



¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ

² Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы

³ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

⁶ Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ

Частота встречаемости и структура клинически значимых небольших кровотечений на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов у пациентов 80 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий

М.С. Черняева, к.м.н.^{1,2}, М.А. Рожкова³, А.П. Кондрахин, к.м.н.^{1,4}, А.А. Погодина⁴, И.Н. Махмудов³, Д.А. Алисултанов³, Л.А. Егорова, д.м.н.¹, О.М. Масленникова, д.м.н.¹, Н.В. Ломакин, д.м.н.^{5,6}, Д.А. Сычев, д.м.н., проф.⁵

Адрес для переписки: Марина Сергеевна Черняева, doctor@cherniaeva.ru

Для цитирования: Черняева М.С., Рожкова М.А., Кондрахин А.П. и др. Частота встречаемости и структура клинически значимых небольших кровотечений на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов у пациентов 80 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (26): 28–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-26-28-38

Цель – изучить частоту встречаемости и структуру клинически значимых небольших кровотечений (КЗНК) на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) у пациентов 80 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) в реальной клинической практике.

Материал и методы. В исследовании участвовали 367 пациентов в возрасте 80 лет и старше (медиана возраста – 84 [82; 88] года, 69,5% женщин, 30,5% мужчин) с неклапанной ФП на фоне приема ПОАК. Для оценки частоты встречаемости и структуры КЗНК проспективно проведен анализ медицинской документации (амбулаторные и стационарные карты). Использовались критерии кровотечений Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH). Период наблюдения за пациентами составил 12 месяцев.

Результаты. Наиболее часто назначаемым ПОАК для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП старше 80 лет был ривароксабан – 64,9%. Апиксабан принимали 25,9%, а дабигатрана этексилат – 9,3% пациентов. Частота встречаемости КЗНК на фоне приема всех ПОАК составила 53,1% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 47,9–58,4).

При этом статистически значимых различий в отношении развития кровотечений между ПОАК не выявлено ($p = 0,173$). Плотность событий составила 42,8 случая (95% ДИ 38–48,1) на 100 пациенто-лет, также без статистической значимости различий между ПОАК.

По структуре кровотечений на фоне приема всех ПОАК чаще отмечались гематурия (34,7%) и кровотечения из желудочно-кишечного тракта (14,4%). Вместе с тем отмечалась тенденция к более высокой частоте развития гематурии среди пациентов, принимавших дабигатрана этексилат, – 52,9% ($p = 0,057$). Кроме того, нередко регистрировались гематомы без ушиба (6,6%), носовые кровотечения (4,9%), кровоизлияния в глаз (3,8%).

Вывод. У пациентов старше 80 лет с неклапанной ФП, получавших ПОАК, более чем в половине случаев выявлены развившиеся КЗНК. Небольшие кровотечения, хотя и не представляют угрозы для жизни, оказывают существенное влияние на качество жизни пациентов и могут приводить к нарушению схемы терапии или полной отмене ПОАК. Учитывая крайне высокую частоту встречаемости кровотечений подобного типа у гериатрических пациентов, врачи должны проявлять особую бдительность в отношении профилактики КЗНК.

Ключевые слова: прямые оральные антикоагулянты, фибрилляция предсердий, клинически значимые небольшие кровотечения, пожилой пациент, нежелательные лекарственные реакции



Введение

В современном мире с каждым годом все большую актуальность приобретает проблема стремительно-го старения населения. При этом за последние десятилетия продолжительность жизни значительно увеличилась. На данный момент в развитых странах возрастает доля лиц старше 80 лет [1]. Для пожилых людей характерно наличие возраст-ассоциированных заболеваний, в частности фибрилляции предсердий (ФП). Распространенность ФП среди взрослого населения составляет 2–4%, причем частота встречаемости увеличивается с возрастом – от менее 0,5% в возрасте 40–50 лет до 5–15% в возрасте 80 лет [2]. На фоне ФП повышается риск развития тромбозов и эмболических осложнений, для профилактики которых в настоящее время широко используются прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) [2, 3]. ПОАК рекомендованы к использованию у пациентов старше 80 лет, поскольку показали безопасность по сравнению с варфарином в отношении развития крупных кровотечений [4]. Тем не менее в ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) выборка лиц старше 80 лет недостаточна по численности и нерепрезентативна, а данные, послужившие основой рекомендаций для этой возрастной группы, получены при анализе подгрупп, что несколько снижает их ценность [4]. Кроме того, в исследованиях в основном предоставляется информация о больших и фатальных кровотечениях, но клинически значимые небольшие кровотечения (КЗНК) также оказывают существенное влияние на пациента. Развитие КЗНК снижает качество жизни, нарушает приверженность терапии, приводит к необоснованно длительной отмене ПОАК как самим пациентом, так и врачом, что сопряжено с крайне высоким риском эмболических осложнений [5].

В исследованиях показано, что КЗНК могут быть связаны с риском смерти и/или серьезных сердечно-сосудистых осложнений, которые нельзя назвать незначительными [6–8]. Подобные кровотечения требуют медицинского вмешательства, назначения фармакологического лечения, а иногда и переливания крови [6]. Данные о распространенности КЗНК ограничены. Согласно результатам последних исследований, их распространенность варьирует от 6,69 до 17,4% [8–11] и имеет прямую связь с возрастом пациентов: чем старше популяция, тем чаще эпизоды возникновения КЗНК [12, 13]. Нередко в исследованиях информация о частоте развития КЗНК представлена в совокупности с частотой других типов кровотечений, редко учитываются данные о структуре КЗНК [14–16].

На основании изложенного представляет интерес изучение частоты встречаемости и структуры КЗНК на фоне приема ПОАК у пациентов с ФП в наиболее уязвимой к лекарственной терапии старшей возрастной группе.

Цель – изучить частоту встречаемости и структуру КЗНК на фоне приема ПОАК у пациентов 80 лет и старше с неклапанной ФП в реальной клинической практике.

Материал и методы

В наблюдательном продольном проспективном исследовании реальной клинической практики участвовали пациенты 80 лет и старше с неклапанной ФП. Набор пациентов в исследование осуществлялся с января 2019 г. по декабрь 2022 г. Исследование было одобрено этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией с соблюдением правил надлежащей клинической практики. Устное и письменное информированное согласие получено от всех участников исследования.

Пациенты находились на лечении в многопрофильном стационаре г. Москвы и последовательно включались в исследование, если соответствовали критериям включения:

- пациенты обоего пола с неклапанной ФП;
- возраст на момент включения в исследование – 80 лет и старше;
- регулярный прием ПОАК в течение не менее года от момента включения в исследование;
- подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Основные критерии невключения:

- возраст младше 80 лет;
- клинически значимые заболевания сердца (в том числе кардиогенный шок, недавно перенесенный (менее месяца назад) инфаркт миокарда с осложнениями, атриовентрикулярная блокада 3-й степени без искусственного водителя ритма, гипертрофическая кардиомиопатия, выраженный аортальный и митральный стеноз);
- выраженные заболевания печени (включая цирроз печени с асцитом);
- заместительная почечная терапия (программный гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки в анамнезе);
- клинически значимое иммунологическое заболевание;
- неврологические заболевания (в частности, острое нарушение мозгового кровообращения и транзиторная ишемическая атака в анамнезе менее трех месяцев назад);
- хирургическая операция (за исключением стоматологических или косметических операций), травмы, переломы в течение предыдущих трех месяцев;
- клинически значимые изменения лабораторных показателей, свидетельствовавшие о недиагностированном заболевании и требовавшие дополнительного обследования;
- нарушение пациентом процедур плана обследования и лечения;
- отказ пациента от участия в исследовании и отзыв информированного согласия.

Оценивались основные популяционные параметры (половой и возрастной состав групп, индекс



массы тела), риск развития ишемического инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, риск развития кровотечения по шкале HAS-BLED, сопутствующая патология, индекс коморбидности Чарлсона (Charlson), результаты лабораторных исследований (креатинин венозной плазмы и расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКD-EPI и Кокрофту – Голту), количество принимаемых лекарственных средств.

Для оценки частоты встречаемости и структуры КЗНК на фоне приема ПОАК проспективно проводился анализ медицинской документации (амбулаторные и стационарные карты). В исследовании использовались критерии кровотечений Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) [5, 17]. Период наблюдения за пациентами составил 12 месяцев.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательная статистика представлена в виде абсолютной и относительной частот для качественных переменных, среднего (\pm стандартное отклонение) и медианы (1-й и 3-й квартили) – для количественных переменных с симметричным распределением и медианы (1-й и 3-й квартили) – для количественных переменных с асимметричным распределением. Соответствие выборочного распределения количественных переменных нормальному распределению проверяли с помощью теста Шапиро – Уилка. Кроме того, оценивали коэффициент асимметрии (за критическое значение принимали абсолютное значение коэффициента > 1,96). Для сравнения групп в отношении категориальных показателей применяли критерий χ^2 Пирсона и точный тест Фишера (при минимальном ожидаемом количестве наблюдений в ячейках таблицы сопряженности < 5). Для сравнения двух групп в отношении количественных и порядковых показателей использовали тест Манна – Уитни, для сравнения трех и более групп в отношении количественных показателей – тест Краскела – Уоллиса и тест Данна в качестве метода для post-hoc-сравнений. Проведение множественных сравнений сопровождалось использованием поправки Холма. 95%-ный доверительный интервал (ДИ) для биномиальных пропорций оценивали модифи-

цированным методом Уилсона. В качестве меры силы различий между группами в отношении бинарных исходов использовали относительный риск (ОР) с соответствующим 95% ДИ, в качестве меры силы различий между группами в отношении плотности событий – отношение плотности событий (incidence rate ratio, IRR) с соответствующим 95% ДИ.

Результаты

В исследовании участвовали 367 пациентов 80 лет и старше (медиана (Ме) возраста – 84 [82; 88] года, 69,5% женщин, 30,5% мужчин) с неклапанной ФП, находившихся на лечении в многопрофильном стационаре г. Москвы. Для профилактики тромбозов и осложнений все пациенты принимали ПОАК: ривароксабан, апиксабан и дабигатрана этексилат. Частота назначения ПОАК и их доз в исследуемой когорте пациентов представлена в табл. 1.

В зависимости от принимаемого ПОАК пациенты были разделены на группы ривароксабана, апиксабана и дабигатрана этексилата. Выявлена тенденция к меньшему возрасту среди пациентов, принимавших дабигатрана этексилат, и к большему возрасту среди пациентов, получавших апиксабан ($p = 0,052$). Пациенты, принимавшие дабигатрана этексилат, характеризовались статистически значимо более высокими значениями по шкале CHA₂DS₂-VASc по сравнению с пациентами, получавшими апиксабан ($p = 0,031$), и несколько более высокими значениями по сравнению с пациентами группы ривароксабана ($p = 0,069$). Пациенты, получавшие апиксабан, характеризовались более высокой концентрацией креатинина и более низкой СКФ по СКD-EPI по сравнению с пациентами, принимавшими ривароксабан ($p = 0,033$ и $p = 0,057$ соответственно) и дабигатрана этексилат ($p = 0,033$ и $p = 0,031$ соответственно). Кроме того, отмечалась тенденция к более высокой частоте тромбоцитопении среди пациентов, принимавших апиксабан ($p = 0,055$), и более высокой частоте злокачественных новообразований среди пациентов, получавших дабигатрана этексилат ($p = 0,066$). Исходная характеристика участников исследования представлена в табл. 2.

Частота развития кровотечений в исследуемой когорте составила 53,1% (95% ДИ 47,9–58,4), в группах ривароксабана – 49,6% (95% ДИ 43–56,1), апиксабана – 58,9% (95% ДИ 48,5–69,4), дабигатрана этексилата – 61,8% (95% ДИ 44–79,6). Статистически значимых отличий в отношении частоты осложнений в зависимости от применяемого препарата не выявлено ($p = 0,173$). ОР развития кровотечений на фоне применения дабигатрана этексилата составил 1,25 (95% ДИ 0,92–1,68) по отношению к ривароксабану ($p = 0,153$) и 1,05 (95% ДИ 0,76–1,44) по отношению к апиксабану ($p = 0,776$). ОР развития кровотечений при использовании апиксабана по отношению к ривароксабану составил 1,19 (95% ДИ 0,96–1,47; $p = 0,111$).

Плотность событий в исследуемой когорте составила 42,8 случая (95% ДИ 38–48,1) на 100 пациенто-лет,

Таблица 1. Частота назначения ПОАК и их доз в исследуемой когорте пациентов

Препарат	Частота назначения	
Ривароксабан:	238/367 (64,9%)	
■ 20 мг/сут	68/367 (18,5%)	68/238 (28,6%)
■ 15 мг/сут	170/367 (46,3%)	170/238 (71,4%)
Апиксабан	95/367 (25,9%)	
■ 10 мг/сут	51/367 (13,9%)	51/95 (53,7%)
■ 5 мг/сут	44/367 (12%)	44/95 (46,3%)
Дабигатрана этексилат 220 мг/сут	34/367 (9,3%)	



Таблица 2. Характеристика пациентов в зависимости от принимаемого препарата

Характеристика	Все пациенты (n = 367)	Ривароксабан (n = 238)	Апиксабан (n = 95)	Дабигатрана этексилат (n = 34)	p
Пол:					0,79
■ женский	112/367 (30,5%)	72/238 (30,3%)	31/95 (32,6%)	9/34 (26,5%)	
■ мужской	255/367 (69,5%)	166/238 (69,7%)	64/95 (67,4%)	25/34 (73,5%)	
Возраст, лет	85,1 (±4) 84 (82-88)	84,9 (±4) 84 (82-87)	85,8 (±4) 85 (82-89)	84 (±3,8) 83,5 (81,3-85,8)	0,052
ИМТ, кг/м ²	28,9 (±5,3) 28,4 (24,9-32)	29 (±5,4) 28,5 (24,7-32,1)	28,4 (±5,1) 28 (25-31,2)	29,3 (±5,5) 27,9 (25,1-32,3)	0,766
CHA ₂ DS ₂ -VASc, балл	5 (4-6)	5 (4-6)	5 (4-6)	6 (5-7)	0,037
HAS-BLED, балл:					0,693
■ 1	69/365 (18,9%)	43/237 (18,1%)	20/94 (21,3%)	6/34 (17,6%)	
■ 2	167/365 (45,8%)	110/237 (46,4%)	43/94 (45,7%)	14/34 (41,2%)	
■ 3	93/365 (25,5%)	59/237 (24,9%)	23/94 (24,5%)	11/34 (32,4%)	
■ 4	36/365 (9,9%)	25/237 (10,5%)	8/94 (8,5%)	3/34 (8,8%)	
HAS-BLED ≥ 3 баллов	129/365 (35,3%)	84/237 (35,4%)	31/94 (33%)	14/34 (41,2%)	0,692
Количество ЛС	7 (6-9)	7 (6-8)	7 (6-9)	8 (7-9)	0,087
Количество ЛС ≥ 5	331/356 (93%)	211/229 (92,1%)	88/93 (94,6%)	32/34 (94,1%)	0,854
Креатинин, мкмоль/л	97,9 (84-116)	95 (83,2-113,8)	103 (88,3-120)	95,8 (77-104,5)	0,014
СКД-EPI	50 (41,3-59)	50,4 (42,5-59)	46,2 (37,5-56)	57,5 (44,1-64,5)	0,018
ХБП	279/359 (77,7%)	181/234 (77,4%)	77/93 (82,8%)	21/32 (65,6%)	0,128
Тромбоциты (×10 ⁹ /л)	205 (164-247)	204 (165,5-249)	203 (155-231)	209 (187,5-269,5)	0,202
Тромбоциты < 150 × 10 ⁹ /л	55/360 (15,3%)	32/235 (13,6%)	21/93 (22,6%)	2/32 (6,3%)	0,055
Злокачественные новообразования	26/365 (7,1%)	15/237 (6,3%)	5/94 (5,3%)	6/34 (17,6%)	0,066
Тип ФП:					
■ постоянная	199/359 (55,4%)	121/232 (52,2%)	60/94 (63,8%)	18/33 (54,5%)	
■ пароксизмальная или персистирующая	160/359 (44,6%)	111/232 (47,8%)	34/94 (36,2%)	15/33 (45,5%)	
АГ	358/364 (98,4%)	231/236 (97,9%)	94/94 (100%)	33/34 (97,1%)	0,245
ИБС	257/365 (70,4%)	166/237 (70%)	66/94 (70,2%)	25/34 (73,5%)	0,916
СД	105/365 (28,8%)	77/237 (32,5%)	20/94 (21,3%)	8/34 (23,5%)	0,099
ПИКС	91/365 (24,9%)	65/237 (27,4%)	21/94 (22,3%)	5/34 (14,7%)	0,22
ХСН ≥ 2А	317/367 (86,4%)	207/238 (87%)	78/95 (82,1%)	32/34 (94,1%)	0,221
ОНМК в анамнезе	81/364 (22,3%)	53/236 (22,5%)	20/94 (21,3%)	8/34 (23,5%)	0,956
Индекс коморбидности Чарлсона	9,5 (±2,1) 9 (8-11)	9,6 (±2,2) 9 (8-11)	9,4 (±1,9) 9 (8,5-10)	9,3 (±2) 9 (8-10)	0,503

Примечание. ИМТ – индекс массы тела. CHA₂DS₂-VASc: Congestive heart failure (хроническая сердечная недостаточность) – 1 балл, Hypertension (артериальная гипертензия) – 1 балл, Age (возраст старше 75 лет) – 2 балла, Diabetes mellitus (сахарный диабет) – 1 балл, Stroke (инсульт/транзиторная ишемическая атака/системная эмболия в анамнезе) – 2 балла, Vascular disease (поражение сосудов: инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты) – 1 балл, Age (возраст 65–74 лет) – 1 балл, Sex category (женский пол) – 1 балл. HAS-BLED: Hypertension (артериальная гипертензия), Abnormal renal-liver function (нарушение функции почек или печени), Stroke (инсульта), Bleeding history or predisposition (кровотечение в анамнезе или предрасположенность), Labile international normalized ratio (лабильное международное нормализованное отношение), Elderly 65 years (возраст 65 лет и старше), Drugs or alcohol concomitantly (сопутствующий прием лекарственных средств или алкоголя). ЛС – лекарственное средство. СКД-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula (формула для расчета хронической болезни почек Коллаборации эпидемиологов). ХБП – хроническая болезнь почек. ФП – фибрилляция предсердий. АГ – артериальная гипертензия. ИБС – ишемическая болезнь сердца. СД – сахарный диабет. ПИКС – постинфарктный кардиосклероз. ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.



в группах ривароксабана – 40,1 случая (95% ДИ 34,4–46,4) на 100 пациенто-лет, аписабана – 50,5 случая (95% ДИ 39,9–63) на 100 пациенто-лет, дабигатрана этексилата – 43,2 случая (95% ДИ 28,9–62) на 100 пациенто-лет. IRR развития кровотечений на фоне применения аписабана составил 1,26 (95% ДИ 0,9–1,75) по отношению к ривароксабану ($p = 0,174$) и 1,17 (95% ДИ 0,71–1,91) по отношению к дабигатрана этексилату ($p = 0,536$), IRR развития кровотечений при использовании дабигатрана этексилата по отношению к ривароксабану составил 1,08 (95% ДИ 0,68–1,7; $p = 0,752$).

Наблюдалась тенденция к более высокой частоте развития гематурии среди пациентов, принимавших дабигатрана этексилат ($p = 0,057$). ОР развития гематурии в группе дабигатрана этексилата составил 1,65 (95% ДИ 1,13–2,4) по отношению к ривароксабану и 1,52 (95% ДИ 0,99–2,34) по отношению к аписабану (табл. 3).

Сравнение полных доз

Частота развития кровотечений при использовании полных доз ривароксабана или аписабана составила 57,1% (95% ДИ 47,8–66,5), среди принимавших ривароксабан 20 мг/сут – 54,4% (95% ДИ 41,8–67), получавших аписабан 10 мг/сут – 60,8% (95% ДИ 46,4–75,2). Статистически значимых отличий по частоте осложнений в зависимости от применяемого препарата не зафиксировано ($p = 0,487$). ОР развития кровотечений на фоне применения аписабана по отношению к ривароксабану составил 1,12 (95% ДИ 0,82–1,53).

Плотность событий при использовании полных доз ривароксабана или аписабана составила 59,1 случая (95% ДИ 48,2–71,7) на 100 пациенто-лет, среди принимавших ривароксабан 20 мг/сут – 61,2 случая (95% ДИ 46,7–78,7) на 100 пациенто-лет, получавших аписабан 10 мг/сут – 56,5 случая (95% ДИ 40,9–76) на 100 пациенто-лет. IRR развития кровотечений при

Таблица 3. Частота развития и локализация кровотечений у пациентов на фоне приема ПОАК

Событие	Все пациенты	Ривароксабан	Аписабан	Дабигатрана этексилат	p
Кровотечение	195/367 (53,1%)	118/238 (49,6%)	56/95 (58,9%)	21/34 (61,8%)	0,173
Количество зон кровотечения:	1 (0–1)	0 (0–1)	1 (0–1)	1 (0–1)	0,354
■ 0	172/367 (46,9%)	120/238 (50,4%)	39/95 (41,1%)	13/34 (38,2%)	
■ 1	129/367 (35,1%)	75/238 (31,5%)	40/95 (42,1%)	14/34 (41,2%)	
■ 2	47/367 (12,8%)	31/238 (13%)	10/95 (10,5%)	6/34 (17,6%)	
■ 3	16/367 (4,4%)	9/238 (3,8%)	6/95 (6,3%)	1/34 (2,9%)	
■ 4	1/367 (0,3%)	1/238 (0,4%)	0/95 (0%)	0/34 (0%)	
■ 5	2/367 (0,5%)	2/238 (0,8%)	0/95 (0%)	0/34 (0%)	
Кровоизлияние в глаз	14/366 (3,8%)	7/237 (3%)	6/95 (6,3%)	1/34 (2,9%)	0,346
Носовое кровотечение	18/366 (4,9%)	13/237 (5,5%)	5/95 (5,3%)	0/34 (0%)	0,518
Кровоточивость десен	4/366 (1,1%)	2/237 (0,8%)	1/95 (1,1%)	1/34 (2,9%)	0,373
Кровохарканье	4/366 (1,1%)	1/237 (0,4%)	2/95 (2,1%)	1/34 (2,9%)	0,149
Желудочно-кишечное кровотечение	53/367 (14,4%)	38/238 (16%)	12/95 (12,6%)	3/34 (8,8%)	0,527
Верхние отделы ЖКТ	26/367 (7,1%)	17/238 (7,1%)	8/95 (8,4%)	1/34 (2,9%)	0,627
Нижние отделы ЖКТ	27/367 (7,4%)	21/238 (8,8%)	4/95 (4,2%)	2/34 (5,9%)	0,34
Кровоизлияние после процедур	5/366 (1,4%)	2/237 (0,8%)	2/95 (2,1%)	1/34 (2,9%)	0,261
Кровотечение из мелких ран	10/366 (2,7%)	7/237 (3%)	3/95 (3,2%)	0/34 (0%)	0,786
Избыточные гематомы после ушиба	12/366 (3,3%)	6/237 (2,5%)	4/95 (4,2%)	2/34 (5,9%)	0,326
Гематома без ушиба	24/366 (6,6%)	17/237 (7,2%)	6/95 (6,3%)	1/34 (2,9%)	0,846
Гемартроз	4/366 (1,1%)	1/237 (0,4%)	2/95 (2,1%)	1/34 (2,9%)	0,149
Гематурия	127/366 (34,7%)	76/237 (32,1%)	33/95 (34,7%)	18/34 (52,9%)	0,057
Маточное кровотечение	5/254 (2%)	4/165 (2,4%)	1/64 (1,6%)	0/25 (0%)	> 0,999
Кровотечение из уха	3/366 (0,8%)	2/237 (0,8%)	1/95 (1,1%)	0/34 (0%)	> 0,999
Геморрагическая сыпь	1/367 (0,3%)	1/238 (0,4%)	0/95 (0%)	0/34 (0%)	> 0,999

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.



Таблица 4. Частота развития и локализация кровотечений у пациентов на фоне приема полных доз ПОАК

Событие	Все пациенты, принимавшие полные дозы (n = 119)	Ривароксабан 20 мг/сут (n = 68)	Апиксабан 10 мг/сут (n = 51)	p
Кровотечение	68/119 (57,1%)	37/68 (54,4%)	31/51 (60,8%)	0,487
Количество зон кровотечения:	0,9 (±1) 1 (0-1)	0,9 (±1) 1 (0-1,3)	0,8 (±0,9) 1 (0-1)	0,911
■ 0	51/119 (42,9%)	31/68 (45,6%)	20/51 (39,2%)	
■ 1	42/119 (35,3%)	20/68 (29,4%)	22/51 (43,1%)	
■ 2	19/119 (16%)	13/68 (19,1%)	6/51 (11,8%)	
■ 3	6/119 (5%)	3/68 (4,4%)	3/51 (5,9%)	
■ 4	0/119 (0%)	0/68 (0%)	0/51 (0%)	
■ 5	1/119 (0,8%)	1/68 (1,5%)	0/51 (0%)	
Кровоизлияние в глаз	8/118 (6,8%)	4/67 (6%)	4/51 (7,8%)	0,725
Носовое кровотечение	4/118 (3,4%)	3/67 (4,5%)	1/51 (2%)	0,633
Кровоточивость десен	1/118 (0,8%)	0/67 (0%)	1/51 (2%)	0,432
Кровохарканье	1/118 (0,8%)	0/67 (0%)	1/51 (2%)	0,432
Желудочно-кишечное кровотечение	13/119 (10,9%)	11/68 (16,2%)	2/51 (3,9%)	0,034
Верхние отделы ЖКТ	6/119 (5%)	4/68 (5,9%)	2/51 (3,9%)	0,699
Нижние отделы ЖКТ	7/119 (5,9%)	7/68 (10,3%)	0/51 (0%)	0,019
Кровоизлияние после процедур	2/118 (1,7%)	1/67 (1,5%)	1/51 (2%)	> 0,999
Кровотечение из мелких ран	3/118 (2,5%)	0/67 (0%)	3/51 (5,9%)	0,078
Избыточные гематомы после ушиба	5/118 (4,2%)	2/67 (3%)	3/51 (5,9%)	0,651
Гематома (синяк/петехии) без ушиба	12/118 (10,2%)	8/67 (11,9%)	4/51 (7,8%)	0,466
Гемартроз	1/118 (0,8%)	0/67 (0%)	1/51 (2%)	0,432
Гематурия	48/118 (40,7%)	28/67 (41,8%)	20/51 (39,2%)	0,778
Маточное кровотечение	1/82 (1,2%)	0/46 (0%)	1/36 (2,8%)	0,439
Кровотечение из уха	3/118 (2,5%)	2/67 (3%)	1/51 (2%)	> 0,999
Геморрагическая сыпь	1/119 (0,8%)	1/68 (1,5%)	0/51 (0%)	> 0,999

использовании ривароксабана по отношению к апиксабану составил 1,08 (95% ДИ 0,64–1,82; $p = 0,762$).

Риск развития желудочно-кишечных кровотечений (ОР 4,12; 95% ДИ 0,93–18,3; $p = 0,034$), в частности кровотечений из нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ($p = 0,019$), был выше у пациентов, принимавших ривароксабан 20 мг/сут, по сравнению с пациентами, получавшими апиксабан 10 мг/сут. Отмечалась тенденция к более высокой частоте кровотечений из мелких ран при использовании полных доз апиксабана ($p = 0,078$) (табл. 4).

Сравнение редуцированных доз

Пациенты, принимавшие апиксабан 5 мг/сут, были статистически значимо старше пациентов, получавших ривароксабан 15 мг/сут ($p = 0,014$) и дабигатрана этексилат ($p = 0,001$). Пациенты, принимавшие ривароксабан, были несколько старше пациентов, получавших дабигатрана этексилат ($p = 0,054$). Пациенты, принимавшие апиксабан, характеризовались тенденцией к более низкому индексу массы тела (ИМТ) по сравнению с пациентами, получавшими ривароксабан и дабигатрана этексилат ($p = 0,059$). Пациенты, принимавшие дабигатрана этексилат, характеризовались статисти-

чески значимо более высокими баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc по сравнению с пациентами, получавшими апиксабан 5 мг/сут ($p = 0,015$). Различия в отношении данного показателя при сравнении других групп не были статистически значимыми ($p = 0,115$). Пациентам, принимавшим дабигатрана этексилат, было назначено статистически значимо больше препаратов, чем пациентам, получавшим апиксабан 5 мг/сут ($p = 0,019$), и несколько больше, чем пациентам, принимавшим ривароксабан 15 мг/сут ($p = 0,064$). Пациенты, получавшие апиксабан 5 мг/сут, имели более высокую концентрацию креатинина и меньшую СКФ по СКD-EPI по сравнению с пациентами, принимавшими ривароксабан 15 мг/сут ($p = 0,019$ и $p = 0,061$ соответственно) и дабигатрана этексилат ($p = 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно). Пациенты, принимавшие ривароксабан, характеризовались более высоким уровнем креатинина ($p = 0,042$) и более низкой СКФ ($p = 0,061$) по сравнению с лицами, получавшими дабигатрана этексилат. У пациентов, принимавших ривароксабан, статистически значимо чаще отмечался сахарный диабет по сравнению с пациентами, получавшими апиксабан в редуцированной дозе ($p = 0,022$) (табл. 5).



Таблица 5. Характеристика пациентов на фоне приема редуцированных доз ПАОАК

Характеристика	Все пациенты, принимавшие полные дозы (n = 248)	Ривароксабан 15 мг/сут (n = 170)	Апиксабан 5 мг/сут (n = 44)	Дабигатрана этексилат 220 мг/сут (n = 34)	p
Пол:					0,61
■ мужской	76/248 (30,6%)	51/170 (30%)	16/44 (36,4%)	9/34 (26,5%)	
■ женский	172/248 (69,4%)	119/170 (70%)	28/44 (63,6%)	25/34 (73,5%)	
Возраст, лет	85,6 (±4,1) 84 (82-89)	85,4 (±4,1) 84 (82-89)	87,3 (±4) 87,5 (84-90)	84 (±3,8) 83,5 (81,3-85,8)	0,001
ИМТ, кг/м ²	28,4 (±5,3) 27,8 (24,5-31,8)	28,7 (±5,3) 28,3 (24,5-32,1)	26,5 (±4,9) 26,2 (23,5-29,4)	29,3 (±5,5) 27,9 (25,1-32,3)	0,059
CHA ₂ DS ₂ -VASc, балл	5 (4-6)	5 (4-6)	5 (4-6)	6 (5-7)	0,02
HAS-BLED, балл:	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	0,994
■ 1	36/248 (14,5%)	22/170 (12,9%)	8/44 (18,2%)	6/34 (17,6%)	
■ 2	119/248 (48%)	87/170 (51,2%)	18/44 (40,9%)	14/34 (41,2%)	
■ 3	63/248 (25,4%)	40/170 (23,5%)	12/44 (27,3%)	11/34 (32,4%)	
■ 4	30/248 (12,1%)	21/170 (12,4%)	6/44 (13,6%)	3/34 (8,8%)	
HAS-BLED ≥ 3 баллов	93/248 (37,5%)	61/170 (35,9%)	18/44 (40,9%)	14/34 (41,2%)	0,739
Количество ЛС	7 (6-8)	7 (6-8)	6 (5-8)	8 (7-9)	0,023
Количество ЛС ≥ 5	222/240 (92,5%)	151/163 (92,6%)	39/43 (90,7%)	32/34 (94,1%)	0,868
Креатинин, мкмоль/л	99 (87,7-119)	99 (87,8-119)	109 (95,5-136,5)	95,8 (77-104,5)	0,001
СКД-ЕРІ	48,6 (39,7-57)	48,8 (40,1-54,7)	42,2 (31,9-52,9)	57,5 (44,1-64,5)	0,003
ХБП	194/242 (80,2%)	136/167 (81,4%)	37/43 (86%)	21/32 (65,6%)	0,069
Тромбоциты (× 10 ⁹ /л)	205 (164-249)	200 (161-249)	207,5 (159,3-242,5)	209 (187,5-269,5)	0,389
Тромбоциты < 150 × 10 ⁹ /л	34/245 (13,9%)	24/169 (14,2%)	8/44 (18,2%)	2/32 (6,3%)	0,335
Злокачественные новообразования	22/247 (8,9%)	13/169 (7,7%)	3/44 (6,8%)	6/34 (17,6%)	0,176
Тип ФП:					0,482
■ постоянная	130/243 (53,5%)	85/166 (51,2%)	27/44 (61,4%)	8/33 (54,5%)	
■ пароксизмальная или персистирующая	113/243 (46,5%)	81/166 (48,8%)	17/44 (38,6%)	15/33 (45,5%)	
АГ	240/246 (97,6%)	163/168 (97%)	44/44 (100%)	33/34 (97,1%)	0,675
ИБС	172/247 (69,6%)	118/169 (69,8%)	29/44 (65,9%)	25/34 (73,5%)	0,765
СД	67/247 (27,1%)	54/169 (32%)	5/44 (11,4%)	8/34 (23,5%)	0,021
ПИКС	64/247 (25,9%)	48/169 (28,4%)	11/44 (25%)	5/34 (14,7%)	0,248
ХСН ≥2А	219/248 (88,3%)	149/170 (87,6%)	38/44 (86,4%)	32/34 (94,1%)	0,542
ОНМК в анамнезе	57/246 (23,2%)	41/168 (24,4%)	8/44 (18,2%)	8/34 (23,5%)	0,683
Индекс коморбидности Чарлсона	9 (8-11)	9,5 (8-11)	9 (8,8-10)	9 (8-10)	0,382

Частота развития кровотечений среди пациентов, принимавших редуцированные дозы, составила 51,2% (95% ДИ 44,8-57,6), среди получавших ривароксабан 15 мг/сут - 47,6% (95% ДИ 39,8-55,4), принимавших апиксабан 5 мг/сут - 56,8% (95% ДИ 41-72,6), дабигатрана этексилат 220 мг/сут - 61,8% (95% ДИ 44-79,6). Статистически значимых различий в отношении частоты осложнений в зависимости от применяемого препарата не выявлено (p = 0,231). ОР развития кровотечений при использовании дабигатрана этексилата составил 1,3 (95% ДИ 0,95-1,78) по отношению к ривароксабану (p = 0,107) и 1,09 (95% ДИ 0,74-1,59) по отношению к апиксабану (p = 0,666). ОР развития кровотечений при использовании апиксабана 5 мг/сут по отношению к ривароксабану 15 мг/сут составил 1,19 (95% ДИ 0,88-1,62; p = 0,262).

Плотность событий при назначении редуцированных доз препаратов составила 37 случаев (95% ДИ 31,9-42,8) на 100 пациенто-лет, среди пациентов, принимавших ривароксабан 15 мг/сут, - 34,1 случая

(95% ДИ 28,2-40,9) на 100 пациенто-лет, апиксабан 5 мг/сут - 44,6 случая (95% ДИ 31,1-62,1) на 100 пациенто-лет, дабигатрана этексилат 220 мг/сут - 43,2 случая (95% ДИ 28,9-62) на 100 пациенто-лет. IRR развития кровотечений при использовании апиксабана 5 мг/сут составил 1,31 (95% ДИ 0,82-2,09) по отношению к ривароксабану 15 мг/сут (p = 0,262) и 1,03 (95% ДИ 0,58-1,85) по отношению к дабигатрана этексилату (p = 0,911), IRR развития кровотечений на фоне применения дабигатрана этексилата по отношению к ривароксабану 15 мг/сут составил 1,27 (95% ДИ 0,79-2,03; p = 0,33).

При сравнительном анализе установлено, что пациенты, принимавшие апиксабан 5 мг/сут, были статистически значимо старше пациентов, получавших ривароксабан 15 мг/сут (p = 0,014) и дабигатрана этексилат (p = 0,001). Пациенты, принимавшие ривароксабан, были несколько старше пациентов, получавших дабигатрана этексилат (p = 0,054). Пациенты, принимавшие апиксабан, характеризовались тенденцией к более низкому ИМТ по сравнению



Таблица 6. Частота развития и локализация кровотечений у пациентов на фоне приема редуцированных доз ПООК

Событие	Все пациенты, принимающие полные дозы	Ривароксабан 15 мг/сут	Апиксабан 5 мг/сут	Дабигатрана этексилат 220 мг/сут	p
Кровотечение	127/248 (51,2%)	81/170 (47,6%)	25/44 (56,8%)	21/34 (61,8%)	0,231
Количество зон кровотечения:	0,7 (±0,9) 1 (0-1)	0,7 (±0,9) 0 (0-1)	0,8 (±0,9) 1 (0-1)	0,9 (±0,8) 1 (0-1)	0,298
■ 0	121/248 (48,8%)	89/170 (52,4%)	19/44 (43,2%)	13/34 (38,2%)	
■ 1	87/248 (35,1%)	55/170 (32,4%)	18/44 (40,9%)	14/34 (41,2%)	
■ 2	28/248 (11,3%)	18/170 (10,6%)	4/44 (9,1%)	6/34 (17,6%)	
■ 3	10/248 (4%)	6/170 (3,5%)	3/44 (6,8%)	1/34 (2,9%)	
■ 4	1/248 (0,4%)	1/170 (0,6%)	0/44 (0%)	0/34 (0%)	
■ 5	1/248 (0,4%)	1/170 (0,6%)	0/44 (0%)	0/34 (0%)	
Кровоизлияние в глаз	6/248 (2,4%)	3/170 (1,8%)	2/44 (4,5%)	1/34 (2,9%)	0,343
Носовое кровотечение	14/248 (5,6%)	10/170 (5,9%)	4/44 (9,1%)	0/34 (0%)	0,248
Кровоточивость десен	3/248 (1,2%)	2/170 (1,2%)	0/44 (0%)	1/34 (2,9%)	0,428
Кровохарканье	3/248 (1,2%)	1/170 (0,6%)	1/44 (2,3%)	1/34 (2,9%)	0,234
Желудочно-кишечное кровотечение	40/248 (16,1%)	27/170 (15,9%)	10/44 (22,7%)	3/34 (8,8%)	0,251
Верхние отделы ЖКТ	20/248 (8,1%)	13/170 (7,6%)	6/44 (13,6%)	1/34 (2,9%)	0,228
Нижние отделы ЖКТ	20/248 (8,1%)	14/170 (8,2%)	4/44 (9,1%)	2/34 (5,9%)	0,88
Кровоизлияние после процедур	3/248 (1,2%)	1/170 (0,6%)	1/44 (2,3%)	1/34 (2,9%)	0,234
Кровотечение из мелких ран	7/248 (2,8%)	7/170 (4,1%)	0/44 (0%)	0/34 (0%)	0,332
Избыточные гематомы после ушиба	7/248 (2,8%)	4/170 (2,4%)	1/44 (2,3%)	2/34 (5,9%)	0,411
Гематома (синяк/петехии) без ушиба	12/248 (4,8%)	9/170 (5,3%)	2/44 (4,5%)	1/34 (2,9%)	> 0,999
Гемартроз	3/248 (1,2%)	1/170 (0,6%)	1/44 (2,3%)	1/34 (2,9%)	0,234
Гематурия	79/248 (31,9%)	48/170 (28,2%)	13/44 (29,5%)	18/34 (52,9%)	0,017
Маточное кровотечение	4/172 (2,3%)	4/119 (3,4%)	0/28 (0%)	0/25 (0%)	> 0,999

с пациентами, получавшими ривароксабан и дабигатрана этексилат ($p = 0,059$). Пациенты, принимавшие дабигатрана этексилат, характеризовались статистически значимо более высокими баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc по сравнению с пациентами, получавшими апиксабан 5 мг/сут ($p = 0,015$). Различия в отношении данного показателя при сравнении других групп не были статистически значимыми ($p = 0,115$). Пациентам, принимавшим дабигатрана этексилат, было назначено статистически значимо больше препаратов по сравнению с пациентами, получавшими апиксабан 5 мг/сут ($p = 0,019$), и несколько больше по сравнению с пациентами, принимавшими ривароксабан 15 мг/сут ($p = 0,064$). Пациенты, получавшие апиксабан 5 мг/сут, имели более высокую концентрацию креатинина и меньшую СКФ по СКД-ЕРІ, чем пациенты, принимавшие ривароксабан 15 мг/сут ($p = 0,019$ и $p = 0,061$ соответственно) и дабигатрана этексилат ($p = 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно). Пациенты, принимавшие ривароксабан, характеризовались более высоким уровнем креатинина ($p = 0,042$) и более низкой СКФ ($p = 0,061$) по сравнению с лицами, получавшими дабигатрана этексилат. У пациентов, принимавших ривароксабан, статистически значимо чаще отмечали сахарный диабет по сравнению с пациентами, получавшими апиксабан в редуцированной дозе ($p = 0,022$).

Риск развития гематурии при использовании дабигатрана этексилата был статистически значимо выше, чем на фоне применения ривароксабана 15 мг/сут

(ОР 1,87; 95% ДИ 1,25–2,81; $p = 0,008$), и несколько выше, чем в случае применения апиксабана 5 мг/сут (ОР 1,79; 95% ДИ 1,01–3,17; $p = 0,061$) (табл. 6).

Обсуждение

В проведенном нами исследовании наиболее часто назначаемым ПООК для профилактики тромбоемболических осложнений у пациентов с ФП старше 80 лет был ривароксабан – 64,9%. Апиксабан принимали 25,9%, а дабигатрана этексилат – 9,3% пациентов. Частота встречаемости КЗНК на фоне приема всех ПООК составила 53,1% (95% ДИ 47,9–58,4), несмотря на то, что частота развития КЗНК в зависимости от применяемого ПООК несколько варьировала, статистически значимых различий в отношении развития кровотечений между исследуемыми группами не выявлено (ривароксабан – 49,6% (95% ДИ 43–56,1), апиксабан – 58,9% (95% ДИ 48,5–69,4), дабигатрана этексилат – 61,8% (95% ДИ 44–79,6); $p = 0,173$). Более высокая частота развития КЗНК на фоне применения апиксабана по сравнению с ривароксабаном может быть обусловлена неоднородностью выборки. Так, пациенты, принимавшие апиксабан, чаще имели факторы риска кровотечений: назначение более возрастным пациентам ($p = 0,052$), пациентам с низкими показателями СКФ ($p = 0,018$), высоким уровнем креатинина ($p = 0,014$) и тромбоцитопенией ($p = 0,055$). Это косвенно отражает сопоставимый профиль безопасности апиксабана по сравнению с другими ПООК в группе пациентов с наличием множества факторов риска кровотечений. Плотность событий



составила 42,8 случая (95% ДИ 38–48,1) на 100 пациенто-лет, также без статистической значимости различий между ПОАК. По структуре кровотечений на фоне приема всех ПОАК наиболее часто отмечались гематурия (34,7%) и кровотечения из ЖКТ (14,4%). Вместе с тем наблюдалась тенденция к более высокой частоте развития гематурии среди пациентов, принимавших дабигатран, – 52,9% ($p = 0,057$). Нередко регистрировались гематомы без ушиба (6,6%), носовые кровотечения (4,9%), кровоизлияния в глаз (3,8%).

Полученные данные показывают, что в нашей популяции пациентов аписабан используется в два раза реже, чем ривароксабан, несмотря на то, что его преимущества показаны в ряде фармакологических согласительных документов: критерии Бирса [18], критерии ОАК-FORTA (Oral Anticoagulants Fit for the Aged, оральные антикоагулянты, подходящие для пожилых пациентов) [19–21]. Аписабан также продемонстрировал безопасность в крупных метаанализах [10, 22]. Так, Ф. Ма и соавт. [22] провели метаанализ 19 РКИ с участием 85 826 пациентов и оценили риски КЗНК у пациентов с ФП. В качестве оценочного индекса использовали поверхность под кумулятивными ранжирующими кривыми (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA), где большее значение SUCRA указывает на меньший риск кровотечения и большую безопасность. Согласно рейтинговой таблице, безопасность ПОАК распределилась следующим образом: аписабан (SUCRA, 93,9), антагонисты витамина К (SUCRA, 47,7), дабигатран (SUCRA, 40,3), ривароксабан (SUCRA, 35,9), что свидетельствует о более высоком профиле безопасности аписабана.

Другой метаанализ Y. Wang и соавт. [10] включал в себя анализ 35 наблюдательных исследований с участием 2 356 201 пациента. Исследователи сравнили риск развития кровотечений на фоне применения разных ПОАК и варфарина. Показано, что пациенты, получающие аписабан, имеют более низкий риск больших кровотечений по сравнению с пациентами, принимающими варфарин (ОР 0,60; 95% ДИ 0,50–0,71; $p < 0,001$), в отличие от пациентов, принимающих ривароксабан, у которых риск аналогичен таковому на фоне приема варфарина (ОР 0,98; 95% ДИ 0,91–1,06; $p = 0,60$).

Наши результаты показали высокую частоту встречаемости КЗНК и высокую плотность событий, что согласуется с доступными данными литературы. Так, в исследовании 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) [9] приняли участие 14 264 пациента, которые рандомно были отобраны в группы ривароксабана или варфарина, а также разделены по возрасту. Согласно данным, КЗНК на фоне приема ПОАК были зарегистрированы у 10,4% пациентов младше 55 лет, что соответствует 6,93 случая на 100 пациенто-лет, у 12% пациентов в возрасте 55–64 лет (8,2 случая на 100 пациенто-лет), 14,3% в возрасте 65–74 лет (10,28 случая на 100 паци-

енто-лет), 17,3% пациентов 75–84 лет (13,77 случая на 100 пациенто-лет), 17,9% пациентов старше 85 лет (16,8 случая на 100 пациенто-лет). Прослеживается связь возраста пациента с частотой возникновения КЗНК: чем старше пациент, тем чаще возникают эпизоды кровотечений. Анализ также показал, что общая частота всех кровотечений (больших и КЗНК) выше у пациентов ≥ 75 лет, принимающих ривароксабан, по сравнению с пациентами этой же группы, получающими варфарин. В то же время у пациентов младше 75 лет различий не выявлено ($p = 0,009$).

В исследовании F. Catalani и соавт. [13] осуществлен проспективный анализ безопасности терапии ПОАК у 518 пациентов в возрасте ≥ 75 лет в течение года. У очень пожилых пациентов (Ме возраста – 88 [86; 90] лет) наблюдалась значительно более высокая частота развития КЗНК по сравнению с пациентами старческого возраста (Ме возраста – 79 [77; 82] лет) (13,24 против 6,69%, ОР 2,13; 95% ДИ 1,17–3,92).

В ретроспективном исследовании A. Abdullah и соавт. [11] изучили 114 медицинских карт пациентов с ФП (64 пациента получали ривароксабан, 80 – аписабан) (Ме возраста – 69,5 [63; 74] года) из Малайзии. В общей сложности было зарегистрировано 17,4% КЗНК (17,2% на ривароксабане и 17,5% на аписабане).

В крупном регистре GARFIELD-AF (Global Anticoagulant Registry in the FIELD – Atrial Fibrillation, антикоагулянты, применяемые при ФП) [23], где были обследованы 52 032 пациента в возрасте ≥ 18 лет с ФП (средний возраст – 71 год), частота КЗНК составила 1,10 (95% ДИ 1,01–1,20) на 100 пациенто-лет в течение года. Тем не менее полученный нами процент частоты встречаемости и плотности событий развития КЗНК в несколько раз выше, чем в исследованиях других авторов. Это может быть обусловлено высокой возрастной категорией исследуемой нами выборки пациентов (возраст старше 80 лет, средний возраст – $85,1 \pm 4$ года). Кроме того, при расчете плотности событий мы учитывали не только факт кровотечений за период наблюдения, но и количество зон КЗНК.

Полученные в нашем исследовании данные о структуре кровотечений также оказались сопоставимы с данными более ранних исследований [6, 11, 13, 23], в которых наиболее частая локализация КЗНК приходилась на область ЖКТ, мочеполовых путей, кожных покровов, области носа и глаз.

В крупном регистре GARFIELD-AF [23] наиболее частыми локализациями КЗНК были глаза, уши, нос и кожа (36,6%), а также ЖКТ (21,4%) и мочеполовой тракт (22,1%).

В исследовании F. Catalani и соавт. [13] КЗНК чаще возникали в ЖКТ – 47% и мочеполовом тракте – 32,6%.

В ретроспективном исследовании A. Abdullah и соавт. [11] среди КЗНК чаще встречалась гематурия (для ривароксабана – 9,4%, для аписабана – 3,8%). Регистрировались также кровоточивость десен (ри-



вароксабан – 1,6%, аписксабан – 5%) и гематомы (ривароксабан – 3,1%, аписксабан – 3,8%), по одному случаю кровохарканья на каждый ПОАК (1,6% для ривароксабана и 1,3% для аписксабана). Конъюнктивальное, носовое и ректальное кровотечение встречалось по одному разу на фоне приема аписксабана (1,3%). Зарегистрирован один случай острого гастрита с кровотечением на фоне приема ривароксабана (1,6%).

В проспективном наблюдательном многоцентровом когортном исследовании L. Franco и соавт. [6] наиболее частыми типами КЗНК были макроскопическая гематурия (17,6%), кожные или подкожные гематомы (17,6%), носовое кровотечение (15,6%), ректальное кровотечение (14,1%) и мышечные гематомы (11,2%). Реже встречались кровохарканье (4,9%), мелена и кровоизлияние в брюшную полость или малый таз (по 3,9%), кровавая рвота, анемия или гемоторакс (по 2,3%), десневое кровотечение и кровотечение из половых органов (по 1%). Зафиксирован один случай кровоизлияния в околоушную железу (0,5%).

Заключение

Основу лечения пациентов с ФП составляет антикоагулянтная терапия, но наряду с защитой от тромбэмболии антикоагулянты несут в себе риск развития кровотечений, которые могут варьировать по степе-

ни тяжести. В современной клинической практике особое внимание уделяется большим и жизнеугрожающим кровотечениям, однако роль КЗНК, согласно последним исследованиям, также значительна. Подобные кровотечения приносят дискомфорт пациенту, что нередко приводит к нарушению схемы приема ПОАК и/или полной отмене терапии, тем самым увеличивая риск тромбоза. Данная проблема наиболее актуальна для пациентов гериатрического профиля, что связано с особенностями метаболизма антикоагулянтов. С возрастом у людей наблюдаются изменения в работе печени, почек, а также в составе крови, что приводит к различным изменениям фармакокинетики и фармакодинамики ПОАК. В нашем исследовании показано, что более чем у половины пациентов старше 80 лет с ФП на фоне приема ПОАК развиваются КЗНК.

Информация о высокой распространенности КЗНК позволит медицинским работникам быть более настороженными в отношении устранения факторов, влияющих на развитие подобных кровотечений. Таким образом, с учетом значимости и высокой частоты встречаемости КЗНК целесообразно, чтобы будущие исследования в отношении безопасности ПОАК включали информацию не только о частоте возникновения КЗНК, но и о факторах риска их развития. ➔

Литература

1. Об утверждении Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года. Распоряжение Правительства РФ от 5 февраля 2016 г. № 164-р.
2. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021; 26 (7): 4594.
3. Праскурничий Е.А., Морозова О.И. Клинический статус и бремя фибрилляции предсердий у лиц с ожирением: оценка эффектов реализации программ по контролю массы тела. Вестник современной клинической медицины. 2021; 14 (4): 15–26.
4. Ткачева О.Н., Воробьева Н.М., Котовская Ю.В. и др. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (3): 2847.
5. Kaatz S., Ahmad D., Spyropoulos A.C. et al. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. J. Thromb. Haemost. 2015; 13 (11): 2119–2126.
6. Franco L., Becattini C., Vanni S. et al. Clinically relevant non-major bleeding with oral anticoagulants: non-major may not be trivial. Blood Transfus. 2018; 16 (4): 387–391.
7. Bassand J.P., Virdone S., Badoz M. et al. Bleeding and related mortality with NOACs and VKAs in newly diagnosed atrial fibrillation: results from the GARFIELD-AF registry. Blood Adv. 2021; 5 (4): 1081–1091.
8. Bahit M.C., Lopes R.D., Wojdyla D.M. et al. Non-major bleeding with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Heart. 2017; 103 (8): 623–628.
9. Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M. et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). Circulation. 2014; 130 (2): 138–146.
10. Wang Y.P., Kehar R., Iansavitchene A. et al. Bleeding risk in nonvalvular atrial fibrillation patients receiving direct oral anticoagulants and warfarin: a systematic review and meta-analysis of observational studies. TH Open. 2020; 4 (3): e145–e152.
11. Abdullah A.S., Tan H.P., Mohd Saffian S. Bleeding and thromboembolic events in patients with non-valvular atrial fibrillation treated with apixaban or rivaroxaban. Malays J. Med. Sci. 2022; 29 (2): 164–172.
12. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J. et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation. 2011; 123 (21): 2363–2372.



- Catalani F, Campello E, Occhipinti G. et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in older adults with atrial fibrillation: a prospective single-centre cohort study. *Intern. Emerg. Med.* 2023; 18 (7): 1941–1949.
- Tittl L., Marten S., Naeu C., Beyer-Westendorf J. 5-year outcomes from rivaroxaban therapy in atrial fibrillation: Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb. Res.* 2021; 202: 24–30.
- O'Brien E.C., Holmes D.N., Thomas L.E. et al. Prognostic significance of nuisance bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2018; 138 (9): 889–897.
- Rusin G., Koniecznyńska M., Natorka J. et al. Low bleeding acceptance is associated with increased death risk in patients with atrial fibrillation on oral anticoagulation. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2024; 57 (1): 155–163.
- Schulman S., Kearon C., Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 692–694.
- Сычев Д.А., Черняева М.С., Рожкова М.А., Воробьева А.Е. Потенциально не рекомендованные лекарственные средства для применения у пациентов пожилого возраста: критерии Бирса (рекомендации Американского гериатрического общества 2023 г.). Безопасность и риск фармакотерапии. 2024. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420>.
- Сычев Д.А., Черняева М.С., Ниязов Р.Р. и др. Список EURO-FORTA (Fit for The Aged) версия 2: клинический инструмент для оценки медикаментозной терапии у пожилых пациентов. *Клиническая фармакология и терапия.* 2024; 33 (1): 73–80.
- Pazan F, Collins R, Gil V.M. et al. A structured literature review and international consensus validation of FORTA labels of oral anticoagulants for long-term treatment of atrial fibrillation in older patients (OAC-FORTA 2019). *Drugs Aging.* 2020; 37 (7): 539–548.
- Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Применение пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с гериатрическими синдромами: что нового? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2020; 16 (6): 984–993.
- Ma F, Xu W, Chen J. et al. Non-major bleeding risk of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for stroke prevention with atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2023; 79 (8): 1013–1022.
- Kakkar A.K., Mueller I, Bassand J.P. et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *Am. Heart J.* 2012; 163 (1): 13–19.e1.

Frequency and Structure of Clinically Relevant Non-Major Bleeding During Direct Oral Anticoagulants in Patients Over 80 Years Old with Non-Valvular Atrial Fibrillation

M.S. Chernyaeva, PhD^{1,2}, M.A. Rozhkova³, A.P. Kondrakhin, PhD^{1,4}, A.A. Pogodina⁴, I.N. Makhmudov³, D.A. Alisultanov³, L.A. Yegorova, PhD¹, O.M. Maslennikova, PhD¹, N.V. Lomakin, PhD^{5,6}, D.A. Sychev, PhD, Prof.⁵

¹ Central State Medical Academy of Department of President Affairs

² Hospital for War Veterans № 2

³ A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁵ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

⁶ Central Clinical Hospital with at Ambulant Clinic

Contact person: Marina S. Chernyaeva, doctor@chernyaeva.ru

The purpose of this study was to study the incidence and structure of clinically relevant non-major bleeding (CRNMB) while taking direct oral anticoagulants (DOACs) in patients 80 years of age and older with non-valvular atrial fibrillation (AF) in real clinical practice.

Material and methods. The study included 367 patients with non-valvular AF, 80 years and older (median age 84 [82; 88] years, 69.5% women), while taking DOACs. To assess the incidence and structure of CRNMB, medical documentation (outpatient and inpatient records) was analyzed prospectively. The study used the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) bleeding criteria. The observation period for patients was 12 months.

Results. The most frequently prescribed DOACs for the prevention of thromboembolic complications in patients with AF over 80 years of age was rivaroxaban – 64.9%, apixaban was taken – 25.9%, and dabigatran etexilate – 9.3%. The incidence of CRNMB while taking all DOACs was 53.1% (95% CI 47.9–58.4), while no statistically significant differences in the development of bleeding were detected between DOACs ($p = 0.173$). The event density was 42.8 cases (95% CI 38–48.1) per 100 patient-years, also without statistical significance of differences between DOACs. According to the structure of bleeding while taking all DOACs, hematuria (34.7%) and bleeding from the gastrointestinal tract (14.4%) were most often observed, however, there was a tendency to a higher incidence of hematuria among patients taking dabigatran etexilate – 52.9% ($p = 0.057$). Hematomas without bruising (6.6%), nosebleeds (4.9%), and hemorrhages in the eye (3.8%) were also often recorded.

Conclusion. In patients over 80 years of age with non-valvular AF treated with DOACs, developed CRNMB was detected in more than half of the cases. Although CRNMB does not pose a threat to life, it has a significant impact on the patient's quality of life and can lead to disruption of the treatment regimen or complete discontinuation of DOACs. Given the extremely high incidence of this type of bleeding in geriatric patients, clinicians need to be especially vigilant regarding the prevention of CRNMB.

Keywords. Direct oral anticoagulants, atrial fibrillation, clinically relevant non-major bleeding, elderly patient, adverse drug reactions