимы с таковыми у пациентов с сохранной функцией почек и всей когорты в целом.

Методы

Дизайн и основные результаты исследования ROCKET-AF были описаны ранее (M. Patel et al., 2011; ROCKET AF Study Investigators, 2010). ROCKET-AF представляло собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование с двойной имитацией, управляемое событиями, в котором сравнивали ривароксабан в фиксированной дозе 20 мг/сут (15 мг/сут у пациентов с исходным CrCl 30–49 мл/мин) и варфарин в дозе, корригируемой по целевому уровню нормализованного отношения (МНО) 2,0–3,0, в качестве профилактики мозгового инсульта всех типов (ишемического и геморрагического) и системной тромбоэмболии (ROCKET AF Study Investigators, 2010). Для «ослепления» применяли прибор HemoSense, который выдавал как истинные (для варфарина), так и ложные (для плацебо) значения МНО. Основываясь на этих результатах, корригировали дозы варфарина и плацебо (G. Albers et al., 2005).

Функция почек и подбор дозы

Больные с CrCl <30 мл/мин из исследования исключались. Величину CrCl рассчитывали посредством формулы Кокрофта-Голта (D. Cockcroft, M. Gault, 1976). По данным предыдущих исследований, у пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью (CrCl 30–49 мл/мин) максимальная концентрация ривароксабана в сыворотке крови на 25–30% выше, чем у обследованных с сохранной функцией почек (D. Kubitz et al., 2010; W. Mueck et al., 2011). Согласно результатам моделирования, чтобы при умеренно выраженной почечной недостаточности обеспечить обычный фармакокинетический профиль препарата, его дозу следует снизить на 25%. Выбор этой дозы также основывался на анализе риска геморрагических осложнений у пожилых лиц с почечной дисфункцией и сопутствующей патологией. Подбор дозы проводили, учитывая величину CrCl, определяемого на визите скрининга: 20 мг/сут (при исходном CrCl ≥50 мл/мин) или 15 мг/сут (при исходном CrCl 30–49 мл/мин). В последующем коррекцию дозы в соответствии с CrCl не проводили. Однако, если CrCl снижался до <30 мл/мин, препарат отменяли.

Характеристика пациентов

В исследование включались больные с электрокардиографически задокументированной ФП неклапанного генеза и

умеренным/высоким риском инсульта в 1178 центрах, расположенных в 45 странах. Повышенный риск инсульта определяли исходя либо из анамнестических указаний на перенесенные инсульт / транзиторную ишемическую атаку / системную эмболию, либо из наличия ≥2 следующих факторов риска: сердечной недостаточности / снижения фракции выброса левого желудочка ≤35%, артериальной гипертензии, возраста ≥75 лет, сахарного диабета (количество баллов по шкале CHADS₂ ≥2). Полный перечень критериев включения/исключения был опубликован ранее. В частности, из исследования исключали больных с высоким риском кровотечения (наличие в анамнезе внутричерепных кровоизлияний / требовавшей хирургического вмешательства травмы в течение последних 30 сут / желудочно-кишечного кровотечения за последние 6 мес) (ROCKET AF Study Investigators, 2010).

Конечные точки

Первичной конечной точкой эффективности служила совокупность случаев мозгового инсульта любого типа (ишемического или геморрагического) и системной тромбоэмболии. К вторичным конечным точкам относили совокупность случаев ишемического инсульта, системной тромбоэмболии (вне центральной нервной системы), смерти от сердечно-сосудистой причины, острого инфаркта миокарда, а также отдельные компоненты совокупных конечных точек. Первичной конечной точкой безопасности являлась совокупность случаев больших и клинически значимых небольших кровотечений (S. Schulman et al., 2005). Если случай кровотечения, локализовавшегося в центральной нервной системе, соответствовал критериям мозгового инсульта, тогда он рассценивался как геморрагический инсульт и рассматривали его как первичную конечную точку одновременно и эффективности, и безопасности. Независимая комиссия по оценке клинических событий утверждала протокол диагностических критериев и оценивала все случаи инсульта, системной тромбоэмболии, инфаркта миокарда, смерти и геморрагических осложнений, которые выступали в роли заранее выбранных конечных точек эффективности и безопасности.

Статистический анализ

Для анализа использовали статистические тесты, которые, учитывая результаты исследования для всей популяции обследованных, в то же время позволяли провести рандомизированное сопоставление показателей эффективности и безопасности у больных с умеренно выраженной почечной недостаточностью. Заранее предопределенный анализ популяций пациентов, которые принимали лечение в соответствии с протоколом в период приема препаратов, проводился в зависимости от стартовой дозы ривароксабана (15 мг/сут и 20 мг/сут). Частоту событий рассчитывали на 100 пациенто-лет (% / годы). Однородность влияния препаратов на конечные точки эффективности и безопасности в подгруппах больных

с разной выраженностью почечной недостаточности (30–49 мл/мин и ≥50 мл/мин) оценивали по тесту взаимодействия лечения и дисфункции почек. Показатель взаимодействия (терапия*нарушение функции почек) в качестве ковариаты включали во все модели Кокса.

Значение относительного риска (ОР) и двусторонний 95% доверительный интервал (ДИ) для каждой подгруппы, сформированной по выраженности почечной дисфункции, с учетом предыдущей модели вычисляли для конечных точек эффективности в популяции пациентов, принимавших лечение согласно протоколу в период лечения; а для конечных точек безопасности — в популяции безопасности в период лечения.

Результаты

Основные характеристики больных

Из 14 264 больных с ФП, прошедших рандомизацию, у 2950 пациентов (20,7%) на момент включения имелась умеренно выраженная почечная недостаточность. Медиана возраста пациентов, получавших ривароксабан (n=1474), составляла 79 лет; средний балл по шкале CHADS₂ — 3,7±1,0; 62% больных ранее получали антагонист витамина К; 36% принимали аспирин. По сравнению с больными, CrCl которых составлял ≥50 мл/мин, пациенты с умеренно выраженной почечной недостаточностью были старше, характеризовались более высоким баллом по шкале CHADS₂, чаще имели анамнестические указания на перенесенный инфаркт миокарда, чаще страдали сердечной недостаточностью и атеросклеротическим поражением периферических артерий. Кроме того, у них оказался ниже индекс массы тела, в анамнезе реже отмечались случаи инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА), меньше был распространен сахарный диабет. У больных, принимавших варфарин и имевших CrCl, равный 30–49 мл/мин (n=1476), медиана времени нахождения в терапевтическом диапазоне МНО была равна 57,7% (25-й/75-й процентиля 42,2/69,9). У пациентов группы варфарина с CrCl ≥50 мл/мин (n=5640) медиана времени нахождения в терапевтическом диапазоне МНО составляла 58,0 % (25-й/75-й процентиля 43,1/70,8).

Конечные точки эффективности

Первичный анализ эффективности, проведенный в рамках исследования ROCKET-AF, показал, что инсульт или системная тромбоэмболия отмечались у 429 больных. Из них 188 пациентов получали ривароксабан (1,71% в год), а 241 — варфарин (2,16% в год) (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66–0,96; p<0,001 по показателю «не уступает»). У больных с умеренно выраженной почечной недостаточностью по сравнению с пациентами, CrCl которых был ≥50 мл/мин, случаи инсульта и системной тромбоэмболии отмечались чаще (основной анализ эффективности), причем вне зависимости от того, какой препарат назначался. При рандомизированном сопоставлении в популяции пациентов, принимавших лечение согласно протоколу, зарегистрировано 2,32 случая первичной конечной точки (инсульт или

системная емболия) на 100 пациенто-лет в группе ривароксабана 15 мг/сут, тогда как при приеме варфарина в дозе, скорректированной по МНО, данный показатель составил 2,77 (ОР 0,84; 95% ДИ 0,57-1,23). Эти результаты сопоставимы с таковыми, полученными для больных с CrCl ≥ 50 мл/мин (1,57 vs 2,00 на 100 пациенто-лет). Аналогичные зависимости были обнаружены при анализе популяции пациентов, которым было назначено лечение (популяция intention-to-treat — ИТТ). В частности, на фоне терапии ривароксабаном 15 мг/сут частота первичной конечной точки составила 2,95 на 100 пациенто-лет, а прием варфарина в дозе, скорректированной по МНО, ассоциировался с частотой первичной конечной точки, равной 3,44 на 100 пациенто-лет (ОР 0,86; 95% ДИ 0,63-1,17). Частота отдельных показателей и совокупной вторичной конечной точки эффективности не зависела от CrCl ($p=0,4$).

Конечные точки безопасности

Первичная конечная точка безопасности (большие и небольшие клинически значимые кровотечения) встречалась чаще при наличии почечной недостаточности независимо от назначенного при рандомизации препарата. Прием ривароксабана по сравнению с приемом варфарина не сопровождался большей частотой геморрагических осложнений. Сопоставление 15 мг/сут ривароксабана и варфарина в дозе, скорректированной по МНО, не выявило каких-либо отличий по частоте первичной конечной точки безопасности (ОР 0,98; 95% ДИ 0,84-1,14). Более того, при умеренно выраженной почечной недостаточности прием ривароксабана ассоциировался с меньшей частотой кровотечений из жизненно важных органов (ОР 0,55; 95% ДИ 0,30-1,00) и фатальных кровотечений (ОР 0,39; 95% ДИ 0,15-0,99). Меньшая частота фатальных кровотечений наблюдалась и у пациентов с сохранной функцией почек (ОР 0,55; 95% ДИ 0,32-0,93).

При умеренно выраженной почечной недостаточности ривароксабан по сравнению с варфарином повышал частоту желудочно-кишечных кровотечений (4,1 vs 2,6%, $p=0,02$). Частота кровотечений иных локализаций на фоне приема обоих препаратов отличалась незначимо. У больных с CrCl ≥ 50 мл/мин геморрагический инсульт возникал реже, если назначали не варфарин, а ривароксабан (ОР 0,58; 95% ДИ 0,36-0,94). Сопоставимые результаты были получены и у пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью (ОР 0,58; 95% ДИ 0,23-1,47).

При сохранной и умеренно сниженной функции почек побочные эффекты не отличались. У больных с CrCl, равным 30-49 мл/мин, частота побочных эффектов в группах ривароксабана и варфарина была одинаковой.

Обсуждение

При ФП дисфункция почек встречается достаточно часто, причем по мере старения ее частота значительно возрастает (Е. Soliman et al., 2010). Как было отражено в исследованиях ROCKET-AF, таким пациентам присущ также ряд сопутствующих заболеваний, в частности сердечная недостаточность, артериальная гипертензия в анамнезе и сахарный диабет. Исследование ROCKET-AF отличается от других исследований, посвященных ФП, как по дизайну (было двойным слепым, а не открытым), так и по менее благоприятному профилю риска включенных пациентов. Так, в ROCKET-AF средний балл по шкале CHADS₂ составил 3,5, тогда как в RE-LY — 2,1. Поэтому из-за отличий указанных исследований по дизайну и особенностям сопоставления результатов требует известной

осторожности (S. Connolly et al., 2009). Исследование ROCKET-AF, как и более ранние работы, показало, что при почечной дисфункции вероятность инсульта и тромбоэмболии повышается, причем у этих пациентов (вне зависимости от того, какие антикоагулянты они принимают) возрастает и риск геморрагических осложнений. Для больных с умеренно выраженной почечной недостаточностью результаты сравнения ривароксабана и варфарина оказались сопоставимыми с результатами для всей популяции в целом. Так, ривароксабан, назначаемый в меньшей дозе, сохраняет свой лечебный эффект, не повышая частоты кровотечений, при этом частота фатальных кровотечений на фоне приема ривароксабана меньше.

Назначение ривароксабана в дозе 15 мг/сут при умеренно выраженной почечной недостаточности

Однократное назначение ривароксабана приводит к подавлению синтеза тромбина на протяжении 24 ч, что сопровождается дозозависимым увеличением протромбинового времени (D. Kubitz et al., 2005; S. Harder et al., 2004). В предыдущих работах, посвященных профилактике венозной тромбоэмболии, установлено, что общая экспозиция, оцениваемая по площади под кривой «концентрация—время» не отличалась при одно- и двукратном приеме ривароксабана. Существенными были лишь отличия минимальных концентраций ривароксабана (G. Agnelli et al., 2007; H. Buller et al., 2008). Как показали исследования, в которых изучалась профилактика послеоперационного тромбоза глубоких вен, эффективность обоих режимов сопоставима, однако на фоне однократного введения ривароксабана геморрагические осложнения возникают реже (B. Eriksson et al., 2006; J. Piccini et al., 2008). Именно поэтому в исследовании ROCKET-AF ривароксабан назначали один раз в сутки. Данный препарат метаболизируется главным образом в печени, и лишь одна треть вещества выводится почками (D. Kubitz et al., 2005). Вследствие этого у пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью максимальная сыровороточная концентрация ривароксабана повышается на 25-30% (D. Kubitz et al., 2010). Кроме того, следует принять во внимание, что повышенный риск геморрагических осложнений, который присущ умеренно выраженной почечной недостаточности, сочетается с рядом сопутствующих заболеваний, характерных для пожилых пациентов с ФП, что также требует снижения дозы ривароксабана. На основании этих данных в исследовании ROCKET-AF больным с умеренно выраженной почечной недостаточностью суточную дозу препарата уменьшали на 25%, т. е. до 15 мг (ROCKET AF Study Investigators, 2010). Почечная дисфункция ассоциировалась с повышением частоты больших и клинически значимых небольших кровотечений независимо от назначенной терапии. Однако по сравнению с больными, принимавшими варфарин, у пациентов, получавших ривароксабан, геморрагические осложнения не учащались. Более того, у пациентов с почечной недостаточностью на фоне приема 15 мг/сут ривароксабана кровотечения из жизненно важных органов, как и фатальные кровотечения, регистрировались реже, чем при назначении варфарина.

Клиническая значимость полученных результатов

По данным обсервационных исследований, далеко не все пожилые пациенты с ФП и сопутствующей дисфункцией почек получают антикоагулянты (J. Piccini et al., 2009; I. Ogilvie et al., 2010; H. Robert-Ebadi et al., 2009). Боязнь повышенного

риска кровотечений и склонность таких пациентов к падениям и травматизации удерживают врачей от назначения антикоагулянтов, несмотря на высокий риск инсульта и тромбоэмболии в данной популяции. Например, согласно результатам проходившей в США программы NABOR, примерно половина больных с высоким и умеренным риском инсульта не принимают антикоагулянты (A. Waldo et al., 2005). Ранее было продемонстрировано, что риск геморрагических осложнений по мере увеличения количества баллов по шкале CHADS₂ возрастает: частота больших кровотечений составляет 19,5 и 23,5 на 100 пациенто-лет для 3 и 4 баллов соответственно vs 7,2 на 100 пациенто-лет для всей популяции обследованных (E. Hylek et al., 2007). Программа NABOR также показала, что ведение пациента, получающего антикоагулянтный препарат, вызывает определенные трудности при наличии хронической сердечной недостаточности (E. Hylek et al., 2007; D. Witt et al., 2009). В предыдущих исследованиях, посвященных антикоагулянтной терапии ФП, основным объектом изучения служили пациенты, принадлежащие к популяции относительно низкого риска (медиана баллов по шкале CHADS₂ — примерно 2) (S. Connolly et al., 2009; S. Connolly et al., 2011; J. Le Heuzey et al., 2010). Напротив, в неселективной клинической практике, как и в исследовании ROCKET-AF, риск выше (медиана баллов по шкале CHADS₂ — >3), причем особенно высокий риск имеет место у лиц с почечной недостаточностью. Поэтому очень важными являются результаты, полученные при рандомизированном сравнении ривароксабана и варфарина в популяции, которая включала большую когорту пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью (каждый 5-й пациент в исследовании). Исследование доказало, что при умеренном нарушении функции почек возможна антикоагулянтная терапия, которая не сопровождается повышением частоты геморрагических осложнений.

Сильными сторонами этого исследования является дизайн (двойное слепое), рандомизированное сравнение, проведенное в различных странах с разными системами здравоохранения. Доказательства, полученные в исследовании, могут быть перенесены в клиническую практику. Пациенты с умеренным нарушением функции почек составляли существенную когорту в исследовании ROCKET-AF, однако анализ не был предназначен для демонстрации показателей «не уступает» или «превосходит» при сравнении ривароксабана и варфарина. Несмотря на это, были получены данные о сопоставимости результатов в подгруппах пациентов с почечной дисфункцией и без нарушения функции почек.

Выводы

У больных с ФП и умеренно выраженной почечной недостаточностью частота инсульта и кровотечений выше, чем при ФП и сохранной функции почек. Суточная доза ривароксабана, равная 15 мг и назначаемая пациентам с почечной дисфункцией, обладает столь же выраженной способностью предупреждать мозговой инсульт и тромбоэмболию, как и доза 20 мг/сут у больных с нормальной функцией почек.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

European Heart Journal 2011; 32: 2387-2394.

Перевел с англ. Глеб Данин



НОВИНИ МОЗ

В Україні затверджено Уніфікований клінічний протокол для виявлення та лікування туберкульозу

В Україні вперше розроблено та затверджено Уніфікований клінічний протокол для лікування хворих на туберкульоз — основний медико-технологічний документ, яким мають керуватися медичні фахівці в кожній конкретній клінічній ситуації з метою уникнути неефективних і помилкових рішень та обрати найбільш оптимальне для пацієнта втручання. Протокол розроблено на основі адаптованої клінічної настанови «Туберкульоз», рекомендованої як джерело доказової інформації щодо найкращої медичної практики. Документ базується на підходах до діагностики та лікування туберкульозу (ТБ), рекомендованих Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) і Національним інститутом здоров'я та якості медичної допомоги Великої Британії (NICE).

На переконання розробників протокол має стати суттєвою допомогою не лише для фахівців фтизіатричної галузі, а й для лікарів загальної практики: сімейних лікарів, терапевтів і педіатрів, лікарів медицини невідкладних станів, інших медичних працівників, які беруть участь у наданні медичної допомоги хворим на ТБ, оскільки подає інформацію щодо різних етапів лікування пацієнта на первинному, вторинному (спеціалізованому) і третинному (високоспеціалізованому) рівнях медичної допомоги. Зокрема, протокол визначає дії лікаря щодо випадків захворювання на ТБ зі збереженою чутливістю мікробактерії ТБ до хіміотерапії, хіміорезистентного ТБ, а також мультирезистентного ТБ, коли має місце відсутність відповіді на більшість із запропонованих способів та методів лікування; поєднання ТБ з іншими інфекціями, такими як ВІЛ/СНІД.

Метою протоколу є застосування у процесі лікування ТБ чітко визначених медико-організаційних і лікувально-діагностичних підходів, що відповідають положенням доказової медицини; організація скринінгу з метою запобігати розвитку захворювання та заощадити час і кошти в процесі надання медичної допомоги хворим на ТБ.

Документ створено відповідно до наказу МОЗ України від 03.11.2009 р. «Про затвердження уніфікованої методики з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини (частини друга)» № 795/75.

Прес-служба МОЗ України