

УДК 616.131-005.6/7+616.1(062)  
<https://doi.org/10.30702/card:sp.2019.10.038/0342843>

**Батушкін В. В.<sup>1</sup>**, д-р мед. наук, професор

**Кузьменко В. В.<sup>2</sup>**, лікар-кардіолог

**Дакалов Д. С.<sup>2</sup>**, лікар-кардіолог

<sup>1</sup>ВПНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Київська міська клінічна лікарня № 5, м. Київ, Україна

## Шлунково-кишкові та інші види кровотеч при тривалій антикоагуляції. Оцінювання безпечності пероральних антикоагулянтів та алгоритми лікування кровотеч

**Резюме.** Ми проаналізували госпіталізацію і лікування хворих з гострими шлунково-кишковими кровотечами (ШКК) внаслідок застосування антитромботичних препаратів у м. Києві. Для цього було відібрано 610 історій хвороб пацієнтів із ШКК, пролікованих у Миському центрі невідкладної хірургії шлунково-кишкових кровотеч (Київська міська клінічна лікарня № 12) за 2017 рік. Серед них антитромботичні препарати як джерело кровотечі були відзначені у 80 (13,1 %) хворих.

За нашими даними, ацетилсаліцилова кислота (АСК) була найчастішою причиною госпіталізації внаслідок ШКК – у 71,6 % хворих. Розвиток ШКК у зв'язку з використанням іншого антитромбоцитарного препарату – клопідогрелю – визначався у 5 % осіб. У половини з них кровотеча вимагала введення еритроцитарної маси. Один хворий помер. Комбінація клопідогрелю з АСК в 1,5 раза частіше призводила до розвитку ШКК, ніж монотерапія клопідогрелем. Гостра кровотеча спостерігалася в 7,3 % осіб, яким призначали таку комбінацію, половина з них мала життєзагрожуючий характер кровотечі.

З огляду на тяжкість ШКК, використання еритроцитарної маси під час лікування ШКК у зв'язку з прийманням клопідогрелю або клопідогрелю з АСК потрібне було кожному другому пацієнтові, у групі АСК – тільки 15,5 %. Наш метааналіз за безпечністю дезагрегантів наголошує на підвищенні ризику кровотеч у 2,4 раза при переведенні хворих з монотерапії АСК 75 мг на клопідогрель 75 мг. Варфарин-залежні ШКК у нашому дослідженні спостерігалися дещо рідше, ніж внаслідок вживання антитромбоцитарних препаратів – у 10 % хворих, однак у половини з них мали критичний характер. Пероральні антикоагулянти в нашому аналізі були причиною ШКК в 3,7 % випадках. Це був ривароксабан або його комбінація з АСК. Цікаво, що вік і стать не мали вирішального значення для частоти розвитку кровотечі. У 33,3 % хворих кровотеча була критичною.

Є різні класифікації основних кровотеч, але зазвичай вони включають кровотечу, що призводить до смерті, госпіталізації, переливання крові, що вимагає двох або більше одиниць, або кровотечі в критичних місцях (наприклад, внутрішньочерепна, ретроперитонеальна, інтраспінальна, внутрішньоочна, перикардіальна). У кожному з основних клінічних випро-

---

бувань пероральних антикоагулянтів (ПАК) частота внутрішньочерепних кровотеч була достовірно меншою порівняно з варфарином. Хоча ПАК мають визнані переваги над варфарином, пацієнти з фібриляцією передсердь, які приймають ці препарати для антикоагуляції, все ще перебувають під ризиком кровотеч. На сьогодні не існує специфічного антитоду, доступного для усунення дії будь-якого з ПАК, крім дабігатрану. Інші стратегії для зупинки антикоагулянтних ефектів ПАК обмежені. Незалежно від вибору антикоагулянту, що використовують для профілактики ШКК, довгострокове оцінювання медикаментозної терапії має вирішальне значення для забезпечення дотримання та мінімізації подій кровотечі, включаючи регуляцію артеріального тиску, моніторинг функції нирок і супутнє застосування ліків.

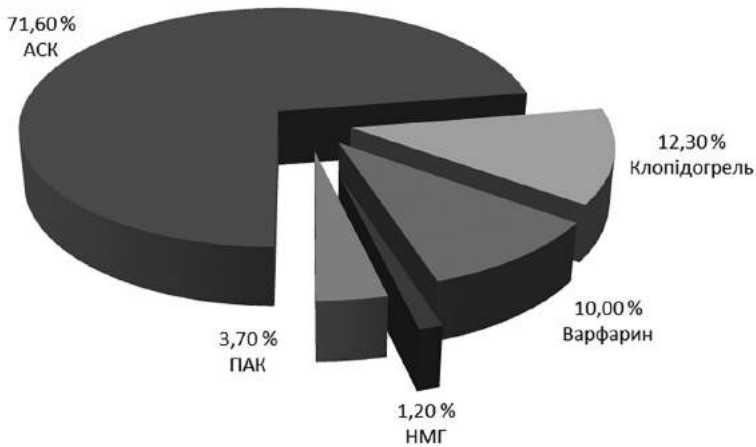
**Ключові слова:** антикоагулянтна терапія в різних категорій хворих, пероральні антикоагулянти, варфарин, шлунково-кишкові кровотечі та інші геморагічні ускладнення, лікування та профілактика.

Протягом останніх 60 років антикоагулянтна терапія полягала переважно у призначенні одного з антагоністів вітаміну К, з яких варфарин був золотим стандартом [1, 2]. Він вважається високоефективним при тромбоемболії, коли його доза регулюється в межах від 2,0 до 3,0 міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) [3]. Відповідно, при лікуванні варфарином необхідний регулярний моніторинг МНВ, що є незручним для пацієнта. На додаток до відносно вузького терапевтичного вікна, варфарин має повільний початок і непередбачувану фармакокінетику. Це призводить до того, що в деяких пацієнтів відзначається погана антикоагулянтна відповідь на ескалацію дози, а також небажання лікарів призначати варфарин [4, 5].

Два нових класи пероральних антикоагулянтів (ПАК) були розроблені в останнє десятиліття. Це інгібітори тромбіну (дабігатран) та інгібітори фактору Ха (ривароксабан і апіксабан), які здатні поліпшити якість життя пацієнтів шляхом подолання труднощів, пов'язаних з варфарином [6, 7]. Однак мірилом для всіх антикоагулянтів залишається профілактика інсульту та інших тромбоемболій і підвищеного ризику кровотеч [1–3, 6, 7]. Одночасно ці ж пацієнти мають підвищений ризик антикоагулянт-асоційованих кровотеч.

Ми проаналізували госпіталізацію і лікування хворих з гострими шлунково-кишковими кровотечами (ШКК) внаслідок застосування антитромботичних препаратів у м. Києві. Для цього було відібрано 610 історій хвороб пацієнтів із ШКК, пролікованих у Міському центрі невідкладної хірургії шлунково-кишкових кровотеч (Київська міська клінічна лікарня № 12) за 2017 рік. Серед них антитромботичні препарати як джерело кровотечі були відзначені у 80 (13,1 %) хворих.

За нашими даними, ацетилсаліцилова кислота (АСК) була найчастішою причиною госпіталізації внаслідок ШКК (рисунок 1).



**Рисунок 1. Частота розвитку гострих ШКК унаслідок застосування антитромботичних препаратів у м. Києві**

Ацетилсаліцилова кислота зумовлювала гостру ШКК у 58 (71,6 %) хворих. З них 35 (60 %) були чоловіками, 58,6 % хворих – віком 60–80 років, 20,6 % – молодше 60 років, 20,8 % – понад 80 років. У 9 (15,5 %) випадках кровотеча мала життєзагрожуючий характер (рисунок 2).

Серед торгових марок АСК 75,8 % хворих вживали кардіомагніл 75 мг, 12,1 % – аспірин-кардіо 100 мг, 10,3 % – магнікор 75 мг, 1,7 % – лоспірин 75 мг. Представлена інформація може створити враження, що кишковорозчинна форма АСК безпечніша, ніж інші. Але в цьому випадку палиця має два кінці – безпечна, однак і менш ефективна!

Із пленарної доповіді Американської асоціації серця на 4-й щорічній конференції з атеросклерозу, тромбозу і судинної біології (2003) вперше було наголошено на значній розбіжності у пригніченні тромбоксану (а значить, в антитромбоцитарному впливі) різних лікарських форм АСК [8]. Зокрема при вживанні звичайної (без покриття) АСК у дозі 75 мг, вміст тромбоксану зменшується до 0,28 нг/мл, при використанні кишковорозчинної форми АСК в тій самій дозі 75 мг його вміст коливається від 2,24 до 5,5 нг/мл (залежно від торгової назви).

З практичної точки зору, нестабільного впливу на пригнічення агрегації тромбоцитів за допомогою АСК в кишково-розчинній формі можна було б позбутися збільшенням вмісту АСК в цій лікарській формі. Це б дозволило підвищити антитромботичні властивості сполуки. Однак підвищення дози АСК достовірно призводить до збільшення кровотеч (таблиця 1) [9].

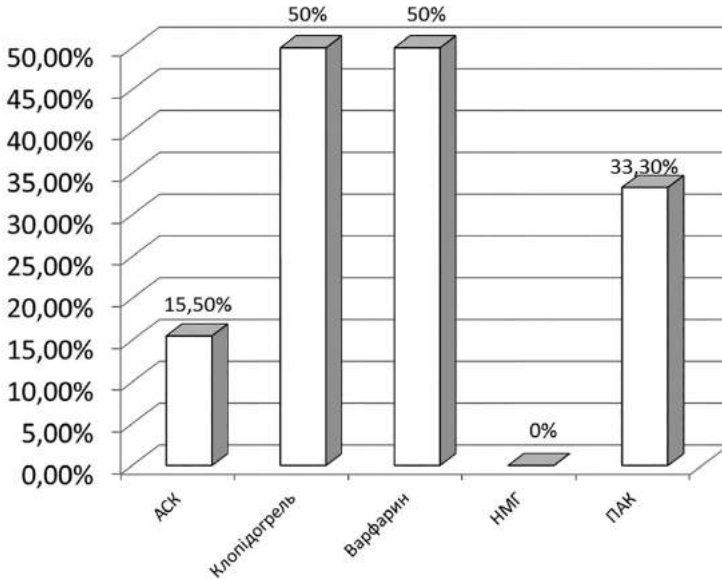
**Таблиця 1. Ризик кровотеч при лікуванні антиагрегантами: метааналіз 50 досліджень (338 191 пацієнтів) (Am. J. Hematol. 2004;75:40–7)**

Препарат	Кількість пацієнтів	Ризик кровотеч	Довірчий інтервал 95 %
АСК до 100 мг/добу	12 639	3,6 %	3,3–3,9
АСК 100–325 мг/добу	22 745	9,1 %	8,7–9,4
АСК більше 325 мг/добу	1540	9,9 %	8,4–11,4
Дипіридамо́л 400 мг	3304	6,7 %	5,8–7,5
Клопідогрель 75 мг	19 191	8,5 %	8,1–8,8

У нашому дослідженні розвиток ШКК унаслідок використання іншого антитромбоцитарного препарату – клопідогрелю визначався у 4 (5 %) осіб (2 чоловіки, 2 жінки). У половини з них кровотеча вимагала введення еритроцитарної маси. Один хворий помер. Комбінація клопідогрелю з АСК в 1,5 раза частіше призводила до розвитку ШКК, ніж монотерапія клопідогрелем. Гостра кровотеча спостерігалася в 6 осіб (7,3 %) на цій комбінації, половина з них мала життєзагрожуючий характер кровотечі. З огляду на тяжкість ШКК, використання еритроцитарної маси під час лікування ШКК унаслідок приймання клопідогрелю або клопідогрелю з АСК потрібне було кожному другому пацієнтові, у групі АСК – тільки 15,5 % (рисунок 2). Представлений вище метааналіз дезагрегантів за безпечністю наголошує на підвищенні ризику кровотеч в 2,4 раза при переведенні хворих з монотерапії АСК 75 мг на клопідогрель 75 мг [9]. У нашому аналізі – за комерційними назвами – 70 % хворих із ШКК, асоційованій з прийманням клопідогрелю, вживало клопідогрель, 20 % – тромбонет, 10 % – плавікс.

Варфарин-залежні ШКК у нашому дослідженні спостерігалися дещо рідше, унаслідок вживання антитромбоцитарних препаратів – у 8 (10 %) хворих (4 чоловіки, 4 жінки), однак у половини з них мали критичний характер (див. рисунок 2).

За результатами RADOA реєстру (2013), що ґрунтуються на дослідженні 290 хворих (середній вік 74 роки), які проходили лікування від варфарин-залежної кровотечі в одному з 21 саксонських госпіталів (Німеччина), гострі кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) відзначалися в порівняно невеликій групі хворих – 18 % [10]. Великі гематоми були причиною госпіталізації в 23 % випадках і 14 % хворих – внутрішньочерепні крововиливи. Важливо, що 90-денна смертність була найвищою в групі внутрішньочерепних крововиливів – 36,6 %, на другому місці ШКК – 14,9 % (з верхніх відділів – 9,6 %, з нижніх – 5,3 %) [10].



**Рисунок 2. Частота розвитку тяжких ШКК\* унаслідок застосування різних антитромботичних препаратів у м. Києві**

Примітка. \* – необхідність переливання еритроцитарної маси або смерті пацієнта.

Пероральні антикоагулянти у нашому аналізі були причиною ШКК у 3 (3,7 %) випадках. Це був ривароксабан або його комбінація з АСК. Цікаво, що вік і стать не мали вирішального значення для частоти розвитку кровотечі. В 1 (33,3 %) хворого кровотеча була критичною.

Нещодавно Sardar P., Chatterjee S., Mukherjee D. (2013) опублікували метааналіз безпечності сучасної пероральної антикоагулянтної терапії, який базувався на 48 рандомізованих клінічних випробуваннях. Аналіз результатів безпечності дабігатрану, ривароксабану, апіксабану, едоксабану та дарексабану проводили після хірургічних операцій на стегні або коліні, у тяжких іммобілізованих хворих з профілактичною метою; після лікування венозної тромбоемболії або легеневої емболії, фібриляції передсердь або гострого коронарного синдрому [11].

Усього було включено 141 932 пацієнти. Як група загалом, ПАК спричинювали значно рідше масивні кровотечі порівняно з антагоністами вітаміну К (відносний ризик (ВР) 0,82; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,69–0,96), без відмінностей між видом препарату (таблиця 2).

На відміну від хірургічних хворих або лікування нестабільної стенокардії чи гострого інфаркту, для профілактики тромботичних ускладнень при фібриляції передсердь (ФП) або тривалого лікування венозного тромбоемболізму переваги в запобіганні геморагічним ускладненням між новими ПАК та компараторами (антагоністи вітаміну К

або низькомолекулярний гепарин, залежно від випробування) були на користь ПАК. Автори визначали певні відмінності в частоті та ступені кровотеч при використанні того чи іншого агента [12–15].

**Таблиця 2. Відносний ризик кровотечі, пов'язаний з новими ПАК**

Показання	Відносний ризик	Довірчий інтервал 95 %
Хірургія стегна	1,43	1,02–1,99
Гострий коронарний синдром	3,27	2,30–4,66
Тяжкохворі з великим обмеженням фізичної активності	2,79	1,69–4,60
Профілактика венозного тромбоемболізму, в т. ч. ТЕЛА	0,64	0,47–0,89

Окремі ПАК виділялися більшою безпечністю в конкретних групах пацієнтів [16]. Хоча слід відзначити, що не всі препарати на сьогодні протестовані в усіх категоріях хворих, які потребують антикоагуляції. Так, ривароксабан був пов'язаний зі значним скороченням масивних кровотеч при гострому венозному тромбозі глибоких вен ніг або тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), але мав у 4 рази вищий ризик серйозних кровотеч при проведенні операції на коліні і майже втричі вищий ризик кровотечі в умовах профілактики тромбозів серед іммобілізованих тяжко хворих пацієнтів. Апіксабан був пов'язаний зі статистично значущим 2,58-разовим відносним ризиком підвищення масивних кровотеч при гострому коронарному синдромі.

Точне оцінювання ризику інсульту або емболії, а також визначення того, як зменшити модифіковані фактори ризику проводять за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, яка включає найпоширеніші фактори: застійну серцеву недостатність або дисфункцію лівого шлуночка, гіпертензію, вік  $\geq 75$  (подвоєний), цукровий діабет, інсульт (подвоєний), судинне захворювання, вік 65–74 років, гендерну категорію (жіноча) [1, 2, 4]. Європейське товариство кардіологів рекомендує використовувати шкалу HAS-BLED (гіпертонія, аномальна функція нирок/печінки, інсульт, історія кровотечі або схильність, одночасно лабільне МНВ при лікуванні варфарином, літній вік, вживання наркотичних засобів або алкоголю) для оцінювання ризику кровотечі [1]. HAS-BLED має хорошу передбачуваність і є відносно простою у використанні [1, 3, 17]. Оцінювання за HAS-BLED не слід використовувати для абсолютної відміни антикоагуляції, насправді, навіть коли оцінка HAS-BLED є високою ( $> 3$ ), ефективна антикоагуляція може бути використана [18].

Основні кровотечі класифікують різними способами, але зазвичай включають кровотечу, що призводить до смерті, госпіталізації, переливання крові, що вимагає двох або більше одиниць, або кро-

вотечі в критичних місцях (наприклад, внутрішньочерепна, ретроперитонеальна, інтраспінальна, внутрішньоочна, перикардiальна) [18]. Частоту кровотеч унаслідок застосування варфарину оцінюють від 10 до 17 %, при масивних кровотечах – від 2 до 5 %, внутрішньочерепних кровотечах – від 0,2 до 0,4 % [19]. Ризик кровотечі є однією з основних причин того, що клініцисти зменшують дозу або відмінюють варфарин [5, 17]. При використанні варфарину для профілактики тромбозів у пацієнтів без ФП важливо застосовувати стратегії, які зменшують ризик кровотечі для поліпшення результатів лікування пацієнтів. Такі стратегії включають відповідний відбір пацієнтів на основі оцінювання ризику тромбозу/кровотечі, відповідного контролю артеріального тиску та мінімізації використання супутнього аспірину або нестероїдних протизапальних засобів [20].

Дабігатран був першим затвердженим ПАК в Європі та Сполучених Штатах Америки і має найбільшу кількість клінічних даних для лікування пацієнтів з ФП для запобігання інсульту [21]. Після його затвердження Комітет Європейського агентства з лікарських засобів для людини (СНМР), а також Управління з контролю за продуктами і лікарськими засобами США (FDA) отримали багато повідомлень про серйозні та смертельні кровотечі, пов'язані з використанням препарату [21, 22]. СНМР дійшов до висновку, що дані узгоджуються з відомим ризиком кровотеч цього антикоагулянтного препарату, тому профіль ризику дабігатрану має залишатися незмінним. СНМР встановив, що смертельні кровотечі з дабігатраном були значно нижчими, ніж спостерігалися в клінічних випробуваннях, однак ризики слід продовжувати розглядати [22]. FDA також виявило, що частота кровотечі для дабігатрану не вище, ніж для варфарину. FDA вважає, що збільшення кількості повідомлень про кровотечі з дабігатраном було прикладом стимульованої звітності через новизну дабігатрану як нещодавно випущеного лікарського засобу. Кровотечі з варфарином очікуються і, таким чином, медики менш схильні до спонтанного звіту про несприятливі події. FDA виявило знижену частоту як ШКК (1,6 проти 3,5 випадку на 100 000 днів ризику), так і внутрішньочерепних кровотеч (0,8 проти 2,4 випадку на 100 000 днів ризику) з дабігатраном порівняно з варфарином, але ці результати слід розглядати з обережністю, оскільки немає коригування для змішаних змінних або медичних записів [23].

Наступний аналіз Sherwood M., Nessel C., Hellkamp A. et al. (2015) стосувався ривароксабану і включав 14 236 пацієнтів, дані яких вивчали з точки зору безпеки кровотеч [24]. Як показало дослідження, ШКК на 42 % було частішими в групі ривароксабану (BP 1,42; 95 % ДІ 1,22–1,66), ніж варфарину. Близько 48 % ШКК виникали у верхніх шляхах ШКТ, 23 % – у нижніх шляхах, а 29 % – у прямій кишці. Коли всі випадки розділили за тяжкістю (великі або невеликі), більша кількість хворих спостерігалася в групі ривароксабану (таблиця 4).

**Таблиця 3. Ключові характеристики ефективності та безпеки ПАК, зареєстрованих в Україні, за результатами основних клінічних випробувань [11]**

	Дабігатран (RE-LY)			Ривароксабан (ROCKET-AF)		Апіксабан (ARISTOTLE)	
	Варфарин (n = 6022)	110 мг Двічі (n = 6015)	150 мг Двічі (n = 6076)	Варфарин (n = 7133)	20 мг раз на добу (n = 7131)	Варфарин (n = 9081)	5 мг двічі (n = 9120)
Базові характеристики							
Середній вік, років	71,6	71,4	71,5	73	73	70	70
Оцінка за CHADS <sub>2</sub>	2,1	2,1	2,2	3,46	3,48	2,1	2,1
Артеріальна гіпертензія, %	78,9	78,8	78,9	90,8	90,3	87,6	87,3
Цукровий діабет, %	23,4	23,4	23,1	39,5	40,4	24,9	25,0
Серцева недостатність, %	31,9	32,2	31,8	62,3	62,6	35,4	35,5
Результат ефективності, % на рік							
Інсульт/ТІА	1,69	1,53	1,11 (p < 0,001)	2,4	2,1	1,6	1,27 (p = 0,01)
Результати безпеки, % на рік							
Масивні кровотечі	3,36	2,71 (p = 0,003)	3,11	3,4	3,6	3,09	2,13 (p = 0,001)
Внутрішньочерепні кровотечі	0,74	0,23 (p < 0,001)	0,30 (p < 0,001)	0,7	0,5 (p = 0,02)	0,80	0,33 (p < 0,001)
Кровотечі з ШКТ	1,02	1,12	1,51 (p < 0,001)	2,2	3,2 (p < 0,001)	0,86	0,76
Смертність	4,13	3,75	3,64	2,2	1,9	3,94	3,52 (p = 0,047)



Таблиця 4. Загальна частота ШКК залежно від виду антикоагулянту [23]

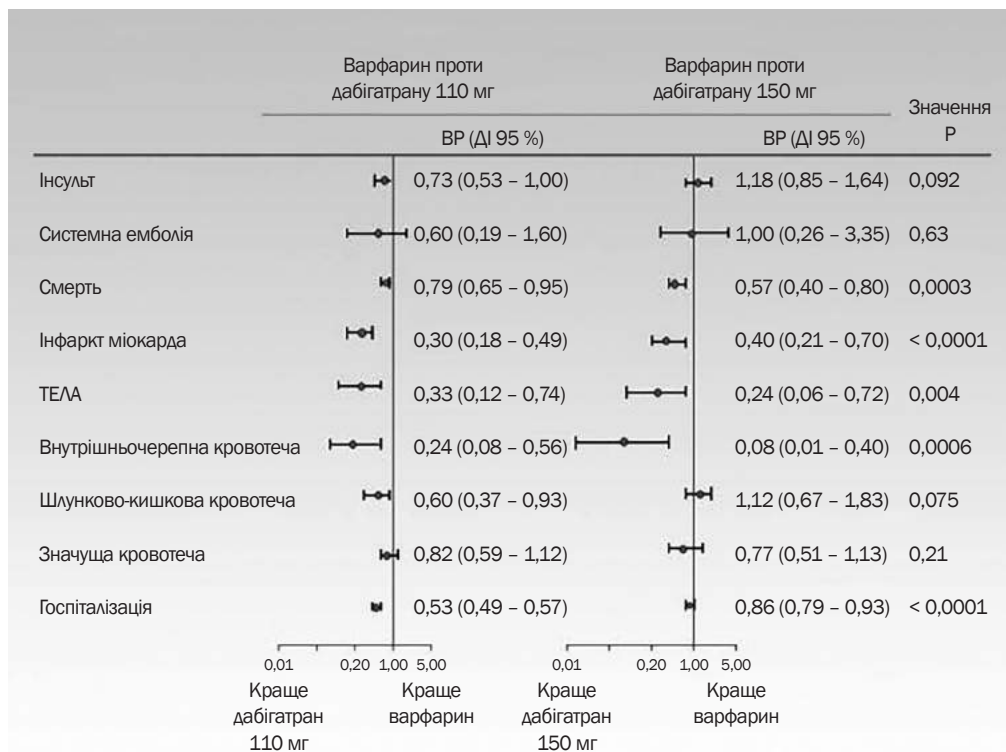
Вид кровотечі	Ривароксабан, випадків на 100 пацієнтів-років	Варфарин, випадків на 100 пацієнтів-років	Ривароксабан проти варфарину, відношення	P
Усі (масивні й невеликі) клінічно значущі кровотечі	3,61	2,60	1,42	< 0,0001
Масивні кровотечі	2,00	1,24	1,66	< 0,0001
Ті, що вимагали інфузії більше 4 доз еритроцитарної маси	0,47	0,41	1,19	0,39
Фатальні кровотечі	0,01 (1 пацієнт)	0,04 (5 пацієнтів)	0,21	0,15
Невеликі клінічно значущі кровотечі	1,75	1,39	1,28	0,023

Інші ПАК також можуть підвищувати ризик ШКК, включаючи дабігатран 150 мг двічі на день або едоксабан 60 мг на добу, як вважають Lip G. та Lane D. з University of Birmingham, UK [25]. Однак вони наголошують, що тільки дабігатран 110 мг двічі на день або апіксабан 5 мг двічі на день не призводять до підвищення ШКК (див. таблицю 3).

Потрійна антитромбоцитарна терапія при гострому коронарному синдромі була апробована в дослідженні ATLAS ACS 2-TIMI 51 (2012), де 15 526 хворих із нещодавнім гострим коронарним синдромом до подвійної антитромбоцитарної терапії отримували ривароксабан 2 рази на добу 2,5 мг або 5 мг у середньому 13–31 місяць [26]. Це дозволило знизити ризик розвитку комбінованої кінцевої точки – смерть від серцево-судинних причин, інфаркт міокарда або інсульт. Водночас навіть у такій набагато зменшеній дозі, ривароксабан підвищував ризик серйозних кровотеч, у тому числі і внутрішньочерепних. Слід наголосити, що в дослідженні брали участь хворі з низьким ризиком кровотеч та без супутньої ФП.

У нещодавньому опублікованому загальнонаціональному когортному дослідженні з Данії, оцінено популяцію «повсякденної клінічної практики» пацієнтів з антикоагулянтною терапією ФП та виявлено аналогічні показники інсульту, системної емболії та масивних кровотеч у групах з обома дозами дабігатрану (110 мг та 150 мг). Кількість хворих у реєстрі – 4978 хворих приймали дабігатран та 8936 – варфарин [27]. Данська когорта була схожою за віком з пацієнтами з ФП у багатоцентровому дослідженні рандомізованого оцінювання тривалої антикоагулянтної терапії (RE-LY), порівнюючи дабігатран та варфарин (70,8 року проти 71,8 року у RE-LY). Водночас вони були більш здоровими – з меншим ризиком інсульту (середній показник CHADS 1,16 проти 2,13 у RE-LY) і з меншою кількістю супутніх захворювань (наприклад, серцева недостатність тільки у 8,3 %, попередній інфаркт міокарда – у 9,5 %, цу-

кровий діабет – у 12 %, гіпертензія – у 20,9 %, помірна або тяжка ниркова недостатність – лише у 3,9 % [27]. У цьому дослідженні скоригована частота смертності, внутрішньочерепних кровотеч, легеневої емболії та інфаркту міокарда була меншою при обох дозах дабігатрану порівняно з варфарином. ШКК була нижчою при застосуванні дабігатрану 110 мг двічі на день, але не з дабігатраном 150 мг двічі на день порівняно з варфарином [28]. Автори дійшли висновку, що ефективність і масивні кровотечі для дабігатрану були подібні до варфарину, але інтракраніальна кровотеча була меншою при обох дозах дабігатрану порівняно з варфарином (рисунк 3).



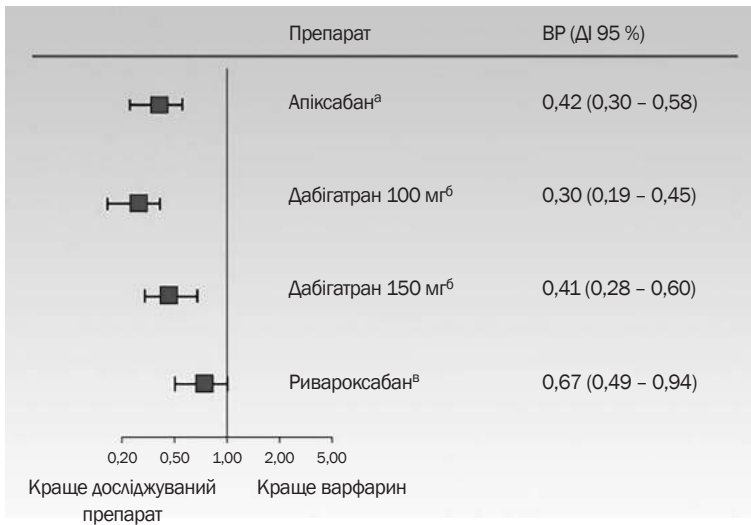
**Рисунок 3. Ефективність та безпеність різних доз дабігатрану за результатами когортного датського дослідження з ФП (адаптовано з Larsen T.B., et al. J Am Coll Cardiol. 2013;61(22):2264–73)**

Внутрішньочерепні кровотечі трапляються відносно рідше, ніж шлунково-кишкові в пацієнтів, які приймають антикоагулянтну терапію. Однак важливо пам'ятати, що захворюваність і смертність, пов'язані з внутрішньочерепними крововиливами, більш інвалідизуючі, ніж пов'язані з екстракраніальними кровотечами. У когорті з 13 559 дорослих з ФП і госпіталізованих з приводу асоційованої з варфарином кровотечі 30-денний ризик смерті становив 49 % для

пацієнтів, які зазнали внутрішньочерепного крововиливу, і 5 % для пацієнтів, які зазнали екстракраніальної кровотечі [29].

У кожному з основних клінічних випробувань ПАК частота внутрішньочерепних кровотеч була достовірно меншою порівняно з варфарином (рисунок 4). Екстракраніальні кровотечі, такі як гастроінтестинальна кровотеча, також можуть ускладнювати антикоагулянтну терапію [30].

Серед препаратів, що використовувалися для лікування варфарин-залежної кровотечі, німецькі лікарі найчастіше використовували пероральні або внутрішньовенні форми вітаміну К – 40,3 % випадків, свіжозаморожену плазму – 6,6 %, в 11,6 % – концентрат протромбінового комплексу (RADOA реєстр 2013) [10].



**Рисунок 4. Частота внутрішньочерепних крововиливів у знакових клінічних випробуваннях дабігатрану проти варфарину**

Примітка. <sup>а</sup> – Granger CB, et al. N Engl J Med. 2011;365(11):981–92; <sup>б</sup> – Connolly SJ, et al. N Engl J Med. 2009;361(12):1139–51; <sup>в</sup> – Patel MR, et al. N Engl J Med. 2011;365(10):883–91.

Варфарин залишається найбільш часто використовуваним ПАК для профілактики інсульту в пацієнтів з ФП і є високоефективним, якщо МНВ підтримується на рівні 2,0–3,0 [20]. Однак використання варфарину відбувається за ціною підвищеного ризику загальної кровотечі. І хоча вибір антикоагулянтного засобу, який слід використовувати для профілактики інсульту, має бути індивідуальним на основі поточних даних, факторів/бажань самих пацієнтів та розміру місцевих ресурсів, дабігатран пропонує кращий терапевтичний варіант, який продемонстрував клінічно значущу ефективність і підвищену безпеку порівняно з варфарином.

Важливо відзначити, що в усіх клінічних випробуваннях з дабігатраном досліджувані когорти пацієнтів були достатньо різномірні. Детальна інформація, що базується на результатах клінічних досліджень, зокрема RELY-ABLE [30], всебічний аналіз усіх випадків кровотеч у звіті FDA [21, 22] та обговорення даних датського когортного дослідження Ларсена [27], допомагає зрозуміти переваги дабігатрану в сучасній антикоагулянтній терапії. Нині численні науково обґрунтовані рекомендації підтримують використання останнього для запобігання тромбоемболічній події в пацієнтів з ФП.

Хоча ПАК мають визнані переваги над варфаринном, пацієнти з ФП, які приймають ці препарати для антикоагуляції, все ще перебувають під ризиком майбутніх кровотеч. На сьогодні ще не існує специфічного антитоду, доступного для усунення дії будь-якого з ПАК, крім дабігатрану. Інші стратегії для зупинки антикоагулянтних ефектів ПАК обмежені [31, 32].

Європейська асоціація серцевого ритму опублікувала практичне керівництво з лікування зумовлених ПАК кровотеч у пацієнтів з ФП (рисунком 5) [1].

<b>ПОМІРНА КРОВОТЕЧА</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Пропуск наступної дози або відміна антикоагулянту</li> <li>- Передивитися супутню терапію</li> </ul>	
недостатні заходи, або	
<b>СЕРЕДНЬОГО РІВНЯ АБО ТЯЖКА КРОВОТЕЧА</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Механічна компресія</li> <li>- Ендоскопічний гемостаз (якщо шлункова кровотеча)</li> <li>- Хірургічний (операційний) гемостаз</li> <li>- Відновлення об'єму циркулюючої плазми (кристалоїди, колоїди, якщо потрібно)</li> </ul>	
недостатні заходи, або	
<b>ЖИТТЄНЕБЕЗПЕЧНА КРОВОТЕЧА</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Концентрат протромбінового комплексу 50 ОД/кг плюс 25 ОД/кг, якщо необхідно</li> <li>- Активованій концентрат протромбінового комплексу 50 ОД/кг; максимальньо до 200 ОД/кг/день</li> <li>- Рекombінантний фактор VIIa 90 μг/кг (немає даних про додаткові переваги)</li> <li>- Для дабігатран-індукованої – ідаруцизумаб 5 г в/в</li> </ul>	

**Рисунок 5. Оновлене практичне керівництво Європейської асоціації серцевого ритму з лікування хворих з ПАК-асоційованими кровотечами (адаптовано з Heidbuchel H., et al. *Europace*. 2015;17:1467–507)**

Незалежно від вибору антикоагулянту, який використовується для профілактики ШКК, довгострокове оцінювання медикаментозної терапії має вирішальне значення для забезпечення дотримання та мінімізації подій кровотечі, включаючи регуляцію артеріального тиску, моніторинг функції нирок і супутнє застосування ліків [33].

Використання ПАК дабігатрану є розумною альтернативою варфарину і має великий потенціал для збільшення поетапного застосування антикоагулянтів не тільки в пацієнтів з ФП або з високим ризиком тромбоемболізму. Ми згодні з Reid R. D., McDonnell L. A., Riley D. L., et al. (2014), що дабігатран та інші препарати регулярно демонструють позитивні профілі безпеки з точки зору подібних ускладнень кровотечі, однак кожен з них слід використовувати за певних умов та у відповідних популяціях пацієнтів [34]. Ми повинні знати обставини виникнення несприятливих подій і вдосконалювати системи спостереження, які фактично контролюють як переваги, так і потенційні ускладнення цих препаратів серед різноманітних груп пацієнтів, які потребують антикоагуляції.

Колектив авторів висловлює подяку заступнику головного лікаря з лікувальної роботи КМКЛ № 12 пану Диндарю С. В. за надання можливості в проведенні нашого дослідження.

**Batushkin V. V.<sup>1</sup>, Kuzmenko V. V.<sup>2</sup>, Dakalov D. S.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Kyiv Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kyiv City Clinical Hospital No. 5, Kyiv, Ukraine

## **Gastrointestinal Bleeding and Other Types of Bleeding in Patients Receiving Long-Term Anticoagulation. Oral Anticoagulants Safety Assessment and Bleeding Treatment Algorithms**

**Abstract.** We analyzed hospitalization and treatment of patients with acute gastrointestinal bleeding (GI bleed) due to the use of antithrombotic drugs in Kyiv. For this purpose, 610 case histories of patients with GI bleeds who were treated at the City Center of Gastrointestinal Bleeding Emergency Surgery (Kyiv City Clinical Hospital No. 12) in 2017 were selected. Among these, antithrombotic drugs were reported as a cause of bleeding in 80 (13.1%) patients. According to our data, GI bleed due to acetylsalicylic acid (ASA) was the most frequent reason for hospitalization (71.6% of patients). GI bleed due to the use of another antiplatelet drug, clopidogrel, was reported in 5% of patients. In half of them, bleeding required packed RBC transfusion. One patient died. The combination of clopidogrel and ASA 1.5 times more often led to the development of GI bleed than clopidogrel monotherapy. Acute bleeding was observed in 7.3% of the patients receiving this combination, and in half of them bleeding was life-threatening.

---

Due to the severity of GI bleed, every second patient with GI bleed caused by the intake of clopidogrel or clopidogrel with ASA required packed RBC transfusion, compared to only 15.5% of those with GI bleed caused by ASA. Our meta-analysis of the safety of disaggregants emphasizes a 2.4-fold increase in the bleeding risk when switching patients from ASA 75 mg monotherapy to clopidogrel 75 mg. In our study, warfarin-dependent GI bleeds were somewhat less common than those caused by the use of antiplatelet drugs and accounted for 10% of patients, but half of these GI bleeds were critical. Oral anticoagulants (OACs) in our analysis caused GI bleed in 3.7% of cases. It was rivaroxaban or rivaroxaban combined with ASA. Interestingly, age and gender were not critical to the incidence of bleeding. In 33.3% of patients, bleeding was critical.

There are different classifications of bleeding, however, the main types include fatal bleeding, bleeding requiring hospital admission, bleeding requiring blood transfusion (single-unit, double-unit), or bleeding in critical areas (eg, intracranial, retroperitoneal, intraspinal, intraocular, pericardial). In each of the main clinical trials of OACs, the incidence of intracranial hemorrhage was significantly lower than that for warfarin. Although OACs have recognized advantages over warfarin, patients with atrial fibrillation who take these drugs for anticoagulation are still at risk of future bleeding. To date, no specific antidote is available to reverse OACs other than dabigatran. Other strategies for stopping anticoagulant effects of OACs are limited. Regardless of the choice of anticoagulant used for GI bleed prevention, long-term evaluation of drug therapy is critical to ensure that bleeding events are monitored and minimized, including blood pressure regulation, kidney function monitoring, and concomitant medications use.

**Keywords:** anticoagulant therapy in different patient categories, oral anticoagulants, warfarin, gastrointestinal bleeding and other hemorrhagic complications, treatment and prevention.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

### REFERENCES

1. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015 Oct;17(10):1467–507. <https://doi.org/10.1093/europace/euv309>
2. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. Management of Patients With Atrial Fibrillation (Compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS Recommendations): A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(18):1935–44.
3. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e531S–e575S.
4. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace*. 2011;13(5):723–46.
5. Pugh D, Pugh J, Mead GE. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review. *Age Ageing*. 2011;40(6):675–83.
6. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1019–26.

7. Contractor T, Levin V, Martinez MW, et al. Novel oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: dawn of a new era. *Postgrad Med.* 2013;125(1):34–44.
8. Balasubramania V. Platelets and Alternatively Spliced Human Tissue Factor in Thrombus Formation [abstract]. Proceedings of 4th Annual Conference on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; 2003 May 8-10; Washington, DC. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;23(5):52.
9. Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, et al. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am J Hematol.* 2004 Jan; 75(1):40–7.
10. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013;15(5): 625–51.
11. Sardar P, Chatterjee S, Mukherjee D. Efficacy and safety of new oral anticoagulants for extended treatment of venous thromboembolism: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Drugs.* 2013 Jul;73(11):1171–82. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0082-7>
12. 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.
13. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883–91.
14. 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.
15. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *The Lancet.* 2016;388:1995–2003.
16. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation.* 2011;123:131–6.
17. Rubboli A, Becattini C, Verheugt FW. Incidence, clinical impact and risk of bleeding during oral anticoagulation therapy. *World J Cardiol.* 2011;3(11):351–8.
18. Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Key messages for clinical practice from the European Heart Rhythm Association position statement. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122(5):235–42.
19. Witt DM, Delate T, Garcia DA, et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med.* 2012;172(19): 1484–91.
20. Батушкин ВВ, Гема АИ. Случай двухлетнего применения комбинированной терапии варфарина с аспирином в профилактике сердечно-сосудистых осложнений в постинфарктном периоде после первичной перкутанной ангиопластики. *Кардиология: от науки к практике.* 2012;2:127–40. Batushkin VV, Gema AI. [A case of combined biennial treatment with warfarin and aspirin in preventing cardiovascular complication in postinfarction period after primary percutaneous angioplasty]. *Kardiologija: vid nauky do praktyky.* 2012;2:127–40. Russian.
21. European Medicines agency [Internet]. Pradaxa (dabigatran etexilate) Summary of product characteristics. [cited 2019 Jul 9]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf)
22. European Medicines agency. Questions and answers on the review of bleeding risk with Pradaxa (dabigatran etexilate). [cited 2019 Jul 9]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/)

---

document\_library/Medicine\_QA/2012/05/WC500127768.pdf

23. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1272–4.

24. Sherwood M, Nessel C, Hellkamp A, et al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin: ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:2271–81.

25. Lip GYH, Lane DA. Matching the NOAC to the patient: Remember the Modifiable Bleeding Risk Factors. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:2282–4.

26. Kazmi RS, Lwaleed BA. New anticoagulants: how to deal with treatment failure and bleeding complications. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(4):593–603.

27. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in «real-world» patients with atrial fibrillation: A prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(22):2264–73. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.020>

28. Hart RG, Diener HC, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke.* 2012;43(6):1511–7.

29. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med.* 2007;120(8):700–5.

30. Boehringer Ingelheim [Internet]. c2010-2019 [cited 2019 May 2]. RELY-ABLE®: Unprecedented long-term data support safety profile and sustained efficacy of PRADAXA® for stroke prevention in AF; [about 1 screen]. Available from: [http://www.boehringer-ingelheim.ca/en/news/press\\_releases/2012/08\\_nov\\_2012111.html](http://www.boehringer-ingelheim.ca/en/news/press_releases/2012/08_nov_2012111.html)

31. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, et al. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med.* 2010;123(7):638–45.

32. Батушкин ВВ, Махмуд Х. Ашдари. Риск геморрагических осложнений у больного с фибрилляцией предсердий, принимающего ингибитор фактора Ха ривароксабан. *Кардиология: от науки к практике.* 2014;1:103–15.

Batushkin VV, Ashdary MH. [Risk of hemorrhagic complications at the patient with atrial fibrillation accepting of a per oral inhibitor Xa factor rivaroxaban]. *Kardiologiya: vid nauky do praktyky.* 2014;1:103–15. Russian.

33. Sjogren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, et al. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost.* 2015;113:1370–7.

34. Reid RD, McDonnell LA, Riley DL, et al. Effect of an intervention to improve the cardiovascular health of family members of patients with coronary artery disease: A randomized trial. *CMAJ.* 2014;186(1):23–30. <https://doi.org/10.1503/cmaj.130550>

Стаття надійшла в редакцію 13.08.2019 р.