

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## Желудочно-кишечные кровотечения с точки зрения кардиолога

Аверков О.В.\*, Мищенко Л.Н.

Городская Клиническая Больница № 15 им. О.М. Филатова, Москва, Россия

Пероральная антикоагулянтная терапия широко используется у различных пациентов для профилактики и лечения тромбэмболических состояний: при фибрилляции предсердий, тромбозе глубоких вен/тромбэмболии лёгочной артерии, остром коронарном синдроме, в послеоперационном периоде у больных, перенесших ортопедические хирургические вмешательства. В настоящее время с целью длительной антикоагуляции возможно применение как антагонистов витамина К (варфарина), так и прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК): дабигатрана, ривароксабана, апиксабана и эдоксабана. Основным осложнением любой антикоагулянтной терапии являются кровотечения (желудочно-кишечные, внутричерепные и др.), что серьёзно ограничивает её применение. В настоящем обзоре на основе результатов как крупных рандомизированных, так и пострегистрационных исследований проведён анализ встречаемости желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) на фоне приёма различных пероральных антикоагулянтов. Кроме этого, обсуждается влияние возраста на риск развития ЖКК, а также рассматриваются аспекты патофизиологии поражения слизистой желудочно-кишечного тракта при приёме ПОАК.

**Ключевые слова:** антикоагулянтная терапия, желудочно-кишечные кровотечения, варфарин, прямые селективные антикоагулянты, нежелательные явления.

**Для цитирования:** Аверков О.В., Мищенко Л.Н. Желудочно-кишечные кровотечения с точки зрения кардиолога. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(5):771-778. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-01.

### Gastrointestinal Bleeding: a Cardiologist's Point of View

Averkov O.V.\*, Mishchenko L.N.

Moscow City Clinical Hospital №15 n.a. O. M. Filatova, Moscow, Russia

Oral anticoagulant therapy is widely used in different patients for the prevention and treatment of thromboembolic events: in atrial fibrillation, deep vein thrombosis/pulmonary embolism, acute coronary syndrome, in the early postoperative period after orthopedic surgery. Nowadays it is possible to use vitamin K antagonists (warfarin) as well as direct oral anticoagulants (DOAC): dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban. The main complication of any anticoagulant therapy is bleeding (gastrointestinal, intracranial, etc.), which seriously limits its usage. In this review the incidence of gastrointestinal bleeding (GIB) associated with oral anticoagulants intake was analyzed according to the results of both large randomized and post-registration trials. Furthermore, the effect of age on the risk of GIB development is discussed, and also aspects of the pathophysiology of gastrointestinal mucosa lesions in patients taking DOAC are considered.

**Key words:** anticoagulant therapy, gastrointestinal bleeding, warfarin, direct selective anticoagulants, adverse events.

**For citation:** Averkov O.V., Mishchenko L.N. Gastrointestinal Bleeding: a Cardiologist's Point of View. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(5):771-778. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-01.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): oleg.averkov@gmail.com

### Введение

В настоящее время антикоагулянтная терапия, в том числе, длительная (как правило, пероральная) является обязательной частью лечения многих заболеваний. В кардиологической практике подобная терапия, прежде всего, используется для снижения риска развития тромбэмболических осложнений (ТЭО) у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), а также для лечения пациентов с тромбозом глубоких вен (ТГВ) и/или тромбэмболией легочной артерии (ТЭЛА). До недавнего времени единственным вариантом пероральной антикоагулянтной терапии

были антагонисты витамина К (АВК) и, в первую очередь, варфарин. Однако в настоящее время альтернативой АВК являются прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), также рекомендованные к использованию у больных с неклапанной ФП и ТГВ/ТЭЛА. К ним относятся ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы Ха фактора ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (последний не зарегистрирован в Российской Федерации). Данные антикоагулянты также используются для профилактики ТЭО у пациентов после ортопедических операций (кроме эдоксабана), являясь альтернативой низкомолекулярным (НМГ) и нефракционированному гепарину, а ривароксабан – и у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) при отсутствии ФП. Показания к применению ПОАК стре-

Received/Поступила: 04.08.2021

Accepted/Принята в печать: 04.10.2021

мительно расширяются, в настоящий момент ведутся или уже завершены исследования по применению данных препаратов у больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), заболеваниями периферических артерий, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), ишемическим инсультом и другими заболеваниями.

Основным осложнением любой антикоагулянтной терапии являются кровотечения, что серьезно ограничивает ее применение. Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) занимают лидирующее место в структуре кровотечений, ассоциированных с приемом всех пероральных антикоагулянтов.

Целью настоящего обзора является сравнительный анализ встречаемости ЖКК на фоне приема различных пероральных антикоагулянтов, как на основании данных крупных рандомизированных, так и пострегистрационных исследований.

### Риск кровотечений на фоне приема варфарина

По мнению ряда авторов назначение варфарина увеличивает риск развития кровотечений по сравнению с основной популяцией в 1,5-3 раза [1]. По данным мета-анализа ряда плацебо-контролируемых исследований, опубликованного в 1999 г., у больных с ФП, принимающих варфарин, частота крупных внечерепных кровотечений составила 0,9% в год против 0,6% у получающих плацебо, внутричерепных кровотечений (ВЧК) – 0,3% и 0,1% соответственно [1]. Что касается ЖКК, согласно более позднему анализу двух крупных баз данных США, опубликованному в 2012 г., на-

значение АВК увеличивало риск развития крупных ЖКК примерно в 3 раза (отношение шансов [ОШ] 3,21, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,32-7,82) [2]. По данным наблюдения нескольких миллионов пациентов в течение 2008-2013 гг. с использованием крупной медицинской базы данных Великобритании, стандартизированная по возрасту частота кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне приема варфарина составляла 5,83 (95% ДИ 4,33-7,33) случаев на 1000 человек в год, в то время как у пациентов, не получающих антикоагулянтную терапию, данный показатель оказался равным 1,34 (95% ДИ 1,21-1,36) случаев на 1000 человек в год. [3].

### Риск ЖКК на фоне приема ПОАК по сравнению с АВК: данные рандомизированных клинических исследований

Назначение ПОАК вместо варфарина не всегда позволяет снизить риск геморрагических осложнений. Так, согласно результатам крупных международных исследований ПОАК для профилактики инсультов и системных эмболий у пациентов с ФП неклапанной этиологии некоторые ПОАК вызывают большее количество серьезных ЖКК по сравнению с варфарином (рис. 1), хотя обладают лучшим или схожим профилем безопасности в отношении других источников кровотечений, в том числе – внутричерепных [4-6]. Это касается дабигатрана в дозе 150 мг (ОШ 1,50; 95% ДИ 1,19-1,89;  $p < 0,001$ ), ривароксабана (ОШ 1,61; 95% ДИ 1,30-1,99;  $p < 0,001$ ) и эдоксабана в дозе 60 мг (ОШ 1,23; 95% ДИ 1,02-1,50;  $p = 0,03$ ). При приме-

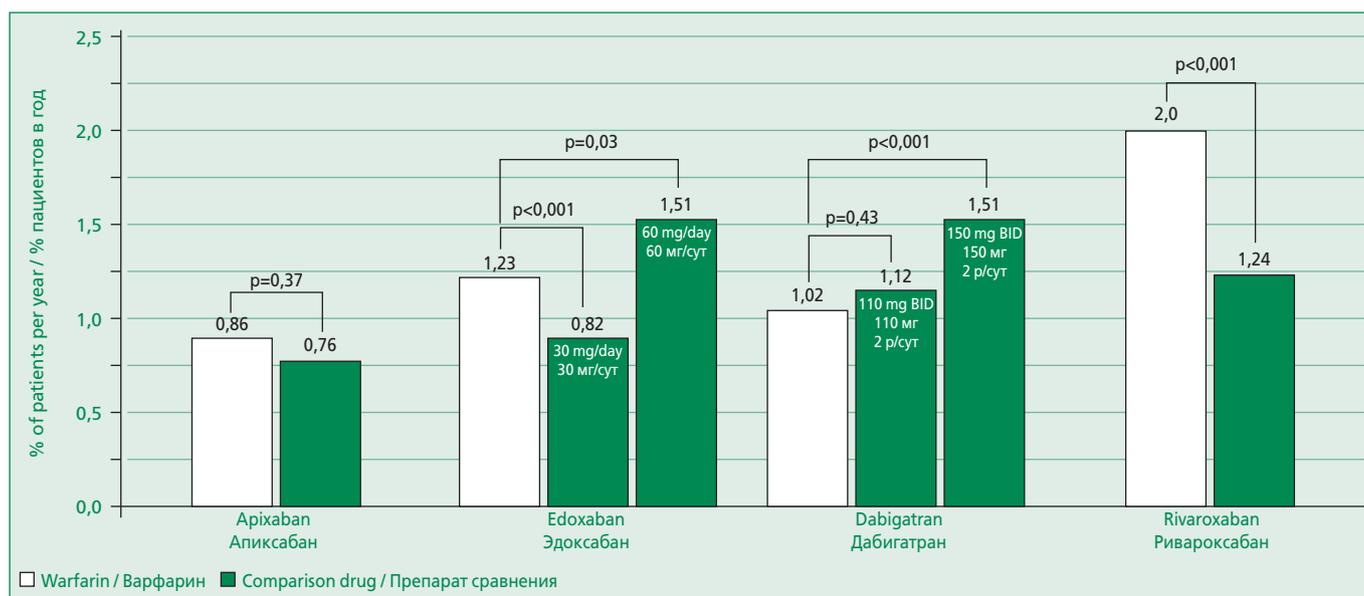


Figure 1. The incidence of serious gastrointestinal bleeding with direct oral anticoagulants versus warfarin in randomized controlled trials [4-7]

Рисунок 1. Частота серьезных ЖКК на фоне ПОАК по сравнению с варфарином по данным РКИ [4-7]

нении низкой дозы дабигатрана 110 мг и аписабана в полной дозе 5 мг 2 р/сут различий в относительном риске развития ЖКК по сравнению с варфарином выявлено не было [4,7].

### **ЖКК – основное осложнение антикоагулянтной терапии**

ЖКК являются самым распространенным осложнением любой антикоагулянтной терапии. Так, согласно результатам уже упомянутого наблюдения большой когорты пациентов стандартизированная по возрасту частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ на фоне приема варфарина составляла 5,83 (95% ДИ 4,33-7,33) случаев на 1000 человек в год, при этом частота ВЧК – только 1,89 (95% ДИ 1,46-2,32) [3]. В крупных международных исследованиях ПОАК для профилактики инсультов и системных эмболий у пациентов с ФП неклапанной этиологии частота ЖКК, выраженная в процентах событий в год, составила для дабигатрана в дозах по 150 и 110 мг 2 р/сут – 1,51 и 1,12, для ривароксабана – 2,00, для аписабана – 0,76, для эдоксабана в дозах 60 и 30 мг в сут – 1,51 и 0,82 соответственно. Для сравнения, риск ВЧК оказался равным соответственно 0,30, 0,23, 0,49, 0,33, 0,39 и 0,26% в год [4-7].

### **Патофизиология поражения слизистой желудочно-кишечного тракта при приеме ПОАК**

Причины повышенного риска ЖКК на фоне приема ряда ПОАК в настоящий момент не ясны. В качестве возможных предпосылок для более частого поражения именно слизистой желудочно-кишечного тракта с последующим развитием кровотечений при приеме ПОАК некоторые авторы рассматривают ряд механизмов, не связанных с системным антикоагулянтным эффектом препаратов, которые закономерно определяют любые геморрагические осложнения. Предположительно, эти механизмы связаны с локальным действием ПОАК. Одна из гипотез заключается в неполной абсорбции препаратов из ЖКТ [8], в то время как абсорбция варфарина составляет более 95%, биодоступность дабигатрана составляет только 6%, ривароксабана – 60-80%, а аписабана – 50%, то есть, некоторое количество всех трех веществ выводится через ЖКТ и обнаруживается в кале. Это может быть объяснением более частого повреждения нижних отделов ЖКТ при приеме дабигатрана по сравнению с другими антикоагулянтами, о чем пойдет речь ниже. Другой гипотезой в случае приема дабигатрана является повреждающее действие вспомогательного вещества, винной кислоты [8]. Различный риск ЖКК на фоне приема аписабана и ривароксабана (более высокий при приеме последнего) по сравнению с варфарином может быть объясним разницей в кратности приема

препаратов и, следовательно, в достижении пика концентрации [9].

### **Риск ЖКК на фоне приема ПОАК по сравнению с АВК: результаты мета-анализов и не прямых сравнений на основе данных рандомизированных исследований**

Мета-анализ исследований RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE, проведенный учеными из различных стран и опубликованный в 2014 г., также продемонстрировал, что в объединенной популяции пациентов, принимающих ПОАК, при статистически значимо меньшем риске инсульта и системных эмболий, ВЧК и общей смертности, а также при сопоставимом с варфарином риске крупных кровотечений риск развития ЖКК оказывается статистически значимо выше (ОШ 1,25; 95% ДИ 1,01-1,55;  $p=0,043$ ) [10].

В 2013 г. были опубликованы результаты крупного мета-анализа РКИ по изучению ПОАК при различных показаниях (ФП, ОКС, ТГВ/ТЭЛА, профилактика ТЭО после ортопедических операций), проведенного в Голландии с участием более 150 тыс пациентов. Анализ показал, что общий риск развития ЖКК при приеме ПОАК оказывается выше, чем при назначении стандартной терапии (НМГ, варфарина или ацетилсалициловой кислоты в зависимости от показаний) (ОШ 1,45; 95% ДИ 1,07-1,97). Однако среди включенных исследований наблюдалась статистическая неоднородность, и последующий анализ подгрупп показал, что данные различия были существенны только у пациентов с ТГВ/ТЭЛА (ОШ 1,59; 95% ДИ 1,03-2,44) и ОКС (ОШ 5,21; 95% ДИ 2,58-10,53) и только для двух ПОАК: дабигатрана (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,29-1,93) и ривароксабана (ОШ 1,48; 95% ДИ 1,21-1,82). Для остальных показаний, а также для аписабана и эдоксабана различия оказались статистически незначимыми [11].

Учитывая невозможность проведения крупных исследований с прямым сравнением ПОАК, в поисках ответа на вопрос, какой из них является наиболее безопасным в отношении кровотечений, проведен ряд не прямых сравнений препаратов (на основании данных РКИ). При всех очевидных недостатках подобных сравнений (в первую очередь, различные популяции больных и отличия в определении конечных точек наблюдения) такой подход дает хотя бы приблизительное представление относительно сопоставимости антикоагулянтов в отношении эффективности и безопасности. Согласно одному из анализов исследований RE-LY, ROCKET AF и ARISTOTLE, проведенному учеными Великобритании и Дании, опубликованному в 2012 г., доля крупных кровотечений оказалась статистически значимо меньше при приеме аписабана по сравнению с дабигатраном в дозе 150 мг 2 р/сут (на 26% – ОШ

0,7; 95% ДИ 0,61-0,91;  $p=0,003$ ) и ривароксабаном (на 34% – ОШ 0,66; 95% ДИ 0,54-0,81;  $p<0,001$ ), а также при приеме дабигатрана в дозе 110 мг по сравнению с ривароксабаном (на 23% – ОШ 0,77; 95% ДИ 0,63-0,94;  $p=0,011$ ). Доля ЖКК, ассоциированных с приемом апиксабана, была статистически значительно меньше таковой на фоне приема максимальной дозы дабигатрана (на 41% – ОШ 0,59; 95% ДИ 0,42-0,83;  $p=0,003$ ) [12]. Учитывая тот факт, что популяция пациентов, включенная в исследование ROCK-ET-AF, имела больший риск инсульта по сравнению с больными в исследованиях RE-LY и ARISTOTLE при проведении анализа подгрупп пациентов, имеющих одинаковое количество баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> (больше трех), статистически значительно реже крупные кровотечения случались при приеме апиксабана по сравнению с дабигатраном и ривароксабаном (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,55-0,87) [13].

Таким образом, на основании информации, полученной в РКИ, и использующих эти данные последующих непрямых сравнениях и мета-анализах, можно предположить, что риск развития ЖКК при приеме, в первую очередь, дабигатрана и ривароксабана, оказывается выше, чем при приеме варфарина и, по всей вероятности, апиксабана.

#### **Данные пострегистрационных исследований. Появление данных, опровергающих предположение о повышенном риске ЖКК на фоне ПОАК** *Результаты проекта по фармаконадзору в США и проспективных обсервационных исследований дабигатрана и ривароксабана*

Принимая во внимание очевидное несовершенство непрямых сравнений, а также ожидаемо большее число геморрагических осложнений на фоне приема антикоагулянтов, прежде всего, варфарина в условиях реальной клинической практики (учитывая неизбежно менее жесткий отбор больных и контроль лечения, а также сопутствующую диету в случае приема варфарина), особенно важными представляются результаты пострегистрационных исследований.

Так, вскоре после одобрения дабигатрана у больных с ФП в США американская организация по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) получила большое количество сообщений о кровотечениях, возникших на фоне приема препарата, что послужило поводом для проведения проекта по фармаконадзору в 2010-2011 гг., в процессе которого регистрировались ВЧК и ЖКК у пациентов, получающих дабигатран и варфарин по поводу ФП. В процессе наблюдения выяснилось, что риски как ЖКК, так и ВЧК при приеме дабигатрана были ниже таковых при приеме варфарина (1,6 против 3,5 событий/100000 дней для ЖКК) [14].

Большое количество кровотечений, зарегистрированных на начальных этапах применения дабигатрана, авторы объясняли различными причинами, например, эффектом Вебера, заключающимся в том, что врачи сообщают о нежелательных явлениях на фоне приема новых препаратов гораздо чаще, чем при приеме давно используемых лекарственных средств с ожидаемыми побочными эффектами.

#### **Данные ретроспективных исследований. Влияние возраста больных на риск ЖКК. Прицельный пересмотр результатов рандомизированных исследований**

В последующие годы по всему миру было проведено большое количество ретроспективных исследований, задачей которых было изучение эффективности и безопасности ПОАК, в т.ч. риска ЖКК на фоне приема препаратов в реальной практике. В большинстве исследований оценивалось применение пероральных антикоагулянтов у больных с ФП, однако в некоторых работах учитывались и другие показания к приему препаратов. Анализ проведенных исследований также позволяет предположить, что возраст пациентов может быть предиктором более высокого риска ЖКК у больных, принимающих ПОАК, и кровотечения на фоне приема данных препаратов случаются чаще по сравнению с варфарином лишь у больных старческого возраста.

Одним из исследований, результаты которого подтверждают гипотезу о более высоком риске ЖКК на фоне приема дабигатрана, является анализ базы данных, проведенный в США в 2010-2012 гг., включающий почти 65 тыс больных с ФП. Как и в исследовании RE-LY, при сопоставимых или лучших показателях эффективности и других конечных точках безопасности риск ЖКК в группе дабигатрана оказался незначительно, но выше, чем в группе варфарина (ОШ 1,11; 95% ДИ 1,02-1,22) [15].

В данных работах не проводился поиск возможной взаимосвязи возраста пациентов с риском ЖКК. Однако в ряде пострегистрационных исследований проводился анализ клинических баз данных, а также пересмотр данных, полученных в РКИ, были выделены отдельные подгруппы больных в зависимости от возраста и проведен анализ интересующих исходов в каждой из подгрупп.

Так, в исследовании, проведенном в США в 2010-2012 гг., представляющем собой анализ крупной базы данных с вовлечением более 130 тыс пациентов с ФП, принимающих варфарин и дабигатран (в дозах 150 мг и 75 мг), был продемонстрирован более высокий риск ЖКК при приеме дабигатрана по сравнению с варфарином (у части больных, принимающих дозировку 150 мг и в объединенной популяции, принимающих обе дозы): ОШ 1,28 (95% ДИ 1,14-1,44;

$p < 0,001$ ) для объединенной популяции и ОШ 1,51 (95% ДИ 1,32-1,73) для дабигатрана в дозе 150 мг. Однако при проведении анализа подгрупп, выделенных с учетом возраста, а также пола оказалось, что повышенный риск ЖКК имел место лишь у мужчин старше 85 лет (ОШ 1,55; 95% ДИ 1,04-2,32) и у женщин старше 75 лет (ОШ 1,50, 95% ДИ 1,20-1,88 при возрасте 75-84 года и ОШ 2,18, 95% ДИ 1,61-2,97 у женщин старше 85 лет). У лиц моложе указанного возраста риск ЖКК на фоне приема дабигатрана и варфарина был схожим [16].

К похожим выводам пришли исследователи в процессе анализа другой большой базы данных в США: в исследование было включено более 90 тыс пациентов с ФП и другими показаниями к приему дабигатрана в дозе 150 мг, ривароксабана и варфарина в 2010-2013 гг. Риск ЖКК при приеме обоих ПОАК оказался такой же, как и при приеме варфарина (как для больных с ФП, так и без нее), однако после 65 лет вероятность развития ЖКК возрастала, и после 76 лет риск развития данного осложнения на фоне приема ПОАК превышал таковой на фоне варфарина: при приеме дабигатрана для пациентов с ФП (ОШ 2,49; 95% ДИ 1,61-3,83), при приеме ривароксабана – для больных с ФП (ОШ 2,91; 95% ДИ 1,65-4,81) и без нее (ОШ 4,58; 95% ДИ 2,40-8,72) [17].

Группа канадских ученых, проанализировав различные базы данных с 1999 по 2013 г., пришла к выводу, что риск ЖКК у пациентов с ФП, принимающих дабигатран, выше, чем у больных на фоне приема варфарина в случае, если их возраст старше 75 лет (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,14-1,50), среди пациентов моложе 75 лет разницы по обсуждаемому признаку выявлено не было [18].

Лишь при проведении ретроспективного анализа базы данных США, включающего более 9 тыс пациентов с ФП, принимающих варфарин или дабигатран в 2010-2011 гг., было продемонстрировано, что риск ЖКК в группе дабигатрана был выше, чем в группе варфарина независимо от возраста (ОШ 1,95, 95% ДИ 1,60-2,38 у больных до 75 лет и ОШ 1,85, 95% ДИ 1,60-2,14 – после 75 лет) [19].

В исследовании ARISTOTLE разделение больных на подгруппы в зависимости от возраста не влияло на конечные точки эффективности и безопасности, однако число крупных кровотечений ожидаемо повышалось с возрастом как в группе апиксабана, так и в группе варфарина [7]. При последующем анализе данных этого исследования, прицельно оценивающего исходы, касающиеся эффективности и безопасности апиксабана в зависимости от возраста, было показано, что риск крупных кровотечений возрастает с возрастом больных (влияние возраста на риск именно ЖКК не рассматривалось). Так, крупные кровотечения случались у

1,34, 2,40 и 4,24% больных в год в группах пациентов <65, 65-75 и >75 лет соответственно (для пациентов старше 75 лет по сравнению с больными моложе 65 лет ОШ 2,18; 95% ДИ 1,69-2,81;  $p < 0,001$ ) [20]. При другом анализе крупных кровотечений в исследовании ARISTOTLE было также отмечено, что возраст пациентов является независимым фактором, повышающим риск развития любых крупных кровотечений на фоне терапии апиксабаном (ОШ 1,36; 95% ДИ 1,23-1,51;  $p < 0,001$ ) [21].

В 2019 г. был опубликован еще один большой ретроспективный анализ базы данных US Medicare, включивший наблюдения 448 944 пациентов с ФП и проведенный при поддержке FDA. Были включены пожилые пациенты (старше 65 лет) получавшие в рамках лекарственного страхования варфарин ( $n=1\ 883\ 318$ ), стандартную дозу дабигатрана 150 мг 2 р/сут ( $n=86\ 198$ ), ривароксабан 20 мг/сут ( $n=106\ 389$ ) или апиксабан 5 мг 2 р/сут ( $n=73\ 039$ ) в период 2011-2015 гг. По сравнению с варфарином каждый из ПОАК характеризовался снижением относительного риска тромбозмболического инсульта, ВЧК и смертности. Частота большого экстракраниального кровотечения была выше при применении ривароксабана, ниже – апиксабана и сопоставимая – дабигатрана. Большое ЖКК, составившее до 82% всех экстракраниальных кровотечений было статистически значимо чаще в когортах дабигатрана (ОШ 1,16, 95% ДИ 1,06-1,27) и ривароксабана (ОШ 1,48, 95% ДИ 1,36-1,60) и ниже при применении апиксабана (ОШ 0,52, 95% ДИ 0,45-0,60). В парах ПОАК было отмечено увеличение риска больших ЖКК у ривароксабана по сравнению с дабигатраном (ОШ 1,27, 95% ДИ 1,16-1,40), у апиксабана же по сравнению и с ривароксабаном и с дабигатраном наблюдалось снижение этого риска (соответственно для пары ривароксабан-апиксабан ОШ 2,83, 95% ДИ 2,47-3,25; для пары дабигатран-апиксабан ОШ 2,23, 95% ДИ 1,93-2,58) [22].

Следует отметить, что в данную работу вошли исходы лечения только пациентов старшей возрастной группы, и не учитывались аспекты эффективности и безопасности у более молодых пациентов.

Прицельного анализа, выделяющего возрастные когорты больных и отдельно оценивающего исходы в этих группах, в исследованиях ROCKET AF и ENGAGE первично не проводилось, однако при последующих анализах ЖКК в данных исследованиях было также продемонстрировано, что возраст пациентов является независимым фактором, повышающим риск развития ЖКК (ОШ 1,11, 95% ДИ 1,06-1,17,  $p < 0,0001$  при приеме ривароксабана и ОШ 1,02,  $p=0,0345$  при приеме эдоксабана) [23,24].

Среди исследований, демонстрирующих одинаковый риск ЖКК на фоне приема различных антикоагу-

лянтов, представляет интерес анализ большой базы данных, проведенный в США в 2010-2012 гг., включающий более 45 тыс пациентов, принимающих варфарин, дабигатран и ривароксабан. В ходе работы не было выявлено значимых различий в отношении риска развития ЖКК при сравнении дабигатрана с варфарином, ривароксабана с варфарином [25]. В исследовании было также оценено влияние возраста на риск ЖКК, но различий в отношении риска крупных ЖКК при приеме всех изучаемых антикоагулянтов как в возрастной группе до, так и после 65 лет, выявлено не было.

При проведенном в США в 2010-2012 гг. анализе базы данных, в которую было включено более 25 тыс пациентов с ФП, принимающих варфарин или дабигатран, выявлено, что риск крупных ЖКК, так же, как и любых крупных кровотечений, был сходным у больных, принимающих дабигатран и варфарин [26].

Исследователи из Канады и США, проанализировав одну из баз данных США, включавшей более 18 тыс пациентов, принимающих ривароксабан и варфарин, в 2011-2012 гг. также пришли к выводу об отсутствии статистически значимых различий в отношении риска ЖКК на фоне приема обоих препаратов [27].

#### **Данные прямых сравнений ПОАК и исследований апиксабана**

Исследования с прямым сравнением ПОАК между собой практически отсутствуют. В небольшом ретроспективном анализе медицинской документации из двух госпиталей США, при котором непосредственно сравнивалась безопасность дабигатрана и ривароксабана, суммарно включающем 374 пациентов, различий в риске развития ЖКК на фоне приема двух ПОАК выявлено не было: доли больных, перенесших ЖКК, составили 5,3% и 4,8% соответственно [28].

В связи с более поздним появлением апиксабана и эдоксабана пострегистрационных исследований по изучению их эффективности и безопасности значительно меньше. Суммарные результаты по риску крупных ЖКК на основании данных обсервационных исследований представлены в табл. 1. Обсуждение результатов наиболее крупных из них с изучением безопасности в т.ч. апиксабана приведено ниже.

В 2017 г. были опубликованы результаты большой работы, проведенной в США, также представляющей из себя ретроспективный анализ крупной базы данных, включающей более 180 тыс пациентов с ФП, получающих с 2013 по 2014 гг. один из трех ПОАК: дабигатран, ривароксабан или апиксабан и варфарин, выступающий препаратом сравнения. При анализе ЖКК оказалось, что риск их развития на фоне дабигатрана и варфарина не отличается, выше на фоне приема ривароксабана (ОШ 1,35; 95% ДИ 1,23-1,48;

**Table 1. Risk of major gastrointestinal bleeding with oral anticoagulants: results of observational studies**

**Таблица 1. Риск больших ЖКК на фоне приема оральных антикоагулянтов: результаты обсервационных исследований**

<b>Источник</b>	<b>ОШ (95% ДИ)</b>
<b>Дабигатран 150/110 мг против АВК</b>	
Abraham N.S., 2015 [17]	0,79 (0,61-1,03)
Graham D.J., 2015 [16]	1,28 (1,14-1,44)
Lauffenburger J.C., 2015 [15]	1,11 (1,01-1,22)
Seeger J.D., 2015 [29]	0,97 (0,79-1,19)
Villines T.C., 2015 [26]	1,13 (0,94-1,37)
Yao X., 2016 [30]	1,03 (0,84-1,26)
Adeboyeje G., 2017 [31]	1,17 (1,04-1,32)
Amin A., 2017 [32]	1,02 (0,85-1,23)
Bengtson L.G.C., 2017 [33]	1,04 (0,88-1,22)
Forslund T., 2017 [34]	1,43 (1,07-1,90)
Go A.S., 2017 [35]	1,04 (0,83-1,30)
Hohnloser S.H., 2017 [36]	1,06 (0,77-1,46)
Hohnloser S.H., 2018 [37]	0,93 (0,73-1,19)
Graham D.J. 2019 [22]	1,16 (1,06-1,27)
<b>Апиксабан против АВК</b>	
Yao X., 2016 [30]	0,51 (0,37-0,70)
Adeboyeje G., 2017 [31]	0,82 (0,63-1,06)
Amin A., 2017 [32]	0,63 (0,52-0,76)
Forslund T., 2017 [34]	1,13 (0,79-1,63)
Hohloser S.H., 2017 [36]	0,54 (0,38-0,77)
Hohloser S.H., 2018 [37]	0,71 (0,59-0,85)
Li X., 2018 [38]	0,62 (0,54-0,72)
Graham D.J. 2019 [22]	0,52 (0,45-0,60)
<b>Ривароксабан против АВК</b>	
Abraham N.S., 2015 [17]	0,93 (0,69-1,25)
Yao X., 2016 [29]	1,21 (1,02-1,43)
Adeboyeje G., 2017 [31]	1,00 (0,87-1,16)
Amin A., 2017 [32]	1,35 (1,23-1,48)
Bengtson L.G.C., 2017 [33]	1,10 (0,62-1,96)
Forslund T., 2017 [34]	1,28 (0,91-1,80)
Hohloser S.H., 2017 [36]	1,46 (1,25-1,70)
Norby F.L., 2017 [39]	1,07 (0,95-1,20)
Chrischilles E.A., 2018 [40]	1,47 (1,29-1,67)
Hohloser S.H., 2018 [37]	1,35 (1,20-1,51)
Graham D.J. 2019 [22]	1,48 (1,36-1,60)
<b>Апиксабан против дабигатрана</b>	
Abraham N.S., 2017 [41]	0,39 (0,27-0,58)
Adeboyeje G., 2017 [31]	0,70 (0,53-0,92)
<b>Ривароксабан против дабигатрана</b>	
Abraham N.S., 2017 [41]	1,20 (1,00-1,45)
Adeboyeje G., 2017 [31]	0,85 (0,72-1,01)
Norby F.L., 2017 [39]	1,28 (1,06-1,54)
Graham D.J. 2019 [22]	1,27 (1,16-1,40)

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, АВК – антагонисты витамина К  
Представленные данные, приведенные авторами анализа, не дают возможности сделать заключение по сравнению препаратов.

$p < 0,001$ ) и ниже у пациентов, принимающих апиксабан, по сравнению с больными, принимающими варфарин (ОШ 0,63; 95% ДИ 0,52-0,76;  $p < 0,001$ ) [32].

Другое заслуживающее внимание исследование по изучению риска развития ЖКК на фоне антикоагулянтной терапии опубликовано британскими учеными в 2016 г. Проведен анализ большого количества баз данных по всему миру, включено более 50 тыс пациентов, получающих антикоагулянтную терапию по различным показаниям. Целью работы было изучение безопасности всех четырех ПОАК, а также варфарина и НМГ. Отдельно был оценен риск всех ЖКК и крупных ЖКК. Важной особенностью исследования является проведенный сравнительный анализ различных ПОАК между собой, а не только сравнение со стандартной терапией (варфарином или НМГ). В результате анализа различий по числу крупных ЖКК между изучаемыми антикоагулянтами выявлено не было, а риск развития всех ЖКК при использовании ингибиторов X фактора (в объединенной популяции больных) оказался существенно ниже, чем при использовании варфарина (ОШ 0,25; 95% ДИ 0,07-0,76) и дабигатрана (ОШ 0,24; 95% ДИ 0,07-0,77) [42].

В 2017 г. были опубликованы результаты ретроспективного исследования безопасности различных антикоагулянтов (варфарина, дабигатрана, ривароксабана и апиксабана), в которое было включено более 44 тыс пациентов с неклапанной ФП в период с 2009 по 2016 г.г., на основе крупной медицинской базы данных США. Как и в описанной выше работе британских ученых, в данном исследовании ПОАК сравнивались не только с варфарином, но и между собой. При сравнении ПОАК с варфарином было выявлено несколько большее число ЖКК на фоне приема дабигатрана (ОШ 1,17; 95% ДИ 1,04-1,32), различий по уровню ЖКК между другими ПОАК и варфарином обнаружено не было. При прямом сравнении ПОАК между собой было выявлено большее число ЖКК, ассоциированных с дабигатраном, по сравнению с апиксабаном (ОШ 1,43; 95% ДИ 1,09-1,88) [31].

Другим ретроспективным исследованием с прямым сравнением ПОАК между собой является анализ большой базы данных США, включающий более 55 тысяч

больных с ФП, принимающих дабигатран, ривароксабан и апиксабан с 2010 по 2015 гг., однако в данной работе ЖКК, отнесенные к крупным кровотечениям, не рассматривались в качестве отдельной конечной точки. Риск крупных кровотечений оказался значимо выше при приеме ривароксабана по сравнению с дабигатраном (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,10-1,53;  $p < 0,01$ ) и ниже при приеме апиксабана по сравнению как с дабигатраном (ОШ 0,50; 95% ДИ 0,36-0,70;  $p < 0,001$ ), так и ривароксабаном (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,28-0,54;  $p < 0,001$ ) [43].

## **Заключение**

В крупных РКИ продемонстрирован более высокий риск развития ЖКК для ряда ПОАК (дабигатрана в дозе 150 мг, ривароксабана, эдоксабана в дозе 60 мг). Однако анализ большинства постмаркетинговых исследований, включающих большое количество пациентов по всему миру, позволяет сделать вывод об относительно сопоставимой безопасности ПОАК и АВК в отношении встречаемости ЖКК в клинической практике, хотя результаты ряда подобных работ и свидетельствуют о более частом развитии ЖКК на фоне приема ривароксабана и дабигатрана, по крайней мере, у пациентов старческого возраста. В обсуждаемой ситуации апиксабан представляется самым безопасным из ПОАК. Информация об использовании эдоксабана в клинической практике на настоящий момент слишком скудна и не позволяет делать каких-либо предположений о его геморрагической безопасности. Таким образом, для всесторонней оценки встречаемости ЖКК на фоне приема антикоагулянтов необходимо проведение более масштабных наблюдений с включением большего количества пациентов, принимающих различные пероральные антикоагулянты.

**Отношения и Деятельность:** публикация статьи поддержана компанией Пфайзер, что не повлияло на результаты исследования и собственное мнение авторов.

**Relationships and Activities:** the publication was supported by Pfizer, which did not affect the authors' own opinions.

## References / Литература

1. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1999;131(7):492-501. DOI:10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00003.
2. Coleman CI, Sobieraj DM, Winkler S, et al. Effect of pharmacological therapies for stroke prevention on major gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation. *Int J Clin Pract.* 2012;66(1):53-63. DOI:10.1111/j.1742-1241.2011.02809.x.
3. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of upper gastrointestinal bleed and intracranial bleed with anticoagulants: cohort study to derive and validate the Qbleed scores. *BMJ.* 2014;349:g4606. DOI:10.1136/bmj.g4606.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
6. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-104. DOI:10.1056/NEJMoa1310907.
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
8. Baglin T. Clinical use of new oral anticoagulant drugs: dabigatran and rivaroxaban. *Br J Haematol.* 2013;163(2):160-7. DOI:10.1111/bjh.12502.
9. Desai J, Kolb JM, Weitz JJ, Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants--defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost.* 2013;110(2):205-12. DOI:10.1160/TH13-02-0150.
10. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-62. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
11. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETL. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013;145(1):105-112.e15. DOI:10.1053/j.gastro.2013.02.041.
12. Lip GY, Larsen TB, Skjøth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(8):738-46. DOI:10.1016/j.jacc.2012.03.019.
13. Schneeweiss S, Gagne JJ, Patrick AR, et al. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(4):480-6. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.112.965988.
14. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1272-4. DOI:10.1056/NEJMp1302834.
15. Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, et al. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world US patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(4):e001798. DOI:10.1161/JAHA.115.001798.
16. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2015;131(2):157-64. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061.
17. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ.* 2015;350:h1857-66. DOI:10.1136/bmj.h1857.
18. Avgil-Tsadok M, Jackevicius CA, Eshebag V, et al. Dabigatran use in elderly patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2015;115(1):152-60. DOI:10.1160/TH15-03-0247.
19. Hernandez I, Baik SH, Piñera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med.* 2015;175(1):18-24. DOI:10.1001/jamainternmed.2014.5398.
20. Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2014;35(28):1864-72. DOI:10.1093/eurheartj/ehu046.
21. Hylek EM, Held C, Alexander JH, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(20):2141-7. DOI:10.1016/j.jacc.2014.02.549.
22. Graham DJ, Baro E, Zhang R, et al. Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2019;132(5):596-604.e11. DOI:10.1016/j.amjmed.2018.12.023.
23. Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin: ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(21):2271-81. DOI:10.1016/j.jacc.2015.09.024.
24. Aisenberg J, Praprti Chatterjee-Murphy P, Flack KF, et al. Gastrointestinal Bleeding With Edoxaban Versus Warfarin: Results From the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2018;11(5):e003998. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003998.
25. Chang HY, Zhou M, Tang W, et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2015;350:h1585-91. DOI:10.1136/bmj.h1585.
26. Villines TC, Schnee J, Fraeman K, et al. A comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in a large healthcare system. *Thromb Haemost.* 2015;114(6):1290-8. DOI:10.1160/TH15-06-0453.
27. Laliberte F, Cloutier M, Nelson WW, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(7):1317-25. DOI:10.1185/03007995.2014.907140.
28. Sherid M, Sifuentes H, Sulaiman S, et al. Risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran: a head-to-head comparative study with rivaroxaban. *Digestion.* 2014;90(2):137-46. DOI:10.1159/000365967.
29. Seeger JD, Bykov K, Bartels DB, et al. Safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in routine care of patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2015;114(6):1277-89. DOI:10.1160/TH15-06-0497.
30. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(6):e003725. DOI:10.1161/JAHA.116.003725.
31. Adeboyege G, Sylwestrzak G, Barron JJ, et al. Major bleeding risk during anticoagulation with warfarin, dabigatran, apixaban, or rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017;23(9):968-78. DOI:10.18553/jmcp.2017.23.9.968.
32. Amin A, Keshishian A, Trocio J, et al. Risk of stroke/systemic embolism, major bleeding and associated costs in non-valvular atrial fibrillation patients who initiated apixaban, dabigatran or rivaroxaban compared with warfarin in the United States Medicare population. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(9):1595-604. DOI:10.1080/03007995.2017.1345729.
33. Bengtson LGS, Lutsey PL, Chen LY, et al. Comparative effectiveness of dabigatran and rivaroxaban versus warfarin for the treatment of non-valvular atrial fibrillation. *J Cardiol.* 2017;69(6):868-76. DOI:10.1016/j.jicc.2016.08.010.
34. Forslund T, Wettermark B, Andersen M, et al. Stroke and bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulant or warfarin treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Europace.* 2018;20(3):420-8. DOI:10.1093/europace/euw416.
35. Go AS, Singer DE, Toh S, et al. Outcomes of Dabigatran and Warfarin for Atrial Fibrillation in Contemporary Practice: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2017;167(12):845-54. DOI:10.7326/m16-1157.
36. Hohnloser SH, Basic E, Nabauer M. Comparative risk of major bleeding with new oral anticoagulants (NOACs) and phenprocoumon in patients with atrial fibrillation: a post-marketing surveillance study. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(8):618-28. DOI:10.1007/s00392-017-1098-x.
37. Hohnloser SH, Basic E, Hohmann C, et al. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Comparison to Phenprocoumon: Data from 61,000 Patients with Atrial Fibrillation. *Thromb Haemost.* 2018;118(3):526-38. DOI:10.1160/TH17-10-0733.
38. Li X, Keshishian A, Hamilton M, et al. Apixaban 5 and 2.5 mg twice-daily versus warfarin for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation patients: Comparative effectiveness and safety evaluated using a propensity-score-matched approach. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191722. DOI:10.1371/journal.pone.0191722.
39. Norby FL, Bengtson LGS, Lutsey PL, et al. Comparative effectiveness of rivaroxaban versus warfarin or dabigatran for the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):238. DOI:10.1186/s12872-017-0672-5.
40. Chrischilles EA, Gagne JJ, Fireman B, et al. Prospective surveillance pilot of rivaroxaban safety within the US Food and Drug Administration Sentinel System. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(3):263-71. DOI:10.1002/pds.4375.
41. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, et al. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology.* 2017;152(5):1014-1022.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2016.12.018.
42. Burr N, Lummis K, Sood R, et al. Risk of gastrointestinal bleeding with direct oral anticoagulants: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(2):85-93. DOI:10.1016/S2468-1253(16)30162-5.
43. Noseworthy PA, Yao X, Abraham NS, et al. Direct comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in nonvalvular atrial fibrillation. *Chest.* 2016;150(6):1302-12. DOI:10.1016/j.chest.2016.07.013.

*About the Authors / Сведения об авторах:*

**Аверков Олег Валерьевич** [Oleg V. Averkov]

eLibrary SPIN 9284-7173, ORCID 0000-0002-3010-755X

**Мищенко Лидия Никитична** [Lydia N. Mishchenko]

ORCID 0000-0002-4189-1116