

УДК 616-005.755-02:616.12-008.313.2]-084-085.273.53

<https://doi.org/10.30702/card:sp.2020.10.039/0415590>

Чабан Т. І., д-р мед. наук, професор кафедри

Солонинка Г. Я., канд. мед. наук, доцент кафедри

Кафедра внутрішніх та професійних хвороб, ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, Україна

Аналіз ризиків інсульту, розвитку кровотеч та смерті у пацієнтів похилого віку з фібриляцією передсердь неклапанного генезу, які отримували різні пероральні антикоагулянти за програмою Medicare США

Резюме

Пероральні антикоагулянти, що не є антагоністами вітаміну К (НОАК), виступають переважно альтернативою варфарину у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь. У рандомізованих дослідженнях порівнювали НОАК із варфарином, однак у жодному дослідженні не порівнювали окремі НОАК між собою у контексті їхньої безпеки та ефективності.

Ми анонсуємо ретроспективне когортне дослідження великої групи пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь, яким було призначено варфарин ($n = 183\,318$) або стандартну дозу дабігатрану (150 мг 2 рази на добу; $n = 86\,198$), ривароксабану (20 мг 1 раз на добу; $n = 106\,389$) або апіксабану (5 мг 2 рази на добу; $n = 73\,039$) за програмою Medicare у період із жовтня 2010 р. по вересень 2015 р. Для оцінювання скоригованих відношень ризиків (ВР) та 95 % довірчих інтервалів (ДІ) для таких показників, як тромбоемболічний інсульт, внутрішньочерепна кровотеча, масивна позачерепна кровотеча та смерть з будь-якої причини з використанням методу пропорційної регресії Кокса, порівнюючи кожний НОАК із варфарином та з іншими НОАК.

Порівняно з варфарином кожний НОАК асоціювався зі зменшенням ризиків тромбоемболічного інсульту (зниження на 20–29 %; $p = 0,002$ (дабігатран), $p < 0,001$ (ривароксабан, апіксабан)), внутрішньочерепної кровотечі (зниження на 35–62 %; $p < 0,001$ (кожний з НОАК)) та смерті (зниження на 19–34 %; $p < 0,001$ (кожний з НОАК)). НОАК демонстрували подібні результати щодо тромбоемболічного інсульту, однак ривароксабан асоціювався з підвищеним ризиком внутрішньочерепної кровотечі (порівняно з дабігатраном: ВР = 1,71; 95 % ДІ, 1,35–2,17), масивної позачерепної кровотечі (порівняно з дабігатраном: ВР = 1,32; 95 % ДІ, 1,21–1,45; порівняно з апіксабаном: ВР = 2,70; 95 % ДІ, 2,38–3,05) та смерті (порівняно з дабігатраном: ВР = 1,12; 95 % ДІ, 1,01–1,24; порівняно з апіксабаном: ВР = 1,23; 95 % ДІ, 1,09–1,38). Дабігатран асоціювався зі зменшенням ризику внутрішньочерепної кровотечі (ВР = 0,70; 95 % ДІ, 0,53–0,94) та збільшенням ризику масивної позачерепної кровотечі (ВР = 2,04; 95 % ДІ, 1,78–2,32), порівняно з апіксабаном.

Таким чином, серед пацієнтів з подібними початковими характеристиками, які отримували лікування з приводу неклапанної фібриляції передсердь стандартними дозами НОАК або варфарином, дабігатран, ривароксабан та апіксабан характеризувалися більш сприятливим профілем переваг та шкоди порівняно з варфарином. Серед пацієнтів, які отримували НОАК, дабігатран та апіксабан асоціювалися з більш сприятливим профілем користі й шкоди порівняно з ривароксабаном.

Ключові слова: фібриляція передсердь, нові пероральні антикоагулянти, апіксабан, дабігатран, ривароксабан, варфарин, порівняльна ефективність, порівняльна безпека.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

- Пероральні антикоагулянти, що не є антагоністами вітаміну К (НОАК), застосовують для профілактики інсульту у пацієнтів із фібриляцією передсердь, однак у жодному клінічному дослідженні їх не порівнювали між собою у контексті їхньої безпеки та ефективності.
- В обсерваційному дослідженні пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь, які отримували лікування за програмою Medicare і мали подібні початкові характеристики, ризики тромбоемболічного інсульту, внутрішньочерепної кровотечі та смерті з будь-якої причини зменшувалися у пацієнтів, які отримували лікування апіксабаном, дабігатраном та ривароксабаном, порівняно з пацієнтами, які отримували варфарин.
- 3-поміж НОАК апіксабан і дабігатран демонстрували більш сприятливе відношення переваг та шкоди порівняно з ривароксабаном.

ВСТУП

У базовому рандомізованому клінічному дослідженні пероральних антикоагулянтів, що не є антагоністами вітаміну К (НОАК), у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь дабігатран та апіксабан були більш ефективними, а ривароксабан та едоксабан були не менш ефективними, ніж варфарин, у профілактиці інсульту та системної емболізації [1–4]. Кожен з НОАК також зменшував ризик внутрішньочерепної кровотечі [1–4]. Прямих порівняльних рандомізованих досліджень для визначення відмінностей НОАК між собою в контексті їхнього впливу на виникнення інсульту, кровотечі та смертності не проводили, і лише у невеликій кількості обсерваційних досліджень порівнювали між собою дабігатран, ривароксабан та апіксабан – три найпоширеніші НОАК – в одному дослідженні [5–11]. Ці дослідження були невеликими, у них рідко вивчали тромбоемболічний інсульт та в

жодному не оцінювали смертність. Актуальним залишається питання, чи є НОАК подібними з терапевтичної точки зору або чи мають вони клінічно значущі відмінності, через які лікарі та пацієнти можуть віддавати перевагу тому чи іншому препарату.

Для кращого оцінювання порівняльної безпеки та ефективності поширених пероральних антикоагулянтів ми провели в США велике обсерваційне дослідження у пацієнтів похилого віку з фібриляцією передсердь, які отримували лікування за програмою Medicare, в якому порівнювали кожний НОАК з варфарином та між собою в аспекті тромбоемболічного інсульту, внутрішньочерепної кровотечі, масивної позачерепної кровотечі та смерті з будь-яких причин.

МЕТОДИ

Кожен з НОАК доступний у США у стандартній дозі, призначений для більшості пацієнтів із неклапанною фібриляцією, та у меншій дозі для осіб із порушенням функції нирок (дабігатран, ривароксабан, едоксабан) або поєднанням щонайменше двох з таких станів: порушення функції нирок, зниження маси тіла або похилий вік (апіксабан). Ми використовували новий дизайн дослідження [12] для порівняння пацієнтів, які розпочинали лікування варфарином або стандартною дозою дабігатрану (150 мг 2 рази на добу), ривароксабаном (20 мг 1 раз на добу) або апіксабаном (5 мг 2 рази на добу). Едоксабан застосовували рідко, тому цей препарат ми не вивчали.

У період з жовтня 2010 року, коли було затверджено дабігатран, до вересня 2015 року пацієнти, які увійшли до групи А (госпіталізація), групи В (амбулаторне лікування) та групи D (призначення рецептурних препаратів) програми Medicare, могли бути включені в дослідження, якщо на момент видачі призначеного антикоагулянту (індексна дата) вони брали участь у програмі Medicare протягом щонайменше 6 місяців, їхній вік становив 65 років або більше і протягом попередніх 6 місяців їм було встановлено (у стаціонарі або амбулаторно) діагноз фібриляції або тріпотіння передсердь згідно з кодами Міжнародного класифікатора хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), а також не був призначений жоден з досліджуваних препаратів або едоксабан. Пацієнтів виключали з дослідження, якщо вони перебували у центрі сестринського догляду або будинку для людей похилого віку, отримували лікування у хоспісі станом на індексну дату. Пацієнтів, у яких госпіталізація тривала після індексної дати, реципієнтів трансплантата нирки та пацієнтів, які перебували на діалізі, також виключали. Крім того, ми виключали пацієнтів, які могли мати альтернативні показання до антикоагуляції протягом 6 місяців до включення у дослідження (захворювання мітрального клапана, пластика або протезування клапана серця, тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії або протезування суглоба).

Для кожного пацієнта збирали такі дані за період 6 місяців до включення в групи дослідження: запити у Medicare, пов'язані з хронічними станами, дані щодо факторів ризику серцево-судинних захворювань і кровотеч (зокрема індекс CHA₂DS₂-VASc (застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, перенесений інсульт, транзиторна ішемічна атака (ТІА) або тромбоемболія, захворювання судин, вік 65–74 роки, стать) та показник HAS-BLED (артеріальна гіпертензія, порушення функції нирок і печінки, перенесений інсульт, кровотеча, нестабільне значення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), похилий вік, медикаментозна терапія або вживання алкоголю)) [13, 14] та лікування у закладах охорони здоров'я, а також дані щодо виданих лікарських засобів.

З метою покращення надійності порівняння НОАК і варфарину ми виконали псевдорандомізацію 1 : 1 із заміною для пацієнтів, які отримували варфарин та НОАК [15], таким чином обмежуючи популяцію дослідження пацієнтами, які застосовували НОАК та відповідали умовам включення. При цьому характеристики пацієнтів, які застосовували варфарин, були подібні до характеристик пацієнтів, які приймали НОАК (див. додаток таблиця 1). З метою коригування з урахуванням можливого викривлення даних ми застосовували мультиноміальну логістичну регресію для оцінювання зважування за стабілізованою зворотною імовірністю лікування у групах варфарину та окремих НОАК, коли три групи НОАК було об'єднано як контроль для зважування [16]. Баланс коваріат оцінювали за допомогою стандартизованих середніх відмінностей, при цьому значення $\leq 0,1$ вказувало на мінімальні відмінності між групами [17].

Спостереження почали наступного дня після включення у групу дослідження та продовжували до вибуття з програми Medicare, перерви у застосуванні антикоагулянту тривалістю понад 3 дні, видачі іншого антикоагулянту, трансплантації нирки або початку діалізу, поступлення до центру сестринського догляду або будинку для людей похилого віку, початку лікування у хоспісі, завершення періоду дослідження або настання результату дослідження, залежно від того, що відбулося першим. Ми обрали тривалість перерви у застосуванні 3 дні через короткий період напіввиведення окремих НОАК (приблизно 12 годин). Ми виключали осіб, які отримували лікування у центрах сестринського догляду або будинках для людей похилого віку, через побоювання з приводу можливого неповного оцінювання результату в таких умовах, а також осіб, які отримували лікування у хоспісі, адже смерть таких пацієнтів була очікуваною і тому, вочевидь, не залежала від антикоагулянтів.

Досліджуваними показниками були тромбоемболічний інсульт у стаціонарі, внутрішньочерепна кровотеча, масивна позачерепна кровоте-

ча та смерть з будь-якої причини. Щоб спростити порівняння з іншими дослідженнями (див. додаток), ми також навели результати для масивної шлунково-кишкової кровотечі, на яку припадає значна частка масивних позачерепних кровотеч. Результати визначали за допомогою кодів МКХ-10, відповідно до першого діагнозу в документації про виписування (див. додаток таблиця 2). Тромбоемболічний інсульт визначали за допомогою затвердженого алгоритму з прогностичною цінністю позитивного результату (ПЦПР) 88–95 % [18–20]. Внутрішньочерепну кровотечу – за допомогою затвердженого алгоритму для нетравматичної внутрішньочерепної кровотечі (ПЦПР 89–97 %) [18–20], до якого ми додали коди для внутрішньочерепної кровотечі, що супроводжується непроникною ранюю голови, щоб включити також і ті явища, які могли статися після падіння. Визначення масивної позачерепної кровотечі ґрунтувалося на затвердженому алгоритмі кровотечі з госпіталізацією за Cunningham та співавт. (ПЦПР 87 %) [21]. При цьому, згідно з вимогами, лікування мало включати трансфузію еритроцитів або цільної крові, кровотеча мала відбутися у критично важливій ділянці (внутрішньосуглобова, перикардальна, ретроперитонеальна) [21] або призвести до смерті. Смерть встановлювали на основі даних соціального страхування, що містять відомості про 95 % смертей осіб віком 65 років і більше у США [22]. У нашому випадку смертельний результат включав випадки смерті, що сталися як первинний результат дослідження або протягом 30 днів після госпіталізації з приводу іншого наслідку.

Щоб охарактеризувати динаміку ризику, було побудовано зважені графіки сукупного ризику за Капланом – Майєром [23]. Для кожного результату використовували зважену одинарну модель пропорційних ризиків Кокса зі стійким оцінюванням відношення ризиків (BP) та 95 % довірчих інтервалів (ДІ) для всіх парних порівнянь НОАК–варфарин та НОАК–НОАК. Також оцінювали скориговані дані частоти та розбіжності основних досліджуваних показників. Для тромбоемболічного інсульту, внутрішньочерепної кровотечі та масивної позачерепної кровотечі визначали скоригований 30-денний показник летальності.

Попередньо визначені дослідження підгруп проводили для всіх показників у категоріях, визначених за віком, статтю, застосуванням антитромбоцитарних засобів і показниками CHA₂DS₂-VASc та HAS-BLED. Попередньо визначені дослідження чутливості включали збільшення перерви між призначенням антикоагулянту з 3 до 14 днів; обмеження проведення дослідження у пацієнтів, які щонайменше двічі отримали досліджуваний препарат; обмеження проведення дослідження у пацієнтів, які розпочали приймання антикоагулянта на дату затвердження апіксабану (28 грудня 2012 року) або після неї для вивчення можливого зміщення часового періоду; повтор дослідження за допомогою регресії Кокса без багатofакторного коригу-

вання або з ним. Ми також виконали кілька ретроспективних досліджень чутливості (див. додаток).

Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) віднесло це дослідження до класу досліджень із санітарно-епідемічного нагляду, і воно було звільнено від аналізу Комітетом з досліджень на людях. Дослідження виконували з використанням R 3.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Відень, Австрія) та SAS v. 9.4 (SAS Institute Inc., Кепі, шт. Північна Кароліна).

РЕЗУЛЬТАТИ

За період спостереження у 448 944 пацієнтів було розпочато застосування антикоагулянту. Таким чином, загальна тривалість дослідження становила 159 927 пацієнто-років (середня тривалість – 130 днів). Середній вік у групах сягав 75,4 року, 47,4 % були жінки. Перед коригуванням відзначали мінімальну різницю щодо віку, наявності ниркової недостатності, ожиріння, куріння, кардіоверсії, поступлення у відділення невідкладної допомоги, спеціальності лікаря, який призначив лікування, і застосування ін'єкційних антикоагулянтів, дигоксину та петльових діуретиків (таблиця 1, див. додаток таблиця 3). Після коригування зважування за зворотною імовірністю лікування групи пацієнтів стало повністю збалансованим щодо всіх коваріат (див. додаток таблиця 4).

Під час подальшого спостереження відзначали 11 263 події, що являли собою результат використання того чи іншого досліджуваного антикоагулянту (див. додаток таблиця 5). Скориговані показники частоти тромбоемболічного інсульту, внутрішньочерепної кровотечі та смерті з будь-якої причини були найвищими в осіб, які застосовували варфарин, а показники масивних позачерепних кровотеч були найвищими у разі застосування ривароксабану (рисунок 1).

Порівняно з варфарином кожний НОАК асоціювався зі значно меншими ВР тромбоемболічного інсульту (зменшення на 20–29 %; $p = 0,002$ (дабігатран), $p < 0,001$ (ривароксабан, апіксабан)), внутрішньочерепної кровотечі (зменшення на 35–62 %; $p < 0,001$ (кожний НОАК)) та смерті (зменшення на 19–34 %; $p < 0,001$ (кожний НОАК)) (рисунок 2, див. додаток таблиця 6).

Ризик масивної позачерепної кровотечі був більшим у разі застосування ривароксабану, меншим у разі застосування апіксабану та подібним до варфарину у разі застосування дабігатрану. Частота масивної шлунково-кишкової кровотечі, на яку припадало 82 % випадків масивної позачерепної кровотечі, була більшою у разі застосування дабігатрану та ривароксабану і меншою у разі застосування апіксабану порівняно з варфарином (див. додаток таблиця 6). Незважаючи на те що припущення щодо пропорційних ризиків було відхилено для масивних позачерепних і масивних шлунково-кишко-

вих кровотеч, аналіз залежності від часу відповідав припущенню щодо пропорційних ризиків і загалом підтверджував результати первинного дослідження. При цьому найбільш значущою відмінністю було те, що ризики результатів кровотеч значно збільшилися в разі застосування дабігатрану порівняно з варфарином лише після більше ніж 60 днів лікування (див. додаток таблиця 7).

НОАК були подібні один до одного в контексті тромбоемболічного інсульту, однак ривароксабан асоціювався зі значуще вищими ризиками внутрішньочерепної кровотечі (порівняно з дабігатраном: ВР 1,71; 95 % ДІ, 1,35–2,17), масивної позачерепної кровотечі (порівняно з дабігатраном: ВР 1,32; 95 % ДІ, 1,21–1,45; порівняно з апіксабаном: ВР 2,70; 95 % ДІ, 2,38–3,05) та смерті (порівняно з дабігатраном: ВР 1,12; 95 % ДІ, 1,01–1,24; порівняно з апіксабаном: ВР 1,23; 95 % ДІ, 1,09–1,38) (див. рисунок 2, див. додаток таблицю 6). Дабігатран асоціювався зі значуще меншим ризиком внутрішньочерепної кровотечі (ВР 0,70; 95 % ДІ, 0,53–0,94) та значно більшим ризиком масивної позачерепної кровотечі (ВР 2,04; 95 % ДІ, 1,78–2,32) порівняно з апіксабаном. Скориговані графіки Каплана – Майєра (рисунок 3) та відмінності скоригованих показників частоти (див. додаток таблиця 8) відповідали оцінкам ВР.

Таблиця 1. Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів з програми Medicare із неклапанною фібриляцією передсердь, які отримували варфарин, дабігатран, ривароксабан або апіксабан у 2010–2015 рр., до зважування за зворотною імовірністю лікування

Характеристика, %	Варфарин (n = 183 318)	Дабігатран (n = 86 198)	Ривароксабан (n = 106 389)	Апіксабан (n = 73 039)	Максимальна парна ССВ*
Вік, роки (середнє значення)	75,8	75,5	74,9	75,2	0,15
Жінки	48,0	47,6	46,1	47,8	0,04
Расова/етнічна належність					
Європеїдна раса	91,8	91,8	91,9	92,4	0,02
Негроїдна раса	3,8	3,5	3,5	3,7	0,02
Інші	4,4	4,7	4,6	3,9	0,04
Супутні захворювання					
Цукровий діабет	34,2	33,4	32,0	33,9	0,05

Гіперхолестеринемія	37,7	39,5	38,1	38,1	0,04
Артеріальна гіпертензія	86,3	86,3	85,9	87,6	0,05
Ниркова недостатність					
Гостра	4,9	3,3	3,6	5,5	0,11
Хронічна	12,1	9,6	8,5	13,5	0,16
Ожиріння	15,1	13,5	16,6	18,7	0,14
Виразкова хвороба	0,4	0,4	0,4	0,4	0,01
Попередня госпіталізація з приводу кровотечі	0,6	0,5	0,4	0,5	0,03
Куріння	20,5	17,9	22,3	24,4	0,16
Серцево-судинне захворювання					
Гострий інфаркт міокарда					
Протягом останніх 1–30 днів	1,5	1,0	1,3	1,4	0,04
Протягом останніх 31–183 днів	0,8	0,7	0,7	1,0	0,03
Реваскуляризація коронарних артерій	15,6	14,4	14,5	16,4	0,05
Серцева недостатність					
Лікування у стаціонарі	3,6	3,1	2,9	3,5	0,04
Лікування амбулаторно	12,6	12,8	10,7	11,8	0,06
Інші різновиди ішемічної хвороби серця	44,6	43,9	42,1	45,1	0,05
Інсульт					
Протягом останніх 1–30 днів	2,2	1,9	1,9	2,1	0,02
Протягом останніх 31–183 днів	1,2	1,3	1,1	1,5	0,03
Інші					
Транзиторна ішемічна атака	6,3	6,4	6,0	6,6	0,03
Радіочастотна катетерна абляція	1,8	2,2	2,1	2,4	0,04
Кардіоверсія	6,9	9,2	9,1	10,5	0,13
Інші медичні стани					
Падіння	5,0	4,5	4,6	4,7	0,02
Переломи	1,4	1,3	1,3	1,3	0,02
Непритомність	8,7	8,5	8,8	9,7	0,04
Використання допоміжних засобів для ходьби	2,7	2,4	2,2	2,5	0,04

Показник CHA ₂ DS ₂ -VASc [†]					
0–1	2,9	3,3	3,4	2,6	0,04
2	14,6	16,0	17,5	15,6	0,08
3	27,9	28,4	29,9	28,9	0,05
4	28,8	28,4	27,2	27,9	0,04
5	16,0	14,9	14,0	15,4	0,05
≥ 6	9,9	9,1	8,0	9,6	0,07
Показник HAS-BLED [†]					
1	9,3	9,2	9,6	8,3	0,05
2	44,9	46,1	46,7	43,9	0,06
3	31,0	31,4	31,3	32,2	0,02
≥ 4	14,8	13,3	12,4	15,6	0,09
Застосування лікарських засобів					
Загальні					
Замісна терапія естрогенами	1,9	2,3	2,1	1,9	0,03
H ₂ -антагоністи	5,3	5,0	4,9	5,2	0,02
НПЗЗ	13,0	14,0	14,3	13,9	0,04
Інгібітори протонної помпи	26,8	25,6	26,6	29,0	0,08
Антидепресанти СІЗЗС	12,9	12,7	12,5	13,3	0,02
Серцево-судинні					
Інгібітори АПФ/БРА	58,8	58,6	58,1	60,2	0,04
Протиаритмічні засоби	15,2	16,8	16,7	17,7	0,07
Антикоагулянти (ін'єкційні)	9,1	6,9	9,0	9,9	0,11
Антитромбоцитарні засоби	14,2	14,3	13,9	15,6	0,05
Бета-блокатори	67,6	66,3	67,2	69,9	0,08
Блокатори кальцієвих каналів	41,8	41,8	41,6	42,1	0,01
Дигоксин	13,1	14,8	10,6	8,9	0,18
Діуретики					
Петльові	26,7	24,8	21,8	25,1	0,11

Калійзберігаючі	8,5	8,3	7,5	8,2	0,04
Тіазидні	28,1	28,8	28,4	28,8	0,02
Нітрати	10,0	9,3	8,5	9,7	0,05
Статини	58,3	57,3	57,6	60,8	0,07
Фібрати	4,6	4,6	4,1	4,6	0,03
Пов'язані з цукровим діабетом					
Інсулін	7,1	6,3	6,0	7,4	0,06
Метформін	15,0	14,8	15,1	15,7	0,02
Препарати сульфонілсечовини	9,1	9,1	8,0	8,4	0,04
Інші	5,9	6,2	5,6	6,2	0,03
Інгібітори метаболізму [§]					
Аміодарон	9,6	9,0	9,2	9,6	0,02
Дронедарон	2,7	4,5	3,2	3,2	0,09
Спеціальність лікаря, який призначив лікування					
Кардіологія	49,5	52,8	54,7	59,1	0,19
Сімейна медицина	9,9	9,9	8,2	6,2	0,14
Терапія	22,0	19,7	20,0	17,2	0,12
Інші	18,7	17,5	17,0	17,5	0,04

Примітка. Інгібітори АПФ/БРА – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту/блокатори рецепторів ангіотензину; НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби; СІЗЗС – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

* ССВ – стандартна середня відмінність. Зазначено максимальну ССВ серед усіх парних порівнянь для кожної коваріати перед зважуванням за зворотною імовірністю лікування.

† Показник CHA₂DS₂-VASc передбачає додавання балів у разі застійної серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії, віку 65–74 роки та віку ≥ 75 років, цукрового діабету, інсульту або транзиторної ішемічної атаки, захворювання судин та жіночої статі [13].

‡ Показник HAS-BLED передбачає додавання балів у разі артеріальної гіпертензії, порушення функції нирок або печінки, інсульту, кровотечі в анамнезі, нестабільного МНВ, віку ≥ 65 років та застосування антитромбоцитарного препарату чи вживання алкоголю [14]. Нестабільне значення МНВ не було включено до нашої оцінки показника HAS-BLED, оскільки результати лабораторного оцінювання МНВ були недоступні у даних запитів Medicare.

§ Денний запас препарату перекрив дату першого призначення дабігатрану або ривароксбану.

Ривароксабан асоціювався з 8,6 та 20,9 додатковими випадками масивної позачерепної кровотечі та 2,3 і 2,8 додатковими випадками на 1000 пацієнто-років застосування, порівняно з дабігатраном або апіксабаном відповідно (див. додаток таблиця 8). Сукупні скориговані 30-денні показники летальності для всіх досліджуваних препаратів становили 11,1 % (тромбоемболічний інсульт), 32,6 % (внутрішньочерепна кровотеча) та 4,2 % (масивна позачерепна кровотеча).

Клінічно значущих відмінностей ВР у підгрупах не відзначали, за винятком того, що ризик масивної позачерепної кровотечі у пацієнтів, які застосовували дабігатран, був меншим у 64–74-річних осіб, але вищим у пацієнтів віком 75 років і більше порівняно з варфарином ($p_{\text{взаємодії}} < 0,001$) (див. додаток рисунок 1). Дослідження чутливості загалом відповідали початковому дослідженню (див. додаток рисунок 2). Точкова оцінка тромбоемболічного ризику для дабігатрану порівняно з апіксабаном дещо збільшилася і досягла статистичної значущості в дослідженні перерви тривалістю 14 днів (ВР 1,23; 95 % ДІ, 1,05–1,45), однак ДІ у більшості випадків збігалися з основним дослідженням. В дослідженні, обмеженому періодом затвердження апіксабану ризик внутрішньочерепної кровотечі із застосуванням дабігатрану вже не був значно меншим порівняно з апіксабаном (ВР 0,92; 95 % ДІ, 0,63–1,32). Дані ретроспективних досліджень загалом відповідали даним первинного дослідження (див. додаток рисунок 3), за винятком того, що деякі порівняння внутрішньочерепної кровотечі змінилися у контексті статистичної значущості відмінностей (див. додаток таблиця 9).

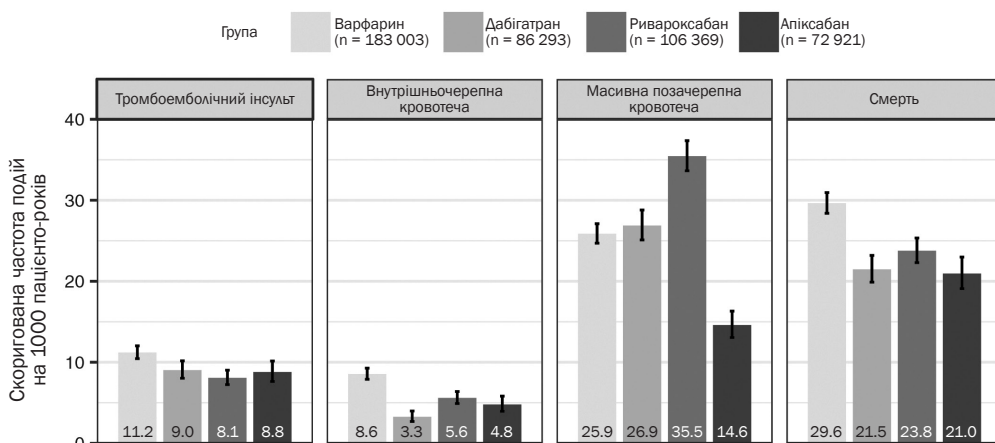


Рисунок 1. Скориговані показники частоти тромбоемболічного інсульту, внутрішньочерепної кровотечі, масивної позачерепної кровотечі та смерті з будь-якої причини на 1000 пацієнто-років серед пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з програми Medicare, які отримували варфарин, дабігатран, ривароксабан або апіксабан. Показані зважені розміри груп

ОБГОВОРЕННЯ

Порівняння НОАК і варфарину

У пацієнтів з аналогічними початковими характеристиками із неклапанною фібриляцією передсердь, які отримували НОАК та варфарин, кожний НОАК асоціювався зі статистично значущим зменшенням частоти виникнення тромбоемболічного інсульту, внутрішньочерепної кровотечі та смерті з будь-якої причини, порівняно з варфарином. На основі цих даних, кожний НОАК асоціювався з кращим співвідношенням користі–шкоди, ніж варфарин.

Наші оцінки ВР внутрішньочерепної кровотечі та масивної позачерепної або шлунково-кишкової кровотечі для кожного НОАК порівняно з варфарином були подібні оцінкам, наведеним в опорних дореестраційних клінічних дослідженнях [1–3]. Щодо тромбоемболічного інсульту, ми виявили зменшення ВР (захисний ефект) для дабігатрану, подібно до спостережень в опорному дослідженні цього засобу [1], однак для ривароксабану та апіксабану ми виявили значне зменшення ризику, яких не спостерігали у відповідних дослідженнях [2, 3]. Щодо смерті з будь-якої причини, наші оцінки ВР виявили більш виражене зменшення ризику для кожного НОАК, ніж в опорних дослідженнях, де спостерігали зменшення ризику на 11–15 %, однак воно було значущим лише для апіксабану [1–3].

Незважаючи на фактичний баланс між групами в аспекті великої кількості коваріат, за якими було виконано коригування, можливим є залишкове викривлення через призначення хворим у тяжчому стані варфарину або невиміряні коваріати, що може зумовлювати виникнення відмінностей між нашим дослідженням та опорними дослідженнями НОАК щодо ризику тромбоемболічного інсульту та смерті з будь-якої причини. Також можливим є те, що контроль варфарину був кращим у клінічних дослідженнях НОАК, ніж в умовах «реальної практики», відображених у нашому дослідженні. Час у терапевтичному проміжку серед пацієнтів, які отримували варфарин, у дослідженнях НОАК становив 62 % для апіксабану, 64 % для дабігатрану і 55 % для ривароксабану [1–3]. Водночас у національному дослідженні часу в терапевтичному діапазоні в нелікарняних умовах серед пацієнтів, які отримували лікування менше 6 місяців, оцінка становила 48 % [24], і такі умови притаманні великій частці популяції нашого дослідження. У систематичному огляді результатів опублікованих досліджень також було виявлено, що контроль варфарину був значно кращим у рандомізованих дослідженнях, ніж у ретроспективних [25]. Субоптимальний контроль варфарину асоціюється з більшим ризиком інсульту, кровотечі та смерті [26]. Гірший контроль варфарину у нашому дослідженні, ніж в опорних дослідженнях, може пояснити отримані нами результати щодо переваг НОАК у контексті тромбоемболічного ризику та смерті з будь-якої причини.

Порівняння НОАК і НОАК

Серед НОАК ризик тромбоемболічного інсульту був аналогічним, однак ривароксабан асоціювався зі значно вищим ризиком внутрішньочерепної кровотечі порівняно з дабігатраном та зі значно більшим ризиком масивної позачерепної кровотечі та смерті порівняно з дабігатраном та апіксабаном. Незважаючи на те що період напіввиведення кожного НОАК становить близько 12 годин, дабігатран і апіксабан застосовують 2 рази на добу, а ривароксабан 1 раз на добу, що могло вплинути на наші результати. Занепокоєння з приводу застосування ривароксабану 1 раз на добу було висловлено під час наради консультативного комітету FDA, скликаної перед затвердженням ривароксабану [27]. На основі цих результатів дабігатран та апіксабан асоціювалися з більш сприятливим профілем переваги/шкоди, ніж ривароксабан.

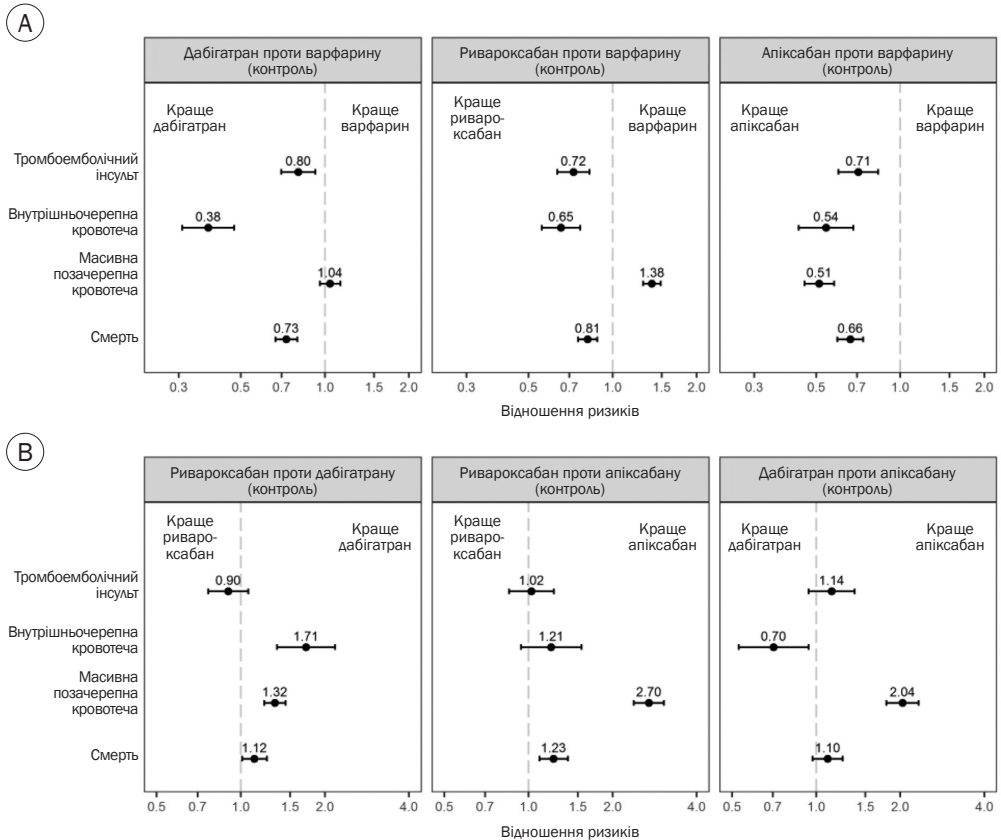
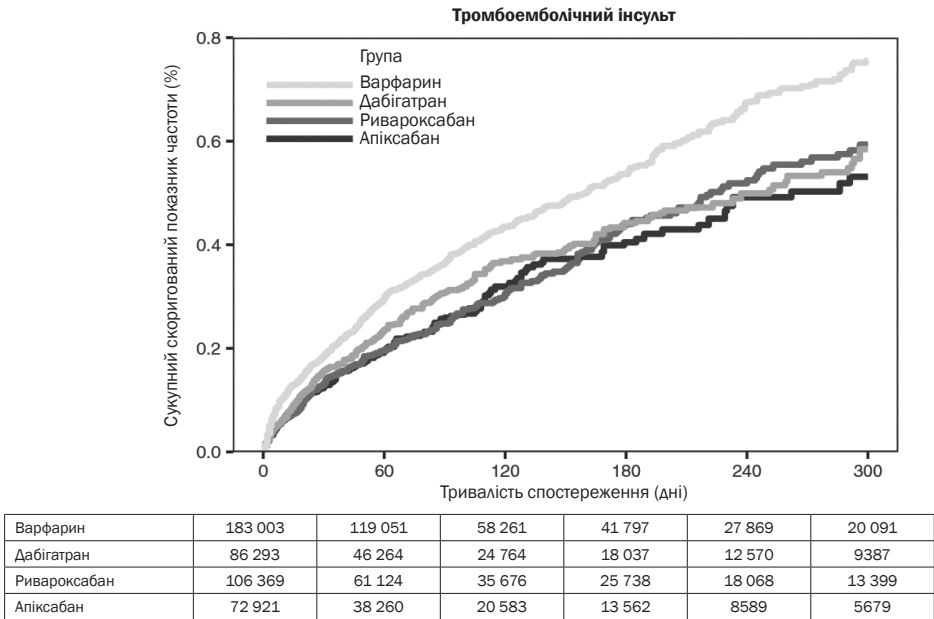


Рисунок 2. Скориговані ВР із 95 % ДІ з порівняння кожного з НОАК з варфарином (А) та кожного з НОАК з іншими НОАК (В) для таких показників: тромбоемболічний інсульт, внутрішньочерепна кровотеча, масивна позачерепна кровотеча та смерть з будь-якої причини

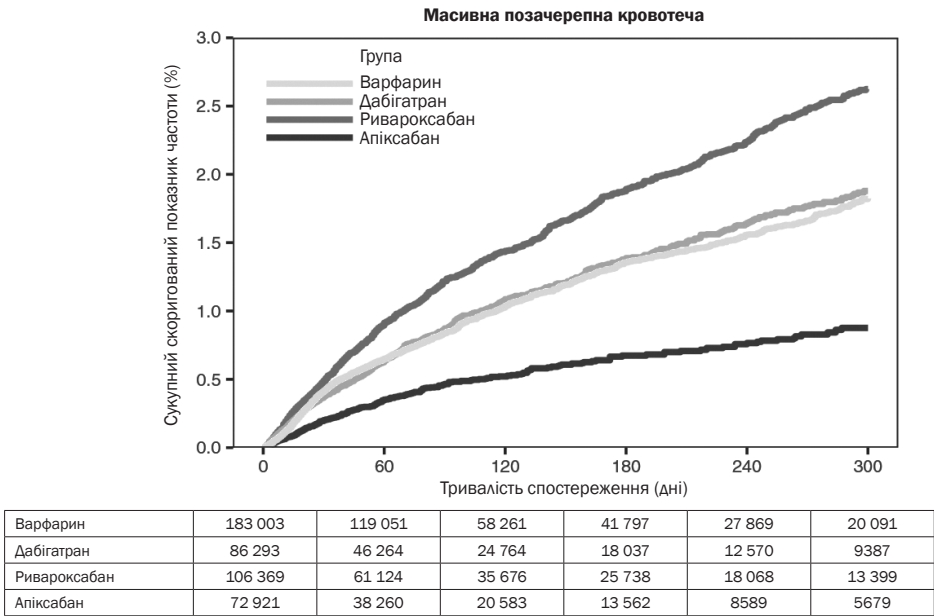
Дабігатран та апіксабан демонстрували аналогічний ризик тромбоемболічного інсульту та смерті з будь-якої причини. Дабігатран асоціювався зі значно більшим ризиком масивної позачерепної кровотечі, однак значно меншим ризиком внутрішньочерепної кровотечі, що, можливо, вказує на його більш сприятливий профіль переваги/шкоди порівняно з апіксабаном. Дослідження чутливості дабігатрану та апіксабану головним чином відповідали первинному аналізу, однак виявили невелику зміну ризику тромбоемболічного інсульту і внутрішньочерепної кровотечі, що може змістити профіль переваги/шкоди в бік апіксабану. Необхідні додаткові дослідження для з'ясування порівняльного профілю переваги/шкоди цих засобів.

У 7 обсерваційних дослідженнях порівнювали досліджувані нами НОАК між собою у контексті ризику виникнення тромбоемболічного інсульту або кровотечі [5–11]. Ці дослідження були загалом невеликими та мали недостатню статистичну значущість. У двох з них внутрішньочерепна кровотеча та позачерепна кровотеча були об'єднані як один показник, і окремі оцінювання для них не проводили [5, 6]. Щодо тромбоемболічного інсульту, в одному дослідженні не було виявлено відмінностей щодо ризику, який відповідає нашим результатам [7], і в одному дослідженні повідомляли про більший ризик для ривароксабану порівняно з апіксабаном [8]. Із 4 досліджень, у яких вивчали внутрішньочерепні кровотечі, у 2 дослідженнях ризик був підвищеним для ривароксабану порівняно з дабігатраном [7, 9], та в одному ризик був зниженим для дабігатрану порівняно з апіксабаном [9], що відповідає результатам нашого дослідження. У жодному із цих досліджень не вивчали позачерепні кровотечі, однак у 4 дослідженнях оцінювали ризик шлунково-кишкових кровотеч для різних НОАК [8–11]. У 2 дослідженнях ризик для ривароксабану був вищим порівняно з дабігатраном [10, 11], у 3 дослідженнях – порівняно з апіксабаном [8, 10, 11]. Ризик для дабігатрану був вищим порівняно з апіксабаном у 2 дослідженнях [9, 11]. Ці дані відповідають нашим результатам, отриманим для шлунково-кишкових кровотеч (див. додаток таблиця 6).

Наше дослідження має кілька унікальних переваг. Воно було національним за масштабом і серед досліджень, у яких порівнювали 3 найбільш широко застосовувані НОАК, було найбільшим із коефіцієнтом від 2,7 до 60, залежно від НОАК та порівнюваного засобу. У нашому дослідженні оцінювали низку актуальних клінічних показників, зокрема смертність, що сприяло оцінюванню загального балансу переваги/шкоди. Крім того, було застосовано одинарну модель показника схильності для всіх 4 груп дослідження одночасно, завдяки чому для всіх парних порівнянь використовували одну скориговану популяцію, через що оцінки ВР можна безпосередньо порівнювати між собою.

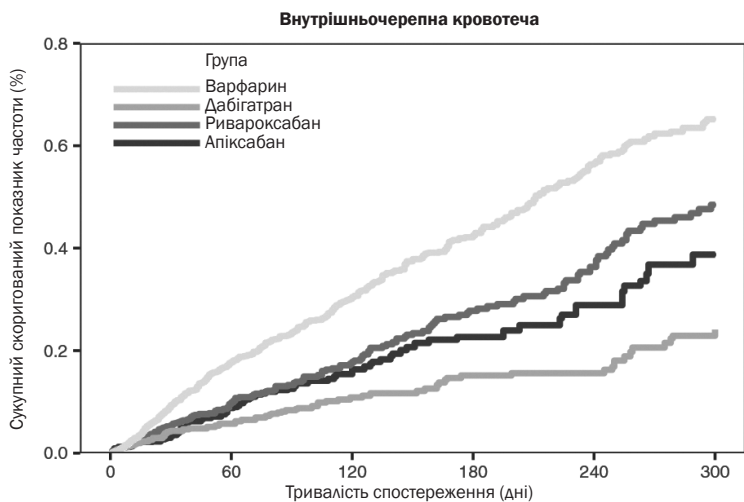


Зважена кількість пацієнтів із ризиком



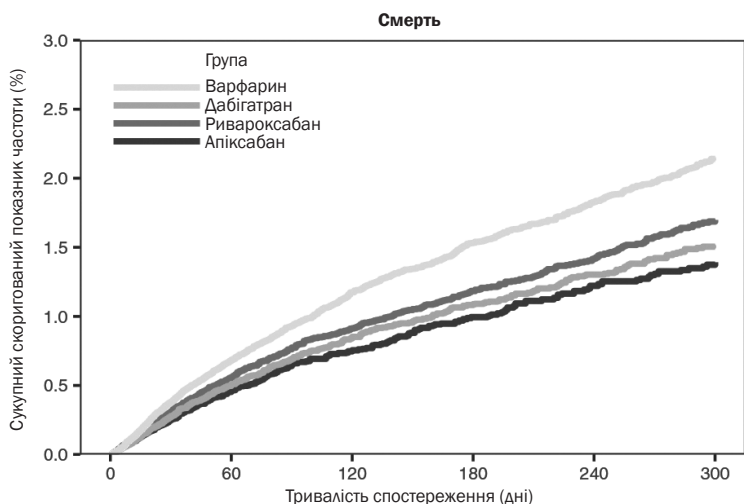
Зважена кількість пацієнтів із ризиком

Рисунок 3. Скориговані графіки Каплана – Майєра для тромбоемболічного інсульту, внутрішньочерепної кровотечі, масивної позачерепної кровотечі та смерті з будь-якої причини у групах пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з програми Medicare, які отримували варфарин, дабігатран, ривароксабан або апіксабан. Наведено зважені розміри груп



Варфарин	183 003	119 051	58 261	41 797	27 869	20 091
Дабігатран	86 293	46 264	24 764	18 037	12 570	9387
Ривароксабан	106 369	61 124	35 676	25 738	18 068	13 399
Апіксабан	72 921	38 260	20 583	13 562	8589	5679

Зважена кількість пацієнтів із ризиком



Варфарин	183 003	119 585	58 458	41 904	27 938	20 142
Дабігатран	86 293	46 444	24 845	18 084	12 592	9404
Ривароксабан	106 369	61 467	35 792	25 826	18 121	13 428
Апіксабан	72 921	38 369	20 616	13 580	8603	5685

Зважена кількість пацієнтів із ризиком

Рисунок 3. Скориговані графіки Каплана – Майєра для тромбоемболічного інсульту, внутрішньочерепної кровотечі, масивної позачерепної кровотечі та смерті з будь-якої причини у групах пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з програми Medicare, які отримували варфарин, дабігатран, ривароксабан або апіксабан. Наведено зважені розміри груп

Наше дослідження мало кілька обмежень. Воно було обсерваційним і може зазнавати викривлення даних через чинники, які не було враховано під час коригування в межах дослідження (наприклад, якість контролю артеріального тиску), або через залишкову систематичну погрішність. Крім того, середня тривалість неперервного застосування антикоагулянтів становила < 5 місяців. Незважаючи на це, переважна більшість пацієнтів усе ще отримувала лікування через 8 місяців, на відміну від пацієнтів, які розпочали лікування НОАК у більшості інших досліджень, у яких порівнювали ці НОАК між собою [5–11]. Наше дослідження обмежувалося пацієнтами віком 65 років і старше – на цю вікову групу припадає 80 % пацієнтів із фібриляцією передсердь [28]. Порівняльні ефекти НОАК можуть відрізнятися у популяціях молодшого віку. Ми вивчали лише тих осіб, які почали застосовувати стандартні дози НОАК. Порівняльні ефекти можуть відрізнятися у пацієнтів, які отримують лікування меншими дозами. Оскільки ми виключили осіб, які застосовували варфарин і які з меншою імовірністю могли отримувати лікування НОАК, наші результати не можна поширювати на них. Утім, ретроспективне дослідження, до якого увійшли всі пацієнти, які отримували варфарин, показало результати, що значною мірою відповідають даним первинного аналізу. Зрештою, у своєму дослідженні ми вивчали пацієнтів, які вперше застосовували антикоагулянти для профілактики інсульту при неклапанній фібриляції передсердь. Результати можуть відрізнятися у пацієнтів, які перейшли з варфарину на НОАК.

Chaban T. I., Solonyinka H. Ya.

Kyiv Medical University, Kyiv, Ukraine

Analysis of the Risks of Stroke, Bleeding and Death in Elderly Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation who Received Various Oral Anticoagulants under the Program Medicare, USA

Abstract

Nonvitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) are widely used in patients with nonvalvular atrial fibrillation. There were numerous studies in which NOACs were investigated and compared with warfarin; however, no randomized trials were performed to compare efficacy and safety of various NOACs with each other.

We announce a cohort study of a large group of patients with nonvalvular atrial fibrillation who were allocated to warfarin (n = 183,318) or a standard dose of dabigatran (150 mg twice daily; n = 86,198), rivaroxaban (20 mg once daily; n = 106,389), or apixaban (5 mg twice daily; n = 73,039) under the program Medicare in the period from October 2010 to September 2015. Primary outcomes were stroke, bleeding and death.

Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) for the outcomes were estimated using Cox proportional hazards regression. Each of the studied NOAC was compared with warfarin and with each other.

All the subjects had similar baseline characteristics. Moreover, patient groups were balanced for all covariates (age, gender, comorbidities etc). Dabigatran, rivaroxaban, and apixaban were associated with lower risk of thromboembolic stroke, bleeding and death compared with warfarin, so their benefit-harm ratio was more favorable than that of warfarin. The risk of stroke was similar for all the studied NOACs, but the risk of bleeding and death was higher for rivaroxaban. This allows for the conclusion that dabigatran and apixaban had more favorable benefit-harm ratio than rivaroxaban.

Keywords: atrial fibrillation, new oral anticoagulants, warfarin, rivaroxaban, apixaban, dabigatran, comparative effectiveness, comparative safety.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;161:1139–1151.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–891.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–992.
4. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–2104.
5. Lip GY, Pan X, Kamble S, et al. Major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin: a «real-world» observational study in the United States. *Int J Clin Pract*. 2016;70(9):752–763.
6. Lip GYH, Keshishian A, Kamble S, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost*. 2016;116(5):975–986.
7. Noseworthy PA, Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, McBane RD, Shah ND. Direct comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in nonvalvular atrial fibrillation. *Chest*. 2016;150(6):1302–1310.
8. Deitelzweig S, Luo X, Gupta K, et al. Comparison of effectiveness and safety of treatment with apixaban vs other oral anticoagulants among elderly nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*. 2017;33:1745–1754.
9. Adeboyeje G, Sylwestrzak G, Barron JJ, et al. Major bleeding risk during anticoagulation with warfarin, dabigatran, apixaban, or rivaroxaban in patient s with non-valvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23:968–978.
10. Hernandez I, Zhang Y, Saba S. Comparison of the effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin in newly diagnosed atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2017;120:1813–1819.
11. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, Sangaralingham LR, Shah ND. Gastrointestinal safety of direct oral anticoagulants: a large population-based study. *Gastroenterology*. 2017;152:1014–1022.

12. Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol*. 2003;158:915–920.
13. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns JGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010;137:263–272.
14. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093–1100.
15. Stuart EA. Matching methods for causal inference: a review and a look forward. *Stat Sci*. 2010;25:1–21.
16. Imbens GW. The role of the propensity score in estimating dose-response functions. *Biometrika*. 2000;87(3):706–710.
17. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med*. 2009;28:3083–3107.
18. Tirschwell DL, Longstreth WT. Validating administrative data in stroke research. *Stroke*. 2002;33(10):2465–2470.
19. Roumie CL, Mitchel E, Gideon PS, Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Griffin MR. Validation of ICD-9 codes with a high positive predictive value for incident stroke resulting in hospitalization using Medicaid health data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(1):20–26.
20. Kokotaila RA, Hill MD. Coding of stroke and stroke risk factors using International Classification of Diseases, revision 9 and 10. *Stroke*. 2005;36(8):1776–1781.
21. Cunningham AW, Stein CM, Chung CP, Daugherty JR, Smalley WE, Ray WA. An automated database definition for serious bleeding due to oral anticoagulant use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20:560–566.
22. Hill ME, Rosenwaike I. The Social Security Administration's Death Master File: the completeness of death reporting at older ages. *Soc Secur Bull*. 2001-2002;64(1):45-51. Available from: <http://www.socialsecurity.gov/policy/docs/ssb/v64n1/v64n1p45.pdf>. Accessed June 14, 2018.
23. Xie J, Liu C. Adjusted Kaplan-Meier estimator and log-rank test with inverse probability of treatment weighting for survival data. *Stat Med*. 2005;24:3089–3110.
24. Dlott JS, George RA, Huang X, et al. National assessment of warfarin anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129:1407–1414.
25. Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1:84–91.
26. Björck F, Renlund J, Lip GYH, Wester P, Svensson PJ, Själander A. Outcomes in a warfarin-treated population with atrial fibrillation. *JAMA Cardiol*. 2016;1:172–180.
27. US Food and Drug Administration. 2011 Meeting materials, Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee. Available from: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170403223812/https://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/ucm250287.htm>. Accessed June 14, 2018.
28. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA*. 2001;285:2370–2375.

Стаття надійшла в редакцію 25.08.2020 р.

ДОДАТОК

Опис методів ретроспективних досліджень, які ми обговорювали

З метою оцінювання впливу виключення пацієнтів, які застосовували варфарин, на етапі псевдорандомізації на можливість узагальнення оцінок відношення ризиків для порівняння варфарину та НОАК ми виконали незважену багатофакторну пропорційну регресію ризиків Кокса для кожного з результатів дослідження на основі даних усіх пацієнтів, які застосовували варфарин і НОАК та відповідали критеріям. Ми також провели ретроспективні дослідження чутливості для вивчення наших результатів шляхом обмеження визначення внутрішньочерепної кровотечі лише до затвердженого у кодах Міжнародного класифікатора хвороб десятої редакції [18–20], а також шляхом розширення визначення позачерепної кровотечі для включення всіх подій позачерепної кровотечі у стаціонарі.

Таблиця 1. Кількість пацієнтів, які відповідали критеріям включення на різних етапах процесу створення груп

Показник	Варфарин	Дабігатран (300 мг/добу)	Ривароксабан (20 мг/добу)	Апіксабан (10 мг/добу)
Отримували пероральний антикоагулянт з 19 жовтня 2019 по 30 вересня 2015 року	4 805 044	254 242	339 721	179 205
Вік ≥ 65 років та участь у групах А, В, D програми Medicare протягом ≥ 6 місяців	2 582 587	152 425	194 390	106 579
Не застосовували пероральних антикоагулянтів протягом 6 місяців до створення груп (індексної дати), лише в одній групі на індексну дату та не пропускали вживання	1 439 770	108 210	156 494	96 057
Не перебували у центрі сестринського догляду, будинку для людей похилого віку або хоспісі на індексну дату або були госпіталізовані після індексної дати	1 213 948	103 368	144 989	90 936
Встановлення діагнозу фібриляції/тріпотіння передсердь протягом 6 місяців до індексної дати	714 421	96 684	122 981	83 792
Відсутність ТГВ/ТЕЛА, захворювання клапана серця, протезування суглоба, перебування на діалізі, трансплантата нирки протягом 6 місяців до індексної дати	523 264	86 198	106 389	73 039
Псевдорандомізація пацієнтів, які отримували варфарин, для отримання НОАК із заміною	183 318	86 198	106 389	73 039

Примітка. ТГВ – тромбоз глибоких вен; ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії.

Таблиця 2. Коди Міжнародного класифікатора хвороб 10-го перегляду клінічної модифікації (МКХ-10-КМ), які використовували для визначення результатів дослідження

Результат	Коди МКХ-10	Положення	Умови
Ішемічний інсульт	433.x1, 434.x (окрім підкоду: x0), 436	1-е	Лише стаціонар
Внутрішньочерепна кровотеча	430, 431, 432, + (852.0, 852.2, 852.4, 853.0) [†]	1-е	Лише стаціонар
Позачерепна кровотеча	Явище кровотечі визначали як код визначеної кровотечі або код можливої кровотечі (первинний), підкріплений кодом визначеної кровотечі (вторинний); без відповідного коду травми (за визначенням Cunningham та співавт. [21])	1-е	Лише стаціонар
	Визначена кровотеча: 531.0x, 531.2x, 531.4x, 531.6x, 532.0x, 532.2x, 532.4x, 532.6x, 533.0x, 533.2x, 533.4x, 533.6x, 534.0x, 534.2x, 534.4x, 534.6x, 535.01, 535.11, 535.21, 535.31, 535.41, 535.51, 535.61, 537.83, 456.0, 456.20, 530.7, 530.82, 578.0, 455.2, 455.5, 455.8, 562.02, 562.03, 562.12, 562.13, 568.81, 569.3, 569.85, 578.1, 578.9, 593.81, 599.7, 623.8, 626.2, 626.6, 423.0, 459.0, 719.1x, 784.7, 784.8, 786.3		
	Можлива кровотеча: 531.1, 531.3, 531.5, 531.7, 531.9, 532.1, 532.3, 532.5, 532.7, 532.9, 533.1, 533.3, 533.5, 533.7, 533.9, 534.1, 534.3, 534.5, 534.7, 534.9, 535.00, 535.10, 535.20, 535.30, 535.40, 535.50, 535.60, 455.x, 562.00, 562.01, 562.10, 562.11, 530.1, 280.0, 285.1, 285.9, 790.92		
Явища масивної кровотечі	Масивну кровотечу визначали як кровотечу у стаціонарі з: 1) кодом критичної ділянки; 2) трансфузією; 3) смертю	Не застосовується	Лише стаціонар
	Критична ділянка: внутрішньочерепні: 430, 431, 432, 852.0, 852.2, 852.4, 853.0; позачерепні: 423.0, 568.81, 719.1x		
	Трансфузії: а) ICD-9 PRC: 9903, 9904, 9905, 9906, 9907, 9909, б) НСПС: P9010, P9011, P9016, P9017, P9019, P9020, P9021, P9022, P9023, P9031-P9040, P9044, P9051-P9060, в) коди Revenue Center: 0380-0392, 0399, д) коди додаткового значення: 37, 38, 39		
Явища шлунково-кишкової кровотечі	Шлунково-кишкову кровотечу визначали як явище масивної кровотечі у ділянці ШКТ	Не застосовується	Лише стаціонар

Примітка. ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

[†] Внутрішньочерепну кровотечу визначали за допомогою кодів нетравматичної кровотечі (430–432), з ПЦПР 89–97 % [18–20], а також кодів кровотечі із закритою травмою голови (852–853), що не було затверджено. Ми включили ці останні коди для охоплення ситуацій, коли явище кровотечі, якому передувало падіння, можна було позначити кодом, як пов'язане з травмою.

Таблиця 3. Розподіл додаткових початкових соціально-демографічних і медичних факторів, включених у групи пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь з програми Medicare, в яких було розпочато лікування варфарином, дабігатраном, ривароксабаном або апіксабаном у 2010–2015 рр.

Характеристика, %	Варфарин (n = 183 318)	Дабігатран (n = 86 198)	Ривароксабан (n = 106 389)	Апіксабан (n = 73 039)	Максимальна парна CCB до зв'язування*
Низький рівень доходу	18,1	19,0	16,1	15,6	0,09
Географічний регіон					
Північний Схід	19,6	20,2	18,6	18,3	0,05
Південь	41,2	41,9	42,9	45,6	0,09
Середній Захід	22,7	21,1	21,5	20,8	0,04
Захід	16,6	16,8	16,9	15,2	0,05
Сільський/міський статистичний район	24,0	23,6	22,3	23,6	0,04
Супутні захворювання					
Зловживання алкоголем	1,8	1,8	2,1	1,9	0,02
Анемія	21,5	20,1	18,9	20,5	0,06
Хронічна хвороба печінки	1,9	1,8	2,0	2,1	0,02
ХОЗЛ	20,1	18,6	18,9	19,2	0,04
Деменція	3,9	3,5	3,6	3,4	0,03
Подагра	5,9	5,5	5,3	6,1	0,04
Злоякісне новоутворення	23,1	22,7	23,4	23,9	0,03
Захворювання периферичних судин	17,7	16,8	16,0	17,2	0,05
Інші медичні стани					
Лікування вдома	10,6	9,5	8,8	9,7	0,06
Оксигенотерапія вдома	8,2	7,4	7,2	7,7	0,04
Використання інвалідного візка	2,3	2,3	1,8	1,7	0,04
Госпіталізації (не через кровотечі)	38,0	36,9	37,6	37,8	0,02
Поступлення у відділення невідкладної допомоги за останні 0–30 днів (n)					
0	87,1	88,6	84,8	85,9	0,11
2	11,5	10,3	13,6	12,7	0,10
≥ 2	1,4	1,1	1,6	1,4	0,04

Поступлення у відділення невідкладної допомоги за останні 31–183 дні (n)					
0	83,7	84,7	84,4	82,2	0,07
2	12,6	12,0	12,3	13,8	0,05
≥ 2	3,7	3,4	3,4	4,1	0,04
Медикаментозна терапія					
Кортикостероїди	15,8	14,7	16,3	16,9	0,06
Замісна терапія щитоподібної залози	19,7	19,2	18,7	20,2	0,04
Спеціальність лікаря, який призначив засіб					
Вікова група, роки					
< 40	18,3	17,5	19,4	20,4	0,07
40–59	60,7	62,2	60,8	60,3	0,05
≥ 60	19,8	18,6	19,0	18,4	0,04
Невідомо	1,2	1,7	0,9	0,9	0,07
Жінки	19,6	17,0	19,1	19,8	0,07

Примітка. ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень.

* ССВ – стандартна середня відмінність. Зазначено максимальну ССВ серед усіх парних порівнянь для кожної коваріати перед зважуванням за зворотною імовірністю лікування.

Таблиця 4. Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь з програми Medicare, які отримували варфарин, дабігатран, ривароксабан або апіксабан у 2010–2015 рр., після зважування за зворотною імовірністю лікування

Характеристика, %	Варфарин (n = 183 003)*	Дабігатран (n = 86 293)*	Ривароксабан (n = 106 369)*	Апіксабан (n = 72 921)*	Максимальна парна ССВ після зважування
Вік, роки (середнє значення)	75,2	75,1	75,1	75,1	0,01
Вікова група, роки					
65–74	50,5	50,7	50,2	50,1	0,01
75–84	39,1	39,8	40,6	40,5	0,03
85+	10,3	9,5	9,2	9,3	0,04
Жінки	47,2	46,9	47,1	47,2	0,01
Расова/етнічна належність					
Європеїдна раса	92,0	92,1	92,0	92,0	0,00
Негроїдна раса	3,6	3,5	3,5	3,6	0,01
Інші	4,4	4,4	4,5	4,4	0,00
Супутні захворювання					
Цукровий діабет	33,4	33,0	33,1	33,0	0,01
Гіперхолестеринемія	38,6	38,7	38,6	38,6	0,00
Артеріальна гіпертензія	86,7	86,5	86,6	86,5	0,01
Ниркова недостатність					
Гостра	4,2	4,0	4,0	4,2	0,01
Хронічна	10,5	10,1	10,2	10,4	0,01
Ожиріння	16,3	16,3	16,2	16,3	0,00
Виразкова хвороба	0,4	0,4	0,4	0,4	0,00
Попередня госпіталізація з приводу кровотечі	0,5	0,4	0,5	0,5	0,00
Куріння	21,6	21,5	21,5	21,7	0,00
Серцево-судинне захворювання					
Гострий інфаркт міокарда					
Протягом останніх 1–30 днів	1,3	1,3	1,3	1,3	0,01
Протягом останніх 31–183 днів	0,8	0,8	0,8	0,8	0,01
Реваскуляризація коронарних артерій	15,4	15,0	15,1	15,2	0,01
Серцева недостатність					
Лікування у стаціонарі	3,3	3,1	3,1	3,2	0,01
Лікування амбулаторно	11,8	11,6	11,8	11,7	0,01

Інші різновиди ішемічної хвороби серця	44,1	43,6	43,7	43,7	0,01
Інсульти					
Протягом останніх 1–30 днів	2,0	1,9	2,0	2,0	0,00
Протягом останніх 31–183 днів	1,3	1,3	1,3	1,3	0,00
Інші					
Транзиторна ішемічна атака	6,4	6,3	6,3	6,3	0,00
Радіочастотна катетерна абляція	2,2	2,2	2,2	2,2	0,00
Кардіоверсія	9,3	9,6	9,5	9,7	0,01
Інші медичні стани					
Падіння	4,7	4,6	4,6	4,6	0,01
Переломи	1,3	1,3	1,3	1,3	0,00
Непритомність	9,1	8,9	9,0	9,0	0,01
Використання допоміжних засобів для ходьби	2,4	2,3	2,3	2,3	0,01
Показник CHA ₂ DS ₂ -VASC [†]					
0–1	3,1	3,2	3,1	3,1	0,01
2	16,1	16,6	16,4	16,3	0,01
3	28,9	29,2	29,1	29,0	0,01
≥ 4	51,9	51,0	51,4	51,5	0,01
Показник HAS-BLED [‡]					
1	8,9	9,1	9,0	9,0	0,01
2	45,3	45,9	45,7	45,5	0,01
3	31,8	31,5	31,6	31,7	0,01
≥ 4	13,9	13,5	13,7	13,8	0,01
Застосування лікарських засобів					
Загальні					
Замісна терапія естрогенами	2,1	2,1	2,1	2,1	0,00
H ₂ -антагоністи	5,1	5,0	5,1	5,0	0,00
НПЗЗ	14,2	14,1	14,2	14,1	0,00
Інгібітори протонної помпи	27,2	26,8	27,0	27,0	0,01
Антидепресанти СІЗЗС	12,9	12,8	12,8	12,8	0,00
Серцево-судинні					
Інгібітори АПФ/БРА	59,1	58,9	59,0	58,9	0,00
Протиаритмічні засоби	17,0	17,1	17,0	17,1	0,00
Антикоагулянти (ін'єкційні)	8,7	8,6	8,6	8,6	0,00
Антитромбоцитарні засоби	14,9	14,4	14,6	14,5	0,01
Бета-блокатори	67,7	67,7	67,6	67,8	0,00
Блокатори кальцієвих каналів	41,9	41,8	41,8	41,8	0,00

Дигоксин	11,7	11,5	11,5	11,4	0,01
Діуретики					
Петльові	24,1	23,6	23,7	23,9	0,01
Калійзберігаючі	8,0	8,0	8,0	8,0	0,00
Тіазидні	28,6	28,6	28,6	28,6	0,00
Нітрати	9,4	9,1	9,1	9,1	0,01
Статини	58,6	58,5	58,5	58,4	0,00
Фібрати	4,4	4,4	4,4	4,3	0,00
Пов'язані з цукровим діабетом					
Інсулін	6,6	6,5	6,5	6,5	0,01
Метформін	15,3	15,2	15,3	15,1	0,00
Препарати сульфонілсечовини	8,6	8,5	8,6	8,5	0,00
Інші	6,0	5,9	6,0	6,0	0,00
Інгібітори метаболізму [§]					
Аміодарон	9,4	9,2	9,2	9,3	0,01
Дронедарон	3,6	3,6	3,6	3,6	0,00
Спеціальність лікаря, який призначив лікування					
Кардіологія	55,1	55,6	55,3	55,4	0,01
Сімейна медицина	8,4	8,2	8,3	8,2	0,01
Терапія	19,2	19,1	19,1	19,2	0,00
Інші	17,4	17,1	17,3	17,2	0,01
Низький рівень доходу	17,3	16,8	17,0	16,9	0,01
Географічний регіон					
Північний Схід	18,9	19,0	19,0	19,1	0,00
Південь	43,3	43,4	43,4	43,2	0,00
Середній Захід	21,3	21,2	21,2	21,3	0,00
Захід	16,4	16,4	16,5	16,5	0,00
Сільський/міський статистичний район	23,4	23,0	23,2	23,0	0,01
Супутні захворювання					
Зловживання алкоголем	1,9	1,9	1,9	2,0	0,00
Анемія	20,0	19,6	19,7	19,9	0,01
Хронічна хвороба печінки	2,0	2,0	1,9	2,0	0,00
ХОЗЛ	19,3	18,8	19,0	19,0	0,01
Деменція	3,6	3,5	3,5	3,5	0,01
Подагра	5,6	5,6	5,6	5,6	0,00
Злоякісне новоутворення	23,3	23,3	23,3	23,4	0,00
Захворювання периферичних судин	16,9	16,5	16,6	16,7	0,01

Інші медичні стани					
Лікування вдома	9,6	9,2	9,3	9,4	0,01
Оксигенотерапія вдома	7,6	7,4	7,5	7,5	0,01
Використання інвалідного візка	2,0	1,9	2,0	1,9	0,01
Госпіталізації (не через кровотечі)	38,1	37,4	37,4	38,0	0,01
Поступлення у відділення невідкладної допомоги за останні 0–30 днів (n)					
0	86,2	86,3	86,4	86,3	0,01
2	12,4	12,3	12,2	12,3	0,00
≥ 2	1,4	1,4	1,4	1,4	0,00
Поступлення у відділення невідкладної допомоги за останні 31–183 дні (n)					
0	83,6	83,9	83,8	83,9	0,01
2	12,7	12,6	12,6	12,5	0,01
≥ 2	3,7	3,5	3,6	3,5	0,01
Медикаментозна терапія					
Кортикостероїди	16,1	16,0	16,0	16,0	0,00
Замісна терапія щитоподібної залози	19,4	19,2	19,3	19,3	0,00
Спеціальність лікаря, який призначив засіб					
Вікова група, роки					
< 40	19,0	19,0	19,0	19,1	0,00
40–59	61,1	61,2	61,2	61,1	0,01
≥ 60	18,8	18,7	18,7	18,7	0,00
Невідомо	1,1	1,1	1,1	1,0	0,01
Жінки	18,6	18,6	18,6	18,7	0,00

Примітка. НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби; СІЗЗС – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну; ССВ – стандартна середня відмінність.

* Зважений розмір групи розраховується шляхом додавання результатів зважування за стабілізованою зворотною імовірністю лікування для кожного пацієнта у групі. Розмір цієї скоригованої псевдопопуляції може дещо відрізнятись від нескоригованої кількості.

† Показник CHA₂DS₂-VASc передбачає додавання балів у разі застійної серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії, віку 65–74 роки та віку ≥ 75 років, цукрового діабету, інсульту або транзиторної ішемічної атаки, захворювання судин та жіночої статі [13].

‡ Показник HAS-BLED передбачає додавання балів у разі артеріальної гіпертензії, порушення функції нирок або печінки, інсульту, кровотечі в анамнезі, нестабільного МНВ, віку > 65 років та застосування антитромбоцитарного препарату чи вживання алкоголю [14]. Пацієнти не отримували варфарин, дослідження МНВ не проводили, тому нестабільне значення МНВ не було включено до нашого оцінювання.

§ Денний запас препарату перекрив дату першого призначення дабігатрану або ривароксбану.

Таблиця 5. Кількість випадків тромбоемболічного інсульту, внутрішньочерепної кровотечі, масивної позачерепної кровотечі, масивної шлунково-кишкової кровотечі та смерті з будь-якої причини (незважаючи) під час спостереження у період лікування, у групах за антикоагулянтами

Препарат	Людино-років спостереження під час лікування	Тромбоемболічний інсульт	Внутрішньочерепна кровотеча	Масивна позачерепна кровотеча	Масивна шлунково-кишкова кровотеча	Смерть з будь-якої причини
Варфарин	68 785	814	605	1876	1488	2234
Дабігатран	30 368	279	104	839	737	677
Ривароксабан	39 583	312	213	1335	1119	904
Апіксабан	21 191	190	96	329	264	456
Загалом	159 927	1595	1018	4379	3608	4271

Таблиця 6. Скориговані ВР (95 % ДІ) для парних порівнянь кожного НОАК із варфарином та кожного НОАК із кожним НОАК у контексті тромбоемболічного інсульту, внутрішньочерепної кровотечі, масивної позачерепної кровотечі (у тому числі шлунково-кишкової) та смерті з будь-якої причини

Препарат	Тромбоемболічний інсульт	Внутрішньочерепна кровотеча	Масивна позачерепна кровотеча	Масивна шлунково-кишкова кровотеча	Смерть з будь-якої причини
НОАК проти варфарину					
Дабігатран проти варфарину	0,80 (0,70–0,93)	0,38 (0,31–0,47)	1,04 (0,96–1,14)	1,16 (1,06–1,27)	0,73 (0,67–0,80)
Ривароксабан проти варфарину	0,72 (0,63–0,83)	0,65 (0,56–0,77)	1,38 (1,29–1,49)	1,48 (1,36–1,60)	0,81 (0,75–0,88)
Апіксабан проти варфарину	0,71 (0,60–0,83)	0,54 (0,43–0,68)	0,51 (0,45–0,58)	0,52 (0,45–0,60)	0,66 (0,60–0,74)
НОАК проти НОАК					
Ривароксабан проти дабігатрану	0,90 (0,76–1,06)	1,71 (1,35–2,17)	1,32 (1,21–1,45)	1,27 (1,16–1,40)	1,12 (1,01–1,24)
Ривароксабан проти апіксабану	1,02 (0,85–1,23)	1,21 (0,94–1,55)	2,70 (2,38–3,05)	2,83 (2,47–3,25)	1,23 (1,09–1,38)
Дабігатран проти апіксабану	1,14 (0,94–1,37)	0,70 (0,53–0,94)	2,04 (1,78–2,32)	2,23 (1,93–2,58)	1,10 (0,97–1,24)

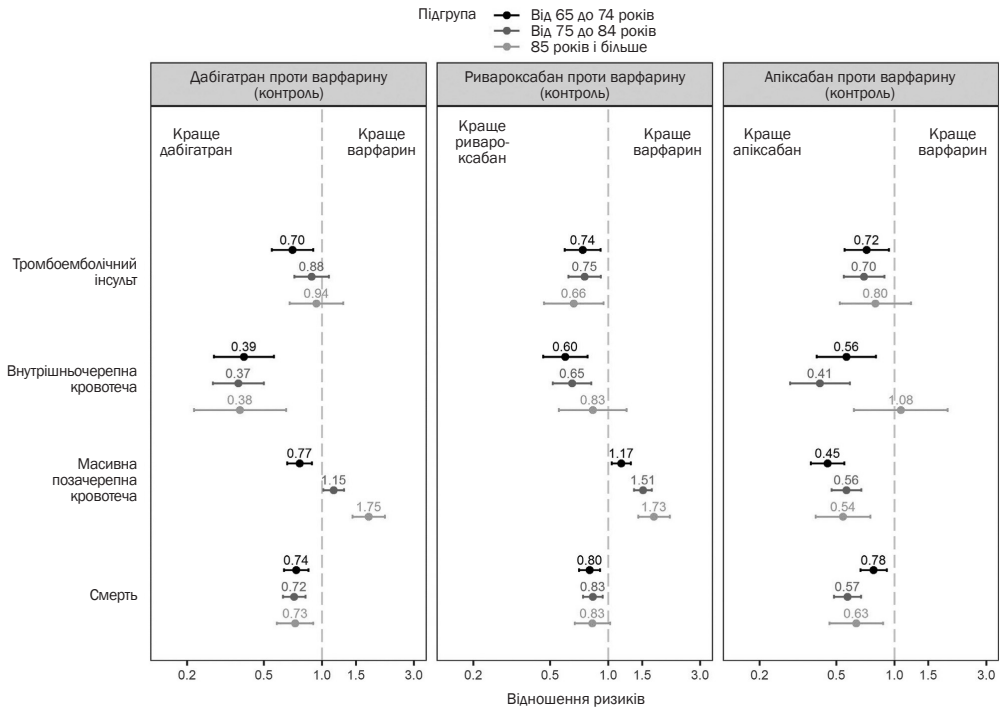


Рисунок 1. Скориговані ВР відповідно до вікових груп та 95 % ДІ для тромбоемболічного інсульту, внутрішньочерепної кровотечі, масивної позачерепної кровотечі та смерті з будь-якої причини у пацієнтів похилого віку з неклапанною фібриляцією передсердь, які отримували дабігатран, ривароксабан або апіксабан, порівняно з варфарином

Таблиця 7. Скориговані ВР (95 % ДІ) для парних порівнянь кожного з НОАК із варфарином та кожного з НОАК із кожним НОАК для оцінювання подій масивної позачерпної кровотечі та масивної шлунково-кишкової кровотечі, за кількістю днів терапії антикоагулянтами

Показник	Кількість днів лікування	ВР (95 % ДІ)
Масивна позачерпна кровотеча		
НОАК проти варфарину		
Дабігатран проти варфарину	1–30	0,91 (0,79–1,04)
	31–60	1,10 (0,89–1,35)
	61+	1,16 (1,02–1,32)
Ривароксабан проти варфарину	1–30	1,18 (1,05–1,33)
	31–60	1,79 (1,51–2,11)
	61+	1,43 (1,28–1,59)
Апіксабан проти варфарину	1–30	0,48 (0,40–0,58)
	31–60	0,62 (0,48–0,81)
	61+	0,49 (0,40–0,61)
НОАК проти НОАК		
Ривароксабан проти дабігатрану	1–30	1,30 (1,12–1,50)
	31–60	1,63 (1,32–2,01)
	61	1,23 (1,08–1,40)
Ривароксабан проти апіксабану	1–30	2,45 (2,03–2,96)
	31–60	2,87 (2,19–3,76)
	61+	2,89 (2,34–3,57)
Дабігатран проти апіксабану	1–30	1,89 (1,54–2,30)
	31–60	1,76 (1,31–2,37)
	61+	2,36 (1,89–2,94)
Масивна шлунково-кишкова кровотеча		
НОАК проти варфарину		
Дабігатран проти варфарину	1–30	0,98 (0,85–1,14)
	31–60	1,19 (0,94–1,49)
	61+	1,35 (1,17–1,55)
Ривароксабан проти варфарину	1–30	1,24 (1,09–1,40)
	31–60	1,87 (1,56–2,25)
	61+	1,57 (1,39–1,77)
Апіксабан проти варфарину	1–30	0,50 (0,41–0,61)
	31–60	0,57 (0,42–0,77)
	61+	0,52 (0,41–0,66)
НОАК проти НОАК		
Ривароксабан проти дабігатрану	1–30	1,26 (1,08–1,47)
	31–60	1,58 (1,26–1,99)
	61	1,16 (1,01–1,34)
Ривароксабан проти апіксабану	1–30	2,50 (2,03–3,07)
	31–60	3,30 (2,42–4,51)
	61+	3,01 (2,38–3,81)
Дабігатран проти апіксабану	1–30	1,99 (1,60–2,47)
	31–60	2,09 (1,49–2,93)
	61+	2,59 (2,03–3,30)

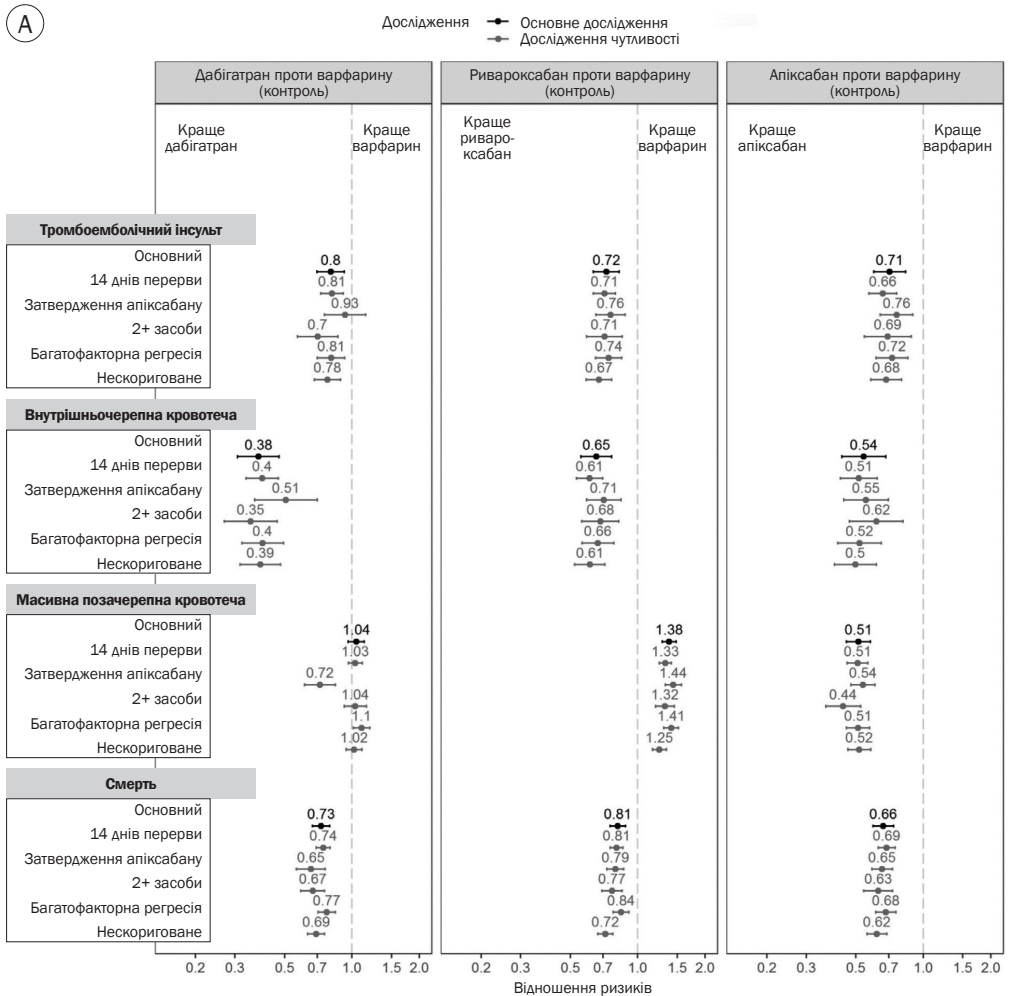


Рисунок 2. Відношення ризиків (95 % ДІ) для тромбоемболічного інсульту, внутрішньочерепної кровотечі, масивної позачерепної кровотечі та смерті з будь-якої причини в дослідженнях чутливості в осіб похилого віку з неклапанною фібриляцією передсердь, які отримували варфарин, дабігатран, ривароксабан або апіксабан. До умов проведеного дослідження чутливості належали припущення 14-денна перерва, обмеження для пацієнтів, які розпочали терапію антикоагулянтами після дати затвердження апіксабану, обмеження для пацієнтів, які отримували 2 або більше досліджуваних препаратів, багатофакторна регресія Кокса та грубий (нескоригований) аналіз: А – кожний з НОАК проти варфарину; В – НОАК проти НОАК

В

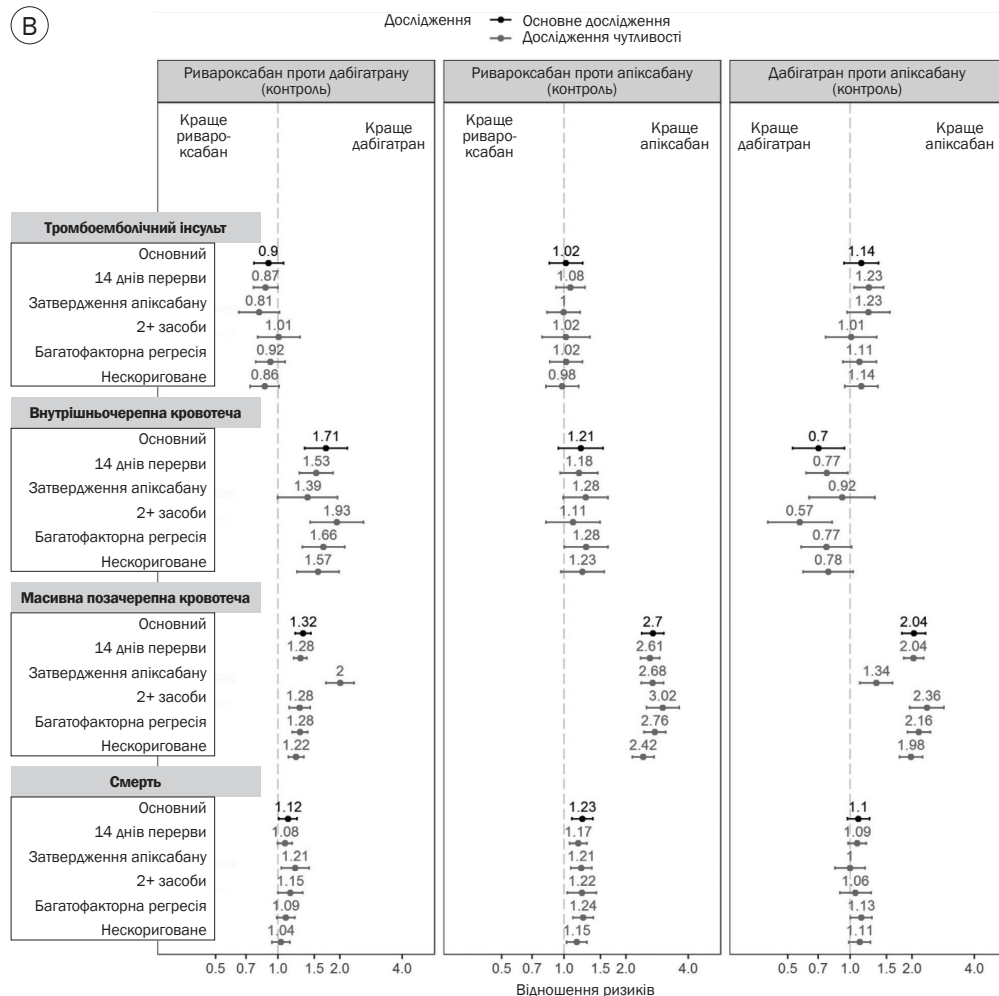


Рисунок 2. Відношення ризиків (95 % ДІ) для тромбоемболічного інсульту, внутрішньочерепної кровотечі, масивної позачерепної кровотечі та смерті з будь-якої причини в дослідженнях чутливості в осіб похилого віку з неклапанною фібриляцією передсердь, які отримували варфарин, дабігатран, ривароксабан або апіксабан. До умов проведеного дослідження чутливості належали припустима 14-денна перерва, обмеження для пацієнтів, які розпочали терапію антикоагулянтами після дати затвердження апіксабану, обмеження для пацієнтів, які отримували 2 або більше досліджуваних препаратів, багатфакторна регресія Кокса та грубий (нескоригований) аналіз: А – кожний з НОАК проти варфарину; В – НОАК проти НОАК

Таблиця 8. Відмінності скоригованої частоти на 1000 людино-років лікування кожним з НОАК і варфарину та кожним з НОАК і кожного НОАК

Препарат	Тромбоемболічний інсульт	Внутрішньочерепна кровотеча	Масивна позачерепна кровотеча	Смерть
НОАК проти варфарину				
Дабігатран проти варфарину	-2,2 (-3,5; -0,8)	-5,3 (-6,2; -4,3)	1,0 (-1,2; 3,2)	-8,2 (-10,3; -6,1)
Ривароксабан проти варфарину	-3,1 (-4,3; -1,9)	-3,0 (-4,0; -1,9)	9,6 (7,4; 11,8)	-5,9 (-7,9; -3,9)
Апіксабан проти варфарину	-2,4 (-3,9; -0,9)	-3,8 (-4,9; -2,6)	-11,3 (-13,3; -9,3)	-8,7 (-11,0; -6,4)
НОАК проти НОАК				
Ривароксабан проти дабігатрану	-1,0 (-2,3; 0,4)	2,3 (1,3; 3,3)	8,6 (5,9; 11,2)	2,3 (0,1; 4,5)
Ривароксабан проти апіксабану	-0,7 (-2,3; 0,8)	0,8 (-0,4; 2,0)	20,9 (18,4; 23,3)	2,8 (0,4; 5,3)
Дабігатран проти апіксабану	0,2 (-1,4; 1,9)	-1,5 (-2,7; -0,4)	12,3 (9,8; 14,7)	0,5 (-2,0; 3,1)

Таблиця 9. Скориговані ВР (95 % ДІ) для парних порівнянь кожного з НОАК із варфарином та кожного і НОАК з кожним НОАК з ретроспективних досліджень чутливості для внутрішньочерепної кровотечі (Міжнародний класифікатор хвороб десятої редакції, лише коди 430, 431, 432), будь-якої позачерепної кровотечі в стаціонарі та будь-якої шлунково-кишкової кровотечі в стаціонарі, порівняно з результатами первинних досліджень цих самих результатів

Препарат	Внутрішньочерепна кровотеча		Позачерепна кровотеча		Шлунково-кишкова кровотеча	
	Дослідження чутливості	Первинне дослідження	Дослідження чутливості	Первинне дослідження	Дослідження чутливості	Первинне дослідження
НОАК проти варфарину						
Дабігатран проти варфарину	0,39 (0,30-0,51)	0,38 (0,31-0,47)	1,05 (0,97-1,12)	1,04 (0,96-1,14)	1,23 (1,13-1,32)	1,16 (1,06-1,27)
Ривароксабан проти варфарину	0,73 (0,60-0,88)	0,65 (0,56-0,77)	1,34 (1,26-1,43)	1,38 (1,29-1,49)	1,48 (1,38-1,58)	1,48 (1,36-1,60)
Апіксабан проти варфарину	0,42 (0,31-0,59)	0,54 (0,43-0,68)	0,60 (0,54-0,66)	0,51 (0,45-0,58)	0,64 (0,57-0,71)	0,52 (0,45-0,60)
НОАК проти НОАК						
Ривароксабан проти дабігатрану	1,86 (1,38-2,50)	1,71 (1,35-2,17)	1,28 (1,19-1,38)	1,32 (1,21-1,45)	1,21 (1,11-1,31)	1,27 (1,16-1,40)
Ривароксабан проти апіксабану	1,71 (1,21-2,41)	1,21 (0,94-1,55)	2,25 (2,03-2,49)	2,70 (2,38-3,05)	2,32 (2,08-2,60)	2,83 (2,47-3,25)
Дабігатран проти апіксабану	0,92 (0,62-1,36)	0,70 (0,53-0,94)	1,75 (1,57-1,95)	2,04 (1,78-2,32)	1,92 (1,71-2,16)	2,23 (1,93-2,58)

А

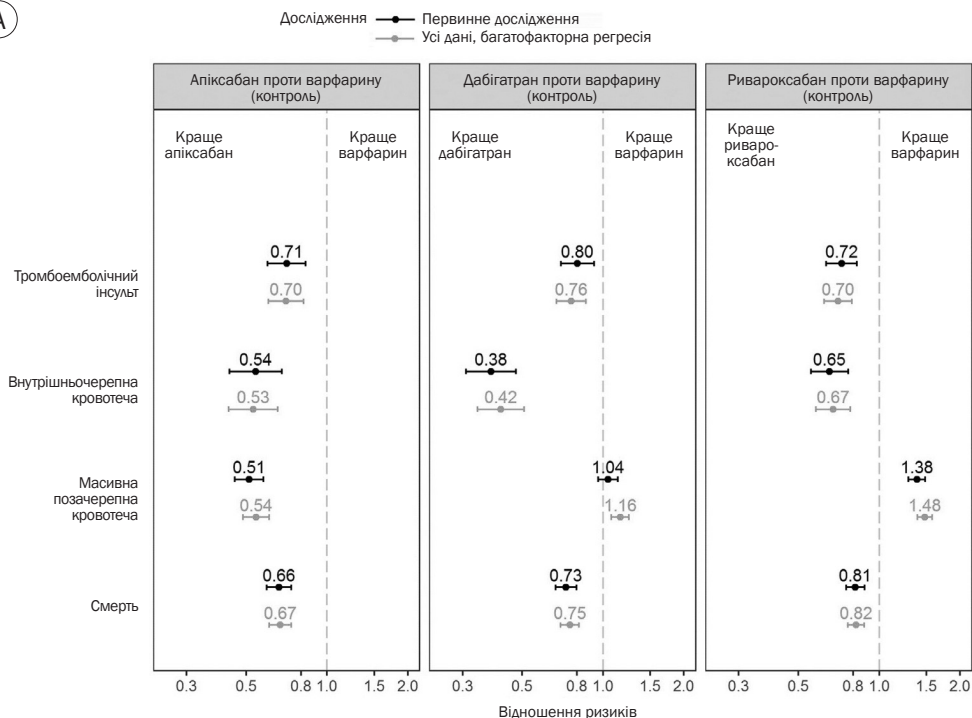


Рисунок 3. Відношення ризиків (95 % ДІ) для тромбоемболічного інсульту, внутрішньочерепної кровотечі, масивної позачерепної кровотечі та смерті з будь-якої причини з ретроспективного дослідження, до якого увійшли всі пацієнти, які відповідали критеріям та приймали варфарин, дабігатран, ривароксабан та апіксабан, у незваженій моделі багатфакторної регресії пропорційних ризиків Кокса: А – НОАК проти варфарину; В – НОАК проти НОАК

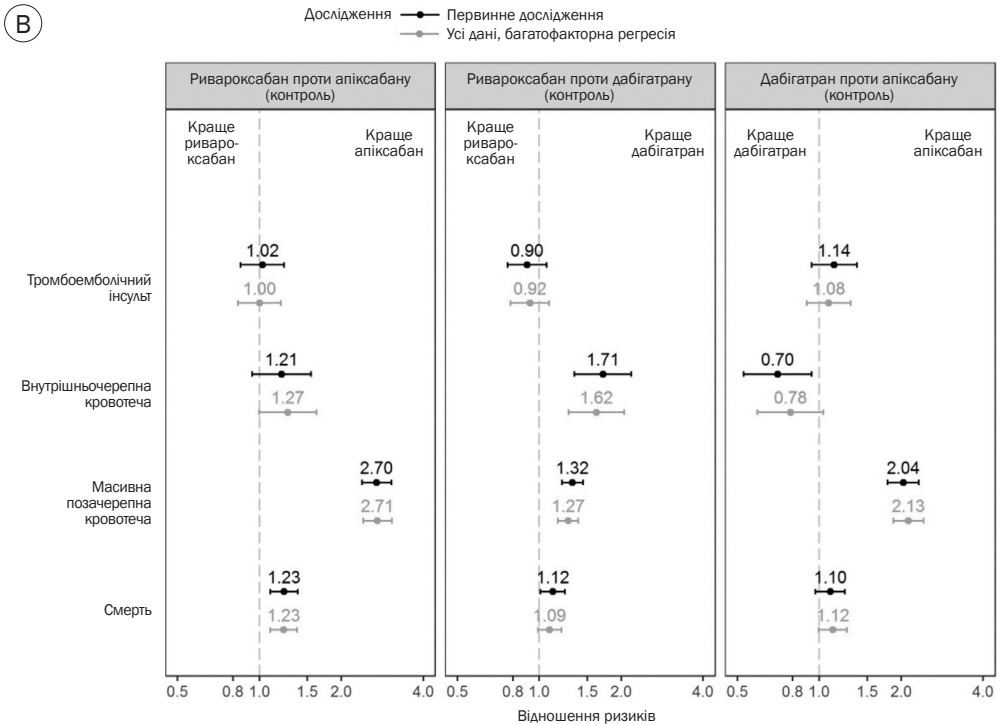


Рисунок 3. Відношення ризиків (95 % ДІ) для тромбоемболічного інсульту, внутрішньочерепної кровотечі, масивної позачерепної кровотечі та смерті з будь-якої причини з ретроспективного дослідження, до якого увійшли всі пацієнти, які відповідали критеріям та приймали варфарин, дабігатран, ривароксабан та апіксабан, у незваженій моделі багатфакторної регресії пропорційних ризиків Кокса: А – НОАК проти варфарину; В – НОАК проти НОАК